

ポスター  
(日本語)

5月20日(水)



P-001-1

## 伏見AFレジストリにおける脳卒中イベントの解析(1年データ)

<sup>1</sup>国立病院機構 京都医療センター 神経内科, <sup>2</sup>国立病院機構 京都医療センター 脳神経外科, <sup>3</sup>国立病院機構 京都医療センター 循環器内科  
 ○安田 謙<sup>1</sup>, 中村道三<sup>1</sup>, 齊ノ内信<sup>1</sup>, 後藤昌広<sup>1</sup>, 河原崎知<sup>2</sup>, 川端康弘<sup>2</sup>, 村瀬永子<sup>1</sup>, 大谷 良<sup>1</sup>, 青木友和<sup>2</sup>, 福田俊一<sup>2</sup>, 塚原徹也<sup>2</sup>, 赤尾昌治<sup>3</sup>

【目的】心房細動は脳梗塞の重大なリスクファクターである。伏見AFレジストリは、伏見区を中心とした京都南部地域における心房細動患者を全例登録し、患者背景や治療の実態調査、予後追跡を行う前向き観察研究で、心原性脳塞栓症をできる限り減らすことを最終目標とする。【方法】伏見区は、総人口283,000人を擁する京都市内最大の行政区であり、我が国の典型的な都市型人口構成を有する。選択基準は心房細動が、12誘導心電図・ホルター心電図で一度でも同定された患者とし、除外基準は設けなかった。参加施設は77施設で、その内訳は循環器センター施設が2施設、400床以下の中小規模病院が10施設、診療所が65施設であった。今回2011年3月から2012年10月末までに登録された患者3,282例(伏見区総人口の約1.3%)のうち、1年フォローを完了した2,914例(フォロー率88.8%)を解析対象とした。【結果】平均年齢 73.9±10.8歳、男性 1,739人(59.7%)、女性 1,175人(40.3%)、平均CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>スコア 2.07±1.34であった。登録から1年間の観察の結果、脳卒中を起こした患者は2,914例中、75例(2.57%)で、虚血性脳卒中は66例(2.26%)、出血性脳卒中は9例(0.31%)であった。その内訳は、脳梗塞65例、一過性脳虚血発作1例、脳出血8例、クモ膜下出血1例であった。【結論】伏見AFレジストリでの平均年齢がRELYやARISTOTLEなどの新規経口抗凝薬の第Ⅲ相試験と比較し高い傾向にあったことは、臨床研究と観察研究での母集団の違いによるものと考えられ、本研究はより臨床の現場での患者層に近いものと考えられた。今回は1年のフォローを完了した症例での中間解析であるが、今後さらに症例が累積し1年間の期間が長くなるとともにより詳細な解析を予定している。

P-001-2

## 佐賀県西部における急性期脳梗塞の年代別病型分類 -BADとESUSを含めて-

<sup>1</sup>伊万里有田共立病院 神経内科, <sup>2</sup>伊万里有田共立病院 脳神経外科  
 ○後藤公文<sup>1</sup>, 田中達也<sup>2</sup>, 内山 拓<sup>2</sup>, 桃崎宣明<sup>2</sup>

【目的】当院で加療した急性期脳梗塞の年代別病型分類を行い、各病型の病態と年代ごとの特徴を検討する。【対象と方法】対象は2012年3月から2014年2月までに、発症5日以内に当院に入院した脳梗塞症例連続314例(男 163例; 平均年齢 72.5歳、女 151例; 80.8歳)。症例を64歳以下(A群)、65歳以上74歳以下(B群)、75歳以上84歳以下(C群)、85歳以上(D群)、65歳以上全て(E群)とし、脳梗塞の病型をTOAST分類に準じてLarge-artery atherosclerosis (L)、Cardioembolism (C)、Small-artery occlusion (S)、Other determined etiology (O)、Undetermined etiology (U)に分類した。Branch atheromatous diseaseと診断された症例はTOAST分類から独立してBAD (Ba)とした。上記分類の他にEmbollic strokes of undetermined sourceに合致する症例をESUS (Es)とした。【結果】χ<sup>2</sup>検定で有意差を示した群は以下であった。1. 全体: LではC、D、E群がA群に比し低値。CではC群がB群に、D群がA、B群に比し高値。SではD群がA、B、C群に比し低値。OではC、D群がB群に比し低値。BaではD群がB群に比し高値。Esでは年代毎に頻度が上昇しD群がA群に比し高値。2. 男性: LではC群がA群に比し低値。CではD群がB群に比し高値。SではD群がB群に比し低値。BaではD群がA群に比し高値。3. 女性: LではD群がC群に比し低値。CではC、D、E群がA群に比し高値。SではD群がB群に比し低値。【考察・結論】Cは高年代で頻度が高く、女性にその傾向が目立つ。動脈硬化が主因と考えられるLとSは高年代で頻度が低下する。Baは高年代での頻度が高くL、Sと異なる傾向を示した。Baには動脈硬化の他の因子も関与している可能性があるとされた。Esは全体では高年代ほど頻度が上昇しCと類似していた。佐賀県西部における脳梗塞再発予防は高年代ほど抗凝薬療法が重要になると考えた。

P-001-3

## 脳卒中地域連携パスからみた急性期脳卒中患者の日常生活動作と認知機能の変動について

愛知医科大学 神経内科・脳卒中センター  
 ○泉 雅之, 桑原千秋, 湯浅知子, 安本明弘, 中島康直, 安藤宏明, 田口宗太郎, 比嘉智子, 角田由華, 藤掛彰史, 福岡敬見, 徳井啓介, 丹羽淳一, 中尾直樹, 道勇 学

【目的】当院では、2008年10月より脳卒中地域連携パスを運用している。今回、パスを運用した急性期脳卒中患者の日常生活動作 (ADL) と認知機能の変動を検討した。【方法】2008年10月から2014年9月までの過去6年間に、当院に入院して脳卒中連携パスを運用し、連携している回復期リハビリテーション病院 (リハ病院) 退院時までの経過報告書を回収できた症例のうち、パス離脱例やADLと認知機能の評価に必要な項目の記載不備例を除いた142例 (男性79例、女性63例、年齢45~95歳、平均74.4±10.7歳) を対象とした。評価には、modified Rankin Scale (mRS)、機能的自立度評価法 (FIM)、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) を用いた。そして、当院からリハ病院に転院時と退院時のmRS、FIM、HDS-Rの変動を検討した。さらに、リハ病院の転院 (自宅、施設、転院) との関連性についても解析を加えた。【結果】脳卒中の内訳は、脳梗塞101例 (アテローム血栓性65例、心原性26例、ラクナ8例、その他2例)、脳出血41例であった。リハ病院に転院時と退院時のmRSの平均は、各々3.5±1.0、3.0±1.0、FIMの平均は、各々73.8±28.3、89.6±30.8、HDS-Rの平均は、各々19.1±7.7、21.1±7.8と改善を認めた。また、転院は自宅96例、施設37例、転院9例であったが、転院が自宅の退院時mRSは、施設や転院よりも有意に低値 (p<0.01) であり、FIMとHDS-Rは有意に高値 (p<0.01) であった。なお、リハ病院退院時のmRSを、転院時より1以上改善した群 (69例)、不変群 (54例)、1以上悪化した群 (19例) の3群に分けると、改善群の退院時FIMとHDS-Rは不変群や悪化群よりも有意に高値 (p<0.01) であった。【結論】当院の脳卒中地域連携パスを運用して、急性期脳卒中患者をリハ病院に連携することにより、日常生活動作と認知機能の改善が期待されることが確認された。

P-001-4

## 自由行動下血圧および糖尿病は地域住民の認知機能低下に関係する

山形大学医学部 第三内科  
 ○猪狩龍佑, 和田 学, 山口佳剛, 高橋賛美, 佐藤裕康, 丹治治子, 小山信吾, 荒若繁樹, 川並 透, 加藤丈夫

【目的】生活習慣病と地域住民の認知機能低下との関係について、自由行動下血圧測定 (ABPM)、糖負荷試験および脳MRIによる詳細な縦断研究はなされていない。【方法】山形県S市の70-72歳の住民210名を対象に、血液・生化学検査、糖負荷試験、ABPM、脳MRI、頸部血管超音波検査、MMSEを行い、その4年後に脳MRIとMMSEを再検査した。2回目のMMSEで3点以上の低下を認知機能低下と定義した。【結果】縦断研究において188名のデータ解析が可能であった。認知機能低下群においては、収縮期血圧値 (日中および24時間平均血圧) が高値であり、また、糖尿病の頻度が高かった。ロジスティック回帰分析では24時間収縮期血圧 (平均値) は交絡因子で補正しても、認知機能低下の有意な危険因子であった。また、初回MRI施行時にすでに小血管病変を認めた157名では糖尿病および日中収縮期血圧 (平均値) が認知機能低下の独立した危険因子であった。【結論】今回の研究から、すでに小血管病変が存在する地域の高齢者において、糖尿病および日中収縮期血圧 (平均値) が認知機能低下の独立した危険因子と考えられた。近年、糖尿病患者における臓器障害や死亡に関係して、血圧変動など自由行動下血圧による血圧管理の重要性が指摘されている。小血管病変を認める地域の高齢者においても、高血圧および糖尿病が将来の認知機能低下に密接に関係しているものと考えられ、生活習慣病による臓器障害を知る上で、脳MRIと同様にABPMによる血圧評価が重要であると考えられた。

P-001-5

## 住所不定患者における脳卒中の特徴

<sup>1</sup>東京都済生会中央病院 総合診療内科, <sup>2</sup>東京都済生会中央病院 神経内科  
 ○荒川千晶<sup>1</sup>, 関根真悠<sup>1</sup>, 足立智英<sup>1</sup>, 杉村勇輔<sup>2</sup>, 山田 哲<sup>2</sup>, 此枝史恵<sup>2</sup>, 星野晴彦<sup>2</sup>, 高木 誠<sup>2</sup>

【目的】当院は東京都より住所不定者の医療を委託されており、脳卒中に罹患した住所不定者を診察する機会が多い。住所不定者は病院受診も少なく、動脈硬化危険因子を放置していることも多い。また、脳卒中を発症してから受診するまでに時間がかかることも多く、急性期治療を受けられないことも少なくない。住所不定者の脳卒中の特徴を検討することが目的である。【方法】2012年1月より2013年12月までに当院N棟 (住所不定者対象病棟) に入院した脳卒中連続20症例を後ろ向きに検討した。対照として2013年1月から2013年12月に一般病棟に脳卒中で入院した連続271例も検討した。【結果】平均年齢は69.5歳、全例男性であった。来院前の居住場所は路上8例、アパート4例、簡易宿泊所3例、寮3例であった。来院方法は救急車11例、独歩3例、当院もしくは他院に他疾患で入院中の発症5例であった。入院中発症を除いた15例で、発症から1日以内に来院した症例は1例のみであった。脳卒中の内訳は脳梗塞17例、脳出血3例であり、脳梗塞の病型はアテローム血栓性梗塞7例、心原性脳塞栓症3例、ラクナ梗塞3例であった。高血圧、糖尿病、脂質異常症を有しているも未治療の症例が多く、喫煙は10例で認められた。アテローム血栓性梗塞7例において、責任血管は中大脳動脈4例、頭蓋内頸動脈1例、頭蓋外内頸動脈2例であった。退院時mRSは0-2が8例、3-6が12例であった。退院先として回復期リハビリテーション病院に転院したのは5例のみであり、そのうち4例は山梨県の病院であった。【結論】住所不定者の脳卒中は脳梗塞が多く、脳梗塞の病型としてアテローム血栓性梗塞が多かった。一般病棟入院患者と比して狭窄血管は中大脳動脈狭窄が多かった。動脈硬化危険因子は未治療であることが多く、喫煙も高率に認められた。退院に際し回復期リハビリテーション病院への転院は困難であり、転院可能となった場合にも都外の病院になることが多かった。

P-002-1

## 取り下げ演題

P-002-2

## 脳梗塞患者における尿酸値の検討(第二報)

<sup>1</sup>平塚共済病院 神経内科, <sup>2</sup>横浜大 神経内科  
○山本良史<sup>1</sup>, 土橋裕<sup>1</sup>, 菅原恵梨子<sup>1</sup>, 桃尾隆之<sup>1</sup>, 田中章景<sup>2</sup>

【目的】 昨年の本会で脳梗塞患者375例で、心房細動(af)のある患者では有意に尿酸値が高いと報告したが、尿酸値(HUA)がafの独立した危険因子かどうかは未検討であった。HUAは心血管イベントやaf発症の危険因子と考えられているが、一方で尿酸値には性差があることが知られている。このことから、性差に注目し、これらの関係は男性に認めず、女性にのみ認めたとする報告もある。今回はHUAがafの独立した危険因子かどうか、性差がどう関わるかを検討することを目的とした。

【方法】 2012年7月から2014年6月までに入院した脳梗塞患者499例のうち、尿酸値が測定されていない14例を除いた、485(男278)例を対象とし、入院時の尿酸値と、入院時Dダイマー、入院時NIHSS、退院時mRS、入院時Cre値、af有無との関連について、全体・男性群・女性群の3グループで各々検討を行った。また、af有無(有137例)に影響する因子の検討として、年齢、Cre値、尿酸値、既往(HT/HL/DM)を用いて、全体・男性群・女性群の3グループで各々多変量解析を行った。

【結果】 女性と比べて、有意に男性で尿酸値が高かった。尿酸値とDダイマー、NIHSS、mRSはいずれも相関を認めなかった。尿酸値とCreは全体と女性においては有意な正の相関を示した。afの有無で検討すると、全体および男性では年齢と尿酸値がafあり群で有意に高値であった。一方女性においては、afあり群で有意に年齢とCre値が高値であった。多変量解析で全体および男性では、年齢と尿酸値が独立してaf有無に影響していたが、女性では年齢のみが影響していた。

【結論】 脳梗塞患者において、尿酸値は重症度や予後には関連しない。脳梗塞発症者の後ろ向きな検討ではあるが、尿酸値は男性においてafの独立した危険因子であり、女性ではその関係は認めず、既報とは異なっていた。既報通り女性のHUAがaf発症の危険因子であるならば、HUAはafを発症しても脳梗塞を起こしにくいのかもかもしれない。

P-002-3

## 心アミロイドーシスにおける虚血性脳血管障害の危険因子についての検討

<sup>1</sup>信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, <sup>2</sup>長野市民病院 神経内科, <sup>3</sup>諏訪赤十字病院 神経内科, <sup>4</sup>信州大学 バイオメディカル研究所  
○道傳 整<sup>1</sup>, 中川道隆<sup>2</sup>, 中村勝哉<sup>1</sup>, 安出卓司<sup>3</sup>, 東城加奈<sup>1</sup>, 関島良樹<sup>1,4</sup>, 池田修一<sup>1,4</sup>

【背景】 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) や老人性全身性アミロイドーシス (SSA) による心アミロイドーシスでは、伝導障害や左室拡張障害に起因する心不全を伴う。【目的】 心アミロイドーシスに着目し、FAPおよびSSAにおける脳梗塞の危険因子を明らかにする。【方法】 FAP患者の診療録を調査し、脳梗塞および一過性脳虚血発作 (TIA) を認めた脳卒中合併群 (S群) と、対照群として2013年6月～2014年6月に当科入院歴があり、かつ虚血性脳血管障害を認めなかった脳卒中非合併群 (N群) を抽出した。SSAにおいてはSSAで診断確定した20例を虚血性脳血管障害の有無でS群とN群に分類した。FAP, SSAそれぞれ両群間で年齢、罹病期間、脳卒中病型、心電図・心エコー所見、99mTc-ピロリドリン酸心筋シンチグラフィでの集積の有無、心房細動の合併率、ペースメーカー植込み率、血漿BNP値を比較した。【結果】 FAPはS群5例 (心原性脳塞栓症3例, TIA 1例, ラクナ梗塞1例) とN群41例, SSAはS群5例 (心原性脳塞栓症3例, TIA 1例, 病型不明の脳梗塞1例) とN群15例が対象となった。FAPにおいて年齢、左房径、BNP、ペースメーカー植込み率は有意にS群で高く、左室駆出率 (EF) はS群で有意に低かった ( $p < 0.05$ )。SSAにおいて年齢、左房径は有意にS群で高く、EFはS群で有意に低かった ( $p < 0.05$ )。SSAでのBNPはS群、N群とも同程度に高値であった ( $257 \pm 135 \text{ pg/ml}$  vs  $282 \pm 223 \text{ pg/ml}$ )。また、FAPとSSAを比較するとSSAはFAPより高齢で心房細動合併率が高く、強い左室拡張障害を伴う心機能低下を認めた ( $p < 0.05$ )。【結論】 高齢で左房径拡大、EF低下を認める心アミロイドーシス患者は脳塞栓症の高リスク群である。SSAは高齢発症で心不全や心原性脳塞栓症を契機に初診となる可能性があるため、注意が必要である。

P-002-4

## 佐渡島における脳血管障害の危険因子についての検討—PROST研究から—

<sup>1</sup>新潟大学医歯学総合病院 神経内科, <sup>2</sup>新潟大学医歯学系臓器連関研究センター, <sup>3</sup>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, <sup>4</sup>新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野  
○赤岩靖久<sup>1</sup>, 横関明男<sup>2</sup>, 小野寺理<sup>3</sup>, 西澤正豊<sup>4</sup>

【目的】 近年の超高齢化社会に伴い脳血管障害は増加しており、死亡率こそ低下はしてきているが、肺炎などの併発による入院治療、日常生活動作(ADL)の低下や認知症に対する介護などで、社会的な損失は大きい。全国平均よりもさらに高齢化が進んでいる新潟県佐渡市をフィールドとした疫学研究をもとに、脳血管障害の危険因子について検討する。

【方法】 佐渡島における「疲たきりゼロを目指した多面的オミックス疫学研究: Project in Sado for Total Health (PROST)」に2008年6月から2014年11月までに登録された2395例 (男性1277名, 登録時平均年齢68.7歳) を対象とした。臨床項目として、年齢・性・身長・体重・血圧、高血圧・糖尿病・脂質異常症・心血管障害・腎機能障害の既往と治療歴、血糖・血中脂質・クレアチニン・ハマトクリット値などの血液検査、喫煙・飲酒歴・食事運動内容、頭部MRI画像での白質病変の容積などを検討した。【結果】 平均観察期間は939.9日であった。死亡は104例で、脳血管障害が直接死因であったものは6例であった。観察期間内の心臓血管イベントは39例に認められ、脳梗塞17例、脳出血9例、くも膜下出血3例、心疾患12例であった。死亡した群では、心筋梗塞の既往 ( $p < 0.001$ )、骨折の既往 ( $p < 0.007$ )、心イベントの発症 ( $p < 0.001$ )、脳血管障害の発症 ( $p < 0.001$ ) が有意に多かった。また、脳血管障害を発症した群では、脳血管障害の既往 ( $p = 0.035$ )、高血圧の既往 ( $p = 0.047$ ) が有意に多かった。

【結論】 今回の我々の検討では、脳血管障害が直接の死因にはならないものの、その発症が死亡に強く結びついていることが改めて確認できた。また、骨折などのADLの低下も重要な因子であることが認められた。脳血管障害は、再発も多く更なるADLの低下と死亡につながるため、高血圧治療を含めた発症予防が重要である。脳血管障害予防のための治療戦略の確立に向けた今後の検討が必要であると考えられた。

P-002-5

## 脳梗塞/TIA症例における総ホモシステインの検討

豊見城中央病院 神経内科  
○長谷川樹里, 西平 靖, 遠藤一博

【目的】 高ホモシステイン血症は、脳梗塞の独立した危険因子で全ての病型での関連性が報告されている。また、他の動脈硬化性疾患の危険因子とも言われている。本報告は脳梗塞/TIA症例における高ホモシステイン血症と他の動脈硬化性疾患の合併との関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】 対象は、平成23年4月1日から平成26年11月までに脳梗塞/TIAで入院し当科で関与した466例のうち、総ホモシステインを測定した444例とした。研究デザインは後ろ向き観察研究とし、(1)患者背景に関する項目: 年齢、性別、脳梗塞の病型、高血圧・脂質異常症・糖尿病・CKD・喫煙歴・飲酒歴の有無、(2)合併症に関する項目: 頸動脈エコー検査でのプラークスコア(以下PS)(0~5、または5.1以上)、閉塞性動脈硬化症(以下PAD)(ABI  $\leq 0.9$  または ABI  $> 0.9$ )の有無、虚血性心疾患(CAGで有意狭窄75%以上、運動・薬剤負荷心筋シンチのいずれか陽性、または過去の冠動脈疾患治療歴)の有無、脳MRIのT2\*強調像における微小出血の有無(0~4個、または5個以上)を診療録より調査した。統計学的分析は、総ホモシステイン低値群 ( $\leq 13.5 \text{ nmol/mL}$ ) と高値群 ( $> 13.5 \text{ nmol/mL}$ ) の2群に分類し、カイ二乗検定を用いて比較した。

【結果】 総ホモシステイン低値群は303例(男性176例、女性127例)、高値群は141例(男性89例、女性52例)であった。総ホモシステイン低値群と比較して高値群は、PSが高値の割合(47.9% vs 62.7%,  $p = 0.0047$ )が高く、PADの合併の割合(9.9% vs 23.1%,  $p = 0.0003$ )が高く、虚血性心疾患の割合(12.7% vs 24.8%,  $p = 0.0014$ )も高かった。脳の微小出血の有無に差は認められなかった。

【結論】 脳梗塞/TIAにおける高ホモシステイン血症が、頸動脈の中等度以上の動脈硬化、PAD、虚血性心疾患の合併に有意に関連があると考えられた。

P-003-1

## 高感度CRPと無症候性脳病変、認知機能との関連

<sup>1</sup>島根大学 神経内科, <sup>2</sup>島根大学 臨床検査医学  
○三浦真悟<sup>1</sup>, 中川知憲<sup>1</sup>, 高吉幸幸<sup>1</sup>, 小黒浩明<sup>1</sup>, 長井 篤<sup>2</sup>, 山口修平<sup>1</sup>

## 目的

血管内皮での炎症反応は動脈硬化の進展に深く関わっていると考えられており、特に冠動脈疾患と炎症との関連に関しては、多くの報告がある。脳血管障害においては、頸動脈病変と大血管病変と炎症反応との関連性は示唆されているものの、小血管病変や白質障害との関連性はいまだに確立していない。そこで今回我々は、高感度CRPと無症候性脳病変(無症候性梗塞および微小出血、深部白質障害)との関連性を検討した。

## 方法

2007年1月から2014年3月にヘルスサイエンスセンター島根で脳ドックを受診した健康成人のうち、データが確認可能な519人(女性235人、男性284人、平均年齢63.5±10.3歳)を対象とした。高感度CRPは値により、3群( $< 0.03$ ,  $0.04 \sim 0.07$ ,  $> 0.08$ )に分類した。脳室周囲高信号および深部白質障害はMRIのFLAIR画像を用い、Fazekasの基準をもとに分類した。脳梗塞は3mm以上のT2高信号およびT1低信号病変とし、微小出血はT2画像を用いて評価した。認知機能は簡易式およびFrontal assessment battery (FAB)で評価し、やる気スコアおよびself-rating depression scale (SDS)を用いて、アパシーおよびうつ状態を評価した。

## 結果

単変量解析では、高感度CRP値が高い群では収縮期、拡張期とも血圧が高く ( $p = 0.004$  および  $p = 0.01$ )、喫煙者の割合が高かった ( $p < 0.001$ )。また高感度CRP値が高い群では、無症候性梗塞 ( $p = 0.02$ ) および微小出血 ( $p = 0.03$ ) の数も有意に多く、深部白質障害 ( $p = 0.04$ ) および脳室周囲高信号 ( $p = 0.04$ ) の程度は有意に高値であった。認知機能および情動機能に関しては有意差はなかった。ロジスティック解析では、高感度CRPは無症候性脳梗塞に対して独立して関連する因子であり、3群のうち最も低値群を基準とした場合、最も高値群のオッズ比は3.5 ( $p = 0.01$ ) であった。

## 結論

高感度CRPと無症候性脳梗塞との関連性が示唆された。

P-003-2

## 高感度CRPが急性期脳梗塞患者の予後に与える影響—Fukuoka Stroke Registry—

<sup>1</sup>九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学, <sup>2</sup>九州大学大学院医学研究院病態機能内科学  
○松尾 龍<sup>1</sup>, 鴨打正浩<sup>1</sup>, 脇坂義信<sup>2</sup>, 黒田淳哉<sup>2</sup>, 吾郷哲朗<sup>2</sup>, 北園孝成<sup>2</sup>

【背景と目的】 高感度CRP (high-sensitive C-reactive protein: hsCRP) は心血管病のリスクとされているが、急性期脳梗塞患者に及ぼす影響については不明である。本研究において、hsCRPが急性期脳梗塞患者の予後に及ぼす影響について検討した。

【対象と方法】 2007年6月から2014年5月までに脳卒中多施設共同登録研究であるFukuoka Stroke Registryに登録された脳卒中患者のうち、発症24時間以内来院、発症前自立、入院時hsCRPを測定した脳梗塞患者3653名を対象とした。hsCRP4分位 (Q1  $\leq 0.50$ ,  $0.51 < Q2 \leq 1.25$ ,  $1.25 < Q3 \leq 4.7$ ,  $Q4 > 4.7$ ) にしたがって患者を4群に分類した。入院中の神経症状改善 (退院時NIHSS0またはNIHSS4以上改善)、神経症状増悪 (退院時NIHSS2以上増加)、予後不良(3カ月後mRS  $\geq 3$ ) を目的変数として、ロジスティック回帰分析を用いて感染症などの交絡因子を調整した。

【結果】 hsCRPが高値になるにつれて、年齢は高く、NIHSSは高値であった。Q1群と比べQ4群では、神経症状改善の頻度は減るのに対し (多変量調整OR 0.77, 95% CI 0.63-0.95)、神経症状増悪リスク (多変量調整OR 1.70, 95% CI 1.28-2.26)、および予後不良リスクは増加した (多変量調整OR 2.05, 95% CI 1.55-2.70)。

【結論】 発症時のhsCRP高値は、発症後の神経症状の改善が乏しく、予後不良リスクとなる可能性が示唆された。

P-003-3

## 当院での脳梗塞病型診断におけるDダイマー・BNPの有用性に関する検討

亀田総合病院 神経内科

○藤澤恵津子, 徳本健太郎, 山本雄貴, 矢野 祖, 田島和江, 三戸部扶美, 片多史明, 佐藤 進, 柴山秀博, 福武敏夫

【目的】脳梗塞患者の病型診断においてDダイマー、BNPなどのバイオマーカーの有用性が示されている。Dダイマーは心原性脳塞栓と悪性腫瘍によるCryptogenic strokeで上昇しやすいとされている。また、BNPは心原性脳塞栓において他の病型と比較して高値となることが報告されている。当院でも同様の結果となるかを調べた。【方法】2013年1月1日-2013年12月31日の期間に入院した脳梗塞患者を対象に、Dダイマー値およびBNP値を後ろ向きに調査した。Dダイマー値およびBNP値は入院時に測定したものを使用した。【結果】脳梗塞入院患者は324例で、入院時にDダイマー値およびBNP値の両方が測定されていた症例を抽出した。両方を測定していた症例は185例(男性 111例, 女性 74例, 平均年齢 76.4歳)であり検討の対象とした。心原性脳塞栓 85例, アテローム血栓性脳梗塞 56例, ラクナ梗塞 21例, BAD 14例, トルソー症候群 5例となった。Dダイマーの平均値はそれぞれ3.57 μg/ml, 1.20 μg/ml, 0.95 μg/ml, 0.31 μg/ml, 15.84 μg/mlとなった。BNPの平均値はそれぞれ280.0pg/ml, 107.3 pg/ml, 91.9 pg/ml, 95.6 pg/ml, 133.7 pg/mlとなった。心原性脳塞栓ではDダイマー、BNP高値を認めた。またトルソー症候群でDダイマー高値を認めた。【結論】解析の結果は既報告と同様であり、Dダイマー・BNPは脳梗塞病型分類のバイオマーカーとして有用であると考えられた。

P-003-4

## 脳脊髄液タウ、Aβ42に対する脳梗塞の影響

金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)

○島 啓介, 篠原もえ子, 小野賢二郎, 中野博人, 山田正仁

【目的】我々は、進行性の認知機能障害を来し髄液総タウが高値のため、当初クワイフェルトヤコブ病を疑ったが、両側視床梗塞を認め、その後の経過が良好であったため血管性認知症と診断した症例を経験した。プリオン病において脳脊髄液(CSF)中のNSE (neuron specific enolase)、14-3-3蛋白、タウ蛋白が高値を示すのは、神経細胞の破壊により神経細胞からCSF中に遊離することを反映しているが、同様に細胞破壊がおこる脳血管障害におけるCSFマーカーについての報告は少ない。CSFマーカーが脳血管障害の影響をどの程度反映しているかを検討した。

【方法】2001年から2014年まで当科受診の虚血性脳血管障害で、CSF検査を施行した症例に対し、頭部MRI画像とCSF検査の結果を後ろ向きに検討した。CSFは総タウ、リン酸化タウ、Aβ42を測定した。

【結果】脳梗塞を発症した例で、CSF検査を施行した例は9例あり、その理由は認知症の原因の鑑別、炎症性疾患、髄膜炎の経過の評価するためであった。CSF総タウを測定した9例中7例が高値であった。脳梗塞患者で頭部MRI DWI画像を施行したのは8例あり、そのうち高信号病変を呈した5例全例でCSF総タウが高値を示し、DWI高信号病変のない2例は正常範囲内であった。高度の深部白質病変を認めた2例についてはCSF総タウが軽度の高値であった。CSF Aβ42、リン酸化タウには特記すべき特徴を見いだせなかった。

【結論】脳梗塞発症後比較的早期の症例はCSF総タウが高値である傾向があった。DWIで高信号病変がなくなった時期にCSF検査をすることで、脳梗塞の影響を除外できる可能性がある。

P-003-5

## 頸部血管エコーを用いた簡便な椎骨・脳底動脈の血管径予測

<sup>1</sup>熊本赤十字病院, <sup>2</sup>熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野○長尾洋一郎<sup>1,2</sup>, 中島 誠<sup>2</sup>, 三浦正智<sup>2</sup>, 藤本彰子<sup>2</sup>, 植田明彦<sup>2</sup>, 渡邊聖樹<sup>2</sup>, 安東由喜雄<sup>2</sup>

【目的】頭蓋内の椎骨・脳底動脈血管径の拡張は、心・血管イベントの予後に関連することが指摘されている。しかし頭蓋内血管径の測定にはCT angiographyやMR angiography, 血管造影検査などが必要である。より安価で簡便な頸部血管エコー検査の所見を用いることにより、頭蓋内椎骨・脳底動脈の血管径をどの程度正確に予測し得るかを検討した。

【方法】2013年4月から2014年8月までに入院した発症7日以内の急性期脳梗塞患者を対象とし、脳梗塞データベースを用いて診療録を用いて性、年齢、患者背景、臨床病型を含むデータを収集した。頸部血管エコーで測定した頸部椎骨動脈径と、MRAのMIP画像を用いて測定した頭蓋内椎骨動脈V4部分および脳底動脈の最大径の間の相関関係を検討した。

【結果】MRAと頸部血管エコーは46症例(男性 31例, 年齢 69 ± 14歳)で得られた。MRAにおける脳底動脈径は3.52 ± 0.51 mm, 頭蓋内椎骨動脈径は2.38 ± 0.56 mmであり、頸部血管エコーでの椎骨動脈径は3.62 ± 0.53 mmであった。頸部椎骨動脈径と同側頭蓋内椎骨動脈径との間には相関関係が認められた(右:  $\rho = 0.56, p < 0.001$ , 左:  $\rho = 0.50, p = 0.001$ )。また頸部椎骨動脈径の左右平均値と脳底動脈径との間には弱い相関が認められたが( $\rho = 0.37, p = 0.016$ )。脳底動脈径と頸部椎骨動脈径の間の血管径( $\rho = 0.31$ )や平均血流速度( $\rho = 0.05$ )との間には有意な相関は認められなかった。

【結論】頸部血管エコーで椎骨動脈血管径を測定することにより、頭蓋内椎骨動脈血管径をある程度予測することができたが、脳底動脈血管径の予測は困難であった。

P-004-1

## スタチン服用脳梗塞患者群のLDL変化率と血中Hcy値、葉酸、VitB12との関係について

東邦大学医療センター大橋病院 神経内科

○杉本英樹, 小林茉莉, 萩原 渉, 布施彰久, 佐々木美幸, 井上雅史, 今村友美, 北園久雄, 村田真由美, 紺野晋吾, 中堂浩志, 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が高値になると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。一方、独立した動脈硬化促進因子であるホモシステイン(Hcy)は早期より動脈硬化の進展度を反映するマーカーである。前回、ピタバスタチン(Pit)が早期より血小板活性化マーカーを改善することを報告し、動脈硬化の進展度に関係なく薬剤効果があることを報告した。今回、Pit服用によるLDL変化率により高値群・低値群に分け、各群の血中Hcy値、葉酸、VitB12との関係について検討を行った。

【方法】Pit服用の高コレステロール血症合併脳梗塞症25名(男性14名, 平均年齢64.8歳)を対象に、Pit投与前後の血清脂質を測定してLDL変化率を算定した。LDL変化率の高値群・低値群に分け、血中Hcy値、葉酸、VitB12との関係について検討を行った。

【結果】血清脂質(TC, HDL-C, TG, LDL-C, non HDL-C)はPit投与前後において有意な改善作用を示した。LDL変化率(中央値35.78)の低値群、すなわちLDL改善効果が良かった群では有意にHcy値が高く( $p < 0.05$ )、逆に葉酸は低い傾向がみられた。VitB12は差がなかった。

【結論】Hcy値はスタチン投与に影響されない独立した動脈硬化因子である。今回、脳梗塞再発リスクのより高いと考えられるHcy高値群において、葉酸が低い傾向がみられた。このことは、Hcy高値群においては、スタチン投与とともに葉酸を多く摂取するように指導することがHcy値を抑制して脳梗塞の再発を抑制する方向に導く可能性が考えられた。

P-004-2

## 脳卒中急性期の入院時血清Cペプチド値と入院中死亡との相関について

<sup>1</sup>新潟大学医学部総合病院 神経内科, <sup>2</sup>新潟大学医学部総合病院高次救命災害医療センター, <sup>3</sup>新潟大学脳研究所神経内科○二宮 格<sup>1</sup>, 赤岩靖久<sup>1</sup>, 上村昌寛<sup>2</sup>, 下畑享良<sup>3</sup>, 西澤正豊<sup>3</sup>

【目的】Cペプチドはプロインスリンから生成される代謝産物であり長らく生理活性をもたないと考えられてきたが、近年種々の免疫応答への作用や動脈硬化に対する作用が明らかにされつつある。入院時の血清Cペプチド値と脳卒中急性期患者の予後に関して検討した報告は今までにない。今回、我々は脳卒中急性期患者における、入院時血清Cペプチド値と予後の関連を検討した。

【方法】2012年1月1日から2014年3月31日に当科に入院した急性期脳卒中患者181名(虚血性脳卒中 133名, 出血性脳卒中48名, 男性103名, 平均年齢71歳)を対象とした。入院時血清Cペプチド値が3.7 ng/dl以上を高値群, 3.7 ng/dl未満を通常群として、それぞれ、NIHSS, mRS, 血液検査所見などについて検討した。

【結果】高値群は63名(男性37名, 平均年齢70歳)、通常群は118名(男性66名, 平均年齢72歳)であった。高値群は、通常群に比べて、入院時平均血糖値(高値群155 mg/dl vs 通常群126 mg/dl,  $P < 0.01$ )と入院時平均血清クレアチニン値(高値群1.82 mg/dl vs 通常群0.76 mg/dl,  $P < 0.01$ )が有意に高く、推算糸球体濾過量(高値群54.4 ml/min/1.73m<sup>2</sup> vs 通常群76.3 ml/min/1.73m<sup>2</sup>,  $P < 0.01$ )が有意に低かった。また、高値群においては退院時(mRS6)高値群12名(19%) vs 低値群9名(8%),  $P = 0.029$ の割合が有意に高かった。

【結論】脳卒中急性期において、血清Cペプチド値が3.7 ng/dl以上であることは入院中死亡の新たな危険因子である可能性が示唆された。血清Cペプチド値を是正することが脳卒中の予後の改善につながるかどうか、今後さらなる臨床研究が期待される。

P-004-3

## 発症前糖尿病治療と脳梗塞急性期の予後について

<sup>1</sup>順天堂大学医学部 脳神経内科, <sup>2</sup>順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科○栗田尚英<sup>1</sup>, 田中亮太<sup>1</sup>, 山城一雄<sup>1</sup>, 上野祐司<sup>1</sup>, 島田佳明<sup>1</sup>, 黒木卓馬<sup>1</sup>, 平健一郎<sup>1</sup>, 卜部貴夫<sup>2</sup>, 服部信孝<sup>1</sup>

【目的】糖尿病や入院時の高血糖は脳梗塞急性期予後の不良因子である。発症前糖尿病治療の有無や治療内容が急性期予後に与える影響について明らかにする。

【方法】2011年3月～9月まで順天堂医院に入院加療を受けた急性期脳梗塞、TIA症例124例について検討。脳動脈解離7例, 活動性悪性腫瘍合併6例, 膠原病合併1例, その他3例を除いた107例を解析。入院時NIHSS, 退院時mRS, 神経症候悪化(END), 入院中の再発(RS)を検討した。【結果】糖尿病合併例(DM群36例), 非合併例(non-DM群71例)を比較した。DM群はnon-DM群に比しHbA1c(7.2 ± 1.2 vs 5.8 ± 0.37,  $p < 0.0001$ )、入院時血糖値(160.6 ± 51.5 vs 111.5 ± 24.5,  $p < 0.001$ )が有意に高値を示した。入院時NIHSS, 退院時mRSは両群間で差は認めなかったが、ENDはDM群で有意に多く(16.7% vs 1.4%,  $p = 0.003$ )。入院中の再発もDM群が多かった(11.1% vs 4.2%,  $p = 0.17$ )。次にDM群36例を発症前糖尿病治療別に急性期予後を比較した。インスリン治療群(I群:8例), 非インスリン治療群(non-I群:22例), DPP-4阻害剤 or Pogliptazone治療群(DP群:8例), 未治療群(M群:5例)に分けて解析した。HbA1c, 入院時血糖値はM群が最も高値を示したが、ENDやRSは各群間での差は認めなかった。【考察】急性期脳梗塞 or TIAでは糖尿病の合併が急性期予後不良因子であった。一方で発症前糖尿病治療は急性期予後に影響していなかった。今後症例を増やし詳細な検討を行う。

P-004-4

## 急性期脳卒中患者における基礎代謝エネルギー量の検討

愛知医科大学病院 神経内科

○藤掛彰史, 丹羽淳一, 泉 雅之, 道勇 学

【目的】急性期脳卒中患者における、基礎代謝エネルギー量(BEE)が脳梗塞の重症度により、どのように変化するかを検討した。

【方法】新規発症脳卒中患者28例について、呼吸ガス分析装置(FIT-2000)を用いて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、その比を検査した(%Pred)。脳卒中の重症度をNIHSS, mRSで評価した。MCA領域の梗塞については、ASPECTS-DWI(AD)11点法での評価も行った。それらの指標と、BEE, %Pred, JCSとの相関について検討を行った。【結果】以前の検討通り、%PredとmRSについてSpearmanの順位相関を用いて検討した所、負の相関を認めた。内訳をみると、mRS1~3の患者では、%Predが高値である例(109~136±12.2%)が多く、mRS4~5の患者では差が少ない傾向(69~112±16.2%)であった。症例数は11例ではあるが、%PredとADにおいても $r=0.559$ ,  $p=0.08$ と相関を認めた。%PredとJCSについても検討を行ったが $r=-0.159$ ,  $p=0.42$ と相関を認めなかった。【結論】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)ような傾向を認めた。またADとの相関を認めた事から、重症度が高い症例では、脳活動の低下がBEEを低下させている可能性を考え、JCSとの相関を検討したが相関は認めなかった。この事は患者の離床状況やリハビリ強度が一日の必要カロリーに大きな影響を与えていることを示唆していると考えた。

P-004-5

## 心原性脳塞栓症の急性期再発に関する検討

東京慈恵会医科大学病院 神経内科

○作田健一, 小松鉄平, 三村秀敏, 豊田千純子, 河野 優, 井口保之

【目的】非ビタミンK阻害経口抗凝固薬の登場により、心原性脳塞栓症の二次予防は大きく変化してきている。しかし脳卒中急性期における投与開始時期は、従来の抗凝固薬(AC)を含め不明な点が多く、施設ごとに異なる。今回我々は、当院における心原性脳塞栓症の臨床的特徴とその急性期再発について検討した。【方法】2012年1月から2014年7月までに当院に入院した急性期虚血性脳卒中患者の連続例のうち、心房細動の既往があるか、もしくは退院までに心房細動を指摘した症例について後方視的に検討した。転帰良好は3か月後のmRSが0または1であることと定義し、3か月後mRSが不明の場合は退院時のmRSを用いた。無症候性再発も含めた再発を再発群と定義し、再発群と非再発群に分けて検討した。【結果】72例(男性53例, 年齢74±10.8歳)が抽出された。入院時NIHSS中央値は4(1-14)で、12例(17%)は入院後に心房細動が初めて指摘された。入院前にACを投与されていたのは28例(39%)であった。無症候性も含めた再発は9例(13%)、うち症候性再発は7例(10%)であった。再発群では、入院時にCKDがある割合が有意に多く(33% vs 7%,  $P=0.016$ )。入院後に非ビタミンK阻害経口抗凝固薬を開始した割合が低い傾向にあった(33% vs 67%,  $P=0.073$ )。転帰良好例は非再発群に有意に多かった(11% vs 52%,  $P=0.021$ )【結論】当院に入院する心原性脳塞栓症は比較的軽症が多かった。また、入院前にACが投与されていない症例が多かった。ACを投与している心原性脳塞栓症の再発率は年間1.9%程度とする報告が多く、当院での再発率は比較的高いことが示された。ACの開始方法、開始時期にさらなる検討が必要であると考えられた。

P-005-1

## 深部皮質下白質病変は初期アルツハイマー病の認知機能低下に影響しない

川崎医科大学 神経内科学

○久徳弓子, 片山楨夫, 砂田芳秀

【目的】初期アルツハイマー病における深部皮質下白質病変の存在が、認知機能低下に影響するか、検討する。

【方法】2001年から2014年に当院の忘れ外来を受診した65歳以上85歳以下の教育歴9年以上の患者で、神経心理検査(MMSE, TYM-J)、血液検査(HbA1c, NGSP値)、頭部MRI撮影をすべて行い、MMSE 20/30以上得点したアルツハイマー病患者83人を対象とした。糖尿病の有無、頭部MRIによる画像評価(深部皮質下白質病変:DSWMH)と神経心理検査の結果との統計学的検討を行った。

【結果】HbA1c 6.5% (NGSP値)をカットオフとした場合、TYM-JやMMSE総スコア、下位項目ともに有意な影響を及ぼさなかった。DSWMHについても、TYM-JやMMSE総スコア、下位項目ともに有意な影響を及ぼさなかった。70代の患者のみ抽出して同様の解析を行ったところ、TYM-JやMMSE総スコアに有意な影響を及ぼさなかったが、糖尿病群ではTYM-Jの語流暢課題のみ、有意に低得点であった。また、DSWMHグレードが高くなると、TYM-JやMMSE総スコアに有意な影響を及ぼさなかったが、TYM-Jの見当識、MMSEの命令課題においてのみ、有意に低得点であった。

【結論】すべての皮質下病変が画一的に認知機能に影響するのではない。

P-005-2

## MRI上の無症候性微小出血はアルツハイマー病患者における頭蓋内出血のリスクか

<sup>1</sup>梶川病院 脳神経内科, <sup>2</sup>梶川病院 脳神経外科, <sup>3</sup>広島国際大学 総合リハビリテーション学部 リハビリテーション学科, <sup>4</sup>広島大学大学院 脳神経内科

○大下智彦<sup>1</sup>, 石川賢<sup>1</sup>, 櫛谷聡美<sup>1</sup>, 中森正博<sup>1</sup>, 今村栄次<sup>1</sup>, 若林伸一<sup>2</sup>, 三森康世<sup>3</sup>, 松本昌泰<sup>4</sup>

目的:近年シロスタゾールがアルツハイマー病(AD)患者における認知機能の進行抑制作用を有することが報告され、抗認知症薬としての抗血栓薬の可能性について関心が高まっている。一方、AD患者は脳血管アミロイドアンギオパチーの発症率が高く、疫学研究においても脳出血発症率が高いという報告もあり、抗血栓薬の使用により脳出血イベントが助長される懸念もある。その点において、AD患者のうち頭蓋内出血リスクの低い群を抽出することは重要と考える。今回、AD患者におけるMRI T2\*強調画像での無症候性微小出血(microbleeds, MB)と頭蓋内出血の関連について検討した。対象:2006年10月~2011年5月の期間にMRIを撮像し、2年間経過観察を行ったAD患者80例(平均年齢76.9歳, 女性57例)。認知症発症前に症候性脳血管障害の既往を有する例は除外した。方法: MRI T2\*画像において3個以上のMBを認める"MBあり群"と0個の"MBなし"の2群に分類した。1) MRI撮像時のリスクファクター(年齢・性・高血圧・糖尿病・脂質異常・抗血栓薬内服歴)およびMRI所見(無症候性ラクナ梗塞, 白質病変のFazekas分類スコア, 脳主幹動脈狭窄)を2群間で比較した。2)2年以内の頭蓋内出血, 脳梗塞の発症に関する2群の差異について後方視的に検討した。結果: MBあり群が16例(平均79.8歳), MBなし群が64例(平均76.2歳)であった。MBあり群は、高血圧有病率・画像上のラクナ梗塞(3個以上)の頻度・白質病変のFazekasスコアが有意に高かった。2年以内のイベント(MBあり群, MBなし群): 頭蓋内出血(0例, 3例), 脳梗塞(3例, 4例)であった。多重ロジスティック回帰分析ではMBは頭蓋内出血・脳梗塞のいずれの発症にも影響していなかった。結論: 脳血管障害の既往のないAD患者においてMBは2年以内の頭蓋内出血発症のリスクでないと推察される。

P-005-3

## 微小出血と皮質微小梗塞は相加的に前頭葉機能を低下させる

<sup>1</sup>三重大学大学院医学系研究科認知症医療学, <sup>2</sup>三重大学病院リハビリテーション部, <sup>3</sup>三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学, <sup>4</sup>三重大学大学院医学系研究科放射線医学

○田部井賢<sup>1</sup>, 上田有紀人<sup>2</sup>, 佐藤正之<sup>1</sup>, 木田博隆<sup>1</sup>, 伊井裕一郎<sup>3</sup>, 前田正幸<sup>4</sup>, 富本秀和<sup>1,3</sup>

【目的】高齢者のアミロイド血管症の指標である脳葉型微小出血(MBs)と皮質微小梗塞(CMI)が前頭葉機能に与える影響を調べる。

【方法】平成23年10月から平成25年6月までに当院物忘れ外来と入院精査をうけた患者120名のうち、認知症の基準を満たさない11名を除く109名を検討の対象とし、3T-MRIのSusceptibility-Weighted Imaging (SWI)でMBs, Double Inversion Recovery (DIR)でCMIを検出し個数を調べた。なおMBsはMicrobleed Anatomical Rating Scale (MARS)をもとに、個数(なし, 1-9個, 10個以上)と部位(Lobar, Deep, Mixed (Lobar+Deep), Infratentorial)を同定した。神経心理検査は知的機能としてMMSE (Mini-Mental State Examination)、前頭葉機能としてTrail Making Test-A/B (TMT-A/B)、語想起(動物・語頭音)を網羅的に行った。

【結果】MBsの個数別では、なし41名, 1-9個47名, 10個以上21名であった。MBsの部位別では、Lobar 28名, Deep 8名, Mixed 31名, Infratentorial 1名であった。CMI陽性はMBsなしの5名, Lobar MBsの2名, Deep MBsの1名, Mixed MBsの9名で認められた。MBsあり群は、なし群に比し語想起(動物名・語頭音)( $p=0.01$ )が有意に低下していた。またMixed MBs+CMIあり群は、Mixed MBs+CMIなし群に比しMMSE( $p=0.01$ ), TMT-A( $p=0.01$ ), 語想起(動物名・語頭音)( $p=0.01$ )が有意に低下していた。

【結論】MBsとCMIは前頭葉機能に相加的に影響を与えることが示唆された。

P-005-4

## アルツハイマー型認知症(AD)における無症候性白質病変(WML)の臨床的意義

大分大学医学部 神経内科

○花岡拓哉, 藤岡秀康, 佐々木雄基, 片山徹二, 天野優子, 石橋正人, 木村有希, 竹丸 誠, 麻生泰弘, 木村成志, 松原悦朗

【目的】ADにおけるWMLが臨床経過および脳血流変化に及ぼす影響を明らかにする。

【方法】2006年~2012年に当科を受診した軽度~中等度のAD患者で(1)2年以上の経過観察、(2)初診時にMRIを施行、(3)経時的に脳血流SPECT検査を施行した38例(男16例/女22例, 平均年齢77.8歳)を対象とした。大脳白質病変は、Fazekas scaleで評価し、Grade0を白質病変なし(WML-), Grade1,2を白質病変あり(WML+)とした。脳血流SPECT画像は、SPM8およびFineSRTにより解析した。WML-群とWML+群でMMSEおよび脳血流量の経時的変化をWilcoxonの順位検定と比較した。

【結果】38例中24例(63%)にWMLを認めた。MMSEと全体の脳血流量は、WML+群で有意に低下した。SPM8解析では、両群とも前頭葉内側部と側頭葉の脳血流量が低下していたが、WML+群で高度であった。FineSRTでは、WML+群で前部帯状回、海馬傍回、左中前頭回、左帯状回の脳血流量が有意に低下した。

【結語】これまで我々は、ADにおけるWMLが前頭葉の脳血流と認知機能障害の進行に影響することを報告した。今回の検討では、WMLは脳血流(前頭葉と側頭葉内側部)の経時的変化にも影響することが明らかとなった。

P-005-5

Flow Mediated Dilation(FMD)からみた認知症患者の血管内皮機能

神戸大学大学院医学研究科神経内科学  
○立花久嗣, 鷲田和夫, 上田健博, 久我 敦, 関口兼司, 古和久朋, 荻田典生, 戸田達史

目的: アルツハイマー型認知症 (AD) でも血管性認知症 (VaD) と同様に生活習慣病に関与する高血圧, 糖尿, 脂質異常, 肥満, 喫煙, 飲酒歴などの動脈硬化性要因が発症リスクになる事が知られている。Flow Mediated Dilation(FMD)は、非侵襲的に血管内皮機能を評価できる検査であり、可逆性の早期動脈硬化性変化である血管内皮機能障害を検出する指標として有用とされている。そこで今回我々はFMDを用いてAD, VaDといった認知症と血管内皮機能障害の関係を評価し、またADの病前ステージとされるamnestic mild cognitive impairment(aMCI)を加えたADの病期とFMDの関係について調べた。

方法: 当施設の認知症外来を受診した60歳以上のAD21例, VaD16例, aMCI17例及びcontrol (NC) 22例の4群を対象に各群のFMD値の比較及びADの病前段階として想定されるaMCI群, AD群, NC群の3群でのFMD値の比較を一元配置分散分析を用いて解析した。

結果: 各群のFMD値の平均±標準偏差は, AD 4.33±2.93%, aMCI 4.60±3.02%, NC 5.85±2.47%, VaD 3.00±2.44%であり, 多重比較でVaD群とNC群間のみ有意差 (p=0.012) を認めた。AD群, aMCI群, NC群の認知障害の病期における比較ではFMDに差はみられなかった。

結論: FMDを用いた今回の検討ではVaD群とNC群に有意差を認めVaDにおける血管内皮障害が示された。またADの病期におけるFMD値における検討では有意差は認めず、ADの病期と血管内皮障害の程度には相関がない事が示唆された。

P-006-1

地域在住の認知機能正常高齢者における運動習慣と脳灰白質萎縮の検討

<sup>1</sup>鳥取大学病院 脳神経内科, <sup>2</sup>岩手医科大学医学歯学総合研究所高磁場MRI診断・病態研究部門  
○山本幹枝<sup>1</sup>, 和田健二<sup>1</sup>, 田中健一郎<sup>1</sup>, 山下典生<sup>2</sup>, 中島健二<sup>1</sup>

【目的】身体活動は高血圧, 脂質異常や2型糖尿病などの生活習慣病のみならず、認知機能低下に対しても有益に作用するという報告がある。運動習慣が高齢者の認知機能や脳萎縮に与える影響を調べるため、65歳以上を対象とした地域疫学研究において、運動習慣と認知機能、精神機能、頭部MRIによる大脳白質病変、voxel based morphometry(VBM)手法を用いて算出した脳灰白質容積との関連について検討した。

【方法】2009年10月1日時点でA町に在住する65歳以上で、神経変性疾患や精神疾患がなく、認知機能検査、神経内科医診察により非認知症者、非MCI者と診断した者のうち、2010年に1.5T頭部MRIを撮影でき、画像アーチファクトや脳血管障害などの頭蓋内疾患を除外した284名を対象とした。運動習慣の定義は週2回以上かつ1回30分以上の運動を1年以上続けている場合とした。運動習慣の有無をMMSEによる認知機能、GDSによる精神機能、Fazekasスコアによる大脳白質病変の重症度を比較し、VBMを用いて運動習慣による脳灰白質容積の差異について検討した。

【結果】運動習慣がある者(あり群)は93名(32.7%)、運動習慣がない者(なし群)は191名であり群はなし群に比較して有意に年齢が低く、GDSスコア低値で、Fazekasスコア低値であった。VBMによる検討では、なし群はあり群と比較して性別、年齢を調整した上で左海馬、左海馬傍回の灰白質容積が減少していた。縦断評価では、なし群は3年間でのMMSEスコアが28.3±1.3点から27.7±2.7点に低下し、GDSスコアが2.9±2.6から3.3±2.8に上昇したが、あり群はMMSEスコアが28.3±1.4点から28.3±1.5点、GDSスコアが2.0±2.4から2.1±2.4と不変であった。

【結論】健常高齢者において、運動習慣は認知、精神機能および脳白質変化、灰白質萎縮といった機能的、器質的両者の側面から保護的に作用する可能性があり、早期から運動を習慣づける取り組みの必要性が考えられる。

P-006-2

高血圧症はアルツハイマー型認知症のタウ蓄積に寄与するか?~PET画像を用いた検討~

<sup>1</sup>放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター分子神経イメージング研究プログラム, <sup>2</sup>京都府立医科大学附属北部医療センター神経内科  
○丹羽文俊<sup>1,2</sup>, 島田 亨<sup>1</sup>, 篠達 仁<sup>1</sup>, 遠藤浩信<sup>1</sup>, 北村聡一郎<sup>1</sup>, 平野成樹<sup>1</sup>, 古川彰吾<sup>1</sup>, 樋口真人<sup>1</sup>, 須原哲也<sup>1</sup>

【目的】高血圧症(Hypertension: HT)はアルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease: AD)の危険因子として知られるがその病理学的背景は十分明らかではない。高血圧がタウ蓄積を含めたAD病理にどのように寄与するか、PET-MRI画像を用いて検討する。【方法】対象は50歳以上80歳未満の男女で、AD、軽度認知機能障害(Mild cognitive impairment due to AD: MCI)、健常者(Healthy control: HC)の計55名(他の認知症患者は除外)とした。臨床情報からHTの有無で2群に分けた。両群の年齢に有意差はなかった。神経心理検査に加え、頭部画像検査としてMRI、アミロイドPET (<sup>11</sup>C-PIB)、タウPET (<sup>11</sup>C-PBB3)を施行した。MRIでは磁化率強調画像で検出されるMicrobleeds (MB)をカウントしその数で群別化した。PETでは小脳皮質を参照領域として後期Standardized uptake value ratioの画像を作成した。PIB PETではアミロイド蓄積の有無を視覚的に判定し、PBB3 PETでは大脳皮質集積平均値をタウ集積の指標とした。

【結果】HT群は24名(AD11名, MCI6名, HC7名)、非HT群は31名(AD6名, MCI9名, HC16名)であった。この2群でPIB集積陽性はそれぞれ15名(62.5%)、14名(45.2%)であり両群に有意差はなかった。HT群では非HT群に比べ、Mini-Mental State Examinationなどの神経心理検査で有意に認知機能低下が認められ (p=0.025)、またMBは多発する例が多く (p=0.042) PBB3集積は高値 (p=0.043) であった。さらに全体でも、PIB集積陽性群では陰性群に比べMB多発例が多かった (p=0.007)。しかしPIB集積陽性の29名に限ってみると、HT群・非HT群にこれらの有意差は認められなかった。【結論】HTはMB増加やタウ蓄積につながるADの危険要因となり得るが、アミロイド蓄積ほど強力な寄与因子とはならない。HTはアミロイド蓄積とは独立して修飾することで血管病変やタウ病理を加速し認知機能低下に寄与する可能性があると考えた。

P-006-3

軽度認知障害における18F-AV45(Florbetapir)-PETによるアミロイド蓄積評価

<sup>1</sup>日本医科大学武蔵小杉病院 神経内科, <sup>2</sup>東邦大学医療センター大森病院 放射線科, <sup>3</sup>日本医科大学付属病院 精神神経科, <sup>4</sup>日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野  
○石渡明子<sup>1</sup>, 水村 直<sup>2</sup>, 館野 周<sup>3</sup>, 大久保善朗<sup>3</sup>, 木村和美<sup>4</sup>

【目的】NIA/AAによりアルツハイマー病(AD)の診断基準が改訂され、ADはアミロイド蛋白の脳内の蓄積から始まり、さらにタウタンパクを介した神経障害、そして脳萎縮を経て最終的にこれら神経細胞の障害とその結果としての認知症に至る病変として定義し直され、病態仮説に基づいたADの治療戦略の道筋が明確となった。今回我々は脳内に沈着したアミロイドの描出を [<sup>18</sup>F]-AV45(Florbetapir)を用いて評価し、軽度認知障害 (MCI)、健常高齢群(HC)に対して検討を行い、神経心理検査、海馬体積との比較を行った。【方法】amnestic MCIと診断された8例およびHC13例を対象とし、頭部MRI (VSRAD advance)により海馬体積測定、神経心理学検査(MMSE, ADAS J-cog, Moca-J), [<sup>18</sup>F]-AV45-PETを施行した。リガンド静注後50-60分の関心領域のSUV値およびSUV対小脳比(SUVr)を算出した。アミロイド蓄積の指標とした。【結果】AV5陽性例は、HCの23%、MCIの50%であった。MCIではSUVrがHCと比較して有意に増加していた。関心領域の検討では、前頭葉、後部帯状回、楔前部、側頭頂葉で有意な増加を認めた。海馬体積、MMSE、ADAS、MOCA-J合計スコアおよび下位項目(遅延再生および見当識)はMCIとHCで有意差を認めたが、[<sup>18</sup>F]-AV45集積と、海馬体積および神経心理学スコアによる認知症重症度には有意な相関は認められなかった。

【結論】アミロイドの蓄積には局在性がないと言われているが、視覚的評価で局所的な低下が認められる症例もあり、今回選択的な部位における蓄積が見られたことで、今後SUVrだけでなく関心領域法での評価も考慮する必要があると考えられた。アミロイドの蓄積と認知機能の低下に相関がなかったことは、アミロイドの蓄積が臨床症状に先行しておきていることとの関連が示唆された。

P-006-4

頸部動脈超音波wave intensity (WI) 解析による頭蓋内血流動態評価

<sup>1</sup>恵心会 京都武田病院 脳神経科学診療科, <sup>2</sup>恵心会 京都武田病院 放射線科, <sup>3</sup>京都府立医科大学 大学院医学研究科 神経内科学, <sup>4</sup>京都府立医科大学附属北部医療センター  
○塩貝敏之<sup>1</sup>, 山本真佑実<sup>1</sup>, 有馬有香<sup>1</sup>, 小山真理<sup>1</sup>, 前島 亨<sup>2</sup>, 笠井高士<sup>3</sup>, 水野徹<sup>3</sup>, 中川正法<sup>4</sup>

【背景と目的】頸部動脈での超音波Doppler法による血流速波形とエコートラッキング法による血圧波形を加えたwave intensity (WI) 解析は、心臓からの前進波と末梢からの反射波の影響を評価でき、総頸動脈(CCA)での解析が、心疾患などへ応用されている。頭蓋内血流動態解析への応用は、脳のvasomotor tone評価の可能性が示唆されているが、詳細は不明である。CCAに加え椎骨動脈(VA)のWI解析を、正常例と脳疾患例で行い、頭蓋内血流動態解析への応用の可能性と、その意義を明らかにすることを目的とする。

【方法】健常成人10例 (23.61歳、平均41歳) と脳血管障害を主体とした脳疾患10例 (65.91歳、平均79歳) を対象とした。WI解析は、日立アロカProsound F75のUST5415探触子を用い、両側CCAとVAで、WI解析を試みた。評価は、1) 動脈でWI解析の可能性と問題点、2) 末梢からの反射波の成分を表すことされるnegative area (NA) を、健常群と疾患群において、CCAとVAで比較した。

【結果】a) WI解析: 正常例では全例CCAとVAで評価可能であった。症例では、CCAで全例可能も、VAでは患者の協力性とも関連した探触子保持や血管壁同定の問題から3例のみ評価可能であった。b) NA: 1) 正常例: 血圧波形の再現性でデータがバラツいたが、CCANA 74±90 mmHg/S<sup>2</sup>、VANANA 31±21 mmHg/S<sup>2</sup>と、CCANAが有意に高値であった。2) 疾患群: CCANA, VANANA共に疾患群で低い傾向があった。Dural AVFとPaF例で低い例がみられた。

【結論】超音波を用いた頸部動脈WI解析は、脳疾患症例の頭蓋内血流動態の非侵襲的かつ簡便な新しい解析方法と27. 混合型で1.7であった (p=0.065)。cSS陰性群は陰性群に比べて全脳型CMB量が有意に多く (p=0.023)、特に頭頂葉と後頭葉で有意差を認めた (p=0.006, p=0.008)。cSSを認める脳内cSSの平均量は、脳内cSS型CMBの平均量は、脳内cSS型CMBにcSSを伴う症例では、脳内cSS型CMBにcSSを伴う症例と同様に、その背景病理にCAAが関与している可能性がある。

P-006-5

皮質脳表ヘモジゲリン沈着と脳微小出血: 3T-MRIによる検討

<sup>1</sup>三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学, <sup>2</sup>三重大学大学院医学系研究科放射線医学  
○伊井裕一郎<sup>1</sup>, 前田正幸<sup>2</sup>, 伊藤 愛<sup>1</sup>, 谷口 彰<sup>1</sup>, 富本秀和<sup>1</sup>

【目的】皮質脳表ヘモジゲリン沈着 (cSS) は、脳アミロイド血管症 (CAA) 関連病変の一つとして認識されつつある。また、多発性の脳表限局型の脳微小出血 (CMB) もCAA関連と考えられているが、深部型と脳表型の両者を伴う混合型における脳表型cSSは、高血圧性脳小血管病とともにCAAも関与している可能性が指摘されている。今回、cSSと脳表型CMBとの関係について3T-MRI装置を用いて検討した。【方法】認知機能障害を有し、3T-MRI装置のsusceptibility-weighted images (SWI) で複数の脳表型CMBを認めた85例 (脳表限局型41例、混合型44例) の患者を対象とし、cSSの頻度、部位、重症度とともに、CMBの分布や量との関係について検討した。cSSの重症度は、3脳溝以下を限局性、4脳溝以上を散在性とした。CMBの分布はMicrobleed Anatomical Rating Scale (MARS) を用いて評価した。【結果】85例中14例 (16.5%) の計35の脳表型cSSを認め、この14例中の11例 (78.6%) が脳表限局型であった。各群においてcSSを認める頻度は、脳表限局型が41例中11例 (26.8%) と、混合型の44例中3例 (6.8%) に比べて有意に高かった (p=0.013)。cSSを認めた混合型の3例全てで、脳表型CMB量が深部型CMB量よりも多かった。cSSは頭頂葉に最も多く認められ、次いで前頭葉と側頭葉に多かった。散在性cSSの頻度は、脳表限局型で11例中10例 (91%)、混合型で3例中1例 (33.3%) であった。1例あたりのcSSを認める平均脳表数は、脳表限局型で2.7、混合型で1.7であった (p=0.065)。cSS陰性群は陰性群に比べて全脳型CMB量が有意に多く (p=0.023)、特に頭頂葉と後頭葉で有意差を認めた (p=0.006, p=0.008)。cSSを認める脳内cSSの平均量は、脳内cSS型CMBの平均量は、脳内cSS型CMBにcSSを伴う症例では、脳内cSS型CMBにcSSを伴う症例と同様に、その背景病理にCAAが関与している可能性がある。

P-007-1

## VSRAD advanceを用いたiNPH患者におけるシャント術前後での灰白質、白質容積の検討

<sup>1</sup>国立病院機構 舞鶴医療センター 神経内科, <sup>2</sup>国立病院機構 舞鶴医療センター 臨床研究部  
○結城奈津子<sup>1</sup>, 大道卓摩<sup>1</sup>, 安田 裕<sup>1</sup>, 吉岡 亮<sup>2</sup>

【目的】前回の本学会で、われわれは特発性正常圧水頭症 (iNPH) 患者の灰白質、白質容積をVSRAD advanceを用いて解析し、高位円蓋部・内側部の灰白質容積増加、シルビウス裂の灰白質容積低下、高位円蓋部の白質容積低下が特徴であることを報告した。今回、われわれは、iNPH患者においてシャント術前後での灰白質、白質容積の変化をVSRAD advanceを用いて解析し、VSRAD advanceの診断における有用性を検討した。【方法】iNPH患者10例 (definite iNPH (DiNPH) 8例, probable iNPH (PiNPH) 2例, 75.2±5.4歳) でVSRAD advanceを用いて灰白質、白質容積を解析し、Zスコア2以上の容積増加および低下領域を評価した。DiNPH群ではシャント術後に、PiNPH群ではシャント術を実施せずにVSRAD advanceを再検査し、各群で初回と再検査時の所見を比較した。臨床症状はMMSE, iNPH grading scale (iNPHGS) を用いて評価した。【結果】1)組織分割: DiNPH1例とPiNPH2例で白質の組織分割が不良であったため、白質容積の解析から除外した。2)灰白質容積: DiNPH群では、8例で高位円蓋部、7例で内側部の灰白質容積が増加し、8例でシルビウス裂の灰白質容積が低下していた。シャント術後、6例で高位円蓋部、7例で内側部の容積が低下し、3例でシルビウス裂の容積が増加した。PiNPH群では、2例で高位円蓋部、内側部の容積が増加し、1例でシルビウス裂の容積が低下していた。再検査時には不変であった。3)白質容積: DiNPH5例で高位円蓋部の白質容積が低下し、シャント術後に3例で容積が増加した。4)DiNPH群の平均MMSEは、シャント術前後でそれぞれ20.5±5.0, 23.7±6.5, iNPHGSは69±1.8, 3.1±3.0, PiNPH群で23.5±0.7, 24.5±0.7, 3.5±3.5, 3.5±2.1であった。【結論】iNPHの臨床症状は、高位円蓋部、内側部の灰白質容積増加と関連し、VSRAD advanceによる灰白質容積の評価はiNPHの診断およびシャント術の有効性を評価する点において有用と考えられた。

P-007-2

## 脳容積・拡散テンソル画像を用いたFTDとADにおける大脳病変の検討

<sup>1</sup>名古屋大学 神経内科, <sup>2</sup>名古屋大学 脳とこころの研究センター  
○榎田道人<sup>1</sup>, 大嶽れい子<sup>2</sup>, 田中康博<sup>1</sup>, 今井和憲<sup>1</sup>, 川畑和也<sup>1</sup>, 陸 雄一<sup>1</sup>, 伊藤瑞規<sup>1</sup>, 熱田直樹<sup>1</sup>, 渡辺宏久<sup>2</sup>, 祖父江元<sup>1</sup>

【目的】Voxel Based Morphometry (VBM) およびDiffusion Tensor Imaging (DTI) を用いて前頭側頭型認知症 (Frontotemporal Dementia: FTD) における大脳病変の特徴を検討し、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease: AD) との比較を行う。【方法】FTD患者42例 (behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) 患者19例, semantic dementia (SD) 患者9例, progressive non-fluent aphasia (PNFA) 患者14例), AD患者29例に対して、高次脳機能評価と頭部MRI画像を用いた検討を行った。MMSE, ACE-R, RCPT, FAB, FAB, 歌唱, 語想起, WAB失語症検査を施行し、各疾患群の特徴を検討した。VBMはSPM12/VBM12を用いて、DTIはFSL内のTBSSを用いて、FTD群をcontrol 36例およびAD29例と比較検討した。【結果】bvFTD, SD, PNFA, AD, controlは4群間において年齢に有意差は認められなかった。MMSE, 語想起, WAB失語症検査はSDにて有意に低下していた ( $p < 0.005$ ), 言語を用いないRCPTでは4群間に有意な差は認められなかった。VBMを用いたcontrolとbvFTDを比較では、SDにおいて左優位に前頭前野外側面、弁蓋部、島回、尾状核、眼窩面など前頭葉の広い範囲に、SDでは左優位に側頭葉前方、弁蓋部、島回、尾状核に、PNFAでは左優位に前頭前野外側面後方、弁蓋部、島回に萎縮を認めた ( $p < 0.005$ )。またADとFTD群の比較では、SDにおいて側頭極や尾状核の萎縮を認めた ( $p < 0.005$ )。尾状核および側頭極にROIを用いてGM値を測定したところ左尾状核および左側頭極においてADに対してSDにて有意な低下を認めた ( $p < 0.005$ )。TBSSを用いたcontrolとの比較ではFTD群において尾状核周囲、上縦束、鉤状束のFA低下を認めた ( $p < 0.005$ )。【結論】VBM画像は、bvFTD, SD, PNFAは各臨床病型に応じた特徴的な異常を示すとともに、FTD群、特にbvFTDおよびSDでは尾状核において共通する異常が認められ同部位の検討はADとの鑑別において有用であることが推察された。

P-007-3

## Phase-Contrast MRIを用いた脳室拡大例の髄液動態の検討

土浦協同病院 神経内科  
○小寺 実, 町田 明, 高島 実, 井上千秋

【目的】Phase-Contrast (P-C) MRIによる髄液動態はiNPHで検討されてきたが一定の見解には至っていない。今回、P-C MRIを用いて脳室拡大 (Evans' index  $> 0.3$ ) と視覚的に高位円蓋部クモ膜下腔狭小化を伴う歩行障害例 (LVE) における髄液動態を検討した。【方法】LVE 15例 (26検査) に1.5T MRIにより指突容積脈波によるretrospective cardiac gating法で施行した。Velocity encodingは、中脳水道 (AQ) とC2クモ膜下腔 (C2 SAS) とともに20 cm/sに設定した。iNPHを疑った9例ではタッピング試験前後で施行し、全例脳槽シンチを施行した。健常者 (N 5) はAQのみで行った。解析は、AZE社製softwareとKleidiographを用いた。平均速度、前方 (尾側から頭側方向) 速度、後方 (頭側から尾側方向) 速度絶対値、絶対速度、速度振幅、収縮期 (頭側から尾側方向) 速度振幅、拡張期 (尾側から頭側方向) 速度振幅、収縮期拡張期速度振幅差、平均流量、前方流量、後方流量絶対値、絶対流量、流量振幅、収縮期流量振幅、拡張期流量振幅、収縮期拡張期流量振幅差、平均面積などをAQとC2 SASで算出した。統計処理はt検定と1-way ANOVAを用いた。【結果】AQでの拡張期速度振幅は、N(3.348±0.1802 cm/s) に比してLVE(2.058±0.1541)で有意 ( $p=0.013$ ) に小さかったがoverlapを認めた。収縮期拡張期速度振幅差は、N(1.291±0.1418 cm/s) に比してLVE(0.9136±0.1574)で有意 ( $p < 0.0001$ ) に大きくoverlapは認めなかった。収縮期拡張期流量振幅差はN(0.0624±0.01872 ml/s) に比してLVE(0.05071±0.02929)で有意 ( $p=0.0006$ ) に大きくoverlapを認めた。C2 SASでは、平均速度、平均流量と平均面積を除きタッピング試験後で有意に大きかったがoverlapを認めた。脳槽シンチは2例で脳室逆流現象を認めた。脳室逆流現象の有無とAQの平均流量の正負は無関係であった。【結論】中脳水道収縮期拡張期振幅差はLVEの臨床的に有用な指標になりうる可能性が示唆された。

P-007-4

## 高齢者の「運動視」認知能力：行動学的、及びMRIによる形態学的検討

国立長寿医療研究センター  
○中村昭範, 加藤隆司, 山岸未沙子, 加藤公子, 文堂昌彦, 岩田香織, 新畑 豊, 堀部健太郎, 伊藤健吾, MULNIAD研究グループ

【目的】加齢に伴い、認知・反応時間は全般的に遅くなっていくが、この反応遅延は高齢者の安全運転を考える上でも重要なファクターである。従って本研究は高齢者の「運動視」認知機能の特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】対象は健康高齢ボランティア43名で、全員裸眼もしくは矯正視力は正常。PCで視覚刺激を制御し、1)単純反応 (画面に○が出たら反応)、2)弁別反応 (野菜か果物かを弁別)、3)Biological motion (BM: 主要関節位置を示すドットを動かすと人が歩いているように見え、その動きの方向を弁別)、4)BMnoise+ (前述のBM課題の背景にrandomな静止dot noiseを加えたもの)、4つの課題を行った。また、全対象者で3DのT1強調MRI画像を撮像し、SPM8を用いて皮質ボリュームと行動学的指標との相関分析を行った。本研究は当該施設の倫理委員会承認の元に行われた。【結果】BMの運動方向はほぼ100%正確に認知され、BMnoise+でも同様であったが、反応時間はBMnoise+課題では平均約50 ms有意に延長していた ( $p < 0.001$ )。反応時間は、単純、弁別課題供に年齢と有意な正相関を認めたが(それぞれ  $r = 0.41, p < 0.05$ , 及び  $r = 0.34, p < 0.05$ )、BM, BMnoise+課題では有意な加齢の影響は認めなかった。一方、皮質ボリュームとの相関分析では、運動視中枢であるMT/V5野の皮質ボリュームは、BM及びBMnoise+の反応時間と有意な相関 (corrected  $p < 0.05$ ) が認められたが、単純、弁別課題ではそのような相関は認められなかった。【結論】BMの認知はドライバーが薄暮の中で、少ない情報量がかりの中から歩行者の動きを捉える状況と似ているが、今回の結果は、高齢者のBMの認知処理速度とMT/V5野の皮質volumeと関連があることを示すものであった。今後は、この皮質volumeの個人差に影響する背景因子を明らかにしていくことが高齢者の安全運転を考える上で重要であると考えられた。

P-008-1

## MRIで特発性正常圧水頭症 (iNPH) の特徴を有する無症候性脳室拡大例 (AVIM) 全国疫学調査

<sup>1</sup>山形大学医学部 第三内科, <sup>2</sup>大阪大学大学院医学系研究科精神医学分野, <sup>3</sup>順天堂大学医学部脳神経外科, <sup>4</sup>京都府立医科大学医学部地域保健医療学  
○公平瑠奈<sup>1</sup>, 高橋賛美<sup>1</sup>, 佐藤秀則<sup>1</sup>, 数井裕光<sup>2</sup>, 宮崎雅一<sup>3</sup>, 栗山長門<sup>4</sup>, 加藤丈夫<sup>1</sup>

【目的】AVIM(asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)の危険因子および自然経過 (将来iNPHに進展する頻度、等) は不明である。これを明らかにするため、AVIMの全国疫学調査を行い、多数のAVIM例を登録した。今回は、疫学調査開始時点におけるAVIMの基本的臨床パラメーターについての集計を報告する。

【方法】平成25年1月~2月のiNPH全国疫学調査(一次調査)において頭部MRIでiNPHの特徴を有する無症候性脳室拡大例を有すると回答いただいた267施設970名を対象に本調査を行った。

【結果】平成26年11月現在、59施設より返答があり、27施設が脱落。AVIMの本調査基準を満たしていたものは68例であった。男女比37:31, 年齢:平均74.5才(分布53-88), BMI:平均23.4(分布16-38), iNPH GS Cognitive:0点37人, 1点29人, 未回答2人, Gait:0点35人, 1点31人, 未回答2人, Urinary:0点44人, 1点14人, 未回答10人, Evans index:平均0.35(分布0.3-0.51), シルビウス裂または脳底槽の開大(以下該当者数/回答者数):53/63(84.1%), 脳室拡大以外の頭部MRI異常:37/64(57.8%), 脊髄MRI異常:7/13(53.8%), 副鼻腔炎:7/65(10.8%), 精神症状/疾患:7/67(10.4%), 運動習慣:9/45(20.0%), 喫煙:17/49(34.7%), 飲酒:12/56(21.4%), 高血圧:25/44(56.8%), 糖尿病:10/49(20.4%), 脂質異常症:11/24(45.8%), 髄液検査実施:22/67(32.8%), タッピングテストを実施し症状改善:12/20(60%), 脳MRI撮影機:認知機能障害14人, 歩行障害11人, めまい・ふらつき10人, 脳ドック6人, CTで脳室拡大指摘5人, 脳梗塞4人, 転倒3人, 精神症状2人, 頭痛2人, その他11人, 未回答2人(重複回答を含む)。平成26年11月現在、iNPHに進展した11人の初期iNPHGSの合計点(人数):0点(1人), 1点(4人), 2点(2人), 3点(3人)。  
【結論】追跡調査開始時点におけるAVIMの臨床パラメーターについて集計した。

P-008-2

## 特発性中脳水道狭窄症の臨床的・神経放射線学的検討

<sup>1</sup>東京都立神経病院 脳神経内科, <sup>2</sup>東京都立神経病院 脳神経外科, <sup>3</sup>東京大学大学院医学系研究科・医学部 脳神経外科  
○金 蓮姬<sup>1</sup>, 小出玲爾<sup>1</sup>, 木田耕太<sup>1</sup>, 長嶺聖史<sup>1</sup>, 星野江理<sup>1</sup>, 辛 正廣<sup>2,3</sup>, 高井敬介<sup>2</sup>, 谷口 真<sup>2</sup>, 磯崎英治<sup>1</sup>

【目的】特発性中脳水道狭窄症(idiopathic aqueductal stenosis: IAS)は正常圧水頭症(normal pressure hydrocephalus: NPH)との鑑別を要する稀な疾患であり、髄液タッピングや手術の適応について判断に悩む症例も少なくない。その臨床的特徴を検討した。

【方法】2004年から2014年に当院に入院したIASの自験5例について、発症様式、臨床症状、神経学的所見、頭部MRI所見、タッピングの効果、手術方法、術後の効果を検討した。

【結果】発症年齢の平均は61.4歳(66-72歳)であった。初発症状は歩行障害4例、排尿障害1例であった。全例とも経過は慢性緩徐進行性であり、排尿障害は経過中全例で認められた。歩行障害のタイプは運動失調様歩行、小刻み歩行、突進歩行など様々であった。認知機能障害は5例中4例に認められた。頭部MRIでは全例、側脳室と第三脳室の拡大を認めたが、第四脳室は例を除いては正常に保たれていた。中脳水道内には膜様構造あるいは索状構造による狭窄像を認めた。髄液タッピングを施行された4症例では、全てにおいて歩行障害の改善が認められた。治療は2例VPシンチ、2例が第三脳室底開窓術、1例が保存的加療であった。手術が施行された全例で、術後、歩行障害や認知機能障害の改善が認められた。1例でシャント機能不全による再発を認めた。

【結論】IASとNPHは全く異なる機転による水頭症であるにもかかわらず、症候学的には類似しており、誤診されている例も多い。MRI画像診断において、第四脳室拡大の有無やPIESTA法を用いた中脳水道矢状断面の詳細な観察を行うことにより、正確な診断を行い、さらに脳神経外科と協力して検査、治療に臨むことが重要と考えられた。髄液タッピングについては論議があるところだが、施行するにしても頭部MRI検査を優先させ、必要に応じて脳神経外科の管理のもとで行うことが望ましい。

P-008-3

## 特発性正常圧水頭症の治療における遂行機能障害改善について

<sup>1</sup>高崎総合医療センター 神経内科, <sup>2</sup>高崎総合医療センター 臨床心理士  
○金井光康<sup>1</sup>, 頓所あかね<sup>2</sup>, 岩崎さやか<sup>2</sup>, 石黒幸司<sup>1</sup>

【目的】特発性正常圧水頭症(iNPH)は、治る認知症として近年、注目されている。一般的にiNPHでは前頭葉に関連した機能の障害が目立つとされる。今回、我々は治療前後における認知機能の変化を評価し報告する。【方法】頭部画像検査で側脳室の拡大(Evans indexが0.3以上)もしくはクモ膜下腔の不均衡な拡大(DESH)があり、iNPH三徴(歩行障害・認知障害・頻尿)の少なくとも一つを呈する症例を対象とした。Japanese NPH Grading Scale - revised (JNPHGSr)を用いて、臨床的評価をした。認知機能の評価は、mini-mental state 試験(MMSE)のほかに、前頭葉機能を反映する frontal assessment battery (FAB)、遂行機能障害症候群の行動評価(BADS)を神経心理検査として用いた。同意が得られた対象患者に、髄液排除試験を行い、改善した例に脳外科で腰椎腹腔短絡術(LP shunt)を施行した。LP shunt後にJNPHGSrで一項目以上の改善をみた症例をdefinite iNPHと診断した。26例のdefinite iNPHに対して、LP shunt半年後に認知機能検査を再評価した。統計解析にはGraphpad Prism 6を用いた。【結果】治療前および治療後の成績(平均±標準偏差)は、MMSEで23.2±3.8が23.5±4.3と同様であった。一方、FABは9.6±3.0が11.2±2.9と有意に改善し、BADSプロフィール得点も7.6±3.8が9.5±3.8へ有意な改善を認めた。FABの下位項目では、「葛藤指示」および「Go/No-Go」で改善がみられている。またBADSの下位項目では「行為計画検査」が改善していた。【結論】iNPHに対するLP shuntにより、多くの例で前頭葉症状が改善していることを確認した。葛藤指示やGo/No-Goは前頭葉内側部が解剖学的部位として関連が示されており、側脳室が拡大するNPHでの障害と合致している。MMSEから通してみた記憶障害について、回復をみた症例がある一方で、進行した症例もみられた。本疾患で障害される認知障害は、記憶が主体でなく、遂行機能障害等の前頭葉機能と考える。

P-008-4

## 副鼻腔炎所見は特発性正常圧水頭症に特徴的か？

山形大学医学部第三内科講座  
○高橋賛美, 佐藤秀則, 公平瑠奈, 猪狩龍佑, 山口佳剛, 佐藤裕康,  
丹治治子, 小山信吾, 荒若繁樹, 和田 学, 川並 透, 加藤丈夫

背景：特発性正常圧水頭症 (iNPH) は髄液排出障害がその病態の中心であることが推定されている。くも膜下腔の髄液の一部は、頭蓋底底板を貫通する臭神経線維と伴走するチャンネルを通り、頭蓋外鼻粘膜下組織にあるリンパ細管に吸収されるという経路が考えられている。  
目的：髄液排出障害を来しうる副鼻腔占拠病変である副鼻腔炎所見は、どの程度iNPH患者に認められるかを検討する。  
対象：2006年10月から2012年12月に当科で診断したiNPH患者35例をiNPH群とした。山形県高島町地域住民群110人、A市市民病脳ドック受診者群170人を対照群とした。  
方法：副鼻腔炎所見をLund-Mackay systemを参考に、0度：副鼻腔炎なし、1度：軽度から中等度の副鼻腔炎、2度：重度の副鼻腔炎に分類し読影。iNPH群と地域住民群および脳ドック受診者群との比較を行った。  
結果：iNPH群35人(男性：女性=21：14、平均年齢76.5才)では副鼻腔炎所見は0度22人、1度9人、2度4人であった。一方地域住民群(男性：女性=76：34、平均年齢76.0才)では0度77人、1度29人、2度4人であり、脳ドック受診者群(男性：女性=84：86、平均年齢64.5才)では0度100人、1度58人、2度12人であった。コクラン・アーミテージ検定において、iNPH群は地域住民群に比べ副鼻腔炎所見が重度な患者が多く認められた(p=0.049)。  
結論：地域住民群に比べ、iNPH群には重度の副鼻腔炎所見が多い可能性が示唆された。

P-008-5

## 携帯歩行計を用いた特発性正常圧水頭症のタップテスト前後における定量的動作解析

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学 葛飾医療センター 神経内科, <sup>2</sup>明星会 東条病院 神経内科  
○余郷麻希子<sup>1</sup>, 大本周作<sup>1</sup>, 橋本昌也<sup>2</sup>, 吉岡雅之<sup>1</sup>, 鈴木正彦<sup>1</sup>

【目的】我々は携帯歩行計(portable gait rhythmogram:PGR)を用いて、パーキンソン病(PD)の運動・歩行の定量化が可能であることを報告した。今回、PGRを用いて特発性正常圧水頭症患者(iNPH)と、正常コントロール(NC)PDとの歩行の違いを明らかにし、iNPHにおけるタップテスト(Tap)の効果を検出できるかを検討した。  
【方法】iNPH7名(76.9±2.6歳、男性6名、女性1名、Tap有効例6例、無効例1例)ならびにNC17名(61.6±4.4歳、男性8名、女性9名)歩行可能なHoehn-Yahr stage III (I 2名、II 2名、III 3名)までの新規発症PD患者12名(68.3±4.5歳、男性5名、女性7名)を対象とした。iNPHではTap前後、NCPDでは1回、PGRを着着し2時間連続記録を行った。  
2. 全ての動作で生じた加速度から日運動量を求めた。また、歩行加速度の大きさと周期の関係から床反力の範囲を推算した。  
3. 解析には解析ソフト SERCHGAI (三変化学)を使用した。  
【結果】iNPHでは、Tap前後で1日運動量の変化はなかった。NCPDに比較して、iNPHは歩行率(歩数/分)が多く、歩幅が狭い事が推測され、床反力(平均加速度)も小さかった。iNPHでは、この二項目の分布の回帰曲線の傾きがNCに対して逆転して、速く歩くとうつも、床反力が生じにくく、単調な歩行である傾向がPDよりも強かった。Tap後は、回帰曲線の傾きがNCに近く変化した。一方、Tap無効例では、NCと同じ回帰曲線の傾きを示し、Tap前後での変化がなかった。  
【結論】PGRを用いると、日常生活での長時間の歩行を解析することが出来る。PGRにより、iNPHはPDよりも、単調で小刻みな歩行であり、Tapにより歩行が正常化する傾向が定量的なデータとして明らかになった。

P-009-1

## アルツハイマー病での脳血流と高血圧の関連

<sup>1</sup>千葉大学大学院医学研究科神経内科学, <sup>2</sup>千葉大学医学部附属病院認知症疾患医療センター, <sup>3</sup>千葉大学大学院医学研究科画像診断・放射線腫瘍学  
○小島一歩<sup>1,2</sup>, 平野成樹<sup>1,2</sup>, 邵 虹<sup>1</sup>, 李 洪亮<sup>1</sup>, 吉山谷正<sup>2</sup>, 柏戸孝一<sup>2</sup>, 島田 齊<sup>2</sup>, 古川彰吾<sup>1,2</sup>, 石川 愛<sup>1,2</sup>, 清水啓介<sup>2</sup>, 堀越琢郎<sup>2</sup>, 宇野 隆<sup>3</sup>, 桑原 聡<sup>1,2</sup>

【目的】高血圧は疫学的研究において認知症発症の危険因子の一つとして明らかになりつつあり、特に血管性認知症との関連が考えられている。一方でアルツハイマー病(AD)の危険因子とも関連するという報告があるが、その病態機序は明らかでない。本研究ではADの脳血流画像と高血圧の関連について統計学的画像解析を行い、その特徴に関して明らかにすることを目的とした。  
【方法】2012年4月1日からの2年間に当センターを受診したADを対象とし、<sup>123</sup>I-IMP-SPECTデータを用いて統計学的画像解析を行った。取得したデータはStatistical Parametric Mapping(SPM8)を使用して解析を行った。高血圧の有無でADを2群に分け、年齢、性別、教育年数を交絡因子として、対応の無いt検定を用いて比較した。統計学的閾値はp<0.001 uncorrectedとした。  
【結果】同期間に受診した認知症患者は234名であり、内ADと診断したのは86名であった。そのうち<sup>123</sup>I-IMP-SPECTを施行したADは43名であった(高血圧あり：20例、なし：23例)。それぞれの群において年齢(高血圧あり：74.9±10.0歳、なし：73.7±7.8歳、p=0.6696)、男女比(女性：60.0%、69.6%、p=0.5117)、教育年数(11.9±3.1年、13.1±2.3年、p=0.065)において両群間で有意差は認めなかった。脳血流画像では帯状回中部(ブロードマン野5, 6, 24, 31)にて高血圧を有するAD群で脳血流上昇を認めた。  
【結論】帯状回中部はADにおいて高血圧と関連し、病態との関連の可能性がある。

P-009-2

## PiB-PET陽性MCIにおける認知機能の経時的変化

大分大学医学部 神経内科学講座  
○石橋正人, 藤岡秀康, 佐々木雄基, 片山徹二, 天野優子, 木村有希,  
竹丸 誠, 麻生泰弘, 花岡拓哉, 木村成志, 松原悦朗

【目的】PiB-PET陽性を示す健忘型MCIにおける認知機能の経時の変化を評価し、アルツハイマー型認知症(AD)への移行率を明らかにする。  
【方法】当院において健忘型MCIと診断した65歳以上85歳未満の高齢者で、(1)PiB-PET陽性、(2)1年間以上経過観察をさせた、21例(男:女=8:13、平均年齢77.5歳)を対象とした。全例に初診時と約1年後に認知機能検査(ADAS)を施行した。ADASの経時的変化をWilcoxonの順位和検定で比較した。  
【結果】認知機能は、PiB陽性MCI 21例中11例(52%)で低下した。ADASの平均値は初診時10.5±4.5点から1年後11.8±4.5点となり、年間変化値は1.25であった。前後で有意差はなかった。さらに、5例(24%)がADに移行した。  
【結語】これまでに当施設におけるアミロイドPETの検討では、健常高齢者の24%、MCIの64%が陽性であることを報告した。今回、PiB-PET陽性MCIにおける認知機能の経時的変化を明らかにした。

P-009-3

## 認知症の病型による酸化ストレスマーカーの比較検討

東京医科大学病院 高齢診療科  
○畑中啓邦, 佐藤友彦, 高田祐輔, 廣瀬大輔, 櫻井博文, 羽生春夫

目的：酸化ストレスは、認知症や脳血管障害の発症や病態に関与していることが知られており、我々もこれまでにアルツハイマー病患者、あるいは脳血管障害を伴ったアルツハイマー病患者において、酸化ストレスの関与を検討してきた。今回、高齢認知症患者における酸化ストレスの役割につき、病型による相違を比較検討した。  
方法：非認知症(C)群46例、アルツハイマー病(AD)群69例、脳血管性認知症(VaD)群20例、混合型認知症(MD)群22例を対象とした。4群の平均年齢は81歳、MMSEはC群で27点、他の群で各々20点、21点、19点であった。活性酸素自動分析装置を用い、酸化ストレス値(dROM)、抗酸化力値(BAP)、およびその比(BAP/dROM)を比較検討した。併せて血液中の内因性抗酸化物質(アルブミン、ビリルビン、尿酸など)についても検討した。  
結果：dROMはC群と比べてMD群やAD群で高値となり、BAPはMD群で有意に低下していた。BAP/dROM比はC群と比べてAD群やMD群で有意な低下がみられ、特にMD群はAD群やVaD群と比較しても有意に低下していた。内因性抗酸化物質もAD群やMD群で低下し、特にMD群ではAD群と比べて有意に低下していた。  
結論：認知症患者で酸化ストレスの亢進と抗酸化力の低下がみられた。大脳白質病変や脳血管障害の合併により顕著となり、特にMDでは高度な酸化ストレスの障害がみられた。ADや脳血管性病変を合併したMDの病態には、酸化ストレスの関与が高度であることが示唆され、治療や予防において酸化ストレスの観点から考慮していく必要がある。

P-009-4

## 糖尿病性認知症における酸化ストレス

東京医科大学 高齢総合医学分野  
○深澤雷太, 久米一誠, 佐藤友彦, 清水聡一郎, 金高秀和, 櫻井博文, 羽生春夫

【目的】糖尿病を伴う認知症の臨床病理は多様であるが、脳血管障害(CVD)がなくアルツハイマー病(AD)の特徴を示さない一群が観察されることがある。我々は先の研究で、この一群を糖尿病性認知症(diabetes-related dementia:DrD)と定義した。糖尿病性認知症では高齢、HbA1c高値、糖尿病罹病が長い、インスリン治療例が多い、海馬の萎縮は軽度等の特徴がみられた。さらにSPECTやアミロイドPETでもADとは異なる所見を示す場合が多かった。今回ADと糖尿病性認知症での内因性酸化物質、酸化ストレスマーカーを比較検討した。【方法】臨床的にADと診断された患者のうち、SPECTでADパターンを示しMRIでCVDのない群をAD+DM群、SPECTでADパターンを示さずMRIでCVDのない群を糖尿病性認知症群(以下DrD群)、また2型糖尿病の合併のないAD群の3群に分類した。AD群、AD+DM群、DrD群の各群において、内因性酸化物質であるアルブミン、ビリルビン、尿酸の値を、また酸化ストレスマーカーである尿中8-OHdG、8-isoprostaneの値を比較検討した。【結果】アルブミン、ビリルビン、尿酸の値はいずれもDrD群においてAD群、AD+DM群と比べて低値を示した。有意差はアルブミン(DrD-AD間およびDrD-AD+DM間)、ビリルビン(DrD-AD間のみ)のみでみられ、尿酸ではみられなかった。尿中8-OHdGおよび8-isoprostaneについては、どちらもDrD群でAD群、AD+DM群と比較し有意に高値を示した。またDrD群では8-OHdG、8-isoprostaneの両者でMMSEの得点との間に、有意に負の相関を示した。【結論】糖尿病性認知症ではADとは異なる病理学的変化が考えられるが、さらに病態的特徴として、酸化ストレスの関与がより高度であることが示唆された。

P-009-5

## 抗認知症薬の体重およびadipocytokinesへの影響

<sup>1</sup>奈良県立医科大学病院内科 神経内科, <sup>2</sup>平成記念病院  
○降矢芳子<sup>1</sup>, 大庭直樹<sup>2</sup>, 上野 聡<sup>1</sup>

【目的】抗認知症治療薬であるAChE阻害薬は食欲低下の副作用があり、非競合的NMDA受容体拮抗薬であるmemantineは、視床下部に作用し食欲を抑制し抗肥満作用を有するとの報告があるが、BuChE阻害作用も有するrivastigmineでは食欲増進の報告もある。Alzheimer病(AD)患者における抗認知症薬の体重に及ぼす影響を各種adipocytokineの変動と共に検討した。

【方法】対象はメタボリック症候群を有しないDMS-IV分類にて診断した軽症から中等症以上[長谷川式簡易認知症スケール(HDS)20.1±5.3点, Mini mental state examination (MMSE)21.3±7.2点]のAD患者 14名(男:女=6:8 平均78.1歳)。各種抗認知症薬 (donepezil 4名, rivastigmine 8名, memantine 2名) 投与開始前と投与6ヶ月後に身体計測(体重、腹囲、BMI)、4時間以上絶食後の静脈採血で血清adiponectin, leptin値の測定。認知機能(HDS、MMSE)の評価を行い、比較した。また、donepezil, memantineを6ヶ月間内服継続者各5名についても前後で同様検査を行った。

【結果】投与開始前/後でdonepezil内服群のうち1例で食欲低下により体重減少をきたしたものが1名おり内服中止で改善した。memantine内服継続群のうち進行例(HDS、MMSEともに0点)1名で体重増加がみられ、また1例では急速に進行した時期に一致して体重が増加し、ともに6ヶ月後のleptin値が48.6、22.5 ng/dlと異常高値を示した。その他の症例では体重、BMI、各種adipocytokinesは、内服開始前後で一定の変化は認めなかった。

【考察および結論】donepezilは副作用による食欲低下が体重減少に関与したと考えられた。memantineの体重変化への影響はその作用機序からもADの進行度により異なる可能性がある。進行例での体重増加および進行次第に一致した体重増加は視床下部障害と関係する可能性がある。抗認知症薬の食欲に影響するそれぞれの薬剤の特性を考慮して使い分けが必要であると考えられた。

P-010-1

## 運動障害の目立たないPossible DLBのドパミントランスポーターシチを用いた臨床解析

<sup>1</sup>順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, <sup>2</sup>順天堂大学大学院 認知症・診断・予防・治療学講座  
○林 徹生<sup>1</sup>, 中山茶千子<sup>1</sup>, 本井ゆみ子<sup>1,2</sup>, 服部信孝<sup>1,2</sup>

【目的】運動障害のないレヴィ小体型認知症(PremotorDLB)とアルツハイマー病の鑑別はしばしば困難である。本研究では、運動障害の目立たないPossible DLB症例をドパミントランスポーターシチンググラフィ(DAT scan)を用いて2群に分類し、臨床的特徴を明らかにし、その違いを探索する。

【方法】対象は進行性の認知機能低下に加え、パーキンソンズまたは幻視を認めpossible DLBの診断となった10例(男性4名、女性6名、76±4.7歳)であり、UPDRS part III 20以下である。(DATscan)のSBR (Specific Binding Ratio: 線条体/背景組織比)にて4以下をpremotorDLB、それ以外をアルツハイマー病(AD)とした。SPECT解析は<sup>123</sup>I-IMP SPECTにより撮影された脳血流シンチンググラフィ像を、iSSP3.5 (Nihon Medi-Physics Corporation)を用いZスコア3.5をカットオフとし群間比較解析を行った。

【結果】Premotor DLB群とAD群のUPDRS part III は6.6±0.9、11.2±2.6であり、AD群の方が高かった(P<0.05)。Premotor DLB群では、5例中3例が、AD群では全例が物忘れを初発症状としていた。MMSEは21.8±4.1点、21.6±5.1点、罹病期間は3.8±3.0年、2.4±1.5年と差がなかった。premotorDLB群とAD群の脳血流を群間比較するとpremotorDLB群はAD群と比較して左前頭葉で強い血流低下を認めた。

【結論】幻覚をもつDLBでは前頭葉血流低下が報告されており、左前頭葉の血流低下はpremotorDLBとADの鑑別に役立つかもしれない。

P-010-2

## IMZ-SPECT解析画像を用いた意味性認知症の検討

広島赤十字・原爆病院 神経内科  
○土井 光, 齊藤万有, 米川 智, 荒木武尚

【目的】

意味性認知症患者において、皮質神経細胞数を反映するとされるIMZ-SPECTの研究報告は我々が調べた限りみとめられない。ゆえに、その有用性をMRIやECD-SPECTと比較し明らかにする。

【方法】

当院で診断したWestern Aphasia battery日本語版、SLTA標準失語症検査などの高次脳機能検査を用い意味性認知症患者3名を対象に、<sup>123</sup>I-IMZ-SPECT解析画像である3D-SSP (GLB)を、MRI解析画像であるVSRADおよび<sup>99m</sup>Tc-ECD-SPECT解析画像であるeZISと比較した。それぞれ低下部位のROIをZ-score≥2と設定し、その分布の相違を検討した。

【結果】

VSRAD解析によるVOI内萎縮度は、それぞれ3.36/2.53/3.79であった。eZIS-SVAによる解析では、severityは0.65/1.14/0.87、extentは0.63%/14.39%/1.30%、ratioは0.06倍/1.44倍/0.07倍であった。3症例に共通する所見として、IMZ-SPECTでは、MRIおよびECD-SPECTと比較し、右前頭葉眼窩面および内側でのZ-score低下領域が早期に、広範囲に出現していた。症例1および症例3では、IMZ-SPECTおよびECD-SPECTでのZ-score低下部位は左側頭葉から左前頭葉に分布していたのに対し、症例2では左側頭葉前方から後方に分布していた。

【結論】

IMZ-SPECT解析画像により、MRIおよびECD-SPECT解析画像より早期に、主病変とは対側の右側頭葉眼窩面および内側の病変を検出できる可能性がある。

P-010-3

## VSRADにおける画像処理条件と関心領域の検討

<sup>1</sup>金沢大学大学院脳・老化神経病態学(神経内科), <sup>2</sup>先端医学薬学研究センター  
○小松潤史<sup>1</sup>, 佐村木美晴<sup>1</sup>, 島 啓介<sup>1</sup>, 篠原もえ子<sup>1</sup>, 坂井健二<sup>1</sup>, 浜口 毅<sup>1</sup>, 小野賢二郎<sup>2</sup>, 松成一朗<sup>2</sup>, 山田正仁<sup>1</sup>

【目的】

VSRADによるAlzheimer病(AD)の診断精度を向上させる為、最適な画像処理条件と関心領域(ROI)を検討する。

【方法】

当施設を受診しADと臨床診断した連続症例158例(男性80例、女性78例 平均年齢69歳)を対象とし健常者158例(男性87例、女性71例、平均年齢68歳)と比較した。65歳以下を若年群、66歳以上を高年齢群と分類した。各症例の頭部MRI3D1強調像を標準化し、modulationの有無と平滑化の程度(0.48,1.16,2.0mm)で12通りの処理を行った。ROIを海馬、海馬傍回、扁桃核、後部帯状回、楔前部、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉に設定しZ scoreを算出した。各AD群、健常者群は無作為に2群に分け、1群にロジスティック多重回帰分析を行いAD診断において有意に働いたROIを抽出した。残りの1群に抽出したROIを用いてROC曲線を作成し、AUC、感度、特異度を算出した。

【結果】

若年群と高年齢群を合わせた検討では、modulationを行わず平滑化は0mmとして画像処理し、ROIを海馬とした場合、AUCが最も高かった(AUC 0.85 感度 0.72 特異度 0.82)。

若年群では、modulationを行わず平滑化は0mmとして画像処理し、ROIを扁桃核、海馬、海馬傍回、楔前部、頭頂葉とした場合、AUCが最も高かった(AUC 0.93 感度 0.84 特異度 0.92)。

高年齢群では、modulationを行わず平滑化は0mmとして画像処理し、ROIを海馬、海馬傍回、前頭葉とした場合、AUCが最も高かった(AUC 0.91 感度 0.89 特異度 0.83)。

【結論】

対象者の年齢に合わせてROIの位置やmodulationの有無を変更し、平滑化は0mmとすることでVSRADの診断精度は向上する。

P-010-4

## In Vivo Detection of Cortical Microinfarcts on 3T MRI: Compared with Pathology

<sup>1</sup>三重大学病院 神経内科, <sup>2</sup>三重大学病院 中央放射線部, <sup>3</sup>医療法人さわかび会福祉村病院 神経病理研究所  
○丹羽 篤<sup>1</sup>, 伊井裕一郎<sup>1</sup>, 松尾 皇<sup>1</sup>, 高瀬伸一<sup>2</sup>, 前田正幸<sup>2</sup>, 赤津裕康<sup>3</sup>, 橋詰良夫<sup>3</sup>, 富本秀和<sup>1</sup>

**Objectives:** Cortical microinfarcts (CMIs) are associated with cerebral amyloid angiopathy and correlated with cognitive decline. We reported that CMIs are detectable with clinical 3-Tesla (3T) MRI with double inversion recovery (DIR) (Li Y, J Neuroimaging 2013). We try to compare directly between CMIs on 3T *ex vivo* MRI and those on histopathology.

**Methods:** We examined formalin-fixed 10-mm thick coronal brain slices from 2 patients with dementia. Initially, DIR and 3D-FLAIR MR images were acquired, and subsequently we examined these slices immunohistochemically. To obtain high quality images, we determined optimal condition of MRI including preconditioning and temperature (0, 25, 47, 60°C) of the specimens.

**Results:** The contrast between cerebral gray and white matter was changed markedly by temperature. Images were optimal in 47°C water after removal of the arachnoid membrane. Using this method, there were two CMIs and one subcortical microinfarct in 4 brain slices of 2 patients. All of these lesions in MRI images were confirmed to correspond with histological lesions with degenerated Aβ-positive blood vessels in their close proximity. In one cases, there was lobar microbleeds corresponding histopathologically to accumulation of hemosiderin-laden macrophages in the vicinity of a CMI.

**Conclusion:** Current protocol of *ex vivo* MRI may become a useful methodology for direct comparison between MRI and histopathology. Moreover, it is highly likely that similar small cortical hyperintensities in *in vivo* MRI represent CMI in the histopathology of demented patients.

P-010-5

**FP-CIT SPECT・MIBGシンチにより進行性核上性麻痺の共存を確認しえたiNPHの3連続症例**

<sup>1</sup>滋賀県立大学人間看護, <sup>2</sup>松下記念病院神経内科  
○森 敏<sup>1</sup>, 村西 学<sup>2</sup>, 藤原康弘<sup>2</sup>

【はじめに】iNPHは、進行性核上性麻痺(PSP)・大脳皮質基底核変性症(CBD)・すくみ足を伴う純粋無動症(PAGF)などのパーキンソン症候群と高率に共存することが報告されている。

【目的】今回、iNPH症例を対象に、パーキンソン症候群の共存の有無を、ドパミントランスポーターシンチグラフィ・MIBG心筋シンチにより検討した。

【対象と方法】対象は、iNPHの臨床症候・特徴的MR所見(脳室拡大、円蓋部クモ膜下腔狭小化、シルビウス裂開大)を呈し、タッグテスト陽性の3連続症例。画像検査は、頭部MRIに加えて、<sup>123</sup>I-FP-CIT SPECTとMIBG心筋シンチを実施した。前者ではBoltらによるSpecific Binding Ratio (SBR、カットオフ値4.50)、後者ではH/M比を求めた。

【結果】各症例の、三徴、神経所見、PSPを示唆するMR所見、FP-CIT SPECT (SBR)、MIBGシンチ (H/M比)を以下に順に示す。

症例1: 認知・失禁・歩行、固縮・眼球・口尖、中脳・第三、低下(3.52)、正常(2.66)

症例2: 認知・失禁・歩行、固縮・眼球・口尖、中脳・第三、低下(1.29)、低下\*(1.72)

症例3: 認知・失禁・歩行、口尖、中脳・第三、低下(0.97)、正常(2.97)

認知: 認知障害、失禁: 尿失禁、歩行: 歩行障害

眼球: 垂直性眼球運動障害、口尖: 口尖らし反射陽性

中脳: 中脳被蓋萎縮、第三: 第三脳室拡大

\*糖尿病、心房細動、大動脈弁閉鎖不全、左房拡大

【考察】3連続症例は、三徴・特徴的MR所見・タッグテスト陽性から“Probable iNPH”と診断された。また、神経症候とMR・ドパミントランスポーターシンチ・MIBG心筋シンチ所見から“PSP”と診断された。

【結語】iNPHの基盤にはPSPが存在する、すなわちPSPはiNPHの主たる原因疾患であり、部分症状としてiNPHを呈する”と推測される。

P-010-6

**MIBG心筋シンチグラフィで集積低下を認める健忘型MCIの臨床経過: DLBへの移行について**

静岡赤十字病院 神経内科  
○小張昌宏, 田崎麻美, 八木宜泰, 黒田 龍, 今井 昇, 芹澤正博

【目的】MIBG心筋シンチグラフィで集積低下のある健忘型軽度認知障害(MCI)症例のその後の臨床経過を検討した。【対象および方法】健忘症状を訴え当科を受診した患者にMMSE、HDS-R、リバーミード行動記憶検査(RBMT)を施行した。健忘型MCI(MMSE 24点以上RBMT標準プロフィール点15点以下)と診断した症例の中で、同時にMIBG心筋シンチグラフィを施行した74例を対象とした。

27例(男11例女16例、75.3±6.0歳)で心筋への集積低下(後期像H/M比が当院カットオフ値1.47未満)を認め、47例(男23例女24例、75.5±6.8歳)では集積正常であった。【結果】MIBG集積低下群27例(H/M比1.19±0.12、MMSE 25.8±1.7、RBMT 10.3±3.3)中15例では、その時点で併存する臨床所見(パーキンソン症状、幻視、レム期睡眠行動異常症等)からレビー小体型認知症(DLB)-MCIまたはパーキンソン病(PD)-MCIと診断した。残り12例では他の臨床所見に乏しく、早期アルツハイマー病(AD)-MCI類似の記憶障害のみであった。これら12例の経過観察(3.8±2.3年)後の診断は、DLB 10例(83%)、AD 2例であった。AD 2例の当初のMIBG集積低下は軽度(1.43、1.40)であった。MIBG集積正常群47例(H/M比2.03±0.27、MMSE 26.1±1.8、RBMT 9.3±4.5)の経過観察(3.4±2.2年)後の診断はAD 31例(66%)、DLB 2例、その他14例であった。【考察および結論】MIBG心筋シンチグラフィで集積低下を認めるが、記憶障害のみを呈する健忘型MCI 12例では、その時点でDLBやPDを示唆する所見がなくとも、平均3.8年の経過観察中に10例(83%)がDLBに移行した。一般にDLBでは初期に健忘症状が目立たず、健忘型MCIの大半はADに移行するとされている。しかしながら、一部にADと区別

のつかない健忘型MCIで発症するDLBの存在が考えられ、その早期検出にMIBG心筋シンチグラフィが有用である。

P-011-2

**当院のパーキンソン症候群患者におけるDAT SPECT所見と臨床像の検討**

国立病院機構 西新潟中央病院 神経内科  
○黒羽泰子, 長谷川有香, 谷 卓, 松原奈絵, 小池亮子

【目的】パーキンソン病(PD)やPD類縁疾患の診断における<sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT (DAT SPECT)の寄与が期待されている。今回、当院のパーキンソン症候群患者におけるDAT SPECTの所見と臨床像との関連性を検討した。【方法】2014年7~11月にDAT SPECTを施行した症例の年齢、経過、Hoehn-Yahr重症度分類(HY)、症状の左右差を調査し、DAT SPECTにおける線条体集積の形状、左右差、集積比(SBR)と比較した。【結果】対象はPD 25名、MSA 5名(MSA-P 3名、MSA-C 2名)、PSP 6名、CBD 1名、薬剤性パーキンソニズム3例、ビオプテリン欠乏症1名の計41名である。PDは25名(男:女 11:14)で、年齢は68.9±7.9歳、罹病期間は7.4±4.9年、SBRは1.75±4.9/1.55±1.1(右側/左側)であった。PDの線条体集積の形状は、21/25例で円~卵円形を呈し、4/25例では線条体全体で低下し、背景とのコントラストが不良であった。16例で症状に左右差があり、そのうち6/16例で対側の線条体、9/16例で両側の線条体において集積が低下していた。MSA、PSPでは、勾玉状、三日月状を呈している例と背景とコントラストが不良な例が認められ、CBDでは症状と対側の線条体で集積が低下していた。薬剤性パーキンソニズム、ビオプテリン欠乏症では集積低下は認めなかった。PDにおいて、HYとSBRに負の相関を認め(p=0.001/0.001(右側/左側))、HY1および2度の症例群と3~5度の症例群のSBRに有意差を認めた(p=0.004/0.003(右側/左側))。【結論】今回の検討では、PDの線条体集積低下に左右差がある例が多く、進行例ほどSBRは低下し、被殻での集積低下を反映した形状変化を認めた。パーキンソン症候群の鑑別診断のため、形状変化の観察が重要であると考えられる。

P-011-3

**DAT SPECTのSBR値はパーキンソン病患者におけるレボドパ反応性の指標となり得る**

<sup>1</sup>順天堂大学医学部 脳神経内科, <sup>2</sup>順天堂大学医学部 脳神経外科, <sup>3</sup>順天堂大学医学部 運動障害疾患病態研究治療講座  
○下 泰司<sup>1,3</sup>, 中島明日香<sup>1</sup>, 城 崇之<sup>1</sup>, 大山彦光<sup>1</sup>, 梅村 淳<sup>2,3</sup>, 服部信孝<sup>1</sup>

(目的)

近年本邦でも線条体におけるドパミン終末を可視化し、定量的に評価可能なDAT SPECTが施行可能となっている。その定量的指標SBR値は、これまで年齢との負の相関があることが示されてきたが、臨床症状(Hoehn-Yahr stageやUnified Parkinson's disease scale: UPDRSなど)との相関は薄いとされてきた。今回我々は、脳深部刺激療法(DBS)を行ったための評価の一環として連続35症例にDAT SPECTを行い、そのSBR値とDBSの適応となるPD患者における臨床症状との関連を調べた。

(方法)

当院にDBSの適応評価のため入院となった連続35症例に対してDAT SPECTのSBR値、発症年齢、年齢、罹病期間、レボドパチャレンジテストにおけるUPDRS part3の改善率、levodopa equivalent dose (LED)との相関を調べた。レボドパチャレンジテストは12時間以上抗パーキンソン薬を中止後、LED換算で通常量の5倍の抗パーキンソン薬を内服し、内服前後のUPDRS part3の値を調べた。

【結果】SBR値はレボドパチャレンジテストにおいて、内服後bets on時のUPDRS part3の値および改善率、発症年齢、検査時の年齢と負の相関を示し(p<0.01 Pearson product-moment correlation coefficient)。その他のパラメータとは有意な相関を示さなかった。

(結論)

これまでの報告の通り、SBR値は年齢と負の相関を認めた。パーキンソン病病態下におけるレボドパ内服後のレボドパの動態は、残存するドパミン神経およびセロトニン神経に取り込まれた後、ドパミンに変換されそれぞれの終末から放出されると仮定されている。Worst offとの相関を認めずレボドパ過量投与後のUPDRS part3の値及び改善率とSBR値が負の相関を示したことは、レボドパが残存するドパミン終末に取り込まれ、適切に放出されることがパーキンソン病の運動症状改善に重要であることを示唆し、さらに今後のDBS適応評価におけるDAT SPECTの有用性を示唆するものである。

P-011-4

**当院におけるドパミントランスポーターシンチグラフィの有用性の検討**

国立病院機構 横浜医療センター 神経内科, <sup>2</sup>横浜市立大学 医学部 神経内科  
○山崎壽子<sup>1</sup>, 森原啓介<sup>1</sup>, 岡本光生<sup>1</sup>, 田中章景<sup>2</sup>, 高橋竜哉<sup>1</sup>

【目的】当院では2014年3月よりドパミントランスポーターシンチグラフィを導入し、Parkinson症候群が疑われる症例の診断に使用している。今回我々はこの検査について現状での有用性と今後の課題を検討した。【方法】2014年3月から11月までに当科でParkinson症候群が疑われた症例63例を対象とし、Parkinson病群(PD) 41例、進行性核上性麻痺(PSP)/大脳皮質基底核変性症(CBS)群14例、正常群(薬剤性パーキンソニズム例を含む)8例でSpecific Binding Ratio(SBR)の平均値の比較、SBR値と臨床症状の比較検討を行った。またPD群間をHoehn & Yahr分類でI・II度(軽症群) 23例、III~V度(重症群) 18例に分けそのSBR値を比較した。【結果】SBRの平均値は、PD群では2.02±1.01と正常群4.34±1.27に比較し有意差をもって低値であった。(p=0.0095) PD群間では軽症群2.41±0.71に比較し重症群は1.53±1.13とSBRは低値であった。(p=0.0076) また、PD群2.02±1.01に対しPSP/CBS群では2.39±0.87とSBR値に明らかな有意差はなかった。(p=0.1992) 【結論】ドパミントランスポーターシンチグラフィにおいてSBR値はPDの診断には有用であり、その重症度とも相関する可能性がある。また、Parkinson症候群間での鑑別についてはSBR値のみでの判定は困難であると考えられた。

P-011-1

**ダットスキャンイメージングの定量的指標と諸因子の相関について**

<sup>1</sup>平塚市民病院 神経内科, <sup>2</sup>東海大学大磯病院神経内科, <sup>3</sup>平塚市民病院放射線科, <sup>4</sup>東海大学医学部専門診療学系画  
○小出隆司<sup>1</sup>, 吉井文均<sup>1,2</sup>, 中溝知樹<sup>1</sup>, 橋本 順<sup>3,4</sup>

目的・方法: ダットスキャンイメージングを行ったパーキンソン病患者27例(男性17女性10、54.82歳)について性差、年齢、重症度(Hoehn and Yahr分類)、罹病期間、薬物投与量(L-dopa equivalent dose: LED)、病型(振戦型または固縮・寡動型)と<sup>123</sup>I-FP-CIT取り込みの定量的評価(specific binding ratio: SBR)の相関を検討する。結果: 左右平均のSBRで性差はなく、年齢は $\gamma=0.11$ ,  $p=0.59$ で相関を認めなかった。重症度では $\gamma=0.22$ ,  $p=0.27$ で有意差はなかったが、負の相関を示す傾向があった。罹病期間は $\gamma=0.58$ ,  $p=0.0015$ 、LEDは $\gamma=0.65$ ,  $p=0.00028$ とともに有意な負の相関を示した。振戦型7例ではSBR4.5以上5例、4.5未満2例、固縮・寡動型19例ではSBR4.5以上16例、4.5未満3例で $p=0.59$ で有意差はなかった。左右差については振戦型では20%以上1例、20%未満6例、固縮・寡動型では20%以上6例、20%未満13例で有意差はなかった( $p=0.63$ )。左右差と罹病期間については $\gamma=0.19$ ,  $p=0.35$ 、LEDとは $\gamma=0.19$ ,  $p=0.35$ でもとも相関はなかったが、重症度については $\gamma=0.42$ ,  $p=0.027$ で有意な相関を認めた。結論: SBRと罹病期間の相関は既報告と一致した。年齢については健常人における報告と異なり、重症度がSBRにより影響した可能性がある。薬剤投与量は罹病期間により増加する傾向があるため、負の相関を示した可能性がある。左右差については重症度が高くなると減少する傾向にあり、進行すると明らかでなくなる可能性が示唆された。

P-011-5

## FP-CITからみた家族性パーキンソニズム

<sup>1</sup>相模原病院 神経内科, <sup>2</sup>ブリティッシュコロンビア大学神経内科, 太平洋パーキンソン研究所  
○長谷川一子<sup>1</sup>, 中村聖悟<sup>1</sup>, 横山照夫<sup>1</sup>, 堀内恵美子<sup>1,2</sup>, ストールセルヨナハン<sup>2</sup>

【目的】2014年度からわが国でもFP-CITでパーキンソン病:以下PDの病態を検討することが可能となった。今回、家族性パーキンソニズムと孤発性PDとのFP-CITでの画像所見を比較検討した。

【方法】当科で診療中の家族性パーキンソニズム (PARK2:1症例, PARK8:4症例)についてFP-CIT スキャンを行い、孤発性PDと比較した。またPARK8のうち1症例はメチルフェニデートPETによる検査を施行していたため、その結果と比較検討した。

【結果】FP-CIT結果は家族性パーキンソニズム症例全例で左右差を認めた。PARK2症例は検査時年齢67歳、罹病期間37年で、Yahr III度。SBRは1.01であった。PARK8症例は検査時66~73歳で、Yahr II度1症例, Yahr III度3症例であった。罹病期間は3年から14年であった。PET検査施行例は発症後5年, 8年がPET検査, 14年目がFP-CIT検査を行った。また本症例は罹病期間10年でSTN-DBSを施行した。SBRはYahr II度例で1.27, Yahr III度例で1.02, 0.47であった。メチルフェニデートPET検査症例は5年目90%の結合能低下で、8年目は取り込み検出不能。FP-CITではSBRが0.52であった。

【結論】Yahr重症度が軽いPARK8症例のみを今回は対象としたが、FP-CITの結果は孤発性PDとほぼ同様に核種の取り込み値の左右差を認めた。比較的孤発性PDよりも経過がよい症例が家族性パーキンソニズムは多いが、ドパミントランスポーターサブセット検査結果からはYahr重症度が中等度であっても、孤発性PD症例よりも核種取り込み値は低い傾向にあり、若干の病態の差異が推定できた。また、FP-CITはコリメーターの種類により若干の取り込み値の差異があるものと思われるが、メチルフェニデートPETよりもむしろ検出が鋭敏である可能性が自験症例から示唆された。

P-012-1

## 薬剤性パーキンソニズムとパーキンソン病の鑑別: DaTSCANの有用性

三重大学 神経内科

○橋 登, 加藤奈津子, 島田拓弥, 伊井裕一郎, 谷口 彰, 朝日 理, 富本秀和

【目的】近年、パーキンソン病の経過においてpreclinical stage, prodromal stageという段階が提唱され、発症前段階のパーキンソン病が注目されている。臨床の場において、薬剤性パーキンソニズムとパーキンソン病の鑑別がしばしば問題となるが、薬剤によりpreclinicalあるいはprodromal stageにあるパーキンソン病が明白となる症例があり、診断に難渋することも多い。このような症例を対象にDaTSCAN (<sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT)を施行し、パーキンソン病の早期診断におけるその有用性を検討する。

【方法】抗精神病薬を内服中にパーキンソニズムが出現、もしくは増悪したが、DaTSCANによりパーキンソン病と診断しえた3例について、神経症候の特徴やDaTSCANを含む各種検査所見の比較検討を行った。

【結果】3例ともスルピリドの内服後より、片側性の振戦と小刻み歩行が出現、増悪した。2例では抗精神病薬の内服前からわずかな症状があった可能性があった。症状はそれぞれ片側性で、筋固縮、動作緩慢、振戦を認め、1例を除き振戦は安静時が優位であった。薬剤の中止、L-dopa内服治療では症状の改善は軽微で、DaTSCANを施行したところ対側に優位な両側線条体集積低下を認めた。

【結論】以上の症例ではpreclinicalなパーキンソン病が存在していた可能性があり、向精神薬投与による薬剤性パーキンソニズムが加わり、症状が顕在化したと考えられた。一般的な薬剤性パーキンソニズムの症例に比較し片側性発症や安静時振戦が目立ち、DaTSCANでも対側に優位な集積低下を認めた。薬剤内服後に出現するパーキンソニズムの場合、その神経症候の特徴やDaTSCAN所見を参考にすることで、早期にパーキンソン病を検出できる可能性が示された。

P-012-2

## パーキンソン病および関連疾患におけるDATスキャン: 連続211例の臨床的解析

寿会 富永病院 神経内科

○宮原淳一, 柏谷嘉宏, 菊井祥二, 石崎公郁子, 竹島多賀夫

【目的】パーキンソン病および関連疾患におけるDATスキャンの有用性および特徴を当院神経内科連続症例で解析した。【方法】2014年2月~11月に、当院にてイオフルパノヨウ素123を用いたDATスキャンを施行した連続211例(男/女=95/116例)について、DaTView(R)ver1.0を用いて線条体取り込み率(SBR)を算出し、基底核への集積をSchmidtらのvisual gradeを用いて評価した。臨床的指標(臨床診断、年齢、重症度)およびMIBG心筋シンチグラムとの相関を検討した。

【結果】被験者の平均年齢は70.9歳(38歳~86歳)であった。臨床診断は、パーキンソン病(PD)104例、レビー型認知症(DLB)10例、多系統萎縮症(MSA)5例、進行性核上性麻痺(PSP)11例、皮質基底核変性症(CBD)5例、レム睡眠行動異常症(RBD)5例、正常圧水頭症(NPH)4例、本態性振戦(ET)24例、および対照群(DLB以外の認知症など)の他の疾患群43例であった。PD群のSBR値は平均2.27(0.41~6.44)で、対照群(平均3.90(0.41~6.13))ET群(平均4.79(2.09~6.67))と比べ有意に低かった。PD以外のパーキンソン症候群(CBD, PSP, MSA, DLB)のSBR値は平均1.81(0.41~5.17)で、PD群と有意な差はなかったがET群、対照群と比べ有意に低かった。PD群のvisual gradeは、2(egg-shape)が56例と最も多く、1(burst-striatum)が5例、3(mixed-type)が29例、4(eagle-wing)が4例、5(normal)が8例であった。PD群ではvisual gradeはSBR値と相関して低下していた。SBR値はYahr重症度に相関して低下していた。PD群、対照群ともSBRは加齢とともに低下する傾向が見られた。86例でMIBGが施行され、SBR値、visual gradeともにMIBGの異常に相関する傾向が見られた。DLB群、CBD群ではSBR値、visual gradeともに低く、MSA群はともに保たれていたが、PSP群ではSBR値の低下に比べ、visual gradeは比較的保たれていた。【結論】SBR値は年齢との相関が示唆された。DATスキャンは、PDおよび関連疾患の診断に有用である。

P-012-3

## 123I-FP-CIT SPECT (DATscan)を実施したCBSの検討

相模原病院 神経内科

○中村聖悟, 堀内恵美子, 横山照夫, 長谷川一子

【目的】Corticobasal syndrome(CBS)の原因疾患を病歴と神経学的所見のみで正しく生前診断することは困難であり、鑑別上よい生物学的マーカーが発見されていない。CBSにおける<sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT (DATscan)の結果と臨床的特徴に関して考察した。また、特に鑑別が困難とされている進行性核上性麻痺(PSP)のDATscanも合わせて集計した。

【方法】臨床的に診断したCBS9症例(69-82歳, 平均75.8歳)、PSP8症例(64-79歳, 平均70.5歳)についてDATscanを行い、それぞれの結果と罹病期間、臨床的特徴について検討した。DATscanの結果はSpecific Binding Ratio(SBR)、形状、色調、左右差で評価を行った。

【結果】CBS9症例のDATscanのSBR値は0.31±1.22と低下を認め、8症例に左右差があり、7症例が臨床的なrigidityと一致していた。さらに3症例が尾状核から淡蒼球にかけての集積残存を認めた。PSPのSBR値は0.01±0.86と低下を認め、8症例中6症例で左右対称の高度集積低下があり、2症例では一側の尾状核への集積残存を認めた。

【結論】DATscanの左右差や形状でCBSの診断補助に有用だと考えられたが、今後臨床経過や病理も合わせ更に検討を行っていく必要があると考えられた。

P-012-4

## 健常者20例におけるDAT-SPECTの検討

<sup>1</sup>和歌山県立医科大学病院 神経内科, <sup>2</sup>和歌山県立医科大学附属病院 中央放射線部

○高 真守<sup>1</sup>, 山元和巴<sup>2</sup>, 阪田麻友美<sup>1</sup>, 楡皮谷泰寛<sup>1</sup>, 廣西昌也<sup>1</sup>, 村田顕也<sup>1</sup>, 伊東秀文<sup>1</sup>

【目的】DAT SPECTはパーキンソン症候群(Pism)の診断に用いられ、視覚的および半定量的に評価されるが、撮像条件や個人間の誤差が大きい検査であり、正確な評価のためには一定した撮像法と基準値の設定が必要である。今回我々は健常者における、撮像時の注意点などについて検討した。

【方法】健常ボランティア20例に対して、DAT SPECT (<sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT)を施行した。除外基準はパーキンソニズム、抗うつ薬内服、糖尿病、脳梗塞、レム睡眠行動異常症とした。SPECTデータ収集はGE社製Infinia、拡張低エネルギー標準コリメーターを用いて、静注3時間後に行った。解析は付属ソフトであるDaTViewおよびQSPECTを用いた。撮像直前に外眼角と外耳道にごく少量の線源を置くことによってcanthomeatal planeを特定し、それに平行な平面で再構成し解析を行った。

【結果】参加者は男性10例、女性10例、年齢69.5±9.2(52-85)歳、体重56.8±9.4 kg、MMSE 29.3±1.0(27-30)、UPDRS part3は全例0であった。Minimum Specific binding ratio (mSBR)はDaTViewにて5.44±0.90(3.33-7.08)、QSPECT (background: whole brain)にて6.08±0.95(4.30-8.11)であり、強い相関( $r=0.750, p<0.001$ )を認めたが、DaTViewで最低値であった例がQSPECTでは最低値ではないなど、解析法によってmSBR値に違いが認められた。先行研究と同様に高齢ほどmSBRは低下する傾向であった。健常者でも左右差や形の不整も散見され、Asymmetry index (AI)と体重との間に正の相関( $r=0.647, p=0.02$ )を認めた。mSBR最低値例やAI高値例に関しては将来Pismを発症する可能性を否定できていないが、評価時には年齢や体重の影響も考慮する必要があるかもしれない。

【結論】健常者においてもDAT SPECTのばらつきは大きく、比較的最低値の症例や左右差を認める症例も散見され、診断の根拠として用いる場合には注意が必要と考えられた。

P-012-5

## 当院におけるドパミントランスポーターSPECT施行例の臨床像に関する検討

<sup>1</sup>国立病院機構 仙台医療センター 神経内科, <sup>2</sup>東北大学医学部 神経内科

○田野野大<sup>1</sup>, 突田健一<sup>1</sup>, 成川孝一<sup>1</sup>, 千葉哲矢<sup>1</sup>, 渡辺源也<sup>1</sup>, 鈴木靖士<sup>1</sup>, 青木正志<sup>2</sup>

【目的】平成26年より<sup>123</sup>I-ioflupaneによるドパミントランスポーター(DAT-)SPECTが保険収載され、パーキンソン症候群の鑑別のために新たに使用可能となった。これは大脳基底核におけるドパミン神経終末を描出することにより、神経変性疾患によるパーキンソン症候群をそれ以外と鑑別できることというものである。従来我が国ではMIBG心筋シンチグラフィがパーキンソン病の鑑別に使用されてきたが、それにDAT-SPECTを加えることでどのような情報を得ることができるか、検討を行った。【方法】当院において平成26年3月6日~11月10日にかけてDAT-SPECTを施行した全40例について、病歴、検査結果データについて後ろ向きに収集し、分析を行った。【結果】①パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺などの神経変性疾患によるパーキンソン症候群の患者ではSpecific Binding Ratio(SBR)の低下が見られた。②脳梗塞など基底核領域への器質的疾患がある患者においてもSBR低下が見られた。③SBR低下群においては、SBRの左右差は症状のLateralalityをよく反映していた。④パーキンソン病が疑われるMIBG心筋シンチでH/M比が低下していた群においては、発症年数や重症度とSBRは比較的よく相関していた。一方で、MIBG心筋シンチでH/M比が低下していなかった群においては、発症年数や重症度とSBRの相関は明らかでなかった。【結論】①DAT-SPECTは神経変性疾患によるパーキンソン症候群の鑑別に有用である。②パーキンソン病(特に早期)の鑑別にはMIBG心筋シンチほどの有用性はないものの、臨床経過や重症度と組み合わせることで、診断の裏付けとして利用できる可能性がある。

P-013-1

## 当院でのDAT-SPECT施行経験

神鋼病院 神経内科  
○高橋正年, 松本真一

【目的】DAT-SPECTは、パーキンソン症候群(PS)やびまん性レビー小体型認知症の診断において、すでに海外で有用性が報告されているが、本邦でも2014年1月より使用可能となった。当院でDAT-SPECT施行症例について、後方視的にその臨床像を検討し、その有用性について考察する。【方法】2014年1月から、DAT-SPECTを施行した症例は28例であった。各々の症例についてSpecific Binding Ratio (SBR) と、年齢、検査施行目的、最終診断について、検討し、MIBG心筋シンチを施行した症例は比較も行った。【結果】PSが疑われ検査施行された症例は16例で、15例で典型的な取り込み低下像を認めた。うちMIBG正常であった2例では振戦型であった。SBR値については高齢、進行期、MSA/PSP例でより低下傾向にあった。DAT-SPECT正常の1例は、安静時振戦呈したが錐体外路症状に乏しく、MIBGも正常であった。小刻み歩行でPS除外目的での症例は6例で、SBR低下認められた症例もあつたが、PS例と異なり線条体画像はdot型とならず、鑑別は可能であった。小刻み歩行の一例は、抗鬱剤内服中のMIBG低下よりPDと診断されていたが、DAT-SPECTの結果より薬剤性と診断された。首下がりでの鑑別のため施行された2例中1例で著明な取り込み低下認められMSAと診断された。片側ジストニアが強くCBSの鑑別のため施行された1例は、取り込み低下が認められMIBG低下とあわせてPDと診断された。孤発性脊髄小脳変性症について施行された3例ではいずれも左右差のある取り込み低下認め、他の検査と併せてMSAと診断された。【結論】PSの臨床診断がついた症例ではDAT施行する意義は乏しいが、MIBG正常例や振戦例などでは有用である。一方で、首下がり症例や片側ジストニアなど非典型的な運動症状をきたした症例においては、MIBGと併用してのDAT-SPECTが非常に有用であった。またMSA-Cでも病初期よりDAT低下であるという報告もあり、MSAと他のSCDの鑑別に有用と考えられた。

P-013-2

## 当科PD外来におけるDaTSCANの結果と運動症状・非運動症状との関連

岡山大学医学部 神経内科  
○佐藤恒太, 幡中典子, 菱川 望, 太田康之, 出口健太郎, 阿部康二

【目的】<sup>123</sup>I-FP-CIT (DaTSCAN)は線条体におけるDAT分布密度を反映し、運動症状との相関があるとされている。我々は、運動症状・非運動症状のスコアと、DaTSCANのstriatal binding ratio(SBR)、低下のパターンとの関連について検討した。【方法】DaTSCANを施行したPD患者46名(年齢:69.4±9.8, 罹病期間:9.4±7.3, Yahr 2.9±0.6, UPDRS PartIII 45.0±29.2)に対して、認知機能検査としてMMSE, HDSR, MoCA, FABを、情動機能評価として阿部式BPSDスコア、日常生活機能障害の評価としてADCS-ADLスコアを用い、DaTSCANとの関連について検討した。【結果】SBRは、経過年数、Yahr重症度分類と有意な負の相関を認めた。また認知機能についてはMoCAと有意な正の相関を、GDSについては有意な負の相関を認めた。MoCAとFABについては運動機能と負の相関傾向を認めたが、GDSは運動機能との相関を全く認めなかった。GDSの低下は尾状核が保たれているEgg shape型では軽度であった。またSBRの左右差について認知機能・情動機能・ADLについて検討したが、SBRの左右差と症状との関連は認めなかった。【結論】パーキンソン病の非運動症状は、ドーパミンニューロンの脱走と関連し、必ずしも運動症状とは関連しないことが推定された。

P-013-3

## パーキンソン病におけるDAT画像と臨床所見、検査所見との関連

公立学校共済組合関東中央病院神経内科  
○平田浩聖, 佐々木美幸, 北園久雄, 吾妻玲欧, 高橋 真, 稲葉 彰, 織茂智之

【目的】ドーパミントランスポーター(dopamine transporter:DAT)は黒質のドーパミン作動性神経細胞の線条体の終末部に存在する。本研究ではパーキンソン病(PD)患者におけるDATに結合するFP-CIT(*N*-ω-fluoropropyl-2-β-carbomethoxy-3-β-(4-iodophenyl) nortropine)を用いたDAT画像と臨床症状や他の検査所見との関連を検討した。【方法】対象:当院通院中のPD患者37名(平均年齢65歳)。方法:各患者の年齢、罹病期間、Hoehn-Yahr重症度分類、Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)スコア、Odor Stick Identification Test for Japanese(OSIT-J)を用いた嗅覚検査、<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィのH/M比のデータとDAT画像のSpecific Binding Ratio (SBR) 値の平均値との関連を検討した。またFP-CITの集積パターンを、type1:片側被殻の非対称性集積低下、type2:両側対称性被殻の集積低下、type3:片側被殻と尾状核の事実上完全な集積欠損と分類した。【結果】全例で視覚的に線条体のFP-CITの集積低下が見られ、SBR値の低下を認めた(平均値2.37, 最小値0.03, 最大値5.60)。FP-CITの集積パターンはtype1:29.7%(11/37), type2:10.8%(4/37), type3:59.5%(22/37)であった。SBR値と有意な相関を認めたのは年齢( $r = 0.429, p < 0.01$ )、罹病期間( $r = -0.524, p < 0.01$ )、Hoehn-Yahr重症度分類( $r = -0.508, p < 0.01$ )、UPDRS part1( $r = -0.412, p < 0.05$ )、UPDRS part2( $r = -0.555, p < 0.01$ )、UPDRS part3( $r = -0.378, p < 0.05$ )、part4( $r = -0.619, p < 0.01$ )であった。H/M比、OSIT-JスコアはSBR値と有意な相関は認めなかった。【結論】PD患者の線条体のFP-CITの集積は運動症状と運動症状に関連した罹病期間、ADL、合併症の進行に伴い低下した。黒質線条体ドーパミン作動性神経細胞の障害に伴う運動症状に対し、非運動症状である嗅覚障害や自律神経障害の進行には他の要因の関与が示唆された。

P-013-4

## パーキンソン病患者におけるDAT スキャンの検討

<sup>1</sup>和歌山労災病院 神経内科, <sup>2</sup>和歌山県立医科大学 神経内科  
○梶本賀義<sup>1</sup>, 高橋麻子<sup>1,2</sup>, 伊東秀文<sup>2</sup>

【目的】2014年より本邦でもイオフルパンが使用可能となり、一般臨床においてもドパミントランスポーター(DAT)スキャンが施行可能になった。今回、我々はパーキンソン病と臨床的に診断されている患者に対してDATスキャンを行い、その重症度や罹病期間、運動症状およびMIBG心筋シンチグラフィとの関連性について検討を行った。【方法】外来通院中の18名のパーキンソン病患者(平均年齢70.8±5.2歳, 男女=5:13)に対してDATスキャンを行った。付属解析ソフトDAT Viewより得られたSpecific binding ratio (SBR)を用いて、年齢、罹病期間、認知機能(MMSE)、Hoehn-Yahr stage (HY)、UPDRS motorスコア、MIBGシンチグラフィ(早期像H/M比、後期像H/M比)との関連を統計学的に評価した。【結果】SBRは年齢、罹病期間と逆相関がみられ、高齢になるほどSBRが低下し( $p = 0.02$ )、また罹病期間が長いほどSBRが低下( $p = 0.008$ )する傾向がみられた。SBRとMMSE、HY、UPDRS motorスコア、早期像H/M比、後期像H/M比と相関関係はみられなかった。個々の症例をみるとMIBG心筋シンチグラフィで異常がみられなかった2例においてSBRの低下がみられていた。【結論】DATスキャンは、パーキンソン病における線条体のシナプス前ドーパミン障害を反映した異常を検出できる。今回の検討では、年齢や罹病期間と関連がみられなかったが、かならずしもパーキンソン病の重症度や運動症状との関連性がみられなかった。MIBG心筋シンチグラフィは早期のパーキンソン病において異常がみられないことが知られており、早期パーキンソン病が疑われる場合においては、DATスキャンによって線条体の異常を早期に検出できる可能性が示唆された。

P-013-5

## DAT-SPECTでの両側性集積低下と無動は関連している

横浜労災病院 神経内科  
○中原淳夫, 杉山雄亮, 赤谷 律, 松田俊一, 北村美月, 中山貴博, 今福一郎

【目的】ドーパミントランスポーターSPECT(DAT-SPECT)はドーパミン神経の変性・脱走を反映し、パーキンソン関連疾患の補助診断として用いられている。パーキンソン関連疾患の臨床症状とDAT-SPECTの結果を評価する。【対象・方法】2014年6月から11月までにDAT-SPECTを施行した連続20症例(男性12例, 女性8例:年齢中央値71.2歳(範囲49-84))を対象とした。定量的指標にはSpecific Binding Ratio(SBR)を用いた。次に核種の線条体への集積を形態別に、低下しない群、片側性に低下する群、両側性に低下する群、全般的に低下する群に分類した。臨床経過、症状、MIBG心筋シンチグラフィ早期集積値心胸郭比(MIBG H/M比)と比較した。検定にはSpearmanの相関係数、Mann-WhitneyのU検定を用いた。【結果】臨床経過、症状から推定された診断の内訳はパーキンソン病(PD)14例、レビー小体型認知症2例、薬剤性2例、血管性1例、多系統萎縮症1例であった。PDにおけるMIBG H/M比は感度50.0%、特異度100%、DAT-SPECTは感度100%、特異度33.3%であり、DAT-SPECTの形態分類とMIBG H/M比は相関した( $r = 0.63, p < 0.01$ )。20例中18例で核種の線条体への集積が低下し、低下しなかった2例は薬剤性と考えられた例であった。発症時のパーキンソン症候群の優位側と反対側のDAT-SPECTの集積低下は18例中16例に見られた。集積形態を両側に低下する群と低下しない群に分類した際、低下する群では無動症状が重く、低下しない群では軽かった( $p < 0.01$ )。集積が低下しない群では、仮面様顔貌や姿勢反射障害、頸部強剛の項目で有意差はなかったが症状が軽い傾向であった。四肢強剛、静止時振戦では有意差を認めなかった。PD症例ではSBR最小値は5年以内に低下した( $r = 0.58, p = 0.03$ )。【考察】パーキンソン関連疾患においてDAT-SPECTの集積低下側はパーキンソン症候群優位側と関連しており、無動を呈する場合はDAT-SPECTでの両側性の集積低下を呈することが多いと考えた。

P-014-1

## パーキンソン病及びパーキンソン症候群に対するダットスキャンの有用性

独立行政法人国立病院機構 新潟病院  
○大田健太郎, 田中陽平, 遠藤寿子, 池田哲彦, 會田 泉, 米持洋介, 中島 孝

【目的】パーキンソン病(PD)およびその他のパーキンソン症候群患者の基底核のドーパミン代謝をイオフルパン(<sup>123</sup>I)(ダットスキャン<sup>®</sup>)によって検討し、診断に対する有効性を検討した。【方法】2014年1月1日から同年11月30日までに当院で、臨床診断によりPD患者またはその他のパーキンソン症候群患者を疑われた患者に対して、ダットスキャン<sup>®</sup>を用いたドーパミントランスポーターSPECTにより、基底核におけるイオフルパン取り込みを評価した。ROI設定および全脳における取り込みとの比率であるSBR(Specific Binding Ratio)は日本メジック社より提供されたQSPECT packageおよびDAT viewerを用いた。基底核の形態評価はSchmidtらの分類を使用した。PDの診断基準は1996年の厚生省の基準を使用した。【結果】全70例のうち、臨床診断でPD患者またはその他のパーキンソン症候群患者を疑われた患者48例(PD+DLBD 35例, PSP 8例, MSA-P 3例, PAF 1例, MSA-C 1例)、それらの疾患を否定する必要があった22例(血管性パーキンソン症候群12例, 本態性振戦2例, ジストニア1例, 抑うつ1例, 薬剤性パーキンソン1例, NPH 1例, FTD 1例, その他3例)を対象にした。そのうちPD+DLBD群でSBRが4.0以上の例がQSPECT法では8例(22.8%)、DAT viewer法では12例(34.2%)認められた。QSPECT法、DAT Viewer法両者とも、PD+DLBD群のSBR正常群では基底核の形態が正常な例は認めなかった。QSPECT法でSBR正常群と低下群を比較したところ、SBR正常群では年齢が低く、軽症であった。DAT viewer法ではSBR正常群では軽症例であることが多く、左右差が少なかった。【結論】DAT viewer法はQSPECT法に比べてSBR正常群の比率が多かった。QSPECT法についてはSBR正常群では若年、軽症例であることが多く、基底核の形態評価、他の検査との併用が重要であると考えられた。

P-014-2

## CBSにおける運動症状優位側とDAT-SPECT所見の相関

国立病院機構大牟田病院 神経内科

○渡邊暁博, 菅原三和, 荒畑 創, 河野祐治, 笹ヶ迫直一, 大八木保政, 藤井直樹

【目的】Armstorongら(2013)のCorticobasal syndrome (CBS)の新しい診断基準が提唱されたが、123I-FP-CIT SPECT(DAT-SPECT)の関連性については不明である。CBS患者における運動症状の優位側とDAT-SPECTの関連を調査する。

【方法】Armstorongら(2013)の診断基準でprobableまたはpossible CBSを満たし、2014年にDAT-SPECTを施行できたCBSの検査結果をQSPECTで解析し、運動症状の優位側との関連を横断的に後ろ向きに調査した。症例は9名で男性2名、女性7名であった。平均発症年齢は69歳であり、検査時平均年齢は75歳であり、平均罹病期間は6.3年であった。錐体外路徴候や運動失行などの運動症状優位側は左側が8例であり、右側が1例であった。運動症状優位側と線条体の集積低下の優位側の関連を解析した。

【結果】8/9例で線条体の集積低下を認めたが、両側集積低下例は4例、片側集積低下例は4例、両側集積正常例は1例であった。両側低下例では3/4例で運動症状優位側の対側が高度に低下していた。片側低下例では4/4例で運動症状優位側の対側が低下していた。両側正常例では1/1例で運動症状優位側の対側が低下傾向であった。正常例を含め8/9例で運動症状優位側の対側の集積低下傾向が見られた。

【結論】新しいCBSの診断基準を満たす例でもDAT-SPECTで運動症状優位側の対側に集積低下傾向があり、Robertoら(2011)の報告と同様であった。現在、さらに詳しく臨床像との比較検討を行っている。

P-014-3

## 神経メラニン画像と123I-CIT SPECTの関係について

<sup>1</sup>鈴鹿国生病院 神経内科, <sup>2</sup>三重大学 放射線科, <sup>3</sup>三重大学 神経内科  
○松浦慶太<sup>1</sup>, 前田正幸<sup>2</sup>, 矢田健一郎<sup>3</sup>, 冨本秀和<sup>3</sup>

【目的】<sup>123</sup>I-CIT SPECT (DaTSCAN)および3T MRIによる神経メラニン画像(NMI)はいずれもパーキンソン病の診断において有用である。今回、その関係について検討を行った。

【方法】DaTSCANおよびNMIの撮影をいずれも行ったパーキンソン病患者連続22例を対象とした。DaTSCANは、<sup>123</sup>Iイオフルパン167MBq投与後3時間後に、LEHRコリメーターを用いて撮影を行った(E-CAM, Toshiba)。評価には、Specific Binding Ratio (SBR)を計算し用いた。また、NMIは当院3T-MRI (Verio, Siemens)を用いて撮影し、黒質の面積(SN-A)は、田中らの報告に準じてImageJを用いて計測した。相関は、Pearson's correlation coefficient testを用いて検定した。

【結果】平均年齢65.8 ± 10.1歳、男13人女9人、Hoehn-Yahr Stage 2.77 ± 0.87。DaTSCAN全体のSBRとSN-Aにて相関を認めた(r=0.43, p=0.045)。また、右SBRと右SN-Aには相関は認めなかった(r=0.34, p=0.12)が、左SBRと左SN-Aには相関を認めた(r=0.55, p=0.0083)。

【考察】DaTSCANはパーキンソン病の診断に有用であり、またパーキンソン病ではその集積が年6-13%程度低下するといわれている。一方で、NMIは3T-MRIを用いた方法であり、その病期と黒質(SN)のコントラスト比や面積が関連すると報告されている。DaTSCANは黒質線条体ドパミン神経終末のドパミントランスポーターを反映することより、SNのNMIとDaTSCANの相関が予想される。今回の検討において、全体のSBRとSN-Aとの相関、左側のSBRと左側SN-Aの相関を認めたことは、この仮説に矛盾しないと考えられた。個性に一致に関してはPDの左右差を反映するものと考えられ、右側も症例を増やせば相関が得られる可能性がある。

P-014-4

## パーキンソン病関連疾患におけるドパミントランスポーターイメージングの有用性

<sup>1</sup>熊本再春荘病院 神経内科, <sup>2</sup>熊本再春荘病院 放射線科, <sup>3</sup>熊本大学 神経内科  
○堀 寛子<sup>1</sup>, 大嶋俊範<sup>1</sup>, 岡崎敏郎<sup>1</sup>, 石崎雅俊<sup>1</sup>, 西田泰斗<sup>1</sup>, 上山秀嗣<sup>1</sup>, 古閑幸則<sup>2</sup>, 今村重洋<sup>1</sup>, 山下 賢<sup>3</sup>, 安東由喜雄<sup>3</sup>

【目的】ドパミントランスポーターイメージング施行例を検討し、疾患ごとの特徴やその有用性を明らかにする。【方法】パーキンソン症候群が疑われ本検査を施行された75例について、最終臨床診断名でパーキンソン病(PD)、PD以外の変性パーキンソン症候群(PS)、非変性PSの3群へ分類した。臨床像、本検査のSpecific binding ratio (SBR)、集積部位の形態、他の画像検査結果、検査前後の診断名を検討した。【結果】PD群(n=49)、変性PS群(n=19)、非変性PS群(n=7)であった。SBRは、非変性PS群とPD(p<0.01)、非変性PS群と変性PS群(p<0.05)で有意差を持って非変性PS群が高値であった。集積の形状は、群間で有意差を認めなかった。PD群の74.4%、変性PS群の58.8%、非変性PS群の100%の症例で臨床症候優位側の対側でSBRが低下していた。左右差の絶対値は群間・変性PS群内ともに有意差は認めなかった。PD群において、SBRはH&Y分類の重症度と有意な逆相関を認め(p<0.01)、心筋MIBGシンチグラフィ施行例(n=47)ではSBRとH/Mの相関を認めた(早期p<0.01, 後期p<0.05)。PD群で発症1年以内に本検査とMIBG心筋シンチグラフィを施行した例(n=9)では全例でSBRの低下を認め、1例を除いて既にH/Mが低下していた。各種RI検査後、14例で診断基準に基づいた臨床診断とは別の診断名に至った。そのうち、発症から長期間、臨床症候の進行や他検査での異常が確認されなかったPD症例など4例で、本検査は診断推定に有用であった。【結論】本検査単独での診断は困難だが、他のRI検査と組み合わせることによって、診断率が向上すると考えられた。本検査は、非典型的経過のPD症例で診断推定の根拠となり得た。

P-014-5

## パーキンソン病患者に対する薬物治療が脳血流に与える影響

愛知医科大学 神経内科

○田口宗太郎, 田邊奈千, 湯淺知子, 中島康白, 安本宏明, 比嘉智子, 角田由華, 藤掛彰史, 福岡敬晃, 徳井啓介, 岡田洋平, 丹羽淳一, 泉 雅之, 中尾直樹, 道勇 学

【目的】抗パーキンソン病(PD)薬(抗パ薬)投与後の大脳局所における動的な脳血流変化を包括的に解析することがSPECTで可能かどうか検証する。【方法】PD患者10名を対象とし、抗パ薬投与前並びに投与数時間後に、99mTc-ECDにより脳血流SPECT画像を撮影、関心領域の局所脳血流を解析し、罹病期間、臨床症候と併せて抗パ薬の影響を検討した。画像統計解析法は、血流変化部位の感度を高めるためSEE解析を用いて解剖学的分類に基づいた関心領域内における異常座標の占める割合(病変占有率Extent)を算出して定量的評価を行った。またVSRADを同時施行、同様にvbSEE解析による差分画像を作成することで被験者脳萎縮の影響を排除した。【結果】罹病期間の短い患者群では大脳基底核周囲の血流改善がみられるのに対して、罹病期間の長い患者群はこの変化に乏しかった。また、前頭前野、辺縁系、脳梁周囲の血流は抗パ薬投与後にはむしろ低下する傾向がみられ、この変化は罹病期間にかかわらず認められた。抗パ薬投与によっても症状の改善に乏しい症例では大脳皮質、基底核ともに血流変化は乏しかった。【結論】中脳ドパミン含有神経細胞は線条体、前頭葉並びに島、帯状回など辺縁系に投射する。これら領域の血流は抗パ薬投与により変動することが予想されたが、それは必ずしも一律にみられる訳ではないことを先に我々は報告した(第54回総会)。症例を追加、検討した今回の報告も同様の結果であったが、今後もなお症例を蓄積しPD治療における脳血流SPECT検査の意義について明らかにしていくことが肝要である。

P-015-1

## DAT SPECTにより臨床診断を再考した24症例の検討

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 神経内科, <sup>2</sup>東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 放射線科  
○大本周作<sup>1</sup>, 余郷麻希子<sup>1</sup>, 川崎敬一<sup>1</sup>, 有泉光子<sup>2</sup>, 鈴木正彦<sup>1</sup>

【目的】

本邦で2014年にドパミントランスポーターイメージング(DAT SPECT)の使用が認可され、神経変性疾患の診断に際しての検査の選択肢が広がった。今回我々はDAT SPECTの有用性について検討した。

【方法】

当院でDAT SPECTを施行した連続109例を対象とし施行目的と結果を後方視的に検証した。さらに診断の再考目的で施行した症例のうち、結果が診断や治療に影響を及ぼした症例の患者背景を調査した。

【結果】

施行目的は新規診断目的が68例(62.4%)、診断の再考目的が24例(22.0%)、確定診断後治療中の経過観察目的が17例(15.6%)であった。診断の再考目的で施行した症例の中でDAT SPECTが診断、治療に影響を及ぼした症例が10例(41.7%)であった。特にDAT SPECTは精神症状や整形外科的疾患により臨床的にパーキンソンニズムの評価が困難な症例、血管障害の合併や向精神薬を内服中で血管性または薬剤性パーキンソン症候群との鑑別を要する症例、本態性振戦などの鑑別が困難な振戦の症例に有用であった。

【結論】

DAT SPECTは神経変性疾患の診断、治療法の決定に際して有益な情報をもたらすことが示唆され、これにより早期診断、治療による患者QOLの向上、さらに不要な治療を抑制する効果もあると考えられた。

P-015-2

## Dopamine transporter imagingにおけるSpecific binding ratioの左右差に関する検討

新潟市民病院 脳神経内科

○晶山公大, 若杉尚宏, 関谷可奈子, 新保淳輔, 佐藤 晶, 五十嵐修一

【目的】Dopamine transporter (DaT) imagingにおけるSpecific binding ratio (SBR)値の左右差を詳細に評価した報告は少ない。本報告では、パーキンソン病(PD)およびCorticobasal syndrome (CBS)における、DaT imagingのSBR値の左右差を検討することにより、その臨床的意義を明らかにする。

【方法】

2014年5月から10月まで、当院でDaT imagingを行った症例を対象とした。このうち、臨床的にPDと診断された症例をPD群、臨床的にCBSと診断された症例をCBS群、非神経変性疾患患者に鑑別目的にDaT imagingを施行した症例を対照群とした。一側のSBR値と他側のSBR値の差分を、両側SBR値の平均で除した値をSBR左右差率とした。PD群につき、性別、年齢、罹病期間、Hoehn & Yahr重症度分類(H&Y)、SBR左右差率を統計学的に解析した。続いて、PD群、CBS群、対照群のSBR左右差率を統計学的に比較した。

【結果】対象はPD群32例(男性11例、平均年齢69.9歳、平均罹病期間7.3年、平均H&Y 3.1度)、CBS群4例、対照群8例(薬剤性パーキンソンニズム4例、水頭症2例、硬膜下血腫1例、腰部脊柱管狭窄症1例)だった。各群のSBR左右差率(%)の中央値(四分位範囲)は、PD群16.1(12.9-35.7)、CBS群42.6(34.5-44.3)、対照群15.7(1.36-1.77)だった。重回帰分析の結果、PD群のSBR左右差率と関係性のある因子はなかった。Steel-Dwss法による多重比較の結果、SBR左右差率は、対照群に比し、PD群(p=0.036)、CBS群(p=0.018)で有意に大きかった。PD群、CBS群の間でSBR左右差率に有意差はなかったが、CBS群で大きい傾向にあった(p=0.077)。

【結論】DaT imagingにおけるSBR値の左右差は、PD、CBSに特徴的な所見である。

P-015-3

## 当院におけるDaTView®を用いたドパミントランスポーターイメージングの報告

<sup>1</sup>香川県立中央病院 神経内科, <sup>2</sup>香川県立中央病院 放射線科, <sup>3</sup>岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学  
○森本展年<sup>1</sup>, 森本みずき<sup>1</sup>, 山藤康彦<sup>1</sup>, 赤木史郎<sup>2</sup>, 阿部康二<sup>3</sup>

【目的・方法】イオフルパン (<sup>123</sup>I) を用いたdopamine transporter (DAT) シンチグラフィはパーキンソン症候群 (PS) の診断において重要な画像検査となった。DaTView®はSPECT画像のバックグラウンドレベルを統一した画像を表示し、線条体への集積をSpecific Binding Ratio (SBR) として、また集積の左右差をasymmetry index (AI) として算出できる専用の画像解析ソフトである。当院におけるPS患者のDaTView®解析について報告する。【対象】当院にて、パーキンソン病 (PD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、および多系統萎縮症 (MSA) と診断され通院中の患者のうち、2014年3月から10月の間にイオフルパン (<sup>123</sup>I) SPECT-CT撮影を行ったもの。本態性振戦 (ET) との比較も行った。【結果】患者数はET 10名, PD 36名, PSP 7名, MSA 9名であった。SBRはET: 7.26±1.05に対してPD: 3.89±1.07, PSP: 1.65±1.18, MSA: 4.32±1.87といずれも有意に低下 (p<0.01) していた。またPSPはPD, MSAに対して有意にSBR低下 (p<0.01) していた。AI (%)はET: 7.5±4.0, PD: 1.66±1.41, PSP: 4.62±4.53, MSA: 25.6±23.3とPSPはETとPDに対して有意に高かった。【考察】SBRについてはこれまでの報告例と同様の傾向を示した。本研究では左右差を示すAIについてはPDよりもPSPで有意に高い結果となり、PDにおいてより左右差が強い傾向を示さなかった。AIはSBRの左右差を平均値で除した値であり、視覚的な左右差とは必ずしも一致しないことに留意しなければならぬが、PSPやMSAにおけるAIについて、今後の検討を要すると考えた。

P-015-4

## パーキンソン病と多系統萎縮症におけるDAT画像とD2R画像の経時的変化の違い

<sup>1</sup>東京都健康長寿医療センター 神経画像, <sup>2</sup>東京都健康長寿医療センター 神経内科  
○石橋賢士<sup>1</sup>, 仁科裕史<sup>2</sup>, 石渡喜一<sup>1</sup>, 石井賢二<sup>1</sup>

【目的】パーキンソン病 (PD) と多系統萎縮症 (MSA) は黒質線条体ドパミン系の機能低下を伴う進行性の神経変性疾患である。両疾患では、線条体のドパミントランスポーター (DAT) 密度が低下するため、DAT画像のみでは鑑別診断は困難である。一方、PDでは線条体のニューロンが進行期でも保たれるのに対し、MSAでは脱落することが多いため、ドパミンド2受容体 (D2R) 画像はPDとMSAの鑑別診断に有用とされている。しかし、MSAでの線条体のニューロンの脱落が軽度の場合、D2R画像でもPDとMSAの鑑別は容易ではない。本研究では、PDとMSAの鑑別診断の精度を向上させることを目的として、DAT画像とD2R画像の経時的変化をPDとMSAと比較した。【方法】PD患者1例とMSA患者1例を対象とした。PD患者は運動症状発症から半年後の71歳時、72, 74, 75歳時に、MSA患者は運動症状発症から2年後の65歳時、66, 67歳時にPETを用いてDAT画像とD2R画像を作成した。関心領域を、腹側線条体、前部尾状核、後部尾状核、前部被殻、後部被殻に、参照領域を小脳に設定した。各領域のDAT活性とD2R活性を算出し、すべての経時的データを、散布図 (横軸: DAT活性, 縦軸: D2R活性) に表示した。【結果】DAT活性とD2R活性の経時的変化として、PD患者では負の相関 (r = -0.754, p = 0.0001) を示したのに対し、MSA患者では正の相関 (r = 0.869, p < 0.0001) を示した。【結論】DAT活性とD2R活性の経時的変化はPDとMSAで大きく異なる。横断的なDAT画像とD2R画像では鑑別が困難な場合、経時的な評価を加えれば、両疾患の鑑別の精度が高まると考えられた。

P-015-5

## 高齢健康者における123I-イオフルパンシンチグラフィの検討

四日市病院 脳神経内科  
○家田俊明, 川合圭成, 岩出展行, 鎗田 文, 服部 誠, 佐竹勇紀

【目的】高齢健康者における<sup>123</sup>I-イオフルパン (イオフルパン) を用いたシンチグラフィ (DAT SCAN) の正常データベースを構築する。【対象】神経学的に異常所見を認めず、頭部形態画像が正常である60歳以上の高齢健康者22例 (男性11例, 女性11例, 平均年齢75±9歳)。【方法】日本核医学会・日本脳神経核医学研究会の「イオフルパン診療ガイドライン (第1版)」に準拠してDAT SCANを施行した。撮像・解析条件を以下に示した。機種: 東芝e.cam, コリメータ: LMEGP, 回転半径: 14cm, Matrix size: 128 × 128, 拡大率: 1.45, Pixel size: 3.3mm, 収集モード: Dynamic SPECT, 収集角度: 4°, 収集時間: 3.5min × 2repeat × 4cycle (28min), 画像再構成: OSEM (Iter.8 subset 6), フィルタ: Butterworth 0.6cycles/cm, 散乱補正: なし, 減弱補正: なし。定量的評価にあたっては、Tossici-Boltの方法 (Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006; 33: 1491-9.) に従って関心領域を設定し、specific binding ratio (SBR) を算出した。【結果】22例におけるSBRは4.08±1.18で、Tossici-Boltら (前述) が minimum SBR のカットオフ値とする4.5を下回った。SBRを年代別にみると60歳代 (5例) では4.92±1.29で、以下、70歳代 (9例) 4.17±0.91, 80歳以上 (8例) 3.46±0.98となり、年齢とともにイオフルパンの取り込みが低下していることが明らかになった。22例のうち年齢をマッチさせた男性7例 (73±5歳), 女性7例 (72±7歳) におけるSBRはそれぞれ4.50±0.75, 4.43±0.48であった。【結論】以上の結果から高齢者では健康者でも線条体におけるドパミントランスポーター密度が低下している可能性が示唆された。DAT SCANはパーキンソン病を含むパーキンソン症候群及びレビー小体型認知症の診断に保険適応が認められているが、高齢者におけるその診断にあたっては年齢を考慮する必要があると考えられた。

P-016-1

## パーキンソニズムを示すMIBG正常例の臨床診断およびその特徴の検討

藤田保健衛生大学 脳神経内科学  
○水谷泰彰, 石川等真, 木澤真努香, 伊藤信二, 朝倉邦彦, 武藤多津郎

【目的】パーキンソン病 (以下PD) では約10%の患者で心筋MIBGシンチ心臓縦隔比 (H/M比) は正常範囲であるとされ、パーキンソン症候群との鑑別が困難なケースが存在する。パーキンソニズムを示すMIBG正常例の中で抗パーキンソン病薬の効果認めPDが疑われた群の特徴を明らかにする。【方法】パーキンソニズムを示すMIBG正常例 (H/M比 早期相, 後期相ともに2以上) 140例のうち観察期間中、多系統萎縮症・進行性核上性麻痺・皮質基底核変性症・脳血管性パーキンソン症候群・本態性振戦・その他群 (正常圧水頭症など) に分類し得なかった症例 (54例) のうち、抗パーキンソン病薬でUPDRS3が20%以上改善した群をProbable PD群と定義した。Probable PD群の臨床スコア上やMIBG H/M比の特徴をその他の群と比較検討した。【結果】Probable PD群ではUPDRS3スコアおよび振戦、固縮の割合がその他全ての群と比較し有意に高値であった。MIBG H/M比も有意に低く後期相でより顕著であった (早期相p=0.0443, 後期相p=0.0013)。またMIBG washout rate (WR) の比較をしたところ、Probable PD群で有意に高値であった (p=0.0021)。さらに2回以上MIBG心筋シンチを測定した症例に関してProbable PD群では (12例) 時間経過によりH/M比は後期相で有意に低下し (p=0.0300), WRは有意に亢進を示した (p=0.0433)。【結論】MIBG H/M比が正常のPDが疑われた一群において、MIBG H/M比の後期相の低値と時間経過での低下およびWRの高値と時間経過での上昇が特徴的であることが判明した。PDにおける心血管系の自律神経障害の出現進展の様式を議論する上でも重要であると考えられた。

P-016-2

## パーキンソン病および関連疾患の鑑別における123I-MIBG心筋シンチグラフィの有用性

<sup>1</sup>長崎北病院 神経内科, <sup>2</sup>長崎北病院 放射線科  
○中田るか<sup>1</sup>, 湯浅隆行<sup>1</sup>, 中尾洋子<sup>1</sup>, 一瀬克浩<sup>1</sup>, 富田逸郎<sup>1</sup>, 佐藤秀夫<sup>1</sup>, 佐藤 聡<sup>2</sup>, 越智 誠<sup>2</sup>, 瀬戸牧子<sup>1</sup>, 辻畑光宏<sup>1</sup>

【目的】本研究では、<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) シンチグラフィのパーキンソン病 (PD) とその関連疾患との鑑別における有用性を検討した。【方法】診療録をもとに530人のPDグループ; レビー小体型認知症 (DLB) 88人, Hoehn & Yahr (H&Y) 1 (PD1) 58人, H&Y 2 (PD2) 106人, H&Y 3 (PD3) 230人, H&Y 4 (PD4) 48人, アルツハイマー病 (AD) 42人, 大脳皮質基底核変性症 (CBD) 19人, 多系統萎縮症 (MSA) 33人, 進行性核上性麻痺 (PSP) 41人, 正常圧水頭症 (NPH) 24人, 本態性振戦 (ET) 18人, 脳血管性パーキンソン症候群/認知症 (VP) 13人, 計720人を対象とした。SPECT画像は核種注射後30分 (早期相) と4時間後 (後期相) に撮像し、H/M比と洗い出し率を評価した。【結果】それぞれの疾患において早期H/M比と後期H/M比をone-way ANOVA (Turkey's test) を用い比較検討した。H/M比は、その他の疾患と比較してPDグループにおいて有意に低下していた。99%信頼区間の上限は、早期相で2.17, 後期相で2.03であった。Two-way ANOVA (Bonferroni test) では、PDグループにおけるH/M比は早期相と比較して後期相で有意に低下していたが、この傾向はその他の疾患では認めなかった。PDグループのH/M比は、PD1, PD2, PD3, DLB, PD4の順で低下していた。【結論】<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチはPDとその関連疾患の鑑別に有用である。

P-016-3

## パーキンソン病診断で中エネルギーコリメーターを用いたMIBGシンチグラフィの有用性

<sup>1</sup>北里大学 医学部 神経内科学, <sup>2</sup>北里大学 医学部 放射線科学 (画像診断学)  
○中村幹昭<sup>1</sup>, 北村英二<sup>1</sup>, 金澤直美<sup>1</sup>, 井上優介<sup>2</sup>, 西山和利<sup>1</sup>

【目的】MIBG心筋シンチグラフィ (MIBGシンチ) はパーキンソン病 (PD) とその類縁疾患の鑑別に有用であると報告されている。しかし、撮像方法やコリメーターの設定によって集積結果に変動を生じ、標準化された検査・解析方法が確立されていない。また、PD診断におけるMIBGシンチの有用性についてコリメーターが明示された報告は少ない。当施設は2011年以降、コントラストが良好な中エネルギーコリメーター (ME) を用いたMIBGシンチを施行している。今回MEを用いたMIBGシンチのPD・PD類縁疾患 (non PD) の鑑別における有用性について検討した。【方法】2011年8月から2014年3月までの期間にMEを用いたMIBGシンチを施行した369症例を後方的に解析した。対象はPD187例, レビー小体型認知症 (DLB) 29例, non PD84例 (進行性核上性麻痺12例, parkinson disease with dementia8例, 大脳皮質基底核変性症7例, 多系統萎縮症12例, 脊髄小脳変性症4例, アルツハイマー病3例, 本態性振戦20例, 遺伝性PD4例, 薬剤性パーキンソニズム14例) 及び対照群69例とし、疾病群ごとのH/M比を解析した。【結果】PDのH/M比は早期相/後期相ともに進行度による違いは認めなかった。またPD, DLBのH/M比 (早期相/後期相) は2.08±0.52/1.81±0.64, 1.97±0.58/1.66±0.68で、対照群 2.89±0.44/2.96±0.66に比し有意に取り込み低下を認めた。また、PD症例を対照群と比較し、本検査の感度, 特異度を算出した。cut-off値を早期相2.44, 後期相2.30とすると、感度, 特異度は早期相で73.2%・84.1%, 後期相で80.7%・84.1%であった。また、non PD例との比較で、早期相2.37, 後期相2.19をcut-off値とすると、感度・特異度は早期相で70.1%・85.7%, 後期相で75.9%・81.0%であった。【結論】MEを用いたMIBGシンチは既存の報告と同様にPD・PD類縁疾患の鑑別に有用と考えられる。

P-016-4

## MIBG心筋シンチグラフィにて集積低下を示すSWEDD症例の検討

<sup>1</sup>広島西医療センター 神経内科, <sup>2</sup>翠清会槻川病院神経内科  
○田路浩正<sup>1,2</sup>, 檜垣雅裕<sup>1</sup>, 牧野恭子<sup>1</sup>, 渡辺千種<sup>1</sup>

【目的】臨床的にはパーキンソン病と診断されるが、<sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT (DATscan)では異常を示さない症例をScans Without Evidence of Dopaminergic Deficit (SWEDD)と呼称している。今回我々はMIBG心筋シンチグラフィ(MIBG)にて集積低下を認めたSWEDD症例について検討した。

【症例提示】症例1は64歳男性。2012年3月ごろから動作緩慢、徐々に小刻み歩行が出現。初診時に左上下肢に固縮を認めた。MIBGでは後期H/M比が1.22に低下。DATscanではspecific binding ratio(SBR)5.86, Asymmetry index (AI) 2.9と正常パターンを示した。MRIでは両側淡蒼球にT1高信号を認めた。MR Parkinsonism Index (MRPI) 9.62。C型肝硬変あり。Mn正常。糖尿病なし。症例2は77歳女性。2013年10月ごろから右手の動きにくさが出現。初診時に動作緩慢、歩行障害、右上下肢に固縮、静止時振戦、姿勢反射障害を認めた。MIBGでは後期H/M比が1.06に低下。DATscanではSBR5.78, AI4.3, MRPI8.77。肺高血圧症あり。糖尿病なし。いずれの症例もL-DOPAへの反応性を認めた。

【考察】肝硬変に関連したパーキンソン症候群ではDATscanが鑑別に有用であると報告されているが(Kim JM et al. Neurotoxicology, 2010)。本症例ではDATscan正常であった。肺高血圧症との関連は不明であった。SWEDD症例ではMIBG, MRPI, L-DOPAへの反応性により鑑別を行うとともに、その合併症についても関連性を検討する必要がある。

P-016-5

## パーキンソン病患者におけるMIBG心筋シンチグラフィ、CVR-R、自律神経症状との関連

東邦大学医療センター大橋病院 神経内科  
○村田真由美, 小林茉莉, 佐々木美幸, 萩原 渉, 布施彰久, 井上雅史, 今村友美, 北園久雄, 紺野晋吾, 中浩浩志, 杉本英樹, 藤岡俊樹

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者では<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィ (MIBG) が早期より集積低下が認められPDの診断に有用である。しかし、MIBGとPD患者の自律神経障害の関連報告は少数である。今回、心臓交感神経系の指標であるMIBGと副交感神経系の指標である心電図R-R変動係数 (CVR-R) を用いてPD患者の自律神経障害との関連を検討した。【対象・方法】MIBGとCVR-Rをほぼ同時期に施行しPDと診断された患者27例 (男性7例, 女性20例, 平均年齢74.3±7.4歳) を対象とした。診療録をもとに後ろ向きに検討した。26例中6例 (男性1例, 女性5例) は両検査を2回行っており計33回検査を行い対象とした。糖尿病, 心疾患, 不整脈合併例は除外した。自律神経障害は、便秘, 排尿障害, 発汗障害, 起立性低血圧の有無について検討した。MIBGにおける早期と後期の心臓/縦隔比 (H/M比) と、安静臥位で行ったCVR-Rを測定した。H/M比と年齢, 罹病期間, 重症度であるHoehn-yahr分類 (HY) はピアソンの相関係数を用い、CVR-Rと各項目はスピアマン順位相関係数検定を用いて評価した。自律神経障害の有無とH/M比, CVR-Rの差にはマン・ホイットニウ検定を用いた。【結果】全体の罹病期間5.6±5.8年, HY 3.1±1.3, H/M比 (早期) 1.75±0.46, (後期) 1.46±0.46, CVR-R 2.29±1.19であった。H/M比は早期, 後期ともに重症度, 罹病期間と負の相関を認めた (p<0.05)。CVR-Rは重症度, 年齢, 罹病期間と関連は認めなかった。自律神経障害の有症率は、便秘63.6% (21/33), 排尿障害33.3% (11/33), 発汗障害3.0% (1/33), 起立性低血圧15.2% (5/33) であった。H/M比は全ての自律神経障害の有無では差を認めなかったが, CVR-Rは便秘, 排尿障害, 起立性低血圧のある群で低値であった (全てp<0.05)。【結論】PD患者は副交感神経系も障害されることで起立性低血圧を起こす可能性が示唆された。これらの結果はGoldsteinらの結果とも一致していた。

P-017-1

## パーキンソン病診断におけるイオフルパン脳SPECTとMIBG心筋シンチグラフィの使用経緯

<sup>1</sup>NHOまつもと医療センター神経内科, <sup>2</sup>NHOまつもと医療センター放射線科  
○武井洋一<sup>1</sup>, 腰原啓史<sup>1</sup>, 小口賢哉<sup>1</sup>, 大原慎司<sup>1</sup>, 古川智子<sup>2</sup>, 百瀬充浩<sup>2</sup>

【目的】パーキンソン病診断におけるドパミントランスポーター・イメージング (<sup>123</sup>I-イオフルパン脳SPECT) と<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィの有用性について検討した。

【方法】対象は、健常ボランティア19名と、臨床的にパーキンソン病と診断し、<sup>123</sup>I-イオフルパン脳SPECTと<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィの両者を施行した患者19名。Specific binding ratio (SBR値範囲) を両群で測定し比較検討した。MIBG心筋シンチグラフィについては、心臓隔比 (H/M比) と定性的評価を行った。

【結果】健常者の<sup>123</sup>I-イオフルパン脳SPECTのSBR標準値は5.83~8.65 (平均7.18, 標準偏差0.75) であった。PD患者19名のうち、高SBR値 (5.00以上) は6名, うち4名ではMIBG心筋シンチグラフィのH/M比 (後期相) が低下しており, 残り2名では正常であった。一方, SBR値および定性的所見はパーキンソン病に一致するにもかかわらずMIBG心筋シンチグラフィ所見が正常であった患者が2名存在した。

【考察】臨床的にパーキンソン病と診断される症例のなかには、<sup>123</sup>I-イオフルパン脳SPECTやMIBG心筋シンチグラフィの一方の検査のみが異常の場合や、いずれも正常所見を呈する症例が存在する。これらはパーキンソン病変の進行様式の様相を反映している可能性がある。

P-017-2

## パーキンソン症候群鑑別におけるDAT scanとMIBG scintigraphyの有用性に関する検討

<sup>1</sup>旭川赤十字病院 神経内科, <sup>2</sup>北海道大学神経内科  
○吉田一人<sup>1</sup>, 河端 聡<sup>1</sup>, 黒島研美<sup>1</sup>, 浦 茂久<sup>1</sup>, 矢部一郎<sup>2</sup>, 佐々木秀直<sup>2</sup>

目的: 本邦でもDAT scanの使用が可能となり、パーキンソン症候群鑑別での有用性が注目されている。また同検査をMIBG scintigraphy(以下MIBG)と併用することによりさらに診断向上が期待され、両検査併用の有用性を検討した。対象: 方法: パーキンソン症候群鑑別目的に、2014年4月より11月の間で115症例にDAT scanを行った。そのうち3ヶ月以内にMIBGを合わせて実施したパーキンソン病(以下PD)10, 進行性核上性麻痺(以下PSP)3, 皮質基底核症候群(以下CBS)1, 薬剤性パーキンソン症候群15症例を対象とし、疾患, 罹病期間による差異を比較検討した。DAT scan評価は集積像の取り込み低下, 左右差, 形態変化に加えて、正常対照群20例で得られたAverage Specific Binding Ratio (以下ASBR) 11.7 ± 2.05を対照として判定した。MIBGはdelay画像でH/M比1.9以下を異常低下と判断した。結果: DAT scanではPD症例では取り込み低下, 左右差, 形態変化を認めた。PSP症例では取り込み低下, 形態変化を示したが、左右差は乏しかった。CBSでは左右差のみ認めた。薬剤性パーキンソン症候群では全て正常であった。ASBRはPD症例では3.98 ± 1.67, PSP症例では3.17 ± 2.05, CBSでは5.19, 薬剤性パーキンソン症候群では6.38であった。MIBGは罹病期間3年以上のPDでは1.39 ± 0.14と低下を示したが、罹病期間2年以内のPD3例および他のパーキンソン症候群では異常を認めなかった。結語: DAT scan検査により、PDは他のパーキンソン症候群と出来た。また、MIBGを加えることにより罹病期間の短いPDと長いPDの鑑別が可能となった。ASBRはパーキンソン症候群で低下傾向にあるが、診断には画像集積所見も加味して判定する必要がある。

P-017-3

## パーキンソン病及び類縁疾患におけるMIBG心筋シンチとDATシンチグラフィの有用性

潤和会記念病院 神経内科  
○中尾純一, 谷口晶俊, 早稲田真, 鶴田和仁

【目的】当院神経内科で診断したパーキンソン病及び類縁疾患におけるMIBG心筋シンチグラフィとDATシンチグラフィの所見の検討

【方法】MIBG心筋シンチグラフィとDATシンチグラフィの両方の検査が施行されていた26例についての検査結果と臨床診断を検討した。

【結果】対象症例は初診時にパーキンソン症候群を認め、MIBG心筋シンチグラフィとDATシンチグラフィを施行した。対象症例の最終診断は、パーキンソン病14例、レビー小体型認知症2例、多系統萎縮症2例、進行性核上性麻痺2例、脊髄小脳変性症2例、血管性パーキンソン症候群2例、薬剤性パーキンソン症候群1例、本態性振戦1例であった。パーキンソン病・レビー小体型認知症ではMIBG心筋シンチグラフィでのH/M比低下・Washout rate亢進を示し、DATシンチグラフィでの線条体の左右差のある集積低下を認めた。多系統萎縮症及び進行性核上性麻痺ではMIBG心筋シンチグラフィでのH/M比低下はなく、DATシンチグラフィでの両側線条体の強い集積低下を認めた。脊髄小脳変性症ではMIBG心筋シンチグラフィでのH/M比低下はなく、DATシンチグラフィでの集積低下も認めなかった。血管性あるいは薬剤性パーキンソン症候群ではDATシンチグラフィでの集積低下は軽度で、本態性振戦ではDATシンチグラフィでの集積低下は認めなかった。当院では3テスラ頭部MRIが撮影可能であり、3テスラ頭部MRIでのneurolemin-related contrast(NRC)を評価している症例は26例中14例あったが、パーキンソン病ではNRCが低下していない症例もあり、感度が高いとは言えなかった。

【結論】パーキンソン病及び類縁疾患を診断する上で、MIBG心筋シンチグラフィとDATシンチグラフィを組み合わせて利用することは有用であると思われる。特に病初期では臨床所見のみで診断をすることは困難であり、MIBG心筋シンチグラフィとDATシンチグラフィが有用であると考えられた。

P-017-4

## パーキンソン病関連疾患におけるDaTscanとMIBGの関係

さいたま市立病院 神経内科  
○服部英典

【目的】2013年にEuropean Federation of Neurological Societyにより発表されたパーキンソン病診断のための勧告では、DaTscanは変性疾患であるパーキンソン症候群と本態性振戦の鑑別に、MIBGはパーキンソン病と多系統萎縮症の鑑別にレベルAで推奨された。当院でも2014年6月よりMIBGに加えてDaTscanが導入され、パーキンソン病関連疾患の鑑別に新たな客観的指標が加わった。当科外来通院中のパーキンソン病関連疾患の77例についてDaTscanとMIBGの関連性、診断における有用性について検討したので報告する。【方法】<sup>123</sup>I-FP-CIT(イオフルパン)を静脈注射しsingle photon emission CT(SPECT)で検出し、線条体結合比(SBR)=(線条体放射能/バックグラウンド放射能)/バックグラウンド放射能および、左右差指標(AI)=(右線条体結合比-左線条体結合比)/左右の線条体結合比の平均を算出し比較した。また、<sup>123</sup>I-MIBG(メタヨードガネジウム)を静脈注射しSPECTで検出し、心臓隔比(H/M比)を算出して比較した。統計学的処理にはMicrosoft Excel及びGraphpad Prism 5を用いた。【結果】SBRと年齢, H/M比と年齢に有意な関連性は認められなかった。アルツハイマー型認知症や本態性振戦をコントロールして、パーキンソン病・認知症を伴うパーキンソン病・レビー小体型認知症・進行性核上性麻痺・その他のパーキンソン症候群をそれぞれ比較するとSBRはパーキンソン病で有意な低下を示した。H/M比はパーキンソン病と認知症を伴うパーキンソン病で有意な低下を示した。AIは各群間で有意な相関は認めなかった。また、パーキンソン病に対して進行性核上性麻痺ではSBRは有意な低下を示し、H/M比はその他のパーキンソン症候群に対してパーキンソン病で有意な低下を認めた。【結論】各群間の症例数にばらつきが多いが、SBRとMIBGを組み合わせることにより、変性疾患であるパーキンソン病関連疾患、特にパーキンソン病をより客観的に診断できる。

P-018-1

## 多系統萎縮症の進行度と尿酸値の関連性の検討(続報)

<sup>1</sup>福岡大学病院 神経内科, <sup>2</sup>順天堂大学 脳神経内科  
 ○深江治郎<sup>1</sup>, 柳本祥三郎<sup>1</sup>, 藤岡伸助<sup>1</sup>, 波田野琢<sup>2</sup>, 森 聡生<sup>2</sup>, 濃沼崇博<sup>2</sup>, 福原康介<sup>1</sup>, 服部信孝<sup>2</sup>, 坪井義夫<sup>1</sup>

【目的】多系統萎縮症(MSA)の発症と進行には酸化ストレスが関与すると考えられている。一方、尿酸は抗酸化作用を持つことが知られている。今回、MSAの進行度と尿酸値の関連性の検討を行った。

【方法と対象】対象は2009年1月から2014年12月の間にMSAと診断された46症例(男性21名, 女性25名)を検討した。各MSA患者の尿酸値の測定を行なった。MSAの重症度はUnified MSA rating scaleのGlobal disability Scaleで評価を行った。進行率を1年間のGlobal disability Scaleの悪化する率(Global disability Scale/罹患期間[年])と定義し、計算を行なった。血清尿酸値と進行率のSpearman順位相関係数を算出した。

【結果と考察】全MSA患者では平均血清尿酸値 $4.7 \pm 1.2$ mg/dlであった。男性患者の平均血清尿酸値( $5.2 \pm 1.1$ mg/dl)は女性患者の平均血清尿酸値( $4.2 \pm 1.2$ mg/dl)より高値を示した。全MSA患者では尿酸値と進行度と進行率のSpearman順位相関係数は $-0.324$  ( $p=0.03$ )と負の相関を示した。特に男性患者ではSpearman順位相関係数 $-0.447$  ( $p=0.04$ )と強い負の相関関係が認められたが、女性患者ではSpearman順位相関係数は $-0.160$  ( $p=0.45$ )であり相関は認めなかった。

【結論】男性MSA患者では高い尿酸値の患者の方が病期の進行が遅いことが示された。尿酸には抗酸化作用があり、高値である方がより強い抗酸化作用を発揮する。男性患者は女性患者より血清尿酸値が高いため、MSAの進行に尿酸の抗酸化作用の影響が強く出現した可能性があると思われる。血清尿酸値がMSA男性患者の予後の判定に役立つ可能性が示唆された。

P-018-2

## 多系統萎縮症における起立性低血圧と関連する脳部位の検討

<sup>1</sup>静岡てんかん・神経医療センター 神経内科, <sup>2</sup>浜松医科大学 第一内科  
 ○小尾智一<sup>1</sup>, 松平敬史<sup>1</sup>, 荒木保清<sup>1</sup>, 杉浦 明<sup>1</sup>, 池田 仁<sup>1</sup>, 寺田達弘<sup>2</sup>, 寺田清人<sup>1</sup>

【目的】多系統萎縮症(MSA)では交感神経節前線維障害による起立性低血圧(OH)が高頻度に認められるが、中枢神経系のOHへの関与については検討が少ない。OHの程度と関連する脳部位をMRIにて検討した。

【方法】対象はprobable MSAと診断された18例(男11, 女7, 年齢 $62.7 \pm 8.3$ 歳,  $47 \sim 79$ 歳, MSA-P, C, 10)。全例に $60^\circ$  head-up tilting testを行い, tilt直前と5分後の血圧と脈拍の差を測定した。また、頭部の1.3mm厚の矢状断MRIをSPGR法により撮像し, SPM8によりDARTEL Toolbox (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra)を用いて, Segmentation, Normalizationの順に解析した。probable MSAの18例を取縮期血圧低下が30 torr以上の9例(OH+群)と30 torr未満の9例(OH-群)に分類し, t-検定により脳皮質容積の差がある部位をSPM8により検討した。次に, 18例全例を対象として, 血圧, 脈拍の差と相関する脳部位をSPM8にて検討した。

【結果】OH+群とOH-群においてOH+群で有意に脳皮質容積が低下していたのは両側の島皮質であった。18例全例の検討でも, 取縮期および拡張期血圧の低下と島の皮質容積は有意な負の相関を示した。また, 脈拍数増加反応の低下と両側の島皮質容積も有意な負の相関を示した。

【結論】OH+群ではOH-群より両側島皮質容積が低下しており, かつ, 両側島の皮質容積が縮小するほどtilt testで取縮期及び拡張期血圧が低下し, 脈拍の増加反応も小さかったことから, 島皮質の容積低下はOHの病態に関与している可能性があると考えられた。

P-018-3

## 多系統萎縮症患者における錐体路徴候と中枢伝導時間の検討

<sup>1</sup>東京大学医学部附属病院 神経内科, <sup>2</sup>北里大学医学部 神経内科学  
 ○大塚十里<sup>1</sup>, 濱田 雅<sup>1</sup>, 鶴沼 敦<sup>1</sup>, 徳重真一<sup>1</sup>, 清水崇弘<sup>1</sup>, 田中信行<sup>1</sup>, 花鳥律子<sup>2</sup>, 寺尾安生<sup>1</sup>, 辻 省次<sup>1</sup>

【目的】多系統萎縮症(以下MSA)では錐体路徴候を認めることが一般的であり, 錐体路にも障害があると考えられている。経頭蓋磁気刺激による中枢伝導時間(以下CMCT)は錐体路機能の一部を反映していると考えられており, MSAにおけるCMCTの有用性を検討することを目的とした。

【方法】2001年1月から2014年11月までに当科入院したMSAは109症例, その中で経頭蓋磁気刺激によりCMCTを測定した37例(男性18例, 年齢 $66 \pm 8$ 歳, 身長 $161 \pm 9$ cm)を対象とした。上肢は第一背側骨間筋, 下肢は前脛骨筋より導出された運動誘発電位(以下MEP)およびCMCTを測定した。罹病期間が3年以内の早期群とそれ以上の長期群の2群に分け, 錐体路徴候は伸張反応を陽性, それ以外を陰性とした。

【結果】全37症例におけるCMCTは上肢 $6.6 \pm 2$ msec(74肢), 下肢 $14.3 \pm 2$ msec(68肢)であった。早期群は24例(男性12例, 年齢 $65 \pm 9$ 歳, 罹病期間 $24 \pm 7$ ヶ月, 身長 $163 \pm 9$ cm)でCMCTは上肢 $6.7 \pm 2$ msec(48肢), 下肢 $14.3 \pm 2$ msec(46肢), 錐体路徴候は8例(33%)で陽性であった。

早期群において錐体路徴候陽性群と陰性群の2群に分けたところ, CMCTは上下肢とも有意差を認めなかった。一方, 長期群は13例(男性5例, 年齢 $68 \pm 5$ 歳, 罹病期間 $75 \pm 30$ ヶ月, 身長 $158 \pm 8$ cm)でCMCTは上肢 $6.5 \pm 1$ msec(26肢), 下肢 $14.4 \pm 3$ msec(22肢), 錐体路徴候は8例(62%)で陽性だった。

長期群において錐体路徴候陽性群と陰性群の2群に分けたところ, CMCTは上下肢とも有意差を認めなかった。早期群と長期群の2群間で身長, 上下肢CMCTとも有意差を認めなかった。

【結論】今後CMCTの有用性の更なる評価のために, 他疾患との比較や同一患者における経時的なCMCTの評価を迫る必要があると考えた。

P-018-4

## 多系統萎縮症における嗅覚障害とMIBG心筋シンチグラフィの関連性の検討

東京慈恵会医科大学病院 神経内科  
 ○宮川晋治, 佐々木正之, 小松鉄平, 作田健一, 寺澤由佳, 平井利明, 三村秀毅, 河野 優, 豊田千純子, 井口保之

【目的】嗅覚障害やMIBG心筋シンチグラフィでの脱神経所見の有無は, Parkinson Disease(PD)とMultiple System Atrophy(MSA)の鑑別に有用であり, Lewy小体病理の存在を示唆する。そこで, 当院におけるMSAの臨床像および嗅覚障害の有無と, MIBG心筋シンチグラフィの関連について検討した。

【方法】2003年11月1日から2014年10月31日までの11年間に当院神経内科に入院したMSA連続49例を対象に, 嗅覚障害の有無およびMIBG心筋シンチグラフィについて検討した症例を抽出し, 診療録から以下の項目を後方視的に検討した。性別, 年齢, 病型, MIBG心筋シンチグラフィ値(脱神経所見のカットオフは心縦隔比1.66以下), 嗅覚障害(カットオフはOSIT-J 8未満), 嗅覚障害の有無とMIBG心筋シンチグラフィとの関連を調べた。

【結果】MSA 49例中, MIBG心筋シンチグラフィを実施し得たのは42例であった。42例の内訳は, 性別は男性24例と女性18例で, 年齢の中央値は60歳(53-67)であり, 病型はMSA-P 16例とMSA-C 26例であった。このうち脱神経所見を認めたのはMSA-P 4例とMSA-C 3例の計7例(17%)であった。嗅覚障害の有無を検討した症例は18例であった。18例の内訳は, 性別は男性12例と女性6例で, 年齢の中央値は62歳(54-69)であり, 病型はMSA-P 7例とMSA-C 11例であった。OSIT-Jの中央値は9(8-10)であり, 嗅覚障害はMSA-PとMSA-Cが各1症例ずつ計2例で存在していた。2症例ともMIBG心筋シンチグラフィでは脱神経所見を認めなかった。

【結論】MSAの17%でMIBG心筋シンチグラフィでの脱神経所見を認め, 11%で嗅覚障害を認めていた。しかしこの両者の所見を有するMSA症例は存在せず, 嗅覚障害とMIBG心筋シンチグラフィでの脱神経所見の関連性はなかった。MSAにおいてLewy小体病理が出現する場合にはPDとは異なる進展様式が推測される。

P-019-1

## 本邦の多系統萎縮症におけるパーキンソニズムとDATスキャンの左右差について検討

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科  
 ○石黒雄太, 金井数明, 上野真一, 服部信孝

【目的】多系統萎縮症(MSA)におけるパーキンソニズムは左右差に乏しいとされる。病理診断でのdefinite MSA症例における報告でも固縮や無動で左右差を認めるのは欧米で20%前後と報告されているが, MSA-CとMSA-Pの比率が異なるなどMSAの臨床像は本邦と欧米とで異なるため, 症状の左右差も本邦では同様の結果にならない可能性もある。一方最近本邦でもDATスキャンが導入された。MSAでのDATスキャンではPDに比べ左右差が少ないという報告がある一方, 病理診断で確定診断されたMSAではPDよりも左右差が多いと報告されるなど, 一定の結論が得られていない。このため, 本邦のMSAにおけるパーキンソニズムとDATスキャンの左右差について検討した。【方法】Gilman基準をprobableないしpossibleで満たすMSA患者のうちDATスキャンを施行した18例を対象とした。Specific binding ratio (SBR)の左右差の比率が10%以上のものを有意な左右差とし, またその非対称率を算出した。パーキンソニズムの評価はUPDRS part IIIの項目を用いた。【結果】MSA患者のうち, パーキンソニズムで左右差が明らかであった症例は55%(10症例)であった。うち, 固縮で左右差を認めたのが38.9%(7例), 無動で左右差を認めたのが44.4%(8例)であった。DATスキャンで左右差がある症例は66.7%(12症例)であり, 非対称率は21.8%であった。DATスキャンの非対称率は欧米からの既報とほぼ変わらないのに対し, 臨床所見の左右差についてはこれまでの欧米からの既報よりも高頻度であった。【結論】本邦のMSAでは欧米におけるMSAよりも臨床像で左右差が目立つ可能性がある。これはDATスキャンにおけるSBRの左右差の程度によらない可能性が示唆される。

P-019-2

## 家族性パーキンソン病におけるCOQ2変異解析

順天堂大学医学部 脳神経内科  
 ○三笠道太, 金井数明, 李 元哲, 西岡健弥, 船山 学, 富山弘幸, 服部信孝

【目的】最近家族性多系統萎縮症(MSA)の責任遺伝子および孤発性MSAの病態関連遺伝子としてCOQ2が報告された。一方, MSAでは一親等以内にパーキンソニズムを呈する家族がコントロールよりも有意に多いことが報告されている。既報ではCOQ2はMSA-Cにより多く見出されると報告されているが, COQ2変異がMSAにおけるパーキンソニズムの発現に関与している可能性, あるいはパーキンソン病(PD)など他の変性疾患の発症に関与している可能性があり, 今回解析を行った。

【方法】常染色体優性形式の家族性パーキンソン病(AD-PD)の患者90例と常染色体劣性形式が推定される家族性パーキンソン病(AR-PD)84例を対象とした。COQ2遺伝子の全エクソンをサンガー法にてdirect sequencingを行った。

【結果および考察】臨床的に意義が高いと考えられるtranscript variant内ではAD-PDでCOQ2のミスセンス変異が1例で見出され, AR-PDでエクソンスキップを生じる変異が1例見出された。この2例は共に通常の典型的PDとは表現型が大きく異なっていた。

【結論】COQ2変異は先天性CoQ10欠乏症の症例などで様々な臓器障害を生じ得ることが報告されており, 神経系においても非常に多様な表現型を伴う錐体外路性変性疾患を生じ得る可能性が示唆された。

P-019-3

**多系統萎縮症の2病型 (MSA-CとMSA-P) 間における脳幹萎縮の程度と臨床経過の比較検討**

都立神経病院 脳神経内科

○近藤円香, 長尾雅裕, 川田明広, 磯崎英治

【目的】多系統萎縮症 (MSA) は、自律神経障害、運動失調、パーキンソン症状等を主症状とし、運動症状として運動失調が主体のMSA-Cと、パーキンソン症状が主体のMSA-Pに分類されている。この2病型の臨床経過の違いを明らかにするため、頭部MRI画像上の脳の各部位の測定値と、罹病期間、発症から各種医療処置が導入されるまでの期間との関係を比較検討した。

【方法】2013年11月1日から1年間、当院へ入院して頭部MRI検査を行い、他の頭蓋内疾患の合併を否定したMSA患者50名を対象とした。MRI画像で橋下部、延髄、中小脳脚、大脳脚の長さを測定し、罹病期間、発症から各種処置 (膀胱留置カテーテル挿入・経管栄養・気管切開) を導入するまでの期間との関係を比較検討した。

【結果】MSA全体では、脳部位の計測値は、疾患の罹病期間と各処置の導入期間との間に相関がみられた。両病型間の比較では、MSA-Cの方が橋下部の萎縮が早く進行するが、罹病期間と各処置導入期間との間に (病型間に) 有意差を認めず、各処置導入時の橋下部の大きさはMSA-Pの方が有意に大きかった。

【結論】両病型間では臨床経過の違いが認められ、MSA-Pは橋下部の萎縮が軽度にも関わらず、短期に各処置の導入が必要となっていた。排尿障害や嚥下障害、呼吸不全は主に橋下部の病変の関与が考えられており、MSA-Pでは他の病変部位の関与も重要であることが推測された。

P-019-4

**MSA-P剖検例におけるGlial cytoplasmic inclusionsの検討**

順天堂大学医学部 脳神経内科, 順天堂大学医学部付属越谷病院 脳神経内科

○谷口大祐<sup>1</sup>, 高梨雅史<sup>1</sup>, 森 秀生<sup>2</sup>, 服部信孝<sup>1</sup>

【背景】多系統萎縮症は  $\alpha$  シヌクレインを構成成分とする Glial cytoplasmic inclusions (GCI) が広汎に出現することが特徴である。線条体黒質 (Striatonigral, SN) 系とオリブ・橋・小脳 (Olivopontocerebellar, OPC) 系の変性が併存することが特徴だが、症例によっていずれかの変性の程度が異なり、SN病変が目立つものをMSA-P、OPC病変が目立つものをMSA-Cと呼称する。MSAの病理学的特異所見であるGCIは変性病変に伴い出現するが、SN、OPCどちらの変性が優位に関わらず広汎に出現すると考えられている。

【目的】今回我々は当院でのMSA-P剖検例8例について変性の程度とGCIの拡がりやgradingするとともに両者を比較してMSA病変の進展について考察した。

【対象】当院で剖検を行ったMSA-P 8例を対象とした。男性2名、女性6名、平均経過年数6.1年。

【方法】ホルマリン固定しパラフィン包埋切片を作製。HE染色で変性の評価を、 $\alpha$  シヌクレイン免疫染色でGCIの評価をした。

【結果】変性の程度はいずれもSN病変はIIからIIIであったが、OPC病変は0が3例、Iが3例、IIが0例、IIIが1例であった。GCIについてはOPC病変I or IIIについてはSN、OPCに高度にGCIの出現を認めた。また、一部は大脳白質や錐体路などにもGCIを認めた。OPC病変0の症例は、2例はSN、OPCいずれにもGCIの出現を認めたが、1例はGCIの出現もSNに局限していた。

【結論】MSAにおけるGCIの出現は変性の程度により程度の差はあれ広汎に出現すると考えられているが、症例の内1例はGCIもSNに局限している稀な症例を認めた。この事からGCIはその存在自体が神経変性に密接に関わっているものと考えられた。

P-020-1

**tract-based spatial statisticsを用いた多系統萎縮症の画像解析**

順天堂大学医学部 脳神経内科, 順天堂大学 脳とこころの研究センター, 順天堂大学第二赤十字病院 神経内科

○原 一洋<sup>1</sup>, 渡辺宏久<sup>1</sup>, 今井和憲<sup>1</sup>, 川畑和也<sup>1</sup>, 米山典孝<sup>1</sup>, 梶田道人<sup>1</sup>, 坪井 崇<sup>1</sup>, 渡邊はづき<sup>1</sup>, 中村亮一<sup>1</sup>, 伊藤瑞規<sup>1</sup>, 熱田直樹<sup>1</sup>, バガリナオエビファノジュニア<sup>2</sup>, 辻河高陽<sup>3</sup>, 加藤重典<sup>3</sup>, 安井敬三<sup>3</sup>, 長谷川康博<sup>3</sup>, 祖父江元<sup>1,2</sup>

【目的】多系統萎縮症(MSA)は病理学的にオリブ・橋・小脳系と線条体・黒質系と自律神経系に高度な変性が認められる変性疾患である。このような変性部位がvoxel-based morphometry (VBM) では萎縮として捉えられるが、このような変性部位がどのような神経回路の障害を起しているのかを解析すること病態把握に重要である。そこで我々はVBMとtract-based spatial statistics (TBSS) を施行し神経回路の障害を確認した。【方法】対象はMSA 13例 (年齢: 65.9 ± 7.5歳・罹病期間: 2.9 ± 1.1年) と年齢と性別で統計学的に有意差のない正常コントロール 13例。当院倫理委員会の承認の上で3.0T MRIを用いて3D-T1と拡散テンソル画像を施行し、VBMやTBSSにて萎縮部位の確認と脳内神経回路解析を行った。【結果】VBMでは橋、小脳、線条体の萎縮を認めた。またTBSSでは小脳から脳幹の障害が主体で一部前頭葉の障害を認め、他の大脳半球は比較的保たれていた (FDR,  $P < 0.05$ )。小脳は頭部の白質線維障害が主体であった。【結論】多系統萎縮症の早期例では、小脳から脳幹の障害が主体で一部前頭葉の障害を認めるものの、基本的な大脳の解剖学的な白質は保たれていた。今後更なる研究が必要である。

P-020-2

**MSA-CにおけるVBM画像を用いた脳萎縮率の評価**

東京医科大学八王子医療センター 神経内科

○小林万希子, 田口丈士, 上田優樹, 田中伸幸, 石河朝子, 南里和紀

【目的】小脳失調症状が前景にある多系統萎縮症 (MSA-C) について、Voxel-based morphometry (VBM) 解析にて灰白質 (gray matter: GM) と白質 (white matter: WM) の全脳に対する萎縮率についての評価をおこなった。複数回のVBM解析をおこなった中から年間萎縮率を算出した。

【方法】対象はMSA-Cと診断した中から2007年以降にVBM解析をした22例 (のべ36例: 男性7例、女性15例) と2回以上の評価をおこなった8例 (男性3例、女性5例)。MSA-Cの診断基準は、Gilmanらの診断基準でprobableまたはpossibleの症例でパーキンソンニズムに比べて小脳症状が前景に立つものとした。VSRAD advanceにより算出された全脳に対する萎縮の割合 (extent of gray matter atrophy: eGM (%), extent of white matter atrophy: eWM (%)) を用いて、36例における脳萎縮率 (eGM + eWM) と罹病期間、2回以上の評価をおこなった8例から年間萎縮率を算出した。  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

【結果】のべ36例におけるeGM + eWMと罹病期間の相関係数は、eGMは0.613 ( $p < 0.001$ )、eWMは0.138 (有意差なし) であった。eGMとeWMとの相関係数は0.381 ( $p < 0.05$ ) であった。Y軸を脳萎縮率、X軸を罹病期間とした際のeGM/回帰直線のY軸切片は4.807%、X軸切片は7.24%であり、発症時脳萎縮率は4.807%、発症前期間は7.24年と考えられた。2回以上の評価をおこなった8例では、eGMは6.28 ± 2.32% から7.38 ± 2.47% へ有意に増加しており ( $p < 0.05$ )、年間萎縮率は0.229 ~ 0.945% /年 (平均0.421 ± 0.225% /年) であった。eWMにおいても、5.88 ± 1.43% から7.22 ± 0.86% へと有意に増加し ( $p < 0.01$ )、年間萎縮率は0.151 ~ 1.85% /年 (平均0.719 ± 0.625% /年) であった。eGM%/年とeWM%/年は相関係数0.792 ( $p < 0.05$ ) と高い相関を示した。

【結論】VBM解析を用いてMSA-Cにおける年間脳萎縮率を算出し、発症時脳萎縮率、発症前期間を推定した。

P-020-3

**多系統萎縮症 (MSA-P) におけるMRIを用いた被殻面積評価の検討**

木戸病院 神経内科

○高橋俊昭, 北原真紀子

【目的】多系統萎縮 (MSA-P) は、その臨床診断においてパーキンソン病 (PD) や進行性核上性麻痺 (PSP) との鑑別に苦慮する場合が多い。MSA-PのMRI画像所見として、被殻萎縮を反映した背外側のT2WI高信号が有名であるが、撮像磁場強度の違いやグリオーシス、フェリチン蓄積、虚血変化を受けて判断が困難な症例が存在する。このため、被殻面積を計測することで、MSA-Pの臨床診断の一助となりうるかを検討した。

【方法】当院通院歴のあるMSA-P、MSA-Cおよびパーキンソンニズムと小脳症候の両者をもつMSA患者 (MSA-C&P)、PD、PSPの患者を対照に、頭部MRI画像検査 (T2WI, Axial) をDICOM viewer (OsiriX, Pixmeo社) へ取り込み、被殻の面積が最大となるスライス面での被殻外周を徒手的にトレースし、片側ずつ面積 (mm<sup>2</sup>) を計測した。

【結果】MSA-P群 (片側被殻面積 平均111.4mm<sup>2</sup>) では、MSA-C群 (平均232.1mm<sup>2</sup>)、PD群 (平均229.7mm<sup>2</sup>)、PSP群 (平均210.3mm<sup>2</sup>) とくらべて有意に被殻面積の低下をみとめた。小脳症候とパーキンソンニズムの両者をもつMSA-C&P群は、PD群、PSP群に比し、面積低下 (平均170.4mm<sup>2</sup>) を認めるが、MSA-P群の萎縮程度には及ばなかった。複数回のMRI撮像をおこなった症例での被殻萎縮進行の検討については、PSP、PD、MSA-C群では、経過による萎縮の進行は確認されず、MSA-P群とMSA-C&P群では経過とともに萎縮が進行する症例を認めた。

【結論】MRI画像上での被殻面積測定により、MSA-P患者における被殻萎縮を半定量的に示すことができた。MSAにおいては、MSA-C群では、被殻面積低下を認める症例はなく、パーキンソンニズムの臨床症候を呈するMSA-P群、MSA-C&P群においてのみ面積低下を認め、パーキンソンニズムの臨床症候と相関した。一方、PSP群、PD群は、長期経過例においても被殻面積の低下は認めなかったことより、MSA-Pの臨床診断において、被殻面積の低下は、有益な検査所見であると考えられた。

P-020-4

**DATスキャンと頭部MRIによる多系統萎縮症に対する臨床的検討**

順天堂大学医学部 脳神経内科

○上野真一, 金井数明, 石黒雄太, 服部信孝

【目的】多系統萎縮症 (MSA) はMSA-CとMSA-Pの2群に分かれる。MSA-Cは画像的特徴から鑑別が比較的容易なのに対し、MSA-Pは被殻萎縮や異常信号などの画像的特徴があまり目立たないことも多く鑑別が時に困難である。最近本邦でDATスキャンが利用されるようになり、MSA-Pと他疾患の鑑別の一助となることが期待される。一方、MSAにおけるDATスキャンの異常所見の有無と、被殻の異常所見の有無や小脳萎縮の有無との関連については明らかとされていない。このためMSAにおけるDATスキャンの異常所見の有無と、MRIでの被殻の異常所見/小脳萎縮との関連を検討した。

【方法】対象はMSA患者のうちDATスキャンと頭部MRIを施行した18例 (MSA-P 14例、MSA-C 4例)。有病期間、MRI所見、DATスキャン所見を評価した。DATスキャンで線条体の像がドット状となった場合に取り込み低下有りとし、MRIで被殻外側の直線化所見及び小脳皮質の萎縮をもってそれぞれ被殻萎縮/小脳萎縮有りとした。

【結果】DATスキャンのSpecific binding ratio低下はMSA-Pでより目立った。DATスキャンで取り込み低下を認めず小脳萎縮のみであったのは2例のみで共に被殻萎縮 (-) であった。一方小脳萎縮を認めずDAT取り込み低下を認めたのは8例であり、うち1例ではDAT取り込み低下を認めるのみで被殻萎縮は認めなかった。小脳萎縮とDAT取り込み低下の双方を認めたのは8例であり、うち3例ではDAT取り込み低下を認めるのみで被殻萎縮は認めなかった。小脳萎縮とDAT取り込み低下を認める症例はそれ以外の症例に比べ有病期間が長かった。

【結論】小脳萎縮を認めるが被殻萎縮を認めないMSA症例であってもドパミン系障害は潜在しており、病期の進行と共にSBR低下で進行し被殻の萎縮が現れることが示唆された。

P-020-5

## 小脳皮質萎縮症におけるVoxel-based Morphometryの検討

東京医科大学八王子医療センター 神経内科

○上田優樹, 小林万希子, 田口文士, 田中伸幸, 石河朝子, 南里和紀

【目的】小脳萎縮をきたす疾患には、多系統萎縮症、遺伝性脊髄小脳変性症、皮質性小脳萎縮症、自己免疫性小脳失調症などが挙げられる。その中でもCCA、抗GAD抗体陽性小脳失調症、抗甲状腺抗体陽性小脳失調症、小脳皮質が優位に障害される遺伝性脊髄小脳失調症 (SCA6, SCA31) においては、臨床像からの鑑別が困難である。今回、voxel-based morphometry (VBM) によって、小脳皮質萎縮症の差異を検討した。【方法】対象は2005年以降に評価し得た小脳萎縮症のうち、CCA25例、抗甲状腺抗体陽性小脳失調症12例、抗GAD抗体陽性小脳失調症5例、遺伝子検査にて遺伝性小脳変性症と診断された5例(SCA6 3例, SCA31 2例)である。VBM画像解析については、早期アルツハイマー型認知症診断支援システムとして多用されているソフトウェアVoxel-based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD) advanceを利用した。各疾患グループの差異の検討については、VBM画像をスーパーインポーズして、その平均像を比較した。【結果】SCA6群 (平均年齢67.7歳, 平均罹患期間12.7年, 独歩可能2人)、SCA31群 (平均年齢75歳, 平均罹患期間, 独歩可能2人) では小脳半球・虫部の灰白質萎縮が目立ち、小脳白質の萎縮は菌状核に対称性に認められた。CCA群 (平均年齢63.6歳, 平均罹患期間7.4年, 独歩可能20人)、抗甲状腺抗体陽性小脳失調症群 (平均年齢76.2歳, 平均罹患期間10.7年, 独歩可能6人) では小脳半球の灰白質萎縮を認め、小脳白質の萎縮は認めなかった。抗GAD抗体陽性小脳失調症群 (平均年齢71.4歳, 平均罹患期間7.6年, 独歩可能4人) では、小脳半球の灰白質萎縮は他と比べて軽度であった。【結論】VSRAD advanceによるVBMにて小脳皮質萎縮症の比較を行った。同画像解析はCCA, SCA6・31および自己抗体陽性小脳失調症の鑑別に有用である可能性がある。

P-021-1

## 多系統萎縮症患者における筋交感神経活動

山梨大学病院 神経内科

○新藤和雅, 名取高広, 土屋 舞, 小野原亜希子, 福元 恵, 高 紀信, 山城巨央, 高木隆助, 小林史和, 三輪道然, 長坂高村, 瀧山嘉久

背景: 多系統萎縮症 (MSA) では、起立性低血圧 (OH) など心循環器系の自律神経症状が目立つが、筋交感神経活動 (MSNA) について多数例で検討した報告は無い。目的: MSA患者におけるMSNAの特徴を明らかにする。対象と方法: MSA患者10例 (年齢42~83歳, 男性4例, 女性6例, 罹病期間1~6年, UMSARS Part I / Part II 10-32/13-38) を対象とした。全例軽度の起立時めまい感がみられたが、失神を伴うOHはなかった。方法は、微小神経電図法を用いて腓骨神経から導出したMSNAと胸部誘導心電図、上肢血圧の安静時記録を行った後、頭部45度挙上負荷を行った。MSNAは100心拍に対するバースト数で定量化し、年齢を一致させた健常者14名と各定量化の比較を行った (unpaired t-test)。結果: MSA患者群では、安静時のMSNAは活動数及び振幅ともに健常者群と比較して有意に低下しており ( $p < 0.001$ )、頭部挙上負荷に対する反応性も低下していた ( $p < 0.05$ )。安静時MSNAと年齢、罹病期間、重症度との間には有意な相関関係はなかった。結論: MSAでは、安静時MSNAは減少し、負荷に対する反応性も低下しており、このことがOHなどの心循環器系の自律神経症状に関連しているものと考えられた。また、明らかなOHのある症例ではMSNA記録は難しいと推測された。

P-021-2

## 多系統萎縮症における末梢血管収縮不全と起立性低血圧との関連

名古屋大学病院 神経内科

○鈴木淳一郎, 鈴木将史, 岡田暁典, 中村友彦, 平山正昭, 祖父江元

【目的】起立性低血圧 (OH) は多系統萎縮症 (MSA) の診断に重要であり、MSAにおける頻度は約41~88%とされる。正常では起立時に末梢血管が収縮し血圧が保持される。MSA患者では病理学的背景から高頻度に心血管系自律神経障害の存在が考えられるが、既報告ではtilt時に末梢血管抵抗は減少しなかったとする少数例の検討があるのみで、OHとの関連は不明である。そこで今回、多数例のMSAにおいてtilt時の末梢血管収縮不全を来す頻度とOHとの関連を明らかにするため、head-up tilt試験における血圧や末梢血管抵抗などの変化を分析した。【方法】MSA患者88例 (MSA-C 52例, MSA-P 36例, 平均年齢61.4 ± 6.6歳, 平均罹病期間2.3 ± 1.3年)、control 28例 (平均年齢60.6 ± 11.2歳) にhead-up tilt試験を施行し、血圧、脈拍、インピーダンス法による全末梢血管抵抗、心拍出量を測定した。またtilt前後で血漿ノルアドレナリン (NA) 濃度を測定した。さらにtilt時に末梢血管抵抗が減少し、OHがある症例に対して、60° tilt負荷中にNA投与を行い、末梢血管抵抗増大による血圧低下の改善がみられるかを検討した。【結果】OHを来したものは、control 0例, MSA 42例 (50.0%) で、MSA-C 28例 (53.8%), MSA-P 14例 (38.9%) であった。全末梢血管抵抗が減少したのはcontrol 0例, MSA 62例 (70.5%) であり、MSA-C 42例 (80.8%), MSA-P 20例 (55.6%) であった。血漿NA濃度は、MSA74例で測定し、基礎値は97.3%の例で正常だったが、tilt時に60%以上増加した例は6.8%だった。OHのある5例にNA投与を行ったところ、全例で末梢血管抵抗は増大しOHは改善した。【結論】MSAではtilt時にOHがみられない患者でも、NA反応性が悪く末梢血管収縮不全を来す患者が多く存在した。それらの患者は、今後OHを来す可能性が高いと考えられ、注意して経過をみていく必要がある。またNA負荷試験の結果より、血管収縮薬がMSAのOHの改善に有効であると示唆された。

P-021-3

## 当院の過去10年間に於ける多系統萎縮症の生命予後の検討

1脳神経センター阿賀野病院, 2石川脳神経内科医院

○横関明男<sup>1</sup>, 佐藤達哉<sup>1</sup>, 近藤 崇<sup>1</sup>, 近藤 浩<sup>1</sup>, 石川 厚<sup>1,2</sup>

【目的】入院中に死亡した多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) 症例の死因および突然死や突然の心肺停止 (sudden cardiopulmonary arrest, sudden CPA) の要因を解析する。

【方法】当院に2004年から10年間に44名のMSA症例が入院し、そのうち入院中に死亡またはsudden CPAを発生した29人を対象として、診療録をもとに後方視的に解析した。死因、臨床系 (MSA-C, MSA-P)、MSA発症から死亡やsudden CPA発症までの経過、sudden CPAに関与する因子およびsudden CPA発症例で心拍再開の解析を行った。

【結果】死亡は26人で、肺炎と突然死がそれぞれ27% (7人) と最も多かった。MSA-CとMSA-P症例の生存率、有意差はなかった (Log Rank test:  $P=0.430$ )。Sudden CPA発症は11人で、そのうち1名はTPPVによる人工呼吸器管理中であった。Sudden CPAに関与する因子を解析するため、sudden CPA11症例とsudden CPA以外の死因18人を比較した。死亡またはCPA時の年齢 (Mann-Whitney U test:  $P=0.457$ )、および発症までの経過 ( $P=0.781$ ) に統計学的有意差はなかった。Stridorの有無については、sudden CPA例では63.3% (7人)、非sudden CPA死亡例では33.3% (4人) に認め、sudden CPA発症例は、stridorを発生する頻度が高かったが、有意差はなかった (chi-square test:  $P=0.146$ )。またsudden CPA例で心拍再開した症例は5人であり、発症時が日動帯が3人、気管カニューレやモニターによる気道確保がされていた症例が4人であった。

【結論】既報と同様に、MSAでは突然死の率が高く、sudden CPA発症時は救命が極めて困難である。またsudden CPA症例は、stridorを合併する率が高いが、気管カニューレで気道確保をしても突然死を予防することができないことから、sudden CPA発症機序には、呼吸停止や心停止を誘発する何らかの自律神経障害が示唆される。

P-021-4

## 多系統萎縮症橋萎縮の起点

1名古屋市長合リハビリテーションセンター 神経内科, 2公立陶生病院 神経内科, 3名古屋市立東部医療センター 神経内科, 4名古屋第二赤十字病院 神経内科, 5名古屋セントラル病院 神経内科

○堀本佳彦<sup>1</sup>, 湯浅浩之<sup>2</sup>, 山田健太郎<sup>3</sup>, 加藤秀紀<sup>2</sup>, 安井敬三<sup>4</sup>, 林佑希子<sup>5</sup>, 木村彰宏<sup>5</sup>, 日比野敬明<sup>1</sup>, 紙本 薫<sup>3</sup>, 田島稔久<sup>1</sup>, 稲垣亜紀<sup>1</sup>, 深川和利<sup>1</sup>, 三竹重久<sup>2</sup>, 浦澤秀洋<sup>1</sup>

【目的】多系統萎縮症 (MSA) 患者における橋萎縮の開始時期を推定する。

【方法】Probable MSA患者29例 (MSA-C 17例, MSA-P 12例, 発症年齢  $62.8 \pm 10.9$  歳, 初回撮像時年齢  $66.0 \pm 10.9$  歳, 罹病期間  $3.2 \pm 3.6$  年) に対し、述べ63回施行したMRI 3D画像を元に、上小脳脚を通る上位橋横断面および外転神経核を通る下位橋横断面を再構成、正常対照31例 ( $59.1 \pm 9.8$  歳) の橋横断面積 (上位橋  $6.11 \pm 0.62$   $\text{cm}^2$ , 下位橋  $6.26 \pm 0.77$   $\text{cm}^2$ ) を標準値とした萎縮度を検討した。

【結果】MSA患者の%萎縮度は、上下位橋ともに撮像時罹病期間と非常によく相関した (上位橋  $r = 0.605$ ,  $p = 0.000$ , 下位橋  $r = 0.587$ ,  $p = 0.000$ )。橋萎縮開始の起点を推定すると、上位橋は発症4.39年前、下位橋は8.22年前であった。初回撮像時の%萎縮度は病型による差が有意で、MSA-Cの萎縮がMSA-Pより強かった (上位橋  $p = 0.021$ , 下位橋  $p = 0.020$ )。経過観察できた18例における萎縮の進行は、上位に比べ下位橋で有意に速かった ( $p = 0.030$ )。

【結論】MSAの橋萎縮はMSA-Cに優位で、発症から遡ること8年前頃に下位から始まり、約4年遅れて上位におよぶと推定された。

P-021-5

## 多系統萎縮症の高次脳機能障害: 一般知能検査と前頭葉機能検査を用いた検討

1東京都立神経病院 脳神経内科, 2東京都立神経病院 精神神経科

○飛澤晋介<sup>1</sup>, 板東充秋<sup>1</sup>, 阪口優理<sup>2</sup>, 阪田真代<sup>2</sup>, 磯崎英治<sup>1</sup>

【目的】多系統萎縮症 (MSA) の高次脳機能障害について、一般知能評価としてRaven色彩マトリックス検査 (RCMP), 前頭葉機能評価としてFrontal Assessment Battery (FAB) および慶應版 Wisconsinカード分類検査 (KWCST) を用いて検討する。【方法】RCMPおよびFABを同時に施行したMSA 41例 (男性18例, 女性23例, MSA-C 23例, MSA-P 18例) について、各得点と検査時の年齢・経過年数・UMSARS (unified MSA rating scale), 病型 (MSA-C, MSA-P) との関連性を検討した。またRCMPとKWCSTを同時に施行したMSA 29例 (男性19例, 女性10例, MSA-C 13例, MSA-P 16例) について検討した。【結果】RCMP, FAB共にMSA-CとMSA-Pとの間で有意差を認めなかった。MSA-CよりMSA-Pで分布のばらつきが目立つ。RCMP 24点, FAB 10点をカットオフ値とすると、一方もしくは両方が低下していたのは21/41例 (51% : MSA-C 12例, MSA-P 9例) であった。RCMPおよびFABの一方もしくは両方が低下している群は、正常群と比べて、UMSARSが増加している傾向を示したが、UMSARSが比較的低度でもRCMPまたはFABが低下している例があった。KWCSTにて、ネルソン型保続数 (PEN) が第1施行で11以上、第2施行で12以上をカットオフ値とすると、該当したのは7/29例 (24% : MSA-C 5例, MSA-P 2例) であった。この7例におけるRCMPは  $28.4 \pm 5.1$  であった。【結論】多系統萎縮症における高次脳機能障害には、早期より進行する例と緩徐に進行する例があると考えられた。運動症状が軽度の段階でも高次脳機能障害が進行する例と考えられた。一般知能が比較的保たれた段階で前頭葉機能障害が出現している例があると考えられた。

P-022-1

## 本態性振戦に対する視床deep brain stimulation (DBS)の長期予後

都立神経病院 脳神経内科  
○沖山亮一, 横地房子

【目的】本態性振戦(ET)に対し視床DBSを施行した患者の長期結果を評価すること(後ろ向き研究)

【方法】対象は、典型的ETの手術例8例、一側手術例5例(2例が再手術)・両側手術例4例、手術時年齢40歳~80歳(平均62.3歳、70歳以上4名)、DBS適応は薬剤抵抗性のETだった。DBS希望理由は「仕事に支障あり」5名、「老後の余暇を楽しむため」3名だった。長期予後をうらなう症状評価は術後5年以上とした。

【結果】術後3年間は全例で術前の内服薬が不要となった。術後10年以上では、無症状が2例(いずれも評価時年齢60歳以下)、軽減4例、振戦を軽減する強度にすると平衡障害・しびれ・構音障害などの刺激依存性副作用)が出現し振戦抑制が不十分な例が2例(いずれも手術時年齢80歳以上)だった。1例、経過観察中に脱落(他医へ転医)した。

【結論】手術時60歳以下の例では予後良好であった。手術時年齢80歳以上の高齢重症例では、疾患の進行に伴う振戦の悪化により、振戦が抑制可能な強度では刺激依存性副作用が出現し効果は長期持続しないことがあり、注意が必要である。

P-022-2

## 遅発性ジストニア患者のパーソナリティの特徴

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科, <sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター 認知行動療法センター  
○坂本 崇<sup>1</sup>, 小林 恵<sup>1,2</sup>, 新明一星<sup>2</sup>, 堀越 勝<sup>2</sup>, 村田美穂<sup>1</sup>

【目的】遅発性ジストニア患者が罹患している精神疾患はさまざまであるが、少なくともパーソナリティは神経症傾向であると推測される。患者が安定した状態でジストニアの治療に臨めるよう、治療および心理的側面への配慮という観点から、パーソナリティの理解は必要かつ有用であると考えられる。本研究では、質問紙調査の結果から遅発性ジストニア患者と一般成人のパーソナリティプロフィールの比較を行い、遅発性ジストニア患者のパーソナリティの特徴を検討することを目的とした。【方法】パーソナリティの測定には日本版NEO-PI-R(Revised NEO Personality Inventory)を用いた。本尺度は神経症傾向、外向性、開放性、調和性、誠実性の5つの次元(ビッグファイブ)と各6つの下位尺度からパーソナリティを測定する自記式質問紙である。対象者はジストニア発症前に精神疾患の診断がなされ、抗精神病薬の内服歴があり、神経内科医師によって遅発性ジストニアと診断され、X年8月からX年10月の間に質問紙調査に同意した3名(男性2名、女性1名、平均年齢37.7±6.1歳、平均罹病期間4.3±4.2年)であった。【結果】対象者の得点は一般成人の得点と比較してビッグファイブの神経症傾向次元、開放性次元で上回り、外向性次元、誠実性次元で下回った。中でも神経症次元および外向性次元において得点の開きが大きかった。下位尺度では、全下位尺度項目のうち不安において対象者が一般成人を最も大きく上回り、群居性において対象者が一般成人を最も大きく下回った。【結論】対象者のパーソナリティの特徴として、不安の高い神経症傾向にあり単独を好むことを初めとして外向性が低いことが示された。治療効果への報酬感受性が低く他者との関係性が得られにくいために治療に結びつきにくい可能性がある。

P-022-3

## 局所性ジストニア患者のパーソナリティの特徴~健常者との比較

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター 神経内科, <sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター 認知行動療法センター  
○小林 恵<sup>1</sup>, 坂本 崇<sup>1</sup>, 新明一星<sup>2</sup>, 堀越 勝<sup>2</sup>, 村田美穂<sup>1</sup>

【目的】ジストニアの経過・治療には心的ストレスの影響が認められる。したがってジストニア患者の心理状態が治療効果に影響を及ぼすことが推測される。今日の心理学研究において、パーソナリティは罰および報酬に対する感受性・心理療法実施の適否等を判断する手がかりになることが知られている。ジストニアの治療においても、パーソナリティ研究が有用となる可能性がある。本研究では、局所性ジストニア患者と健常者のパーソナリティプロフィールを比較し、局所性ジストニア患者のパーソナリティの特徴を見出すことを目的とした。【方法】質問紙調査を実施した。パーソナリティの測定には日本版NEO-PI-R(Revised NEO Personality Inventory)を用いた。本尺度は神経症傾向、外向性、開放性、調和性、誠実性の5つの次元(ビッグファイブ)と各6つの下位尺度からパーソナリティを測定する自記式質問紙である。対象者は、神経内科医師により特発性局所性ジストニアと診断され、X年7月からX年11月の間に質問紙調査に同意し全ての質問項目に回答した患者42名(男性23名、女性19名、平均年齢55.7±13.8歳、平均罹病期間6.8±8.7年)であった。【結果】ビッグファイブにおいて、外向性次元および開放性次元で対象者の得点が健常者の得点を下回った。また下位尺度において、対象者の得点が群居性・断行性・活動性・衝動性・刺激希求性・よい感情・コンピテンズで下回り、不安・抑うつ・傷つきやすさ・実直さ・慎み深さで上回った。【結論】局所性ジストニア患者のパーソナリティの最も大きな特徴は、外向性が低いことであった。外向性は報酬感受性と関連があり、治療効果の感受性が低いために治療の結果に満足が得られにくい可能性があることが示唆された。心理的アプローチも有用である可能性があると考えられた。

P-022-4

## 若年発症全身性捻転ジストニアに対するゾルピデム治療

徳島大学病院 神経内科

○宮崎由道, 宮本亮介, 小泉英貴, 互井俊孝, 梶 龍児

【目的】若年発症全身性捻転ジストニア(Early-Onset generalized Torsion Dystonia: EOTD)は小児期に四肢より発症し、数年で全身性に移行する難治性の疾患である。内服薬による治療よりはむしろ脳深部刺激術(DBS)治療が有用とされるが、効果不十分な例も多く、また感染などにより治療を断念せざるを得ないことも少なくない。以前我々は、難治性のジストニアに対しゾルピデムの治療有効性を確認し報告した。今回、我々はジストニアの中でも、EOTD患者に対するゾルピデム治療を試みたので報告する。【方法】対象はゾルピデム内服治療の同意を得られたEOTD患者4名(成人男性3例、小児女性1例)。内2名はDBS治療後であったが、1名は術後1年で症状再燃しており、また他1名はリード感染によりDBS装置を抜去していた。4例で非盲検にてゾルピデム(3例は10mg、1例は小児のため5mg)の内服を行い、内服前と内服後3時間でのジストニア症状の変化についてBurke-Fahn-Marsden dystonia rating scale(BFMDRS)を用いて評価した。【結果および考察】4例中3例(DBS治療後の2例を含む)で明らかな症状改善が見られ、残る1例(小児例)もわずかながら改善がうかがわれた(治療前BFMDRS 49.5±22.0、治療後BFMDRS 33.9±21.4)。治療効果は全例とも6-8時間で消失した。副作用として、全例で眠気は見られたものの軽度であり、生活に支障は来さなかった。【結論】EOTDに対するゾルピデム治療は有効と考えられ、DBS治療効果不十分例やDBS治療導入困難な例における治療選択肢の一つとなりうると考えられた。

P-022-5

## 抗精神薬投与中の痙性斜頸に対するボツリヌス毒素治療の効果

愛知医科大学 神経内科・脳卒中センター

○安本明弘, 中尾直樹, 道勇 学

【目的】抗精神薬投与中の痙性斜頸患者では、特発性痙性斜頸の合併、精神疾患による運動障害、薬剤性ジストニアが考慮されるが、その鑑別は困難である。また、ボツリヌス毒素(BTX)に対する反応性も症例毎に異なり、病因の違いの関与が疑われる。今回我々は、当院でBTXによる治療を行った特発性痙性斜頸と抗精神薬投与例を比較し、抗精神薬投与中の痙性斜頸に対するBTX治療の特徴を解析した。

【方法】抗精神薬投与中の痙性斜頸14例(男性8例、女性6例、うつ8例、統合失調症6例)および特発性痙性斜頸39例(男性21例、女性18例)を対象に、BTX治療の効果を「寛解:4」「極めて有効:3」「有効:2」「軽度有効:1」「無効:0」の5段階で評価して両者を比較し、各病態に対する有用性の特徴について検討した。

【結果】抗精神薬が投与されている症例に対する単回BTX投与の治療効果は、平均27±24、これに対して特発性の症例では平均29±13であり、両者の効果に有意な差は認めなかったが、前者では効果のばらつきが目立つ結果であった。また一連の投与による効果の程度についても、抗精神薬投与例は平均31±24、特発例は平均29±15と、両者とも「極めて有効」であったが、抗精神薬投与例では、治療抵抗例や、精神症状の悪化に呼応して再悪化を繰り返す、頻回投与を余儀なくされる症例が、特発例に比して多い傾向を認めた。一方、精神症状の安定している場合には単回投与のみで寛解となる例もあった。

【結論】本検討により、抗精神薬投与中の痙性斜頸に対するBTXの治療の効果が特発性痙性斜頸と比して不定であり、その一因としてBTX効果と精神症状の関連が示唆された。抗精神薬投与中の痙性斜頸患者では、精神症状の変動を見据えた、より慎重かつ適切なBTX治療戦略を必要とする。

P-023-1

## 当科で経験した血管内大細胞型B細胞性リンパ腫2症例の臨床的検討

<sup>1</sup>岐阜県総合医療センター 神経内科, <sup>2</sup>岐阜県総合医療センター 皮膚科, <sup>3</sup>岐阜県総合医療センター 血液内科, <sup>4</sup>岐阜県総合医療センター 病理診断科  
○櫻井岳郎<sup>1</sup>, 脇田賢治<sup>1</sup>, 高橋智子<sup>2</sup>, 山田俊樹<sup>3</sup>, 岩田 仁<sup>4</sup>, 西田 浩<sup>1</sup>

【目的】血管内大細胞型B細胞性リンパ腫(IVLBCL)は診断が難しいとされていたが、近年、ランダム皮膚生検が有用であったとする報告が多くあり、他には老人性血管腫の生検がより有用であったという報告も少数見られる。当科に入院したIVLBCL2症例について、臨床症状や検査所見などの特徴を明らかにすることを目的とする。また、ランダム皮膚生検、老人性血管腫の生検における陽性率を比較した。

【方法】IVLBCL2症例における臨床症状、血液・髄液所見、MRI・PETなどの画像所見を含め採取した。また、ランダム皮膚生検は一個の前腕、腹部、大腿で計3ヶ所から皮下組織も含め採取した。また、老人性血管腫を23ヶ所から採取した。

【結果】症例は男性2例(①51歳、②76歳)。2例とも発熱、発汗が見られ、神経症状では①急性脳症、②緩徐進行性のミエロパチーを呈した。血液検査で2例ともにCRP、LDH、sIL2R、β2MGの上昇を認め、髄液検査では軽度の細胞数(単核球優位)、蛋白の上昇を認めた。MRIでは①で橋底部に淡いT2高信号域を認め、②では脊髄門維部に造影効果のあるT2高信号域を認めた。FDG-PETでは②で門維部に軽度の集積を認めた。病理組織検査では髄液細胞診、骨髄検査で腫瘍細胞は認めず、いずれの症例もランダム皮膚生検、老人性血管腫の生検により腫瘍細胞を検出した。2症例において、ランダム皮膚生検では1/6ヶ所で陽性(17%)、老人性血管腫は4/5ヶ所(80%)で陽性であり、少数例の検討ではあるが、ランダム皮膚生検より老人性血管腫の生検が診断により有用である可能性が示された。

【結論】悪性リンパ腫に一般的な血液検査所見の異常を認め、髄液所見では軽度の異常を伴っていた。神経症状はそれぞれの症例で全く異なっていた。ランダム皮膚生検より老人性血管腫の生検で陽性率が高い可能性がある。

P-023-2

## 神経筋症状で初発した悪性リンパ腫9症例の臨床的多様性の検討

<sup>1</sup>新潟市民病院 脳神経内科, <sup>2</sup>新潟市民病院 病理診断科, <sup>3</sup>新潟市民病院 脳神経外科, <sup>4</sup>新潟市民病院 血液内科  
○五十嵐修一<sup>1</sup>, 若杉尚宏<sup>1</sup>, 畠山公大<sup>1</sup>, 関谷可奈子<sup>1</sup>, 新保淳輔<sup>1</sup>, 佐藤 晶<sup>1</sup>, 橋立英樹<sup>2</sup>, 渋谷宏行<sup>2</sup>, 佐々木修<sup>3</sup>, 阿部 崇<sup>4</sup>, 新國公司<sup>4</sup>

【目的】悪性リンパ腫は多彩な神経徴候を呈し、確定診断には病理組織検査を必要とし診断に難渋する。当科において、神経筋症状を初発とし病理診断にて悪性リンパ腫が確定した9症例を検討することにより、臨床症状、検査データ、画像所見の疾患特異性を見出すことを目的とした。【方法】2008年1月から2014年12月までの7年間で当科入院症例にて、病理組織診断により悪性リンパ腫が確定した9症例を対象とした。年齢、性別、初発症状、初診から診断までの期間、検査データ、神経放射線検査所見、病理組織型、転帰に関して検討した。

【結果】平均年齢60.7歳、男性6名、女性3名。初発症状は、対麻痺が2症例であったが、その他は下肢麻痺、片麻痺、意識障害、体幹失調、眼筋麻痺など多彩であった。初診から診断までの期間は平均60.2日であった。検査データでは、血清中のsIL2Rが、平均2625と高い傾向にあったが、髄液中のsIL2Rは、2症例で軽度の上昇にとどまった。神経放射線検査では、頭部MRIにて、拡散強調画像で高信号、淡く均一な造影効果のみみられる典型例は1例のみであった。FDG-PETは最近の症例で1例に施行され、生検部位決定に有用であり、初診から診断までの期間の短縮に役立った。有用性が示された。検査組織型は全例びまん性大型細胞性B細胞性リンパ腫であったが、うち2症例は血管内リンパ腫であった。転帰は、4例が診断後3か月以内に死亡、5例は治療中または寛解導入された。転帰不良例（死亡例）の初診から診断までの期間は平均90日であったのに対し、予後良好症例では、初診から診断までの期間は平均36.4日で短い傾向にあった。

【結論】中枢神経系悪性リンパ腫は多彩な神経徴候を呈し、神経放射線学的にも多彩な画像を呈し、診断に難渋するが、早期の診断が重要であり、予後を左右する。悪性リンパ腫が疑われた症例は、早期にPETを行い生検部位の決定、生検による確定診断、治療導入が臨床に重要である。

P-023-3

## 当科で経験した中枢神経系悪性リンパ腫の検討

<sup>1</sup>済生会滋賀県病院 神経内科, <sup>2</sup>済生会滋賀県病院 血液内科, <sup>3</sup>済生会滋賀県病院 病理診断科, <sup>4</sup>済生会滋賀県病院 脳神経外科  
○藤井明弘<sup>1</sup>, 松浦 潤<sup>1</sup>, 藤並 潤<sup>1</sup>, 石井亮太郎<sup>1</sup>, 北村憲一<sup>2</sup>, 馬場正道<sup>3</sup>, 岡 英輝<sup>4</sup>, 日野明彦<sup>4</sup>

【目的】中枢神経系悪性リンパ腫は、種々の臨床病型を呈し、診断に苦慮することが多い。今回、当科で経験した中枢神経系悪性リンパ腫について検討した。【方法】2010年4月～2014年11月の間に当科で精査した中枢神経系悪性リンパ腫患者を対象として臨床徴候を比較検討した。【結果】期間中の当科入院患者1608名の内、4名を中枢神経系悪性リンパ腫と診断した。全例男性で、平均年齢は70歳（63歳～77歳）。全例B細胞性悪性リンパ腫。病型（そのMRI画像の特徴）は、全身性悪性リンパ腫の中枢神経系の浸潤1例（MRI所見は脊髄内腫瘍形成型）、原発性中枢神経系リンパ腫1例（MRI所見は脳びまん性浸潤型、造影効果なし）、血管内リンパ腫1例（MRI所見は出血を伴う多発梗塞病変と非特異的白質病変）、傍腫瘍性神経症候群1例（MRI異常なし）であった。初発症状は、意識障害1例、意識障害・不明熱1例、痙攣1例、片麻痺1例であった。可溶性IL-2受容体は、4例中3例で高値。髄液細胞診では、全身性悪性リンパ腫の中枢神経系の浸潤例で陽性であった。診断の契機は、生検 3例（脳生検1例、副腎生検1例、皮膚生検1例）、髄液細胞診1例であった。傍腫瘍性神経症候群例では、抗VGKC抗体、抗NMDA抗体を測定したが、いずれも陰性。原発性中枢神経系リンパ腫例は、腫瘍細胞がびまん性に浸潤するlymphomatosis cerebriと呼ばれる特殊な病型であり、可溶性IL-2R上昇せず、頭MRIでの造影効果なく、診断に苦慮した。びまん性の腫瘍浸潤を反映し、脳血流検査で病変部位の血流増加所見を認めた。治療は、それぞれ化学療法、放射線療法を組み合わせて施行したが、最終的には、傍腫瘍性神経症候群例以外は早期に死亡。【結論】原発性中枢神経系リンパ腫、傍腫瘍性神経症候群、血管内リンパ腫と多彩な臨床病型を呈し、臓器生検が診断に有用であった。原発性中枢神経系リンパ腫例は、lymphomatosis cerebriと呼ばれる特殊な病型であった。

P-023-4

## CLIPPERS症候群における脳幹外病変の検討

神戸大学大学院医学研究科神経内科学  
○関谷博頭, 本岡里英子, 安井直子, 上田健博, 鷲田和夫, 久我 敦, 関口兼司, 古和久男, 菊田典生, 戸田達史

【目的】CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) は2010年にPittockらが報告した橋を中心とする炎症性中枢神経疾患である。CLIPPERSには特異的なバイオマーカーはなく、単一疾患ではなく症候群である可能性が指摘されている。われわれはCLIPPERSの疾患概念を検討するため、脳幹外病変に着目してその病変分布を検討した。

【対象と方法】2001年から2013年までに当院に入院した患者のうち、脳幹に頭部MRIガドリニウム造影画像で点状造影病変を呈した3例を対象とした。各種の画像検査により、それぞれの病変分布を後方視的に検討した。なお、3例のうち2例はそれぞれ、異型細胞を伴わないリンパ腫様肉芽腫症と白質脳症と診断されていた（いずれもCLIPPERSの報告以前）。

【結果】3例全てで脳生検にて血管周囲のリンパ球浸潤が確認された。病変分布は以下の通りであった。3例全てに橋に加えて大脳深部白質や小脳にも病変が認められた。1例では脊髄と視床にも病変が認められた。胸部CTでは両側肺野に結節影や浸潤影を呈し、PETでは左鼠径リンパ節に集積亢進が認められた。また、1例では頭部MRIで大脳白質にびまん性のT2WI高信号域がみられた。

【結論】CLIPPERSでは脳幹以外にも多彩な病変が出現する。中枢神経外病変を呈することもあり、CLIPPERSは中枢神経系に留まらない全身性疾患である可能性がある。

P-023-5

## 多様な脳病変を呈した血管内リンパ腫の3剖検例

<sup>1</sup>NHO舞鶴医療センター 神経内科, <sup>2</sup>NHO舞鶴医療センター 臨床研究部  
○安田 怜<sup>1</sup>, 吉岡 亮<sup>2</sup>, 大道卓摩<sup>1</sup>, 結城奈津子<sup>1</sup>

【目的】血管内リンパ腫(IVL)における脳病変のMRI所見として、非特異的白質病変、脳梗塞(小血管病変)、局所腫瘍病変が報告されている。多様な脳病変を呈したIVLの3剖検例を報告する。【方法】当院で経験したIVLの3剖検例につき、脳MRI所見と病理所見を検討した。【結果】症例1は88歳男性。パーキンソンズ(動作緩慢、姿勢反射障害)で発症。右視床と右脳梁に急性期梗塞を認めた。可溶性IL-2受容体(sIL-2R)527U/ml, LDH 455U/l, 経過中D-dimer<3.1 μg/ml。入院後に多発再発性脳梗塞を認め、右後大脳動脈、左前大脳動脈、右中大脳動脈の閉塞と同血管領域の広範な脳梗塞をきたした。剖検で脳主幹動脈の動脈硬化と血栓形成を認め、一部で血管壁、内腔、血栓内に腫瘍細胞を認めた。腫瘍細胞はICAM-1, Integrin-β 1, MMP-2陰性であったが、MMP-9が陽性であった。IVLで脳主幹動脈の多発性閉塞をきたした症例は報告がなく、動脈硬化に伴う血管内皮障害、凝固系亢進による多発血栓形成に加えて主幹動脈内で増生する腫瘍細胞の関与が考えられ、腫瘍細胞浸潤に関わるMMP-9の影響が推察された。症例2は77歳男性。2か月前に歩行時ふらつき、物忘れが出現、2週間前に歩行、会話困難となり、意識障害で入院。両側大脳深部白質に多発散在性小梗塞を認め、T2で著明な多発微小出血を認めた。LDH 332U/ml。剖検で脳実質の小血管内に腫瘍細胞増殖を認め、脳実質に多発性出血性小梗塞を認めた。症例3は74歳女性。3か月前に一過性の異常行動が出現、意識障害と左不全片麻痺で入院。両側大脳、脳幹に多発深部白質病変を認めた。LDH 332U/ml。剖検で脳実質の小血管内に腫瘍細胞増殖を認め、小静脈のうっ血像と血管周囲の小出血巣を認めた。症例2,3で認めた多発微小出血は過去に報告がなく、腫瘍細胞による小血管閉塞に起因する梗塞、うっ血が原因と考えられた。【結論】IVLでは小動脈のみでなく、脳主幹動脈や小静脈の障害を生じ多様な脳病変を呈するものと考えられた。

P-023-6

## Clinical profile and outcomes of patients with CNS lymphoma in the Philippines

Philippine General Hospital  
○Ma Carmela Concepcion A. Sales, Juliette P. Batara

**Introduction:** Primary CNS Lymphoma (PCNSL) is an unusual extra-nodal form of non-Hodgkin's lymphoma. It has been documented that the clinical characteristics and response to treatment among Asians is comparable with the Western population yet no studies in the Philippines are available.

**Objectives:** This study aims to determine the clinico-pathologic profile of patients diagnosed with PCNSL at a tertiary hospital in the Philippines from January 2006 to September, 2014 and to evaluate the patients' response to the following treatment modalities: 1) Combination chemotherapy 2) Chemo-RT 3) Single agent chemotherapy and 4) no specific anti-lymphoma treatment.

**Methodology:** This is a descriptive and retrospective study that included all cases of histologically-proven PCNSL seen at a tertiary hospital in the Philippines from January 2006 to September, 2014. The clinical profile, imaging studies and biopsy findings were obtained from the patient records.

**Results and Conclusion.** This is the first study to document the clinic-pathologic profile and treatment outcomes of patients diagnosed with PCNSL in the Philippines. There is a higher incidence of PCNSL among males with a male to female ratio of 1.4:1 and have a younger onset with a median age of 50.2 years. Most patients presented with signs of increase ICP and majority had solitary cortical lesions with histopathologic diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. Patients who did not undergo any form of treatment had a mean survival of 10 months. Immunocompromised patients had a shorter life-span with a mean survival of 7.5 months.

P-024-1

## Fingolimodが多発性硬化症脳萎縮に及ぼす効果の経時的MRIによる検討

兵庫医科大学病院 内科学 (神経内科)  
○梶山幸司, 右近伸一郎, 山本麻未, 末永浩一, 笠間周平, 渡邊将平, 木村 卓, 武田正中, 芳川浩男

【目的】多発性硬化症 (MS) 患者の脳萎縮をMRIで経時的に観察し、Fingolimod投与群 (FTY群) と Interferon β 1a 又は 1b 投与群 (IFN群) との違いを検討する。

【方法】一部改変したSIENAX (不完全なBETによる脳分離を用手操作で補充した) の: 第51回本学術集会で既発表) を用い、同一機種・パラメータで撮像したMRIから経時的な脳体積変化を検討した。対象患者はFTY群11 (男3, 女8) 名, IFN群14 (男4, 女10) 名。FTY群のうち4名は新規投与、残り7名はIFNからの切替症例であった。解析したMRI数は、FTY群: 75, IFN群: 62である。平均観察期間は3.9±0.3 (SD) 年。【結果】ほとんどの症例で緩徐進行する脳萎縮が観察され、回帰直線より症例ごとに年間萎縮率を算出した。平均年間萎縮率は、FTY群で-0.63 ± 0.13 %/年、IFN群では-0.96 ± 0.17 %/年であった。IFN群では投与開始後から数年で萎縮率が徐々に改善する症例が2例あった。FTY群では、臨床的再燃は認めないが、投与から数ヶ月後に脳萎縮が徐々に停止あるいはかえって脳体積増大を認める症例が3例あった。【結論】海外大規模試験TRANSFORMSの結果と同様、FTY群の平均年間萎縮率はIFN群より低値であった。IFNでは、投与早期に脳浮腫改善効果によると考えられる一過性の脳萎縮改善があるとは指摘されている。本検討では、FTY群において投与早期に脳萎縮改善あるいは脳体積増大を認める症例がみられず認められた。この結果は、IFNとは異なるFTYの薬理作用を反映していると考えられ、FTYの治療効果や副作用を判断する上で脳萎縮の経時的観察が有用である可能性がある。

P-024-2

## Fingolimod治療下多発性硬化症で増加するCD56+ T細胞のミエリン抗原反応性の解析

<sup>1</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学, <sup>2</sup>京都大学大学院医学研究科 臨床神経学, <sup>3</sup>京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科, <sup>4</sup>田附興風会医学研究所北野病院 神経内科, <sup>5</sup>愛媛大学大学院医学系研究科 老年・神経・総合診療内科学

○藤井ちひろ<sup>1</sup>, 岡田洋一郎<sup>2</sup>, 端祐一郎<sup>2</sup>, 中川正法<sup>3</sup>, 松本禎之<sup>4</sup>, 高橋良輔<sup>2</sup>, 越智博文<sup>5</sup>, 近藤蒼之<sup>2</sup>, 水野敏樹<sup>1</sup>

【背景・目的】我々は過去に、fingolimod治療下多発性硬化症 (MS) の末梢血中ではCD56+ T細胞頻度が上昇しており、同細胞群はCCR7陰性で細胞障害性分子の発現頻度ならびに炎症性サイトカイン産生細胞頻度の高い細胞群であることを報告している (第26回神経免疫学会総会)。また、fingolimod治療下の再発全3例において本細胞群頻度が著明な高値を示すことも報告した。今回、我々は、同細胞群におけるミエリン塩基性蛋白 (MBP) 反応性T細胞頻度を、サイトカイン産生を指標として解析した。【方法】fingolimod投与下の寛解期MS症例の末梢血CD56+ T細胞およびCD56- T細胞をセルソーターによって分離し、a) 抗原提示細胞、b) 抗原提示細胞+ MBPを加えて刺激培養した際のサイトカイン産生細胞頻度の差 (b-a) Δ% について、IFN-γおよびIL-17Aの細胞内染色を行いフローサイトメトリーで解析した。【結果】CD56+ T細胞中のIFN-γ産生細胞Δ%は平均6.08% (range: 1.32-12.68) であり、CD56- T細胞中のIFN-γ産生細胞Δ%は1.8% (0.07-5.11) と比較して有意に高値であった (p=0.03)。CD4+CD56+ T細胞中およびCD8+CD56+ T細胞中のIFN-γ産生細胞Δ%はそれぞれ4.97% (2.84-6.88)、5.34% (3.16-8.75) であり、CD4+CD56- T細胞中では2.66% (1.22-4.31)、CD8+CD56- T細胞中では3.16% (1.18-4.87) であったことと比較して有意に高値であった (いずれもp=0.03)。IL-17A産生細胞Δ%は、CD56+ T細胞中では0.99% (0.41-2.97) であり、CD56- T細胞中では1.22% (0.03-1.73) であった。CD4およびCD8分画中においても、CD56+ T細胞とCD56- T細胞でIL-17A産生細胞Δ%に有意差は認めなかった。【結論】CD56+ T細胞は、細胞障害性分子の発現や炎症性サイトカイン産生細胞頻度の高い細胞群であることに加え、MBP反応性にIFN-γを産生している細胞群であることから、fingolimod治療下MSの再発時の病変形成にも関与している細胞群であると考えられる。

P-024-3

## 多発性硬化症に対するフィンゴリド投与の自律神経機能に及ぼす影響

愛媛大学病院 老年・神経・総合診療内科

○越智雅之, 越智博文, 七條佳住, 加藤太陽, 岡田陽子, 尾原麻耶, 永井勲久, 伊賀瀬道也, 小原克彦

【目的】フィンゴリドは、経口剤による多発性硬化症 (MS) 治療薬である。スフィンゴシン1-リン酸 (SIP) 受容体の機能的アンタゴニストであり、リンパ球を二次リンパ組織に局在化させ、中枢神経における炎症を抑制する。一方で、洞房結節に局在しているSIP受容体にも作用し、徐脈をきたす。フィンゴリド導入時の徐脈反応に伴う自律神経機能の変化を心拍変動パワースペクトル解析により検討した。

【方法】対象は、MSに対してフィンゴリドを初回導入した6名(男性3名, 年齢30歳~70歳)。フィンゴリド投与前よりホルター心電図を装着し、心拍変動のパワースペクトル成分を、最大エントロピー法を用いて解析した。低周波成分 (LF: 0.04~0.15Hz) を心臓迷走神経系と心臓血管交感神経系の活動性、高周波成分 (HF: 0.15Hz以上) を心臓迷走神経系の活動性の指標として求めた。

【結果】心拍数は、投与前(82.6±9.9 bpm)から投与6時間後、20時間後にそれぞれ68.4±6.3 bpm (p<0.01)、60.2±8.1 bpm (n=5, p<0.01)に有意に低下した。LF成分は、投与前363±218 msec<sup>2</sup> から 638±397 msec<sup>2</sup> (p=0.18)、539±408 msec<sup>2</sup> (n=5, p=0.35)に増加した。HF成分は、投与前115±91 msec<sup>2</sup> から 190±127 msec<sup>2</sup> (p=0.068)、325±362 msec<sup>2</sup> (n=5, p=0.20)に増加した。6例中1例において6時間後のHF成分の低下が認められた。当該症例の心拍数は投与前76.5 bpm、投与6時間後は70.5 bpmであり他の症例より心拍数の低下は軽度であった。

【結論】フィンゴリド投与は、副交感神経の活性亢進を伴う心拍数低下を来す。自律神経系への影響が少ない例も存在する可能性がある。

P-024-4

## 当院における多発性硬化症に対するフィンゴリド (FTY720) の使用9症例の検討

国際医療福祉大学病院 神経内科

○田川朝子, 小川朋子, 橋本律夫, 加藤宏之, 手塚修一, 大塚美恵子

【目的】フィンゴリド(FTY720)は再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) の再発予防薬である。注意すべき副作用が多く、長期的安全性も未確認であり、現在の多発性硬化症 (MS) 治療ガイドラインでは第二選択薬としての位置付けだが、導入例は増加している。当院でFTY720を使用したMS症例について、検討した。【方法】当院において2012年3月~2014年5月末までにFTY720を導入した9例のRRMS症例につき、投与前後の臨床経過、副作用などについて検討した。導入時は入院とし、導入2週間後より1ヶ月ごとに採血を行い、肝機能や白血球数などを観察した。MRI検査は6ヶ月ごとに施行した。【結果】患者は女性8例、男性1例で、平均年齢40.9歳 (23~65) であった。平均発症年齢 34.0歳 (23~51)。発症推定年からFTY720導入までの平均経過年数は6.06年 (0.50~16.0)。導入時の平均EDSSは3.0 (1.0~7.0)。導入後の平均経過年数は1.75年 (0.50~2.75年) であった。9例中2例では内服後の倦怠感の訴えが強かったため、減量投与 (隔日での内服) を行っている。IFNβからの移行は2例で、その他の7例は第一選択薬として導入した。導入直後に再発を認めたために投与を中断し、後日再導入となった症例が2例であったが、隔日の内服例も含めて全例で、導入あるいは再導入後の臨床的な再発は認めない。IFNβから移行した1例は、FTY720導入後に大脳萎縮の進行を認めなくなった。しかし、1例でMRI上、大脳白質に新規小病巣が1箇所出現した。リンパ球数は導入から2週間目より全例で200~380/mm<sup>3</sup> 程度の減少が持続し、隔日内服例でも同程度の減少が持続した。C型肝炎治療歴があり治療を確認後に導入した1例は、導入から16ヶ月後にC型肝炎ウイルスの再活性化を認め、注意すべき副作用であると考えられる。【結論】FTY720はMSの再発予防上有効な薬剤であり、減量投与でも効果が得られる可能性がある。しかし、特に感染症の副作用には充分留意する必要がある。

P-024-5

## フィンゴリド (FTY) 投与中止で重度再発が誘発されるか? 投与中止50例の検討

<sup>1</sup>京都民医連中央病院 神経内科, <sup>2</sup>入野医院 関西MSセンター

○森 信人<sup>1</sup>, 齊田孝彦<sup>1,2</sup>, Qi Hao<sup>2</sup>, 池田靖子<sup>1</sup>, 西尾佳子<sup>1</sup>, 四方裕子<sup>1</sup>, 中村慎一<sup>1</sup>

【目的】FTY投与中止後の劇症再発報告があるので、多数例での中止後の再発頻度と特徴を検討した。【方法】本施設でのFTY投与370例 (平均投与期間26月) 中、投与中止した50例で検討。全例で3月に1回の造影MRIを実施。【結果】中止例全体での早期の年間再発率は0.63で、投与前1年間の年間再発率1.6に比べ、低下していた。しかし、中止後早期の重度再発を6例で認めた。何れも30~40歳代女性。FTY投与期間は2.5~6年。FTY治療中疾患活動性は、6例中5例で臨床やMRIでの疾患活動病巣が、FTY開始後6月の初期にあり、6月目以降にも時に存在した。1例では治療期間中、臨床とMRI疾患活動性を認めなかった。早期再発例でのFTY中止の理由は、挙児希望が3例、疾患活動抑制効果不十分2例、乳がん切除術前後が1例であった。投与中止後の重度再発の時期は、中止後2か月以内5名、3ヶ月以内1名と、3ヶ月以内に集中した。再発時の重症度は、6例全例でもMS初発時以来経験した最も重症の再発であり、5例での臨床再発は重度、1例は中等度であったが脳MRIでは重度であった。FTY中止後の治療は、4例ではIFNβ、手術前後の1例は無治療。1例はナタリズマブ投与を開始したが再発を認め、抗ナタリズマブ抗体出現を確認した。急性期に全例でステロイド点滴療法を、4例では単純血漿交換を実施。再発抑制治療として、5例ではFTY投与を再開し、臨床やMRI疾患活動頻度は低下し、症状は安定した。1例は、FTY延長治療期間中で投与再開が許可されず、IFNβ治療を1年間続けたが、軽度の再発を経験。【結論】FTY投与を中止した全例では、投与前に比べ再発頻度の増加を認めなかった。しかし6例で、中止後3ヶ月以内に過去最悪の重度の再発を認めた。疾患活動性が高く、FTY投与6ヶ月以内にMRIや疾患活動性の継続を認める例での中止時には、無治療期を設けない、より有効な治療の導入が望まれる。

P-024-6

## 多発性硬化症に対するFingolimod導入症例の有害事象と再発予防・進行抑制効果の検討

東京大学病院 神経内科

○藤野悟央, 清水 潤, 山本知孝, 濱田 雅, 寺尾安生, 辻 省次

【目的】Fingolimodは本邦において最近承認された新薬であり、多発性硬化症 (MS) の再発予防及び臨床症状の進行抑制を目的に使用されるが、有害事象や再発予防効果などの臨床情報が十分に蓄積しているとは言えない。本研究は当院でのFingolimod導入症例において、有害事象 (出現頻度とその内容) と臨床所見上の再発予防効果を後方的に明らかにすることを目的とした。

【方法】2012年から2014年にかけて当科に入院しFingolimod 0.5mg/dayを初回導入した再発寛解型MS 5例について、導入後にフォローした全期間 (中止の場合は中止の時点まで) における有害事象、臨床症状、MRI画像所見の経過について検討した。

【結果】Fingolimodを初回導入し内服継続した再発寛解型MS 4例 (観察期間450日~800日・平均581日) における臨床症状の経過では、導入前と導入後臨床症状の年間再発率を比較したところ、全4例で低下を認めた。また、MRI画像におけるGd増強効果病変やT2WI高信号病変の新生や拡大は、検査実施例においていずれも認めなかった。一方、Fingolimod導入症例5例中の4例に有害事象を認めた (徐脈3例、白血球減少1例、振戦1例、肝障害1例)。有害事象のため1例は肝障害にて内服中止、1例は白血球減少にて内服減量となった。

【結論】再発寛解型MSではFingolimod導入後の経過 (観察期間の平均581日) において、臨床症状やMRI画像の所見で再発や進行を疑わせる所見を認めなかったことから、症例数や観察期間を増やした検討が必要ではあるものの、Fingolimodの効果を再確認できる結果であった。しかし、国内の治験での副作用発現率87.0%と比較し、当院でのFingolimod導入症例でも有害事象を80%と高率に認めている点、国内臨床試験では有害事象で内服中止となった症例を10%認めているのに対し当院でも内服中止例20%、内服減量例20%認めた点を考慮すると、導入の際には有害事象の出現に細心の注意を払い経過を追う必要がある。

P-025-1

## 多発性硬化症に対するフィンゴリド導入例における有効性と安全性の長期的な評価

聖マリアンナ医科大学 神経内科

○秋山久尚, 水上平祐, 伊佐早健司, 眞木二葉, 山田浩史, 白石 眞, 柳澤俊之, 長谷川泰弘

【目的】本邦では多発性硬化症治療剤であるフィンゴリドが2011年11月より使用可能となり、この3年間で徐々に使用例が増加してきているもの、いまだに臨床効果や副作用の蓄積が十分ではない。これに鑑み、我々は当院でのフィンゴリド導入例における有効性と安全性の長期的な評価を行った。【方法】2011年11月から2014年11月までの約3年間に当院でフィンゴリドを導入した多発性硬化症の連続13例 (平均37.8±10.6歳、女性9例、男性3例) で1例は内服一時中止後再導入を対象とし、フィンゴリド導入前後の脈拍数・血圧・血液検査値の推移、内服継続状況、合併症・副作用の有無、多発性硬化症再発・脳萎縮の有無を診療録、頭部MRI画像を用い後方的に調査した。【結果】フィンゴリド導入前後の脈拍数は、導入前平均76.5±9.9/分、3時間後平均70.5±11.4/分、6時間後平均65.3±11.0/分、24時間後平均68.3±10.4/分と導入3から24時間後まで有意に (p=0.0006) 減少し、1例のみII度房室ブロックを認めたが、臨床症状を有する程ではなかった。血液検査値の推移は、平均白血球数が導入前7342±2717/15日後5891±3473/30日後5122±2095/3か月後4543±1886/6か月後2450±350/1年後3600±0/2年後3800±0/μl、平均リンパ球数が1808±92/487±455/362±195/288±105/277±88/252±0/190±0と導入30日後の白血球数に有意な (p=0.008)、特に15日後のリンパ球数に有意な (p=0.002) 減少を認めた。また肝障害としてγ-GTP上昇が5例 (38.5%) に認められた。再発例は1例 (7.7%)、合併症は回転性眩暈3例 (23.1%)、ヘルペス感染症2例 (15.4%)、副鼻腔炎2例 (15.4%)、食道カンジダ1例を認め、1例が内服中止となった (さらに妊娠で1例中止あり)。【結論】フィンゴリドは初回投与時の無症候性徐脈性不整脈、持続する白血球 (特にリンパ球) 数減少、肝障害・眩暈・感染症の出現に注意しつつ長期内服可能で、再発は少なく有効で安全な治療薬と考えられた。

P-025-2

## ナタリズマブからフィンゴリモドへの薬剤切り替え

<sup>1</sup>防衛医科大学校病院 神経抗加齢血管内科, <sup>2</sup>防衛医科大学校病院 薬剤部 治験管理室, <sup>3</sup>東京工科大学 医療保健学部 理学療法学科  
<sup>○</sup>尾上祐行<sup>1</sup>, 高崎 寛<sup>1</sup>, 桑田健一<sup>1</sup>, 角谷真人<sup>1</sup>, 鈴木剛史<sup>2</sup>, 茂木清美<sup>2</sup>, 北村久美子<sup>1</sup>, 鎌倉恵子<sup>3</sup>, 池脇克則<sup>1</sup>, 海田賢一<sup>1</sup>

**【目的】** ナタリズマブの稀な合併症として進行性多巣性白質脳症 (PML) が確認され、そのリスク因子として、抗JCウイルス (JCV) 抗体陽性、ナタリズマブ投与期間が2年以上であること、免疫抑制剤による治療歴がある。加えてJCV抗体価が1.5以上かつ投与期間が2年以上ではPML発症のリスクは極めて高くならないという報告がある。従って、ナタリズマブ開始後一定期間を過ぎて後方視的に解析し、切り替えのタイミング、安全性について報告する。

**【方法】** 当院において2年間のナタリズマブ治療を実施し、フィンゴリモドに変更した2症例の臨床情報、画像所見を後方視的に検討した。

**【結果】** 症例1は50代男性。X-2歳時にMSを発症。IgG indexは1.03, EDSSは3.5であった。急性期治療後ナタリズマブを2年間投与した。投与後のJCV抗体価は1.48であった。2年間のナタリズマブ投薬とJCV抗体価が1.5にせまっていたためPML発症のリスクが高いと判断した。3ヶ月の休薬後フィンゴリモド0.5mg/日導入。休薬中に追加治療は行わなかった。症例2は20代女性。X-5歳時にMSを発症。初発時のIgG indexは0.72。インターフェロン抵抗性でナタリズマブを導入した。同薬前のEDSSは1。ナタリズマブを2年間投与後のJCV抗体価は2.94であった。2年間のナタリズマブ投薬と、JCV抗体価が1.5を超えていたことからPML発症のリスクが高いと判断した。2ヶ月間休薬後にフィンゴリモド0.5mg/日を導入。両症例ともナタリズマブ投与期間中、薬剤変更後もMSの再発やPMLの合併、免疫再構築症候群の発症はなかった。

**【結論】** ナタリズマブ終了後2-3月以内の休薬であれば追加治療や減量投薬などを行わず再発や有害事象なく安全な切り替えが可能であると推察された。

P-025-3

## 多発性硬化症における疾患修飾薬の再発予防効果の比較

東京医科歯科大学病院 神経内科  
<sup>○</sup>伊藤陽子, 三條伸夫, 横田隆徳

**【背景】** MS患者に対して早期に疾患修飾薬を導入することによって、病勢を効果的に抑え予後が改善することが実証されている。これまでインターフェロンβ (IFNβ) が治療の主流であったが、注射部位反応による継続困難やnon-responder群に対する代替薬が乏しい状況であった。フィンゴリモドやナタリズマブの承認以降選択肢が増え、IFNβから切り変える例が増えつつある。我々は昨年度本学会にて、当院におけるIFNβ1a製剤の年間再発率 (ARR) が既報に比して著しく低いことを報告した。今回症例数と観察期間を拡大し、IFNβ2製剤とフィンゴリモドにおける再発予防効果と安全性について再検証した。**【方法】** 2001年4月から2013年12月までの間にIFNβ製剤 (1a, 1b)、フィンゴリモド (f) を導入し、1年以上の治療期間を有するMS患者48例 (1a群29例, 1b群11例, f群8例) を対象として、ARR, 有害事象を各製剤間で比較した。**【結果】** 各製剤における臨床背景 (①女性性, ②導入時年齢, ③罹病期間, ④治療期間(最小-最大)) は以下の通りであった。1a群では①68%, ②39歳, ③7.2年, ④3.2年 (1.7-5.5年), 1b群では①63%, ③30歳, ④4.1年, ④3.3年 (1.7-7年), f群では①62%, ②38歳, ③10.1年, ④1.7年 (1.2-5.5年) であった。導入後のARRは順に0.1, 1.1, 0.2であり、1bに対する1aの高い再発予防効果が確認された (p=0.004)。一方、再発予防におけるフィンゴリモドの各IFNβ製剤に対する優位性は認められなかった。有害事象は1a群37% (flubex減少), 1b群54% (注射部位反応), f群50% (肝障害, リンパ球減少) で認められた。重篤なものとして、フィンゴリモドによるリンパ球減少に伴う帯状疱疹悪化を1例経験した。フィンゴリモドによる副作用出現時にはほぼ全例休薬または減量を要したが、有害事象による脱落は未だ認めていない。**【結論】** IFNβ1a製剤における高い再発予防効果を確認した。フィンゴリモドの使用には安全性に十分に注意する必要がある。

P-025-4

## 多発性硬化症に対する疾患修飾療法後の血清IL-6の変化

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学  
<sup>○</sup>森 雅裕, 鶴沢顕之, 武藤真弓, 内田智彦, 栢田大生, 桑原 聡

**【背景】** 視神経脊髄炎 (NMO) 病態においてIL-6が重要な役割を果たすことが明らかにされている。一方、interferon (IFN), fingolimod (FIN) など疾患修飾薬がNMOには無効、あるいは増悪させることが報告されているが、この原因は明らかになっていない。**【目的】** 多発性硬化症 (MS) に対する疾患修飾薬投与によるIL-6の変化を明らかにするとともに、疾患修飾薬による差異を明らかにすること。**【方法】** 当科で疾患修飾薬を投与され、治療開始前後で採血されたMSないしNMO患者の保存血清の血清IL-6値を電気化学発光免疫測定法 (ECLIA) により測定した。**【結果】** IFNβ1aを開始されたMS23名, IFNβ1bを投与されたMS23名+NMO3名, FINを開始されたMS16名の、治療開始前後の血清IL-6値を中央値 (四分位範囲) μg/mL で表すと、IFNβ1aの治療前1.76 (3.66), 治療後6.08 (38.92), IFNβ1bの治療前1.60 (2.60), 治療後5.94 (45.31), FINの治療前7.95(30.88), 治療後8.24 (41.24)であった。治療後/治療前の比はIFNβ1a, IFNβ1b, FINがそれぞれ2.53 (16.68), 2.49 (35.06), 1.86 (13.38)であった。前後をWilcoxon signed-rank testで検定するとIFNβ1a, IFNβ1bとも有意に治療後に上昇したがFINでは差はなかった。治療後/治療前の比をMann-Whitney testで検定したがいずれの群間にも有意差を認めなかった。NMO3名中1名は前後比が比較的高い値を示したが、2名は低くNMOとMSで差異を認めなかった。**【結論】** IFNβ治療後に血清IL-6値は有意に上昇する。IFNβ後のNMO増悪に関与している可能性が考えられた。

P-025-5

## 免疫修飾薬OCHの医師主導試験におけるバイオマーカー解析

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部, <sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター病院 多発性硬化症センター, <sup>3</sup>国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科, <sup>4</sup>順天堂大学医学部 免疫学講座  
<sup>○</sup>能登大介<sup>1</sup>, 荒木 学<sup>2</sup>, 佐藤和貴郎<sup>1</sup>, 林 幼偉<sup>3</sup>, 岡本智子<sup>3</sup>, 村田美穂<sup>3</sup>, 三宅幸子<sup>1,4</sup>, 山村 隆<sup>1,2</sup>

**【目的】** NKT細胞の合成糖脂質リガンドであるOCHは、マウスNKT細胞の活性化に際して、IL-4の選択的な産生を誘導する。OCHをマウスに経口投与すると、NKT細胞の選択的IL-4産生を介したTh1細胞免疫応答の抑制が起こり、多発性硬化症 (MS) の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) は抑制される。我々は2012年11月よりOCH First in Human試験を医師主導試験として開始し、薬効に関するバイオマーカーの探索を行った。**【方法】** 成人健康者を対象としたSTEP1試験では、A~Eの5コホート各3例、計15例を対象とし、OCHを最小投与量から段階的に漸増し、経口単回投与を行った。OCHの薬効に関するバイオマーカーを探索するため、同意の得られた12例の全血サンプルよりRNAを抽出し、マイクロアレイ解析を行った。検体不良のためデータの信頼性が低いと考えられた3例は解析から除外し、2例/コホート以上のデータが得られた、A, C, Eの3コホートについてOCH投与前後の遺伝子発現変化について、解析を行った。**【結果】** 投与前と比較し、投与6時間後において6遺伝子、24時間後において7遺伝子が全コホートで共通して発現上昇していた。また投与6時間後において3遺伝子、24時間後において7遺伝子が全コホート共通して発現低下していた。また、各コホートの変動遺伝子について、gene ontology enrichment analysisを行ったところ、低用量のAコホート、中用量のCコホートにおいて、免疫関連遺伝子が有意に多く含まれていることが明らかとなった。特にCコホートにおいてはtype I interferon regulated geneが有意に多く上昇していることが明らかとなった。**【結論】** 少量のNKT細胞リガンドの投与により、全身の免疫反応が惹起されていることが明らかとなった。またOCHの作用機序として、type I interferonが関与している可能性が示唆された。

P-026-1

## 発症早期の多発性硬化症における認知機能障害と脳脊髄液中の一酸化窒素酸化物の関連

産業医科大学病院 神経内科  
<sup>○</sup>岡田和輝, 岩中行己男, 大成圭子, 足立弘明

**【目的】** 多発性硬化症 (MS) では発症早期から認知機能低下が出現し、脳容積容積や脳容量と相関することが報告されている。発症早期MSにおける認知機能、臨床像、脳脊髄液 (CSF) 中の一酸化窒素酸化物 (NOx) の関連性を検討した。**【方法】** Clinically isolated syndrome (CIS) と再発寛解型MS (RRMS)、罹病期間 ≤ 3年または再発回数 ≤ 1回を対象にWechsler Intelligence Scale (WAIS)-III, CSF, MRIを解析し、認知機能低下群 (WAIS-III:FIQ < 80) と正常群で比較検討した。CSF中のNOxはELISAで測定した。**【結果】** 症例数はCIS 3例とRRMS 9例 (男:女 = 4:5)、発症年齢は32.5 ± 13.1歳、罹病期間は1.5 ± 1.6 (0.1-4.5)年、発作回数は1.6 ± 0.7回、EDSSは1.3 ± 0.7 (0-2)であった。CSFでは細胞数67.9 / μL, 蛋白38.3 ± 17.7 mg/dL, IgG index 0.79 ± 0.46, OCB陽性率75% (9名)であった。11例 (91.7%) に大脳病変を認めた。認知機能低下群 (CIS 1, RRMS 4) で、正常群 (CIS 2, RRMS 7) より発症年齢が有意に低かった (28.8 ± 12.9歳 vs 35.1 ± 13.6歳, p < 0.05)。両群で発症年齢、罹病期間、EDSS, CSF所見に有意差はなかった。処理速度がEDSS (r = -0.42, p < 0.05), CSF細胞数 (r = -0.58, p < 0.05) と負の相関を示し、NOxはFIQ (r = 0.605, p < 0.05), 言語理解 (r = 0.655, p < 0.05) と有意な相関を示した。**【結論】** MSでは早期から認知機能低下が出現することが示唆された。NOxと認知機能低下との相関からは、発症早期から酸化ストレスを介した脳障害が存在する可能性が推測された。

P-026-2

## 多発性硬化症における注意・記憶力障害と白質・灰白質萎縮との関連について

<sup>1</sup>東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学 (神経内科), <sup>2</sup>横浜市立みなと赤十字病院 神経内科, <sup>3</sup>滋賀医科大学 MR医学総合研究センター, <sup>4</sup>国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター  
<sup>○</sup>能勢裕里江<sup>1,2</sup>, 三條伸夫<sup>1</sup>, 田中宏明<sup>2</sup>, 椎野顯彦<sup>3</sup>, 松田博史<sup>4</sup>, 横田隆徳<sup>1</sup>

**【目的】** 多発性硬化症 (MS) における注意・記憶力障害の程度、白質・灰白質領域の萎縮の程度を評価し、萎縮部位と注意力障害の関連について明らかにする。

**【方法】** 2014年4月から10月までに当院及び関連施設に入院していたMS患者を対象とし、標準注意検査法であるClinical assessment for attention (CAT) で注意障害の、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) で記憶力の評価を行い、fMRI画像が確認できた症例では、Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD) 解析により全脳萎縮度、白質・灰白質萎縮度、BAAD (Brain Anatomical Analysis using DARTTEL) 解析により各脳葉、視床、海馬等における灰白質萎縮の程度を評価した。これらの注意・記憶力障害の程度と、白質・灰白質萎縮の程度・部位との関連について解析を行った。

**【結果】** 対象は全14例、男性4例、女性10例、平均年齢は37.3歳、平均罹病期間は5.6年であった。CATでは13例で、Digit Span (DS), Auditory Detection Task (ADT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Memory Updating Test (MUT), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) のいずれかの項目で障害を認めた。このうちDS, MUTの成績はWMS-Rの得点と相関していた。BAADでは、右視床、前頭葉、海馬の萎縮度などがADTと相関あり、VSRADでは全脳萎縮度、白質・灰白質萎縮度とともにPASATと比較的強い相関を認めた。

**【結論】** 脳損傷における注意障害を評価するために作成されたCATは、日本人MS患者においても、MSで障害されるとされる情報処理速度や言語性・視空間エピソード記憶の障害を反映していた。WMS-Rで低得点であった症例では、記憶を必要とする課題との相関が見られたが、WMS-Rの得点によらずCATで注意障害を認める例もあり、注意障害の評価にはCATでの評価が必要であった。白質や灰白質萎縮の他、深部灰白質の萎縮との関連が示唆された。

P-026-3

## 多発性硬化症患者11例のMRIによる脳萎縮程度と記憶力障害の経時的変化の解析

<sup>1</sup>東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）、<sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター  
 ○馬嶋貴正<sup>1</sup>、三條伸夫<sup>1</sup>、松田博史<sup>2</sup>、横田隆徳<sup>1</sup>

## 【目的】

多発性硬化症(MS)患者の認知機能障害は重要な症状である。MRI解析の灰白質・白質の萎縮と記憶力低下の進行の関連性を検討した。

## 【方法】

当院のMS患者(改訂McDonald基準)11例の脳MRIの同年代健常者比較をVoxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease(VSRAD-Ad)で行い、Wechsler Memory Scale-Revised(WMSR)と相関解析を行った。経時的な評価のため、MRIを平均22.4ヶ月、WMSRを平均20.3ヶ月空けて2回施行した。

## 【結果】

男4例、女7例、10例が再発寛解型、1例が二次進行型で、平均年齢は33.4歳、疾患修飾療法(DMT)は6例でインターフェロンβ1a、2例でステロイド、1例でフィンゴリドで、評価間の年間再発率は平均49%であった。

MRIのVSRAD-Ad解析では、Zスコア2以上の萎縮を認める領域は、初回で灰白質の5.4%、白質の6.2%であった。萎縮領域の増加は、灰白質で6例、白質で5例で認められたが、初回と有意差はなく、1年当たり灰白質で平均0.04%、白質で平均0.10%増加していた。

初回WMSRで、言語記憶で4例、視覚記憶で3例、一般的記憶で4例、注意・集中力で1例、遅延再生で3例に低下を認めた。3例で2回施行したが、言語記憶・視覚記憶・一般的記憶で1例、注意・集中力で3例、遅延再生で2例に経時的な低下を認め、低下例ではそれぞれ年当たり平均で2.6、5.6、7.2、4.4、8.8低下し、DMT間で差はなかった。

初回評価の灰白質・白質萎縮と記憶力低下に強い負の相関を認めた。灰白質・白質の萎縮領域の増加の割合と年間再発率に相関を認めた。初回の灰白質・白質萎縮と経時的な記憶力変化には強い負の相関があった。

## 【結論】

DMT中のMS患者での灰白質萎縮と注意障害の関連性の先行研究があるが(Uherら2014)、ある時点での灰白質と白質萎縮が記憶力障害の進行を予測した研究はない。脳萎縮は記憶力障害の進行と相関があり、脳萎縮を含めた進行・再発予防が重要であることが示された。

P-026-4

## 緩解期多発性硬化症患者における疲労症状とカルニチン、再発予防薬に関する検討

東京都保険医療公社荏原病院 神経内科

○野原千洋子、田久保秀樹

【背景】カルニチンは古くからビタミン関連物質として知られ、長鎖脂肪酸のミトコンドリア内外への輸送に必要とされている。最近の方向では慢性疲労症候群の病態としてアシルカルニチンの脳内の取り込み低下が指摘され、疲労とカルニチン低下は相関しているとの報告がみられる。一方、近年バルプロン酸などの抗痙攣剤やピボキシル基を持つ抗生剤服用時や経腸栄養剤等による医原性低遊離カルニチン血症が注目されている。

【目的】多発性硬化症患者の疲労症状は頻度の高い全身症状であり、ADLを低下させる要因の一つである。実際臨床では再発は再発予防薬により抑制出来たが、疲労症状が長期継続しADL/QOLの低下した患者がみられる。そこで今回緩解期多発性硬化症患者のカルニチン値と再発予防薬に関して検討した。尚疲労症状に関してはVisual Analogue Scale(VAS)で評価した。

【対象】最近1年間は再発のない緩解期多発性硬化症患者21名（男女比9:12、平均年齢42歳）で検討した。カルニチン値に関係すると思われる、低栄養や筋萎縮、悪性腫瘍合併、低カルニチン値を起こす薬物の服用、重篤な肝機能障害の患者は除外した。又再発予防薬を使用している患者は同一の薬を5ヶ月以上服用している患者を対象とした。対象患者の平均罹病期間は9年11ヶ月、平均EDSSは2.5、平均Motor FSIは0.8、現在の治療は無治療1名、IFN β 1a1名、IFN β 1a+PSL1名、IFN β 1b4名、Fingolimod3名、治療薬1名で治療期間は5ヶ月から13年5ヶ月であった。

【結果】21名中4名の患者（19%）で総カルニチン値、遊離カルニチン値の低下を認めた。いずれも薬剤としてはIFN療法（内1名は途中でFingolimodに変更）を使用し、4名中3名の患者は強く慢性的な疲労を訴え、VASも優位に高かった。慢性的な疲労症状の一つの原因として再発予防薬による低カルニチン血症の可能性を考えた。

P-026-5

## 多発性硬化症、視神経髄膜炎におけるグルコース・乳酸産体の神経病理学的検討

<sup>1</sup>九州大学大学院医学研究院神経内科学、<sup>2</sup>九州大学大学院医学研究院神経病理学、<sup>3</sup>九州大学大学院医学研究院神経治療学  
 ○眞崎勝久<sup>1</sup>、鈴木 諭<sup>2</sup>、林田翔太郎<sup>1</sup>、宇根隼人<sup>1</sup>、渡邊 充<sup>1</sup>、松下拓也<sup>3</sup>、山崎 亮<sup>3</sup>、岩城 徹<sup>2</sup>、吉良潤一<sup>1</sup>

【背景】これまで私たちは多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)や、視神経髄膜炎(neuromyelitis optica, NMO)、Balo病の急性期病巣で広汎なコネキシン(Cx)の脱落を認めることを報告し、早期からのグリア細胞間連絡障害(グリアシンシチウムの破壊)が脱髄の病態進展に重要である可能性を指摘した。さらに、グリアシンシチウムの破壊はglucose transporter (GLUT)やmonocarboxylic acid transporter (MCT)を介する。脳血管からグリア細胞および軸索までの脳内エネルギー代謝・運搬に影響を及ぼすと考えられ現在検討を進めている。

【目的】MSおよびNMOにおけるGLUTやMCT発現パターンを比較検討し、病態への関与を明らかにする。

【方法】MS6例、NMO3例、重症筋無力症1例、脳梗塞1例、脳炎1例の剖検を用い、GLUT1、GLUT3、GLUT5およびMCT1、MCT2、MCT4の免疫染色を施行した。比較のためAQP4、GFAP、Cx43、MBP、MOG、MAG、Nogo-A、APPの免疫染色を施行した。

【結果】MS急性期病巣では、顕著な炎症細胞浸潤を伴う血管においても血管内皮のGLUT1やMCT1は比較的保持されていた。一方、血管周囲足突起におけるMCT4の発現は低下していた。MCT4は泡沫状マクロファージの細胞膜に発現が認められた。GLUT5は障害軸索で染色性が強調されていた。GLUT5は病巣内および辺縁部のマクロファージや活性化ミクログリアで強い染色性が認められた。NMO急性期病巣では、血管周囲足突起におけるMCT4は発現低下し、血管内皮のGLUT1も発現低下していたが、一方で血管内皮のMCT1は保持されていた。NMOでもGLUT3は障害軸索で、GLUT5はマクロファージやミクログリアで発現が確認された。

【結論】脱髄性疾患では急性期からGLUTやMCTの発現パターンの変化が生じており、グリア細胞を介した軸索までの栄養供給が障害されている可能性が示唆された。血管内皮のGLUT1はNMOでのみ低下しており、栄養供給障害の機序がMSと異なる可能性が示唆された。

P-027-1

## MPO-ANCA陽性肥厚性硬膜炎3例の臨床的特徴の検討

筑波大学 医学医療系 神経内科

○森山哲也、石井亜紀子、野原誠太郎、柳葉久実、山本詞子、保坂孝史、中馬越清隆、富所康志、詫間 浩、石井一弘、渡邊雅彦、玉岡 晃

【目的】肥厚性硬膜炎(HP)は、特発性のもの他、感染、悪性腫瘍、自己免疫疾患などを原因とする場合がある。近年、MPO-ANCA陽性HPの報告が本邦を中心にみられ、その再発率の高さが問題となっている。本研究では、その臨床像について検討する。【方法】MPO-ANCA陽性HPと診断した3症例について、臨床症状、検査所見、治療経過などの臨床的特徴を検討した。【結果】症例1は61歳女性。複視、頭痛、ふらつき、嘔吐で発症した。頭部MRIで全周性硬膜肥厚があり、多発脳神経麻痺(左Ⅱ・Ⅲ・Ⅵ・Ⅸ・Ⅹ)を認めた。検査所見では赤沈亢進、CRP上昇、MPO-ANCA高値(117 E.U)を認めた。PSL 60mg/日を開始し、視力低下、嘔吐は改善傾向となり、PSLを漸減されたが、8年後に再発した。症例2は72歳男性。聴力低下、視力低下で発症した。MRIで前頭蓋底から視神経周囲に硬膜肥厚があり、検査所見では赤沈亢進、MPO-ANCA高値(39.1U/ml)を認めた。ステロイドパルス(SP)療法施行後にPSL 50mg/日を開始した。PSL 45mg/日に減量後、視力障害が再発し、SP療法とシクロホスファミド(CY) 75mg/日の内服を追加し、視力障害は改善した。症例3は51歳女性。頭痛、嚔下障害、嘔吐、複視で発症した。MRIで右後頭蓋高の硬膜肥厚があり、多発脳神経麻痺(右Ⅶ・Ⅷ・Ⅸ・Ⅹ・ⅩⅠ・ⅩⅡ)を認めた。検査所見では赤沈亢進、白血球およびCRP上昇、MPO-ANCA高値(100.5U/ml)を認めた。SP療法を施行し、後療法としてPSL 40mg/日を開始し漸減した。PSL 30mg内服中に右視力障害を来した。SP療法とCYパルス療法を行うも、右視力は改善しなかった。【結論】3症例とも多発脳神経障害を認め、うち2例では頭蓋内圧亢進症状も伴っていた。3例ともステロイドの効果があったが、減量中に再発し、免疫抑制剤の使用を余儀なくされた。MPO-ANCA陽性HPの治療に際しては、再発抑制のため病初期からの免疫抑制剤の使用も考慮すべきである。

P-027-2

## 中枢性尿崩症を合併したANCA関連血管炎3例の臨床的検討

信州大学医学部脳神経内科、リウマチ膠原病内科

○上野賢一、岸田 大、下島恭弘、石井 亘、関島良樹、池田修一

【目的】ANCA関連血管炎は末梢神経障害を高率に合併するが、中枢神経病変の合併は少ない。なかでも中枢性尿崩症の合併は非常に稀である。今回、当科で経験した中枢性尿崩症を合併したANCA関連血管炎患者について臨床的検討を行った。

【方法】対象は、当科で経験した中枢性尿崩症を合併したANCA関連血管炎の患者3例。診療録を元に臨床症状、治療法および治療反応性について検討を行った。

【結果】中枢性尿崩症を伴ったANCA関連血管炎の患者3例は男性1例、女性2例であり、ANCAの内訳はMPO-ANCA陽性が2例、PR3-ANCA陽性が1例であった。全例でANCA関連血管炎発症後、1年以上(平均2.33年)経過してから中枢性尿崩症が出現していた。汎下垂機能低下を2例で認めた。また、2例では下垂体腫大を認めており、炎症性の中枢性尿崩症と考えた。その2例ともに肥厚性硬膜炎を合併していた。残りの1例はempty sellaと多発脳梗塞を認めたことから、虚血性の中枢性尿崩症と考えた。下垂体腫大を認めた2例では、ステロイド増量により下垂体腫大の改善を認めたが、尿崩症に対しては全例でデスマプレシン製剤の継続投与が必要であった。

【結論】ANCA 関連血管炎に伴う中枢性尿崩症には、炎症性および虚血性の機序がある。また、下垂体病変だけではなく、様々な頭蓋内病変の合併を認めるため注意が必要である。

P-027-3

## インフリキシマブが奏効した神経サルコイドーシスの2例

和歌山県立医科大学病院 神経内科

○安井昌彰、中山宜昭、檜谷谷泰寛、細川万生、廣西昌也、伊東秀文

【目的・方法】ステロイド抵抗性の神経サルコイドーシス(NS)の2例に対してインフリキシマブを投与し、その治療効果を臨床画像的に明らかにする。【結果】症例1]眼サルコイドーシスの既往のある43歳女性。X年9月に下肢の脱力としびれ感が出現。2日後には歩行不能となった。近医でMRIが施行され、Th7-8レベルの脊髄内および頭蓋内に多発性に異常信号域が認められた。徐々に意識低下もみられ、6日後には発語消失。同医でステロイドパルス療法が施行されたが、若干の意識改善のみで当科に転院。再度ステロイドパルス療法を施行するも著変なし。脳生検を施行し、NSと矛盾しない結果を得た後、インフリキシマブを投与したところ、上肢の運動機能は正常となり、言語機能も著しく改善。画像所見も改善した。[症例2]眼サルコイドーシスの既往のある76歳の女性に左手のしびれ、筋力低下、腰部以下の感覚鈍麻が出現。1か月後には左手4、5指の感覚障害、左手の筋力低下も出現した。精査のため当科に入院し、血液検査、髄液検査などで血管炎や膠原病に伴う炎症性疾患や感染症、脱髄疾患などは否定的であった。ステロイドパルス療法を2クール施行したが症状および画像所見は変化なかった。脊髄腫瘍との鑑別のため脊髄生検を施行し、術中迅速診断で類上皮肉腫が疑われた。最終病理診断もNSに矛盾しない結果であった。インフリキシマブを投与したところ左上下肢の筋力低下、感覚障害が徐々に改善し、画像所見も改善した。

【結論】NSの治療はステロイド薬が第一選択薬であるが、効果が不十分な例や重症例では免疫抑制剤(MTX, CA, AZAなど)が使用される。我々の2例ではインフリキシマブにて著効がみられた。サルコイドーシスでは肉芽腫形成過程においてTNF-αの関与が報告されており、インフリキシマブのTNF-α阻害作用がサルコイドーシスに対する有効性と関連している可能性が考えられた。

P-027-4

## 神経サルコイドーシスの臨床的検討

都立神経病院 脳神経内科  
○小出玲爾, 井上智之, 小澤忠嗣, 星野江理, 長岡詩子, 飛澤晋介,  
菅谷慶三, 磯崎英治

## 【目的】

神経サルコイドーシスは診断に苦慮することが少なくない疾患の一つである。その臨床像をまとめ、検査所見や神経放射線学的所見を検討した。

## 【方法】

2001年1月から2014年11月までの間に当院にて入院加療し、最終的に神経サルコイドーシスと診断された15症例を対象とした。

## 【結果】

症例の内訳は、男性5例、女性10例と女性に多く、平均発症年齢は57.2歳であった。臨床病型別にみると、髄膜炎4例、水頭症4例、頭蓋内占拠性病変3例、脊髄炎3例、脳神経麻痺3例、末梢神経障害1例、下垂体機能低下症1例であった(重複あり)。今回提示した15症例中、生検が施行された症例は12例であり、残りの3例は臨床診断である。生検部位はリンパ節3例、肺4例、脳4例、皮膚2例である(1例では脳と肺の2カ所の生検を施行)。全身合併症としてはブドウ膜炎などの眼科病変の併発は6/15例、両側肺門部リンパ節腫脹などの呼吸器系病変の併発は14/15例であった。検査所見としては、赤沈亢進8/14例、血清ACE高値5/15例、血清リゾチーム高値6/12例、可溶性IL2受容体高値11/12例、髄液細胞増多12/15例、髄液蛋白増加11/15例、髄液ACE高値3/11例であった。

## 【結論】

神経サルコイドーシスは基本的に組織学的診断が重要であるが、全身合併症検索では両側肺門部リンパ節腫脹などの呼吸器系病変の併発率が極めて高く、一方、生化学的検査所見においては、その特異性が比較的高いといわれるACEは血清、髄液ともに陽性率が非常に低いことが分かった。むしろ可溶性IL2受容体(血清)高値の症例が多く、特異性は低いものの診断の一助になるものと考えられた。

P-027-5

## 頸椎症性髄内浮腫と脊髄サルコイドーシスの比較検討

富山大学病院 神経内科  
○温井孝昌, 高嶋修太郎, 田口芳治, 道具伸浩, 小西宏史, 吉田幸司,  
林 智宏, 山本真守, 田中耕太郎

【目的】頸椎症では、圧迫による髄内浮腫が脊髄管狭窄部に発現し、MRIで脊髄の腫脹や造影効果を認めることがある。一方、脊髄サルコイドーシスも、脊髄の腫大と造影効果を伴う病変を呈し、特に脊髄管狭窄部に好発する。したがって、MRI上の脊髄管狭窄部病変において両者の鑑別が困難な場合がある。そこで、今回我々は、頸椎症性髄内浮腫と脊髄サルコイドーシスとの相違点を検討した。

【方法】2010年～2014年の間に、当科で入院加療された頸椎症性髄内浮腫3例、および脊髄サルコイドーシス3例について発症経過、MRI所見、治療経過を比較検討した。

【結果】頸椎症性髄内浮腫では3例中2例において上肢の異常感覚が初発症状であったのに対し、サルコイドーシスでは3例中2例で下肢の症状が先行していた。MRI T2強調画像での高信号病変の範囲に関しては、頸椎症性髄内浮腫では平均1.5椎体であったのに対し、サルコイドーシスでは平均4.3椎体と広範であった。Gdの造影効果については、頸椎症性髄内浮腫では側索や後索に限局していたが、サルコイドーシスでは脊髄中心部および脊髄表面にも造影効果が認められた。6例全例で経過中に除圧術が施行された。頸椎症性髄内浮腫では除圧術後、症状および画像所見が共に改善した。一方、サルコイドーシスでは術後も症状やMRI所見の改善は見られなかったが、その後のステロイドを含む免疫療法により病状はコントロールされている。

【結論】頸椎症性髄内浮腫はサルコイドーシスに比べMRI T2強調画像での高信号病変の範囲が小さいこと、脊髄サルコイドーシスではGdの造影効果が脊髄表面にも認められることが、MRI画像上、両者の鑑別点になる。また、除圧術後の経過が両者の鑑別点になる。したがって、両者の鑑別が困難な場合は、禁忌でなければ、除圧術を試みることも一つの選択肢と考えられる。

P-027-6

## 神経サルコイドーシスにおける頸髄病変と頸椎症による脊髄圧迫の関連性

金沢大学附属病院 神経内科  
○鳥 綾乃, 野崎一朗, 坂井健二, 岩佐和夫, 山田正仁

【目的】神経サルコイドーシスの頸髄病変はC5/6に好発することが報告されている。頸椎症による脊髄圧迫とサルコイドーシスとの関連性を明らかにする。【方法】神経サルコイドーシスの頸髄病変と診断した5症例〔男性3人、女性2人、年齢は37-73歳(平均55歳)〕、「日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会の診断基準(2006年)」でprobable 3例、possible 1例、1例は診断基準を満たさないが他疾患を鑑別除外においてサルコイドーシスと頸髄圧迫部位との関連を検討した。【結果】頸髄サルコイドーシス5例で頸椎症による頸髄圧迫を認めた。4例(症例1-4)は脊髄圧迫の近傍にサルコイドーシス病変を認めた。症例1はC6/7(以下椎体レベル)で椎間板による両側性前方圧迫と黄色靱帯による両側性後方圧迫がありその直下にサルコイドーシス病変を認めた。症例2はC5/6で両側性後方圧迫を認め、同レベルでサルコイドーシス病変を認めた。症例3はC5/6で右後位前方圧迫と両側性後方圧迫を認め、C6/7では主に両側性後方圧迫を認めた。C5/6の脊髄右側とC6-7の後方正中部にサルコイドーシス病変を認めた。症例4はC5で両側性後方圧迫を、C5/6、C6/7で両側性前方後方圧迫を認め、C5からC5/6で両側性に左右対称性にサルコイドーシス病変を認めた。症例5は全頸髄の外表面にサルコイドーシス病変を認めた。頸髄内にサルコイドーシス病変を認めた4例全例で脊髄圧迫とサルコイドーシス病変の部位が一致していた。サルコイドーシス患者において脊髄圧迫部位とサルコイドーシス病変形成との関連性が推定された。【結論】神経サルコイドーシスの頸髄病変と頸椎症による脊髄圧迫の部位は関連する可能性がある。

P-028-1

## 過去10年間に長野県内で診断した、高齢発症重症筋無力症患者の臨床像と治療法の検討

信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科  
○小川有香, 中川道隆, 吉田拓弘, 矢崎正英, 池田修一

【目的】我々は2001年までの20年間に長野県内で診断された重症筋無力症(MG)患者213例の臨床像の検討を行い、高齢発症MGが年々増加していることを報告した。上記の検討から10年が経過し、最新の臨床像の検討が求められる。【方法】2002年1月から2012年9月までに、大学とその関連病院でMGと診断された約120症例(暫定65歳未満(若年)発症約80名/65歳以上(高齢)発症約40名)を対象に、発症年齢、初発症状、重症度、抗Aセチルコリンレセプター抗体上昇やデシシロンテスト陽性、胸腺腫合併、胸腺摘除術施行の有無について検討した。【結果】(暫定)高齢発症MG(最高年齢は85歳)は、MG全体の34.2%と、2001年までの20年の16.2%よりもさらに増加していた。高齢発症MGは、若年発症MGより胸腺腫合併率が低かった(若年31.2%、高齢17.5%)。男女比は、若年/高齢発症とも女性が約60%と差は見られなかった。最重症時の重症度は、IIb以下の割合は約90%と差はなかったが、I型の割合は高齢発症MG 55%、若年発症MG 27%と高齢発症MGの方が有意に高かった。治療は、PSLまたはTacによる免疫抑制療法を行った症例が若年発症MGの68.8%、高齢発症MGでは80%を占め、PSL Tac併用療法を行った症例の割合は、高齢発症でも1/5を占めていた。PSL平均投与量は若年24.1 mg、高齢16.5 mgと高齢発症MGの方が少なかった。胸腺腫非合併全身型への胸腺腫摘除術施行率は、高齢発症MGで低かった(若年35.1%、高齢22.5%)。【結論】最近10年で高齢発症MGはさらに増加していた。高齢発症MGでは、少量PSL Tacによる免疫抑制療法のみで治療可能な症例も多いことが示唆された。

P-028-2

## 高齢発症した家族性重症筋無力症の臨床的特徴およびHLAの検討

<sup>1</sup>名古屋第一赤十字病院 神経内科, <sup>2</sup>名古屋第二赤十字病院 神経内科  
○蛭野智紀<sup>1</sup>, 辻河高陽<sup>2</sup>, 田中美咲<sup>1</sup>, 安藤孝志<sup>1</sup>, 馬淵直紀<sup>1</sup>, 満間典雅<sup>1</sup>,  
後藤洋二<sup>1</sup>, 長谷川康博<sup>2</sup>, 真野和夫<sup>1</sup>

【目的】重症筋無力症は稀に家族性に発症することが知られているが、高齢発症の家族性重症筋無力症の報告は少なく、その臨床的特徴およびHLAとの関連を検討する。【方法】同胞内に高齢発症した重症筋無力症2例の臨床像を比較検討した。また患者2人を含む同胞6人のHLA検査(A, B, DR)を行い、疾患とHLAとの関連を検討した。【結果】症例1は74歳男性。入院数年前から首下がりがあり、半年ほど前から歩くときに杖を使うようになった。2週間ほど前から嚥下困難感が生じ、2014年4月上旬に耳鼻科を受診。4月中旬に神経内科に紹介となり入院した。嚥下障害および両側方視での複視、四肢体幹の筋力低下を認め、抗AChR抗体陽性であり重症筋無力症と診断した。免疫吸着療法、免疫グロブリン大量療法を行い嚥下障害は改善、複視および体幹の筋力低下は残存した。MRIで胸腺腫が疑われたため胸腺摘除を行ったが、組織では腫瘍成分は認めなかった。症例2は71歳女性であり、症例1の実妹である。入院1年前から易疲労感を自覚し、疲労時に右眼瞼下垂と首下がりを周囲から指摘されていた。入院3か月前に神経内科を受診、抗AChR抗体陽性であり重症筋無力症と診断した。胸腺腫の合併は認めなかった。2014年4月上旬頸部の筋力低下および嚥下困難感が出現し入院。ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法を行い症状は軽快した。これら2例のHLA型は一致したが、疾患を発症していない別の同胞1人のHLA型とも一致していた。また日本人の高齢発症重症筋無力症で頻度が高いとされるHLA-DR15は同胞6人全員が有していた。【結論】高齢発症した家族性重症筋無力症2例は抗AChR抗体陽性、胸腺腫非合併、首下がり、嚥下障害など臨床症状に多くの共通点を認めた。2例のHLA型は一致しており、疾患の発症に遺伝的素因が関与している可能性が示唆された。

P-028-3

## 後期高齢発症重症筋無力症の臨床的特徴

武蔵野赤十字病院 神経内科  
○藤田恭平, 横手裕明, 網野猛志, 渡辺有希子, 鎌田智幸

## 【目的】

近年、高齢者の重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)が増加していることが知られており、今後も社会の高齢化に伴い増加することが予想される。50歳以上の発症を高齢発症とすることが多いが、今回の検討では75歳以上に発症した「後期高齢発症」のMG患者の臨床的特徴について検討した。

## 【方法】

2008年から2014年に当院外来もしくは入院によってMGと診断した症例について後方視的に臨床情報を取得した。診断には臨床症状、抗AChR抗体、edrophonium試験、反復刺激試験のwaning現象を参考とした。診断症例を発症年齢別にI群(50歳未満)、II群(50歳～74歳:高齢発症)、III群(75歳以上:後期高齢発症)の3群に分類し、臨床情報を比較した。

## 【結果】

全年齢MG患者が36例(平均67.5歳、男性18例)、年齢分類ではI群(5例:平均38.8歳、男性2例)、II群(15例:平均64.0歳、男性10例)、III群(16例:平均79.8歳、男性6例)だった。edrophonium試験陽性率はI群66%、II群46.2%、III群88.9%。反復刺激試験陽性率はI群75%、II群63.6%、III群50%だった。抗AChR抗体陽性率はI群75%、II群80%、III群100%と年齢に伴い上昇する一方、胸腺腫合併率はI群50%、II群21.4%、III群13.3%と年齢に伴い減少した。全36例のうちクリーゼ症例が3例あり、全てIII群症例だった。胸腺腫摘出術率はI群80%、II群40%、III群12.5%だった。

## 【結論】

当院では後期高齢発症MGの割合が最も高く、抗AChR抗体の測定は後期高齢発症MGの診断に特に有用と考えられた。50歳以上で発症したMGは胸腺腫合併率が高いとする報告もあるが、75歳以上の後期高齢発症に限局すると胸腺腫合併率は低くなる可能性が今回の結果から考えられた。胸腺腫合併率の低い後期高齢発症MGでは胸腺摘出術の適応にりにくい一方でクリーゼ症例も多く、治療方針は胸腺摘出術を含めて慎重に検討する必要があると考える。後期高齢発症MGの報告は少なく、更なる症例の蓄積が必要である。

P-028-4

## 高齢者重症筋無力症におけるメチルプレドニゾン静脈内大量投与の至適用量の検討

広島市民病院 神経内科

○上利 大, 前谷勇太, 原 直之, 野村栄一, 山脇健盛

【目的】 高齢者重症筋無力症(MG)の入院患者においてMinimal Manifestations (MM) レベル以上を達成するのに必要とするメチルプレドニゾン静脈内大量投与(ステロイドパルス)の至適用量を検討する。【方法】 2006年5月から2014年10月にかけて当科で入院加療したMG患者のうち、入院時の年齢が65歳以上でステロイドパルスを使用した患者(男性20例, 女性33例)をretrospectiveに調査した。入院時のMGFA分類Ⅰ(n=19)とⅡ-Ⅳ(n=34)で、それぞれステロイドパルスの初回投与量をもとに、投与回数、総投与量、在院日数を比較し検討した。【結果】 入院時MGFAⅠの患者では、初回のステロイドパルスは500mg(n=10)もしくは1000mg(n=9)で開始した。どちらで開始してもステロイドパルスの回数と在院日数に差はなかった。総投与量は500mgで開始した群で少なかった。入院時MGFAⅡ-Ⅳでは初回のステロイドパルスは250mg以下(n=8), 500mg(n=16), 1000mg(n=10)で開始した。どの群においてもステロイドパルスの回数と在院日数には差を認めなかったが、250mgで開始した群では1000mgで開始した群より総投与量が少なかった。【結論】 高齢者MGにおけるステロイドパルス開始用量は、入院時MGFAⅠでは500mgから開始し、Ⅱ-Ⅳでは250mg以下から開始することにより、総投与量を減量しても、それ以上から開始した群と同等にMMに到達することが多い。

P-029-1

## 重症筋無力症骨格筋におけるcaveolin-3の発現について

<sup>1</sup>金沢大学病院 脳老化・神経病態学, <sup>2</sup>金沢大学保健管理センター, <sup>3</sup>厚生連高岡病院 神経内科

○岩佐和夫<sup>1</sup>, 吉川弘明<sup>2</sup>, 古川 裕<sup>3</sup>, 山田正仁<sup>1</sup>

【目的】 重症筋無力症 (MG) の骨格筋では、筋膜上のcaveolin-3の発現が部分欠損することがあり、そのような症例では自己免疫性rippling muscle diseaseを認めることが報告されている。一方、caveolin-3はアセチルコリン受容体(AChR)のクラスター形成に欠かせない蛋白であり、MGの病態に関わる重要な蛋白である可能性が考えられた。この研究では、MG骨格筋におけるcaveolin-3の発現の状態について検討した。

【対象・方法】 MG13例および筋原性疾患ではない症例5例の筋生検検体を用いて検討を行った。MGでは、胸腺(腫)摘除術の際に同意を得て大胸筋の一部を生検した。免疫組織染色は、1次抗体として抗caveolin-3抗体、2次抗体としてChromoE TM488結合抗体を使用した。また、骨格筋より蛋白を抽出しウェスタンブロット(WB)にて蛋白発現量を確認、さらにmRNAを抽出しTaqMan PCRアッセイ法によりcaveolin-3のmRNA発現量をΔCt法にて比較した。

【結果】 免疫組織染色によるcaveolin-3の発現の検討では、一部のMG症例の骨格筋で筋細胞膜上のcaveolin-3の部分欠損が見られた。一方、caveolin-3の発現が亢進している部位も認められた。WBによる検討では、MG骨格筋におけるcaveolin-3の蛋白発現量は統計学的に有意に増加していた(p=0.008)。さらに、MG骨格筋ではcaveolin-3 mRNAの発現も有意に亢進していることが確認された(p=0.015)。WBによる蛋白発現量とmRNA発現量は、有意に相関していた(r=0.49, p=0.03)。

【結論】 MG骨格筋では、caveolin-3が一部で欠損する症例が見られる一方、caveolin-3の蛋白量およびmRNA発現量は有意に増加しており、caveolin-3はMGの病態に関わる蛋白の一つである可能性が考えられた。

P-029-2

## 抗Lrp4抗体陽性重症筋無力症の2例の検討

<sup>1</sup>和歌山県立医科大学病院 神経内科, <sup>2</sup>国立病院機構長崎川棚医療センター 臨床研究部, <sup>3</sup>国立病院機構長崎川棚医療センター 神経内科

○森めぐみ<sup>1</sup>, 萬 翔子<sup>1</sup>, 細川万生<sup>1</sup>, 安井昌彰<sup>1</sup>, 檜皮谷泰寛<sup>1</sup>, 廣西昌也<sup>1</sup>, 村田顕也<sup>1</sup>, 樋口 理<sup>2</sup>, 中根俊成<sup>2,3</sup>, 松尾秀徳<sup>3</sup>, 伊東秀文<sup>1</sup>

【目的】 抗Lrp4抗体は重症筋無力症 (MG) の発症に関与する自己抗体の一種であるが、報告はまだ少なく、抗Lrp4抗体陽性MGの臨床像は明らかではない。今回、我々が経験した抗Lrp4抗体陽性MGについて臨床的特徴を検討する。【方法】 抗Lrp4抗体が陽性であったMG患者2例につき、病歴、神経症状、生理・画像検査、治療経過、合併症などを既報告例と比較し検討した。【結果】 症例1は74歳の女性。X年2月頃より腰痛、左上下肢脱力、夕方に増強する眼瞼下垂が出現、徐々に歩行に支障をきたすようになった。嚥下困難も出現したため受診した。筋の疲労現象を認め、テンシロンテスト陽性、正中神経の低頻度反復刺激でwaningが認められたことからMGと診断した。抗AChR抗体、抗MuSK抗体はいずれも陰性で抗Lrp4抗体が陽性であった。胸腺腫は認められなかった。血漿交換療法、シクロスポリン、副腎皮質ステロイド内服、IVIgを行いQMGスコアは13から10へ改善した。経過中に肺小細胞癌が発見され呼吸器内科で化学療法を実施した。症例2は73歳男性。X-31年より眼瞼下垂が出現、抗AChR抗体弱陽性であり前医で全身型MGと診断された。胸腺腫は認めずピリドスチグミンが著効していたが、徐々に用量が増加していたため、X年10月に紹介受診となった。抗MuSK抗体は陰性、抗Lrp4抗体陽性であった。副腎皮質ステロイド、タクロリムス内服に加え、IVIgを施行し、QMGスコアは12から10に改善した。【結論】 抗Lrp4抗体陽性MGの臨床像は抗AChR抗体陽性MGに近いとする報告もあるが、本邦ではまだ報告例が少なく不明点が多い。本例はいずれも比較的高齢発症の胸腺腫のない全身型MGで、免疫治療によく反応した点が既報告と合致していた。

P-029-3

## 重症筋無力症患者における血清MMP-3値の検討

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

○伊崎祥子, 杉本恒平, 田中 寛, 宮内敦生, 古谷真由美, 石塚慶太, 鈴木美紀, 齋藤あかね, 久保田昭洋, 田島孝士, 成川真也, 原 渉, 小島麗人, 吉田典史, 王子 聡, 三井隆男, 深浦彦彰, 野村恭一

【目的】 今回我々は、当科通院中のMG患者におけるMMP(matrix metalloproteinases)3陽性率を比較検討した。

【方法】 2010年4月～2014年9月に当科を受診したMG患者のうち、MMP-3を測定した92人において、MMP-3陽性率、男女比、臨床病型、MGFA、発症年齢別について検討した。MMP-3はプレート固相法キットで測定し、男性は>120ng/ml、女性は>60ng/mlを陽性とした。

【結果】 MMP-3陽性者は、男性(M)34/46人(73.9%)、女性(F)35/46人(76.0%)であった。眼筋型ではM 13/18人(72.2%)、F 8/11人(72.7%)、全身型ではM 22/28人(78.5%)、F 27/35人(77.1%)であった。

【結果】 MMP-3陽性者は、男性(M)34/46人(73.9%)、女性(F)35/46人(76.0%)であった。眼筋型ではM 13/18人(72.2%)、F 8/11人(72.7%)、全身型ではM 22/28人(78.5%)、F 27/35人(77.1%)であった。

early-onset MG (EOMG)はM 10/14人(71.4%)、F 13/21(61.9%)、late-onset MG (LOMG)はM 21/26(80.7%)、F 15/17(88.2%)、胸腺腫関連MGは M 3/6人(50%)、F 7/8人(87.5%)であった。

MGFA classⅠはM 12/18人(66.6%)、F 10/14人(71.4%)、ⅡaはM 16/21(76.2%)、F 14/18(77.7%)、ⅡbはM 2/3人(66.6%)、F 5/8人(62.5%)、ⅢaはM 3/3人(100%)、F 3/3人(100%)、ⅢbはM 0、F 4/4人(100%)であった。このうち74歳女性は、MG発症前は陰性であったが、発症時に陽性になり、以後も陽性が持続していた。

【結論】 過去の報告では、MGにおけるMMP-3陽性率は15～40%であったが、今回我々の施設内での陽性率は70%と高かった。年齢や重症度と相関する可能性が示唆された。治療前後や重症度、投薬内容による影響など異なる検討を要する。

P-029-4

## 血清HMGB1は重症筋無力症で上昇している

<sup>1</sup>千葉大学大学院医学研究院 神経内科学, <sup>2</sup>神経内科千葉, <sup>3</sup>JR東京総合病院 神経内科

○鶴沢顕之<sup>1</sup>, 川口直樹<sup>1,2</sup>, 金井哲也<sup>1</sup>, 水室圭一<sup>1,3</sup>, 桑原 聡<sup>1</sup>

【目的】

High mobility group box 1 (HMGB1)は細胞外で炎症誘導因子として機能することが知られ、近年、様々な自己免疫疾患で病態に関与していることが報告されている。HMGB1が重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)の病態、特に神経筋接合部の炎症反応に関与しているかどうか明らかにすることを目的とし本研究を行った。

【方法】

抗アセチルコリン受容体抗体(抗AChR抗体)陽性MG患者60例(男性26例、女性34例;平均年齢57.7歳;全例無治療)と抗MuSK抗体陽性MG10例(男性3例、女性7例;平均年齢47.2歳;治療例含む)、コントロール40例(健康コントロール20例、非炎症性神経疾患20例;男性16例、女性24例;平均年齢57.3歳)を対象とし、血清中HMGB1濃度をELISA法で測定した。またMGのHMGB1濃度と臨床パラメーター(MGFA, MGADL, 抗AChR抗体価/抗MuSK抗体価、胸腺腫の有無)との相関を検討した。また抗AChR抗体陽性MGの一部の症例で免疫治療前後でのHMGB1濃度の変化を比較した。

【結果】

抗AChR抗体陽性MGの血清HMGB1濃度はコントロール群よりも有意に上昇し(7.80±7.47 vs 4.13±2.55 ng/mL, p=0.004)、治療後に低下していた(P=0.051)。また、眼筋型より全身型MGで高く、胸腺腫非合併例より胸腺腫合併例で高い傾向を認めた。MuSK抗体陽性MGにおいてもコントロール群よりもHMGB1は高い傾向を認めた。HMGB1濃度と抗AChR/MuSK抗体価やMGADLスコアに有意な相関は認めなかった。

【結論】

MGにおいてHMGB1濃度は有意に上昇しており、神経筋接合部の炎症など、HMGB1はMGの病態形成に重要な役割を担っている可能性が示唆された。

P-029-5

## A possible electrophysiological mechanism underlying ice pack test

<sup>1</sup>札幌医科大学 神経内科, <sup>2</sup>札幌医科大学 保健医療学部

○山本大輔<sup>1</sup>, 今井富裕<sup>2</sup>, 津田笑子<sup>1</sup>, 下濱 俊<sup>1</sup>

**Objective:** The ice pack test is a simple, non-invasive and specific diagnostic testing procedure for myasthenia gravis (MG). We investigated the underlying mechanism of the ice pack test using a novel electrophysiological method in the masseter muscle.

**Methods:** We studied 7 MG patients and 5 healthy volunteers. Masseteric compound muscle potentials (CMAPs) and mandibular movement-related potentials (MRPs) were recorded simultaneously after stimulating the trigeminal motor nerve. The E-C coupling time (ECCT) was calculated by the latency difference between CMAP and MRP. Assessment of % decrement was also performed in the masseteric repetitive nerve stimulation (RNS). Chronological assessments of CMAP, MRP, ECCT, % decrement and bite force were performed after cooling for 3 minutes in bilateral masseter muscle.

**Results:** The bite force was significantly increased after cooling in MG, but not in controls. Although the ECCT was not significantly changed after cooling in both groups, the ratios of MRP amplitude (60sec/baseline, 600sec/baseline) were significantly increased in MG compared with controls. Decremental responses to RNS were not significantly changed after cooling in MG patients.

**Conclusions:** The cooling of muscle may induce the enhancement of MRP amplitude irrespective of electrical synaptic transmission in MG patients. These results suggest that improvement of E-C coupling may be a possible underlying mechanism of the ice pack test in MG.

P-030-1

## 抗アミノアシルtRNA合成酵素(ARS)抗体に関連した筋症状と筋病理所見

<sup>1</sup>慶應義塾大学医学部 神経内科, <sup>2</sup>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

○野口恵里<sup>1</sup>, 鈴木重明<sup>1</sup>, 西村洋昭<sup>2</sup>, 渡邊由里香<sup>1</sup>, 西川敦子<sup>2</sup>, 鈴木則宏<sup>1</sup>, 野野一三<sup>2</sup>

<背景>炎症性筋疾患に関連した自己抗体の中で抗アミノアシルtRNA合成酵素(ARS)抗体は8種類が報告されている。筋炎、間質性筋炎、関節痛、皮疹など臨床像が共通しており「抗ARS症候群」と言われているが筋症状や筋病理所見についての詳細は不明である。

<方法>2010年10月から2013年3月まで全国から「筋炎の統合的診断研究」に348例の登録があった。この中で16歳以上、四肢筋力低下を有し電気生理あるいは筋MRIで所見があり、包括的筋病理所見で他疾患が除外された炎症性筋疾患の診断となった207例を対象とした。自己抗体測定はHeLa細胞を用いたRNA免疫沈降法により行った。

<結果>RNA免疫沈降法で抗ARS抗体が23例(11%, 女性61%, 平均年齢60歳)で検出された。筋症状に関して下肢優位の筋力低下19例, MMT3以下の重篤な筋力低下16例, 左右差3例, 頸部筋力低下10例, 嚥下困難8例, 顔面筋障害2例, 心筋障害1例, 筋萎縮8例, 腱反射低下4例, 筋痛12例で認められた。筋病理所見では筋線維の壊死・再生15例, 間質の線維化4例, 炎症細胞浸潤10例, perifascicular atrophy 4例, MHC class I陽性20例, MHC class II陽性9例で認められた。筋病理所見の割合はsporadic inclusion body myositis 0%, polymyositis 4%, dermatomyositis 17%, necrotizing myopathy 30%, その他non-specific myositisが48%であった。抗ARS抗体の対応抗原はOJ 8例, Jo-1 7例, EJ 4例, PL-7 3例, PL-12 1例, KS0例であった。それぞれの抗ARS抗体の特徴として抗OJ抗体は頸部筋力低下や嚥下困難を伴う重篤な筋症状の頻度が高く、筋病理所見では炎症性細胞浸潤が高頻度であった。また抗PL-7抗体は筋症状が軽く、筋病理所見では3例ともnecrotizing myopathyであった。

<結論>抗ARS抗体に関連した筋症状や筋病理所見はそれぞれの抗ARS抗体ごとに異なる可能性が示唆された。

P-030-2

## 抗SRP抗体陽性筋炎の臨床病理学的特徴

<sup>1</sup>名古屋大学病院 神経内科, <sup>2</sup>国立病院機構橋鹿鹿病院

○中西浩隆<sup>1</sup>, 小池春樹<sup>1</sup>, 飯島正博<sup>1</sup>, 稲垣智則<sup>1</sup>, 野田成哉<sup>1</sup>, 前嶋伸哉<sup>1</sup>, 木村正剛<sup>1</sup>, 久留聡<sup>2</sup>, 祖父江元<sup>1</sup>

## 【目的】

筋炎の中でも壊死性変化を主体として、炎症細胞浸潤が少ない一群が壊死性筋症として最近注目されてきている。壊死性筋症の中でも抗SRP抗体陽性筋炎は代表的な原因疾患であるが、その臨床像・病理像は十分に解明されていない。そこで我々は、当院で診断した抗SRP抗体陽性筋炎の臨床像や病理像について検討し特徴を明らかにすることを目的に解析を行った。

## 【方法】

対象は2013年から2014年の間に当院、および関連病院で抗SRP抗体陽性筋炎と診断した症例のうち、臨床所見や病理像の詳細な検討が可能だった症例6例である。各症例の臨床所見や検査結果を後方視的に検討し、臨床像の検討を行った。各症例の生検凍結組織を10μmに薄切し、HE, Gomori, ATP, NADH, MHC class I, MHC class II染色を施行し、病理学的特徴について検討した。

## 【結果】

男性は1例、女性は5例であり、筋炎発症時の平均年齢は51.7歳(17~84歳)だった。初発症状は下肢の筋力低下が3例と最も多く、その他に下肢・体幹の筋力低下が1例、筋痛が1例、無症候性の高CK血症が1例だった。平均CK値は7925IU/Lだった。筋電図検査では低電位の筋原性変化を示した症例が2例あった。筋画像検査では筋萎縮像を示したものが2例あった。筋病理所見では細胞浸潤が目立つ症例はなく、壊死再生像や局所的な浸潤細胞像を認めるのみだった。MHC class Iは広範に発現している症例が4例であり、1例では少数のみ陽性発現を示した。MHC class IIは5例で発現亢進を認めた。

## 【結論】

抗SRP抗体陽性筋炎では従来MHC class Iの発現はないか、あっても限局的とされてきたが、広範に発現する症例も存在することが明らかになった。MHC class II発現と合わせて評価することが診断に有用である可能性が示された。

P-030-3

## 抗SRP抗体陽性筋症の臨床病理学的検討

<sup>1</sup>秋田大学医学教育部, <sup>2</sup>秋田大学医学部神経内科, <sup>3</sup>国立病院機構岩手病院神経内科

○鎌田幸子<sup>1</sup>, 松田雅純<sup>2</sup>, 華園 晃<sup>2</sup>, 三瓶 結<sup>2</sup>, 堅山真規<sup>3</sup>, 菅原正伯<sup>2</sup>, 大西洋英<sup>2</sup>

【目的】抗SRP抗体陽性筋症は、亜急性に進行する筋萎縮・筋力低下を示し皮膚症状を欠くことから、これまでは多発性筋炎に分類されてきたが、筋病理所見では炎症細胞浸潤を欠く壊死性ミオパチーであり、新たな疾患概念として提唱されている。これまでの多数の抗SRP抗体陽性筋症の症例報告からその臨床像の多様性が明らかとなったのが病理所見についての報告はまだ少ない。臨床と筋病理所見の比較検討を行い詳細を明らかにすることを目的とした。【対象と方法】対象は当科で2004年から2013年の10年間に診断された筋炎症例21例のうち、抗SRP抗体陽性が判明した症例3例(胃癌を併発し傍腫瘍性の機序が疑われた例、シェーグレン症候群の診断基準を満たした例、間質性筋炎を併発した例)、それらについて臨床像と筋病理所見を免疫組織学的解析も加え明らかにした。【結果】3例とも対称性の近位筋優位の筋力低下・萎縮を認め、亜急性の進行であった。診断時1例は寝たきり、2例は歩行可能であった。嚥下障害は2例で認められた。皮膚症状や心筋炎の併発は全例で認めなかった。治療はステロイド内服のみでは寛解を得られず全例でシクロスポリンを併用していた。治療への反応は初診時寝たきりで胃癌を併発していた例で不良であり高度な筋力低下が残存した。筋組織所見では典型的な壊死・再生の所見に加え、全例でMHC-Class I抗原の発現亢進と一部の血管でのC5b9陽性を認めた。胃癌を併発していた症例・シェーグレン症候群を併発していた症例では細胞浸潤が顕著でありBcellも認められ一部CD20陽性細胞を認めた。【結論】抗SRP抗体陽性筋症の病理所見は一様ではなくこれまで報告されている典型的な抗SRP抗体陽性筋症の所見とは異なる病理像を示す症例も認められる。

P-030-4

## 当院で経験した抗signal recognition particle抗体陽性筋症の臨床像

<sup>1</sup>近畿大学医学部 神経内科, <sup>2</sup>近畿大学医学部 血液膠原病内科, <sup>3</sup>慶應義塾大学医学部 神経内科, <sup>4</sup>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

○寒川 真<sup>1</sup>, 吉川恵介<sup>1</sup>, 山岸裕子<sup>1</sup>, 河合 滋<sup>1</sup>, 岡崎真央<sup>1</sup>, 志賀俊彦<sup>1</sup>, 濱田征宏<sup>1</sup>, 桑原 基<sup>1</sup>, 鈴木秀和<sup>1</sup>, 野崎祐史<sup>2</sup>, 鈴木重明<sup>3</sup>, 西郷和真<sup>1</sup>, 三井良之<sup>1</sup>, 西野一三<sup>4</sup>, 船内正憲<sup>2</sup>, 楠 進<sup>1</sup>

## 【目的】

抗signal recognition particle (SRP)抗体陽性筋症は、中高年の女性に多く、亜急性の経過での高度な筋力低下を特徴とし皮膚症状や悪性腫瘍の合併、他の膠原病や間質性筋炎の合併は少ない。筋病理所見では炎症細胞浸潤に乏しい壊死再生像を認め、治療に関してはステロイド療法単独では十分な改善を得られないことが多いことも特徴である。近年、本症のなかで緩徐進行性の発症で筋萎縮が目立ち、筋ジストロフィーとの鑑別が必要になる例や小児期発症例などが報告され、多様性が知られるようになってきている。そこで我々は当院で経験した抗SRP抗体陽性筋症の臨床像・治療状況をまとめ検討した。

## 【対象と方法】

2009年から2014年の間に当院で筋生検を施行し、炎症所見に乏しい壊死再生像を認めた連続15例。全例で抗SRP抗体を測定し、陽性であった症例について臨床像および治療内容を検討した。

## 【結果】

8例で抗SRP抗体が陽性であった(男性:女性=1:7, 年齢55±16歳)。発症様式は全例亜急性で、筋力低下は下肢近位筋に目立ち、血清peak CKは949±7172 IU/Lと高値を認めた。嚥下障害は4例、皮膚症状は2例、間質性筋炎は2例、膠原病の合併は2例(橋本病, Sjögren症候群)、悪性腫瘍の合併は3例(皮膚基底細胞癌, 子宮筋腫, 甲状腺乳頭癌)で認められた。治療に関してはステロイド療法のみで寛解が得られた症例はなく、2例で免疫抑制薬、5例でIVIg + 免疫抑制薬の追加を行い効果が得られた(1例は追加治療前)。

## 【考察】

今回の検討では、全例がステロイド療法に抵抗性を示した。また、悪性腫瘍の合併が8例中3例と比較的多く認められた。3例とも腫瘍切除を施行しているが免疫療法は必要な状態である。本症の筋破壊機序やステロイド治療抵抗性などの特徴に悪性腫瘍が関与する可能性についてさらに症例を蓄積して検討が必要である。

P-030-5

## 抗MDA5抗体陽性筋炎例の臨床・筋病理解の検討

<sup>1</sup>東京大学医学部附属病院 神経内科, <sup>2</sup>国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 神経内科

○平賢一郎<sup>1</sup>, 肥田あゆみ<sup>2</sup>, 前田明子<sup>2</sup>, 清水 潤<sup>1</sup>, 辻 次夫<sup>1</sup>

【背景】抗MDA5抗体は急速進行性間質性肺炎を伴う無筋症型皮膚筋炎に出現する筋炎特異自己抗体として知られている。MDA5はウイルス由来のdsRNAを認識するRIG-I like receptorでありIFN- $\alpha/\beta$ の誘導にも関与する。一方、皮膚筋炎の筋障害機序にIFN- $\alpha/\beta$ が重要な関与をすることが推測されている。多様な背景をもつ筋炎の中で抗MDA5抗体陽性の筋炎の筋病理解の特徴を検討することは筋炎の病態解明の上で重要と考えた。【方法】2004~2014年に当科で組織診断した筋炎中で抗MDA5抗体陽性であった症例の臨床・筋病理解を検討した。筋組織検査には凍結筋に対するルーチン組織化学染色と免疫染色(抗MHC-class I, -class II, LCA, CD8, CD4, CD68, C5b9)染色をおこない半定量的に評価した。【結果】症例は22例(男12, 女10)、年齢は49.6±12.8歳(23~69歳)。全例で典型的な皮疹を認め、20例で間質性筋炎、14例で発熱、16例で関節痛、11例で筋痛を認めた。MMT 4以下の筋力低下は14例で認め、血清CKは264±251IU/Lであった。筋病理解では、壊死再生線維11例、炎症細胞浸潤は筋周膜7例、筋内鞘7例に認め、陽性例の所見は軽度例が多かった。筋微細構築の乱れを16例、筋束周辺部萎縮像を1例で認めた。免疫染色では全例で広範に非壊死筋線維上のMHC-class I抗原発現亢進を認め、5例で同class II抗原発現亢進を認めたが血管へのC5b9沈着像や非壊死筋線維へのCd8陽性細胞像は認めなかった。【結論】臨床像は無筋症型皮膚筋炎に一致した。壊死再生像は乏しいが筋微細構築の乱れ、広範に非壊死筋線維上のMHC-class I抗原発現亢進像を特徴とする抗MDA5抗体陽性筋炎の病理像が明らかになった。

P-031-1

## 壊死性筋症の長期治療経過に関する検討

<sup>1</sup>東京大学医学部附属病院 神経内科, <sup>2</sup>防衛医科大学校病院 神経・抗加齢血管内科

○角谷真人<sup>1,2</sup>, 肥田あゆみ<sup>1</sup>, 前田明子<sup>1</sup>, 辻 次夫<sup>1</sup>, 清水 潤<sup>1</sup>

【目的】筋炎は病理所見や各種の自己抗体により臨床像が特徴付けられることが報告され、病態ごとの分類がなされてきているが、その治療に関しては、現状では病態ごとの治療効果のエビデンスはあきらかではない。単一施設において診断および治療された壊死性筋症の治療経過を検討し、診療上注意すべき点についてあきらかにする。【方法】2004年から2014年に当院で病理診断および治療を行った筋炎134例を対象とし、119回ENMC (European neuromuscular center) workshop診断基準に基づき、病理学的に壊死性筋症に一致する16例を抽出した。悪性腫瘍を合併していた3例を除外した13例について、臨床症状、治療反応性、直近の状態等を確認した。【結果】13例の内訳は、男性7/女性6例、発症年齢57±15歳(25-78歳)、抗SRP抗体陽性9例(69%)、ステータン内服既往例(8%)で、入院日数は144±64日、平均観察期間は3.5年だった。治療前CK値は6314±3420IU/Lで、全例ステロイド経口(1mg/kg/day)またはパルスで治療を開始し、免疫抑制薬を8例(61%)で併用した。初期2週のCK改善率は62.6±14.4%だった。静注免疫グロブリン療法(IVIg)施行例は10例(77%)で、治療開始から50±44日で導入されていた。うち8例では、IVIg施行後にCK改善率が上昇した。CK正常化には74±25日を要し、1例は全経過を通じて正常化しなかった。退院後1年以上経過している11例について、再入院を要したものは4例(1-8回)で、直近のmodified Rankin Scale 0-1は8例、現在のプレドニゾン内服量は8.7±7.3mg/日、免疫抑制薬は5例で併用していた。4例でCK高値が持続しているが、いずれもmRS 1以下で経過している。【結論】壊死性筋症は治療前CK値が高く、ステロイド療法により一定の改善が得られるが、その後のさらなる改善にIVIgを要す症例が多く、積極的にIVIgを考慮していく必要がある。

P-031-2

## 筋生検組織病理検査による疾患の診断率の検証

名古屋大学神経内科

○木村正剛, 中西浩隆, 前嶋伸哉, 野田成哉, 祖父江元

【目的】筋生検による診断率を明らかにし、インフォームドコンセントや検査の選択に役立てる。【方法】当科で平成20年1月から平成26年10月に生検筋組織の分析を行った連続592例を対象とした。各症例を病理組織診断に従い4群に分類した。A群：病理診断で疾患が確定した症例。B群：病理診断のみでは診断基準を満たさないが臨床情報と合わせて診断がついた症例。C群：筋原性変化のみで診断に至らない症例。D群：非特異的な変化のみの例。【結果】全体：A群368例、B群63例、C群53例、D群108例で、A群B群を合わせると431/592例で診断率は72.8%であった。またA群で臨床診断と異なる結果が78例存在した。生検前の臨床診断名別に検討すると、炎症性筋疾患（封入体筋炎を除く）270例中A群は175例で内訳は筋炎（多発筋炎、皮膚筋炎の特徴は問わず炎症が証明されたもの）153例、封入体筋炎8例、神経原性疾患7例、その他7例。ミオパチー及び筋ジストロフィー108例中A群は66例で内訳はdysferlinopathy 16例、神経原性疾患17例、筋炎11例、dystrophinopathy 7例、封入体筋炎5例、その他10例。封入体筋炎49例中A群41例で内訳は封入体筋炎26例、神経原性疾患11例、その他4例であった。ミトコンドリア病43例中、A群は18例で内訳はミトコンドリア病14例、神経原性疾患3例、その他1例。【結論】筋生検で診断が覆る症例が全体の13%存在しており筋生検の有用性が確認された。臨床診断の疾患毎に確認率に開きがあることがわかった。

P-031-3

## 皮膚筋炎における末梢血リンパ球の分化増殖と細胞内シグナルの検討

<sup>1</sup>信州大学医学部在宅療養推進学講座, <sup>2</sup>信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

○下島恭弘<sup>1</sup>, 石井 亘<sup>2</sup>, 岸田 大<sup>2</sup>, 上野賢一<sup>2</sup>, 池田修一<sup>2</sup>

【目的】我々は以前、皮膚筋炎 (DM) における末梢血ヘルパーT (Th) 細胞のバランス異常を報告した。本研究では、末梢血CD4陽性細胞の分化・増殖機能を調べるとともに、Th細胞の発現に関連する細胞内転写因子の測定を行った。【方法】当施設で診療した治療前のDM患者17名を対象とした。健康者8名を比較対象とし、提供された末梢血からCD4陽性細胞を分離して実験を行った。分化・増殖機能の評価では、carboxyfluorescein succinimidyl ester (CFSE)でCD4陽性細胞を標識し、抗CD3/CD28抗体で96時間刺激培養を行い、flow cytometryでその増殖率を測定解析した。細胞内転写因子の測定は、抗CD3/CD28抗体でCD4陽性細胞を刺激し、RT-PCR法を用いてmRNAレベルで細胞内のSTAT1,3,4,6を測定した。【結果】CD4陽性細胞の分化・増殖率は健康者に比して有意に低下していた ( $P < 0.05$ )。細胞内転写因子の発現はDM患者でいずれも低値であったが、その中でもSTAT1およびSTAT3は健康者に比して統計学的有意を示した ( $P < 0.05$ )。また、これら細胞内転写因子の発現量と末梢血リンパ球数には正の相関関係が認められた ( $P < 0.05$ )。【結論】DMの末梢血ではTh1およびTh17細胞の発現頻度が有意に低値であり、その免疫学的背景として関連転写因子の発現抑制が明らかとなった。一方でT細胞受容体 (TCR) を介した刺激に反応が乏しいことが示され、DMの末梢血ではCD4陽性細胞のシグナル伝達を抑制する何らかの免疫学的病態因子が存在することを示唆する結果であった。活動性DM患者では末梢血リンパ球数が低値を示すと報告されているが、関連転写因子の発現と相関することからシグナル伝達障害との関連性が示唆される。これらの現象を誘導する病態因子の研究から、有効な治療標的の解明につながるものが期待される。

P-031-4

## 皮膚筋炎の筋病理診断におけるMxA染色の有用性について

国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第一部

○西川敦子, 西野一三

【目的】皮膚筋炎(DM)の筋病理診断におけるmyxovirus resistance protein A (MxA)染色の有用性について検討する。【方法】臨床症状・経過、筋病理組織、抗体などから炎症性筋疾患(DM, 多発筋炎(PM), 封入体筋炎(IBM))もしくは免疫介在性壊死性ミオパチー(iNM)が疑われた256例についてMxA染色を行った。【結果】男性122例、女性134例、平均年齢58.2±19.6歳、筋病理診断はDM 14例、PM 16例、IBM 44例、iNM 82例、何らかの筋炎もしくは非特異的所見 60例、神経原性変化 18例、その他 22例であった。そのうち31例でMxA陽性であった(男性19例、女性12例、年齢43.8±28.1歳(5-82歳))。Perifascicular atrophy, 筋梗塞を認めた14例では全例で、また、皮膚病変などから臨床的にDMが疑われたものの病理的には非特異的所見のみで診断が確定できなかった15例中8例で、MxAが陽性であった。その他、PM疑い・確定例16例中1例、IBM疑い・確定例44例中3例、iNM疑い・確定例82例中2例、非特異的45例中2例、ミトコンドリアミオパチー疑い1例でMxA陽性であった。また、抗Jo1抗体陽性が8例、抗ARS抗体陽性が11例で認められた。これらの抗体陽性例はiNMの病理像を呈した例が多く(前者3例、後者7例)、MxA陽性は、DM1例、iNM 1例のみであった。【結論】DMの病理的定型例でのMxA陽性率は100%であった。Perifascicular atrophy, 筋梗塞を認めないDM疑い例でも半数以上で陽性を示したことから、MxAはより鋭敏なDMのマーカーと考えられ、筋病理で非特異的所見のみの場合でもDMが疑われる場合にはMxA染色を試みるべきである。また、少数ではあったが抗Jo-1/ARS抗体陽性例の中にMxA陽性例があり、うち1例では典型的なDMの病理所見を呈していたことから、いわゆるanti-synthetase syndromeとDMが合併する例が希に存在することを示唆している。

P-031-5

## 炎症性筋疾患の診療におけるDual-energy X-ray absorptiometry法による筋量評価

<sup>1</sup>東京大学医学部附属病院 神経内科, <sup>2</sup>東京大学医学部附属病院 リハビリテーション科, <sup>3</sup>東京大学医学部附属病院 放射線科  
○佐藤和也<sup>1</sup>, 大森亜希<sup>1</sup>, 平賢一郎<sup>1</sup>, 寺尾安生<sup>1</sup>, 清水 潤<sup>1</sup>, 辻 省次<sup>1</sup>, 中原康雄<sup>2</sup>, 赤羽正章<sup>3</sup>

【目的】筋量と筋力の対応で筋質評価が可能であり、筋量評価は神経筋疾患診療の有用な臨床指標となる可能性がある。筋炎では炎症、ステロイド、薬用の影響で筋量の変化が予想される。筋炎での筋量評価の有用性に関して検討した。【方法】当院で診断後入院加療し経過観察中の筋炎9症例(男性1女性8)の筋量をDual-energy X-ray absorptiometry法 (DXA法) で評価し既報告年齢対応標準値と比較した。【結果】9例は年齢55.3±14.6歳。治療前CK値は2460±1809 U/L、入院期間は102±26日。治療はPSL9例(8例1mg/kg, 1例0.65mg/kg)、mPSLパルス2例、IVIg5例、免疫抑制剤5例。初回測定DXA値(治療開始前3例、同後6例)は、2SD以上の低値3例、2SD未満の低値5例、正常1例であった。退院時期に筋量評価ができた5例では筋力は改善傾向にあったが、全例で筋量は低値であった。2ポイント以上で経過を追った6例中、治療開始時の評価ができた3例全例で治療開始後に筋量は低下した。治療開始後の筋力と筋量の関係は、筋力改善に伴い筋量が一旦低下後に上昇が2例、筋力改善と乖離して筋量低下が2例、筋力改善と対応して筋量上昇が2例であった。筋量の上昇は4例中3例で退院後に認めており、筋力の改善に遅れて筋量が改善する傾向を認めた。治療開始前に筋量が正常であった1例では、治療に伴い筋量は一旦低下したが入院中に改善傾向に転じた。【結論】筋炎では筋量が低下する。治療開始後に筋量が一旦低下し、筋力改善に遅れて筋量が改善する傾向があった。筋炎診療でDXA法での筋量評価は筋力と異なる有用な評価指標となる可能性がある。

P-032-1

## 封入体筋炎 (IBM) にみられるミトコンドリア異常の検討

鹿児島大学病院 神経内科

○高畑克徳, 牧 美充, 安藤匡宏, 田代雄一, 吉村道由, 荒田 仁, 橋口昭大, 樋口逸郎, 高嶋 博

【目的】IBMの病理では、高率にragged-red fibers (RRF) やcytochrome c oxidase (CCO)欠損がみられることが知られており、IBMをミトコンドリア異常の観点から捉え直してみたいと考えた。IBMは本邦でも発症頻度は増えているが、免疫療法やその他の治療に対する反応性は乏しく、現段階で有効な治療法は確立されていない。ミトコンドリア異常という観点でのIBMに対する治療の可能性について提案する。【方法】2004年~2014年まで当科に入院した封入体筋炎患者18名(男性7名、女性11名、平均年齢72歳)について、筋病理でRRF・CCO欠損・succinate dehydrogenase(SDH)濃染像がどれほどの割合で存在するか検討した。また、2014年に経験したIBMの2症例でミトコンドリア異常にも発症頻度は増えていると推察されたので、その反応性について報告する。【結果】IBM患者18名の筋病理において13名でミトコンドリア異常の可能性が示唆された。その内訳は、CCO欠損のみを認めた症例が5例、CCO欠損とRRFを認めた症例が1例、CCO欠損とSDH濃染像を認めた症例が6例、CCO欠損とRRFとSDH濃染像を認めた症例が1例であった。2014年の2症例についてL-アルギニン塩酸塩の点滴静注を行ったところ、1例で筋力低下の著明な改善を認めた。【結論】今回の検討では、IBM症例の72%にミトコンドリア機能異常を示唆する所見を認めた。L-アルギニン塩酸塩投与で2例中1例に筋力の改善を認め、IBMの治療法の一つとなる可能性があり、今後の症例の蓄積が望まれる。

P-032-2

## 封入体筋炎におけるTGF-βシグナル伝達の異常

名古屋大学病院 神経内科

○野田成哉, 前嶋伸哉, 中西浩隆, 木村正剛, 飯島正博, 小池春樹, 近藤直美, 勝野雅央, 祖父江元

【目的】封入体筋炎(Sporadic Inclusion Body Myositis:sIBM)は主に50歳以上に発症し、骨格筋に緑取り空胞を生じ、炎症細胞浸潤を伴う難治性筋疾患である。sIBMは筋炎の一種ではあるが、ステロイドや免疫抑制剤がほとんど無効であることから、自己免疫機構に加えて何か特別な発症機構が働いていると考えられている。sIBMの筋線維にはアルツハイマー病にみられるアミロイド沈着が認められ、神経変性疾患の一種である可能性が示唆されている。TGF-β (Transforming Growth Factor-β)はニューロンに対する保護作用を有しており、生存や機能を制御しており、TGF-βシグナル伝達の異常は神経変性を惹起することが知られている。本報告ではsIBMにおけるTGF-βシグナル伝達について検討する。【方法】2011年1月から2014年6月までの3年半に当院に筋生検の依頼があり、IBMと診断した症例は21例であった。そのうちDefinite sIBM(Needham et al. 2007)の診断基準を満たしていた連続10例において、TGF-βシグナル伝達マーカー(TGF-β, TβRI, TβRII)は筋線維の細胞質で、pSmad2は核で発現が亢進しており、DMと発現の差を認めた。ウェスタンブロットの定量解析でTGF-βシグナル伝達マーカーはいずれも、sIBMで発現が亢進しており、DMと比較して有意差を認めた。【結論】sIBMではTGF-βシグナル伝達の異常が病態に関与している可能性が示唆された。

P-032-3

## Clinicopathologic features of 35 patients with sporadic inclusion body myositis

奈良県立医科大学 神経内科  
○江浦信之, 杉江和馬, 絹川 薫, 七浦仁紀, 小原啓弥, 岩佐直毅,  
正島良悟, 桐山敬生, 泉 哲石, 形岡博史, 上野 聡

## Objective

Sporadic inclusion body myositis (sIBM) is a refractory myositis developing in the elderly. Recently, anti-cytosolic 5-nucleotidase 1A (cN1A) antibodies were reported to be present specifically in sIBM. To assess the features of the disease, we examined sIBM patients.

## Methods

Among patients with myositis who underwent a muscle biopsy from 1991 to 2014, we extracted cases of sIBM that met the Japanese sIBM study group criteria (2010). We analyzed clinicopathological features and treatment.

## Results

Of 282 patients with myositis, 35 (12%) were diagnosed with sIBM (24 men and 11 women). The median age at onset was 67 (55-81) years, and that at diagnosis was 70 (57-81) years. Twenty-seven (77%) patients had lower-limb weakness as initial symptoms, and 11 (31%) had dysphagia. The median serum CK level was 372 (91-6,104) IU/L. Five (14%) patients were positive for hepatitis C virus antibody. Four (11%) patients had cancers, and 3 (8.6%) had heart disease. Pathologically, we found rimmed vacuoles in 30 (86%) patients and anti-cN1A positivity in perinuclear regions and rimmed vacuoles in 30 (86%). Twelve (34%) patients received immunosuppressant, 8 (23%) received prednisone, and 5 (14%) received intravenous immunoglobulin (IVIg). Clinical symptoms transiently improved in 5 patients given prednisone and in 4 given IVIg.

## Conclusion

We found that sIBM developed in the elderly, was more common in men than in women, and the initial symptom was often lower-limb weakness. Pathologically, anti-cN1A antibody was positive in most cases and is considered useful for the diagnosis of sIBM.

P-032-4

## CD8/MHC1 complex を認める筋炎症例の臨床病理像 ～IBMとPMの診断規準への合致度～

<sup>1</sup>東京大学病院 神経内科, <sup>2</sup>虎の門病院  
○池永知誓子<sup>1</sup>, 前田明子<sup>2</sup>, 辻 省次<sup>1</sup>, 清水 潤<sup>1</sup>

【目的】 MHCclass1抗原の発現が亢進している非壊死筋線維にCD8陽性リンパ球が侵入する像 (CD8/MHC1 complex) は多発筋炎 (PM) と封入体筋炎 (IBM) に特徴的な病理像である。さらに、IBMではp62/SQSTM1を含むアミロイド関連蛋白が蓄積した変性筋線維を認めることが知られている。近年、病理像がPMで縁取り空胞などの所見は認めないが遠位筋の筋力低下を有する例 (PM/IBM) も指摘されている。CD8/MHC1 complexを有する例の臨床病理像を明らかにし、さらにp62染色の染色性がPMとIBMを区別する指標になるか、また治療反応性を予測する指標になるかを確認する。

【方法】 1993年～2014年の連続776人の筋炎例からCD8/MHC1 complexを認めた77例で、臨床像とp62染色の染色性を確認し、ヨーロッパ神経筋センターが提唱するPMとIBMの診断規準との合致度を検討した。

【結果】 77例はClinicopathologically defined (CP-IBM) 52例, Clinically defined (C-IBM) 6例, Probable (P-IBM) 3例, PM 8例, その他PM/IBM8例に分類され、p62染色でそれぞれ52/52, 5/6, 0/3, 0/8, 3/8が陽性であった。p62が陰性であった16例はステロイドの効果が発見されたのに対し、p62が陽性であった39例では治療効果は確認出来なかった。

【結論】 CD8/MHC1 complexを有する筋炎の80%はIBM, 10%はPMに合致した。p62染色で濃い顆粒状の染色性を呈する筋線維はRVが少数でもIBM組織で広範に認められ、IBMの診断において感度が高い検査である可能性が示された。また、p62染色で濃い顆粒状の染色性を有するPM/IBM例の病態はIBMに近い病態と推定され、治療に対し抵抗性を示す可能性があると考えられた。

P-032-5

## 筋炎の精神症状

JCHO 九州病院 神経内科  
○山本明史, 岩永育貴

【目的】 膠原病に関連した精神症状としてCNSループスが有名であるが、筋炎でも精神症状を伴い治療に難渋したとする報告が散見され、ステロイド性精神病ではなく症状精神病が疑われた症例もある。SLEは診断がつけば神経内科で加療することはほとんどないが、筋炎は神経内科で加療継続することも多く、精神症状の経過と対応について知見の蓄積が必要である。【方法】 筋炎2例の臨床経過を検討し、過去の報告例と比較検討する。【結果】 (症例1) 70歳代男性、多発筋炎の診断で、ステロイド (ス剤) 開始前より易刺激性が見られたが、ス剤投与後増悪し精神科での加療を要した。ス剤の漸減後も易刺激性や不眠が残存し、精神科通院を継続している。(症例2) 70歳代男性、無症候性原発性胆汁性肝硬変と多発筋炎 (AMA陽性筋炎) と診断し、ス剤を開始した。投与前から躁鬱気味だったが、不眠やイライラ感が増悪し、筋炎は難治だったがス剤は増量困難であった。また逆にス剤減量は抑うつのため運動できなくなり廃用が進行し、長期リハビリ入院が必要となった。筋疾患に向精神薬を投与することは、筋弛緩作用、横紋筋融解などの副作用を懸念して投与を躊躇される。しかし、Barrimiri(2013)はス剤長期投与中の慢性皮膚疾患患者で、不安やうつのある有病率が27%に登り、その13%が皮膚筋炎であったと報告しており、筋炎の精神症状は比較的高頻度に見られると考えられ、前田学ら(2002)も一過性精神障害を伴い治療に難渋した皮膚筋炎患者2例を報告し、ス剤の投与量と関連していなかったことから、症状精神病であった可能性を指摘していることと合わせて、筋炎のunmet needsと考えられる。【結論】 筋炎での精神症状はステロイドの副作用だけではなく、筋炎自体による症状精神病の可能性があり、QOL改善のために診断法や治療方針の確立が望ましい。

P-032-6

## HTLV-1陽性筋炎の臨床

鹿児島大学大学院神経内科・老年病学  
○松浦英治, 野妻智嗣, 樋口逸郎, 渡邊 修, 高嶋 博

【目的】 HTLV-1感染と炎症性筋炎の関連について検討する。【対象】 2004年から2014年までに当科に入院した全ての多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎と診断された患者89名。【方法】 カルテベースの後方視的研究。三つの炎症性疾患の臨床情報、病理所見、抗体検査結果、治療効果を比較するとともにHTLV-1の感染の有無により臨床、病理所見、抗体検査結果、治療効果を比較する。【結果】 10年間に3疾患で入院した患者89人の内訳は多発性筋炎 (PM)患者26例、皮膚筋炎 (DM)患者40例、封入体筋炎 (sIBM)患者であった。sIBM群は他の2群と比べて発症年齢、発症から診断までの期間、CK値、CRP値と優位な差が認められた。3群ともHTLV-1抗体陽性率、HBs抗体陽性率、HCV抗体陽性率が一般健常者における割合よりも高く、特にHTLV-1抗体についてはPM 20.8%, DM 21.1%, sIBM 27.3%と高い陽性率を示した。PM群とsIBM群の2群を病理学的に検討すると、cytochrome oxidase 活性低下を示した割合はPM群とsIBM群でそれぞれ15%、42%であった。PM群においてHTLV-1感染の有無で同活性の低下を検討すると、HTLV-1陰性PMs群では13%である一方、陽性PM群では29%であった。治療効果に関してはHTLV-1の感染に関わらずPM群ではステロイド治療に対する反応性は良好で、sIBMでは反応性は不良であった。さらにcN1A抗体などの筋炎で見られるいくつかの自己抗体との関連についてサブ解析を行ったので若干の文献とともに考察する。

P-033-1

## 悪性症候群とセロトニン症候群：頻度、特徴、予後

千葉労災病院 神経内科  
○平賀陽之, 常山篤子, 上司郁男

【目的】 悪性症候群(MS)とセロトニン症候群(SS)は精神科関係の薬剤の重篤な副作用として認識されているが従来は精神科救急領域の例がパーキンソン病に合併する例の検討である。MSとSSの一般病院における原因と臨床的特徴ならびに両疾患の鑑別について検討した。

【方法】 2010年4月から2014年9月までの4.5年間に当科に入院してMSとSSと診断された例について後ろ向きに検討した。診断基準はMSはLevensonら, Popeら, Caroffらの3つ, SSはSternbachら, Brimesらの2つを用いた。

【結果】 入院患者総数2005例中、MS16例 (0.8%, 男性8例女性8例, 平均年齢65歳)でSS2例 (0.1%, 男性1例女性1例, 平均年齢38歳)であった。原因疾患はMSはうつ病5例, パーキンソン病4例, アルツハイマー病2例, レヴィ小体型認知症1例, 進行性核上性麻痺2例, その他の認知症1例, その他のパーキンソン症候群1例でSS2例はうつ病であった。MS16例全例でLevensonらの診断基準を満たし, Popeらのは8例でdefinite, 3例がprobableで, Caroffらのは4例で満たした。MSのうちセロトニン作動性薬剤も内服していた例が5例存在して初期にSSとの鑑別が困難であり2例がSSの2つの診断基準も満たした。SSのうち1例はMSの3つの診断基準を全て満たした。予後はMSは独歩11例, 介歩行3例, 車椅子1例, 死亡1例でSS2例は初診後に症状が悪化した2例とも独歩で退院した。

【結論】 一般病院におけるMSは精神疾患よりもパーキンソン症候群や認知症を基礎におこる例が多い。MSとSSでは症状のオーバラップがあることと向精神病薬とセロトニン作動薬の両方を内服している例があり従来診断基準のみで初期の診断が困難な例が存在し、MSは従来いわれているより軽症例が存在しうる。

P-033-2

## 痙性斜頸におけるB型ボツリヌス毒素製剤の有用性

中村記念病院 神経内科  
○阿部剛典, 浜内朗子, 菊池大一, 仁平敦子, 溝淵雅広, 佐光一也

【目的】 痙性斜頸におけるB型ボツリヌス毒素製剤の有用性を検討した。【方法】 A型ボツリヌス毒素製剤での治療のない新規症例10例と、A型での治療歴のある症例6例に分けて検討した。投与量は2500単位-10000単位、投与間隔は2か月-5か月で施行した。【結果】 A型での治療歴のない新規症例では、自覚症状の改善は10例中9例にみとめられた。1例は3回の施注でも不変であった。疼痛は改善が6例、もともと疼痛なしの症例が2例、疼痛不変が2例、転帰は、寛解は10例中2例、7例は治療継続中、1例は施注時の疼痛が強くまた自覚症状と疼痛の改善がなかったため中止した。次にA型からの切り替え6症例について検討した。全例A型での治療は有効であったが、治療経過が長く効果が停滞したため、B型へ変更した。TWSTRS評価では 合計スコアは平均38.7 (32-45) →27.5 (17-38) へ改善し、改善率は28.9%であった。疼痛スコアでは9.75 (6-13) →6.75 (4-11) へ改善し、改善率は30.8%であった。A型の長期治療で効果が停滞した難治症例にもB型ボツリヌス毒素製剤は一定の効果が期待できると考えられた。【考察】 B型製剤をA型製剤との比較の観点より検討した海外文献によると、B型では早い効果発現、高い疼痛抑制効果が報告されている。またB型はA型に比較し6割程度の薬価設定になっており、患者負担と医療費節減に貢献している薬剤といえる。今回の検討から、A型の長期治療における効果停滞症例にはB型への変更も考慮すべきと考えられた。

P-033-3

**Heteroplasmy of mitochondrial DNA mutation at position 3243 in two autopsy cases**

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科, <sup>2</sup>同 病院 臨床検査部, <sup>3</sup>同 トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床開発部, <sup>4</sup>同 病院 小児神経科, <sup>5</sup>同 神経研究所 疾病研究第二部  
○川添僚也<sup>1</sup>, 塩谷彩子<sup>2</sup>, 村山久美子<sup>3</sup>, 田中洋子<sup>2</sup>, 森まどか<sup>1</sup>, 大矢 寧<sup>1</sup>, 竹下絵里<sup>4</sup>, 後藤雄一<sup>5</sup>, 齊藤祐子<sup>2</sup>, 村田美穂<sup>1</sup>

**INTRODUCTION:** In patients with MELAS, an A-to-G transition at nucleotide 3243 in the mitochondrial DNA (mtDNA) gene is identified in a heteroplasmic manner. We analyzed variation in the tissue distribution of mutated mtDNA in two clinically and radiologically different cases. **METHODS:** Case 1 was a 48-year-old woman with repeated juvenile myoclonic epilepsy and generalized tonic-clonic seizures over a total course of 27 years. Case 2 was a 35-year-old man who had three stroke-like episodes in a total course of 23 years. For RT-PCR, frozen samples from the cerebral cortex, hippocampus, choroid plexus, cerebellar cortex, skeletal muscle, myocardium, diaphragm, liver, spleen, and kidney of both patients were analyzed. We also analyzed the tongue in case 1, and the external eye muscles, intestinal smooth muscle, testis, and thyroid in case 2. **RESULTS:** In case 1, no stroke-like lesion was evident, whereas in case 2, multiple infarct-like necrotic foci were found confined predominantly to the occipital and temporal cortices of the cerebrum. In both cases, choroid epithelial cells were markedly enlarged. RT-PCR showed the highest mean ( $n = 3$ ) heteroplasmy level in the choroid plexus in both cases (97% and 96% in case 1 and case 2, respectively). Mean heteroplasmy levels in the cerebral cortices were as high as 90%, regardless of the presence of lesions. **CONCLUSIONS:** The clinical difference between patients could not be explained by variation in heteroplasmy. The choroid plexus showed the highest mutation rate in both cases, in accordance with the abnormal morphology.

P-033-4

**動揺性歩行 (waddling gait) に対するハンカチ・ガイドの有効性**

汐田総合病院 神経内科  
○南雲清美

**【目的】**

ハンカチ・ガイドとは、対角線で三角に折ったハンカチの両端を介護者と患者がそれぞれ片手で把持し、患者がそれを軽く引きながら介護者と共に歩行である。それによって小脳性運動失調患者の歩行時の上体の動揺は改善し歩行全体が改善する事を本学会で報告してきた。今回、筋内疾患における上体を左右に振って歩く動揺性歩行 (waddling gait) に対するハンカチ・ガイドの有効性を検討した。

**【対象】**

A. 対象患者は2例：症例1, 73歳, 女性, 肢帯型筋ジストロフィー：杖歩行, 症例2, 72歳, 女性, 封入体筋炎：車椅子移動

B. 健常対照群は7例：男性5例, 女性2年 (平均年齢61.7歳)

**【方法】**

A. 歩行方法：1 自由歩行, 2 ハンカチ・ガイド歩行  
B. 歩行分析での測定項目：1 上体の動揺と、骨盤の側方傾斜についての定性的評価, 2 歩行速度の定量的評価 (変化なし=10%未満, 有効=10%以上~90%未満, 著効=100%以上)。

**【結果】**

対象患者において, 1. 自由歩行では, 上体が大きく側方へ動揺し, 骨盤の側方傾斜では立脚支持期に水平を維持できない。2. ハンカチ・ガイド歩行では, 上体の側方動揺は減少し, 骨盤の側方傾斜は立脚支持期に水平を維持する事が可能になり正常化した。2. 歩行速度では, 症例1では著効, 症例2では有効であった。

**【考察】**

ハンカチ・ガイドは, 筋内疾患患者における動揺性歩行において, 上体の動揺を減少させ歩行全体を改善させる効果を見た。その機序としてハンカチ・ガイドは, ハンカチを把持する手と腕による無意識下での姿勢調節により, その肢位が維持され, その腕と体幹との連結が固定化することが要因の一つと考えられている。その際に筋内疾患では腹斜筋, 腰方筋などの体幹側腹筋群を働かせて骨盤を上げ水平を維持して直立姿勢を安定化すると考えられた。

P-033-5

**S1神経根症にて高CK血症とS1支配筋のSTIR高信号変化を認めた2症例**

<sup>1</sup>川崎医科大学病院 神経内科, <sup>2</sup>川崎医科大学病院 病理病理部  
○榎田隆太郎<sup>1</sup>, 白河俊一<sup>1</sup>, 逸見祥司<sup>1</sup>, 深井雄太<sup>1</sup>, 永井太士<sup>1</sup>, 西村広健<sup>2</sup>, 久徳弓子<sup>1</sup>, 大澤 裕<sup>1</sup>, 片山禎夫<sup>1</sup>, 黒川勝己<sup>1</sup>, 村上龍文<sup>1</sup>, 砂田芳秀<sup>1</sup>

**【目的】** S1神経根症にて高CK血症とS1支配筋のSTIR高信号変化を認めた2症例の臨床的, 電気生理学的, 病理学的特徴を考察する。

**【方法】** 2症例 (症例1: 50歳代男性, 症例2: 70歳代女性) の主訴, 身体所見, 血液所見, 下肢MRI所見, 針筋電図所見, 筋生検所見, 治療効果を後方視的に検討した。

**【結果】** 主訴は, いずれの症例も患肢のつま先立ち困難だった。患肢は, 症例1は右側, 症例2は左側だった。下腿最大周径の左右差は, 症例1は3.5cm, 症例2は2cmで, 患肢が肥大していた。血液検査では, いずれの症例もCK, ミオグロビンが高値だった (症例1: CK 426 U/L, ミオグロビン 91 ng/mL, 症例2: CK 804 U/L, ミオグロビン 228 ng/mL)。いずれの症例もCRPは陰性だった。下肢MRIでは, いずれの症例も患肢にて下腿三頭筋のSTIR高信号変化, 脂肪変性が認められた。症例1では, 下腿周径の左右差が顕著だった。針筋電図は, いずれの症例も患肢のS1支配筋に限局した急性・慢性脱神経変化が認められた。針筋電図上, 筋原性変化は認められなかった。腓腹筋の筋病理所見は, いずれの症例も, fiber type groupingやtarget / targetoid線維など神経原性変化と, 筋線維の大小不同, 内在核の増加, fiber splittingなど筋原性変化が混在していた。症例2では炎症細胞の浸潤が認められたが, 症例1ではほとんどの部位で炎症細胞浸潤は認められなかった。症例1ではプレドニゾン30mg/日, 症例2では20mg/日内服にて, いずれの症例も速やかな臨床症状の改善が得られた。

**【結論】** S1神経根症にて, 稀にS1支配筋に限局した二次性ミオパチーが出現する症例がある。その際, ステロイドで良好な治療経過が得られた。

P-034-1

**従来法での糖脂質抗体陰性Guillain-Barré症候群における糖脂質抗体検出に関する検討**

杏林大学病院 神経内科  
○内堀 歩, 千葉厚郎

**【背景・目的】** 我々は前回の本学会において, asialo-GM1(GA1)を含む糖脂質複合体に対する抗体を持つGuillain-Barré症候群(GBS)において, 糖脂質ではなく糖鎖を持たないセラミドを混合するだけでも反応が増強する症例が存在することを報告した。このような症例の中には, 抗原量の漸減により抗原抗体反応が増強する症例もみられたことから, 従来の糖脂質抗体測定法において抗体が検出されないGBS (sero-negative GBS) の中には, 抗原の過剰が抗体の抗原へのaccessibilityの阻害要因となっている可能性を考えた。今回この仮説の検証を目的とし, 以下の検討を行った。**【方法】** GBSまたはFisher症候群(FS)と臨床診断した症例で, 従来法での単独ガングリオシド抗体およびガングリオシド複合体抗体が陰性であった15症例の急性期血清を対象として, GA1, GM1, GD1b, GD1a, GT1b, GT1a, GQ1b単独抗原および各抗原にセラミドを同量混合したものを固相化し, 抗体活性をELISAで測定した。**【結果】** 単独ガングリオシド抗体および複合体抗体陰性GBS/FS症例では, セラミド混合によっても抗原抗体反応に変化を認めるものもなかった。**【考察】** 抗原量漸減により反応が増強した症例では, セラミドの混合により抗原密度が低下し, それより抗体の抗原へのaccessibilityが改善し, 反応性が増強した可能性も考えられた。しかし, 今回の検討では抗体陰性例では増強反応はみられなかったことから, セラミドとの混合による反応増強はGA1混合により反応が増強する抗体に特異的な現象である可能性が考えられた。

P-034-2

**グライコアレイを用いた免疫性ニューロパチーにおける血中糖脂質複合体抗体の解析**

近畿大学医学部 神経内科  
○森川みゆき, 上野莉乃, 寒川 真, 濱田征宏, 桑原 基, 楠 進

**【目的】** 免疫性ニューロパチーでは糖脂質や糖脂質複合体(二種類の糖脂質の糖鎖が形成する新たなエピトープ)に対する抗体がしばしばみられる。従来のELISA法に比べてより少量のサンプルで網羅的に検索できるグライコアレイを用いて, GBS, CIDP, MMNにおける糖脂質抗体及び糖脂質複合体抗体を検討した。**【方法】** 2012年9月から2013年12月の間に当科へ糖脂質抗体測定依頼があった症例から, GBS76例, CIDP50例, MMN40例の連続症例を抽出し, GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b, GalNAc-GD1a, LM1, Gal-C, GA1, Sulfatideの10種類の糖脂質とそれぞれを1:1で混合した複合抗原45種類に対する抗体(計55種類)についてグライコアレイを用いて測定した。正常コントロール30例の平均+3SDを超える値を陽性と判定した。**【結果】** GBS, CIDP, MMNの3疾患での単独の糖脂質及び糖脂質複合体に対する抗体の陽性率はIgM抗体が32.9%, 18.0%, 47.5%, IgG抗体が48.7%, 6.0%, 10.0%であった。GBSではIgM, IgGのGM1単独及びGM1関連複合体に対する抗体がそれぞれ22.4%, 32.9%と陽性率が高かった。またHoの基準により電気生理学的所見を分類できた60例のうち, AIDP22例, AMAN14例, unclassified24例であり, IgGのGM1/GalNAc-GD1a複合体抗体や, 末梢神経ミエリンに局在するLM1を含む複合体に対するIgG抗体は, AIDPで検出率が高かった。MMNではIgMのGM1単独及びGM1関連複合体に対する抗体が35.0%, GalNAc-GD1a単独及びGalNAc-GD1a関連複合体に対する抗体が30.0%で検出された。CIDPではIgM, IgGともに陽性例は少数であった。**【結論】** 単独の糖脂質及び糖脂質複合体に対する抗体はGBSではIgG抗体が, MMNではIgM抗体が多く検出され, 病態への関与が示唆される。グライコアレイは網羅的な糖脂質複合体抗体の検索が可能であり, 従来標的抗原の同定ができない症例が多かったAIDPの標的抗原の解析を含めて有用な検査法と考えられる。

P-034-3

**Combinatorial Glycoarrayによる網羅的抗糖脂質複合体抗体の検出 -ELISAとの比較-**

近畿大学医学部 神経内科  
○桑原 基, 森川みゆき, 上野莉乃, 寒川 真, 濱田征宏, 楠 進

**【目的】**

免疫性ニューロパチーでは患者血清中に2種類の糖脂質を混ぜた混合抗原(GSCs)に対して強く反応する抗体が検出されることがある。GBSではこれまでに十数種類の糖脂質に対する抗体が報告されているが, 従来のELISAではそれら全ての糖脂質の組み合わせに対する抗体反応を測定するのは困難であった。近年イギリスのグループから一度に十数種類の糖脂質の組み合わせに対する抗体を測定することができるCombinatorial Glycoarrayが報告された。そこで当科でも同測定法を導入して従来のELISAと比較した。

**【方法】**

TLC autosamplerを用いて表面にPVDF膜を貼り付けたスライドガラスにGM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b, GalNAc-GD1a, LM1, Gal-C, GA1, Sulfatideの単独抗原10種類およびそれらのGSCs45種類 (計55種類)をスポットした。ブロッキング後, 患者血清を反応させ, 2次抗体にAlexa474(IgM抗体)および555(IgG抗体)を用いてPVDF膜上の蛍光シグナルを検出した。患者血清は以前当科でELISAで抗体測定(抗体価を1+から4+で表記)したGBS5例(IgM抗体陽性3例, IgG抗体陽性5例, IgMおよびIgG抗体陽性7例, GM1/GD1a IgG抗体陽性3例)を用いた。

**【結果】**

Glycoarrayでは15例中14例でいずれかの抗原に対する抗体活性が確認できた。IgM活性はELISAの1+の弱反応が5例で検出されず, IgG活性はELISAの1+または2+の反応が7例で検出されなかったが, ELISAで3+以上の反応があった抗原は全てGlycoarrayでも反応を確認でき, GM1/GD1a IgG抗体も3例全て検出できた。一方, 1例でELISAでは陰性だったGQ1bに対するIgG活性がGlycoarrayで検出され, 7例でこれまでELISAによるルーチン測定では未検出であったGSCs(GD1a/GA1, GD1b/GQ1b, Gal-C/GQ1b, Sulfatide/GQ1b)に対する反応がみられた。

**【結論】**

Glycoarrayは一度に多くの抗体で網羅的にGSCsに対する抗体を検出してより多くの情報を得ることが可能であり, 免疫性ニューロパチーの抗体反応の解析に有用である。

P-034-4

## Miller Fisher症候群の電気生理学的所見と抗ガングリオン抗体特性の検討

<sup>1</sup>獨協医科大学病院 神経内科, <sup>2</sup>シンガポール国立大学 内科  
○永島隆秀<sup>1</sup>, 國分則人<sup>1</sup>, 船越 慶<sup>1</sup>, 平田幸一<sup>1</sup>, 結城伸泰<sup>2</sup>

【目的】Miller Fisher症候群 (MFS) は、急性の外眼筋麻痺、運動失調、腱反射消失を3徴とする疾患である。本患者の急性期血清中には高頻度にIgG抗GQ1b抗体、IgG抗GT1a抗体が検出される。また、一部のMFS症例では末梢神経伝導検査において感覚神経活動電位 (SNAP) が低下する。両者の関連を抗ガングリオン抗体特性の観点から検討した。【対象と方法】Apr/1999からDec/2013の期間に当院で入院治療を行ったMFS 17例の臨床像と抗ガングリオン抗体、抗ガングリオン抗体複合体抗体、神経伝導検査所見とを分析した。【結果】MFS 17例は年齢中央値52歳 (範囲15-77歳) であった。15例 (88%) で先行感染症状がみられ、上気道炎症状が76%と高頻度であった。病極期のHughes functional gradeは中央値2 (範囲1-4) であり、発症から極期までの期間は中央値9日 (範囲3-14日) であった。抗ガングリオン抗体は、抗GQ1b抗体が13例 (76%) と最も多く、次いで抗GT1a抗体が59%で陽性であった。複合体抗体はGT1aと他のガングリオン抗体との複合体抗体が8例 (47%) で陽性となった。末梢神経伝導検査では、正中、尺骨、腓腹神経のうちいずれかでSNAP < 正常下限値となるものが9例 (53%) 確認された。SNAP異常を呈する群は、全例でGQ1bもしくはGT1aに対する抗体が陽性であり、抗原複合による活性減弱がいずれかの複合体でみられた。【結論】SNAP異常を呈するFisher症候群では抗ガングリオン抗体の陽性頻度が高く、特異性の高い抗GT1a抗体がその病態に関与している可能性がある。

P-034-5

## 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) における髄液中miRNAの網羅的発現解析

<sup>1</sup>東京医科歯科大学病院 脳神経病態学 (神経内科), <sup>2</sup>東京医科歯科大学医学部附属病院 検査部

○八木洋輔<sup>1</sup>, 大久保卓哉<sup>1</sup>, 町田 明<sup>1</sup>, 市野瀬慶子<sup>1</sup>, 宮田 悠<sup>1</sup>, 西田陽一郎<sup>1</sup>, 叶内 匡<sup>2</sup>, 横田隆徳<sup>1</sup>

**Objectives:** MicroRNAs (miRNAs) are small, noncoding RNAs that regulate gene expression at the posttranscriptional level. miRNAs contained in human body fluids are useful in diagnosis of various human diseases, especially in the field of oncology. They have also been shown to be involved in the pathophysiology of neurological diseases; therefore, could serve as potential diagnostic markers in the field of neurology. We comprehensively examined miRNA expression levels in the cerebrospinal fluid (CSF) of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP).

**Methods:** CSF samples from patients with CIDP (n = 5) and normal controls (n = 10) were collected at our department. RNA extracted from CSF samples was used for microarray analysis (3D-Gene®, TORAY). We applied the Welch's test and p < 0.00001 was considered statistically significant.

**Results:** Using the miRNA array of CSF samples, about 1500 miRNAs were detected. Among these, 5 miRNAs which were differently regulated between patients with CIDP and normal controls, were selected by the Welch's test, p < 0.00001. These 5 miRNAs showed the area under the curve (AUC) of 1.0.

**Conclusions:** The 5 miRNAs detected could be considered miRNA biomarkers for differentiating patients with CIDP from normal subjects. Although few studies report miRNAs in disorders of the peripheral nervous system, some suggest possible roles of miRNAs in such disorders. Since the role of these 5 miRNAs in CIDP pathogenesis is still unclear, further studies are necessary to elucidate their mechanism of action.

P-034-6

## MMNのサイトカイン・ケモカインプロファイル

<sup>1</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部神経内科学分野, <sup>2</sup>山口大学大学院医学系研究科神経内科学講座, <sup>3</sup>近畿大学内科学講座神経内科部門, <sup>4</sup>静岡てんかん・神経医療センター

○古川貴大<sup>1</sup>, 松井尚子<sup>1</sup>, 宮城 愛<sup>1</sup>, 藤田浩司<sup>1</sup>, 野寺裕之<sup>1</sup>, 和泉唯信<sup>1</sup>, 清水文崇<sup>2</sup>, 宮本勝一<sup>3</sup>, 高橋幸利<sup>4</sup>, 神田 隆<sup>2</sup>, 楠 進<sup>3</sup>, 梶 龍兒<sup>4</sup>

【目的】多発性運動ニューロパチー (MMN) の免疫学的機序について検討する。【方法】血清は疾患コントロール (ONDs), MMN, 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の3群、髄液は上記3つにLower Motor Neuron Disease (LMND) を加えた4群について、サイトカイン・ケモカインプロファイルを行った。Bio-Plex suspension array system を用いて27のサイトカイン、ケモカイン、血球増殖因子を測定した。【結果】血清はONDs群15例、MMN群16例、ALS群16例を、髄液はONDs群10例、MMN群12例、LMND群8例、ALS群26例を登録した。血清ではMMN群でIL-1 $\beta$ 、IL-1ra、IL-2、G-CSF、TNF- $\alpha$ 、sTNFRがONDs群と比較して有意に高値であった。これらの6つの項目について、筋電図所見との相関を調べたところ、G-CSFとTNF- $\alpha$ が局所性脱髄と相関していた。髄液ではALS群とLMND群はONDs群と比較して複数の項目で有意に高値であったが、MMN群はIL-1raのみがONDs群よりも有意に高値であった。また、LMND群はMMN群と比較して15の項目で有意に高値であった。【結論】MMNは血清でTNF- $\alpha$ とG-CSFが上昇しており、局所性脱髄と相関がみられた。また、髄液のサイトカイン・ケモカインプロファイルにおいて、LMNDと大きな相違がみられた。

P-035-1

## Guillain-Barré症候群亜型の頻度

<sup>1</sup>獨協医科大学病院 神経内科, <sup>2</sup>シンガポール国立大学内科  
○國分則人<sup>1</sup>, 永島隆秀<sup>1</sup>, 船越 慶<sup>1</sup>, 平田幸一<sup>1</sup>, 結城伸泰<sup>2</sup>

【目的】Guillain-Barré症候群 (GBS) にはMiller Fisher症候群 (MFS) をはじめとする多くの臨床亜型が知られているが、その頻度は明らかではない。【対象・方法】1999年から2014年までに受診した患者のうち、古典的GBS、対麻痺型GBS、pharyngeal-cervical-brachial weakness, acute pharyngeal weakness, MFS, acute ophthalmoparesis, bifacial weakness and paresthesia, およびBickerstaff脳幹脳炎およびそれらのoverlap症例の頻度および臨床像を検討した。【結果】各亜型の頻度は、古典的GBS 73例, 対麻痺型1 GBS, pharyngeal-cervical-brachial weakness 1例, Acute pharyngeal weakness 0例, MFS 19例, acute ophthalmoparesis 1例, bifacial weakness and paresthesia 1例, およびBickerstaff脳幹脳炎 3例, GBS / MFS overlap 2例, MFS / pharyngeal-cervical-brachial weakness overlap 1例, GBS / Bickerstaff脳幹脳炎 overlap 1例であった。この中で再発はGBS 1例, MFS 1例, GBS / MFS overlap 1例にみられた。【結論】GBS亜型の頻度を検討した。GBSとMFS, pharyngeal-cervical-brachial weakness, Bickerstaff脳幹脳炎は互いにoverlapすることがあり連続する病態が存在する可能性が示唆される。GBSの限局型亜型の診断は、時に難しいことがあるが臨床像とその頻度を知ることは診断の助けになる。

P-035-2

## 先行感染によるフィッシャー症候群の病態・臨床像の多様性

山口大学大学院 神経内科  
○古賀道明, 神田 隆

【目的】フィッシャー症候群 (FS) では、先行感染としてカンピロバクター腸炎とインフルエンザ桿菌感染との疫学的な関連が示されている。本研究では、これらに感染後に発症するFSの病態・臨床像を明らかにすることを目的とした。

【方法】神経内科初診時の診断がFS (不全型も含む) であった33例を対象に、血中抗体と咽頭・便培養の結果により両先行感染の有無を判定した。

【結果】カンピロバクター感染の先行が5例 (15%; Cj群) で、インフルエンザ桿菌感染が9例 (27%; Hi群) で確認された。Cj群は、初発症状として羞明の頻度が高いことが特徴的で、経過を通じてFSの三主徴を全てきたすことは稀であり、ピーク時の重症度も低かった。Hi群は、複視で発症することが多く、初診時に顔面神経麻痺のみられることは稀であった。一方、両感染の先行が確認できなかった症例 (N=19; UD群) は、初診時および経過を通じて眼筋麻痺以外の脳神経麻痺症状 (顔面神経麻痺、球麻痺) や四肢筋力低下をきたすことが多く、自力歩行不能になる割合が高い傾向にあった。脳脊髄液や神経伝導検査の所見は、各群で差はなかった。ガングリオン抗体の頻度・パターンも各群で差はなかったが、IgGサブクラス (IgG1-4) の解析において、Cj群とHi群はIgG1が主体であったのに対し、UD群はIgG3が主体であった。

【結論】ギラン・バレー症候群と同様にFSでも先行感染により臨床像が規定されている。ただし、カンピロバクター腸炎の先行が予後不良因子であるギラン・バレー症候群と異なり、FSとして発症した場合にはカンピロバクター腸炎は転帰不良因子とは言えないと考えられる。ガングリオン抗体のIgGサブクラスパターンは、カンピロバクターとインフルエンザ桿菌とは類似する機序でFSを惹起している一方で、FSの大部分を占める、原因病原体未同定の症例においては、これら二細菌以外とは異なる病態機序を有していることを示していると考えられた。

P-035-3

## 単神経炎・多発単神経炎を呈した抗GalNAc-GD1a IgG抗体陽性ニューロパチーの検討

大阪医科大学病院  
○宇野田喜一, 中村善胤, 塚原彰弘, 太田 真, 谷 裕基, 廣瀬昂彦, 山根一志, 細川隆史, 石田志門, 中嶋秀人, 木村文治

【目的】抗GalNAc-GD1aIgG抗体は糖脂質抗体の一つであり、ギラン・バレー症候群発症時に他の糖脂質抗体と同時に認めることが多い。今回、機骨神経麻痺、両側性腓骨神経麻痺、一側上肢運動麻痺の限局性運動麻痺を呈し、抗GalNAc-GD1a IgG抗体が陽性であった3例のニューロパチーの臨床所見を検討した。【症例】(症例1: 機骨神経麻痺) 39歳男性。既往歴なし。左手違和感の自覚2日後に左手背屈不能となった。感覚障害は無く、神経伝導速度検査で左機骨神経の波形導出が不能で機骨神経麻痺と診断。保存的治療で経過観察されたが改善を認めなかった。4ヶ月目に抗GalNAc-GD1aIgG抗体陽性が判明し、免疫グロブリン静注療法 (IVIG) を施行し回復した。(症例2: 一側上肢運動麻痺) 67歳男性。既往歴は胃癌、大腸癌、2型糖尿病。10日前から右上肢近位の脱力感が進行し入院。筋力は右上肢近位MMT3/5、握力右15kg (左21kg) と低下し、右上肢の腱反射消失を認めたが感覚障害は認めず。神経伝導速度検査に異常を認めなかったが、MRIで右側頭神経根の造影効果を認め、IVIGを施行し回復した。(症例3: 両側性腓骨神経麻痺) 71歳男性。既往歴は2型糖尿病と高尿酸血症。右側の足関節背屈麻痺の出現7日後に左側の足関節背屈麻痺が出現した。神経伝導速度検査で両側腓骨神経の導出不能より両側腓骨神経麻痺と診断され、保存的治療で2ヶ月には回復した。【結論】3症例は単神経炎・多発単神経炎として限局性運動麻痺を呈し、感覚障害はなく、蛋白細胞解離を認めず、抗ガングリオン抗体は抗GalNAc-GD1a IgG抗体のみ陽性であった。症例3は保存的治療で回復したが、症例1と2はIVIGが奏功したと考えられた。よく遭遇する単神経炎・多発単神経炎の中に抗GalNAc-GD1a IgG抗体が介在する症例が存在する。

P-035-4

## ギラン・バレー症候群およびフィッシャー症候群に対するIVIgとステロイド療法の効果

都立神経病院 神経内科  
○宮腰夏輝, 蕨 陽子, 磯崎英治

【目的】ギラン・バレー症候群(GBS)およびフィッシャー症候群(FS)で免疫グロブリン静注療法(IVIg)後にも症状の増悪が続いたり、脳神経症状の新規出現を認め、ステロイドを含む追加治療の要否を検討すべき時がある。演者は以前、FS例においてIVIg後に一部の症状が高度残存し、それがステロイド使用後に後遺症なく改善した症例を経験したが、真にステロイドが奏効したのか、否か議論するために、類似例を蓄積しIVIgおよびステロイドの治療後経過について検討した。【方法】2012年4月より2014年11月に当院にてGBSまたはFSの診断でIVIgを施行された症例のうち、併存症の影響が否定できない症例を除外した23例について、カルテ記録により治療経過を検討した。【結果】23例のうちIVIg後にステロイドを使用した症例が6例(26%)であった。ステロイド使用の理由は、4例がIVIg単独では脳神経症状の改善が思わしくないため、1例は顔面神経麻痺が新たに出現したため、1例は四肢筋力改善後に再増悪したためであった。このうち、持続する脳神経症状の改善を狙った4例中3例はステロイド使用直後より症状改善を認め、残る1例も部分的な改善があった。ただし4例中3例はIVIg開始より8日以内にステロイドを追加していた。顔面神経麻痺が新規出現した1例と四肢筋力の再増悪があった1例ではステロイド使用による症状改善は乏しかった。ステロイドの使用がなかった17例では、すべての症例でIVIg開始より8日以内に症状改善傾向が出現していた。また、17例中8例に脳神経症状を認めたがすべての症例で14日以内に症状が進行停止していた。【結論】IVIg開始後14日目以降に脳神経症状が改善しない場合のステロイド治療について今後検討されるべきである。14日以内のステロイド使用に関してはIVIgの効果と判別できず、有用とする根拠は乏しい。また、IVIg開始後に新規出現した症状に対してはステロイド有効性があるとはいえない。

P-035-5

## わが国におけるGBSの予後予測マーカー(EGRISおよびmEGOS)の検討

近畿大学病院 神経内科  
○鈴木秀和, 桑原 基, 濱田征宏, 市橋珠里, 加藤茉莉, 寒川 真, 岡崎真央, 河合 滋, 上野莉乃, 山岸裕子, 森川みゆき, 吉川忠輔, 山名正樹, 福本雄太, 油原佳子, 高田和男, 西郷和真, 宮本勝一, 三井良之, 楠 進

目的

Guillain-Barré syndrome (GBS) は、研究の進歩、治療の発展にも関わらず、予後は過去20年間改善していない。現在でも、10~20%に重篤な障害が残る。近年、欧州のグループより、発症早期の患者情報により、その後の人工呼吸器装着や半年後の歩行不能となる確率が予測できるErasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (EGRIS) やmodified Erasmus GBS Outcome Scale (mEGOS) が報告されている。

方法

当院で入院加療を要したGBS連続28例において、EGRIS,mEGOSを算出し、海外で報告されているデータと比較、検討した。

結果

EGRIS: 65%で人工呼吸器管理が必要となるscore 5以上(最大7)は28例中2例存在し、そのうち1例で人工呼吸器管理を要した。実際に人工呼吸器管理を要したのは26例中5例であった。5例の平均scoreは3.4±1.34で、要さなかった23例の平均scoreは2.2±1.51であった。EGRISが5以上であった例はいずれも3ヶ月後のHughes functional grade scaleは4以上であった。mEGOS: 6ヶ月後に自立歩行不能である確率が40%以上とされる入院7日後のscaleが10以上(最大12)のものは28例中6例存在した。実際に6ヶ月後自立歩行不能であったのは28例中、mEGOSが10であった例のみであった。9以降の例で、入院7日後以降に追加治療された例はなく、10以上であった6例中3例では、初回の免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)後の発症1ヶ月以内に2度目のIVIgや単純血漿交換療法が追加されていた。

結論

わが国でもEGRIS,mEGOSはGBSの予後を予測する有用な指標になり得る。これらの指標を用いることで、予後不良となる例を早期に抽出し、強力な治療の適応を判断することが可能となる。今後全国レベルで多数例の検討が必要である。

P-035-6

## DPCデータを用いたギラン・バレー症候群における人工呼吸器装着予測因子の検討

<sup>1</sup>産業医科大学大学院医学研究科公衆衛生学、<sup>2</sup>産業医科大学病院神経内科  
○小堀伸一郎<sup>1,2</sup>, 久保達彦<sup>1</sup>, 大谷 誠<sup>1</sup>, 村松圭司<sup>1</sup>, 藤野善久<sup>1</sup>, 松田晋哉<sup>1</sup>, 足立弘明<sup>2</sup>

【背景】Guillain-Barré症候群(GBS)の人工呼吸器装着予測因子として、入院時併存感染症について網羅的に検証した報告は少ない。【目的】GBS患者の入院早期での人工呼吸器装着予測因子を抽出する。【対象】H22~24年度DPC対象病院1057施設にて、DPCデータ・様式1"入院契機傷病名"医療資源を最も投入した傷病名が"GBS(ICD-10:G610)"に相当する4230例。【方法】人工呼吸器装着の有無"を目的変数とし、多変量ロジスティック回帰分析を施行。説明変数には年齢、性別、救急車搬送の有無、特定機能病院治療の有無、入院時併存症のうち有病率>0.3%、かつICD-10「A00~B99: I 感染症および寄生虫病」に相当する疾患を採用。【結果】呼吸器非装着群は3838例、装着群は392例。年齢>60歳(33.6%vs52.0%, P<0.001)、救急車搬送(13.2%vs45.2%, P<0.001)で呼吸器装着率に有意差あり。平均在院日数は装着群で有意に延長(31.1±39.8vs99.1±94.8,P<0.001)。入院時併存症のうち、肺炎(0.94%vs7.40%, P<0.001)、球麻痺(4.74%vs13.5%, P<0.001)、その他の敗血症(0.13%vs2.55%, P<0.001)、部位不明の細菌感染症(0.36%vs2.04%, P<0.001)、単純ヘルペス感染症(0.26%vs1.79%, P<0.001)、サイトメガロウイルス病(0.42%vs1.28%, P=0.021)で装着率に有意差を認めた。多変量解析の結果、年齢>60歳(OR2.39,p<0.001)、特定機能病院(OR1.33,p=0.027)、救急車搬送(OR4.42,p<0.001)、肺炎(OR6.09,p<0.001)、顔面神経麻痺なし(OR0.26,p=0.029)、球麻痺(OR2.55,p<0.001)、サイトメガロウイルス病(OR5.19,p=0.006)、敗血症(OR13.7,p<0.001)、部位不明の細菌感染症(OR3.50,p=0.032)、単純ヘルペス感染症(OR5.67,p=0.004)が呼吸器装着と有意関連を認めた。【結論】GBS患者の入院時点での併存感染症のうち、呼吸器装着と有意な関連を持つ疾患群の存在が示唆された。

P-036-1

## 当院におけるGuillain-Barré症候群33例の臨床的検討

県立広島病院 脳神経内科  
○内藤裕之, 倉重毅志, 小林めぐみ, 内藤かさね, 仲 博満, 時信 弘

【目的】Guillain-Barré症候群(以下、GBS)は、急性発症の運動優位の多発神経根ニューロパチーである。一般的に予後良好な疾患と考えられがちだが、発症後1年での独歩不能例は16%とされるため、予後不良な症例を早期に判別し強力な治療を行うことが必要である。今回我々は当院に入院したGBSの予後因子について検討した。【方法】2010年1月から2014年11月までに入院したGBS33例で退院時のGBS disability scoreがGrade≤2を軽症群、Grade≥3を重症群として予後予測因子を後ろ向きに検討した。【結果】33例は男性19例、女性14例で、平均年齢は49.3±21.6歳であり、先行感染は27例(81.8%)、下痢が20例(60.6%)あった。再発が1例(3.0%)あり、脳神経障害は13例(39.4%)に認め、呼吸筋低下は8例(24.2%)、気管挿管は1例であった。髄液の蛋白細胞解離は23例(71.9%)あり、神経伝導検査では軸索障害が24例、脱髄障害が6例、混合例が1例、正常が2例あった。抗ガングリオシド抗体は29例(87.9%)で検出され、治療はIVIgが33例、ステロイドパルスが2例施行され、血漿交換は施行されなかった。軽症群は15例(45.5%)、重症群は18例(54.5%)であり、年齢、性別、発症から入院までの期間、発症から極期までの期間、先行感染や下痢の割合、軸索障害やGM1抗体の割合は両群で有意差はなかった。重症群では入院期間(17日 vs 36.5日)、入院時と極期のGBS disability score値(2.4vs 3.3, 2.6 vs 4.1)、脳神経症状(2例 vs 11例)、呼吸筋力低下(0例 vs 8例)、EGRIS(1.73 vs 3.22)、EGOS(2.7 vs 5.1)、mEGOS(入院1日目及び7日目)(3.2vs 5.6, 2.2vs 7.1)、髄液の蛋白細胞解離(8例 vs 15例)が有意であった。軽症群では全例4週間後は自立歩行可能であり、重症群では半年後も自立歩行不能であったのは3例(9.4%)であった。【考察】発症して半年後も自立歩行不能な症例が9.4%あり、予後予測には臨床的予後因子が有用であった。

P-036-2

## 当科診療におけるFisher症候群の再発について

川崎医科大学病院 神経内科  
○勝又 諒, 永井太士, 白河俊一, 櫛田隆太郎, 深井雄太, 久徳弓子, 逸見祥司, 大澤 裕, 片山禎夫, 黒川勝己, 村上龍文, 砂田芳秀

【目的】Fisher症候群の再発について当科での状況を調査する。【方法】2005年から2014年の間でFisher症候群の診断で当科にて入院治療を受けた患者の臨床的側面を診療録から後ろ向きに検討し再発率を算出した。【結果】患者は合計17例(男9人、女8人、初発時の平均年齢51歳(11-80歳))で、うち1例に2回の再発を認め、合計19エピソードを確認した。再発率は5.8%となった。16エピソード(84%)で先行感染症が確認され、先行感染からFisher症候群発症までの期間は平均10日であった。13エピソード(68%)でFisher症候群の3徴すべてがみられ16エピソード(84%)では3徴以外に散瞳、眼瞼下垂、顔面神経麻痺、味覚障害、球麻痺、振動覚低下、四肢の異常感覚などの神経症状を呈した。検査された12エピソードのうち11エピソード(91%)で血清IgG抗GQ1b抗体が陽性であった。治療は4エピソードで無治療経過観察、15エピソードでIVIg療法がなされ、退院時のHughes機能尺度平均は1.2であった。【結論】当科診療におけるFisher症候群の再発率は既存の報告におけるGuillain-Barre症候群の再発率とほぼ同等であった。

P-036-3

## 当院におけるフィッシャー症候群4例の症候と経過の検討

真生会富山病院 内科  
○豊田茂郎, 太田雅也

【目的】フィッシャー症候群は外眼筋麻痺、運動失調、腱反射消失を呈し、比較的に予後のよい疾患と言われるが、外眼筋麻痺の改善には平均3ヶ月を要するとされる。今回、当院のフィッシャー症候群の4例の臨床徴候、所見と経過を調査し、検討してみた。

【方法】2011年から2012年までに当院内科で外来診療または入院治療を行ったフィッシャー症候群と診断した4例について、カルテ記録から診療内容を調査し、比較検討した。

【結果】19歳から48歳までの4例。男1例、女3例。37歳の女性例は、眼球運動障害、運動失調を呈したが、経過観察のみで8日間で改善した。34歳女性性は、開散麻痺のみを呈し、深部腱反射は軽度亢進。経過観察のみ行い42日間で改善した。19歳女性性は、眼痛、複視を訴え、両側外転神経麻痺、運動失調を認めた。深部腱反射は亢進。抗GQ1bIgG抗体陽性。ステロイドパルス療法を行い、その後30mgより漸減した。20日間の経過で症状消失した。48歳男性性は、眼痛、複視を訴え、眼球運動障害を認めた。深部腱反射は軽度亢進。抗GQ1bIgG抗体陽性。ステロイドパルス療法を行い、その後、40mgより漸減した。約2ヶ月の経過で症状消失した。

【結論】フィッシャー症候群の臨床徴候として知られた腱反射消失は今回の4例でいずれも認めなかった。眼球運動障害は全例に認められたが、軽症例では、正面視遠方のみで複視を生じる開散麻痺が特徴的であると思われた。治療については、ステロイドパルス療法を2例に行ったが、既報告の平均に比べて外眼筋麻痺の改善までに要する期間が短かった。

P-036-4

高齢Guillain-Barré症候群患者の予後

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学  
○関口 緑, 三澤園子, 三津間さつき, 岩井雄太, 渡辺慶介, 網野 寛, 磯瀬沙希里, 桑原 聡

【目的】ギラン・バレー症候群 (GBS) の予後を予測するErasmus GBS Outcome Score (modified EGOS)では、予後因子の一つとして年齢が採用されている。高齢GBSの予後に影響する背景因子について検討する。

【方法】1998年から2014年の間に発症28日以内に当院を受診したGBS142例を対象とした。60歳未満の若年群 (104例)と60歳以上の高齢群 (38例)に分け、臨床的背景 (先行感染・経過・臨床症状・既往歴)、検査所見 (電気診断・抗ガングリオシド抗体・髄液所見・IgG変化率)、Hughes functional grading scale (FG, 初診時・極期・4週後・6ヶ月後)について、比較検討した。また、発症6ヶ月後に独歩不能 (FG3以上)例を予後不良群と定義し、高齢群における予後良好群と不良群について、上記と同様の検討を行った。

【結果】若年群と高齢群の比較では、高齢群において全ての時点でFGは有意に高かったがその他の因子には差は無かった。また、高齢群における予後良好群と不良群の比較では、予後不良群において、発症年齢は高齢であり [良好群 67歳 (中央値), 不良群 76歳, P=0.003]、既往歴を有する率が高く (良好群 25%, 不良群 71%, P=0.008)、発症から初診までの日数が短く [良好群 11日 (中央値), 不良群 6日, P=0.04]、FGは全ての時点で高かった。その他の因子には両群の差は無かった。

【結論】高齢GBSでは若年と比較して、発症時から重症度が高い例が多く、予後も有意に不良であり、やはり高齢はGBSの予後不良因子であった。また、高齢GBSの予後に影響する因子として、より高齢であること、なんらかの既往歴を有すること、発症から受診までの経過が短いこと、初診時・極期のFGが高いことが挙げられる。上記のような因子を有する例の予後は不良な可能性があり、速やかかつ積極的な治療開始と予後に関する説明が必要である。

P-036-5

GBS/MFSの病初期神経伝導検査におけるA波/repeater F波の意義

神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科  
○石井淳子, 十河正弥, 上田哲大, 藤原 悟, 村瀬 翔, 河野智之, 吉村 元, 星 拓, 藤堂謙一, 川本未知, 幸原伸夫

【目的】Guillain-Barré症候群 (GBS), Miller Fisher症候群 (MFS) において、初回の神経伝導検査 (NCS) では病型の鑑別が困難であることが多い。A波/repeater F波 (A/rF)はCIPDなどの脱髄症で高頻度にみられる異常である。そこで初回NCSでのA/rFが最終病型の予測因子として役立つかどうかを検討した。【方法】2001年1月から2013年12月の13年間に当院に入院した初発のGBS/MFS/BBE全95例のうち、NCSを施行した93例について初回NCSの正中、尺骨、脛骨、腓腓神経での異常を検討した。内訳はGBS 56例 (男性31例, 女性25例, 平均42.2歳)、MFS/BBE 37例 (男性25例, 女性12例, 平均42.8歳)であった。なお古典的MFSとBickerstaff脳幹脳炎 (BBE)はMFS/BBEとして一併とし、軽度の筋力低下を合併したものをこの群に含めた。【結果】発症から初回検査までの平均日数はGBS群 8.7日, MFS/BBE群 5.9日であった。GBS群では56例全例に、MFS/BBE群でも37例中32例 (86%)にNCSで何らかの異常を認めた。GBS群は、初回検査でHaddenの基準で脱髄型28例 (50%)、軸索型1例 (2%)、正常・分類困難27例 (48%)に分類されたが、当科での最終診断では脱髄型29例 (52%)、軸索型12例 (21%)、分類困難15例 (27%)となった。GBS群を最終診断で上記3群に分け、初回検査におけるA/rFの出現頻度を比較すると、1神経以上においてA/rFを認めたものは脱髄型21例 (75%)、軸索型2例 (18%)、分類困難5例 (33%)であり脱髄型では有意にA/rF頻度が高かった (p<0.01)。逆にA/rFの出現があったもののうち75%が脱髄型、7%が軸索型、18%が分類不能であった。以上からA/rFは軸索型と脱髄型を鑑別する有用な指標と考えた。またMFS/BBEでは8例 (5.9%)でA/rFを認めており本症での脱髄の存在を示唆していると思われる。【結論】初回神経伝導検査におけるA/rF波は脱髄の良い指標になりうる。

P-036-6

脱髄型と軸索型いずれの基準も満たさないGBSにおける神経伝導検査所見の経時的変化

大阪医科大学内科学I (神経内科学)  
○細川隆史, 中嶋秀人, 塚原彰弘, 太田 真, 宇野田喜一, 山根一志, 石田志門, 木村文治

【目的】ギラン・バレー症候群 (GBS) は脱髄型と軸索型の2大病型に分類される。臨床史上その分類は神経伝導検査 (NCS) を用いて行われるが、近年、経時的にNCSを行うことの重要性が指摘されている。NCSでの異常が軽度で、脱髄型と軸索型いずれの診断基準も満たさない分類不能型において、NCS所見を経時的に検討した。【方法】対象は2005年1月から2013年12月までに当科に入院したGBS患者42例。発症早期 (発症14日以内)のNCSをもとにHoの診断基準を用いて分類。分類不能型の臨床所見、NCS所見の経時的変化について検討した。【結果】分類不能型は10例 (男性5例, 女性5例, 平均年齢42.4±20.8歳)、全例が発症より21日以内に自歩行可能と予後良好であった。発症早期のNCSでは、糖原病合併の1例を除き感覚神経障害を認めなかった。初回のNCSを施行してから14日以内にNCSを再検査されていた分類不能型は6例。初回と2回目の運動神経伝導検査間で比較したところ、遠位潜時が、正中神経 (p<0.05) と尺骨神経 (p<0.05) において初回より2回目まで有意に短く、脛骨神経においても有意ではなかったがその傾向がみられた。伝導速度、遠位刺激時における複合筋活動電位の振幅、持続時間は、すべての神経において初回と2回目の検査間で有意差を認めなかった。【結論】分類不能型において、発症早期の運動神経遠位潜時は、脱髄の基準を満たさないが軽度延長しており、その後急速に回復した可能性を示唆された。軸索型の一病型である機能的可逆的伝導障害型では、臨床において早期回復すること、NCSにおいて感覚神経障害をきたさないこと、運動神経遠位潜時が発症早期に延長し時に脱髄の基準を満たすがその後急速に正常化することなどが、その特徴として報告されている。今回の研究により、分類不能型は機能的可逆的伝導障害型と共通の病態を有する可能性が示唆された。

P-037-1

癌患者における腓骨神経麻痺24例の臨床的検討

静岡県立静岡がんセンター 神経内科  
○福田博之

目的:癌患者では体重減少によって腓骨等周囲の筋肉や皮下組織が薄くなるため、腓骨頭での腓骨神経の圧迫が起こりやすい。腓骨神経麻痺を生じた癌患者の臨床像を検討することで、今後の癌患者における腓骨神経麻痺の発生を予防・減少させる。

方法:2002年9月から2014年8月までの12年間に診療を行った腓骨神経麻痺患者24例 (10:83歳, 男性20例, 女性4例)について検討を行った。

結果:消化器系の癌患者が15例でこのうち腓骨麻痺患者が6名と最も多かった。手術と関係なく発症した19例は全例が運動障害優位で、17例は一側性、2例は両側性であった。9例で足を組む習慣、8例で側臥位の習慣があった。記載のあった17例の平均の体重減少は11.1kg (最低3kg最高30kg)であった。一方、全身麻酔下の手術直後に発症した5例のうち2例が両側性で、3例が感覚障害優位であった。

結論:癌患者への適切な栄養補給と、腓骨頭が圧迫を受けないような生活指導が重要である。手術直後発症の腓骨神経麻痺は感覚優位で両側に生じる傾向があり、手術と無関係に発症した腓骨神経麻痺とは圧迫の機序が異なると思われる。下肢静脈血栓予防のための間欠的空気圧迫法や弾性ストッキングが原因になっている可能性が示唆された。

P-037-2

POEMS症候群の末梢神経障害の病態:軸索機能検査と超音波検査による検討

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, 関口 緑, 岩井雄太, 渡辺慶介, 磯瀬沙希里, 大森茂樹, 別府美奈子, 桑原 聡

【目的】POEMS症候群は脱髄性ニューロパチーを中核症状として多彩な臓器病変を伴う全身性疾患であるが、ニューロパチーの病態機序はまだ不明の点も多い。軸索機能検査と超音波検査の組み合わせにより、生理学的および形態学的観点からの評価を行い、POEMS症候群の末梢神経障害の病態について検討を試みる。

【方法】対象はPOEMS症候群33例 (平均年齢55才, 男性26例)、正常対照86例 (平均年齢57才, 男性47例)とした。コンピュータ制御軸索機能検査システムを用いて、正中神経手首部の運動神経軸索特性を評価した。超音波検査は手首・前腕・肘部で正中神経の横断面積を計測した。POEMS症候群9例では、治療後の軸索機能検査・超音波検査の評価も行った。

【結果】POEMS症候群は正常対照と比較し有意に、Threshold electrotonus (TE)法でのfunning-out, Recovery cycle (RC)での下方向移動, Current-threshold relationship (IVp)での内向き較正電流低下等が加わり、軸索特性の変化が生じている可能性がある。また、超音波検査では計測部位のいずれにおいても、正常対照と比較し横断面積の有意な増大を認めた。治療後の評価では、神経伝導速度の有意な改善は認めなかったものの、上記のRC・TE・IVpの各パラメーターの正常化方向への有意な変化、並びに手首・肘部の正中神経横断面積の有意な減少を認めた。また、横断面積と神経伝導速度の改善の程度は有意な正の相関を認めた。

【結論】上記所見より、POEMS症候群の末梢神経障害では、脱髄による髄鞘抵抗の減少に加え、浮腫による軸索K電流低下等が加わり、軸索特性の変化が生じている可能性がある。治療による断面積の減少から浮腫の改善が推測され、伝導速度改善の程度と相関したことから、浮腫が軸索機能に直接影響することも示唆された。軸索機能検査と超音波検査の組み合わせは、今後種々のニューロパチーの病態研究に応用できる可能性がある。

P-037-3

抗ganglionic acetylcholine receptor抗体陽性AAGの臨床的多様性について

<sup>1</sup>和歌山県立医科大学 神経内科, <sup>2</sup>長崎川棚医療センター・西九州脳神経センター 神経研究部, <sup>3</sup>長崎川棚医療センター・西九州脳神経センター 神経内科  
○中山宜昭<sup>1</sup>, 高橋麻衣子<sup>1</sup>, 綾木 孝<sup>1</sup>, 村田顕也<sup>1</sup>, 中根俊成<sup>2</sup>, 樋口 理<sup>2</sup>, 松尾秀徳<sup>3</sup>, 伊東秀文<sup>1</sup>

【目的】抗ganglionic acetylcholine receptor (gAChR)抗体陽性Autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG)の臨床的特徴を明らかにする。

【方法】当科で経験した抗gAChR抗体陽性AAG患者4名(男性3名, 女性1名, 平均60.8歳)を対象に診療録を用いた後向き検討を行った。

【結果】臨床症状:2症例(A, B)は起立性低血圧を主症状とし、広範囲にわたる自律神経症状(排尿障害, 消化管機能障害, 発汗障害)と認知機能障害を併発していた。他の2症例は、慢性偽性腸閉塞(症例C)、無汗症(症例D)が主症状であり、その他の自律神経症状は、各種自律神経機能検査でも確認できなかった。

臨床経過:症状が緩徐に出現し進行した症例(症例A, C)と、亜急性な経過を示した症例(症例B, D)があったが、両者間で自律神経機能の障害の程度と範囲に一定の傾向は認めなかった。

治療:免疫治療を3症例(A, B, C)で施行した。発症から治療開始までの期間が6ヶ月であった1例(症例B)は、治療後失神が消失したが、経過が5年である2例(症例A, C)はいずれも改善の程度が乏しく、早期の治療開始の重要性が示唆された。また、起立性低血圧は改善が認められたが、排尿障害は治療効果に乏しく、免疫治療への反応性が臨床症状により異なる可能性が示唆された。

その他:認知機能障害を2症例(症例A, B)で認めたが、いずれも脳血流SPECTにて頭頂葉、後頭葉の血流低下が認められた。本疾患における中脳性アセチルコリン系ニューロンへの関与も疑われた。【結論】抗gAChR抗体陽性AAGの臨床像は、①単独の自律神経機能障害を呈する症例 ②広範囲な自律神経障害に加え認知機能障害を併発する症例まで多様であった。早期の治療介入により良好な予後も期待でき、原因不明の自律神経障害の症例では積極的に本症を疑い、積極的に加療することが重要である。

P-037-4

## POEMS症候群における表皮内神経線維密度

<sup>1</sup>名古屋大学大学院医学系研究科神経内科, <sup>2</sup>東名古屋病院神経内科  
○大山 健<sup>1</sup>, 橋本里奈<sup>1,2</sup>, 高橋美江<sup>1</sup>, 川頭祐一<sup>1</sup>, 飯島正博<sup>1</sup>, 小池春樹<sup>1</sup>, 祖父江元<sup>1</sup>

## 【目的】

POEMS症候群では、下肢優位の運動感覚障害を伴うニューロパチーを呈し、多数の症例にて自発痛、痛覚過敏の症状を認めることが特徴とされている。一方で、疼痛を伴うニューロパチーとしてsmall fiber neuropathyが知られており、皮膚生検にて表皮内無髄神経線維密度 (intraepidermal nerve fiber density; IENFD) の低下が確認できることが知られている。近年、さまざまなニューロパチーにおいてIENFDの低下が報告されているが、これまでのところPOEMS症候群におけるIENFDについてのまとまった報告はない。今回、その特徴を明らかにする目的で検討した。

## 【方法】

POEMS症候群9例 (年齢61±14歳, 男性5名, 女性4名) を対象にIENFDを測定し、臨床病理学的な特徴について検討した。正常コントロール5例でのIENFDの平均値±SDを正常範囲とし、正常群と低下群の二群を比較検討した。

## 【結果】

POEMS症候群9例のうち、5例ではIENFDが正常範囲内であったが、4例で低下を認めた。自発痛は正常群3例、低下群2例、痛覚過敏は正常群3例、低下群2例でみられたが、それぞれ二群間に有意な差は認めなかった。臓器腫大、M蛋白血症、皮膚病変の出現についても二群間に差はみられなかったが、低下群では耐糖能異常を多く認めた (正常群0例, 低下群3例) ( $p < 0.05$ )。腓腹神経生検での有髄線維数はIENFDと正の相関を認めた ( $r = 0.786, p < 0.05$ ) が、無髄線維数とIENFDとの相関はみられなかった。

## 【結論】

POEMS症候群ではIENFDの低下と痛みとの関連は認めなかった。IENFDは無髄C線維および有髄A $\alpha$ 線維の末端から構成され、その多くは無髄C線維由来と考えられる。IENFD低下群でも腓腹神経での無髄線維数は認めないことから、より末梢レベルでの無髄線維障害の可能性が疑われた。また耐糖能異常がIENFD低下群により多く出現していた。POEMS症候群のIENFDの低下は、合併する耐糖能異常により引き起こされている可能性も示唆された。

P-038-1

## 筋生検上神経原性変化を呈したリウマチ性多発筋痛症の臨床的検討

帝京大学ちば総合医療センター

○東田和博, 野村 誠, 尾野精一, 栗田 正

【目的】リウマチ性多発筋痛症 (PMR) では一般的には筋生検で特異的な所見が認められないとされている。我々は筋生検で神経原性変化を呈したPMRの2例を経験したので報告する。【結果】症例1は67歳女性。主訴は両側肩甲帯と四肢のこわばり、筋痛、筋力低下。現病歴は2012年12月中旬より両側の大腿部にこわばりと筋痛を認め、下旬からは両側の肩甲帯にも同様の症状を認めた。2013年1月より歩行困難となり、体重も減少したため精査加療目的で入院。入院時神経学的所見で上下肢の筋力低下 (MMT4肢5、下肢4)。血液検査では血沈1時間値52mmと亢進しており、一方各種自己抗体は陰性であった。左上腕二頭筋の筋生検で群集萎縮とタイプ2線維の萎縮を認めた。症例2は62歳男性。主訴は四肢近位部の筋痛。現病歴は2013年2月下旬より両側肩甲帯に筋痛とこわばり感、体重減少を認めた。徐々に症状が悪化したため4月上旬当科に入院。入院時神経学的所見では四肢近位部でMMT4~5程度筋力低下を認め、握力も右5kg、左2kgと低下していた。脳神経・感覚系では異常は認めず、深部腱反射も正常であった。検査所見では血沈1時間値で90mmと亢進がみられ、血糖204mg/dl, HbA1c7.6%と耐糖能の異常が見られた。各種自己抗体は陰性であった。左上腕二頭筋の筋生検では群集萎縮とタイプ2線維の萎縮がみられた。本2例ともステロイド治療が著効し、PMRの診断基準を満たしていた。【結論】本2例は筋生検上群集萎縮、タイプ2線維を呈しており神経原性変化と考えられた。PMRの筋生検所見に関する報告例を検討してみると、本邦では神経原性変化を呈した報告例はほとんどみられず、本2例はPMRの病態を考察する上で興味深い症例と考えられた。

P-038-2

## 神経痛性筋萎縮症4例の臨床経過と治療経過の検討

山口大学大学院医学系研究科 神経内科学

○太田怜子, 佐藤亮太, 大石真莉子, 前田敏彦, 清水文崇, 小笠原淳一, 尾本雅俊, 川井元晴, 古賀道明, 神田 隆

【目的】神経痛性筋萎縮症は通常、一側上肢の神経痛発作で急性に発症し、その後筋萎縮と筋力低下が出現する疾患であり、近年早期の診断と加療の有効性が指摘されている。この1年間当科で入院加療を行った、神経痛性筋萎縮症4例の臨床経過と電気生理学的検査を含む検査所見、治療経過について検討した。【方法】2013年10月から2014年7月にかけて、当科で入院加療を行った神経痛性筋萎縮症連続4例の特徴を比較検討した。年齢は18歳から69歳で、全例男性であった。【結果】2例は発症から1ヶ月以内に、それぞれ整形外科と脳神経外科からの紹介で当科を受診したが、残る2例は整形外科で頸椎症や橈骨神経麻痺と診断され加療されておりましたが、当初診察までに半年以上が経過していた。いずれも先行感染はなく、1例では経過を通して疼痛の訴えはなかった。罹患肢は右上肢と左上肢が2例ずつであり、2例で表在覚低下の訴えがあった。臨床症状と電気生理学的検査所見から推定された病変部位は、2例が中神経幹、1例が中神経幹、1例が下神経幹であった。脳脊髄液中の蛋白上昇はなく、脳神経叢MRIではいずれも明らかな異常所見はみられなかった。2例に免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) 単独、1例はIVIgとステロイド内服併用を施行した。発症から1ヶ月以内に治療を開始した2例では、治療開始後1ヶ月以内に症状の改善をみとめた。一方で発症から半年以上経過していた1例については、IVIgを反復しても明らかな症状の改善はみられなかった。【結論】神経痛性筋萎縮症に対するIVIgを含む免疫学的治療の有効性は確立しているが、治療の遅れにより罹患肢の機能障害を残す。一側上肢の疼痛あるいは腕神経叢症状をみた場合、本疾患を積極的に疑い、免疫学的治療を速やかに施行することが必須であるとともに、一般内科医や整形外科医への本症の啓発活動が重要である。

P-038-3

## 葉酸欠乏性ニューロパチーの臨床病理学的検討

<sup>1</sup>名古屋大学神経内科, <sup>2</sup>横浜市立大学神経内科・脳卒中科○小池春樹<sup>1</sup>, 高橋美江<sup>1</sup>, 大山 健<sup>1</sup>, 川頭祐一<sup>1</sup>, 飯島正博<sup>1</sup>, 土井 宏<sup>2</sup>, 田中章景<sup>2</sup>, 祖父江元<sup>1</sup>

## 【目的】葉酸欠乏性ニューロパチーの臨床病理学的特徴を明らかにする。【方法】

2006年から2013年までに神経生検を施行し、血清葉酸値が基準値以下であり、血中ビタミンB12値と血清ビタミンB12値が正常で、葉酸補充または食生活の改善によりニューロパチーの進行停止または改善がみられた葉酸欠乏性ニューロパチー18例 (男性14例, 女性4例, 62.9±15.7, mean±SD歳) の臨床症候, 末梢神経伝導検査所見, 腓腹神経病理所見等を検討した。【結果】初発症状は下肢のしびれが13例, 感覚性運動失調によると推測される歩行時のふらつきが4例, 下肢の脱力感が1例であり、緩徐進行性の経過を呈する例が多く、発症から生検までの期間は23.5±29.2ヶ月であった。11例は感覚障害に加えて運動障害を認めたが、7例は感覚障害のみを呈した。感覚障害は深部感覚優位の例が多く、立位保持が可能な16例のうち9例でRomberg徴候が陽性であった。末梢神経伝導検査では全例下肢優位の軸索障害型ニューロパチーの所見を呈した。腓腹神経では軽度の神経内鞘の浮腫と大径線維優位の神経線維脱落を認め、罹病期間の長かった3例では軸索再生像を認めた。大径有髄線維, 小径有髄線維, および無髄線維の密度はそれぞれ736±815, 1836±1601, 19715±9578本/mm<sup>2</sup>であり、神経とときほぐしでは軸索変性が41.6±33.5%, 脱髄/再髓鞘化は6.8±6.5%であった。【結論】ニューロパチー患者の中には葉酸の単独欠乏が原因の一群が存在し、緩徐進行性で深部感覚障害優位の軸索障害型ニューロパチーを呈することが明らかになった。ニューロパチーの鑑別診断における葉酸欠乏の重要性が示唆された。

P-038-4

## スモン長期経過症例における電気生理学的検査所見の検討

大津市民病院 神経内科

○廣田伸之, 藤井庸裕, 岩本久幸, 渡邊幸香, 山田真人, 布留川郁, 廣田真理

【目的】スモンでは発症後約50年を経た現在においても多くの患者が疼痛・運動障害などの後遺症に苦しんでいる。Poliomyelitisにおいては、幼小児期に感染して脊髄前角細胞を傷害した数十年後に、四肢の筋力低下を二次的に生じるポリオ後症候群が知られているが、スモンにおいても同様な現象が見られるかを検討した。【方法】対象はスモン患者7名 (男1名, 女6名), 年齢は56~88歳 (平均74.9歳), 発症後経過年数は45~58年 (平均47.9年)。全例で神経伝導検査として正中神経・尺骨神経のCMAP, F波, SNAP, 脛骨神経のCMAPとF波, 腓腹神経のSNAPを計測した。【結果】上肢の神経伝導検査については、1例で手根管症候群を認めた以外はほぼ正常であった。脛骨神経のCMAPでは5例で振幅が低下~消失。伝導速度は軽度低下していたが、誘発可能であった3例でのF波の潜伏時には1例のみが延長していた。腓腹神経のSNAPは4例で振幅が低下~消失していたが、伝導速度は正常~軽度低下であった。下肢では脛骨神経・腓腹神経とも軸索障害の所見を呈する症例があった。しかし、腓腹神経のSNAPの振幅の低下の程度は残存する感覚障害の程度に比べると軽微であった。【結論】スモンの末梢神経障害については既報告の内容とほぼ同様で、感覚障害の程度に比べても軽度である。central distal axonopathyとして説明される障害の様式は経過年数にかかわらず、ほぼ不変であるといえる。発症当初にスモンによる傷害が感覚神経に加わったとしても、後根神経節より遠位の軸索の機能に関しては加齢変化に与える影響は小さいものと考えられる。スモンにはポリオ後症候群に相当するような発症後の数十年して生じる二次的な増悪を惹起するような病態はないと考える。

P-039-1

## 神経内科で遭遇する副腎皮質機能低下症に認められる神経徴候、検査所見の検討

<sup>1</sup>筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター 水戸協同病院 神経内科, <sup>2</sup>筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター 水戸協同病院 総合診療科, <sup>3</sup>筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター 水戸協同病院 代謝内分泌科, <sup>4</sup>筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター 水戸協同病院 感染症科, <sup>5</sup>筑波大学神経内科, <sup>6</sup>常陸大宮市 美和診療所

○辻 浩史<sup>1</sup>, 五十野桃子<sup>2</sup>, 久野遙加<sup>2</sup>, 片山皓太<sup>2</sup>, 福嶋一剛<sup>2</sup>, 吉田聡哉<sup>2</sup>, 田 一秀<sup>2</sup>, 松本祐希子<sup>2</sup>, 城川泰司郎<sup>2</sup>, 加藤幹朗<sup>2</sup>, 熊谷 亮<sup>3</sup>, 古川祥子<sup>3</sup>, 藤原和哉<sup>4</sup>, 秋根 大<sup>6</sup>, 矢野晴美<sup>4</sup>, 小林裕幸<sup>2</sup>, 野牛宏晃<sup>3</sup>, 玉岡 晃<sup>5</sup>

【目的】副腎皮質機能低下症は早期治療が必要であるが、鑑別診断に特異的な症状に乏しく、神経内科には意識障害、抑うつなどの精神症状、歩行障害などで受診し、診断に難渋することがある。本研究では神経内科外来に受診した際の病歴、神経所見、検査所見から特徴点を見出し、副腎皮質機能低下症の早期診断につなげることを目的とする。【方法】初期診断とは異なり、その後、副腎皮質機能低下症と診断し得た3例(症例①39歳女性, 症例②72歳男性, 症例③65歳女性)を対象とする。各症例の臨床経過を報告し、神経徴候、検査所見から副腎皮質機能低下症と診断するに至った特徴的な所見を抽出する。【結果】症例①インフルエンザ罹患中に意識障害となり、インフルエンザ脳症の診断にて副腎皮質ステロイドパルス療法を行い、意識は改善した。退院後も高振幅徐波の脳波異常のため経過をみていたが、半年後感冒を契機に意識障害となった。その際に低血糖を認め、診断に至った。症例②数か月前より食欲不振が出現し、発熱、意識障害で入院。髄液検査より脳炎と診断した。抗菌薬、抗結核薬、副腎皮質ステロイドなどを投与し、髄液所見は改善したが、倦怠感、除菌困難、微熱が遷延し、好酸球増多を認めた。入院時の検査所見を見直したところHbA1c 41%、血糖値 56 mg/dlと低値であったことから診断に至った。症例③抑うつ気分、歩行障害のため受診した。当初は頸椎症、應用症候群と診断したが、詳細に診察すると副腎不全の古典的な症状である左右腰関節の屈曲拘縮を認めたことにより診断に至った。【結論】副腎皮質機能低下症では再発または遷延性の意識障害、脳波異常、関節の屈曲拘縮など、当初の診断では説明できない所見を認め、見過ごさないことが重要である。また副腎皮質ステロイドパルス療法で症状や検査所見がマスクされるため、注意する必要がある。

P-039-2

## ベタイン投与中のホモシスチン尿症患者に出現する可逆性白質変化の検討

<sup>1</sup>岐阜大学医学部附属病院 神経内科・老年内科, <sup>2</sup>岐阜大学医学部附属病院 小児病態学, <sup>3</sup>岐阜大学生命科学総合研究支援センター  
○安西将大<sup>1</sup>, 林 祐一<sup>1</sup>, 笹井英雄<sup>2</sup>, 下澤伸行<sup>3</sup>, 竹腰 顕<sup>1</sup>, 木村暁夫<sup>1</sup>, 深尾敏幸<sup>2</sup>, 大塚 貴<sup>1</sup>

【目的】ベタインによるホモシスチン尿症治療中に、可逆性白質変化を呈する症例を経験したため、既報告例と比較検討する。【方法】症例は20代男性。生後ホモシスチン尿症を発症し、小児科にて蛋白制限食、ベタイン内服にて治療を行っていた。3年前より独居をはじめ、アルバイトなどにより多忙で食生活が不安定となり、血中ホモシスチン値が上昇傾向にあった。X年5月頃より頭痛が出現し、6月に撮影した頭部MRIで広範囲に広がる白質高信号病変を認めた。頭痛以外に明らかな異常所見は認めなかった。血中メチオニン値 8.751 mg/dL, 血中ホモシスチン値 166.5 nmol/mLと高値を認めた。高メチオニン血症が白質病変の原因と考えられ、精査治療目的で入院となった。【結果】入院後、メチオニン除去ミルクおよび蛋白制限食による食事管理と、ベタインの一時的中止を行った。血中ホモシスチン値、血中メチオニン値は徐々に低下し、症状は改善した。頭部MRIの画像所見は徐々に改善を認め、11月時点でほぼ消退した。【結論】ホモシスチン尿症に対するベタイン投与にて可逆性白質変化を来した症例は、これまで2例報告されている。既報告2例はともに小児例であった。本邦では同様の報告はされていない。本例および既報告1例では蛋白制限の不徹底が原因と考えられた。ベタインは、ホモシスチンからメチオニンへの変換を促進することにより、ホモシスチンを低下させる。そのため、ベタイン治療を行うには蛋白制限食の徹底を行い、メチオニンの上昇を抑制することが必要となる。また、治療前および治療中の血中メチオニン値の推移を確認し、常にベタイン投与量や食事管理に注意すべきである。

P-039-3

## 糖代謝障害性脳症の3T MRIによる検討

<sup>1</sup>新宮市立医療センター 神経内科, <sup>2</sup>和歌山県立医科大学 神経内科  
○中谷公美<sup>1</sup>, 山口 宏<sup>1</sup>, 伊東秀文<sup>2</sup>

【目的】糖代謝障害性脳症は日常診療ではしばしば経験するが、糖代謝異常によってMR画像に変化が生じる機序は明らかではない。今回われわれは神経症候を呈した糖代謝異常患者2例を3T MRIを用いて検討した。【方法】症例1は70代男性。起床時からの意識障害で救急搬送された。症例2は60代男性。1週間前から左視野に幻視があり精査のため受診した。これらの症例に頭部MRI, MR Spectroscopy (MRS) を行った。【結果】症例1は昏睡状態であり、低血糖を認めた。頭部MRIで両側放線冠から内包後脚に拡散強調像 (DWI) で高信号、ADC mapで低信号を認めた。DWIで異常を呈した左放線冠と、異常信号のない右前頭葉白質を正常対照として関心領域 (ROI) を設定した MRSでは、いずれの領域も Cho/Cr, NAA/Crとも正常であり、細胞障害やエネルギー代謝異常は認めなかった。症例2は左同名半盲があり高血糖を認めた。頭部MRIでは右後頭葉白質にT2WI, FLAIRで低信号、皮質にDWIで高信号、ADC mapで低信号を認めた。右後頭葉白質と、正常対照として左後頭葉白質にROIを設定したMRSでは、右後頭葉白質でCho/Cr上昇、NAA/Cr低下を認め、細胞障害およびエネルギー代謝異常が示唆された。症例1では血糖値補正後意識障害は徐々に改善し、頭部MRIでの異常所見は後日消失した。症例2では血糖補正開始後速やかに幻視は消失し、頭部MRIおよびMRS所見は後日正常化していた。【結論】低血糖と高血糖では頭部MRI・MRS所見が異なっており、神経障害の機序が異なると考えられる。低血糖ではグルコース欠乏に伴う興奮性アミノ酸の過剰放出により細胞障害性浮腫が起こり、高血糖では低酸素性虚血状態によるフリーラジカルの蓄積や鉄沈着が起こるとされている。今回の2例で認められた画像所見は、これらの変化が生じていることを支持するものと考えられた。

P-039-4

## 肝硬変に伴う肝性脳症における急性期の脳MRI

<sup>1</sup>中野総合病院 神経内科, <sup>2</sup>中野総合病院 消化器内科  
○融 衆太<sup>1</sup>, 宮下彰子<sup>1</sup>, 齋藤利幸<sup>1</sup>, 笹栗弘貴<sup>1</sup>, 小林高義<sup>1</sup>, 藤原裕子<sup>2</sup>, 前 素直<sup>2</sup>, 山根道雄<sup>2</sup>, 入江徹也<sup>2</sup>

【目的】肝硬変に伴う肝性脳症の急性期における脳MRI所見。特にDWIでの異常所見の有無について調べた。【対象】肝硬変がベースにあり肝性脳症にて入院した患者10名。年齢57から85歳。9例が女性、1例が男性。【方法】肝性脳症患者の急性期に脳MRI (DWI, ADC, T1, T2, FLAIR) を、入院後数日以内に試行。基礎疾患、発症から症状がピークに達するまでの期間、肝性脳症の昏睡度分類、NH<sub>3</sub>値、予後などを比較した。【結果】基礎疾患はHCV陽性肝硬変4例、アルコール性肝硬変2例、原発性胆汁性肝硬変1例、特発性肝硬変3例。発症から症状がピークに達するまでの期間は1-5日、NH<sub>3</sub>値は87-333と高値。予後は全例で回復した。脳MRIのDWIでは、9例では異常信号は認めなかったが、1例において広範囲に両側皮質一皮質下に至る高信号病変を認めた。同部位はADCmapで低値となっており、GD造影効果は認めなかった。同症例は肝性脳症の昏睡度分類IVと最も重症例であった点が、他の例とは異なっていた。しかし、その他の因子に関しては他の例と明らかな差はなかった。その他、多くの例でT1強調画像において両側淡着球に高信号病変を認めた。【考察】肝性脳症における急性期の脳病理については、細胞毒性脳浮腫があると推測されている。より劇化する例ではこの変化が強く、脳MRIでも急性期変化を今回の例のようにとらえられた可能性を考えた。

P-040-1

## 呼称障害と書称障害をきたす病巣部位の違い

<sup>1</sup>静岡済生会総合病院 神経内科, <sup>2</sup>静岡済生会総合病院 リハビリテーション科  
○鈴木康弘<sup>1</sup>, 児島辰哉<sup>1</sup>, 高森元子<sup>1</sup>, 吉井 仁<sup>1</sup>, 竹原由美<sup>2</sup>, 杉山稔子<sup>2</sup>, 齋藤美穂<sup>2</sup>, 村松玉緒<sup>2</sup>

【目的】物品名を呼称する事と書く事 (書称) の障害をきたす大脳病巣部位に、違いがあるかを検討する。【方法】対象は左大脳皮質の脳血管障害による失語91例。男54女37例。年齢70.2 (35-90)歳。脳梗塞86, 脳出血5例。病巣部位はACA領域14, MCA領域73, PCA領域6例。1-2葉に局限した比較的小さな病巣の症例に限った。対象に2ヶ月以内に標準失語症検査 (SLTA) を行い、うち5. 呼称 19. 漢字単語の書字 20. かな単語の書字の3課題について「各課題の正答率-SLTA全項目の正答率」を検討対象とした。(失語の重症度を除くため。) 課題成績と病巣の関係については、Voxel-based lesion-symptom mapping (Bates et al. Nat Neurosci 2003) を行った。これはvoxel単位ごとに病巣のある患者群とない患者群の課題成績の統計的有意差を検討する手法である。分析ソフトはChris RordenのMRIcronを用いた。【結果】呼称の有意な障害は線上下付近に病巣がある患者で、かな書称の有意な障害は中心後回に病巣がある患者でみられた。漢字書称は大脳内側 (前・後大脳動脈領域) 病巣で成績が悪かった。【結論】呼称、漢字書称、かな書称の各能力には異なる脳部位が関与している事が示された。

P-040-2

## 視床梗塞後に発症した奇妙な発話障害

<sup>1</sup>あそか病院 神経内科, <sup>2</sup>あそか病院 リハビリテーション科  
○任 久美<sup>1</sup>, 山口大輔<sup>2</sup>

【目的】これまでの研究は視床が言語処理過程に関与している可能性を強く示唆している。言語処理における視床の役割について、一つの有力な説は、視床が発話の際の語彙選択の過程に大きく貢献しているというものである。この仮説を裏付ける臨床データはまだ不足している。我々はこの仮説を、視床に局限した梗塞発症後ほかの言語モダリティの障害に比べ自発話に著しい障害を認めた右利き症例で検証した。【方法】発症の5か月目の76歳患者を対象に、1) 認知、言語障害の評価、2) 発話の分析、3) 病変部位の同定、を行った。神経心理検査のバッテリーにはコグニスタットやWAIS-IIIの課題の一部、言語の評価にはWAB日本語版の一部も用いた。発話の評価は、①WAIS-IIIの知識課題、②WAIS-III理解課題、③総説明、の3課題で会話を録音を実施、文字に変換し分析した。病変部位はアトラスを用いて頭部MRI (1.5T) 軸状断DWI, T2画像所見から同定した。【結果】患者は見当識障害、注意障害、記憶力障害、遂行機能障害が顕著であった。作業記憶は保たれていた。言語評価では、流暢性は保たれ、復唱は良好であった。聴理解、呼称は軽度障害されており、前者より後者の障害の方が目立った。読み書きは割に保たれていた。発話については、文法に問題はなく語彙の障害が顕著であった。すべての課題で錯語が認められ、特に②や③のような説明を求められる課題では顕著であった。②では論点が置きかわっていることもあった。③では発話にかなり努力を要し、言い直しが多く、後半は意味が通らなくなった。病変は優位半球では主として前核、外側腹側核、正中中心核、束傍核、背内側核を巻き込んでいた。【結論】視床の傍正中から前方域の病変で選択的に発話の際の語彙の処理過程が損なわれることを示した。この障害は語彙の選択過程における障害であると考えた。この結果は上の仮説を支持する。

P-040-3

## 左中心前回皮質病変による発話障害

<sup>1</sup>大塚病院 内科 (神経内科), <sup>2</sup>牧田総合病院 神経内科  
○笠畑尚喜<sup>1,2</sup>

【目的】左中心前回皮質に局限した病変例の報告は調べた範囲ではOttomeyerらのみであり、aphemiaを呈したとしている。今回我々は、左中心前回皮質病変により発話障害をきたした2症例を経験したので報告する。【方法】左中心前回皮質病変を呈した2例のMRI所見、標準失語症検査 (SLTA) あるいはWestern Aphasia Battery (WAB) 所見を対比した。【結果】症例1: 69歳右利き男性。朝突然発話障害を呈した。発話障害のほか軽度の呼称障害と書字障害を認めた。症例2: 64歳右利き男性。肺炎で入院中に、何を聞いても「ハイ、ハイ」としか返事しなくなった。発話障害を含む失語症状に口舌顔面失行、右手の肢節運動失行を合併した。MRI所見: 症例1は左中心前回皮質の前方に中心前溝に沿った病変を認めた。症例2は左中心前回皮質の症例1よりもやや下方後に中心溝に沿った病変を認めた。発話障害の特徴: 症例1は主としてプロソディ障害を認めた (初期には substitution and inconsistency を主体とする articulation の障害も認めた)。症例2は軽度のプロソディ障害と中等度の articulation の障害を認め、distortion が主体であったが、automatic-voluntary dissociation 様の現象を伴っていた。症例1と症例2ではともに左中心前回皮質に病変が局限していると思われるにもかかわらず、発話障害の特徴は大きく異なっていた。【結論】左中心前回皮質に局限した病変でも発話障害を呈しうる。左中心前回皮質限局病変でも、さまざまな発話障害を呈する可能性があり、病変の解剖学的な局在と発話障害の特徴に関係がある可能性があると思われる。

P-040-4

## 進行性核上性麻痺における失語症状の検討

<sup>1</sup>金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）、<sup>2</sup>独立行政法人国立病院機構 医王病院、<sup>3</sup>金沢大学医薬保健研究域 保健学系  
○中野博人<sup>1</sup>、坂井健二<sup>1</sup>、島 啓介<sup>1</sup>、野崎一朗<sup>1</sup>、小野賢二郎<sup>1</sup>、石田千穂<sup>2</sup>、能登谷昌子<sup>3</sup>、山田正仁<sup>1</sup>

【目的】進行性核上性麻痺（PSP）では約10%で失語症を認め、非流暢で失文法や音韻性錯語がみられるとされているが、PSPにおける失語症の特徴に関する詳細な報告は少ない。臨床的にPSPと診断した症例における失語症の特徴を明らかにする。【方法】2000年1月から2014年11月までに入院評価した症例を対象とした。パーキンソンズを有し、大脳皮質基底核変性症の臨床診断基準を満たさず、姿勢反射障害が症状の主体であり、臨床的にPSPと診断した症例を抽出し、失語症についてその特徴を後ろ向きに検討した。【結果】62例（男性38例、女性24例、年齢68.2±10.6歳）がPSPと臨床診断され、1例（1.6%）は病理学的にPSPと確定診断された。剖検で確定診断された1例を含む6例（9.7%）（男性4例、女性2例、年齢67.5±5.4歳）で失語症が認められた。臨床診断された5例のうち、1例はNINDS-SPSPの臨床診断基準のprobableを満たした。3例はpossibleを満たしたが、1例はpossibleにも該当しなかった。4例は発語障害が初発症状であった。全例で書字障害が認められ、錯書を伴っていた。また、2例で失文法がみられた。標準失語症検査は3例で施行されており、2例で短文の書き取りが不良であった。1例で書字の語想起障害を認めたが、漢字・仮名に差はなかった。自発言語は1例で復唱が不良であった以外は保たれていた。言語理解および読字は3例とも良好であった。FDG-PETや脳血流SPECTでは、4例で前頭葉の代謝または血流低下が認められた。【結論】PSPの約10%で失語症があり、発語障害および錯書を認めた。

P-040-5

## 一次感覚野に病変を有する手の立体覚障害と拙劣症の検討

<sup>1</sup>洛和会音羽病院 リハビリテーション科、<sup>2</sup>洛和会音羽病院 神経内科  
○田中 尚<sup>1</sup>、山田真弓<sup>2</sup>、濱谷美緒<sup>2</sup>、宇佐美清英<sup>2</sup>、木下智晴<sup>2</sup>、小澤恭子<sup>2</sup>、猪野正志<sup>2</sup>、中村重信<sup>2</sup>

【目的】我々は、手の一次感覚野である中心後回を含む病変を有する患者において、立体覚と客体に対する運動拙劣症を検討した。【方法】脳血管障害の急性期リハビリテーションを行った患者で、MRIにて手の一次感覚野である中心後回に病変を有し、重度の失語や認知症がなく、麻痺や要素的知覚障害が軽微な9例（男性6人、女性3人、平均年齢57.7±17.1歳）を対象とした。立体覚と物品認知は、5つの立体模型および物品を視覚的に提示した後に、被検者の健側/患側の手に置いて触覚呼称させるマッチング課題とした。5施行の内、10秒以内に2個以上判別できないものを、立体覚障害、物品認知障害とした。客体に対する運動拙劣症は、布をめくる、手袋を脱着するといった物品操作を指示し、開眼時よりも閉眼で拙劣になる場合を拙劣症ありと判定した。【結果】MRIでは、左病変6例、右病変3例で、全例脳梗塞であった。9例全例で対側に手の立体覚障害を認め、拙劣症を伴っていた。8例では物品認知障害も認めた。患側の正答率は、立体覚20%、物品認知31%、健側はいずれも100%で、統計学的に有意差を認めた(p<0.01)。立体覚障害と物品認知障害の正答率には有意差はなかった。【考察】立体覚、物品認知の障害、拙劣症は、触覚失認(tactile agnosia)や触覚失行(tactile apraxia)に相当すると考えられた。立体覚障害を認めるが物品認知が良好であった1例は、中心後回の手領域の部分の内側病変であった。物品のマッチング課題は、模型よりも正答率が高い傾向もあったが、有意差はなかった。物品の重さや大きさが物品認知のヒントになっている可能性も考えられた。【結論】手の一次感覚野の病変では、手の立体覚障害および客体に対する運動拙劣症を呈する可能性が示唆された。これらの診断方法を確立し、詳細な責任病巣を同定するためには、さらなる検討が必要であるとと考えられた。

P-041-1

## 失音楽と病巣の関連について

<sup>1</sup>都立神経病院 脳神経内科、<sup>2</sup>永生病院、<sup>3</sup>がん・感染症センター都立駒込病院 脳神経内科  
○角南陽子<sup>1</sup>、板東充秋<sup>1</sup>、長嶺聖史<sup>1</sup>、黒田昌寿<sup>2</sup>、田中こずえ<sup>3</sup>、飛澤晋介<sup>1</sup>、菅谷慶三<sup>1</sup>、磯崎英治<sup>1</sup>

【目的】失音楽を呈した4症例をもとに、音楽の脳内過程について検討する。【方法】症例1は右利き女性。会話の遅さから3年で鏡像に進行。発語は非流暢で失文法的、音韻性錯語を認め、書字障害や聴理解障害はなかった。歌唱でピッチは単調となり表出性音楽障害を認めた。受容性音楽障害はなかった。右中心部に脳血流低下あり、進行性交叉性純粋音聴と表出性失音楽の合併と診断。症例2は両利き女性。発語困難と右片麻痺で入院。左Broca領弁蓋部、島後皮質、上側頭回後部、線路上に急性期脳梗塞を認めた。Wernicke失語、音楽性失認、音楽性失音、童謡やリズムの弁別障害を認めた（受容性失音楽）。表出性音楽障害はなかった。症例3は右利き男性。癡癡、意識障害で入院。左ヘルム回に病変を認めた。発語は非流暢で聴理解障害、音韻性錯語、書字障害があった。幻聴、環境音失認、童謡既知感の障害がみられ（受容性失音楽）、メロディー想起障害やピッチ・リズムの再生障害（表出性音楽障害）も認めた。急性期に純音聴力低下があるがその後回復しており、全般的聴覚失認と考えた。症例4は右利き女性。発語困難で入院し、両側前頭葉に急性期脳梗塞を認めた。Wernicke失語、言語的プロソディーの表出障害、純音聴力は40dB(四分法)と軽度低下しているが、語音聴力の低下や環境音の同定障害と童謡の弁別障害があり、受容性音楽障害を含む聴覚的認知障害の関与の可能性が示唆された。歌唱は重度に障害され、ピッチやリズムの再生も困難であった（表出性音楽障害）。【結果】表出性音楽障害がみられ（受容性音楽障害を伴わずに）起こることがある。リズム優位の受容性失音楽であっても表出性音楽障害がないことがある。従って両者に二重の解離がみられる。ただし、受容性と表出性音楽障害の合併例に内的関連がないか検討を要する。また、受容性音楽障害と他の聴覚的認知障害との関係も検討を要する。さらに、一側性の表出性または受容性音楽障害は、個性化の異常が関与している可能性がある。

P-041-2

## Lateral occipital complexと変形視

<sup>1</sup>汐田総合病院 神経内科、<sup>2</sup>千葉県立保健医療大学 リハビリテーション学科  
○菊池雷太<sup>1</sup>、高橋伸佳<sup>2</sup>

【目的】変形視とは、視覚対象の輪郭・大きさ・色・距離感などが変容して見える特異な症状である。病態としては視覚の錯覚（錯視）、視知覚障害などの説があるが、未だ確立されていない。今回、我々は脳梗塞により変形視を呈した2症例を経験し、その症候、病巣、病態機序について検討した。【方法】脳梗塞により変形視を呈した2症例（症例1：59歳男性、右利き、症例2：62歳男性、右利き）について、①変形視の詳細、②頭部MRI所見を検討した。【結果】①変形視の詳細：症例1は注視した対象（人や物）の向かって左側が小さくゆがんで見えた。自身の左手を見た際、環指・小指が小さく細く見えた。また、複数の人を見た際、向かって左側の人々が小さく細く見え、時計は左側がゆがんで見えた。奥行きは浅く見え、テレビ画面内の女性アナウンサーの右胸が平らに見えた。症例2は注視した対象（人や物）の向かって左側が左方ほど次第に小さく見えた。鏡に写った自分の顔の右眼がゆがんで見えた。いずれも背景は正常であった。②頭部MRI所見：症例1は右後頭葉外側部（Brodmann 19野）から角回にかけての領域に、症例2は右後頭葉外側部に病変を認めた。2症例に共通する病巣は右後頭葉外側部であった。【考察】2症例に共通する病巣はlateral occipital complex（LOC）に一致する。LOCは意識下の形態的視覚情報を処理していると考えられており、同部の障害によって、注視した対象の変形視が生じたものと思われる。

P-041-3

## 筋強直性ジストロフィーにおける視覚認知障害の検討

<sup>1</sup>あきた病院 神経内科、<sup>2</sup>あきた病院 リハビリテーション科  
○和田千鶴<sup>1</sup>、田路智子<sup>2</sup>、加藤亜希子<sup>2</sup>、佐藤裕美<sup>2</sup>、畠山知<sup>1</sup>、小原謙二<sup>1</sup>、阿部エリカ<sup>1</sup>、小林道雄<sup>1</sup>、豊島 至<sup>1</sup>

【目的】筋強直性ジストロフィー（以下MyD）では、自閉症スペクトラム障害、知的機能低下、病識の乏しさなどに加え、構成障害、視空間認知障害の報告が散見される。我々のpreliminary studyでは、Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version（以下ADAS-jcog）の図形の模写課題にて、長方形の重なりを四角形の組み合わせで描く特徴的な結果が得られた。構成障害は視覚認知機能が大きく関与しており、さらに標準高次視覚検査（以下VPTA）と追加課題を行きMyDの視覚認知機能について検討した。【方法】MyD患者11名（先天性を除くType1患者、男性6名、女性5名、平均年齢52.7歳）に対し、ADAS-jcog、VPTAを実施した。追加課題として、使用頻度の高いコップ・箱の自発画と模写（透過図・非透過図）を実施した。【結果】ADAS-jcogで成績低下を示した項目は、単語再生、構成行為、観念運動であった。VPTAでは、線分の傾き、錯綜図、図形の模写で成績が低下していた。線分の2等分課題では10%以内のずれにとどまっていた。描写課題の自発画は概ね描写可能であった。図形の模写と自発画で結果に乖離が見られたため、追加課題を実施した結果、コップ・箱共に横から見た平面図で描くパターンが数例あった。箱は透過図と非透過図で成績差がみられ、透過図でより成績が悪かった。【結論】線分2等分と線分抹消課題の結果から、視覚認知障害の原因として視野異常や半側空間無視は考えにくかった。描画課題において、自発画では、人の顔、コップ、箱等、自己の内部でイメージしやすい物は描くことが可能であった。幾何学的図形は自発画・模写共に成績が低下しており、複雑な幾何学的図形においては非透過図よりも透過図で成績が低下した。その理由としては、形態的イメージの奥行き認知の障害、あるいは複雑な線図の要素的部分を把握し統合する能力の低下などが疑われた。

P-041-4

## 脳卒中急性期におけるアパシーの出現に及ぼす病変部位の影響

島根大学病院 神経内科  
○水原 亮、安部哲史、三瀧真悟、小野田慶一、小黑浩明、山口修平

【目的】脳卒中後のアパシーは血管性認知症の原因となる廃用症候群を引き起こすことが指摘されている。アパシーを早期に発見し治療に結び付けていくことは、リハビリ効果の促進や血管性認知症への進展予防のために重要である。今回、脳梗塞急性期における自発性の低下に対して、病変部位が影響するか否かについて後方的に検討した。【方法】対象は、2009年4月から2014年8月までに当科に急性期脳梗塞で入院となった129例（平均年齢69.3±11.9歳、男性66%）である。脳卒中既往のある症例およびMMSEが23点以下の症例は対象から除外した。アパシーの程度に関して、発症から30日以内にやる気スコアで評価した。脳梗塞の部位についてはMRI拡散強調画像とT2強調画像を用いて、11の脳部位（線状体、視床、深部白質、前頭葉内側領域、前頭葉背外側領域、中心前回、側頭葉皮質、頭頂葉皮質、後頭葉皮質、脳幹、小脳）での急性期脳梗塞および無症候性脳梗塞の有無について判定した。脳梗塞病変の局在とアパシーのサブタイプである情動、認知、自己賦活の各々の要素との関連について、年齢・性別を統制して統計分析を行った。【結果】前頭葉内側部に病変を持つ例でアパシーが増加する傾向はあったものの、各病変部位間ではやる気スコアの得点に有意差は見られなかった。一方、前頭葉内側に病変のある例で、アパシーのサブタイプのうち情動関連アパシーが高度であった（p<0.001）。【結論】脳梗塞急性期において、前頭葉内側部の病変が情動関連アパシーの出現に関与する可能性が示唆された。

P-042-1

一般知能検査が低下し記憶検査が保たれた症例の検討

<sup>1</sup>都立神経病院 脳神経内科, <sup>2</sup>都立神経病院 精神科  
○板東充秋<sup>1</sup>, 飛澤晋介<sup>1</sup>, 磯崎英治<sup>1</sup>, 阪口優理<sup>2</sup>, 阪田真代<sup>2</sup>

【目的】一般知能が保たれ記憶の低下した状態は知られているが、一般知能が低下しても記憶の保たれた例は注目されていない。そのような例の存在は一般知能と記憶が独立して機能しうることを示す。また、一般知能の低下の責任部位も検討できるので、知能検査が低下し記憶検査が保たれた例を検索・検討した。

【方法】一般知能検査Raven's Coloured Progressive Matrices (以下RCPM)。言語性記憶検査Auditory Verbal Learning Test (以下AVLT)を用いた。RCPMは24未満を低下としAVLTはGeffen(1995)を参考に遅延再生数が7.7以上で遅延再生率0.8以上を正常とした。

【結果】右側頭葉梗塞1例、パーキンソン病2/26、ALS1/30、MSA1/16、PSP0/12、CBS2/13(右半球優位)が該当した。右側頭葉例は左無視を伴いWAIS-IIIの言語性IQは108。一方、CBSの1例ではWAIS-III下位検査の粗点が単語6、類似4、知識5で言語性IQ推定値は54。絵画完成の粗点は5。RCPMは視覚に依存するでの視覚障害を伴う例では一般知能を反映しない可能性がある。

しかし、WAIS-IIIの言語性IQ低下例では、このような説明はできず、記憶機能と一般知能は独立して機能しうると思われる。限局病変による一般知能の低下の機序仮説の一つであるangular gyrus syndromeから類推すると、画像的には部位がやや異なるが大脳皮質が広汎に障害され、かつ、言語関連領域と記憶関連領域が保たれている可能性がある。

【結論】知能検査が低下し記憶検査の保たれた例を検索・検討した。半側無視を伴う右側頭葉梗塞例の他、パーキンソン病、ALS、MSA、右優位のCBSなどの少数でみられた。

視覚障害を伴う例ではRCPMの成績は一般知能を反映しない可能性がある。しかし、それで説明できない例があり、記憶機能と一般知能が独立して機能しうることを示している。大脳皮質が広汎に障害され、かつ、言語関連領域と記憶関連領域が保たれると、このようなパターンを示す可能性がある。

P-042-2

脳主幹動脈狭窄を有する患者における認知機能の検討

<sup>1</sup>福西会病院, <sup>2</sup>福岡大学病院神経内科, <sup>3</sup>福岡大学病院脳神経外科, <sup>4</sup>同 リハビリテーション部  
○木村 聡<sup>1</sup>, 緒方利安<sup>2</sup>, 井上 亨<sup>3</sup>, 渡邊淳子<sup>4</sup>, 坪井義夫<sup>2</sup>

【目的】内頸動脈狭窄もしくは中大脳動脈狭窄患者を有する患者における認知機能について検討した。

【方法】2011年10月から2013年12月までに、当院脳神経センターに入院した、脳局所症候がなくCT-angiographyもしくは頸動脈エコーにて50%以上の内頸動脈または中大脳動脈狭窄を有する症例を前向き登録した。既に認知症と診断されている例は除外した。対象患者においてMontreal Cognitive Assessment (MoCA)による認知機能評価を行い、25点以下で日常生活動作の保たれている例を認知機能低下(CoI)群と定義した。MRIによる大脳白質病変に関してはFazekas分類を行い、微小出血の有無と分布を評価した。また、SPECTを用いて安静時脳血流量を測定した。これら画像所見に加え、認知機能に影響のあると思われる年齢、性別、教育歴、動脈硬化危険因子、狭窄度、検査から120日以内のTIA発症の有無、閉塞もしくは狭窄病変の位置などを調べた。そしてCoIの存在に関連する因子について、単変量・多変量解析を用いて検索した。

【結果】対象は176例(年齢69.9±8.2歳、男性134例、女性42例)で、頸動脈病変、中大脳動脈を有する症例がそれぞれ145例、29例であり、両方に病変を有した症例は2例だった。CoI群は136例で、多変量解析によるCoIと有意に関連があった因子は高齢(オッズ比1.085, p=0.011)、現在の飲酒習慣(オッズ比7.149, p=0.003)、患側の脳血流量の低下(オッズ比0.897, p=0.007)、Fazekas分類傍側脳室病変のgrading(オッズ比3.458, p=0.003)であった。性別や内頸動脈の病変であること、症候の有無とは関連していなかった。

【結論】内頸動脈狭窄もしくは中大脳動脈狭窄患者を有する患者における認知機能に関連している因子は年齢、現在の飲酒習慣、患側の脳血流量、傍側脳室白質病変の存在だった。

P-042-3

橋・中脳梗塞で注意障害・前頭葉機能障害・構成障害・アパシー・うつが生じうる

<sup>1</sup>東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野, <sup>2</sup>札幌医科大学医学部リハビリテーション医学講座, <sup>3</sup>武蔵野赤十字病院神経内科, <sup>4</sup>JTAとりで総合医療センター神経内科, <sup>5</sup>土浦協同病院神経内科, <sup>6</sup>国立精神・神経医療研究センター病院  
○沼沢祥行<sup>1</sup>, 服部高明<sup>2</sup>, 石合純夫<sup>2</sup>, 小林 輝<sup>4</sup>, 藤田恭平<sup>3</sup>, 八木洋輔<sup>1</sup>, 網野猛志<sup>3</sup>, 大津信一<sup>5</sup>, 町田 明<sup>5</sup>, 石原正一郎<sup>5</sup>, 鎌田智幸<sup>3</sup>, 富満弘之<sup>4</sup>, 新谷周三<sup>4</sup>, 小寺 実<sup>5</sup>, 石橋 哲<sup>1</sup>, 三條伸夫<sup>1</sup>, 水澤英洋<sup>1,6</sup>, 横田隆徳<sup>1</sup>

【目的】これまでに十分に検証されてこなかった橋・中脳梗塞における高次脳機能障害、精神症状の出現頻度、神経基盤を明らかにする。【方法】橋・中脳の初発急性期脳梗塞を発生し、明らかな認知症のない右手利きの15例(男女=11:4、年齢=65.2±5.3歳、MMSE-J 27.6±1.5点)を対象とし、注意障害を日本版ウェクスラー記憶検査(WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised)とWest Attention Rating Scale(MARS)日本語版で、前頭葉機能障害をWisconsin Card Sorting Test(WCST)と語流暢性検査で、半側空間無視を日本版BIT (Behavioural Inattention Test)行動性無視検査とADL面の評価で、アパシーをApathy Evaluation Scale Clinician Version(AESC-C)で、うつをMontgomery Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)で評価し、正常値のカットオフと比較した。各症例の病巣をMRI画像によって視覚的に評価した。【結果】注意障害に関して、WMS-Rでは検出できなかったが、観察行動評価の指標であるMARSでは11例(73.3%)が異常であった。6例(40%)が立方体模写において明らかな構成障害を呈した。前頭葉機能障害に関して、2例(13%)がWCSTにおいて、3例(20%)が語流暢性検査において異常だった。BITで半側空間無視を認めた症例はなかった。9例(60%)がアパシーを、8例(53%)がうつを呈し、病変がそれぞれ黒質、縫線核を含んでいると、症状が重い傾向があった。【結論】橋・中脳梗塞によって、注意障害、前頭葉機能障害、構成障害、アパシー、うつが生じうる。その発症機序として、大脳に広範に投射するセロトニンやドーパミンの神経核、橋核、大脳と小脳の連絡線維の障害が想定される。

P-042-4

ドーパミントランスporter密度は認知情動機能を反映するか

島根大学医学部内科学講座内科学第三  
○安部哲史, 伊藤芳恵, 稲垣論史, 来海壮志, 水原 亮, 濱田智津子, 中川知憲, 高吉宏幸, 門田勝彦, 三瀧真悟, 小野田慶一, 小黒浩明, 山口修平

【目的】ドーパミン神経系の機能低下により、運動障害のみならず、うつやアパシー(意欲障害)などの情動障害を合併することが知られている。今回、ドーパミン神経系の機能と情動機能および認知機能との関連を明らかにするために、<sup>123</sup>I-イオフルパン(ダットスキヤン®)を用いて測定したドーパミントランスporter (DAT)密度と神経心理学的検査の関連について検討した。

【方法】2014年5月から12月までの間、当科において<sup>123</sup>I-イオフルパンSPECT検査が施行され、検査1週間以内に認知機能検査を受けたパーキンソン病関連疾患34名(男性20名、女性14名、平均年齢72.0歳±8.4歳)を対象とした。神経心理学的検査として、長谷川式認知症スケール(HDS-R)、Mini-Mental State Examination(MMSE)、自己評価式うつ病スケール(SDS)、やる気スコア、前頭葉機能検査(FAB)を行った。<sup>123</sup>I-イオフルパンSPECT検査によって測定した線条体における特異的結合の定量指標: Specific Binding Ratio (SBR)と各神経心理学的検査の相関関係を調べた。

【結果】SBRは3.57±2.00、HDS-Rは22.9±6.4、MMSEは23.0±4.9、SDSは44.8±10.2、やる気スコア15.4±6.6であった。SBRとHDS-R(p=0.014)、MMSE(p=0.036)、SDS(p=0.034)、やる気スコア(p=0.009)との間でいずれも有意な相関関係を認められた。FABとの間には相関関係を認めなかった。

【結論】<sup>123</sup>I-イオフルパンSPECT検査はドーパミン神経系の機能を定量的に表しており、DAT密度は情動機能や認知機能に影響すると考えられた。今後は疾患別の検討が必要である。

P-042-5

虚血性大脳白質病変を有する患者における遂行機能と脳血流

<sup>1</sup>東京医科歯科大学 神経内科学分野, <sup>2</sup>中野江古田病院 内科  
○加藤陽久<sup>1</sup>, 長谷川明<sup>2</sup>, 関 美雪<sup>1</sup>, 井上 文<sup>1</sup>, 福田友里愛<sup>1</sup>, 齋藤晋子<sup>1</sup>, 小林万希子<sup>1</sup>, 赫 寛雄<sup>1</sup>, 相澤仁志<sup>1</sup>

【目的】虚血性大脳白質病変を有する患者における遂行機能と脳血流の関連を検討するためにWisconsin card sorting test (WCST)とTrail making test (TMT)を行い、脳血流を測定した。

【方法】当院外来通院中の慢性期虚血性大脳白質病変を有する右利き患者17例(男性8例・女性9例、69.0±2.6歳、Fazekasによる深部皮質下白質病変grade 1.6±0.9)を対象とした。神経心理検査はMMSEとWCST・TMTとを行い、認知症を発症していると考えられるMMSEが23点以下の症例は除外した。脳血流は<sup>123</sup>I-IMP-SPECTで測定し、Stereotactic extraction estimation analysisを用いて、Brodmann area (BA)ごとの関心領域内におけるコントロール群よりも低値の局所脳血流の部位の広がりや程度と神経心理検査の成績との相関を検討した。

【結果】WCSTの達成カテゴリ-数と脳血流とのあいだに有意な相関がみられた領域は、前頭前野や側頭葉、左前部帯状回などに広がっていた。前頭前野において相関がみられた領域は、右側ではBA8にとどまったが、左側ではBA8・9・11・44・45・46・47と広範に亘った。またTMT Part Aの成績と脳血流とのあいだに有意な相関がみられた領域は左前部帯状回をはじめとした領域となったが、前頭葉にはみられなかった。

【結論】WCSTは遂行機能を反映し、TMT Part Aは注意機能を反映すると考えられている。慢性期虚血性大脳白質病変を有する患者において、WCSTの成績は左前頭葉や側頭葉、左前部帯状回の脳血流と関連し、TMT Part Aの成績は左前部帯状回の脳血流と関連があることが示唆された。

P-043-1

青森県における多系統萎縮症診療の実態調査

青森県立中央病院 神経内科  
○今 智矢, 船水章央, 羽賀理恵, 宇津達哉, 西島春生, 新井 陽, 鈴木千恵子, 布村仁一, 馬場正之, 富山誠彦

【目的】我々はこれまで、青森県内におけるパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症の診療実態調査を行い、難病医療診療体制の整備の必要性を指摘してきた。平成25年度から青森県においても難病ネットワークが設立されたため、代表的な神経難病である多系統萎縮症患者でも同様の調査を行った。【方法】平成25年度に特定疾患認定の更新を受けた多系統萎縮症患者の臨床調査表記載データを集計および解析した。【結果】青森県の多系統萎縮症特定疾患認定更新患者は125名、平均年齢68.2歳、平均発症年齢61.4歳であり、男女比は1.2:1とやや男性に多かった。病型はオリブ橋小脳萎縮症が65%、線条体黒質変性症が26%、シャイ・ドレーガー症候群が9%、不明が1%であった。入院患者は32名(全体の26%)、そのうち53%が気管切開術後、34%が胃瘻造設後、28%が人工呼吸器管理下にあった。外来患者は92名(全体の74%)、うち施設入所しているのは9名(外来患者の10%)、往診を受けているのは9名(外来患者の10%)であった。生活状況では、93名(全体の74%)が介助を必要とし、入院患者の94%、外来患者の70%が介助を要していた。特に入院患者の72%、外来患者の34%が全面介助であった。青森県内での二次医療圏(青森地域、弘前地域、八戸地域、五所川原地域、土十三地域、むつ地域の6地域)別にみると、神経内科常勤医のいる青森・弘前・八戸地域では、99%が医療圏内で治療されていたのに対し、神経内科常勤医のいない他の3医療圏では医療圏内で治療されていたのは70%であった。【結論】多系統萎縮症患者は介護を要する患者の割合が高い。今後、より一層介護を要する患者を施設入所や在宅診療で診ていくことが求められると考えられるため、難病ネットワークを活用して神経内科非専門医も含めた病診・介護連携の推進が必要である。

P-043-2

## 障害者総合医療療育施設における難病患者利用実態

都立北療育医療センター 神経内科

○望月葉子, 竹内千仙, 近藤清香, 柴田直美

【目的】当院は障害者を支援するための医療療育施設で、内科病棟には障害者自立支援法・関係法令にもとづき、肢体不自由者・重症心身障害者（18歳までに重度知的障害および重度肢体不自由になった患者）のショートステイを受け入れており、難病患者を受け入れる事もある。平成25年施行の障害者総合支援法により障害者の範囲に難病等が入ることになり、今後当院でもさらに難病患者を受け入れる可能性がある。これまでの当院での難病患者受け入れ状況を検討し、今後の障害者施設における難病診療の方向性を明らかにする。【方法】平成23年度から25年度の内科病棟利用患者の入院記録と診療録から国・都道府県指定難病患者の診断、利用状況を検討した。【結果】平成23年度・24年度・25年度の入院患者数（平均在院日数）は、238（14）、208（11.5）、263（9.8）でそのうち指定難病患者は68（15.5）、61（9.5）、57（8.3）であり、難病患者は入院患者の26.5%、法改正前後で利用率は変わりはなかった。また、在院日数は他の患者と同様であった。小児期発症は14例で、脊髄小脳変性症5、結節性硬化症3、もやもや病2、その他4。成人発症例は10例で、脊髄小脳変性症4（うち3例は家族歴あり）、神経ペーチェット2、精神遅滞に合併した内分泌疾患1、その他3。重度知的障害例が20例（83%）、独歩可能例は2例（8%）、経管栄養・胃瘻例8例（33.3%）であった。在宅療養調整・介護休業目的が22例（92%）、精神遅滞患者に合併した潰瘍性大腸炎の治療目的が1例、合併した認知症診療目的が1例で、1人当たりの年間利用回数は平均4.1（1~12回）であった。【考察・結論】当院の難病患者は小児期発症例および家族歴のある例が多く、重度知的・運動障害例が多かった。入院目的は、在宅療養調整・介護休業で短期間、反復利用者が多く、在宅療養を継続する重症難病患者への支援に役立つかと考えられた。

P-043-3

## クロイツフェルト・ヤコブ病患者の医療連携に関する検討

<sup>1</sup>岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野, <sup>2</sup>岐阜大学医学部附属病院 医療連携センター

○林 祐一<sup>1</sup>, 堀田みゆき<sup>2</sup>, 安西将大<sup>1</sup>, 竹腰 顕<sup>1</sup>, 吉倉延亮<sup>1</sup>, 原田斉子<sup>1</sup>, 香村彰宏<sup>1</sup>, 木村暁夫<sup>1</sup>, 犬塚 貴<sup>1</sup>

【目的】クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）患者の医療連携に関する問題点を明らかにする。【方法】2006年から2014年までの9年間に当院に入院したCJD患者17名（入院のべ23回）の医療連携上の問題点と問題点をどう解決したかについて電子カルテを用いて後ろ向きに検討した。【結果】入院動機は、診断目的が17名（67.7±9.0歳、男性9名、女性8名）、合併症治療目的が5名、再診断目的が1名であった。うち当院で死亡した患者は2名であった。sCJDの典型例（急速進行型）は7例、sCJD緩徐進行型は3例、視床型（疑い例も含む）3例、V180I変異を伴うgCJDは4例であった。診断後の療養先は、自宅が9例、転院が7名、転院不能が1例であった。自宅退院した患者は緩徐進行型が多かった。かかりつけ医の選定は比較的容易であった。転院を要した患者10名のうち、転院を拒否される事案が5件、転院先の確保に1ヶ月以上かかる症例や転院不能例もあった。転院を拒否する理由として、医師、看護師など医療スタッフの感染に対する理解不足や受け入れ未経験で不安という意見がきかれた。感染対策マニュアルの送付により転院が可能となった症例が多く、それでも受け入れに不安のあった一部の施設に対しては、転院依頼先病院で医療スタッフ向けに出前講演会を開催した。開催した3例のうち2例が転院可能となった。【結語】急速進行型の症例では、診断後の転院先確保に難渋する例が多い、特定の精神科単科病院や療養型病院への転院ルートを構築した結果、転院不能は解消した。また、感染対策マニュアルの送付ならびに医療スタッフ向けに出前講演会の開催が医療スタッフの不安解消に有益であると考えた。一方で自宅退院の場合、かかりつけ医の選定は比較的容易であった。

P-043-4

## 高齢化地域の神経内科専門診療所における神経難病診療の現況

<sup>1</sup>微風会三次神経内科クリニック花の里, <sup>2</sup>徳島大学神経内科

○織田雅也<sup>1</sup>, 伊藤 聖<sup>1</sup>, 和泉唯信<sup>1,2</sup>

【目的】当院は高齢化・過疎化が進む山間地域に所在し、医療圏内（面積約2,000km<sup>2</sup>、人口10万人弱）で唯一、神経内科を専門科として標榜している。当院受診患者データをもとに、当地域における神経難病診療の現況を調査した。【方法】過去5年間で受診機会があった8,393例（女性4,869例、男性3,524例、年齢分布：5~102歳、平均年齢65.7±19.3歳・中央値71歳）のうち、神経内科領域の疾患は4,580例であった。認知症疾患が32.6%と最も多く、以下、頭痛（16.0%）、脳血管障害（13.1%）が続く。神経難病は359例（7.8%）であった。【結果】神経難病の内訳は、パーキンソン病関連疾患（分類困難のパーキンソン症候群含む）246例、筋萎縮性側索硬化症・運動ニューロン疾患 38例、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症 36例、多発性硬化症・視神経脊髄炎 20例、重症筋無力症 18例、ハンチントン病1例であった。他医からの紹介率が70.5%と高かった。例数の多かったパーキンソン病に関して、未治療状態での初診においてYahr分類で3度以上が半数近く見られた。【結論】神経難病診療に関する他医からの紹介率は高く、神経内科の専門性が発揮できている。パーキンソン病に関して比較的進行した時点での初診が少なくなく、より早期の段階での受診を促す啓発、地域の医療・福祉各機関との連携が必要である。

P-043-5

## 地域基幹病院における電子連携システムを用いた神経難病患者の在宅診療

<sup>1</sup>諏訪赤十字病院 神経内科, <sup>2</sup>信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, <sup>3</sup>信州大学医学部附属病院 難病診療センター, <sup>4</sup>信州大学医学部附属病院 総合遠隔診療室

○日根野晃代<sup>1,2</sup>, 中村昭則<sup>2,3</sup>, 木下通亨<sup>1</sup>, 安出卓司<sup>1</sup>, 宮崎大吾<sup>2,3</sup>, 滝沢正臣<sup>4</sup>, 池田修一<sup>2</sup>

【目的】神経難病患者診療は、神経内科専門医の不足、他科医師の敬遠、交通の利便性から特に進行期での在宅医療は困難な状況にある。地方では、神経難病の診断から急変時対応、在宅診療、終末期までを一病院で担うことも多く、業種間、施設間での連携不足から在宅療養の継続が困難となることが少なくない。今回、地域基幹病院において、神経難病診療にICTを利用した電子連携システムを導入し、その有用性と課題について検討した。【方法】2014年4月以降主に在宅療養を行っている筋萎縮性側索硬化症2名及び多系統萎縮症1名の患者と療養支援者に電子連携システムを導入し、利点及び問題点について検討した。【結果】患者、家族の他、当院から医師、病棟看護師、訪問看護師、リハビリテーション部、医療ソーシャルワーカーが、地域の他施設から訪問看護、ヘルパー、ケアマネージャーが参加した。また、大学病院の医師の支援を受けた。患者、家族は常に支援者と連絡を取り合える環境のため安心感を得られ、療養支援者も介護上の問題点を業種間で共有でき、心理的負担が軽減した。医師側も適時患者の状態を把握することができ、必要な検査や治療を効率的に行えた。また、発熱への対応や緊急入院の判断など関係者で情報を共有し、迅速に対応することができた。入退院時は病棟と在宅、施設間で情報交換を行うことで、スムーズな移行が可能となり、他施設への入院や入所について患者、家族が前向きに検討することができた。しかしながら、通信環境整備が必要であることや診療報酬外の業務となることから、施設、業種により受け入れや利用の頻度に差があった。【結論】電子連携システムは、神経難病患者を地域全体で支援していく中で非常に有用なツールである。今後の課題として、各施設の診療システムとの連携、幅広い広報と理解を深めることが必要である。

P-044-1

## 神経難病における在宅医療との関わりについて

<sup>1</sup>辻川ホームクリニック, <sup>2</sup>齋藤記念病院

○辻川昭仁<sup>1</sup>, 瀬田健博<sup>2</sup>, 五十川孝志<sup>2</sup>, 齋藤 卓<sup>2</sup>

【目的】神経難病における在宅医療は増加傾向にあり疾患をよく理解したうえで訪問診療、訪問看護、ケアプランの作成が必要である。さらに御本人、御家族の満足度も重要であり個別のオーダーメイド医療が中心となる。病態より症状が著明に改善する症例は少なく徐々に増悪することが多いため病院との密接な連携が必要である。また増悪時、自宅で診療を継続するか、連携病院に搬送するか判断に苦慮される場合がある。今回、苦慮した症例群を中心にどのような処置、治療が必要か判断基準など在宅診療医からみた神経難病について検討を行い今後における神経難病のケアについて役立てる。

【方法】脊髄小脳変性症、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病など7症例について往診、連携病院搬送例を中心にどのような病態で苦慮したか、さらに原因、治療成績などについて報告する。

【結果】神経難病17症例のうち1年間に臨時往診を行った回数はのべ28回、うち救急搬送を含め病院受診後入院となった症例は9名であった。往診の主訴は発熱15回と最も多くその他は呼吸苦、腹痛、体動困難、胃腸トラブル、窒息、陰部腫脹、皮膚炎などであった。入院となった症例は臍胸、腎盂腎炎、大腿骨頸部骨折、S状結腸軸捻転、肺炎、胆嚢炎、腰椎圧迫骨折、精巣軸捻転、低酸素血症であった。8例は治療後退院となり在宅医療を継続し、1例は人工呼吸器を導入され療養型病院へ入院となった。

【結論】近年在宅医療の需要は多く、根治困難である神経難病の症例は増加傾向にあり現状は神経内科以外の内科医師が主に在宅診療を行っている。今後のことも含め連携病院強化、神経内科医との交流などが在宅診療に必要と考える。

P-044-2

## 気管切開術を施行された神経難病患者における気管カニューレの位置の検討

岩手病院 神経内科

○高野里菜, 堅山真規, 千田圭二

【目的】気管切開術後の神経難病患者の気管カニューレの挿入位置の危険性について検討する。【方法】気管切開術を施行された状態で、当院に入院している神経難病患者14例（多系統萎縮症6例、脊髄小脳変性症1例、パーキンソン病1例、ハンチントン病1例、多発性硬化症2例、筋ジストロフィー2例、重症筋無力症1例）を対象とし、頸部CTにて挿入された気管カニューレと周囲の状態を確認した。【結果】14例中3例が前方の気管壁に接触し、2例が後方の気管壁に接触していた。うち1例は大動脈が高位に偏位しておりカニューレの後方に位置していた。【結論】画像で確認することなく日常的に気管カニューレ交換を繰り返しているが、気管の角度は個体差があるため先端が気管壁に接触している場合があり、画像での位置確認が必要である。

P-044-3

## 兵庫県における神経難病医療の現状の分析 (新法施行に向けて)

<sup>1</sup>兵庫県立尼崎病院 神経・脳脊中センター 神経内科, <sup>2</sup>兵庫県難病相談センター  
○野村有希<sup>1</sup>, 影山恭史<sup>1,2</sup>, 橋本由貴<sup>1</sup>, 足立 洋<sup>1</sup>, 大井和起<sup>1</sup>, 太田雅彦<sup>1</sup>,  
石原菜子<sup>1</sup>, 山田隆平<sup>1</sup>, 米田行宏<sup>1</sup>, 市川桂二<sup>1</sup>

【目的】兵庫県では平成14年より神経難病医療ネットワーク支援事業を開始し、医療体制の整備とベッド確保、教育研修を中核とする難病支援を行ってきた。平成26年からの「難病の患者に対する医療等に関する法律」の施行を受け、本県における神経難病医療の地域の課題を把握し、新法に即した今後の方向性を検討する。【方法】兵庫県の2次医療圏ごとの主要な神経難病の患者数・神経内科専門医数を人口比で抽出する。本ネットワークの拠点病院・専門診療科 (計17病院) と県内17保健所に神経難病医療に対するアンケートを実施する。難病に関する県や市町の事業の実施状況について調査する。【結果】①県全体ではパーキンソン関連疾患の患者数が著増。パーキンソン関連疾患、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の有病率は群部の高齢化地域で高い傾向にあった。さらにALSの気切人工呼吸器装着患者も郡部で高い傾向を認めた。②県の神経内科専門医総数は10年間で約1.5倍に増加したが、人口比・面積比とも全国平均以下であった。地域ごとにも人口比・面積比ともばらつきが大きい。郡部のみならず、一部の都市部でも低値であった。③神経難病医療ネットワークの拠点病院・専門協力病院は各医療圏に比較的、バランス良く配置されているが、多くの病院で人工呼吸器装着入院、レスパイト入院、意志伝達装置導入、神経内科専門医数などに課題がみられた。④在宅療養を支える事業の調査では在宅重症難病患者一時入院事業は本県では実施されておらず、重度障害者入院時コミュニケーション支援助成事業の実施実績は全県中市のみであった。【結論】人口の高齢化とともに増加をたどる神経難病患者を地域で支えるためには、新法のもとで、各地域の状況を把握しつつ、限られた県内の医療資源を有効に活用していく必要がある。保健所が中心となる難病対策地域協議会なども含めた新しいネットワークの構築が急務である。

P-044-4

## ビフィズス菌飲料を利用した脳卒中後長期臥床患者の易感染性抑制の試み

<sup>1</sup>大阪大学 神経内科, <sup>2</sup>篤友会 坂本病院, <sup>3</sup>弘前大学理学部, <sup>4</sup>国立病院機構榊根山病院神経内科  
○高田和城<sup>1</sup>, 中辻裕司<sup>1</sup>, 甲田 亨<sup>1</sup>, 奥野龍禎<sup>1</sup>, 鳥居克子<sup>2</sup>, 杉本知之<sup>3</sup>,  
坂本勇二郎<sup>2</sup>, 佐古田三郎<sup>1</sup>, 望月秀樹<sup>1</sup>

## 【目的】

わが国では長期臥床患者数が増加しており、原因疾患としては脳卒中が最も多い。長期臥床患者では免疫力低下が一因と考えられる易感染性からしばしば肺炎などの感染症を併発し、予後の悪化につながっている。本臨床研究の目的は動物およびヒトにおいて免疫調整作用を有することが知られているビフィズス菌を長期臥床患者が摂取することにより、腸管免疫を介した感染症の発症予防が可能か検証することである。

## 【方法】

対象は療養型病院に入院中の長期臥床状態にある脳卒中患者である。経管栄養開始後3週間以上経過しており、本臨床研究に同意された患者29人をランダムに2群に分け、4週間の観察期の後に投与群にビフィズス菌 *Bifidobacterium breve* (BBG-01) を1日1回経管栄養で投与を4週間行った。評価項目として投与群、コントロール群における発熱、発熱回数、投与前、投与後のCRP、 $\beta$ アミロイドなどの炎症マーカーについて検討した。BBG-01は株式会社から供与いただいた。

## 【結果】

BBG-01投与群においては投与前観察期間の発熱日数0.92日が投与後0.23日と減少傾向を認めた。投与群、コントロール群のBBG-01投与後2週間後の発熱日数を観察期後半2週間と比較すると発熱日数の減少は見られなかった。一方、発熱日数の減少傾向は見られたものの有意な差は認めなかった。また採血での炎症マーカーでは有意な差は見られなかった。

## 【結論】

BBG-01の投与により長期臥床患者における発熱日数を減少させる可能性があることが示されたが、今回の方法ではいずれも有意な差は認められなかった。今後より適切なデザインでの検証が必要である。

P-045-1

## 在宅人工呼吸器装着者の非常用電源等に関する調査について

静岡富士病院 神経内科  
○溝口功一, 山崎公也, 本間 豊

【目的】重症神経難病患者にとって、人工呼吸器等の電源確保は非常に重要で、公的援助は欠かせない。そのため、自治体の人工呼吸器装着患者数の把握状況と非常用電源に対する援助制度について調査し、今後の行政施策にいかすことを目的とした。【方法】2014年8月都道府県を対象に「在宅人工呼吸器装着者の非常用電源・外部バッテリー及び災害時の支援体制に関する調査」を行った。調査内容は各自体在住の在宅人工呼吸器装着患者数を把握状況と方法、人工呼吸器の外部バッテリー装着率、非常用電源に対する各自体の補助金制度の有無、災害時の難病患者の受入調整方法などについてである。【結果】42都道府県から回答が得られた。人工呼吸器装着者は、多くの自治体が全数を把握しておらず、特定疾患や小児慢性疾患などの申請を通して把握していた。約80%の自治体が人工呼吸器の外部バッテリーが医療保険内で装着可能であることを知っていたが、装着率はほとんどの自治体で把握できていなかった。患者が非常用電源を購入する際の自治体独自の補助金制度は5自治体で行われていた。一方、国庫からの補助金などを利用した制度を利用している自治体は、10自治体であった。3自治体では、今後、補助金等の制度化を検討予定であった。補助金以外の災害時の支援は、28自治体で行われ、そのうち、25自治体では災害時の自助促進のための啓蒙活動などが、10自治体では災害時個別支援計画と関連したものが行われていた。難病患者の災害時の医療施設への受入調整を、「難病医療拠点病院・協力病院で行う」、「難病対策担当部署で行う」、「保健所で行う」と想定している自治体が25%程度であった。【結論】今回の調査結果から、人工呼吸器装着者数の把握は不十分で、非常用電源等の補助制度も含め、自治体ごとに地域にあった自助促進のための対策が望まれる。

P-045-2

## 神経疾患療養者の在宅看取りを病理解剖を通して活かす試み—予備的研究—

<sup>1</sup>東京都医学総合研究所 脳病理形態研究室, <sup>2</sup>中野総合病院 神経内科, <sup>3</sup>さくらクリニック, <sup>4</sup>中村診療所, <sup>5</sup>東京医科歯科大学 包括病理, <sup>6</sup>中野総合病院 病理  
○内原俊記<sup>1</sup>, 融 衆太<sup>2</sup>, 佐藤志津子<sup>3</sup>, 中村洋一<sup>4</sup>, 小林高義<sup>2</sup>, 北川昌伸<sup>5</sup>, 廣川勝彦<sup>6</sup>

【目的と方法】神経疾患在宅療養者をも剖検対象とすることを本研究では実際に試み、在宅医、病理医にアンケートを行った。【結果】剖検や搬送に要する費用を支払う体制を整備し、研究期間中(2013年11月-2014年9月)運用した。この間、在宅療養後死亡した対象は9例で、終末期に入院した4例(ALS3例:中野総合病院, CBD1例:東京医科歯科大学)は入院先で剖検となった。在宅看取り5例のうち1例は異状なしの疑い、4例は剖検の承諾に至らなかった。1例に剖検の承諾が生前に得られた。在宅医32名中、在宅看取り~剖検3名、剖検について療養者や家族と議論した3名、承諾があったが体制なく見送った3名の経験があった。在宅死でも剖検できる可能性は15名は肯定するも、実現性は高くないと予想。病理医12名のうち外部の要請に応じ剖検を受け入れた5名 (内在宅死1名, 2名は無償)の経験があった。費用負担(9名)、倫理制度整備(8名)、在宅医の立ち会い(7名, 内2名は必須)が受け入れ条件とした。在宅死の剖検に反対は7名で医学情報不足、法に抵触する可能性、病理医不足が受入側の理由であった。【考察】本研究は神経疾患の在宅療養者の剖検システムを整備・運用した初めての試みである。末期入院4例は剖検できたが、在宅死の5例では剖検に至らず、院内死と異なる。剖検は在宅診療の範囲外とされてきたが、在宅医はその潜在的意義と可能性を自覚しながら、実現への困難も自覚する現状がある。今回の運用期間は11ヶ月と短く、その意義と可能性を家族と在宅医に浸透させるには不十分であった。費用を含めた体制の整備、法的問題の回避、剖検の承諾を得ていく手続き等を整備し在宅医の負担を軽減できれば、剖検も現実的な射程にはいる可能性がある。在宅医療の質の向上や、神経疾患の病態解明に貢献する試みとして継続、時間をかけて改良しつつ更に拡大できる可能性がある。

P-045-3

## 終末期にある筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の在宅看取りの成功要因と問題点の分析

<sup>1</sup>東京都立神経病院 脳神経内科, <sup>2</sup>東京都立神経病院 看護科, <sup>3</sup>東京都立神経病院 リハビリテーション科, <sup>4</sup>東京都立神経病院 地域療養支援室  
○木村英紀<sup>1</sup>, 清水俊夫<sup>1</sup>, 山崎寿洋<sup>1</sup>, 平井 健<sup>1,4</sup>, 新井玉南<sup>2</sup>, 小野崎香苗<sup>2</sup>,  
清水高史<sup>1</sup>, 福沢賀代子<sup>2</sup>, 本間武蔵<sup>3</sup>, 笠原良雄<sup>4</sup>, 川田明広<sup>1</sup>, 磯崎英治<sup>1</sup>

【目的】超高齢化社会の到来に伴い在宅療養や在宅看取りの推進が図られている。終末期の多くの患者が自宅にて最期を迎える時代となったが、まだその成功のための社会基盤も医療スキルも発展途上である。患患者の終末期ケアに対する取り組みは広く行われるようになったが、神経難病では進んでおらず、自宅で十分な緩和ケアを受け終末期を迎えるALS患者は少なく、その適応、方法、成功のための条件などは確立していない。そのため、ALS患者の在宅緩和ケア、在宅看取りの成功のための因子と問題点を検討することとした。一方、侵襲的人工呼吸療法(TPPV)を受けずに死亡した17症例で検討したところ、在宅で死亡した症例は自宅から当院までの距離が遠いという結果が得られた。この結果を検証することも目的とした。【方法】2011年から2013年に当院に入院したALS患者の中からTPPVを受けずに死亡した症例を抽出した。これらの症例について当院、在宅診療担当機関までの距離、在宅看取りの意向、その達成、発症年齢、死亡年齢、罹病期間、終末期緩和治療の内容などについて検討した。【結果】67症例 (男性31例, 女性36例) が抽出された。発症年齢は66.5±10.8(SD)歳, 死亡年齢は70.6±9.7歳, 罹病期間は52.9±40.7ヶ月であった。在宅看取りの意向と死亡した場所は、希望なく病院死が29例、希望なく在宅死が1例、希望あるも病院死が9例、希望し在宅死が28例であった。希望なく在宅死の1例を除いた3群間の比較では、発症年齢、死亡年齢、罹病期間、当院との距離、在宅診療担当機関までの距離、オピオイド使用、酸素投与については有意な差は見られなかった。しかし性別は希望し在宅死の群で女性が多い結果であった。(p=0.02) 【結論】女性で在宅看取りの意向がある症例が多い傾向が見られたが、今回の検討では在宅看取りの意向、その実現につながる要因は抽出できず、個々の症例における検討が必要であると考えられた。

P-045-4

## 全国在宅人工呼吸器装着者数調査継続への試み

<sup>1</sup>柳井医療センター, <sup>2</sup>静岡富士病院, <sup>3</sup>箱根病院, <sup>4</sup>新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野  
○宮地隆史<sup>1</sup>, 溝口功一<sup>2</sup>, 小森哲夫<sup>3</sup>, 西澤正豊<sup>4</sup>

【目的】筋萎縮性側索硬化症等により人工呼吸器装着下で在宅療養している患者は災害時にも医療を継続する必要があり災害対策においてその現状把握は重要である。昨年我々は都道府県別在宅人工呼吸器装着者数及び外部バッテリー装着率の現状を明らかにするために、「希少性難治性疾患患者に関する医療の向上及び患者支援のあり方に関する研究班災害対策プロジェクトチーム」からの依頼として人工呼吸器 (気管切開下陽圧人工呼吸: TPPV, 非侵襲的陽圧人工呼吸: NPPV) 取扱企業7社に対して個別に調査依頼を行った。今後を継続する必要があるその体制作りについて検討した。【方法】今年度は各企業個別に調査依頼するのではなく「日本医療機器工業会在宅人工呼吸小委員会」に対して「難病患者の支援体制に関する研究」班より、2014年7月1日時点での都道府県別在宅人工呼吸器装着者数および外部バッテリー装着率の調査を依頼した (2014年8月)。都道府県別の調査結果はデータを各企業から個別に筆頭演者宛に送り返すすべての数値を合算した後に公表することとした。【結果】当初の調査期限 (10月31日) では調査が困難との判断で小委員会にて調査期限を1ヶ月延期され、調査期限までに2社から調査結果が届いた。【考察・結論】昨年の我々の研究により本邦では在宅TPPV装着者4,521名、外部バッテリー装着率61.1% (都道府県別率: 最低5.3%, 最大91.3%)、在宅NPPV装着者10,453名であることが都道府県別の数として明らかになった。今回の調査方法はデータ回収率の低下が重要な課題となるが、企業への個別依頼から日本医療機器工業会宛に一括調査依頼を行うことにより継続してデータ提供を得る体制が得られるため非常に有用と考える。今後は研究班としての調査終了後も学会等が中心になりデータの収集、公表、有効活用する方法を検討すべきと思われる。

P-045-5

## 過疎化地域の神経内科診療における訪問看護・リハビリテーションの意義

新潟県立坂町病院 神経内科  
○新井亜希

【目的】近年、在宅医療が推進されているが、地域によって環境は大きく異なり、その実現は必ずしも容易ではない。過疎化地域における神経疾患患者の在宅療養の問題点とその解決の一助としての訪問看護・リハビリテーションの意義を検討する。【方法】平成21年4月1日から平成26年10月31日の間に神経内科外来で訪問看護・リハビリテーションの指示(新規、更新)を行った29例(男性15例、女性14例)について診療記録、介護保険主治医意見書、訪問看護指示書、訪問看護・リハビリテーション報告書を用いて、訪問看護・リハビリテーション開始時の症例の状態を横断的、後方視的に解析した。【結果】訪問看護・リハビリテーション開始時年齢の中央値は73歳。全体の45%(13例)は介護保険による給付、55%(16例)は特定疾患医療受給者で医療保険による給付であった。全体の59%(17例)が2人以下の世帯(単独世帯または2人世帯)であった。障害高齢者日常生活自立度に関しては全体の59%(17例)がA2以下(A1またはA2)、認知症高齢者日常生活自立度に関しては全体の48%(14例)がI以下(自立またはI)であった。全体の31%(9例)が訪問看護・リハビリテーション以外の支援・介入(通所サービスあるいは介護保険サービスそのもの)を拒否した。【結論】対象を神経疾患患者とした今回の報告に対応する公的統計データが無いため比較は難しい。対象の大部分が介護保険対象者に含まれるため介護保険事業に関する厚生労働省の統計データと比較すると、今回の報告では2人以下の世帯が多く、家庭の機能が脆弱であることが示唆された。その一方で家庭外からの支援・介入を拒否する症例も目立った。こういった社会的・文化的背景から生じる当地域の神経疾患患者の在宅療養の問題点を解決していく糸口として、訪問看護・リハビリテーションは重要な役割を果たしていることが示唆された。

P-046-1

## 未治療の若年神経疾患患者に関する社会的問題

都立神経病院 脳神経内科  
○廣 陽子, 長尾雅裕, 磯崎英治

【目的】青少年期に適切な治療を受けなかったために病状が悪化して問題行動をくり返し、社会的にドロップアウトした若年神経疾患患者の臨床的特徴を呈示し、神経疾患に関する社会的問題として検討する。

【症例1】男性。心疾患の手術歴があり、12歳でてんかんを初発したが、内服治療を自己中断し、家出をくり返した末にホームレスとして発見された。26歳でてんかん重積状態のため当科に入院し、22q11.2欠失症候群に伴う副甲状腺機能低下症および低カルシウム血症と診断。当科で治療継続する方針としたが、退院後の外来を受診せず、市職員が何度か外来予約を取り直してくれたが一度も受診せず音信不通になった。

【症例2】男性。20歳で多発性硬化症(MS)と診断を受けたが、当時は疾患修飾薬(DMT)が日本になく、治療法がなかったまま20年間治療で経過した。40歳で当科を初診したが、すでに認知機能障害や精神症状があり、説明と同意を遂行できず、家族に協力を要請したが断られ、DMTを導入できず。その後、MSの新薬発売や治療は相次いだ、同様の理由で治療に至らなかった。

【結論】若年神経疾患患者は、適切な診断や治療が行われなまま病状が悪化して問題行動をくり返すと、保護者と疎遠になり、たとえその後に治療法があるとわかって、社会的にドロップアウトした状態から抜け出すことができない。症例1では、少年期の内服自己中断や家出は22q11.2欠失症候群による発達障害の症状と考えられ、保護者がそれを単なる問題行動ではなく病的な状態と認識すれば医療を受けさせた可能性もある。問題行動をくり返す青少年に潜在する神経疾患を適切に診断、治療するために、神経疾患および神経内科医の存在を社会に啓発する活動を実施する必要があると考える。また、症例2のように現時点で治療法がない神経疾患と診断した若年患者に対して、将来、治療法が開発された際に適切に情報提供できる仕組みを構築する必要がある。

P-046-2

## 医療従事者におけるスモン風化の現状と対策-スモンアンケート調査を通じて-

佐賀中部病院 神経内科  
○雪竹基弘, 近藤めぐみ

【目的】全国的にスモン患者の高齢化が進み、医学的・社会的にも風化を実感する。しかし、スモンは薬害という面や、集中した調査研究によりクリオキノールを原因と特定できたことなど、医療関係者にとって医学史としても知っておくべき疾患である。

今回、年齢層・神経難病への知識が異なる医療従事者にスモンアンケート調査を施行し、スモン認識の現状を調査した。その結果を報告するとともに、スモンの風化防止のため講演/講義に積極的に「スモンの話し」を行う意義などを検討する。

【方法】対象は「希少難病に関する研修会」に参加した48名(A群)、地域中規模病院内科病棟の看護師25名(B群)と高等学校看護学科の神経難病講義を受講した73名(C群)。講義前にスモンに関するアンケートを行うとともに、「スモンの話し」を含む講義を行い、講義後にスモンに関する自由記載をお願いした。

【結果】「スモンという言葉を知っているか」に関し「よく知っている」はA群2名、B・C群0名(以下A,B,C順)。「少しは知っている」は16名、0名、0名。「聞いたことがある」22名、6名、5名。「全く知らない」は6名、19名、67名であった。スモンの原因を知っている者はA群のみで22名(B,C群は0名)、スモンの症状を知っている者は16名、0名、1名であった。スモンを知っている者は医療従事期間が長い傾向であった。ただし、スモン患者と接した事がある者はA群1名のみであった。

講義後の自由記載では、スモンに関する理解が増した等のコメントや、風化に関する事など多くの意見を得た。「祖父母に当時の話を聞いてみたい」などの記載もあり、スモンを実体験として話が聞けるぎりぎりの時期に入っている。

【結論】医療従事者をめざす世代にとって、スモンの実体験を聞けなくなる時期に入ってきている。法改正でスモンは法律上の難病から外れたが、今後も難病の講演などでスモンを扱うことは重要と考える。

P-046-3

## 筋萎縮性側索硬化症のケアに関する看護師の意識調査

1熊本再春荘病院 神経内科, 2熊本再春荘病院 看護部, 3熊本大学医学部神経内科

○上山秀嗣<sup>1</sup>, 西田泰斗<sup>1</sup>, 山根由美<sup>2</sup>, 橋本美佐代<sup>2</sup>, 今村重洋<sup>1</sup>, 安東由喜雄<sup>3</sup>

【目的】当院は平成21年に「ALSセンター」を開設し、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療とケアに積極的に取り組んでおり、患者数は年々増加している。一方で、看護師のマンパワー不足、人工呼吸器装着者を始めとした重症患者の増加、患者家族の過度の要求等により、看護師の肉体的精神的負担は増大し離職にもつながっている。ALS患者は常にケアを求めており、その最大の担い手が看護師であることは論を待たない。そこで、ALSのケアに関する看護師の認識を明らかにする目的にて、当院看護師に対してアンケート調査を行った。

【方法】対象は当院勤務中の全看護師295名である。方法は無記名方式にてALSケア経験の有無、胃腸造設や人工呼吸器装着の意志があるかといった13項目の選択方式のアンケート調査を行った。

【結果】回答があったのは292名(99%)で、ALSケアに携わった経験を有する者は66%であった。ALSケアに関心のある者は63%で、医療用麻薬の使用を知っている者は47%、完全閉じ込め状態に至る患者の割合を知っている者は45%と低かった。仮に自身がALSを発症した場合、胃腸造設を希望する者は17%、パイプ装着を希望する者は16%、気管切開・人工呼吸器装着を希望する者はわずか2%と低く、これらはALSケア経験の有無とは相関しなかった。

【結論】今回のアンケート調査より看護師のALSに関する基礎知識は不十分であり、大多数の看護師は人工呼吸器装着などの積極的治療を希望しないことが判明した。本結果は多職種連携診療チームによるALSケアの実践に際し、スタッフ教育や治療法選択等についての重要な示唆を与えるものと思われる。

P-046-4

## 侵襲的人工呼吸器装着を行わない筋萎縮性側索硬化症に対する緩和リハビリテーション

1国立病院機構 医大病院 緩和ケアサポートチーム, 2国立病院機構 医大病院 神経内科, 3国立病院機構 医大病院 内科, 4国立病院機構 医大病院 リハビリテーション科

○高橋和也<sup>1,2,4</sup>, 池田篤平<sup>1,2</sup>, 古本桂子<sup>1</sup>, 向出那緒美<sup>1</sup>, 村上婦美<sup>1</sup>, 吉田早苗<sup>1</sup>, 河嶋杏奈<sup>1</sup>, 丸山稔之<sup>1</sup>, 島 祥子<sup>1,4</sup>, 廣田智也<sup>1,4</sup>, 森田 綾<sup>1,4</sup>, 多田淑史<sup>1</sup>, 中本富美<sup>1</sup>, 駒井清暢<sup>2</sup>, 石田千穂<sup>2</sup>, 田上敦朗<sup>3</sup>, 本崎裕子<sup>2,4</sup>, 池田芳久<sup>2</sup>, 米田紗子<sup>1,4</sup>, 熊野文香<sup>1</sup>

【背景】緩和ケア対象患者における運動療法やマッサージなどのリハビリテーションはガイドラインに基づいて広く行われている。筋萎縮性側索硬化症患者などの神経難病患者で侵襲的人工呼吸器管理を望まない患者は、末期患者と同様の心理的身体的不安、呼吸苦、疼痛が強く緩和ケアの重要性が指摘されているが、神経難病患者の緩和ケアについてはモルヒネによる苦痛緩和の報告が多くリハビリテーションについての報告は少ない。【対象】2014年に神経難病緩和ケアサポートチームに依頼があり、侵襲的人工呼吸器装着の選択を行わなかった筋萎縮性側索硬化症患者6例に対するリハビリテーションを後方視的に検討した。【結果】6例中4例が非侵襲的人工呼吸器を装着していた。また2例で理学療法作業療法言語療法が処方されており3例で理学療法と作業療法、1例は理学療法のみであった。理学療法では、全例でポジショニング、マッサージ、可動域訓練、5例で呼吸理学療法が行われ、全例で看護師への指導、3例で家人への指導が行われていた。作業療法は全例で可動域訓練、マッサージが行われ、その他症例に合わせコミュニケーション方法の確立、関節嚥下訓練などが行われていた。食事に対する希望が強かった2例に対しては言語療法による直接嚥下訓練が行われていた。死亡退院された2例では、死後家人から聞き取り調査を行い入浴介助方法の指導、直接嚥下訓練、マッサージによる疼痛緩和・リラクゼーションの満足度が高かった。また、看護師への聞き取り調査では、療養士が積極的に看護師に指導を行うことで看護師の訪室回数が増えたという評価であった。【まとめ】神経難病の緩和ケアでは呼吸苦緩和と以外に入浴や食事摂取に対する要望が高かった。また、療養士が積極的に指導を行うことで看護師を含め訪室回数が増加し患者側の心理的満足度が高くなったと考えられた。

P-047-1

## 発症前遺伝子診断の際に必要なもの ～日本神経学会代議員アンケート結果より～

1東京医科歯科大学 遺伝子診療科, 2東京医科歯科大学 神経内科, 3国立精神・神経医療研究センター病院  
○吉田雅幸<sup>1</sup>, 桑名 仁<sup>1</sup>, 神田英一郎<sup>1</sup>, 藍 真澄<sup>1</sup>, 小笹由香<sup>1</sup>, 鈴木美和<sup>1</sup>, 二井菜保子<sup>1</sup>, 甲畑宏子<sup>1</sup>, 石川欽也<sup>2</sup>, 水澤英洋<sup>3</sup>

【目的と方法】遺伝子解析研究の進展によって、遺伝性神経難病の発症前遺伝子診断が可能となってきたが、その実施の是非については神経内科医でも議論がある。そこで、我が国における発症前遺伝子診断の現状把握と問題点の抽出を行うため、日本神経学会代議員296名に発症前遺伝子診断に関する質問紙を送付し、その結果を解析した。

【結果】270名から回答があり、66名(24%)が発端者親族の発症前遺伝子診断の経験があった。有経験医師は診断実施について賛成22.7%、反対13.6%、どちらともいえない63.6%であったが、未経験医師では賛成14.4%、反対38.3%、どちらともいえない47.3%であり、有意差があった。未経験医師および診断実施に対する医師は、「発症予防・治療可能性」「倫理審査委員会の承認」「社会的コンセンサス」を重視する傾向がみられた。経験医師および診断実施賛成医師では「本人の自発的意思」、「知る権利」、「施設側の体制」を重視していた。以上より、発症前診断の実施に関しては、従来から言われている通り、「発症予防・治療可能性」が疾患側の要素として重要であった。治療可能性が無い場合の診断実施には、「本人の自発的意思」の尊重は必須であると考えられるが、経験はあるが診断実施に反対の医師の「治療法がない疾患で発症前診断が陽性であった場合の対応が非常に困難」という意見は重く、サポート体制が不十分なことが発症前診断が施行されない医療者側の要因の一つである可能性が示唆された。

【結論】全国300名の専門医への調査によって神経難病発症前遺伝子診断の現状を明らかにした。特に、治療可能性の低い疾患での発症前診断の実施および陰性結果時の結果開示・経過観察には、「発症前遺伝子診断の実施体制」が重要であることが示唆された。

P-047-2

小学生用教材を用いた小学生に対する脳卒中啓蒙の試み

<sup>1</sup>国立循環器病研究センター 脳血管内科, <sup>2</sup>大阪府済生会中津病院 神経内科  
○石上見子<sup>1,2</sup>, 横田千晶<sup>1</sup>, 大山 賢<sup>1</sup>, 泊 晋哉<sup>1</sup>, 日野天佑<sup>1</sup>, 豊田一則<sup>1</sup>,  
峰松一夫<sup>1</sup>

【背景と目的】

我々は、小学生に対して中学生向きに開発した教材を用いた脳卒中啓蒙を行った結果、知識の定着が十分ではなかったことを報告した(Sakamoto Y. et al.2014)。本研究では、平易な表現に改変した小学生向け教材(マンガ冊子, アニメ)を新たに開発し、本教材を用いた脳卒中啓蒙が、小学生とその保護者に効果があるのかを検証した。

【方法】

対象は、公立小学校6校の小学生(10-12歳)592名とその保護者である。児童を、脳卒中医師による45分間の授業(危険因子、脳卒中症状、脳卒中発症時の対処法)を受けた授業群(338名)と、医師の授業は受けず、マンガ冊子閲覧、アニメ視聴のみの教材群(254名)に分けた。両群とも、マンガ冊子を自宅に持ち帰らせ、その内容を保護者に伝えるよう指示した。全員に脳卒中知識を問うアンケートを介入前・直後・3か月後に行った。

【結果】

対象は、欠席者等を除外した児童 562 (授業/教材群323/239) 名、保護者 485 (275/210) 名である。児童では授業、教材群とも、介入前に比し3か月後に、顔面麻痺(38-91%, 46-92%), 言語障害(59-96%, 71-97%), 片麻痺(52-79%, 54-77%)の正答率が上昇し、3か月後の正答率に群間差はなかった。保護者では、3か月後の正答率は、両群とも顔面麻痺(69-89%, 65-90%), 片麻痺(73-85%, 80-92%)で上昇し、片麻痺は教材群で有意に高かった(p=0.029)。言語障害は両群とも同様であった(93-95%, 94-97%)。発症時の適切な対処についての3か月後の正答率は、授業、教材群で児童(83/88%), 保護者(93/95%)とも有意差はなかった。

【結論】

我々が開発した小学生向け教材による脳卒中啓蒙は、医師による授業がなくても、児童とその保護者に啓蒙効果がある可能性がある。

P-047-5

神経内科におけるてんかん診療と教育体制の検討: アンケート調査から

<sup>1</sup>福島医科大学病院 医学部 神経内科学講座, <sup>2</sup>国際医療福祉大学 医学検査学  
科, <sup>3</sup>京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座, <sup>4</sup>国立精神・  
神経医療研究センター てんかんセンター  
○杉浦嘉泰<sup>1</sup>, 赤松直樹<sup>2</sup>, 池田昭夫<sup>3</sup>, 大槻泰介<sup>4</sup>, 宇川義一<sup>1</sup>

【目的】てんかんは乳幼児から高齢者まで年齢層が厚く、患者数が多い疾患であり、我が国では様々な診療科が診療に携わっている。本研究では神経内科でのてんかん診療と教育体制の現状を調査し、問題点を明らかにする。

【方法】日本神経学会教育施設351施設にアンケートを郵送し、無記名で回答をいただいた。

【結果】180施設から回答を得た。各施設の神経学会会員数の平均は8.7人、神経学会専門医は6.3人であった。また、てんかん学会員は0.9人、てんかん学会専門医は0.2人であった。92%の施設でてんかんの初期診断と治療を行い、81%の施設でいれん重積などに対する救急対応が可能であった。一方、定期的に脳波の判読会を行っている施設は20%で、58%の施設では症例を診断する際にその都度脳波判読を教育していた。また、診断や治療に関する教育の場として、学会・研究会への参加を挙げる施設が最も多かった。

【考察】多くの施設で救急対応を含め、神経内科医によるてんかん患者の診断・治療が行われている。一方、初期研修あるいは後期研修に対するてんかん教育の機会については、更なる充実が重要であると考えられた。

P-047-3

訪問ヘルパーへの脳卒中、認知症研修会とテキストの作成

<sup>1</sup>札幌医科大学 神経内科, <sup>2</sup>九州医療センター脳血管センター臨床研究センター, <sup>3</sup>北海道ホームヘルパーサービス協議会  
○齊藤正樹<sup>1</sup>, 外山祐一郎<sup>2</sup>, 中村祐貴<sup>1</sup>, 倉内麗徳<sup>2</sup>, 澤口美幸<sup>3</sup>, 五十嵐倫美<sup>3</sup>, 杉山規愛<sup>3</sup>, 七戸キヨ子<sup>3</sup>, 若田志乃<sup>2</sup>, 桑城貴弘<sup>2</sup>, 湧川佳幸<sup>2</sup>, 矢坂正弘<sup>2</sup>, 岡田 靖<sup>2</sup>, 下濱 俊<sup>1</sup>

目的 介護福祉スタッフとの脳卒中と認知症に関する研修会とその結果作成されたテキストである「ホームヘルパーお助けBOOK」について報告する。方法 平成24年 作業委員会を立ち上げ、370名を対象に調査を行ない平成26年12月から研修会を開催している。結果 作成にあたり事前に行った調査対象の内訳(%)は、施設224 訪問系86.7 教員0 病院勤務0.3 その他3 無記入0.8 資格は(複数回答可) ヘルパー2級87.9 1級6.5 介護福祉士57.3 ケアマネジャーその他27 無記入2.4 であった。医学・病気の知識は今のあなたに必要だと思いますか?という問いに対しては、とても必要である48.1 ある程度は必要である46.2あまり必要ではない0.5 必要なし0であった。「ホームヘルパーお助けBOOK」は訪問ヘルパーを対象に、各地域の研修会で毎回使用できるように作成した。職種に配慮しつつ、119番通報から救急隊到着時までの応急処置、訪問看護師との連携に役立つ医療的な知識と職業研修の内容をまとめたハンドブックとした。内容は、前半は医学的知識、後半は職業倫理、接遇・マナー、プライバシー保護・虐待防止、感染症・食中毒からなる。医学的知識は、胸骨圧迫とAED、低血圧と意識障害などの応急処置のほか、脳卒中とTIA、抗血小板薬と抗凝固薬、認知症への対応と抗認知症薬についてであり、訪問介護指示書の例を新たに掲載した。医療従事者や患者・家族の持つ情報との整合性を担保するために、脳卒中あんしん連携ノートや脳卒中あんしん生活ガイドブックと福岡STROKE ZEROのHPに掲載されたact F.A.S.T. と同様のページを転載した。結論 平成26年12月には200名程度の研修会を終了し脳卒中、認知症といったテキストとしての普及を開始した。地域包括ケアに向けた動きの中、研修会における調査結果を合わせて報告する。

P-047-4

重症心身障害児・者施設における神経内科遺伝外来の意義

<sup>1</sup>東京都立北療育医療センター神経内科, <sup>2</sup>東京都立北療育医療センター遺伝科, <sup>3</sup>東北大学東北メカバンク機構人材育成部門遺伝子診療支援・遺伝カウンセリング分野, <sup>4</sup>お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科  
○竹内千仙<sup>1</sup>, 川田 裕<sup>2,3</sup>, 沼部博直<sup>2,4</sup>, 望月葉子<sup>1</sup>

Objective: Our institution offers medical service for patients with severe motor and intellectual disabilities. Genetics clinic in the department of pediatrics was established in 1996, diagnosis, management, and genetic counseling for children were provided since then. In 2012, neurogenetics clinic was started to provide genetic counseling for the adult patients. Here we report 3-year's experience and impact of our neurogenetics clinic. Methods: The underlying diseases, purpose of the visits and outcomes of genetic testings of the clients were retrospectively reviewed, from February 2012 to November 2014. Results: A total of 50 clients were referred and genetic counseling was provided for all clients. The underlying diseases were neurodegenerative diseases (n=18), chromosomal disorders (n=16), hereditary neuropathy (n=6), multiple congenital malformation syndrome (n=5), muscular dystrophy (n=3) and unknown cause of multiple congenital anomalies with intellectual disability (n=2). Spinocerebellar ataxia and Down syndrome were most common diagnoses. Twenty-four clients consulted about the prognosis in adulthood, and 17 clients came to seek a diagnosis. Genetic tests were performed in 14 clients, eight clients (57%) had final diagnoses and ends "diagnostic odyssey". Discussion: In our experience, there were significant needs for genetic counseling about medical prognosis in both neuromuscular disease and chromosomal disorders. Genetic counseling and medical follow-up by geneticists in neurogenetics clinic are necessary for the setting for the institution for severely handicapped.

P-047-6

救急隊による小学生脳卒中啓蒙活動とその効果: 明石プロジェクト 第一報

国立循環器病研究センター 脳血管内科  
○泊 晋哉, 横田千晶, 大山 賢, 日野天佑, 豊田一則, 峰松一夫

<背景・目的>我々は中学生への脳卒中授業が、生徒とその保護者の啓蒙につながることを報告した(Matsuzono, et al: Stroke 2015)。救急隊による小学生への脳卒中授業は、啓蒙普及の展開に有効である可能性がある。我々は2014年9月より「明石プロジェクト」に着手した。この目的は、明石市内28校の公立小学校4年生を対象として救急隊が脳卒中授業を行い、児童とその保護者への啓蒙効果と市民の受療行動の変化とを明らかにすることである。

<方法>2014年12月までに3校(272名)の児童への授業が終了した。授業は我々の開発した小学生用教材を用いて救急隊員が脳卒中の講義を行い、その後児童は啓蒙アニメDVDを視聴した。啓蒙マンガ冊子とマグネットポスターを家庭に持ち帰らせ、その内容を保護者に伝えるよう指示した。授業前後でアンケートを行い、脳卒中の知識の向上を評価した。

<結果>アンケート回収率は児童100%、保護者77%であった。授業前後の児童のアンケートでは脳卒中症状(顔面麻痺(57%→97%, P=0.002), 構音障害(80%→98%, P<0.003), 片麻痺(67%→97%, P=0.001)), 発症時の対応(救急車要請(71%→95%, P<0.001)), 危険因子(高血圧(62%→91%, P<0.001), 脂質異常症(59%→93%, P=0.388), 飲酒(79%→82%, P=0.007), 喫煙(78%→96%, P<0.001))であった。保護者では顔面麻痺(66%→96%), 構音障害(96%→99%), 片麻痺(88%→97%), 救急車要請(86%→94%), 高血圧(89%→97%), 脂質異常症(78%→94%), 飲酒(59%→80%), 喫煙(76%→95%, P=0.012)であり、喫煙のみ有意に正答率が上昇した。

<結論>救急隊による脳卒中授業により児童は脳卒中知識を理解することが可能であった。

P-048-1

Adv. OSCEに向けたロールプレイによる4年次神経学教育

<sup>1</sup>秋田大学医学部附属病院 神経内科, <sup>2</sup>秋田大学医学部 医学教育部, <sup>3</sup>国立病院機構あきた病院 神経内科  
○菅原正伯<sup>1</sup>, 大川 聡<sup>1</sup>, 鎌田幸子<sup>2</sup>, 和田千鶴<sup>3</sup>, 豊島 至<sup>3</sup>, 大西洋英<sup>1</sup>

【目的】当大学では2004年からAdvanced OSCEに取り組んでおり、クリニカルワークショップでも、担当患者の疾患をテーマとしたロールプレイ学習を継続して実施している。それらの足掛かりとして、4年次の神経病学講義の最後にグループごとにテーマとなる疾患を与えてチュートリアルを行い、学生同士で医師・患者役を演じるロールプレイを行い、講義で得た知識を実際に表現してみる授業を行っている。【方法】4年次神経病学の講義の後に、15グループに対してテーマとなる疾患を各々伝え、病歴、現症を考えさせ、医師役、患者役を決めてロールプレイを行いブラッシュアップさせる。ロールプレイ発表の後に、グループの代表が症例のポイントを全体に対して解説し、指導医がフィードバックを行う。学生は他グループの患者役、医師役を評価しながら参加する。【結果】実際に患者役を演じられるように準備するため、能動的に学習できる。講義で習った疾患を実際の患者を目の前にしたような状況で、復習することになり、知識の定着に有効である。【結論】指導者は、できるだけリアルなシナリオになるように、疾患に特異的、特徴的な患者の訴えや、立ち振る舞いをヒントとして与える必要がある。診断に必要な所見をどのように収集したらよいか、診察実習への橋渡しになる。4年次で疾患を理解し、正しい診察手技を習得し、5年次のクリニカルワークショップでは、受け持ち患者の疾患をテーマとしたロールプレイを行い、診断プロセスを体験する。繰り返しロールプレイを経験することで、advanced OSCEへの対応が可能になる。国際認証のために臨床実習を増やす必要があり、講義時間が削られるが、ロールプレイ学習を継続していきたい。

P-048-2

## アンケート調査から見てくる医学生の神経内科に対するイメージと効果的な卒前教育

<sup>1</sup>香川大学医学部 神経難病講座, <sup>2</sup>香川大学病院 神経内科, <sup>3</sup>香川大学医学部健康科学

○鎌田正紀<sup>1</sup>, 國土曜平<sup>2</sup>, 高田忠幸<sup>2</sup>, 久米広大<sup>2</sup>, 池田和代<sup>1</sup>, 出口一志<sup>2</sup>, 峠 哲男<sup>3</sup>

【目的】本県は神経内科専門医数が全国的にみて最低レベルであり、また、平成24年度まで、卒後神経内科を選択する学生は、数年に1人という状況であった。この危機的な状況を打開するためには、卒前教育の改革が必要である。そこで、臨床実習に回ってくる医学部生が、神経内科にどのようなイメージを抱いているのかを把握するとともに、神経内科志望者を増加させるためにどのような卒前教育がよいかを考える。

【方法】臨床実習前後に以下の項目についてアンケート調査を行った。①神経内科に興味があるか、②神経内科は難しいと思うか、③神経内科は治らない病気が多いと思うか、また、実習終了後に満足できた実習の内容についての質問を行った。

【結果】神経内科に大変興味がある・少し興味があると答えた学生は79.8%から100%に増加した。興味がある理由としては、論理的・系統的に考えられる分野である、これから発展していきそうであると答えた学生が多かった。神経内科は大変難しい・少し難しいと答えた学生は、実習前後で98.6%と変化なかった。理由としては、疾患の種類の多さ、病態理解の難しさをあげる割合が多かった。神経内科は治らない病気が多いと思うと答えた学生の割合は、93.3%から85.6%とわずかに減少しただけであった。満足できた実習内容としては、①ビデオレクチャー、②症例を通した実習、③神経診察の実習をあげる学生が多かった。

【結論】臨床実習を通して神経内科に興味を抱かせることは十分可能である。神経内科は難しい、治らない病気が多いというイメージを変えるためには、病態をわかりやすく教える工夫、コンディショニングや治療可能な神経疾患も数多くあることをアピールする必要がある。知識の詰め込みではなく、実際に患者から学ぶ教育、ビデオなどを使った教育を積極的に取り入れることが重要であると考える。

P-048-3

## mini-CEXを用いた継続的フィードバックの効果：神経内科後期研修医に対する試み

<sup>1</sup>京都府立医科大学 総合医療・医学教育学, <sup>2</sup>京都府立医科大学 神経内科学  
○滋賀健介<sup>1</sup>, 能登祐一<sup>2</sup>, 水野敏樹<sup>2</sup>, 山脇正一<sup>1</sup>

【目的】患者を診察している現場で効果的にフィードバックを行うことは、相互評価や振り返りなどメタ認知をうながし、効果的な学習法である。多数の評価者から多面的なフィードバックを継続的に受けることによって後期研修医の診察能力や症例提示能力が向上するか検証する。【方法】対象は神経内科後期研修医(卒後3年目)5名、病棟定期カンファレンスで、患者1名を診察してもらいながら約15分間のプレゼンテーションをさせた。カンファレンスに同席・参加した病棟医8~10名に対し、mini-CEX(Mini-Clinical Evaluation Exercise)を用いた研修医のパフォーマンスを7項目にわたって5段階評価させた。評価項目は、病歴提示のスキル・神経診察のスキル・患者とのコミュニケーションスキル・臨床判断の妥当性・プロフェッショナルリズム・プレゼンテーションのまとまり・症例に対する臨床判断の7項目である。評価当日に、他者評価の平均値と病棟医のコメントを、プレゼンテーションした研修医に直接フィードバックした。各研修医にそれぞれ5回の評価機会を与え、7項目の評価中央値の経時的推移をFriedman検定を用いて評価した。【結果】mini-CEX評価7項目のうち6項目で有意に改善した(神経診察:p<0.01, 病歴提示・判断・プロフェッショナルリズム・まとまり・臨床判断:p<0.05)。一方、患者とのコミュニケーションについては有意な改善は認めなかった。【結論】(1)他の要因も関与している可能性はあるが、病棟医からの継続的なフィードバックによって、後期研修医の診察能力・症例提示能力が多面的に向上した。(2)研修医の能力を継続的に評価することによって、それぞれの教育機関の研修医に特有の「焦点をあてるべきコンピテンシー」を明らかにすることができる可能性がある。

P-048-4

## 必修化で、初期研修医の診療能力が高まったか？ 一脳梗塞初診時診療録の比較検討一

亀田メディカルセンター 神経内科

○片多史明, 徳本健太郎, 藤澤恵津子, 山本雄貴, 矢野 祖, 田島和江, 三戸部扶美, 佐藤 進, 柴山秀博, 福武敏夫

【目的】初期研修必修化前後での、初期研修医の神経疾患診療能力を比較検討する。【方法】2004年6-11月、2014年6-11月の両期間中に、初期研修医が救急外来で初期対応を行った急性期脳梗塞患者の診療録を20例ずつ無作為抽出した。初期研修医が記載した初診記録のレビューを行い、病歴・身体所見の記載有無や記載のレベルについて比較検討を行った。

【結果】2004年群 20例、2014年群 20例、合計40例の診療録をレビューした。  
1. 病歴：主訴や発症時間、現病歴、既往歴などについては両年代ともしっかり記載が行われていた。喫煙歴(2004年 35%, 2014年 65%, p=0.06)、内服薬(50%, 90%, p=0.006)の2項目は、2014年群の記載割合が高かった。  
2. 身体所見：バイタルサイン、意識レベル、脳神経、運動系などについては両年代ともしっかり記載が行われていた。感覚系(20%, 60%, p=0.01)、協調運動(10%, 55%, p=0.002)の2項目は、2014年群の記載割合が高かった。一方で腱反射(65%, 5%, p=0.001)については有意に2014年群の記載割合が低下していた。【結論】2004年の初期研修必修化、2005年のOSCE導入などで、初期研修医の病歴聴取・身体診察は、必要な項目を漏れなく実施出来るようになったと考える。腱反射の記載割合低下については、EPA承認後の脳梗塞初療において、腱反射を省略し画像検査を急いでしまう可能性がある。一方で、初期研修医が善手意識を持ちやすい腱反射診察が、適切に実施されていない可能性も否定出来ない。

P-048-5

## 神経内科外来初診患者の主訴と診断名についての統計

帝京大学医学部神経内科

○桑原 碧, 小川 剛, 畑中裕己, 北國圭一, 園生雅弘

【目的】本学会では一般の方に神経内科の認知を広げる試みを推進しており、神経内科の対象疾患について理解が進むことが期待されている。当院は大学病院ではあるが紹介・予約の有無に関わらず初診患者の診察を行っており、神経内科の受診動機を検討するためによい対象と思われたので本研究を計画した。

【方法】2013年12月の1か月間に受診した当初初診患者について、主訴・最終診断を後ろ向きに検討した。

【結果】患者総数は、男性102名、女性108名の計210名、平均年齢は55±20歳であった。紹介なし80名(38%)、他院紹介61名(29%)、院内他科紹介69名(33%)であった。主訴としては、筋力低下・動作障害・歩行障害やしびれ・感覚異常・痛み(頭痛以外)などの運動感覚障害が最多で82例(39%)、頭痛58例(28%)、めまい・ふらつき・一過性意識消失(TLOC)29例(14%)、物忘れ・高次脳機能障害21例(10%)などであった。運動感覚障害の最終診断の内訳は、脊髄・脊髄疾患18%、末梢神経疾患16%、心因性11%、脳梗塞9%などの順であった。頭痛の最終診断は、片頭痛31%、三叉神経痛・後頭神経痛などの神経痛10%、緊張型頭痛5%などで、髄膜炎や脳腫瘍など緊急性のあるものが4例(7%)含まれていた。頭痛、しびれ・筋力低下、めまい(ふらつき、TLOCを含む)の3つの合計で全受診患者の80%を占めた。

【結論】神経内科初診患者では、頭痛、「しびれ」(筋力低下など運動障害を含む)、「めまい」の3大プライマリケア症状を主訴とする患者が80%に達した。頭痛の内訳については、診断未確定例も多く後ろ向き調査故の限界はあるが、片頭痛が最も多く、ADL障害が強いためと考えられた。神経内科医は、頭痛・しびれ・めまいなどのプライマリケア症状をメインの診療対象として再認識すべきである。めまいは耳鼻咽喉科、意識消失発作は循環器科、しびれは整形外科、などといった固定観念を患者からも医療者からも払拭することが重要であろう。

P-049-1

## 地域の中核病院の神経内科を受診する理由の解析

青梅市立総合病院 神経内科

○高橋眞冬, 西李依子, 佐野百合子, 田尾 修

【目的】臨床現場で地域の中核病院の神経内科医にどのようなことが求められて業務を行っているか検討する。【方法】平成25年10月1日より平成26年9月30日までに、A病院の神経内科を受診した患者の受診の理由および依頼内容について調査する。【結果】神経内科を初診した患者は873例で、そのうち他科に入院中ものが93例、他科の外来からの照会は359例であった。また他院からの紹介293例、依頼がなく神経内科を指定して受診した患者は69例であった。同時期の神経内科への入院患者は362例で、80%は救急外来からの入院であったが、そのほかには救急外来を経由して外来で紹介したものは48例であった。神経内科の外来を受診したもののうち、他科に入院中の患者の場合は意識障害・痙攣といった症状の診断や、術後の管理の依頼などであり、外来患者の場合は記憶力の低下・頭痛・めまい・失神・運動機能の障害・痺れ感などの症状、あるいは書類の作成などによる照会が多かった。また紹介状を持たない患者の場合は心配・検査の希望など多岐にわたっていた。【結論】医学教育・研究が臓器別医療が促進される中で、医療現場では、各科ごとに診療範囲が規定され、他覚的にとらえることが難しく訴えや日常生活の遂行が難しくなったもの、原疾患の重症化や、治療薬剤の副作用による神経系の異常についても臓器としての脳や神経の異常ととらえ、いわゆる境界領域に対して神経内科への紹介が行われる傾向があった。こうしたことは特に複数の慢性疾患を抱えている高齢者などに対して地域の中核病院での全人的対応をすることが難しくなってきたことを反映している可能性が示唆された。

P-049-2

## かえつ医療・介護ネットワーク"ときネット"による医療・介護連携の構築とICT化

<sup>1</sup>新潟県立新発田病院 神経内科, <sup>2</sup>新潟県立新発田病院 地域連携センター, <sup>3</sup>新潟県立新発田病院 リハビリテーション科, <sup>4</sup>下越医療介護連携協議会  
○牧野邦比古<sup>1</sup>, 福島隆男<sup>1</sup>, 小池佑佳<sup>1</sup>, 清野康夫<sup>2</sup>, 渡邊大樹<sup>3</sup>, 笹川康夫<sup>4</sup>, 堂前洋一郎<sup>4</sup>, 平塚雅英<sup>4</sup>

【目的】医療の高度化と社会ニーズの増大にもかかわらず医療資源に限界がある現状で、医療の質を維持しつつ地域完結型医療の提供に様々な疾患の地域連携パスが考案され、実際に運用されてきた。一方、厚生労働省は、住み慣れた地域で、人生の最後まで暮らせるよう、地域の包括的な支援・サービス提供体制の構築を推進している。今後、医療と介護の連携は重要な課題となる。阿賀北地区においても、各種地域連携パスが普及し、徐々に介護との連携構築がなされている。さらに医療と介護の連携にICTの導入を検討している。当地域における医療と介護の連携システム構築とICT化の概要について紹介する。【方法】かえつ医療・介護ネットワーク"ときネット"を用いた、阿賀北地区の病棟連携、病診連携、診療所と訪問介護・介護施設との連携形態の検討および在宅医療におけるICT化の発展性について検討した。【結果】今までICTを用いて運用されてきた脳卒中地域連携パス、大腿骨近位部骨折パスは支障なく"ときネット"に移行され、運用が開始された。循環型パスである認知症、糖尿病、がんの地域連携パスはデジタル化、"ときネット"への移行が完了し、試験的に運用を開始予定である。医療と介護との連携はモデル事業として4医療機関と訪問看護・介護施設間とで連携の準備段階にある。さらに、薬剤情報(電子処方箋)や救急キットのICT化を検討中である。【結論】かえつ医療・介護ネットワーク"ときネット"を用いた阿賀北地区における医療介護連携の運用が開始された。一部の地域連携パスではあるが、現行システムからスムーズに移行がなされた。今後各種疾患の医療と介護の連携に、さらなる発展が期待される。

P-049-3

## 脳卒中ホットラインの導入の効果

<sup>1</sup>国立病院機構 横浜医療センター 神経内科, <sup>2</sup>横浜市立大学 医学部 神経内科

○岡本光生<sup>1</sup>, 森原啓介<sup>1</sup>, 山崎舞子<sup>1</sup>, 田中章景<sup>2</sup>, 高橋竜哉<sup>1</sup>

【目的】脳卒中ホットラインを導入したことで当院における脳卒中の救急診療にみられた変化を導入前後の入院患者を比較することで検討した。【方法】脳卒中ホットライン (Stroke-Headache: SHライン) が導入された2013年11月以降の1年間 (~2014年10月) に入院した脳卒中および神経救急疾患の患者数を導入前の1年間 (2012年11月~2013年10月) と比較した。【結果】1ヶ月あたりの入院患者について、脳梗塞では導入前の22.8 ± 5.1人に比べて導入後は24.8 ± 5.0人で有意な変化は認められず ( $p = .34$ )。血栓溶解療法も導入前の20人/年と比べて導入後は17人/年と変化はなかった。脳出血では導入前の8.3 ± 2.5人と比べて導入後は10.2 ± 2.3人で増加傾向がみられ ( $p = .05$ )。くも膜下出血では導入前の1.8 ± 0.8人と比べて導入後は4.2 ± 1.6人で有意に増加した ( $p < .0001$ )。てんかんでは導入前の3.8 ± 1.8人と比べて導入後は5.8 ± 2.9人と増加傾向がみられた ( $p = .08$ )。当科の新規入院患者は42.4 ± 9.0人から52.2 ± 7.5人に有意に増加した ( $p < .05$ )。【結論】虚血性脳卒中については、導入前から虚血性脳卒中の入院患者数は漸増しており診療体制が整いつつあったことからホットラインの導入が大きな影響を与えなかった可能性が考えられた。出血性脳卒中については、頭痛を主訴に搬送された症例が増加したことが入院患者の増加に関連したと考えられた。また神経救急疾患全体については、ホットラインが導入されたことで神経内科・脳神経外科に直接相談できるようになったことが入院患者の増加に関連したと考えられた。

P-049-4

## 神経学用語 (日本語) を問う

亀田総合病院 神経内科

○福武敏夫

【背景・目的】本邦の論文には「小脳失調」などの不完全な用語 (正しくは小脳性運動失調) や「深部腱反射」などの無駄な言葉が含まれた用語 (深部には意味がない) が数多く使用されている。本研究ではこれらに加え、誤解を招きやすい「重症筋無力症」、不自然な翻訳である「半側空間無視」、5000年の漢字文化を無視した「認知症」の3語を特に取り上げて、神経学用語 (日本語) のあり方を問う。

【重症筋無力症 (MG)】この疾患の臨床症状はT. Willis (1681) によってparalysis spuria (まがい物の麻痺) という名で記載されたが、19世紀末にはErb-Goldflam症状複合とかWillis-Goldflam病と呼ばれていた。さらに1895年にドイツ人内科医F. Jollyによって初めてmyasthenia gravis pseudoparalyticaが使用され、1899年のベルリン精神神経学会で最後の語がはずされた。gravisは重いか重症を意味する。1961年にMGの歴史を詳述したG. Keynesは全ての患者が重症でなく、長年軽度のままで経過することもあるので、myastheniaとmyasthenia gravisとを区別すべきと述べている。

【半側空間無視】半側という言葉が歴史的に存在しないことは平山忠造が長年主張し、「片側空間無視」という用語を提唱している。これはunilateralの訳語としては合理的であるが、hemisphereは半球、hemisphereは半円と訳されてきており、hemispatialの訳語としては半空間性がふさわしい。

【認知症】この語の問題点は岩田誠、古川哲雄らが指摘している。急性腹痛のように部位に症を付ける用法は以前からあるが、機能に付ける用法はない (不妊症を妊娠症というようなもので意味が全く通じない)。演者は已むなくデメンチアを使っているが、台湾で採用されている「失智症」は漢字文化を踏まえており考慮に値する。

【まとめ】用語は診療・研究上極めて大切であり、時に原点に戻って再考するべきである。

P-049-5

## 患者数が非常に少ない希少疾患の医薬品承認審査の検討

<sup>1</sup>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 臨床研究支援室, <sup>2</sup>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

○中村治雅<sup>1</sup>, 武田伸一<sup>2</sup>

## 【目的】

患者数が非常に少ない疾患への医薬品はいわゆるオーファンドラッグとよばれ、その開発は患者数が少ないことから多くの困難がある。近年、患者数の少ない疾患で有効性及び安全性を検討する臨床試験をSmall Clinical Trialとよび様々な検討がなされている。過去の承認品目のデータパッケージや試験デザインを分析、今後の効率的な開発を検討する。

## 【方法】

2003年4月以降2013年3月までの承認品目から、神経内科領域 (小児神経領域が主の疾患は除く) で国内患者数が1000人以下と想定される疾患対象の希少疾病用医薬品を、医薬品医療機器総合機構の公開ウェブサイトから、審査報告書及び申請資料の一部を元に抽出し、データパッケージ、実施された試験デザイン、その詳細を調査した。

## 【結果】

国内患者数が1000人以下と想定される疾患対象の希少疾病用医薬品は30品目。うち神経内科領域を対象と考えられるものは、4品目 (アルファグルコシダーゼアルファ、乾燥スルホ化人免疫グロブリン、テトラベナジン、ヘミン) であった。国内評価資料は3品目で提出されており、1品目は国内で治験は実施されていなかった。乾燥スルホ化人免疫グロブリンは、国内のみで開発されており、プラセボ対照無作為化比較試験が実施されていた。アルファグルコシダーゼアルファでは海外で自然歴対照にした臨床試験が実施されていた。

## 【結論】

超希少疾患での医薬品開発においては、海外臨床データの利用や試験デザインの工夫などが実施されている。

P-049-6

## もの忘れクリニックの活動をもとに行った滋賀県若年認知症地域ケアモデル事業

<sup>1</sup>医療法人藤本クリニック, <sup>2</sup>滋賀県健康医療福祉部, <sup>3</sup>滋賀県産業医会, <sup>4</sup>守山野洲医師会, <sup>5</sup>滋賀県医師会

○藤本直規<sup>1</sup>, 奥村典子<sup>1</sup>, 榎本まどか<sup>2</sup>, 長崎幸三郎<sup>2</sup>, 中西一郎<sup>3</sup>, 堀出直樹<sup>4</sup>, 藤井義正<sup>4</sup>, 橋本 修<sup>5</sup>

目的: もの忘れクリニック15年間で、若年認知症者 (若年) の診断、治療、就労継続、家族支援なども行ってきた。平成24年度からは、退職直後の若年の居場所と軽度認知症ケアの場として「仕事の場」を開始した。平成24年度に、県から「滋賀県若年認知症地域ケアモデル事業 (モデル事業)」として助成を受けたので、3年間の活動を報告する。方法: モデル事業を、「就労継続支援事業」「本人・家族支援事業」「研修事業」「ネットワーク事業」に分けて紹介する。倫理的配慮: 個人が特定できる情報は用いていない。結果: 「就労継続事業」では、3年間に就労中の若年10名に、企業の人事などと連携をとり、業務内容・部署の変更などで就労継続を支援した。また、「仕事の場」は、退職直後の若年と他の精神障害の人が集まって、週1回4時間、内職仕事と交流の場、軽度認知症ケアの場として始まったが、平成26年12月現在、若年認知症者10名、高齢軽度認知症者3名、精神障害2名、現役介護者6名、20歳代引きこもり4名などが参加している。また、「本人・家族支援事業」では、年6回の本人・家族交流会に、県内外から若年本人・家族の参加がある。「研修事業」では、3年間に医師会、行政、ケアマネなどへ8回の研修を行った。「ネットワーク事業」では、家族、医師会、産業医会、行政、他の障害の支援者団体、民間企業などが集まり、小委員会 で課題を整理した。その結果、企業アンケート、産業医研修、支援マニュアル・啓発パンフレット作成などを行った。平成25年度から開始した企業研修には、かかりつけ医に指導を行い、講師として12回派遣している。また、県内3ヶ所、県外2ヶ所の「仕事の場」のプラチナ上げを指導した。結論: もの忘れクリニックでの若年の取り組みをベースに、県・市町、医師会、介護事業所などと協働で、県内各地で総合的な若年認知症対策を推進したことも、専門医療機関の重要な役割の一つと考える。

ポスター  
(英語)

5月20日(水)



Pe-001-1

## The fibers to the levator palpebrae superioris in the oculomotor fasciculus

<sup>1</sup>Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Health and Medical Corporation Toshima Hospital, <sup>2</sup>Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious diseases Center Komagome Hospital  
○Hiromasa Tsuda<sup>1,2</sup>, Kaori Maruyama<sup>1</sup>, Tomoko Fujita<sup>1</sup>, Masaki Ishihara<sup>1</sup>, Kozue Tanaka<sup>2</sup>

【緒言】動眼神経内線維束(OF)において、各筋に対応する支配線維の配置は未解明である。我々は、動眼神経部分麻痺を呈した中脳梗塞の自験3例に基づき、OFにおける上眼輪筋支配線維の走行について新知見を得たので報告する。【症例】症例1は72歳、男性。既往歴：糖尿病。現病歴：突然、左)動眼神経部分麻痺(下直筋、内直筋、下斜筋、上直筋、上眼輪筋の障害)が発症した。頭部MRIで、左)視床穿通動脈の急性期梗塞が検出された。症例2は70歳、女性。既往歴：高血圧症。現病歴：突然、右)動眼神経部分麻痺(内直筋、下斜筋、上直筋、上眼輪筋の障害)が発症した。頭部MRIで、右)上正中中脳枝の急性期梗塞が確認された。症例3は80歳、男性。既往歴：糖尿病。現病歴：突然、左)動眼神経部分麻痺(下直筋、内直筋、下斜筋、上直筋の障害)と右)片側運動失調が発症した(Claude 症候群)。頭部MRIで、左)下正中中脳枝の急性期梗塞がみられた。【考察】OFには、吻側から尾側にかけて視床穿通動脈、上正中中脳枝、下正中中脳枝の順で灌流している。また、OFについて、Ksiasek(Am J Ophthalmol 1994;118:97)およびSchwartz(J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;59:338)が提唱した三次元モデルが広く知られており、両者において上眼輪筋支配線維はOFの最尾部に位置するとされている。しかし、今回の症例1は視床穿通動脈、症例2は上正中中脳枝の梗塞で上眼輪筋麻痺がみられたが、症例3では下正中中脳枝の梗塞で上眼輪筋麻痺は伴わなかった。ゆえに、OFにおける上眼輪筋支配線維は、KsiasekおよびSchwartzの三次元モデルで示されているよりも吻側に位置していると推定された。【結論】上眼輪筋支配線維がOFの最尾部に位置するという従来の仮説は、必ずしも全例に合致しない可能性が示された。

Pe-001-2

## Arterial Spin-Labeling MR imaging in patients with an internal carotid occlusion

Department of Neurology, JCHO Osaka Hospital  
○Hirokazu Ueda, Isao Fukasaka, Tomomi Yamanaka, Haruhiko Terakawa

【目的】Arterial Spin-Labeling(ASL)MR法は、無侵襲に脳灌流画像が作成可能であり新たな脳循環評価法として注目されている。本研究では、症候性内頸動脈(ICA)閉塞例に適用し、閉塞側の大脳半球における病態評価の有用性につき検討した。【方法】2014年6月以降に血栓性脳梗塞を発症し、MRAおよび頸部超音波法でICA閉塞(右3例、左2例)を認めた5症例(男性4例、年齢70-78才)を対象に、入院一週間前後で3T-MRI (GE社)を用いたASL灌流画像を早期相(Post Labeling Delay (PLD) Time =1525ms)および後期相(PLD Time =2525ms)で作成し、MRI画像やSPECT画像、脳血管造影所見、臨床経過と比較検討した。【結果】拡散強調画像(DWI)で閉塞側の大脳動脈領域を中心に多発性の脳梗塞を認めた2例では、ASL画像早期相で、閉塞側大脳半球に広範囲に灌流低下を認め、後期相でも同様の左右差を認めた。いずれも後遺症が重篤で一旦回復期リハビリ施設に転院した。DWIで閉塞側大脳半球の分水嶺領域に多発・散在性に高信号領域を認めた2例では、ASL画像早期相での同側大脳半球の灌流低下を認めたが、後期相では改善し対照側との差が減少した。両者共に脳血管造影で同側外頸動脈系等より灌流が遅延する側副血行を認め、約一ヶ月後に当院脳神経外科で血行再構築を施行した。いずれも臨床症状は軽度で推移したが、うち1例では抗血小板療法開始後も頻発していたTIAが手術後消失した。DWIで同側基底核部にBAD様梗塞のみを認めた1例では、ASL画像で梗塞部に一致した灌流低下を認めた以外は早期相・後期相ともに閉塞側大脳半球で灌流低下を認めず、SPECTでも安静時血流やCO2反応性に異常なく、後遺症は残存したが、抗血小板薬での経過観察とした。【結論】ASL法を用いた無侵襲MR灌流画像は、内頸動脈閉塞例における血行力学評価と治療方針決定に有用であると考えられた。

Pe-001-3

## EMBOLIC STROKE OF UNDETERMINED SOURCE (ESUS): A CLINICAL STUDY

Section of Adult Neurology, The Medical City  
○Virulop P. Marianito, Artemio Jr. A. Roxas

**Background:** The diagnostic criteria of embolic stroke of Undetermined Source (ESUS) have been proposed by the Cryptogenic/ ESUS International Working Group to emphasize the term embolism which is thought to be a therapeutically relevant entity.

**Objective:** To determine the prevalence and clinical profile of ESUS patients based on the set criteria.

**Methodology:** A retrospective study of all ESUS patients admitted in a Philippine tertiary hospital from April 2013- March 2014.

**Results:** Out of 402 ischemic strokes, 43 (13%) qualified using the criteria. An additional 7% (23/319) possibly had ESUS but did not have complete work-up. A majority (19/43, 61%) of ESUS patients presented with a combination of sensory and motor deficits with NIHSS of 1-4 (mild stroke). Most were male (23/43, 53%). The age range was 45-82 years old (mean=62.6). Hypertension, Diabetes and Dyslipidemia were the most common risk factors. Twenty-five patients (25/43; 59%) had cranial MRI with Angiography and without significant stenosis. Carotid Doppler study was done in 24/43 (56%) of patients, and 3 of them (12%) had more than 50% stenosis opposite to the side of stroke. Forty-two (42/43; 98%) underwent transthoracic echocardiography without findings of risk of cardioembolic stroke. The management practices did not differ from atherothrombotic strokes. Aspirin was given to the majority of patients in 28/43 (64%).

**Conclusion:** The prevalence of ESUS patients is at least 13% in this hospital. Most of them were mild strokes. The management practices did not differ from atherothrombotic strokes.

Pe-001-4

## Ischemic Evidence of Transient Global Amnesia

St. Luke's Medical Center, Quezon City, Philippines  
○Geraldine L. Mariano, Kristine Joyce Linay - Porto, Mercedes Dizon

**Introduction.** Transient global amnesia (TGA) syndrome was described a century ago by Ribot and official recognition as a named syndrome by Fisher and Adams. The underlying pathophysiology has remained elusive however the proposed mechanisms include focal ischemic lesions, either related to arterial or venous dysfunction, paroxysmal neuronal discharges or epileptic phenomena, or local non-ischemic energy failures of other causes. Several case studies have been reported with contrasting results.

**Purpose.** To present neuroradiologic evidence that TGA has an ischemic pathology.

**Case Presentation.** We are presenting 5 cases of TGA with restricted diffusion imaging using a 1.5 T MRI with 2-3mm cuts in areas of hippocampus and temporal lobes. Among them, 3 showed lesions over right hippocampus, right medial temporal lobe and in the left cerebellum. Their mean age is 54.6 years old, 3 males, 2 females. They have a common presentation of anterograde amnesia and repetitive questioning with no change in consciousness, behavior, motor or sensory deficits. All patients was triggered by a very heightened emotional event (1- extreme fear, 2- anger and 2- emotional stress). All symptoms disappear gradually within 36 hours. Repeat cranial MRI showed complete resolution after 4-6 weeks.

**Conclusion and Recommendation.** Several case reports have emphasized the vascular etiology of transient global amnesia; it is rather imperative to do special thin cuts (2-3mm) on the hippocampus and medial temporal lobes rather than the standard MRI protocol.

Pe-001-5

## Clinical Profile, Risk Factors, Etiology and Outcome of Stroke in Young Filipino

St. Luke's Medical Center  
○Ty Alekzander F. Talamera, Ma. Cristina Z. San Jose, Jennifer Ann P. Sanchez, Jose Leonard R. Pascual

**Objective and Background:** There is a rising incidence of stroke in young Filipinos. Therapeutic and preventive strategies require in-depth understanding of the unique features of this special population. This paper aims to study the profile, risk factors, etiology and outcomes of stroke in young Filipinos.

**Methods** - Records of stroke patients from 2011 to 2013 admitted in a 689-bed hospital in Quezon City Philippines were reviewed. Correlational statistics were utilized to analyze data.

**Results** - Total of 146 patients were included. The youngest was 21 and the oldest 45 years old. Mean age is 37 years. There were more males (55.5%) than females (44.5%). Hypertension was the most common risk factor (61.6%) followed by smoking (43.2%), heavy alcohol intake (29%) and diabetes mellitus (21.2%). Cerebral infarction (69%) was the most common type followed by intracerebral (25.34%) and subarachnoid hemorrhage (18.9%). Small artery occlusion (33.94%) was the most common etiology for ischemic stroke followed by large artery atherosclerosis (29.36%). Majority of patients (28.08%) were at MRS 0 on discharge.

**Conclusion** - Stroke occurs at a younger age in Filipinos compared to other Asian and European countries. The incidence of young stroke were similar to other Asian populations. Hypertension is the most common risk factor but in Filipinos, cultural vices such as smoking and alcoholism were the second and third leading risk factors for stroke. This paper to the best of our knowledge is the most extensive report on the unique profile of stroke in young Filipino patients.

Pe-002-1

## Prediction of MCI to AD conversion via gray and white matter structural changes

<sup>1</sup> Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup> Department of Psychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine

○Naoya Oishi<sup>1</sup>, Chihiro Namiki<sup>2</sup>, Hidenao Fukuyama<sup>1</sup>

**Purpose:** Various types of changes were found even at an earlier stage of AD, including gray matter (GM) atrophy and white matter (WM) microstructural changes. The purpose of the study was to assess the effects of GM and WM structural changes by MRI on predicting the conversion from MCI to AD.

**Methods:** Twenty-eight aged healthy subjects and 25 MCI patients, 11 of whom converted to AD within three years, underwent T1-weighted and diffusion tensor images. Regional GM atrophy and WM microstructural changes were evaluated by voxel-based morphometry and diffusion tensor parameters such as a fractional anisotropy (FA) or a mean diffusivity (MD), respectively. Support vector machine, which is one of the most powerful machine-learning techniques, was used to evaluate the performance of the prediction via GM and WM structural changes in the medial temporal region because of the well-known association with AD.

**Results:** The areas under the curve (AUCs) of the receiver operation characteristic curves for the prediction were not significantly different between the GM atrophy and the MD (0.68 ± 0.07 v.s. 0.73 ± 0.03; p=0.3). However, the AUC of the FA was significantly worse (0.50 ± 0.07; p<10<sup>-6</sup>). Furthermore, the AUC of the combination of GM atrophy and the MD revealed significantly higher than those of the single structural changes (0.90 ± 0.02; p<10<sup>-6</sup>).

**Conclusion:** The combination of both GM and WM structural changes by MRI, especially in the medial temporal region, can be effective biomarkers on the prediction of the AD conversion.

Pe-002-2

**Imaging brain amyloid in nondemented young adults with Down syndrome using PIB**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, <sup>2</sup>Department of Molecular Pathobiology of the Brain Diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine, <sup>3</sup>North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine  
 ○Takashi Kasai<sup>1</sup>, Takahiko Tokuda<sup>1,2</sup>, Masaki Kondo<sup>1</sup>, Masanori Nakagawa<sup>3</sup>, Toshiki Mizuno<sup>1</sup>

**Background and Purposes:** Adults with Down syndrome (DS) have a greatly increased risk of developing a type of dementia that is accompanied by a very similar pathology to Alzheimer's disease. This is thought to be because of overproduction of Abeta protein due to trisomy for APP gene on chromosome 21. The objective of this study is to assess the pathophysiological process of fibrillar Abeta deposition of DS subjects of increasing age. **Method:** Five with DS (aged 19-48 years) and 2 healthy controls without DS were enrolled. Social Maturity Scale test and Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities (DSQIID) were administered to carers of participants with DS. PIB PET scanning was performed and regional PIB retention measures were determined (SUVR:cerebellum reference) for the ROIs of the frontal, the gyrus rectus, the temporal, the precuneus, and the striatum.

**Result:** The scanning process was feasible and acceptable with no adverse events. The PIB retention was increased age-dependently. Interestingly, the three subjects showed a striatal-predominant pattern similar to that previously reported for PS-1 mutation carriers. **Conclusion:** PIB PET can be used successfully to measure cerebral amyloid deposition in DS. Age appear to be predictors of PIB binding. The striatal-predominant pattern might be characteristic of the disease, but we cannot generalize the results due to the small number.

Pe-002-3

**Impact of baseline amyloid status on clinical progression of Alzheimer's Disease**

<sup>1</sup>Eli Lilly Japan K.K., <sup>2</sup>Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA  
 ○Tomomi Nakamura<sup>1</sup>, Robert A. Dean<sup>2</sup>, Karen L. Sundell<sup>2</sup>, Scott W. Andersen<sup>2</sup>, Eric R. Siemers<sup>2</sup>

**Objectives:** To investigate concordance of florbetapir imaging (FBP) and CSF A $\beta$ <sub>1-42</sub> concentrations in patients with clinically-defined Alzheimer's disease (AD) from the solanezumab EXPEDITION1/EXPEDITION2 trials (EXP1&2). We also compared clinical progression in these amyloid positive and amyloid negative patients. **Methods:** Patients in EXP1&2 ( $\geq 55$  years of age with mild-to-moderate AD) with FBP and CSF A $\beta$ <sub>1-42</sub> were included in the analysis of concordance. Placebo(PLC)-treated mild AD patients were evaluated to assess cognitive and functional outcomes. Baseline amyloid status was determined by FBP with a cutpoint of  $\geq 1.1$  SUVR or by a proprietary Lilly A $\beta$ <sub>1-42</sub> assay with a cutpoint of  $\leq 1025$  pg/mL. The impact of baseline amyloid status on clinical progression was assessed for 80 weeks. **Results:** The concordance of FBP- and Lilly A $\beta$ <sub>1-42</sub> assay-based classification in mild and moderate AD patients was 93% and 100%, respectively. Of the 193 PLC-treated mild AD patients, 19% lacked evidence of amyloid pathology. Baseline absence of such evidence by either method predicted lack of clinical decline on all measures in PLC-treated patients with mild AD. **Conclusions:** Lack of evidence of amyloid pathology based on FBP or CSF A $\beta$ <sub>1-42</sub> is associated with a lack of clinical decline in patients with mild dementia, interpreted clinically as being due to mild AD and supportive of their exclusion from EXPEDITION3.

Pe-002-4

**Systematic Review on Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimers Disease**

St. Luke's Medical Center, Quezon City, Philippines  
 ○Jemellee Cano, Jacqueline C. Dominguez

**PURPOSE** Dementia is one of the most common cases encountered in clinics. The most common type is Alzheimer's disease (AD). During the last few years, alternative therapies such as transcranial magnetic stimulation have been utilized. Repetitive TMS has been used for AD. The general objective of the systematic review is to identify relevant use of rTMS for AD based on randomized controlled trials.

**METHODS** The electronic database MEDLINE/PubMed was searched using the MeSH terms repetitive transcranial magnetic stimulation AND Alzheimer's disease. Two studies, fulfill the criteria and were included for critical appraisal. **RESULTS** Ahmed et al compared low versus high frequency rTMS over placebo which showed significant improvement in MMSE (18.4  $\pm$  2.7, 21.4  $\pm$  3.2, 21.3  $\pm$  2, 21.6  $\pm$  1.5, p-value of 0.0001 on one way ANOVA, p-value of 0.032 on paired t test post vs at 3 months) from baseline then after the last session, 1 month and on 3 months follow-up, respectively. In the study of Rabey et al, the average ADAS-Cog score in the treatment group changed from 24.09 at baseline to 20.33 at 6 weeks, and thus improved by 3.76 ( $\pm$  1.32SE) points compared to the placebo group, which changed by only 0.47 ( $\pm$  1.18SE) points at 6 weeks. Similarly, at 4.5 months, the treatment group improved by 3.52 points compared to a worsening in 0.38 in the placebo group.

**CONCLUSION** Heterogeneity from the rTMS protocols, sites of stimulation, duration and evaluation for cognition makes generalization difficult. Overall, this systematic review showed beneficial effects of rTMS as treatment for patients with AD.

Pe-002-5

**Toxic Abeta conformer in brains and CSF obtained from non-demented individuals**

Department of Neurology, University of Tsukuba Faculty of Medicine  
 ○Yasushi Tomidokoro, Kazuhiro Ishii, Akira Tamaoka

**Objective**

A $\beta$  molecules harbor turn structure at Gly25-Ser26 or Glu22-Asp23. A $\beta$  with turn structure at Glu22-Asp23 is reported to be more toxic and specifically labeled with monoclonal 11A1 [Murakami et al., 2010]. Last year, we reported that toxic A $\beta$  conformer is present in Alzheimer disease (AD) brains but not in ALS-D brains where A $\beta$  is not accumulated, and that toxic A $\beta$  conformer is also found in cerebrospinal fluid (CSF). Here we analyzed aged non-demented cases, and AD- and non AD-CSF with various ages to find out the meaning of toxic A $\beta$  conformer in the process of AD pathology.

**Methods**

Paraffin embedded sections obtained from autopsied AD (ages of 60s) and 5 non-demented control cases (ages of 70s to 80s) were immunostained with 11A1. CSF obtained from 2 cases of AD and 6 cases of non-AD control subjects (ages of 20s-60s) were analyzed by a combination of immunoprecipitation and Western blot analyses. Monoclonal 4G8 was used as control.

**Results**

Large number of amyloid plaques was labeled with 11A1 in AD sections. Some 11A1 positive plaques were found in aged control cases, where small numbers of 4G8-positive plaques were present, while cases lacking amyloid plaques did not show any 11A1-positive plaques. Preliminary results revealed toxic A $\beta$  conformer in all the CSF samples analyzed.

**Conclusions**

Toxic A $\beta$  conformer is suggested to be present in amyloid plaques in aged non-demented individuals as well as in CSF obtained from non-demented young individuals. It is necessary to increase the number of CSF examined to clarify the differences between AD patients and normal controls.

Pe-002-6

**INCREASED SECRETION OF ABETA-OLIGOMERS HARBORING MUTANTS IN CELLS LINKED TO FAD**

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Kyoto Prefectural University of Medicine, <sup>2</sup>Molecular Pathobiology of Brain Diseases, <sup>3</sup>Basic Geriatrics, <sup>4</sup>Neurology, <sup>5</sup>Demetia and Higher Brain Function Research, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science  
 ○Yoichi Ohshima<sup>1</sup>, Takahiko Tokuda<sup>2</sup>, Katutoshi Taguchi<sup>3</sup>, Ikuko Mizuta<sup>4</sup>, Masaki Tanaka<sup>3</sup>, Fuyuki Kametani<sup>5</sup>, Toshiki Mizuno<sup>4</sup>, Chihiro Yabe-nishimura<sup>1</sup>

**Objectives:** Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia. Recently, many studies support the oligomer hypothesis that soluble amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) oligomers are primarily neurotoxic and affect synaptic plasticity. However, it is unclear whether production of A $\beta$  oligomers is actually increased in AD. To determine the common biochemical abnormality in various FAD mutations, we examined the production of A $\beta$  protein species in cultured cells expressing mutants of an amyloid precursor protein (APP) linked to Alzheimer's disease. **Methods:** Flp-In 293 cells were transfected with wild-, Swedish-, Dutch- or London-type mutant APP, and cultured for two days. We measured the levels of A $\beta$  1-40, A $\beta$  1-42 and A $\beta$  oligomer species in culture media by Western blotting and ELISA. We compared the production of A $\beta$  monomer and oligomers among cultured cells harboring wild-type or mutated APP genes. **Results:** The levels of both A $\beta$  1-42 and A $\beta$  1-40 secreted from the cells harboring Swedish-type APP were about ten times higher than those harboring wild-type APP. In London-type APP, the A $\beta$  1-42/A $\beta$  1-40 ratio was increased. Western blotting of culture media using 6E10 antibody showed an intense band of A $\beta$  monomer in cells harboring wild-type or mutant APP. Increased level of A $\beta$  oligomers was demonstrated in all cultured media of cells harboring three APP mutants, compared with that of cells harboring wild-type APP. **Conclusion:** We propose that increased secretion of A $\beta$  oligomers is the common biochemical abnormality in various APP mutants related to FAD.

Pe-003-1

**Attempt of a new indicator for Multiple System Atrophy**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Neurology, Obihiro Kosei Hospital

○Masaaki Matsushima<sup>1</sup>, Ichiro Yabe<sup>1</sup>, Ikuko Takahashi<sup>1</sup>, Fumihito Nakano<sup>1</sup>, Kazunori Sato<sup>1</sup>, Makoto Hirotsu<sup>1</sup>, Takahiro Kano<sup>1</sup>, Kazuhiro Horiuchi<sup>2</sup>, Hideki Houzen<sup>2</sup>, Hidenao Sasaki<sup>1</sup>

**Objective:** To examine the validity and the reliability of Simple Multiple System Atrophy Scale (SiMSAS).

**Background:** A very short and sensitive scale is needed for clinical trials on MSA. We compared several symptom assessment scales for MSA, and composed a pilot scale named SiMSAS collected 8 items with large standardized response mean [handwriting, finger taps, named, standing with feet together, turning trunk, turning 360°, gait, body sway]. The scores of these items changed rapidly in the prior study.

**Methods:** 26 MSA patients (14 men / 14 women; 18 MSA cerebellar dysfunction subtype [MSA-C] cases / 10 MSA parkinsonian subtype [MSA-P] cases) were registered. First, the rater 1 evaluated patients on Unified MSA Rating Scale (UMSARS), Scales for Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA) and SiMSAS. Second, the rater 2 evaluated using SiMSAS. Finally, the rater 1 reevaluated them by SiMSAS. Correlation between UMSARS, SARA and SiMSAS, intraclass correlation coefficients (ICCs) and Cronbach's alpha coefficients were calculated.

**Result:** Average scores were UMSARS part 1: 21.6/48, UMSARS part 2: 21.8/56, UMSARS part 4: 31/5, SARA: 19.9/40, SiMSAS: 21.7/36. The time required for assessment was UMSARS: 17.4, SARA: 3.9, SiMSAS: 4.9 minutes. SiMSAS significantly correlated with UMSARS part 1, part 2, part 4 and SARA. Intra-rater and inter-rater ICCs and Cronbach's alpha coefficients were approximately high. **Conclusion:** Our study indicated that SiMSAS is brief, valid and reliable. It is expected to be helpful for the assessment of early stage MSA patients.

Pe-003-2

**Saccade abnormalities in cerebellar ataxia: comparison between SCD and MSA-C**

<sup>1</sup>Department of Neurology, University of Tokyo, <sup>2</sup>Segawa Neurological Clinic for Children, <sup>3</sup>Department of Neurology, Kitasato University, <sup>4</sup>Department of Neurology, Fukushima Medical University  
 ○Yasuo Terao<sup>1</sup>, Hideki Fukuda<sup>2</sup>, Shinnichi Tokushige<sup>1</sup>, Shunnichi Matsuda<sup>1</sup>, Akihiro Ugeta<sup>1</sup>, Ritsuko Hanajima<sup>3</sup>, Masashi Hamada<sup>1</sup>, Yoshikazu Ugawa<sup>1</sup>, Shoji Tsuji<sup>1</sup>

**【目的】**小脳疾患では衝動性眼球運動(サッカド)の振幅過大が見られやすい。その原因は、サッカド終了時に小脳出力核からプレーキがかかるタイミングが遅れ、適切な位置で眼球が止まらないためとされている。他方、小脳求心系の障害では振幅過大は目立ちにくいことが予想される。病理学的には純粋小脳型の脊髄小脳変性症(SCD)では初期に主として小脳遠心系、小脳症状主体の多系統萎縮症(MSA-C)では小脳求心系が障害されるが、眼球運動によりこのような機能異常の違いを明らかにできるかどうかを検討した。**【対象・方法】**SCD 14例(66.1±9.4歳)、MSA-C 27例(62.5±6.6歳)、年齢をマッチした正常者50例(64.3±5.0歳)で視覚誘導性(VGS)、記憶誘導性サッカド課題(MGS)を施行し、潜時、振幅、速度を比較・検討した。**【結果】**SCD、MSA-CともVGS潜時は正常より遅延しており(307.3±16.9ms, 292.0±4.9ms, 正常231.2±4.2ms)、病期とともに延長した。MGS潜時は正常と有意差がなく(395.1±18.0ms, 424.2±14.6ms, 正常418.2±21.2ms)、病期と相関しなかった。VGS振幅は病期とともに相関して低下する傾向があり(77.3±3.0%, 72.8±2.6%, 正常96.7±0.6%)、振幅過大を示す試行は少なかった。MGS振幅は全体として軽度低下したが(77.2±5.7%, 70.3±3.9%, 正常85.1±2.2%)、振幅の大きいサッカド(20, 30度)ではSCD群では振幅過大を呈し、MSA-C群では振幅過小を呈する試行が多く、振幅のサッカドで速度波形を比較するとSCD群のほうがMSA-Cより波形のピーク速度が低く、durationは長かった。**【結論】**このようなサッカドの違いは、または、前者が小脳出力系、後者が小脳入力系の障害を主体とすることを反映すると考えられる。

Pe-003-3

**Estimation of gait and balance in ataxic patients using a triaxial accelerometer**

<sup>1</sup>Department of Neurology and Rheumatology, Shinshu University School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine, <sup>3</sup>Kissei Comtec Co., Ltd., <sup>4</sup>Division of Clinical and Molecular Genetics, Shinshu University Hospital, <sup>5</sup>Intractable Disease Care Center, Shinshu University Hospital  
 ○Akira Matsushima<sup>1</sup>, Kunihiro Yoshida<sup>2</sup>, Hirokazu Genno<sup>3</sup>, Asuka Murata<sup>3</sup>, Katsuya Nakamura<sup>4</sup>, Akinori Nakamura<sup>5</sup>, Shu-ichi Ikeda<sup>1</sup>

**【Purpose】**The purpose of this study is to see whether a triaxial accelerometer can evaluate standing and gait function in ataxic patients quantitatively, and if so, to find new parameters for the assessment of severity of ataxia. **【Method】**37 healthy controls and 37 ataxic patients were enrolled. All the patients were ambulatory, but some needed a cane or walker on walking. A triaxial accelerometer was put on the median of L3 of the subjects. In standing assessment, the subjects were indicated to keep standing for 30 seconds in the stance with eyes opened or closed and feet apart or together. The degree of the body sway (BS) was measured. In gait assessment, the subjects repeated a 10-meter walk 12 times. Gait parameters including the velocity, cadence, step regularity (SR), step fatigability (SF), and BS were measured. SR, SF, and BS were defined based on previous reports. SARA score was recorded on the same day of the measurement. **【Result】**In standing assessment, BS was significantly larger in the patients than in the controls in all stances. In gait assessment, all the parameters measured were also significantly different between two groups. In the patients, not only SARA score but also SR and BS showed a fairly good correlation with the duration of disease. **【Conclusion】**We think a triaxial accelerometer is a useful tool to assess the severity of ataxia in ambulatory patients with ataxia. In addition, SR and BS obtained by a triaxial accelerometer can be new parameters for the assessment and rating of ataxia.

Pe-003-4

**Quantitative evaluation of cerebellar ataxia by accelerometers**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kushiro Rosai Hospital, <sup>2</sup>Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine  
 ○Shinichi Shirai<sup>1,2</sup>, Ichiro Yabe<sup>2</sup>, Masaaki Matsushima<sup>2</sup>, Kazufumi Tsuzaka<sup>1</sup>, Hidenao Sasaki<sup>2</sup>

**Purpose:** We analyzed gait disturbance in cerebellar ataxia and conducted a quantitative analysis to determine whether the data can be used as a biomarker. **Materials and methods:** Acceleration signals during 6-min walking and 1-min standing were measured by two sets of triaxial accelerometers which were secured to the middle of the subject's lower and upper back. The acceleration signals [medial/lateral (ML), vertical (VT), and anterior/posterior (AP)] were integrated twice to generate the relative locomotion trajectory. We calculated the mean and coefficient of variation (CV) of the trajectory amplitude of each of the following: standing, straight-line gait and turning, and compared the parameters of 25 pure cerebellar type spinocerebellar degeneration (SCD) patients with 25 healthy controls and 25 Parkinson disease (PD) patients. SCD patients were analyzed for a possible correlation to clinical scales such as the scale for the assessment and rating of ataxia (SARA), the Berg Balance Scale (BBS), and gait distance. **Results:** Mean amplitude of ML and CV of VT in straight gait showed a high positive correlation to BBS and SARA in SCD patients when compared with PD patients, mean amplitude and CV of ML, CV of AP in straight-line gait in the upper back, and CV of ML in straight-line gait in the lower back showed higher values. This shows that the mean amplitude of ML of straight-line gait in the upper back will be the most suitable physiological biomarker for cerebellar ataxia. **Conclusion:** Gait analysis will be an effective biomarker for cerebellar ataxia.

Pe-004-1

**Genetic study for autosomal dominant hereditary spastic paraplegia in Taiwanese**

<sup>1</sup>Center for Parkinson's Disease, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, <sup>2</sup>Department of Neurology, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, <sup>3</sup>Neuroscience Research Center, Chang Gung Memorial Hospital Linkou Medical Center, <sup>4</sup>Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital Linkou Medical Center, <sup>5</sup>Department of Rehabilitation, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, <sup>6</sup>Department of Pediatrics, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital  
 ○Min-yu Lan<sup>1,2</sup>, Yung-ye Chang<sup>1,2</sup>, Tu-hseh Yeh<sup>3,4</sup>, Szu-chia Lai<sup>3,4</sup>, Chia-wei Liou<sup>2</sup>, Hung-chou Kuo<sup>4</sup>, Yih-ro Wu<sup>4</sup>, Rong-kuo Lyu<sup>4</sup>, Jen-wen Hung<sup>5</sup>, Ying-chou Chang<sup>6</sup>, Chin-song Lu<sup>3,4</sup>

**Purpose:** To investigate mutations in SPG4, SPG3A and SPG31 genes and the associated clinical characteristics in a cohort of Taiwanese families with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia (AD-HSP). **Methods:** A total of 24 unrelated AD-HSP families were recruited for clinical and genetic assessment. Detection of mutations in SPG4, SPG3A and SPG31 genes was conducted according to a standard protocol. Genotype-phenotype correlations and determinants for disease severity and progression were analyzed. **Results:** A total of 15 different mutations in the SPG4 gene (SPAST) were detected in 21 (88%) of the AD-HSP families. Mutations in SPG4, SPG3A and SPG31 genes were not detected in the remaining two families. Mutations causing complete loss of the spastin AAA cassette were associated with earlier onset of disease (20 ± 17 years) compared with those with preservation of partial or total AAA cassette (31 ± 19 years, p = 0.048). For those with SPG4 mutations, disease severity was related to the patients' current age, and the progression rate of disease was positively correlated with age at onset. **Conclusions:** SPG4 accounts for most of the AD-HSP cases in Taiwanese, with a frequency significantly higher than in other populations. The predominance of SPG4 in Taiwanese could not be due to specific founder mutations. SPAST mutations which predict complete loss of the spastin AAA cassette were associated with an earlier onset of disease.

Pe-004-2

**Novel mutation of PRKCG in a family with dominant ataxia and mental impairment**

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University  
 ○Haruo Shimazaki, Junko Honda, Tameto Naoi, Michito Namekawa

**Backgrounds:** Autosomal dominant cerebellar ataxias (ADCA) comprise clinically and genetically heterogeneous neurodegenerative disorders characterized by progressive ataxia with other neurological system disturbances. MJD/SCA3, SCA6, SCA31, DRPLA, SCA2 and SCA1 are frequent ADCAs, but other types are rare in Japan. We encountered a family with two patients of ADCA with mental impairment. We attempt to identify the causative gene mutation of this family. **Methods:** We investigated the proband with neurological examination, brain MRI, SPECT and gene analyses. **Results:** The neurological examination revealed cerebellar ataxia and cognitive impairment, but tremor or myoclonus were not observed. Brain MRI demonstrated cerebellar atrophy. Brain SPECT showed cerebellar hypoperfusion. We could not detect CAG repeat expansions of SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, DRPLA genes. Whole-exome sequencing (WES) could identify the novel heterozygous nonsense mutation in the PRKCG gene, which is the causative one for SCA14. This mutation was confirmed by Sanger sequencing, found in another patient, and not found in controls. **Conclusion:** We could identify PRKCG mutation in this ADCA family. SCA14 usually showed cerebellar ataxia with tremor or myoclonus. Mental impairment is rare in SCA14. As far as we know, PRKCG gene mutations were only missense mutations in the previous literatures. This family has atypical clinical features with a novel nonsense mutation in the PRKCG gene. We could consider this nonsense mutation of PRKCG gene is associated with atypical clinical symptoms compared with typical ones of SCA14.

Pe-004-3

**Autosomal recessive cerebellar ataxia: clinicopathologic features of 4 patients**

<sup>1</sup>Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, <sup>2</sup>Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, <sup>3</sup>Department of Molecular Neuroscience, Brain Research Institute, Niigata University, <sup>4</sup>Department of Neurology, Nishi-Niigata Chuo National Hospital, <sup>5</sup>Department of Neurology, Niigata City General Hospital, <sup>6</sup>Department of Neurology, Niigata Tokamachi Hospital, <sup>7</sup>Department of Neurology, Sado General Hospital, <sup>8</sup>Horikawa Clinic of Medicine and Neurology, <sup>9</sup>Department of Clinical Research, National Hospital Organization, Saigata National Hospital  
 ○Rie Saito<sup>1,2</sup>, Mari Tada<sup>1</sup>, Takashi Tani<sup>4</sup>, Ryoko Koike<sup>4</sup>, Shuichi Igarashi<sup>5</sup>, Motoyoshi Yamazaki<sup>6</sup>, Yoshiaki Honma<sup>7</sup>, Yoh Horikawa<sup>8</sup>, Mitsunori Yamada<sup>9</sup>, Yasuko Toyoshima<sup>1</sup>, Osamu Onodera<sup>3</sup>, Masatoyo Nishizawa<sup>2</sup>, Hitoshi Takahashi<sup>1</sup>, Akiyoshi Kakita<sup>1</sup>

**Object:** Autosomal recessive cerebellar ataxia (ARCA) is a heterogeneous neurodegenerative disorder often accompanying extracerebellar symptoms. The genetic background and neuropathologic characteristics still remain unclear in a large proportion of the affected patients. We described clinicopathologic features of 4 autosomal recessive ARCA, who manifested neuropathy and posterior funicular degeneration. **Patients:** All patients had the family histories suggestive of AR disorders. Two patients were siblings. Of all patients, the age at onset was 30-56 years old, and the disease duration was 20-36 years. They developed progressive dysarthria, gait ataxia, and lower-limb areflexia. The siblings developed dementia, and one of them also showed hearing loss. A patient of other family showed myoclonus. At autopsy, severe cerebello-olivary degeneration was seen, and neuronal loss in the pontine nucleus, lower motor nuclei, and Clark's column was a feature. Degeneration of spinocerebellar tract, posterior funiculus, and anterior and posterior spinal nerve roots was also evident. Degeneration of the subthalamic nucleus and that of motor cortex was noted in one patient and another, respectively. No responsible genes have been available. **Discussion:** The age at onset appears higher for ARCA. Degeneration involves multiple systems. Thus, the clinicopathologic features of the patients are apparently inconsistent with those of other patients with genetically defined ARCA. Further genetic analyses are needed for better understanding the pathomechanisms underlying the patients reported here.

Pe-004-4

**Adult-onset cerebello-brainstem dominant form of ALD; a case report and review**

<sup>1</sup>Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA, <sup>2</sup>Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, <sup>3</sup> Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, <sup>4</sup> Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, NC USA

○Kotaro Ogaki<sup>1</sup>, Naoya Aoki<sup>1</sup>, Shunsuke Koga<sup>1</sup>, Wen-lang Lin<sup>1</sup>, Kinuko Suzuki<sup>3,4</sup>, Owen Ross<sup>1</sup>, Nobutaka Hattori<sup>2</sup>, Dennis Dickson<sup>1</sup>

**Background:** Adrenoleukodystrophy (ALD) is the most common peroxisomal disorder and is caused by *ABCD1* mutations. Pathological reports of a rare phenotype of ALD, the "cerebello-brainstem dominant form" in which the cerebellum and brainstem are mainly involved, are exceedingly rare. **Method:** We performed pathologic and genetic analyses on the brain of a patient sent to our brain bank. **Result:** We report a 69-year-old white man who was diagnosed with this rare phenotype. He did not have adrenal insufficiency or a family history of ALD or Addison's disease. He had temporary loss of eyesight at age 34 years. His major symptoms were chronic and progressive gait disorder, weakness in his lower extremities, spasticity, cerebellar ataxia and autonomic failure. He also had seizures, hearing loss and sensory disturbances. He died at age 69 years with a diagnosis of multiple system atrophy (MSA). Microscopic analysis showed mild, patchy myelin rarefaction with perivascular clusters of macrophages in the white matter most prominent in the cerebellum. Electron microscopy of cerebellar white matter showed trilamellar cytoplasmic inclusions in macrophages typical of ALD, which prompted genetic analysis that revealed a novel *ABCD1* mutation, R163G. **Conclusion:** Given the mild pathological findings and long duration, it is likely the observed pathology was result of a slow and indolent disease process. Although rare, ALD should be considered in the differential diagnosis of MSA. We review the literature of this rare phenotype and suggest this disorder be named ALD-C (cerebellar variant of ALD).

Pe-005-1

**Multiple Sclerosis Susceptibility and Disease Outcome according to the Latitude**

<sup>1</sup>Departments of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>2</sup> Department of Clinical Research, Hokkaido Medical Center, <sup>3</sup> Departments of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>4</sup>Department of Neurology, Hokkaido Medical Center, <sup>5</sup>The Japan Multiple Sclerosis Genetic Consortium

○Yuri Nakamura<sup>1</sup>, Shinya Sato<sup>1</sup>, Masaaki Niino<sup>2</sup>, Takuya Matsushita<sup>3</sup>, Satoshi Yoshimura<sup>1</sup>, Noriko Isoe<sup>1</sup>, Seiji Kikuchi<sup>4</sup>, Jun-ichi Kira<sup>5</sup>, Japan Multiple Sclerosis Genetic Consortium<sup>5</sup>

**Objective:** Susceptibility and clinical features of multiple sclerosis (MS) are influenced by genes such as human leukocyte antigen (*HLA*) genes. We previously reported that MS patients with *HLA-DRB1\*04:05* showed a milder clinical course than those without it. The fourth nationwide survey of MS in Japan also revealed differences in clinical and magnetic resonance imaging (MRI) features according to the latitude of Japan. We aimed to clarify the differences in disease susceptibility and clinical manifestations according to *HLA* genes and latitude in Japanese MS patients.

**Methods:** We divided Japan into northern and southern areas at the latitude of 37 degrees north. We compared phenotypic frequencies of *HLA-DPBI* and *-DRBI* alleles and clinical features between MS patients from southern and northern Japan. The study enrolled 256 MS patients and 235 healthy controls (HCs) from southern Japan and 250 MS patients and 159 HCs from northern Japan.

**Results:** *DRB1\*04:05* allele was a susceptibility allele in both regions. *DPBI\*03:01* was a susceptibility allele and *DRB1\*09:01* was a protective allele only for southern Japanese. *DRB1\*01:01* and *DRB1\*13:02* were protective alleles only for northern Japanese. Southern MS patients advanced in severity earlier than northern patients, while northern MS patients had more MRI lesions and higher frequencies of cerebrospinal fluid abnormalities than southern patients.

**Conclusions:** MS susceptibility/resistance alleles are different between southern and northern Japanese. Clinical manifestations are in part determined by latitude in Japanese MS patients.

Pe-005-2

**IgG index in multiple sclerosis**

<sup>1</sup>Department of Neurology, The University of Tokyo Hospital, <sup>2</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo  
○Kiyomi Morita<sup>1</sup>, Taro Bannai<sup>1,2</sup>, Masashi Hamada<sup>1,2</sup>, Takeyuki Tsuchida<sup>1,2</sup>, Yasuo Terao<sup>1,2</sup>, Jun Goto<sup>1,2</sup>, Shoji Tsuji<sup>1,2</sup>

[Objective] IgG index is one of the diagnostic markers of multiple sclerosis (MS). We aimed to investigate the clinical features of MS patients with highly-elevated IgG index.

[Methods] We retrospectively investigated 126 MS-suspected cases admitted to our department from January, 2000 to October, 2014. One hundred and twenty patients underwent at least one spinal tap test, for which IgG index was calculated. Medical records were reviewed based on the 2010 McDonald criteria. Twenty-seven patients who were diagnosed with neuromyelitis optica (n=20) or non-MS (n=7) were excluded.

[Results] Ninety-three patients comprised 62 female and 31 male (median disease duration 3 years). IgG index ranged from 0.51 to 5.29 (median 0.81). Sixty-six patients (34 relapse-remitting MS (RRMS), 8 primary-progressive MS (PPMS), 7 secondary-progressive MS (SPMS), 3 tumefactive MS and 14 clinically isolated symptom (CIS); median disease duration 3 years) had IgG index below 1.0. Twenty-seven patients (20 RRMS, 3 PPMS, 2 SPMS, one tumefactive MS and one CIS; median disease duration 4 years) had IgG index above 1.0.

[Conclusion] Conventionally employed cutoff value of IgG index for MS diagnosis is around 0.7. In our study, 33% of MS patients and 6.6% of CIS patients had IgG index above 1.0. There seems to be no obvious correlation between MS diagnostic classification and the degree of IgG elevation. Further information including disease severity and progression profile will be necessary to elucidate pathophysiological relevance of elevated IgG index in MS.

Pe-005-3

**Galectin 3 is a possible target molecule in patients with SPMS**

Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

○Hideaki Nishihara, Fumitaka Shimizu, Yasuteru Sano, Masaaki Abe, Toshihiko Maeda, Takashi Kanda

**Background and Objective:** Dysfunction of the blood-brain barrier (BBB) has been thought to be a major hallmark and key event in disease progression of MS. We previously reported that autoantibodies against human brain microvascular endothelial cells (hBMECs) from secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) patients could compromise the BBB. To investigate a target for anti-brain microvascular endothelial cell antibodies in patients with SPMS.

**Methods:** Proteins from hBMECs were separated by 2-D electrophoresis. 2-D immunoblots were used to compare serum reactivities from pool sera of 7 SPMS patients and those of controls (9 relapse-remitting MS patients, 14 neuromyelitis optica patients, 9 amyotrophic lateral sclerosis patients, 10 myositis patients, and 20 healthy controls). Proteins identified as target antigens by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).

**Result:** We identified 7 proteins (retinal dehydrogenase 1, cytosol aminopeptidase, ran specific GTPase activating protein, galectin 3, glyceraldehyde dehydrogenase, triosephosphate isomerase, D-3-phosphoglycerate dehydrogenase) in patients with SPMS as target antigens. The anti-galectin 3 antibodies were found only in SPMS patients group. Immunocytochemistry showed that galectin 3 is mainly exists in nucleus but partly expressed in cell surface of hBMECs. ICAM-1 protein levels were elevated after the downregulation of galectin 3 in endothelial cells using siRNA.

**Conclusion:** Galectin 3 is a possible target antigen of pathogenic anti-brain microvascular endothelial cell antibodies in patients with SPMS.

Pe-005-4

**Outcomes of pregnancy during IFN beta-1a in patients with multiple sclerosis**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, <sup>2</sup>Biogen Idec Japan Ltd., <sup>3</sup>Department of Neurology, Kansai Multiple Sclerosis Centre and Kyoto Min-iren Cental Hospital, <sup>4</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Science, Kyushu University  
○Yuko Shimizu<sup>1</sup>, Haruki Makioka<sup>2</sup>, Naozumi Harada<sup>2</sup>, Shoko Nakabayashi<sup>2</sup>, Takahiko Saida<sup>3</sup>, Jun-ichi Kira<sup>4</sup>

**【目的】** 遺伝子組み換え型インターフェロンβ-1a筋注用製剤 (IFNβ-1a) 使用成績調査に登録された日本人多発性硬化症 (MS) 患者のうち、IFNβ-1a投与後に妊娠が判明した症例について追跡調査を行う。**【方法】** 週1回 IFNβ-1aが投与された日本人MS患者から安全性データを収集した。妊娠の結果および年間再発率 (ARR) は2年間の使用成績調査実施中に妊娠した症例から後ろ向きに解析した。

**【結果】** 1241例 (女性845例) の調査票から評価を行った。20例21回の妊娠が確認され、正常分娩17例、人工中絶2例、自然流産1例、不明1例であった。17例の新生児の身長・体重は一般の新生児と同様であった。合併症および奇形は認められなかった。20例中9例において出産後1年以内に再発が認められ、9例中2例は妊娠前の1年以内に再発があり、1例は妊娠前及び妊娠中に再発が認められた。妊娠前のARRは平均 (SD) で0.94(2.18)、妊娠第一期、第二期、第三期のARRは各々0.25 (1.00), 0 (0), 0 (0), 0 (0)、出産後3ヵ月毎 (3, 6, 9, 12ヵ月) のARRは各々1.11 (1.84), 0.89 (1.71), 0.22 (0.94), 0.22 (0.94)であった。出産後最初の3ヵ月以内に再発が認められた5例のうち、IFNβ-1aが再導入されていたのは、再発の35日前に導入された1例のみであった。**【結論】** 症例数が少ないものの、今回の検討では日本人MS患者の妊娠例においてIFNβ-1aによる有害な作用は確認されなかった。出産後の早期のIFNβ-1aの再導入が再発のリスクを軽減する可能性が示唆された。

Pe-005-5

**Microglial activation in multiple sclerosis**

<sup>1</sup>First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Biofunctional Imaging, Medical Photonics Research Center, Hamamatsu University School of Medicine

○Tomoyasu Bunai<sup>1</sup>, Tatsuhiro Terada<sup>2</sup>, Takashi Konishi<sup>1</sup>, Makiko Sakao<sup>1</sup>, Yasushi Hosoi<sup>1</sup>, Yasuomi Ouchi<sup>2</sup>, Satoshi Kono<sup>1</sup>, Hiroaki Miyajima<sup>1</sup>

**【目的】** 多発性硬化症の脱髄性病変にはミクログリアの活性化が示されており、その病態進展に重要と考えられている。<sup>11</sup>C]DPAは、ミトコンドリア外膜の末梢性ペンゾジアゼピン受容体 (TSPO = 18 kDa Translocator protein) に対するリガンドで、活性化ミクログリアを評価できる新規トレーサーである。比較的軽症多発性硬化症患者において、脳内ミクログリアの活性をPETを用いて評価した。

**【方法】** 対象は多発性硬化症患者6例 (男性1例、女性5例、平均年齢38.8±10.8歳、罹病期間6.3±7.0年、EDSS 1.9±0.7)。ミクログリアの活性評価のため、多発性硬化症患者全例に<sup>11</sup>C]DPA-PETを施行し、受容体結合能の全脳平均を算出するとともに、年齢を合致させた正常対象群と比較した。

**【結果】** 多発性硬化症患者では、<sup>11</sup>C]DPAの集積は正常対象群に比較して上昇しており、活性化ミクログリアの上昇が示唆された。

**【結論】** 総合障害度が比較的低い多発性硬化症患者でも、<sup>11</sup>C]DPAの集積が上昇しており、ミクログリアの活性上昇が示唆された。

Pe-006-1

## An uncommon presentation of fulminant demyelinating disease

Wan Fang Hospital, Taipei Medical University, Taiwan  
○Hung-ju Chen, Chih-shan Huang

## Background

Fulminant demyelinating diseases include acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), severe relapses of multiple sclerosis (MS), and their variants. Some patients with demyelinating diseases were reported to develop acute psychosis and akinetic mutism, but such a presentation might be overlooked in those with past psychiatric disorders as in the case we reported.

## Case Report

A 21-year-old schizophrenic woman presented with apathy and catatonic-like features for two weeks. She had fever with leukocytosis after admission, and became totally unresponsive with decorticate posture and anisocoric pupils. The brain MRI showed multiple T2 hyperintense and enhanced lesions at bilateral cerebral hemispheres, pons and cerebellum. CSF study showed pleocytosis (WBC count 38, PMN: 1%) with normal glucose and protein level, increased IgG index (0.79), and presence of oligoclonal band. ADEM was impressed initially; thus, pulse steroid therapy was given. Dysautonomia was diagnosed based on intermittent shouting, tachycardia, sweating and constipation. Decreased response was noted during the tapering of steroid. Brain MRI on the 45<sup>th</sup> day showed new demyelinated lesions. Brain biopsy revealed demyelinating change without malignancy. Fulminant MS with secondary progressive course became the more likely diagnosis rather than ADEM.

## Conclusion

Fulminant demyelinating diseases may present with psychosis and dysautonomia. There may be a time lag between clinical and radiological findings. Close clinical and radiographic follow-up is required.

Pe-006-2

## Efficacy of steroid pulse therapy in multiple sclerosis and neuromyelitis optica

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>2</sup>Sapporo Neurology Clinic, Sapporo, <sup>3</sup>Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Medicine, <sup>5</sup>Kitasato University School of Medicine, Research and Development Center for New Medical Frontiers, Department of Comprehensive Medicine, Division of Integrated Care and Whole Person Care, <sup>6</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, <sup>7</sup>Department of Neurology, Kinki University School of Medicine, <sup>8</sup>Department of Clinical Research, NHO Hokkaido Medical Center, <sup>9</sup>Department of Neurology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, <sup>10</sup>Japan MS/NMO Pulse Therapy Study Group  
○Jun-ichi Kira<sup>1</sup>, Ryo Yamasaki<sup>1</sup>, Takuya Matsushita<sup>1</sup>, Toshiyuki Fukazawa<sup>2</sup>, Kazumasa Yokoyama<sup>3</sup>, Kazuo Fujihara<sup>4</sup>, Mieko Ogino<sup>5</sup>, Takanori Yokota<sup>6</sup>, Katsuchi Miyamoto<sup>7</sup>, Masaaki Niino<sup>8</sup>, Kyoichi Nomura<sup>9</sup>, Japan Ms / Nmo Pulse Therapy Study Group<sup>10</sup>

**Objective:** To clarify differences in treatment responses of MS and neuromyelitis optica (NMO) patients to methylprednisolone pulse therapy. **Methods:** Changes in neurological symptoms/signs and Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores before and within one week of completion of methylprednisolone pulse therapy performed in 2010 at 28 institutions were retrospectively collated from 271 MS (478 courses) and 73 NMO (118 courses) cases.

**Results:** Target neurological symptoms/signs were improved in both MS (80.2%) and NMO (76.5%) cases by a series of pulse therapy while motor weakness recovered more frequently in MS (87.7%) than in NMO (72.7%) ( $p=0.018$ ). Decreased EDSS scores were significant after the first (4.8±0.9), second (4.7±0.9), and third (4.7±0.8) courses (all  $p<0.001$ ) but not after the fourth (4.3±0.7) and fifth (4.5±0.6) courses in MS whereas it was significant only after the second course (4.7±1.0,  $p=0.016$ ) but not after the first (4.5±1.5) and third (4.4±0.7) courses in NMO. EDSS score decreases were significantly greater in MS than in NMO at the first course ( $p=0.031$ ) but not thereafter.

**Conclusions:** Methylprednisolone pulse therapy is effective in MS through the first and third courses while NMO requires a second course to achieve benefits, after which it is not effective.

Pe-006-3

## Relapse Characteristics Of 39 Patients With RRMS

<sup>1</sup>Jiangxi Provincial People's Hospital, <sup>2</sup>The Neurological Institute of Jiangxi Province  
○Yingqiong Xiong<sup>1,2</sup>, Xiaomu Wu<sup>1,2</sup>

**Purpose:** The purpose of this study was to analyze clinical relapse characteristics of patients with RRMS, discuss the precipitating factor. **Method:** 39 cases confirmed RRMS in hospital were retrospectively clinical observation, who returned visit because of relapse, including readmission and outpatient from January 2011 to December 2013. Observation indexes were the relapse frequency, the course of the disease, the precipitating factors. **Result:** 39 patients include 12 male and 27 female, average age (45.23 ± 12.03). There were 24 relapse cases, 61.5% of total. Precipitating factors of relapse are cold (25%), infection (8%), tired (8%), unknown (59%). There were 15 pseudoattacks cases, 38.5% of total. Precipitating factors of pseudoattacks are anxiety (60%), fever (13%), cerebral ischemia (13%), strain of lumbar muscles (7%), fundus hemorrhage (7%). **Conclusion:** Clinical characteristics of RRMS is symptoms relapse many times, and easy to onset within 2 years after first visit. Disease modifying therapy (DMT) should be recommended for patients. The main precipitating factor of relapse is a cold and infection. Pseudoattacks should be identified from relapse when symptoms aggravated. The main precipitating factor of pseudoattacks is anxiety, which is associated with lower quality of life attribute to the disease. The assessment and intervention of emotional psychological status of patients after illness can prevent pseudoattacks.

Pe-006-4

## Clinical course of optic neuritis in neuromyelitis optica and multiple sclerosis

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University  
○Hiroki Masuda, Masahiro Mori, Akiyuki Uzawa, Mayumi Muto, Tomohiko Uchida, Satoshi Kuwabara

**Objective:** To investigate the clinical course and outcome of optic neuritis in patients with neuromyelitis optica (NMO) and multiple sclerosis (MS).

**Methods:** A neuro-ophthalmic evaluation was performed for 44 eyes of 17 patients with MS and 52 eyes of 21 patients with NMO at relapse. Six patients with MS and ten patients with NMO relapsed more than twice. We evaluated visual acuity (VA) immediately before relapse, at nadir during relapse, and 1 and 3 months after relapse. The times from relapse to nadir and full recovery and the rate of full recovery were compared between the two groups. The effect of add-on plasmapheresis (PP) on VA was also considered in the NMO group.

**Results:** VA was better at all points in the MS group than that in the NMO group. The improvement of VA at 3 months was not different between the groups. The frequency for which the eyes regained the baseline VA was greater in the MS group than that in the NMO group (71% versus 38%,  $P = 0.004$ ). Kaplan-Meier analysis revealed that the percentage of patients who did not achieve the baseline VA immediately before relapse was higher in the MS group than that in the NMO group ( $P < 0.001$ ). The time from relapse to the initiation of PP was negatively correlated with improvement in VA between 1 and 3 months after relapse in patients with NMO who were treated with PP together with intravenous methylprednisolone ( $P = 0.039$ ).

**Conclusion:** VA loss was more severe in the NMO group than that in the MS group, but its improvement was not significantly different between the groups. Earlier PP may lead to better improvement.

Pe-006-5

## Progressive multiple sclerosis and fingolimod therapy in Japan

Department of Neurology Juntendo School of Medicine  
○Kazumasa Yokoyama, Yuji Tomizawa, Nobutaka Hattori

**Background)** Progressive type of MS are infrequent in Japan. The Phase III INFORMS study in primary progressive multiple sclerosis (PPMS) in Caucasian population did not show a significant difference between fingolimod and placebo on a combination of disability measures.

## Objectives

We introduced fingolimod treatment on Japanese progressive MS (PPMS and secondary progressive MS: SPMS) and study characteristics over 2 year observation.

## Methods

All the patients were negative for anti-AQP4 antibody. We have introduced four PPMS and eight SPMS patients in this study.

## Results

There is no severe adverse effect and mild liver dysfunction was observed in 3 PPMS patients and 3 SPMS patient. Mean age of PPMS and SPMS was 40.8 ± 8.6 vs 45.4 ± 6.3, mean onset was 34.5 ± 7.6 vs 29.6 ± 8.2, mean duration was 6.3 ± 1.7 and 15.8 ± 6.5 (statistical significance), respectively. There were no relapse in PPMS and two out of 8 SPMS patients showed relapse prior to treatment of fingolimod and one year after treatment. EDSS scores before treatment were in PPMS 4.5 ± 2.9, in SPMS 4.6 ± 1.9, and two year later 4.6 ± 2.8 and 4.7 ± 2, respectively. Cortical lesions were observed all of progressive type of MS. Spinal cord atrophy were observed in one out of 4 PPMS patient and 6 out of 8 SPMS patients. Brain lesions were same. OCT change is not statistical significant in between progressive type.

## Conclusions

In progressive type of MS, safety profile was similar with two year phase 2 observational extension study on RRMS patients in Japan. So far there is also no clear evidence for efficacy in Japanese progressive MS.

Pe-007-1

## Better treatment of myasthenia gravis with intravenous immunoglobulin

<sup>1</sup> Department of Neurology, National Hospital Organization Sendai Medical Center, <sup>2</sup> Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine

○Genya Watanabe<sup>1</sup>, Yasushi Suzuki<sup>1</sup>, Tetsuya Chiba<sup>1</sup>, Kenichi Tsukita<sup>2</sup>, Ohito Tano<sup>2</sup>, Koichi Narikawa<sup>1</sup>, Kazuo Fujihara<sup>2</sup>, Masashi Aoki<sup>2</sup>

**【目的】** 当院で免疫グロブリン静注療法 (IVIg) を用いた重症筋無力症 (MG) 症例の臨床的特徴について検討した。 **【方法】** 当院のMG症例について、2011年9月から2014年10月までの期間にIVIgを用いた22例を抽出し (男/女 12/10, 年齢 33-83歳, 罹病期間 4.53 ± 3.43年), IVIg前後のMG-ADLスケール, MGFA (MG Foundation of America) 分類, 抗Aセチルコリン受容体抗体 (AChR-Ab), 胸腺腫の合併等の臨床的特徴について検討した。また, MG-ADLスケールを用いて, 治療前後で2点以上減少した場合を改善, 1から1点変化した場合を不変, 2点以上増加した場合を増悪と定義し, MGの治療効果を評価したところ, 改善13例 (59.1%), 不変7例 (31.8%), 増悪2例 (9.1%) であった。加えて, IVIg後にクリーゼとなった2例を除いた20例を改善した群13例と不変であった群7例に分けて, 臨床的特徴について後ろ向きに検討した。 **【結果】** IVIgを使用した症例はMGFA分類でClass I 4例 (18.2%), IIa 1例 (4.5%), IIb 5例 (22.7%), IIIa 3例 (13.6%), IIIb 8例 (36.4%), V 1例 (4.5%) と球症状が目立つ症例が多かった。IVIg前MG-ADLスケールは8.45 ± 3.6点, IVIg後MG-ADLスケールは6.68 ± 6.26点と軽快傾向があった。AChR-Ab陰性19例, 陰性3例で, 胸腺腫関連MGが9例 (40.9%) で一般的な頻度よりも胸腺腫関連MGが多かった。改善群はClass I 2例 (15.4%), IIb 3例 (23.1%), IIIa 1例 (7.7%), IIIb 6例 (46.2%), V 1例 (7.7%) で, 不変群は I 2例 (28.6%), IIa 1例 (14.3%), IIb 2例 (28.6%), IIIa 2例 (28.6%) で, 主要なMG症状が球症状である症例 (Class IIb, IIIb, V) は改善群の方が多い傾向があった (76.9% vs 28.6%,  $p=0.06$ )。 **【結論】** IVIgはMG症状が悪化した際に簡便に使用でき, 特に主症状が球症状のMGに有用であった。Class IIb, IIIbのMGで内服治療を行ったが球症状の改善が乏しい場合や数か月単位で徐々にMG症状が悪化する場合にIVIgは積極的な適応となりうると考えた。

Pe-007-2

**Higher risk of myasthenic patients with thyroid and allergic diseases**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine and PET Center, China Medical University Hospital  
 ○Jiann-horng Yeh<sup>1</sup>, Hou-chang Chiu<sup>1</sup>, Chia-hung Kao<sup>2</sup>

**Purpose:** To determine the risk of myasthenia gravis (MG) in the patients with thyroid or allergic diseases in a large cohort representing 99% of the Taiwan population. **Methods:** Data from the Taiwan National Health Insurance Database were used to conduct retrospective analyses. The study comprised 1689 adult MG patients who were 4-fold frequency matched to those without MG by age and sex, and assigned the same index year. Multivariate logistic regression models to calculate the odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals for the association between thyroid or allergic diseases and MG. **Results:** An increased subsequent risk of MG was observed in the patients with thyroid disease, allergic conjunctivitis (AC) and allergic rhinitis. The adjusted ORs (aORs) were 2.66 (2.25-3.16), 1.96 (1.74-2.21), and 1.18 (1.03-1.36), respectively. The aORs increased from 1.73 (1.52-1.97) in the patient with only one thyroid or allergic disease to 2.43 (2.10-2.80) in the patient with two or more thyroid or allergic diseases. MG was associated with the cumulative effect of the concurrent thyroid and allergic diseases with a highest risk of combined thyroid disease and AC (aOR = 6.42 (4.56-9.05)). **Conclusions:** This population-based retrospective study demonstrates the association between thyroid or allergic diseases and the risk of MG. A highest risk of subsequent MG was associated with combined thyroid disease and AC.

Pe-007-3

**B cell analysis in human thymus**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Institute of Health Bioscience, Graduate School of Medical Sciences, The University of Tokushima, <sup>2</sup>Department of Oncological Regenerative Surgery, Institute of Health Bioscience, Graduate School of Medical Sciences, The University of Tokushima, <sup>3</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Health Bioscience, Graduate School of Medical Sciences, The University of Tokushima, <sup>4</sup>Division of Experimental Immunology, Institute for Genome Research, Graduate School of Medical Sciences, The University of Tokushima, <sup>5</sup>Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

○Naoko Matsui<sup>1</sup>, Waka Sakai<sup>1</sup>, Takahiro Furukawa<sup>1</sup>, Takako Matsuoka<sup>5</sup>, Masakazu Nakamura<sup>5</sup>, Toshimasa Aranami<sup>5</sup>, Kazuya Kondou<sup>2</sup>, Tetsuya Kitagawa<sup>3</sup>, Yousuke Takahama<sup>4</sup>, Takashi Yamamura<sup>5</sup>, Ryuji Kaji<sup>1</sup>

**【目的】** 胸腺が重症筋無力症 (Myasthenia Gravis, MG) の治療的となる理由のひとつに、抗体産生の場となることがあげられる。胸腺腫瘍MGに対する胸腺摘出術に関するRCTの報告は存在せず、MGの治療として積極的に推奨する根拠に乏しい。胸腺摘出術の利点を明確にするためには、ヒト胸腺におけるB細胞を詳細に解析する必要がある。

**【対象】** MG非合併心疾患を有する小児と成人の胸腺とMGの胸腺。

**【方法】** 手術によって得られた胸腺を懸濁し、Ficollを用いて単核球を分離後、CD3, CD19, CD14, CD27, CD38, CD180に対する抗体を用い、多重染色を行った。フローサイトメーターを用いて解析した。

**【結果】**

(1) CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>T細胞、CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>B細胞、CD3<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>マクロファージ分画を確認した。さらにCD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>B細胞については、ナイーブとメモリーB細胞も確認した。

(2) MG非合併の小児胸腺ではB細胞分画は少ないが、成人胸腺では増加していた。

(3) MG非合併の成人胸腺に比べ、MGの胸腺では、組織学的に胚中心を伴わない濾胞胸腺であっても、メモリーB細胞分画が増加していた。

**【結論】**

MGの胸腺は、メモリーB細胞分画が増加している。

Pe-007-4

**Therapeutic effect of rapamycin in experimental model of MuSK-MG**

Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Department of Geriatric Medicine  
 ○Shuichi Mori, Norio Motohashi, Rumi Takashima, Kazuhiro Shigemoto

**[Objective]**

Some patients with myasthenia gravis (MG) caused by antibodies against muscle-specific kinase (MuSK; MuSK-MG) apparently do not respond to immunosuppressive therapy and rapidly progress to life-threatening muscle atrophy. In addition, long-term administration of corticosteroids, which are first-line treatment of MG, is frequently responsible for severe adverse effect. Therefore, new effective and safe immunosuppressive drugs are urgently required. Here, we tested therapeutic effect of rapamycin, which used to prevent rejection in organ transplantation, using experimental model of MuSK-MG.

**[Methods]**

Female A/J mice (n=15) were immunized twice with recombinant MuSK protein to cause MuSK-MG. Mice (n=8) were received with rapamycin (5 mg/kg, 5 times/week) from the day of second immunization. Equal volumes of vehicle were administered as control (n=7) in the same manner and on the same schedule.

**[Results]**

Rapamycin treatment suppressed occurrence of MG-like phenotypes, including weight loss and significant decrement of compound muscle action potentials. In addition, while NMJs of vehicle-treated mice exhibited morphological defects such as decrease in AChR-clustering and appearance of axon sprouting, rapamycin-treated mice did not exhibit pronounced abnormalities of NMJ structure. In rapamycin-treated mice, significant inhibition of increase in anti-MuSK titer was observed in the four days after administration.

**[Conclusion]**

Rapamycin may be useful as an immunosuppressive drug of MuSK-MG, whose efficacy is probably due to suppressed production of anti-MuSK antibodies.

Pe-008-1

**Analysis of anti-NT5C1A antibody-positive sporadic inclusion body myositis**

Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University  
 ○Nozomu Tawara, Satoshi Yamashita, Yasuhiro Yamamoto, Tomo Nishikami, Tsukasa Doki, Yoshimasa Matsuo, Yasushi Maeda, Yukio Ando

**【目的】** 孤発性封入体筋炎 (sIBM) は欧米において50歳以上で最も多い後天性筋筋疾患であるが、その病態については未だ不明な点が多い。近年sIBM患者血清においてCytosolic 5'-nucleotidase 1A (NT5C1A) に対する自己抗体の存在が明らかとなり、「炎症」と「変性」とをつなぐ病態の鍵になりうるとして注目されている。本研究ではIBMの病態における抗NT5C1A抗体の病因論的意義を明らかにすることを目的とした。**【方法】** sIBM13例、皮膚筋炎および多発筋炎10例、その他の筋疾患10例、神経原性筋萎縮疾患15例、対照5例の血清を用いてCell-based assay法により抗NT5C1A抗体を検出し、抗体陽性、陰性例における臨床像および病理像を比較した。またsIBM骨格筋凍結組織9検体から蛋白抽出し、ウエスタンブロット法によりNT5C1AおよびAMP activated kinase (AMPK) の発現を抗体陽性、陰性例にかけて検証した。**【結果】** 抗NT5C1A抗体の感度は30.8%、特異度は100%であった。抗体陽性例ではタイプ2線維萎縮が顕著であり、NT5C1A発現量は低く、活性型AMPKの発現は上昇している傾向がみられた。**【結論】** 抗NT5C1A抗体はsIBMの診断に有用と考えられた。抗体陽性sIBM症例ではタイプ2線維の萎縮が強く、AMPKの活性化を介して筋萎縮を生じている可能性が示された。

Pe-008-2

**Reconsideration of sporadic and familial hypokalemic periodic paralysis**

Kagoshima University

○Jun-hui Yuan, Shunichi Sakoda, Akiko Yoshimura, Yujiro Higuchi, Yumiko Arimura, Hiroshi Takashima

**Objective** To demonstrate the clinical and genetic feature of Japanese patients with hypokalemic periodic paralysis (HOKPP). **Methods** We collected a nationwide cohort of Japanese patients (serum potassium < 3.5mEq/L during attacks of muscle weakness), which consisted of 28 sporadic HOKPP (SHOKPP) cases and 8 familial HOKPP (FHOKPP) cases. Using a targeted sequencing system, we screened *CACNA1S*, *SCN4A*, *KCNJ2*, and *KCNJ18* genes. **Results** We identified mutations in 3/28 cases with SHOKPP, and 6/8 cases with FHOKPP. These mutations distributed in *CACNA1S* (6 cases), *SCN4A* (2 cases), and *KCNJ2* (1 case). Statistical analysis revealed distinctive clinical features between mutation-positive FHOKPP and mutation-negative SHOKPP, concerning to age at onset/diagnosis, serum potassium level and precipitating factors. The clinical phenotype of mutation-positive SHOKPP patients resembled mutation-positive familial cases, while a comparable phenotype was observed within mutation-negative HOKPP patients as well, regardless with or without a family history. **Conclusion** Among 36 Japanese patients with HOKPP, no mutation was identified in 89.3% of the predominant SHOKPP patients, suggesting a further genetic heterogeneity or potential acquired factor. The *KCNJ2* mutation identified in one SHOKPP patient implied that *KCNJ2* should be screened in HOKPP patients though without extramuscular abnormalities. On the basis of our statistical analysis and literature review, we propose that the sporadic and familial HOKPP are distinct clinical entities, and result from different genetic background, respectively.

Pe-008-3

**Long term follow up of a case of glycogen storage disease type III**

<sup>1</sup>Yokohama City University Department of Medicine, <sup>2</sup>Jichi Children's Medical Center Tochigi, <sup>3</sup>National Center for Child Health and Development, <sup>4</sup>Yokohama City university Department of Human Genetics, <sup>5</sup>Teikyo University Mizonokuchi Hospital

○Yume Suzuki<sup>1</sup>, Hiroshi Doi<sup>1</sup>, Kenichi Tanaka<sup>1</sup>, Hideo Sugie<sup>2</sup>, Kentarou Matsuoka<sup>3</sup>, Naomichi Matsumoto<sup>4</sup>, Yoshiyuki Kuroiwa<sup>5</sup>, Fumiaki Tanaka<sup>1</sup>

**[Purpose]** We report a long term follow up of Glycogen storage disease type III(GSD III). **[Patient]** The patient is 47 year-old female diagnosed as having GSD III 47 years ago, when she was 8 month by liver biopsy and enzyme evaluation. The patient was referred to our hospital when she was 28 years old with very mild proximal muscle weakness, walking without any help. Hypoglycemia, hypokalemia, hyperuricemia, and hepatic dysfunction were found by blood test. We performed genetic and enzymatic analysis and, we searched biopsy specimen to confirm it pathologically.

**[Results]** AGL gene (NM\_000646) abnormalities, c.702\_705del: [p.Asp235Glufs\*23] (maternal) and c.1624dup(p.Thr542Asnfs\*4)(paternal) were found. Decrease of the glycogen debranching enzyme down to one tenth of normal controls was confirmed. Pathologically, vacuolated abnormality was seen in the liver cell and muscle tissue, stained from biopsied blocks of 47 years ago. Clinically, proximal muscle weakness has aggravated to use a cane when she walks, but with no hypoglycemia, hypokalemia, nor respiratory, cardiac failure. **[Conclusion]** We have followed a GSD III patient clinically for about 50 years and confirmed the diagnosis by genetic, enzymatic findings, and pathologically, we reconfirmed it by the biopsy specimen of 47 years ago.

Pe-008-4

**Plasma IP-10 level distinguishes inflammatory myopathy**

<sup>1</sup>Department of Clinical Development, Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), <sup>2</sup>Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, NCNP, <sup>3</sup> Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP  
 ○Akinori Uruha<sup>1,2</sup>, Satoru Noguchi<sup>1,2</sup>, Wakiro Sato<sup>3</sup>, Hiroaki Nishimura<sup>2</sup>, Satomi Mitsuhashi<sup>1,2</sup>, Takashi Yamamura<sup>3</sup>, Ichizo Nishino<sup>1,2</sup>

**[Objective]** To identify a biomarker to distinguish idiopathic inflammatory myopathies (IIM) from other muscle diseases. **[Methods]** One hundred IIM patients were studied, including polymyositis (n=19), dermatomyositis (n=19), anti-synthetase syndrome (n=8), immune-mediated necrotizing myopathy (n=17), and inclusion body myositis (n=37). As non-IIM controls, 50 patients with hereditary muscle diseases (hMD) were enrolled. By using a Bio-Plex technology, 27 cytokines in plasma of the patients were measured. **[Results]** Plasma levels of IP-10 and eotaxin were significantly higher in every IIM than hMD ( $p < 0.01$ ). No significant differences were seen among subtypes of IIM. Receiver operating characteristic analysis revealed that IP-10 had a larger area under the curve on IIM than eotaxin: 0.96 (95% confidence interval [CI]: 0.92-0.99,  $p < 0.0001$ ) versus 0.88 (95% CI: 0.81-0.94,  $p < 0.0001$ ). When the cut off level of IP-10 was set at 650 pg/ml, showing the best accuracy, the sensitivity and specificity were 91% and 90%, respectively. **[Conclusion]** Plasma IP-10 level can distinguish IIM from hMD with high sensitivity and specificity. The strength of this study is that it suggests that a simple blood test can predict association of a primary inflammatory etiology with the muscle disease. The major limitation is lack of data about non-inflammatory acquired muscle diseases such as toxic myopathy and endocrine myopathy. Future prospective study is necessary to confirm the definite utility of plasma IP-10 measurement to differentiate IIM from non-IIM.

Pe-008-5

**Ser403-phosphorylated p62/SQSTM1 in sporadic inclusion body myositis**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Osaka City General Hospital, <sup>2</sup> Kansai Medical University, Department of Neurology  
 ○Satoshi Nakano<sup>1</sup>, Mizuki Matsumoto<sup>1</sup>, Rie Kanki<sup>1</sup>, Hirokazu Morihata<sup>1</sup>, Mitsuo Oki<sup>2</sup>, Hirofumi Kusaka<sup>2</sup>

**Background:** In sporadic inclusion body myositis (IBM), several studies showed the overexpression of autophagy-related proteins in muscle fibers. p62/SQSTM1 is one of such proteins and experimental studies indicated that it plays a pivotal role in the degradation of polyubiquitinated proteins in autophagy when phosphorylated at Ser403.

**Objectives:** To confirm the expression of Ser403-phosphorylated p62 in IBM.

**Methods:** In eight patients with IBM, serial cryostat sections of their muscle biopsy materials were cut, fixed and Ser403-phosphorylated p62 was localized by the immunoperoxidase method using a rat monoclonal antibody. In serial sections, the backbone sequence of p62 (a.a.120-440) and LC3 were immunolocalized. We also examined in indirect dual-fluorescence using the antibody for Ser403-phosphorylated p62 and a rabbit polyclonal antibody against the backbone sequence.

**Results:** Deposits positive for Ser403-phosphorylated p62 were detected in the cytoplasm of vacuolated fibers and other fibers with abnormal contours. The study with serial sections indicated that positive fibers for the deposits of Ser403-phosphorylated p62 also contain positive deposits of p62 or LC3. The dual fluorescence study showed colocalization of Ser403-phosphorylated p62 with p62.

**Discussion:** The results indicate that the p62 protein overexpressed in the muscle tissue with IBM is phosphorylated at Ser403. This implies that the induction of p62 is to process some polyubiquitinated proteins.

Pe-009-1

**The microvasculature in endomysium expresses barrier-related proteins**

Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine  
 ○Hironori Sano, Yasuteru Sano, Masatoshi Omoto, Toshihiko Maeda, Masaaki Abe, Takashi Kanda

**Purpose:** The capillary involvements in the skeletal muscles have been reported in the majority of patients with dermatomyositis (DM). Hence, understanding on the characteristics of capillary in the endomysium may provide new insights regarding the pathogenesis of DM. Although it has been reported that tight junction is seen in muscle capillaries by electron microscopic examination, it is not fully understood whether muscle microvascular endothelial cells express tight junction proteins and transporters which are expressed in the blood brain barrier (BBB). In this research, we analyzed the expression profile of barrier-related proteins on the capillaries in endomysium to understand the cellular characteristics of muscle microvascular endothelium. **Method and result:** The expression of tight junction proteins and transporters on capillaries in rat and human muscles were examined by immunohistochemistry. Tight junction proteins such as occludin, claudin-5, ZO-1 and transporters including Mdr1 and GLUT-1 were expressed on microvasculature in both of rat and human muscles. Muscle capillaries were shown to share tight junctional molecules and various transporters with BBB-forming microvasculatures. These results also indicates that at the capillaries in endomysium, as at the BBB, some transporters might perform active influx and efflux transports of required nutrients and potentially harmful substances for muscle tissues. **Conclusions:** The microvasculatures in endomysium express tight junction proteins and transporters which are expressed on the BBB.

Pe-009-2

**Analysis of nNOS/caveolin3 w-null mice**

Department of Neurology, Kawasaki Medical School  
 ○Yuta Fukai, Yutaka Osawa, Tatsufumi Murakami, Yoshihide Sunada

**【目的】**細胞膜のカベオラ構成蛋白質 caveolin-3は様々なシグナル伝達分子と結合してその活性を制御する足場蛋白質である。われわれは常染色体優性肢帯型筋ジストロフィー (LGMD)1Cモデルとして筋萎縮性ミオパチーを表現型とするCAV-3<sup>F104L</sup>-Tgマウスを作出した。このマウス骨格筋細胞膜では、caveolin-3蛋白質は欠損し、一方、nNOS活性は亢進しcaveolin-3はnNOSと結合しその活性を抑制していると考えられた。このnNOS活性亢進が、筋萎縮性ミオパチー発症に対して促進的に働くのか、あるいは抑制的に働いているかについて検証する。 **【方法】**CAV-3欠損マウスとnNOSノックアウトマウスを交配してF2世代で誕生するnNOS/caveolin-3二変異マウス、CAV-3欠損マウス、nNOSノックアウトマウスの表現型を比較解析した。 **【結果】**(1)二重変異マウスでは、CAV-3欠損マウスと比較して、体重及び握力は有意に減少していた。(2)筋重量及び筋線維断面積も有意に減少し、ミオパチーは悪化していた。(3)二重変異マウス骨格筋細胞膜のcaveolin-3蛋白発現量は著減しnNOS活性は認められなかった。(4)二重変異マウス及びnNOSノックアウトの骨格筋解析ではeNOS蛋白質及びiNOS蛋白質の代償性発現は認められなかった(n=10)。 **【結論】**①nNOS活性亢進はLGMD1Cモデルマウスの筋萎縮性ミオパチーを抑制する。②骨格筋萎縮のシグナル機構ではcaveolin-3はnNOSの上流で作用している可能性がある。③nNOS活性の亢進を目指すLGMD1C治療が可能かもしれない。

Pe-009-3

**Analysis of myostatin and related proteins in a cardiotoxin-injured muscle model**

Department of Neurology, Wakayama Medical University  
 ○Kenya Murata, Hidefumi Ito

**Objective:** The purpose of this study was to examine whether myostatin and activin receptor Type IIB (ActRIIB) are expressed in cardiotoxin-injured muscle specimens, and to clarify the involvement of these proteins during the muscle fiber regeneration process.

**Methods:** Tibialis anterior muscles in 8-12-week-old C57BL/6 mice were injured by cardiotoxin injection. Mice were euthanized, and muscles were collected at 1, 2, and 3 weeks after injury. Serial frozen sections of cardiotoxin-injured muscle specimens and muscle specimens from normal control subjects were examined by immunohistochemistry using antibodies against myostatin, ActRIIB, myosin-heavy chain slow, and myosin-heavy chain developmental.

**Results:** In normal controls, both myostatin and ActRIIB were expressed in the cytoplasm of atrophic muscle fibers. These fibers are not only Type 2, but also Type1 fibers. In injured mice, myostatin was expressed in both central nuclei and the cytoplasm of regenerating muscle fibers. The number of muscle fibers that showed myostatin and ActRIIB immunoreactivity differed in the regeneration process. The myostatin positive ratio was 40% at the early stage of regeneration and above 50% at 2 weeks after CTX injury. The ratio of myostatin-ActRIIB positive fibers in regenerating fibers was 10% at the early stage of regeneration, and above 20% at 2 and 3 weeks after CTX injury. Therefore, the expression pattern of myostatin and ActRIIB is not always identical.

**Conclusions** Our results suggest that both myostatin and ActRIIB may be important biomarkers to predict muscle fiber atrophy.

Pe-009-4

**The pathogenesis in muscular degeneration due to a MATR3 mutation**

Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University  
 ○Satoshi Yamashita, Tomo Nishikami, Yoshimasa Matsuo, Nozomu Tawara, Tsukasa Doki, Yasushi Maeda, Yukio Ando

**Aim:** Recently, a missense mutation in the matrin-3 (MATR3) gene has been identified as a causative gene of vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy (VCPDM). However, its precise mechanism of muscular degeneration still remains unclear. The aim of our study is to realize the pathogenesis in muscular degeneration due to a MATR3 mutation. **Methods:** First, we overexpressed wild-type and mutant MATR3 S85C, or introduced siRNA for MATR3 into primary myoblasts or C2C12 cells to examine subcellular localization, cell viability, and expression of DNA damage responses such as phosphorylated histone 2AX ( $\gamma$  H2AX) and phosphorylated TDP-43. Next, we examined the expression of p62, TDP-43, ubiquitin, and  $\gamma$  H2AX by immunohistochemistry using skeletal muscle samples from the first Asian VCPDM patients. **Results:** Wild-type MATR3 localized in the nuclei of transfected cells, whereas mutant MATR3 translocated into the cytosol. The cells transfected with mutant MATR3 or siRNA for MATR3 reduced cell viability, compared with control cells. MATR3 knockdown induced an increased expression of  $\gamma$  H2AX, and phosphorylation and mislocalization of TDP-43. In the VCPDM muscle samples, some degenerative muscle fibers showed a loss of nuclear staining for MATR3 and an accumulation of p62, TDP-43, and ubiquitin as well as abundant  $\gamma$  H2AX signals. **Conclusions:** The pathogenesis in muscular degeneration due to a MATR3 mutation might involve its loss-of-function derived from mislocalization of mutant MATR3, and its gain-of-function due to accumulation of toxic agents, such as phosphorylated TDP-43.

Pe-009-5

**Effect of denervation on muscle regeneration: expression of alpha B-crystallin**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Machida-Keisen Hospital, <sup>2</sup>Department of Neurology, Showa University Fujigaoka Hospital  
 ○Takahiro Jimi<sup>1,2</sup>, Yoshihiro Wakayama<sup>2</sup>, Hiroo Ichikawa<sup>2</sup>

Objective: To maintain functions of skeletal muscle, nerve supply is important. We have studied pathological changes of regenerating skeletal muscle under a denervated condition. We reported lowered expression of heat shock protein 27 (HSP 27) in denervated regenerating muscle as compared with normally innervated regenerating muscle. HSP 27 has activities of a molecular chaperone working as a quality control protein. Alpha B-crystallin ( $\alpha$  BC) is another heat shock protein working as a molecular chaperone. Thus we examined the expression of  $\alpha$  BC in experimentally regenerating rat muscle in innervated and denervated conditions. Methods: We made regenerating rat muscles by injection of bupivacaine hydrochloride in both extensor digitorum longus (EDL) muscles. At the same time of injection, the right sciatic nerve was removed. At 1, 2, and 4 week (s) after surgery, both EDL muscles from 5 rats were used for estimation of the  $\alpha$  BC mRNA level by real-time PCR analysis. Results: In the innervated condition, the mRNA level at 1 week after surgery was mildly decreased to 74% of the control level and then was returned to the control level at 2 weeks after surgery. At 4 weeks after surgery, the level was almost one-half of the control level. In the denervated condition, the time-sequential course of the mRNA level was almost the same as in the innervated condition. Conclusion: We concluded that denervation seems not to affect the expression of  $\alpha$  BC in regenerating skeletal muscle.

Pe-010-1

**Japanese current clinical status of Duchenne muscular dystrophy**

<sup>1</sup> Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital, <sup>2</sup>Department of Pediatric Neurology, National Center of Neurology and Neuropsychiatry, <sup>3</sup> Department of Neurology, National Hospital Organization Higashisaitama National Hospital, <sup>4</sup>Editorial Committee of Practical Guideline for Duchenne Muscular Dystrophy  
 ○Tsuyoshi Matsumura<sup>1</sup>, Hirofumi Komaki<sup>2</sup>, Mitsuru Kawai<sup>3</sup>, Editorial Committee Of Practical Guideline For Duchenne Muscular Dystrophy<sup>4</sup>

【目的】2014年5月に「デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)診療ガイドライン2014」が刊行された。ガイドライン出版前の診療実態を把握する目的でアンケート調査を行った。【方法】2014年3月に神経内科専門医4692名と小児神経専門医1073名に郵送でアンケートを送付。ウェブ、FAX、郵送で回答を得た。【結果】回答総数は1379名(神経内科医975名、小児神経科医403名)で回収率は20.8%と38.2%だった。DMDを診療中の医師は神経内科医91名、小児神経科医139名で、回答者の9.3%と34.5%だった。診療中小児神経科医の25.2%は成人患者も診療していた。診療中医師の所属は小児神経科医では大学病院38.6%、総合病院19.7%、神経内科医では国立病院機構が43.4%を占めた。ステロイド治療の保険承認は診療中医師の83.5%が知っていた。呼吸器管理施設のある医師の37.6%が災害対策指導を行っていないと回答した。診療中医師の75.3%が脊髄矯正術を知っていたが、X線での脊椎側弯評価を定期的実施していたのは30%のみだった。リハビリでは関節可動域訓練の実施率は高かったが、咳嗽介助の実施率は施設で差があった。また、筋力トレーニングを実施・推奨する施設が20%以上見られた。【結論】神経内科医と小児神経科医を対象とした調査により、本邦DMD診療実態の概要が把握できた。今回のデータを踏まえ、標準的医療の普及に向けた啓蒙活動や臨床指標の作成、移行期医療・地域連携・合併症管理にむけての医療機関連携推進などDMD医療レベルの向上に取り組むたい。

Pe-010-2

**Net muscle volume by CT, MRI and BIA for the patients with muscular dystrophy**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Yokohama Rosai Hospital, <sup>2</sup> Department of Neurology, NHO Suzuka Hospital, <sup>3</sup>Tanita Body Scientific Institute  
 ○Takahiro Nakayama<sup>1</sup>, Satoshi Kuru<sup>2</sup>, Tomoka Uchiyama<sup>3</sup>

【目的】我々は、筋ジストロフィー患者の骨格筋量測定について2006年度より検討を行い、長期経過観察をするため、四肢の測定部位を固定し一定の区間長を測定する骨格筋量測定法: net muscle volumetry(nMV)を提唱した。CT・MRI・BIA(生体電気インピーダンス法)を用いたnMVについて開発し、nMV\_MRI、nMV\_BIAについても3年間の骨格筋量の有意な減少を検出することができた。MRI-BIA間の測定誤差を測定し、各測定方法の測定誤差(SEM)を比較し、各方法の使用法を提唱する。【方法】7人の健常者(6-48歳)において、Siemens 1.5T MRIとタニタ製BCA-100(生体電気インピーダンス計)を用い、両側大腿と下腿(合計48肢)のnMV\_MRIおよびnMV\_BIAを計測した。【結果】nMV\_MRIとnMV\_BIAの両者の相関係数は0.980と非常に高く、測定誤差は71.0 cm<sup>3</sup>だった。【考察】これまでの筋ジストロフィー患者群では、CTを用いたnMV\_CTとDXA(二重エネルギーX線測定)での測定誤差は79.1 cm<sup>3</sup>、nMV\_CTとnMV\_MRIの測定誤差は48.0 cm<sup>3</sup>、BIAを用いたnMV\_BIAとnMV\_CTでの測定誤差は179 cm<sup>3</sup>であった。本研究では健常者においてnMV\_MRIとnMV\_BIAの測定誤差は71.0 cm<sup>3</sup>だった。DXA/nMV\_CT/nMV\_MRI間の測定誤差は少ないが、nMV\_CTとnMV\_BIAの測定誤差は約3倍と大きかった。またnMV\_MRIとnMV\_BIAの測定誤差は健常被検者のデータであるため、筋ジストロフィー患者における測定誤差はCTとの比較検討と同様に大きくなること予想された。CTにおける被曝の問題、MRIにおける患者に対する苦痛の問題、両者における上肢画像でのアーチファクト混入を考慮すると、CTまたはMRIは各調査期間の前後2ポイントの下肢骨格筋量を測定する。BIAは無侵襲で簡便であり、上肢の測定にも適応できるが、測定誤差を考慮すると、外来や臨床評価指標の測定に合わせ、CTより回数を9倍に増やし測定すると良いと思われた。

Pe-010-3

**A Comprehensive Database of DMD/ BMD (0-18 years old) in East China**

Children Hospital of Fudan University  
 ○Xi Hua Li, Lei Zhao, Zhaopin Hu, Yi Wang, Shuizhen Zhou

**Background:** China has the largest population, yet, no comprehensive database for DMD/BMD is available. Our study registered the data of the DMD/BMD patients in East China.

**Methods:** A modified registry form of Remudy (<http://www.remudy.jp/>) was applied to Chinese DMD/BMD patients through the Outpatient Clinic during the period of 9. 2011 to 12. 2013.

**Results:** 194 DMD and 35 BMD patients were registered. Diagnosis was made for majority patients during their age of 3-4 (16.6%) and 7-8 (14.8%) years old. Exon deletion was the most frequent genetic mutations (65.5% and 74.3%) followed by point mutations (14.4% and 11.4%), duplications (9.8% and 8.6%) and small insertion/deletion (9.3% and 2.9%) for DMD and BMD, respectively. 82.5% of DMD registrants were ambulatory, and all the BMD registrants were able to walk. 26.3% of DMD registrants have been treated with steroids. Cardiac functions were examined for 46.4% DMD boys and 45.7% BMD boys and respiratory functions were examined for 18.6% DMD boys and 14.3% BMD boys. 33.2% of DMD patients are eligible for exon skipping therapy, and among them 9.2% and 4.3% patients are eligible for skipping exon 51 and 53.

**Conclusions:** The database is the first linking accurate genetic diagnosis with clinical manifestation and treatment status of dystrophinopathy patients in East China. It provides comprehensive information essential for further patient management, especially for promotion of international cooperation in developing experimental therapies.

Pe-010-4

**Myotonic dystrophies diagnostics by Optimization PCR**

<sup>1</sup>The Third Hospital of Hebei Medical University, <sup>2</sup>Shenzhen peoples hospital, Clinical Medical College of Jinan University  
 ○Xin Y. Meng<sup>1</sup>, Jing Hu<sup>1</sup>, Yan S. Wang<sup>2</sup>

Purpose: The aim of this study was to develop an efficient, economic amplification of CTG/CCTG-repeat expansions by following a combination strategy of primer design, modified annealing and extension conditions in PCR cycle conditions. Methods: First, Primer designing was done utilizing Vector NTI 11.0. Second, annealing step were optimized for times and temperatures. Third, a constant temperature performed at during extension steps of PCR. Results: Primers designed (Reaction of forward primer: 5 CGA CTC CGG GGC CCC GTT GGA AGA CT 3; Reverse primer: 5 CTC CCC AGA GCA GGG CGT CAT GCA CAA G 3) through GC-rich regions had high Tm that adjusted GC free energy levels to reduce the primer self-dimer and hairpin formation. The best annealing time for CTG-repeat expansion lies in 6 seconds and depend on the optimum annealing temperature at 68 degrees Celsius; the best annealing time for CCTG-repeat expansion lies in 3 seconds and depend on the optimum annealing temperature at 72 degrees Celsius. Higher denaturing and extensive temperature conditions (78 degrees Celsius, 3min) were pursued during cDNA synthesis to achieve optimal PCR amplification. Conclusion: Optimization PCR under the optimal conditions of primer design, modified annealing and extension conditions can be used for efficient PCR in DMs diagnosis; Optimization PCR can greatly improve the positive detection of DMs, the method not only used for DMs but also for other disorders caused by nucleotide repeat expansions. Optimization PCR was assessed for screening of patients who were examined at our hospital.

Pe-011-1

**Elucidation of MMP-9 role in muscle injury model and dystrophic muscle**

<sup>1</sup>Intractable Disease Care Center, Shinshu University Hospital, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Neurology and Rheumatology, Shinshu University Hospital  
 ○Akinori Nakamura<sup>1</sup>, Naoko Shiba<sup>2</sup>, Daigo Miyazaki<sup>3</sup>, Kazuhiro Fukushima<sup>1</sup>

**Introduction:** Extracellular matrix metalloproteinases (MMPs) are involved in the degradation of extracellular matrix components. Among them, MMP-9 has been reported to be associated with the degeneration in dystrophin-deficient muscle, but its precise mechanism is still unknown. **Methods:** We performed a cardiotoxin muscle injury in MMP-9 knockout (MMP-9<sup>-/-</sup>) mice and generated *mdx* mice crossing by MMP-9<sup>-/-</sup> mice (*mdx*/MMP-9<sup>-/-</sup> mice). We examined the muscles of wild-type and MMP-9<sup>-/-</sup> mice before and after 24, 48, 72 hours, 5, and 14 days after the injury (n=3, each), and of wild-type, MMP-9<sup>-/-</sup>, *mdx*, and *mdx*/MMP-9<sup>-/-</sup> mice at 2, 4, 8 and 14 weeks, and 1 year of age (n=3, each) by histopathology and molecular biology. **Results:** The muscle of MMP-9<sup>-/-</sup> mice 24 hours after the injury and of *mdx*/MMP-9<sup>-/-</sup> mice at 4 weeks of age showed a decrease in neutrophil infiltration and MIP-2 mRNA level. Further we found the promoted muscle regeneration with an increase in M2 macrophage and MCP-1 mRNA level in MMP-9<sup>-/-</sup> mice 72 hours after injury and in *mdx*/MMP-9<sup>-/-</sup> at 4 weeks of age. The muscle of *mdx*/MMP-9<sup>-/-</sup> at 1 year of age showed an increase in fibroadipose tissues compared to *mdx*. Muscle strength of *mdx*/MMP-9<sup>-/-</sup> was increased at 8 weeks of age but decreased at 1 year of age compared to *mdx* at the same age. **Conclusions:** In dystrophin-deficient muscle, MMP-9 might have a role in the promotion of muscle necrosis at early phase, but the reduction of fibroadipogenesis at later phase. These findings suggest that the disease phase may be important on the development of MMP-9 targeting therapy.

Pe-011-2

**Dietary calcium reduces skeletal muscle necrosis of mdx mice**

<sup>1</sup>Department of Life Sciences, The University of Tokyo, <sup>2</sup>University of Tsukuba Hospital, <sup>3</sup>Kobayashi Institute of Physical Research, <sup>4</sup>National Institute of Neuroscience, NCNP  
 ○Mizuko Yoshida<sup>1</sup>, Eiji Wada<sup>1</sup>, Akiko Ishii<sup>2</sup>, Munehiro Date<sup>3</sup>, Keiji Wada<sup>4</sup>, Ryouichi Matsuda<sup>1</sup>

**[目的]** 私たちは、12%NaCl (Wt/Wt) を含む食餌が、mdxマウス(雄)の筋壊死を抑制することを報告した。この時血中Ca<sup>2+</sup>濃度が、通常の食餌をしたmdxマウスのそれより、7.6%高濃度となっていた。血中イオン濃度は、細胞外イオン濃度に等しいので、細胞外Ca<sup>2+</sup>が高濃度になり、筋崩壊抑制に関わったことを示唆した。今回Ca<sup>2+</sup>の筋崩壊抑制効果について検討した。その結果を報告する。

**[試料と方法]** カルシウム含量0.55, 1.2, 2.4%Ca (Wt/Wt) の食餌を作製した。mdxマウスを3グループに分け、胎児から60日齢までの期間、それぞれの食餌でmdxマウスを飼育した。60日齢の雄マウスの血液と前頸骨筋を使用した。血中Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>濃度(各、約n=24)、血清CK活性値(各、約n=31)、張力(n=18)、体重変化(各、約n=33)、前頸骨筋H&E染色筋標本(n=7)について調べた。

**[結果]** 血中Ca<sup>2+</sup>濃度は、食餌のCa含有量に従って有意に増加、K<sup>+</sup>濃度、CK活性値は、有意に減少した。Na<sup>+</sup>濃度は、2.4%Ca食餌で有意に減少した。単収縮、強収縮応力は共に増加した。体重は、2.4%Ca食餌で有意に減少した。0.55%Ca食餌の前頸骨筋病理標本は、2.4%Ca食餌のそれと比較して有意に壊死面積が多かった(P≦0.02)。筋細胞直径は差が認められなかった。

**[結論]** 細胞外Ca<sup>2+</sup>濃度が高いと、血清CK活性値、K<sup>+</sup>濃度が低くなった。筋肉の応力は高くなった。これ等はCa<sup>2+</sup>が筋壊死抑制に働いたことを示す。またCaが多い食餌が、筋ジストロフィーの治療に役立つ可能性を示した。

Pe-011-3

**取り下げ演題**

Pe-011-5

**Different muscle involvement in mouse models of nuclear envelopathy**

Department of Pathophysiology, Tokyo Medical University  
 ○Yukiko Hayashi, Shigefumi Suzuki, Genri Kawahara

**[Objective]** Nuclear envelopathy is a group of diseases caused by mutations in the genes encoding proteins of nuclear membrane or nuclear lamina. Mutations in EMD or LMNA cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy and limb girdle muscular dystrophy, both are associated with life-threatening conduction defects and cardiomyopathy. To better understand of the pathomechanisms of nuclear envelopathy, we produced and analyzed mutant mice.

**[Methods]** We produced double mutant mice of Emd knockout (EKO) and Lmna H222P knock-in (H222P) mice, and compared wild type (WT), EKO, and H222P. We checked clinical features of these mice and performed histological, molecular biological, and biochemical analyses.

**[Results]** EKO mice show minimal conduction delay in older age, whereas H222P mice show severe cardiomyopathy with conduction delay and short life span. The double mutant mice (EH) show similar life span to H222P with dystrophic features of skeletal muscles, but no dilatation of heart. Gene expression analysis showed several interesting pathways related to skeletal and cardiac muscle involvement in the model mice.

**[Conclusions]** We will discuss the possible pathomechanisms of muscle involvement of nuclear envelopathy.

Pe-012-1

**Prevalence and features of anti-neurofascin 155 antibody-positive CIDP**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>2</sup>Department of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>3</sup>Kawamura Hospital  
 ○Hidenori Ogata<sup>1</sup>, Ryo Yamasaki<sup>2</sup>, Dai Matsuse<sup>1</sup>, Nobutoshi Kawamura<sup>3</sup>, Takuya Matsushita<sup>2</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1</sup>

**Objectives:** To clarify prevalence and features of anti-neurofascin 155 (NF155) antibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP).

**Methods:** Sera from 43 consecutive patients (pts) based on the EFNS/PNS CIDP diagnostic criteria at our hospital were enrolled together with 17 multiple sclerosis (MS) pts, 26 Guillain-Barré syndrome (GBS) pts and 10 healthy controls (HCs). Anti-NF155 antibodies were measured by ELISA using a human recombinant NF155 protein and cell-based assay (CBA) using HEK293 cells expressing human recombinant NF155 protein. Additional two anti-NF155 antibody-positive CIDP cases from other clinics were also included for clinical analyses.

**Results:** Positivity rates for anti-NF155 antibodies by both ELISA and CBA in pts with CIDP, MS, GBS and HCs were 20.9% (9/43), 0% (0/17), 3.8% (1/26) and 0% (0/10), respectively. All 11 CIDP pts with anti-NF155 antibodies had distal-dominant sensorimotor polyneuropathy with distal muscle atrophy in 9/11, while the age of onset was 24.3 ± 10.9 years. The nerve conduction study revealed severe sensorimotor demyelinating patterns with some axonal damages in all. CSF protein levels were 266 ± 119 mg/dl while 7/7 showed marked spinal root hypertrophy on MRI. CNS involvement in MRI and/or evoked potentials was seen in 4 while kinetic tremor was present in 5.

**Conclusion:** About 20% of CIDP pts harbor anti-NF155 antibodies and have characteristic features, such as younger ages at onset, distal muscle atrophy, severe sensory and motor nerve demyelination, root hypertrophy and CNS involvement.

Pe-012-2

**Lymphocyte subsets for diagnosis of autoimmune peripheral neuropathy**

Department of Neurology, Kurashiki Central Hospital  
 ○Hitoshi Mori, Katurou Shindo

< Introduction > Cervical spinal canal stenosis, disk hernia, myelopathy, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), traumatic nerve injury are often misdiagnosed in autoimmune peripheral neuropathy patients. We looked for helpful tools for differential diagnosis, and found the lymphocyte subsets in the blood. < Methods > We show the eight cases which were misdiagnosed as ALS, myelopathy, disc hernia, traumatic nerve injury through conventional study. By using combination of careful physical neurological examinations and extended nerve conduction study, these patients were finally diagnosed as peripheral neuropathy - including five multifocal motor neuropathy cases - responding to intravenous injection of immunoglobulin or to corticosteroid therapy. < Results > All of the eight cases showed abnormal lymphocyte subsets in the blood, such as CD4, CD8, CD4/CD8, CD3, CD19, CD2, CD56. Because these abnormal findings are not shown in ALS, disk hernia, myelopathy, trauma, lymphocyte subsets in the blood show underlying abnormality of autoimmune peripheral neuropathy.

< Conclusions > Lymphocyte subsets in the blood is the helpful and novel tool for diagnosis of autoimmune neuropathy, especially of multifocal motor neuropathy.

Pe-011-4

**Analysis of the functional role of alpha-dystroglycan N-terminal domain in vivo**

<sup>1</sup>Teikyo University, Department of Neurology, <sup>2</sup>Teikyo University of Science, Department of Medical Science, <sup>3</sup>Teikyo University, Faculty of Medical Technology  
 ○Fumiaki Saito<sup>1</sup>, Hidehiko Okuma<sup>1</sup>, Hiroki Hagiwara<sup>2</sup>, Toshihiro Masaki<sup>2</sup>, Miki Ikeda<sup>1</sup>, Teruo Shimizu<sup>3</sup>, Masahiro Sunoo<sup>1</sup>, Kiichiro Matsumura<sup>1</sup>

< Purpose >  $\alpha$ -dystroglycanopathy, including Fukuyama-type congenital muscular dystrophy, is caused by abnormal glycosylation of  $\alpha$ -dystroglycan ( $\alpha$ -DG), which leads to disruption of the linkage between  $\alpha$ -DG and laminin. After the glycosylation, N-terminal domain of  $\alpha$ -DG ( $\alpha$ -DG-N) is cleaved by furin and secreted outside cells. However, the implication of this cleavage in the pathogenesis of  $\alpha$ -dystroglycanopathy remains unknown. The purpose of this study is to elucidate significance of the cleavage and the functional role of secreted  $\alpha$ -DG-N.

< Methods > We generated transgenic (Tg) mice that overexpresses  $\alpha$ -DG-N, in which expression of  $\alpha$ -DG-N was driven by CAG promoter. We examined the skeletal muscle of 3 wild type and 3 Tg mice of 8 weeks old by morphological, immunofluorescent microscopic and Western blotting analyses.

< Results >  $\alpha$ -DG-N Tg mice were born and grew normally. The H-E staining of skeletal muscles from  $\alpha$ -DG-N Tg mice showed no abnormality compared to the wild type. Interestingly, both the immunofluorescent microscopic and Western blotting analyses revealed that immunoreactivity against antibody IHG6, which recognizes specific glycan structure of  $\alpha$ -DG, was severely reduced in  $\alpha$ -DG-N Tg mice. In contrast, laminin binding activity of  $\alpha$ -DG was preserved.

< Conclusion > This study provide a evidence that  $\alpha$ -DG-N modulates the glycosylation of  $\alpha$ -DG, thus might affect the pathomechanism of  $\alpha$ -dystroglycanopathy. Currently, we are investigating why the overexpression of  $\alpha$ -DG-N results in altered glycosylation of  $\alpha$ -DG and whether older  $\alpha$ -DG-N Tg mice develop muscular dystrophy.

Pe-012-3

## Sonographical visualization of peripheral nerves in MADSAM neuropathy

<sup>1</sup>Department of Neurology, Tenri Hospital, <sup>2</sup>Department of Clinical Pathology, Tenri Hospital  
 ○Kanta Tanaka<sup>1</sup>, Natsuko Ota<sup>2</sup>, Yukinari Okayama<sup>2</sup>, Atsushi Shima<sup>1</sup>, Toshihiko Suenaga<sup>1</sup>

**【目的】**多巣性感覚運動(MADSAM)型慢性炎症性多発根神経炎(CIDP)における末梢神経エコーの有用性を検討する。**【方法】**LOGIQ7を用い、リニア型探触子を12MHzに設定し、深度約3cmとした。長軸像で厚み径を、短軸像で断面積を計測し、神経肥厚は当院基準範囲[健常47名(男性53%, 平均年齢21.4歳)の平均値±2SD]を参照した。CIDP診断はEFNS/PNS基準(2010年)を用いた。**【結果】**MADSAM型CIDP患者2名でエコーを施行した。症例1は6か月で進行した四肢筋力低下と右上肢主体の感覚障害で受診し、右母子内転筋の筋力低下を認めた。右尺骨神経はエコー上、前腕遠位側で肥厚[厚さ3.9mm(基準範囲2.0-3.1mm)、断面積17mm<sup>2</sup>(3.9-8.4mm<sup>2</sup>)]した後に一旦正常化[厚さ3.1mm(1.9-3.3mm)、断面積6mm<sup>2</sup>(4.5-11.9mm<sup>2</sup>)]し、前腕近位側で再度肥厚[厚さ5.1mm(1.9-3.3mm)、断面積15mm<sup>2</sup>(4.5-11.9mm<sup>2</sup>)]していた。インテグレーション法では遠位側肥厚部の運動神経伝導速度(MCV)が20m/sまで低下し、複合筋活動電位(CMAP)は7.7mVから2.3mVまで低下していた。近位側肥厚部のMCVは29mVまで低下し、時間的分散が増悪していた。肥厚部2か所に挟まれた正常部のMCVは44m/sで他の脱髄所見を認めなかった。症例2は2か月前からの両手握力低下、両手・右足異常感覚で受診した。右短母子外転筋の筋力低下を認めた。右正中神経の肘関節-腋窩でMCVが41m/sと軽度低下していた。エコー上、右正中神経上腕部で肥厚[厚さ4.4mm(2.5-4.2mm)]を認め、インテグレーション法では同部のMCVが29m/sまで低下していた。右正中神経の脱髄性変化がより明らかになった。**【結論】**症例1では神経肥厚部で脱髄変化を認めた一方、正常部では脱髄変化が明らかでなかった。MADSAM型CIDPでの神経肥厚は脱髄変化に一致した形態変化と考えられた。症例2では神経肥厚部を基準にインテグレーション法を行い、脱髄性変化がより明らかになった。エコーで末梢神経肥厚を検索することは、MADSAM型CIDP診断に有用と考えられた。

Pe-012-4

## Rehabilitation of Guillain-Barre syndrome; clinical scoring and outcome measures

Ibaraki Prefectural University of Health Science Hospital, Department of Neurology  
 ○Masaki Kobayashi, Yutaka Kohno, Hiroshi Nagata

**【目的】**Guillain-Barre症候群の回復過程と予後を予後指標・症状評価尺度をもとに検討した。**【方法】**リハビリテーションのため当院に転院した症例を対象に、後ろ向きに中長期的な回復過程と予後を、予後指標(mEGOS, ΔIgG)と症状評価尺度(Hughes functional grade = FG, INCAT ODSS, ONLS)で検討した。対象は男性2例、女性3例で、平均年齢は46.8歳(21~74歳)であった。発症から当院への転院までは平均99.4日(52~167日)で、当院の入院期間は平均203日(111~323日)であった。**【結果】**急性期病院入院時のmEGOSは2~8点、入院7日目は9~11点と後者から180日後の歩行可能率は45~65%と推測され、1例のみ自立歩行が可能になった。ΔIgGは2例で評価され、1例はIVIG 2クール目409 mg/dl、2例目は1クール目663 mg/dl、2クール目1333 mg/dlであった。この2例では180日後の自立歩行は不可能であった。FG, mRSはそれぞれピーク時4.6, 5.0、転院時4.0, 4.4、発症180日時3.2, 3.4そして当院退院時2.4, 2.8であった。2例は退院時に自立歩行は不可能であったが、1例はその後自立歩行が可能になった。INCAT ODSS, ONLSで、上肢機能は比較的早期に改善し、その後横ばいとなり、一方下肢機能は発症後180日を超えて回復した。**【結論】**mEGOSやΔIgGは発症後約180日後の歩行可能性を予測する一定の価値がある。しかしながら、ΔIgGは必ずしも評価されておらず、IVIGを複数回行った場合の意義も不明である。上肢機能は比較的早期に改善し、その後は改善が緩やかになり、下肢機能は180日より遅れて回復する症例も多くみられた。最終的な予後と判断するタイミングに検討の余地がある。長期予後予測し、長期リハビリテーションの対象患者をより効率的に特定できるスケールが望ましい。ただし、本検討の対象は、発症後60日以上経過した時点でリハビリテーション目的の転院を要するような重症例であるというバイアスがある。

Pe-012-5

## Therapeutic responsiveness and prognosis in CIDP mouse models

<sup>1</sup>Department of Neurology, Nagoya University, <sup>2</sup>Department of therapeutics for intractable neurological disorders, Nagoya University  
 ○Masahiro Iijima<sup>1,2</sup>, Mie Takahashi<sup>1</sup>, Ken Ohyama<sup>1</sup>, Yuichi Kawagashira<sup>1</sup>, Haruki Koike<sup>1</sup>, Gen Sobue<sup>1</sup>

**【目的】**慢性炎症性に進行するニューロパチーをきたすモデルマウスのうち、B7-6(CD86)ノックアウトマウス(NODマウス)の臨床病理学的な特徴を明らかにし、ヒトCIDPとの相同性と治療法開発に向けた有用性を検証する。**【方法】**対象はB7-2(CD86)ノックアウトNODマウスの体重変化とCIDP症状の臨床所見(cage activity, rotarod, clinical score, foot printing)を継続的に評価した(8週~32週)。また歩行障害をはじめとする運動障害発現後の電気生理所見と坐骨神経の病理所見(トルイジンブルー染色、ときほぐし、等)を評価した。**【結果】**野生型NODマウスは生後20週頃から膝窩を標的とした自己免疫性の炎症と糖尿病の自然発症をきたすことが知られているが、B7-2をノックアウトしたメス個体は糖尿病を発症しない一方、進行性の後肢より始まる運動障害をきたした。なおオスB7-2ノックアウトNODマウスは長期の経過において運動障害を発症しない個体が存在するのに対し、メス個体は全例において運動障害を発症した。発症後のメスノックアウト個体はcage activity, rotarod, foot printing, clinical scoreのいずれも時系列的に増悪をきたし、慢性進行性の経過が確認された。ニューロパチー発症後の坐骨神経における病理所見からは、炎症細胞の浸潤を伴う高度の脱髄が確認され、さらに長期経過を経た個体には軸索障害の合併を伴う混合性障害が認められた。**【結論】**NODマウスは各種の自己免疫疾患をきたす系で、抗原提示細胞上のB7-2の欠損は免疫介在性のニューロパチーを選択的にきたすことが示された。さらに本マウスの臨床病理学的所見からはヒトCIDPの類似性が示唆され、治療介入に関する検討への有用性が期待される。

Pe-013-1

## Bortezomib-induced peripheral polyneuropathy in systemic AL amyloidosis patients

Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine  
 ○Nagaaki Katoh, Minoru Kodaira, Masayuki Matsuda, Shu-ichi Ikeda

[Objective] Systemic light chain (AL) amyloidosis has been an intractable disease with poor prognosis. Multi organ dysfunction is caused by deposition of amyloidogenic light chain, which is produced by abnormal plasma cell clone in bone marrow. Recently emerged promising chemotherapy drug, bortezomib, is now changing treatment strategy by its powerful therapeutic potential. However, not all AL patients can fully take advantage of it because of its side effect on peripheral nerve. The aim of this study is to find useful predictive factor of this problem. [Methods] The patients were treated with bortezomib-dexamethasone therapy (BDex) and their medical records were retrospectively inspected. The dose of these drugs were adjusted accordingly based on patients' risk factor. Bortezomib-induced peripheral polyneuropathy was defined as persisting length-dependent sensory neuropathy which was newly developed after bortezomib administration. [Results] BDex was applied to fifteen patients and three patients (20%) developed painful polyneuropathy. Among various clinical parameters, only the higher dose of bortezomib (>1.0 mg/m<sup>2</sup>) was statistically significant predictor of neuropathy (P = 0.038). Notably, the patients treated with smaller dose (≤1.0 mg/m<sup>2</sup>) didn't develop neuropathy but showed as good response rate as higher dose. Serial electrophysiological studies did not detect any significant changes of parameters but axonal sensory neuropathy was weekly implied. [Conclusion] To avoid bortezomib-induced peripheral polyneuropathy, smaller dose of bortezomib is recommended.

Pe-013-2

## Prevalence and associated risk factors of DPN in diabetes with cerebral apoplexy

Fu Xing Hospital, Capital Medical University, Beijing, CHINA  
 ○Qin Dong, Tang Yu, Jianjian Liu, Hailiang Wang, Junfang Wang, Lei Gao, Guang Huang

**Purpose:** This cross-sectional study investigated the prevalence of diabetic peripheral neuropathy (DPN) and risk factors associated with DPN in type 2 diabetic patients with cerebral apoplexy.

**Methods:** 99 type 2 diabetic patients were evaluated by Nerve conduction velocity (NCV). Body mass measurements, resting blood pressure, HbA1c, lipids, homocysteine, urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR), C-peptide, blood glucose and insulin of OGTT test were measured. DPN was diagnosed based on nerve conduction abnormalities and at least one of signs and symptoms of neuropathy. **Results:** (1) The prevalence of DPN was 36% among type 2 diabetic patients with cerebral apoplexy aged over 30. (2) Multiple logistic regression revealed that diabetes duration (B: 0.200, SE: 0.055, OR: 1.222, CI: 1.096-1.361, P < 0.001) and the decrease of 2h-Cp (B: -0.212, SE: 0.086, OR: 0.809, CI: 0.684-0.957, P < 0.01) were independently associated with DPN. (3) When Glucose tolerance C peptide was below 3.46 (x-s), the percentage of DPN patients in type 2 diabetic patients increased significantly.

**Conclusions:** The prevalence of DPN observed in type 2 diabetic patients with cerebral apoplexy aged over 30 reached up to 36% though the observations in our study. A certain amount of C peptide of 2 hours after meal in type 2 diabetic patients may have a protective effect to peripheral nerve.

Pe-013-3

## Mass spectrometry for detecting variant TTR in serum samples for FAP diagnosis

Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University  
 ○Guannan Huang, Masayoshi Tasaki, Mitsuharu Ueda, Yohei Misumi, Teruaki Masuda, Genki Suenaga, Risa Toyoshima, Hiroaki Motokawa, Konen Obayashi, Taro Yamashita, Yukio Ando

Background: Familial amyloid polyneuropathy (FAP) is caused by a variant transthyretin (TTR), which is a serum protein secreted by the liver. The aim of this study was to investigate the usefulness of surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight (SELDI-TOF) MS for detecting variant TTRs in serum samples for diagnosis of FAP. Methods: We used 105 serum samples obtained from patients who were clinically suspected of having amyloidosis between February 2011 and April 2014. Result: SELDI-TOF MS allowed analysis for variant TTRs via a 3-h one-step procedure. Variant TTRs were detected in serum samples from 30 patients. The results of genetic analysis showed that all patients had FAP with TTR mutations, including Val30Met, Val30Ala, Ala45Asp, Gly47Arg, Ser50Arg, Ser50Ile, Leu55Pro, Thr59Arg, and Ser77Tyr. Moreover, for all 18 patients with senile systemic amyloidosis, SELDI-TOF MS detected only wild-type TTR peaks, not variant TTR peaks, in the serum samples. We also found that the mass shifts of variant TTRs measured by SELDI-TOF MS corresponded to theoretical mass changes. Conclusion: SELDI-TOF MS is a clinically useful tool to detect variant TTRs and wild-type TTR.

Pe-013-4

海外最優秀候補演題

**Analysis of BSCL2 Mutation in Taiwanese Cohort with Charcot-Marie-Tooth Disease**Department of Neurology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan, ROC  
○Cheng Tsung Hsiao, Yi Chung Lee

**Purpose:** Mutations in the *BSCL2* genes have been identified in patients with autosomal dominant distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome, which are clinically similar to Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). The aim of this study is to investigate the frequency and identifies of *BSCL2* mutations in a cohort of Taiwanese patients with genetically unassigned CMT.

**Methods:** Mutations in *BSCL2* were ascertained in 92 unrelated patients with molecularly unassigned CMT from 301 pedigrees, in whom mutations in other 16 CMT associated genes had been excluded. The phenotypic features of all patients with a *BSCL2* mutation were clinically and electrophysiologically analyzed.

**Results:** Two missense mutations, p.Ser90Leu and p.Arg96His, in *BSCL2* were identified. Among them, p.Arg96His was novel. The common features of the patients with a *BSCL2* mutation include a childhood disease-onset, a slowly progressive clinical course, distal weakness and intrinsic muscle atrophy of hands and feet, hyperactive knee jerks and hypoactive ankle jerks. Despite no significant sensory symptoms, nerve conduction studies demonstrated axonal sensorimotor polyneuropathy in the patients with a *BSCL2* mutation.

**Conclusions:** *BSCL2* mutations are an uncommon cause of CMT, accounting for 0.66% (2/301) CMTs in Taiwan. This study broadens the mutational and phenotypical spectrums of *BSCL2* mutations and suggests that genetic testing of *BSCL2* mutations should be considered in CMT patients with uncertain causes.

Pe-014-1

**Rapid diagnosis method for juvenile neuronal ceroid lipofuscinoses**Qilu Hospital of Shandong University, China  
○Yuying Zhao, Wei Li, Tingjun Dai, Bing Wen, Chuanzhu Yan

**Purpose** To report a Chinese girl with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (JNCL) and investigating the rapid diagnostic methods for NCL. **Methods** Collecting and analyzing the clinicopathological, enzyme activity and gene analysis data of this case. **Results** A 19-years-old female, suffered from progressive visual loss since 6 years old with mental retardation, movement disturbance and epilepsy later. As to the histopathology of the biopsied muscle, a lot of abnormal ACP and PAS-positive materials depositing in muscle fibers; abnormal curvilinear bodies and granular osmiophilic deposits were found in cytoplasm of muscle fiber and epithelium of vessels on electron microscopy. Most interestingly, a large amount of abnormal autofluorescent materials in the polymorphonucleocytes of peripheral blood smear and unstained frozen section of biopsied muscle were found. Otherwhile, failed to find any abnormalities of NCL3 gene analysis and enzyme activity of TPP1 and PPT1. **Conclusions** The diagnostic significance of myopathology for JNCL is definite; The finding of abnormal autofluorescence of polymorphonucleocytes in peripheral blood smear and unstained frozen section of biopsied muscle may enable the rapid diagnosis for NCLs, at least for JNCL; which were rarely described in the previous report of NCL; Moreover, abnormal autofluorescent materials existing not in the lymphocyte, but in the polymorphonucleocytes which was rarely reported previously, maybe this case belong to a novel varied type of JNCL.

Pe-014-2

**Clinical, neuroimaging and myopathological analyses of Leigh syndrome**Qilu Hospital of Shandong University, China  
○Yuying Zhao, Kunqian Ji, Bing Wen, Li Wei, Chuanzhu Yan

**Objects** To explore the clinical, neuroimaging and muscle pathological characteristics of Leigh syndrome. **Methods** We retrospectively reviewed the clinical, neuroimaging and myopathological datas of 18 patients of Leigh syndrome diagnosed by genetic and pathological ways in our lab in recent ten years. **Results** Among all the 18 cases, 6 cases caused by SURF1 gene mutation, and 12 cases suffered from mtDNA mutation. The age of onset varied from at birth to 28 years old. The patients developed difficulty in feeding, ataxia, tremor, ophthalmoplegia, mental retardation, slurred speech and vision, and limb weakness. One case was found to accompany with Fanconi syndrome, one case overlapped with MELAS and another one case overlapped with NARP syndrome. Neuroimaging datas showed bilateral symmetrical lesions in basal ganglia nucleus, and tagmental part of brain stem. Myopathological examination revealed RRF existing in 6 cases among all the 18 cases. **Conclusions** Leigh syndrome is a well recognized, usually fatal metabolic encephalopathy, caused by either mitochondrial or nuclear DNA gene mutations. Previously, Leigh syndrome was diagnosed usually by postmortem neuropathological examination. Now it can be diagnosed before death according to the raised lactate and protein in CSF, as well as the clinical manifestation and characteristic bilateral symmetrical lesion of basal ganglion and tagmental part of brain stem. The muscle biopsy may supply significant evidence for diagnosis of Leigh syndrome.

Pe-014-3

**Clinical and biochemical characterization of patients with HIBCH deficiency**

<sup>1</sup>Department of Genetics, Institute for Developmental Research, Aichi Human Service Center, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Pediatrics, Kasugai Municipal Hospital, <sup>4</sup>Department of Applied Molecular Biosciences, Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University, <sup>5</sup>Division of Genomics Research, Life Science Research Center, Gifu University, <sup>6</sup>Department of Pediatrics, Shimane University, Faculty of Medicine, <sup>7</sup>Division of Developmental Disabilities Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine  
○Nobuaki Wakamatsu<sup>1</sup>, Kenichiro Yamada<sup>1</sup>, Misako Naiki<sup>2</sup>, Shin Hoshino<sup>3</sup>, Yasuyuki Kitaura<sup>4</sup>, Yusuke Kondo<sup>4</sup>, Noriko Nomura<sup>1</sup>, Daisuke Fukushi<sup>1</sup>, Nobuyuki Shimozawa<sup>5</sup>, Seiji Yamaguchi<sup>6</sup>, Yoshilharu Shimomura<sup>4</sup>, Kiyokuni Miura<sup>7</sup>

**Objectives:** 3-Hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase (HIBCH) deficiency is an autosomal recessive disorder characterized by episodes of ketoacidosis and a Leigh-like basal ganglia disease, without high concentrations of pyruvate and lactate in the cerebrospinal fluid. This disease is caused by the accumulation of methacrylyl-CoA in mitochondria as the result of an enzyme deficiency in the valine catabolic pathway. It is hypothesized that intramitochondrial methacrylyl-CoA reacts with thiol compounds and essential cysteine residues of mitochondrial enzymes and dramatically decreases the cellular reduction state and ATP production. Prior to this study, only 4 cases of HIBCH deficiency have been reported. However, clinical-biochemical correlation in HIBCH deficiency by determining the detailed residual enzyme activities has not yet been elucidated.

**Methods and results:** Here, we report a case of two Japanese siblings with HIBCH deficiency carrying a new homozygous missense mutation (c.287C>A, [p.A96D]) at the substrate-binding site. A transfection study using HIBCH expression vectors harboring wild type or 4 reported mutations, including the newly identified mutation (p.A96D, p.Y122C, p.G317E, and p.K74Ls13), revealed a correlation between residual HIBCH activities and the severity of the disease, except the energy-compromised acute phase (e.g. infection).

**Conclusions:** These findings are essential for clinical management, genetic counseling, and specific meal and concomitant drug considerations as part of the treatment for patients with HIBCH deficiency.

Pe-014-4

**Generation of iPS cell-derived macrophages from patient with FAP**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, <sup>2</sup>Department of Immunogenetics, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, <sup>3</sup>Department of cell biology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University  
○Hiroaki Motokawa<sup>1</sup>, Genki Suenaga<sup>1</sup>, Tokunori Ikeda<sup>2</sup>, Satoru Senju<sup>2</sup>, Yoshihiro Komohara<sup>3</sup>, Chiho Ogawa<sup>1</sup>, Masayoshi Tasaki<sup>1</sup>, Yohei Misumi<sup>1</sup>, Mitsuharu Ueda<sup>1</sup>, Yukio Ando<sup>1</sup>

**Introduction** Macrophages (MPs) are classified into two groups such as pro-inflammatory M1 and anti-inflammatory M2 MPs. In the previous study, we have showed that the number of heart tissue-resident M2 MPs in familial amyloid polyneuropathy (FAP) patients was significantly decreased, human iPS cell-derived macrophages (iPS-MPs) exerted the phagocytotic function against the aggregated TTR in a cell-dependent manner. These results suggest that the decrease in tissue-localized M2 MPs exacerbate the clearance of TTR-derived amyloid deposits in the involved organs of FAP, leading to the progression of pathological condition in FAP patients, and the therapy using iPS-MPs may be one of the treatment of FAP. Thus, in the present study, we attempted the generation of FAP patient-derived iPS-MPs (FAP-iPS-MPs) and investigated the phenotype of FAP-iPS-MPs. **Materials and Methods** FAP-iPS cells were differentiated into iPS-MPs by previously established method. Surface markers on FAP-iPS-MPs were checked by flow cytometry. **Results** The morphology of FAP-iPS-MPs and control-iPS-MPs were similar, and both cell lines were floating or weakly adherent. FAP-iPS-MPs expressed a leukocyte marker, CD45, and myeloid markers, including CD11b and CD33. They also expressed a monocyte marker, CD14. And, FAP-iPS-MPs were CD163<sup>+</sup> CD206<sup>+</sup> MPs. **Discussion and conclusion** We generated FAP-iPS-MPs and the phenotype of FAP-iPS-MPs are M2 MPs. To understand that involvement of FAP-iPS-MPs in the pathogenesis of FAP, we will investigate the phagocytotic function of FAP-iPS-MPs against TTR as compared to control-iPS-MPs.

Pe-015-1

**Hyperfamiliarity in dementia and mild cognitive impairment**

<sup>1</sup>National Neuroscience Institute Singapore General Hospital Campus, Singapore, <sup>2</sup>School of Humanities and Social Sciences, Ngee Ann Polytechnic, Singapore, <sup>3</sup>Health Services Research and Biostatistics Unit, Division of Research, Singapore General Hospital, Singapore  
○Simon Kang Seng Ting<sup>1</sup>, Kathryn Kwok<sup>2</sup>, Stephanie Fook-chong<sup>3</sup>, Shahul Hameed<sup>1</sup>

**Purpose**

Hyperfamiliarity, a phenomenon in which feelings of familiarity are evoked by novel stimuli, is well-described in epilepsy and the lesioned brain. Abnormality of familiarity in Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI) have also been described in the literature, but more from a neuropsychological approach perspective. Currently, there is a lack of study on the real life experience of familiarity abnormality in dementia and MCI. Our aim was to compare the occurrence of hyperfamiliarity among dementias and MCI. **Methods**

We recruited 73 participants, 29 with AD, 10 with vascular dementia, 7 with MCI and 27 healthy controls, and administered a questionnaire to assess hyperfamiliarity frequency. **Results**

Hyperfamiliarity was associated with cognitive impairment, but was unrelated to its severity or underlying aetiology. **Conclusions**

This study highlights the similar rate occurrence of hyperfamiliarity in the daily life of individuals with cognitive impairment. Future research should examine neuropsychological correlations and mechanisms that contribute to such observations.

Pe-015-2

**Card Placing Test: A new test for evaluating a subject's heading orientation**

<sup>1</sup> Department of Neurology, International University of Health and Welfare Hospital, <sup>2</sup> Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, <sup>3</sup> Department of Rehabilitation, International University of Health and Welfare Hospital  
 ○Ritsuo Hashimoto<sup>1</sup>, Noriyo Komori<sup>3</sup>, Hiroyuki Kato<sup>1</sup>, Tomoko Ogawa<sup>2</sup>, Asako Tagawa<sup>1</sup>, Mieko Otsuka<sup>1</sup>, Syuichi Tetsuka<sup>1</sup>, Imaharu Nakano<sup>2</sup>

**Background/Aim:** There is growing evidence that the retrosplenial and posterior cingulate cortices (RSC/PCC) in animals and humans play a pivotal role in spatial memory and navigation. We developed a new test named the Card Placing Test (CPT) that is potentially useful for evaluating a function of the retrosplenial and posterior cingulate cortices (RSC/PCC). Part A of the test (CPT-A) assesses the ability of a subject to retain information on spatial locations of cards placed on the floor around the subject. Part B (CPT-B) examines the subject's ability to integrate information on the spatial locations of similarly arranged cards and that on changes of the body directions. The aim of this study is to identify brain region(s) involved in the CPT performance. **Subjects and Methods:** Twenty-five subjects were recruited from those who came to our memory clinic. We analyzed the correlation between the CPT scores and resting state regional cerebral blood flow (rCBF) determined by SPECT. **Results:** The scores for CPT-A correlated with rCBF in the right inferior parietal lobule. The scores for CPT-B associated with rCBF in the PCC/RSC(s). **Conclusions:** We propose that CPT-B is useful for assessing a subject's ability to integrate and update information on object locations in the space derived from an egocentric reference frame with that on changes of the body directions following rotations which would be one of the important functions of the RSC/PCC.

Pe-015-3

**The study of cerebrovascular reserve in patients of mild cognitive impairment**

Fu Xing Hospital, Capital Medical University  
 ○Chen Zhulin, Huang Guang, Wang Junfang, Guo Changhong, Wang Hailiang, Xu Bin

**Purpose:** Observation of the characteristic of cerebrovascular reserve in mild cognitive impairment (MCI) and the correlation of breath-holding index (BHI) and cognitive function.

**Methods:** We included 60 volunteers divided into 2 groups according to presence of cognitive impairment (normal control group and MCI group). Two groups were carried out the detection of transcranial doppler (TCD) with breath-holding test and auditory event-related potentials.

**Results:** 1. Compared with the NC group, BHI was significantly decreased in the MCI group. 2. The MoCA score of the MCI group was significantly lower than the NC group. The correlation analysis showed that BHI was positively correlated with the MoCA score. Compared with the NC group, PI and RI of MCA was significantly increased in MCI group. PI, RI and S/D of BA and S/D of MCA in MCI group was higher than the NC group, but there was no difference in two groups. PI of MCA had negative correlation with MoCA score. 3. Compared with the NC group, MCI patients showed extended P300 latency. P300 latency was negatively correlated with the MoCA score. BHI had negative correlation with P300 latency. **Conclusions:** 1. Cerebrovascular reserve in patients of mild cognitive impairment was lower than normal people. 2. The decline of cognitive function may be associated with the reduction of cerebrovascular reserve. 3. The more cerebrovascular reserve decline, the longer P300 latency would be.

Pe-015-4

**Brain 3D-SSP SPECT analysis in dementia with "Closing-in" phenomenon**

JCHO Tokyo Takanawa Hospital, Department of Neurology  
 ○Manabu Tsumoto

**OBJECTIVE:** The closing-in phenomenon (CIP) was often reported with dementia and many studies tried to clarify the mechanism of CIP. Now we investigate it by SPECT study for the first time. **METHODS:** We enrolled 95 participants; 16 with normal control (NC), 12 with mild cognitive impairment (MCI), 35 with Alzheimer's disease (AD), 12 with vascular dementia (VaD), 7 with AD+VaD, 5 with dementia with Lewy bodies (DLB) and 8 with other types of dementia. CIP is classified as follows; (a) "near", (b) "adherent", (c) "overlap" type. The copy conditions of the Rey-Osterrieth complex test [ROCF] is scored by original manual and the distance between a sample figure and a copy is measured. The Clock Drawing test [CDT] validated by the Rouleau scoring system, MMSE, MoCA-J, ACE-R, FAB, TMT, RBMT were examined. 86 participants were scanned with a 1.5 T MRI. 123I-IMP-SPECT were evaluated by 3D Stereotactic Surface Projections [3D-SSP] in all cases. **RESULTS:** CIP is observed in 10 participants including 8 "near" type (AD=4, VaD=3, AD+VaD=1) and 2 "adherent" type (AD=2). CIP is correlated only with CDT in neuropsychological assessment. All "adherent" type (2/2) presents the reduction in bilateral superior parietal lobule, and right inferior parietal lobule. The "near" type doesn't show the same results. On the other hand, 2 participants without CIP (AD=2) shows the same reduction pattern. **CONCLUSIONS:** The bilateral parietal lobule may be related to CIP.

Pe-015-5

**Visuoperceptual dysfunction in patients with Krabbe disease: Case report**

<sup>1</sup> Department of Geriatric medicine and Neurology, Osaka City University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup> Chiba University Graduate School of Engineering, <sup>3</sup> Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine  
 ○Akitoshi Takeda<sup>1</sup>, Shinichi Koyama<sup>2</sup>, Suzuka Ataka<sup>1</sup>, Hiroyuki Shimada<sup>1</sup>, Norio Sakai<sup>2</sup>, Yoshiaki Itoh<sup>1</sup>

**Introduction:** Krabbe disease is a type of sphingolipidosis characterized by demyelination of central and peripheral nerves. Visual impairment is well-known in childhood-onset. In contrast, little is known about visual perception in adult-onset.

**Methods:** Two patients were diagnosed with Krabbe disease. Case 1 noticed difficulty in recognizing subjects in black and white photographs whereas case 2 did not notice any visual symptoms. The patients underwent basic ophthalmological assessments and the flicker test. VEP recording, brain MRI and FDG-PET were also assessed. Visuoperceptual function was evaluated in the 2 cases with visual noise stimuli test and visual masking stimuli test.

**Results:** Case 1 showed decreased visual acuity, lower critical flicker frequency, and prolonged P100 latency. Case 2 was normal on basic ophthalmological assessments and VEP. In both cases, T2-weighted MRI showed high intensity lesions in the bilateral optic radiation. FDG-PET in both cases revealed hypometabolism in the bilateral occipital lobes. In visual noise stimuli test, threshold of visual noise to identify objects was lower in both cases than in healthy controls. In visual masking test, both cases showed difficulty in recognizing objects.

**Conclusion:** Visuoperceptual impairment was found not only in a case with subjective visual symptoms but also in a case with no apparent visual symptoms and no detectable abnormality upon basic ophthalmological assessment. Hypometabolism in the occipital lobes revealed in both cases may cause such visual impairment.

Pe-016-1

**Germline mosaicism of TUBB4A mutation causes dystonia in two siblings**

<sup>1</sup> Department of Clinical Neuroscience, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, <sup>2</sup> Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup> Department of Radiology, Institute of Health Biosciences, Graduate School of Medicine, The University of Tokushima, <sup>4</sup> Laboratorio di Neurogenetica, CERC-IRCCS Santa Lucia, Rome, Italy, <sup>5</sup> Department of Neurosurgery, Institute of Health Biosciences, Graduate School of Medical Sciences, The University of Tokushima, <sup>6</sup> Department of Motor Neuroscience and Neurotherapeutics, Institute of Health Biosciences, Graduate School of Medical Sciences, The University of Tokushima, <sup>7</sup> Department of Neurology, Japanese Red Cross Ise Hospital  
 ○Toshitaka Kawarai<sup>1</sup>, Ryosuke Miyamoto<sup>1</sup>, Asako Tamura<sup>2</sup>, Takashi Abe<sup>3</sup>, Yasuhiro Funakoshi<sup>3</sup>, Antonio Orlacchio<sup>4</sup>, Ryosuke Oki<sup>1</sup>, Hideo Murei<sup>5</sup>, Ryoma Morigaki<sup>6</sup>, Satoshi Goto<sup>6</sup>, Yuishin Izumi<sup>1</sup>, Hiroshi Naito<sup>7</sup>, Hidekazu Tomimoto<sup>2</sup>, Ryuji Kajii<sup>1</sup>

**Objective:** To demonstrate clinical features and pathological mechanism of two siblings with severe dystonia due to TUBB4A mutation

**Methods:** We performed clinico-genetical analyses, including whole-exome sequencing and MassARRAY system in a Japanese family, in which two siblings have severe dystonia and ataxia.

**Results:** A missense mutation, c.745G>A (p.D249N), was revealed in TUBB4A. Most clinical features were consistent with those reported in hypomyelinating leukoencephalopathy, hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC). Haplotype analysis and MassARRAY analysis of genomic DNA in various tissues suggested paternal germline mosaicism.

**Conclusion:** This study revealed that germline mosaicism is possible explanation for the H-ABC siblings. This is very rare phenomenon, however, it has important implications for genetic counseling.

Pe-016-2

**Clinicogenetic study of FBXO7 in hereditary Parkinson's disease**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, <sup>2</sup> Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University

○Silvio A. Conedera<sup>1</sup>, Yuanzhe Li<sup>1</sup>, Kenya Nishioka<sup>1</sup>, Hiroyo Yoshino<sup>2</sup>, Takashi Matsushima<sup>1</sup>, Manabu Funayama<sup>1,2</sup>, Nobutaka Hattori<sup>1,2</sup>

**[Purpose]** FBXO7 assigned to PARK15 is detected from the patients with autosomal recessive hereditary with young-onset Parkinson's disease (PD) and extrapyramidal signs, located in 22q12.3 (MIM#260300). Herein, we screened entire exons of FBXO7 to evaluate the prevalence and clinical manifestations.

**[Method]** We enrolled 265 PD patients, defined the conditions as female: male=129:136, autosomal recessive PD: autosomal dominant PD: sporadic PD=104:40:121. Age at sampling was 48.7 ± 16.8 (n=262, range: 12-86y). Age at onset was 39.0 ± 16.8 (n=265, 3-81y). Disease duration was 9.4 ± 9.6 (n=262, 0-64y). All DNA was extracted from peripheral blood with informed and consent, and assessed by Sanger method. We screened entire exons in FBXO7 for the patients.

**[Results]** We could detect one patient, who was female and 22 years old, harboring c.1492C>T, p.R498X, manifested juvenile Parkinsonism since age of 17 years old, with good response for levodopa. Her grandfather was typical PD and died at 65 years old. His clinical details remains unknown. The heredity form of this pedigree was autosomal recessive type. **[Conclusion]** The pathogenic mutation in FBXO7 seems to be rarely detected. The patients clinically have prominent features such as young onset parkinsonism and extrapyramidal sign deriving from ARPD pedigrees, similar with the patients of parkin gene or PINK1. Further studies are need to clarify the clinical or molecular characteristics of FBXO7.

Pe-016-3

**Clinical sequence using a hereditary disease panel**Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo  
○Naoko Sato, Hiroyuki Ishiura, Jun Mitsui, Jun Goto, Shoji Tsuji

**Introduction:** Next generation sequencing (NGS) has been applied for clinical sequencing for molecular diagnosis of diseases with Mendelian trait. Exome sequencing employs enrichment exonic sequences of all the genes on human genome followed by NGS, exonic sequences of only causative genes are enriched followed by NGS. **Objective:** We evaluated the efficacy of clinical sequencing employing target resequencing designed for a panel of genetic diseases. **Methods:** The subjects were 6 patients, including 2 with neuropathy, 2 with myopathy, one with spinocerebellar degeneration, and one with dystonia. As an enrichment protocol, we used TruSight One sequencing panel (Illumina) for sequencing the exon regions of 4,813 clinically relevant genes. Massively parallel sequencing was achieved using a Miseq (Illumina, 150 bp paired end) sequencer. **Results:** At least 4 days were required to prepare each library, and 2 days for sequencing. The mean coverage was 69.6 (48.8-100.5) per run, and 88.4 % (80.6-94.4) of the target bases were covered by at least 20-fold. We identified a known heterozygous mutation in the *FKTN* gene (p.R179T) in the dilated cardiomyopathy patient, and polymerase chain reaction analysis further revealed a 3kb insertion which was known as a pathogenic mutation. The molecular diagnosis remained undetermined in the other 5 patients. **Conclusion:** Target resequencing employing a panel of genetic diseases enabled rapid molecular diagnosis. Detailed comparison between exome sequencing and target resequencing is needed to determine the efficacy and utility for clinical sequencing.

Pe-016-4

**Comprehensive targeted resequencing analysis in Japanese ALS patients**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Medical Genetics, Tohoku University School of Medicine  
○Ayumi Nishiyama<sup>1,2</sup>, Masaaki Kato<sup>1</sup>, Tetsuya Niihori<sup>2</sup>, Naoki Suzuki<sup>1</sup>, Hitoshi Warita<sup>1</sup>, Rumiko Izumi<sup>1,2</sup>, Yoko Aoki<sup>2</sup>, Masashi Aoki<sup>1</sup>

**Background:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an adult-onset progressive neurodegenerative disorder characterized by selective loss of motor neurons. Approximately 10% of ALS is classified as familial (FALS) and the remaining 90% are considered as sporadic cases (SALS). More than 20 causative FALS genes have been identified, but comprehensive gene analysis is not fully done. **Purpose:** To clarify the frequency and the contributions of genetic variants in genetically undiagnosed cases of Japanese ALS patients using a next generation sequencer. **Methods:** 49 Japanese FALS patients and 10 SALS were included. We selected 35 known causative or candidate ALS-linked genes. We made a fragment library using the HaloPlex target enrichment system and performed targeted resequencing on an Illumina Miseq platform. Identified mutations were validated by Sanger sequencing. **Results:** Known causative mutations were identified in 7 FALS patients (16%). **Conclusions:** Known causative genes in 7 patients of genetically undiagnosed FALS patients were identified by targeted resequencing analysis. We will perform the additional genetic analysis such as whole-exome sequencing for remaining undiagnosed ALS cases.

Pe-017-1

**First Report of Two Brothers with Panay Ancestry with Mohr-Traenbjaerg Syndrome**

<sup>1</sup>St. Luke's Medical Center, Philippines, <sup>2</sup>University of Lubeck, Germany  
○Johanna Melissa G. Penamora-DeStriza<sup>1</sup>, Raymond L. Rosales<sup>1</sup>, Aloysius Domingo<sup>2</sup>, Christine Klein<sup>2</sup>

Dystonia syndromes have a remarkable degree of phenotypic variability with frequent overlap among different syndromes. Among the inherited dystonia syndromes, two X-linked recessive syndromes are of notable interest: the endemic Sex-linked Dystonia Parkinsonism (XDP, DYT3, Lubag) of Panay, and the Mohr-Traenbjaerg Syndrome (MTS, or Deafness-dystonia-optic neuropathy, DDON). XDP is endemic in the Panay Islands, Philippines, while MTS is a rarer condition, and has not been documented among Filipinos before. Both conditions present with dystonia, but additional neurologic manifestations such as deafness, optic atrophy, and cognitive decline are seen in MTS patients. We report for the first time 2 Filipino brothers with ancestors from Panay who presented with dystonia, along with deafness and other neurologic features of MTS. Diagnosis was supported by genetic testing. Identification of these patients would give way to early and regular surveillance, and to opportunities in research.

Pe-017-2

**BIN1 Induces AD related Brain atrophy and abnormal glucose metabolisms in ADNI**

<sup>1</sup>Qingdao Municipal Hospital, Nanjing Medical University, <sup>2</sup>Qingdao Municipal Hospital, School of Medicine, Qingdao University  
○Hui-fu Wang<sup>1</sup>, Jin-tai Yu<sup>1,2</sup>, Lan Tan<sup>1,2</sup>

**Purpose:**The bridging integrator 1 (BIN1) gene has recently been identified as the most important risk locus for Alzheimer's disease (AD) by several large genome-wide association studies (GWAS) after APOE. Here we tested the role of BIN1 genotypes in AD-related brain atrophy, abnormal glucose and  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) metabolisms with neuroimaging methods to clarify the possible pathogenic pathway that BIN1 induces AD in human. **Methods:**We included a total of 1308 individuals with BIN1 genotypes from the ADNI dataset. We mainly evaluated the impact of the validated locus in GWAS on the regional atrophy of hippocampal, middle temporal, entorhinal, posterior cingulate and precuneus on MRI, glucose and A $\beta$  metabolisms on PET in cognitively normal, mild cognitive impairment and AD cohorts. **Results:**BIN1 (rs17014923, rs10194375 and rs6743470) were strongly associated with the hippocampal atrophy, and rs744373 and rs10194375 were linked to thickness of middle temporal gyrus, as well as several SNPs (rs4663098, rs17014923, rs6743470 and rs13426725) were correlated to the cortical atrophy of posterior cingulate and precuneus in the MRI analysis. Furthermore, we found rs4663098 significantly altered the metabolic rate of glucose in temporal lobe in FDG-PET test. **Conclusions:**The study indicate that BIN1 is involved in the neural degeneration of hippocampal, middle temporal, posterior cingulate and precuneus, and also influences the metabolism of glucose in temporal lobe throughout AD process. Our study provided the vital evidence for the correlation between BIN1 and AD at the neuroimaging level.

Pe-017-3

**The expression of axonal growth inhibitors in the peri-infarct area in rat brain**

<sup>1</sup>Juntendo University School of Medicine, <sup>2</sup>Juntendo University Urayasu Hospital  
○Kenichiro Hira<sup>1</sup>, Yuji Ueno<sup>1</sup>, Ryota Tanaka<sup>1</sup>, Takuma Kuroki<sup>1</sup>, Yoshiaki Shimada<sup>1</sup>, Kazuo Yamashiro<sup>1</sup>, Takao Urabe<sup>2</sup>, Nobutaka Hattori<sup>1</sup>

**Purpose:** Axonal regeneration is critical to repair damaged tissue after cerebral ischemia, and is associated with recovery from functional impairment. The present study investigated the expression of semaphorin 3A and nogo-A in the cortical peri-infarct area after stroke in rat brain. **Methods:** Rats were subjected to permanent middle cerebral artery occlusion (MCAO), and sacrificed at 3, 7, 14, 28 days after MCAO. Peri-infarct area was defined as 300  $\mu$ m distance from the infarction. Immunohistochemical analyses were performed to assess the expression of semaphorin 3A and nogo-A in the cortical peri-infarct area. **Results:** Semaphorin 3A<sup>+</sup> and nogo-A<sup>+</sup> cells were found in the cortical peri-infarct area. Number of semaphorin 3A<sup>+</sup> cells in sham-operated rats and 3 and 28 days after MCAO were 38  $\pm$  11, 65  $\pm$  28, and 82  $\pm$  7. Number of Nogo-A<sup>+</sup> cells in sham-operated rats, and 14 and 28 days after MCAO were 51  $\pm$  2, 77  $\pm$  5, and 166  $\pm$  6. Semaphorin 3A was co-localized to MAP-2 and SMI-32, markers of neuron, while Nogo-A was co-localized to GFAP, a marker of astrocyte. **Conclusions:** Stroke induces semaphorin 3A and Nogo-A in the cortical peri-infarct area. It is suggested that semaphorin 3A and Nogo-A may regulate axonal remodeling after stroke.

Pe-017-4

**Mesenchymal stem cells protect the blood spinal cord barrier after injury**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Neural Regenerative Medicine, Research Institute for Frontier Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Neurology, Yale University School of Medicine  
○Takashi Matsushita<sup>1</sup>, Karen Lankford<sup>3</sup>, Edgardo Arroyo<sup>3</sup>, Masanori Sasaki<sup>2,3</sup>, Osamu Honmou<sup>2,3</sup>, Jeffery Kocsis<sup>3</sup>, Shun Shimohama<sup>1</sup>

**Objective:** Intravenous infusion of mesenchymal stem cells (MSCs) has been shown to reduce the severity of experimental spinal cord injury (SCI), but mechanisms for this therapeutic effect are not fully understood. One important consequence of SCI is damage to the microvasculature and disruption of the blood spinal cord barrier (BSCB). **Methods:** In the present study we induced a contusive SCI at T9 in the rat (n= 83) and studied the effects of intravenous MSC infusion on BSCB permeability, the microarchitecture of the neurovascular unit and functional outcome over 10 weeks. **Results:** Intravenously delivered MSCs could not be identified in the spinal cord, but distributed primarily to the lungs. Spatial and temporal changes in BSCB integrity were assessed by intravenous infusions of Evans blue (EvB) with in vivo and ex vivo optical imaging and spectrophotometric quantitation of EvB leakage into the parenchyma. SCI resulted in prolonged BSCB leakage that was most severe at the impact site but disseminated extensively rostral and caudal to the lesion over 6 weeks. Contused spinal cords also showed an increase in vessel size, reduced vessel number, dissociation of pericytes from microvessels. In MSC treated rats BSCB leakage was reduced and the rats showed greater functional improvement. **Conclusion:** These results suggest that intravenously delivered MSCs have important effects on reducing BSCB leakage which could contribute to their therapeutic effects.

Pe-018-1

**Cliniogenetic study of CADASIL pedigrees with notch3 mutation**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Jutendo University School of Medicine, <sup>2</sup>Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University, <sup>3</sup>Department of Diagnosis, Prevention and Treatment of Dementia, Graduate School of Medicine  
 ○Takashi Matsushima<sup>1</sup>, Kenya Nishioka<sup>1</sup>, Kazuo Yamashiro<sup>1</sup>, Yuanzhe Li<sup>1</sup>, Yoshiaki Shimada<sup>1</sup>, Hiroyo Yoshino<sup>2</sup>, Manabu Funayama<sup>1,2</sup>, Ryota Tanaka<sup>1</sup>, Yumiko Motoi<sup>1,3</sup>, Nobutaka Hattori<sup>1,2</sup>

[Purpose] Cerebral arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is an autosomal dominant disorder of the small vessels of brain (OMIM#125310). The causative gene is notch3 located on 19p13. Herein, we aim to evaluate the phenotype and genotype of cases defined clinically and genetically CADASIL.

[Method] We enrolled 11 patients clinically defined as CADASIL, and screened entire exons 2-33 of notch3 by Sanger method. Clinical features also were examined by the categories such as: cognitive dysfunction, depression, migraine, symptoms of stroke, varicose. Each patient received the radiological examination of brain MRI and MRA.

[Results] We detected four patients with notch3 mutations; c.485G>A (p.C162Y), c.635G>A (p.C212Y), c.457C>T (p.R153C), and c.619C>T (p.R207C), p.R207C is a novel mutation. All four mutations exist in exon4, seemed to be a hot spot region. The prevalence is 36.4% (4/11) among the patients clinically diagnosed CADASIL. Age at onset is 51.8 ± 17.4 (±SD), range 27-64. The age at onset of two patients is over 55 years old. Symptom at onset is heterogeneous such as vertigo, depression, dysarthria. All MRI findings showed severe leukoariosis in subcortical region. Only two patients had familial history of stroke.

[Conclusion] We detected four CADASIL patients. This gene mutation is one of critical mutation to cause hereditary cerebral infarction, but the clinical features are heterogeneous. Further study need to collect more samples, and to evaluate clinical manifestations and reliable therapies.

Pe-018-2

**Consideration of issues related to pre- and post- genetic test for CADASIL**

Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine  
 ○Ikuko Mizuta, Mao Mukai, Akiko Watanabe, Ai Hamano, Tomoyuki Ohara, Tomokatsu Yoshida, Toshiki Mizuno

Purpose: CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), caused by *NOTCH3* mutation, is most frequent in hereditary cerebral small vessel diseases. Diagnosis of CADASIL is confirmed by a genetic test or a skin biopsy. For improvement in genetic testing, we considered issues related to pre- and post- genetic test for CADASIL.

Methods: Informed consent was obtained from each individual, and approval for the study was obtained from the University Research Ethics Committees. We reviewed questions from requesting physicians about pre- and post- genetic test.

Results: Of 280 cases consulted, 87 (31%) cases had causative *NOTCH3* mutations. Sometimes, asymptomatic cases with white matter lesion, or symptomatic cases with dementia or depression were consulted for a genetic testing. In such cases, more cautious explanation should be necessary before testing.

After sending the report, especially in genetically confirmed case, some physicians asked how to explain the result to the patient, how to reply to the family members wishing preclinical genetic test, or how to treat in the future. To overcome these issues, we discuss with the physician about the adaptation for genetic tests in pre-testing, if necessary. Moreover, we report the result along with our consensus thinking to reply the frequently asked questions in post-testing.

Conclusion: We introduced our way in pre- and post- genetic testing for CADASIL. Continuous effort to inform exact meaning of genetic testing is necessary.

Pe-018-3

**Clinical features of patients in 2 Chinese families with CADASIL**

The Department of Neurology, Fu Xing Hospital, Capital Medical University  
 ○Rong Xiong, Han Zhao, Yu Tang, Guang Huang

**Purpose:** In order to improve the awareness of the manifestations of the CADASIL, we analyzed those clinical symptoms in 2 CADASIL families.

**Methods:** CADASIL was diagnosed by the investigation of NOTCH3 gene mutation in the 2 index cases. The clinical data of these 2 cases and their family members were collected, and the clinical and imaging manifestations were analyzed on the bases of the literature that had been reported.

**Results:** Of the 25 persons, 13 were classified as clinical suspected patients, who presented one or more of the disease related neurological symptoms. All of them showed no common risk factors for stroke. The onset age of the disease ranged from 15 to 59 year old. The main symptoms were migraine, recurrent ischemic manifestation. The mood disturbances and cognitive impairment were developed in some patients.

**Conclusion:** The onset age of the disease of our patients is early to that of caucasian patients. Migraine may be the early symptoms as well. The positive GOM of biopsy in skin and the gene mutation are significance in the diagnosis of CADASIL.

Pe-018-4

**Hereditary Diffuse Leukoencephalopathy with Spheroids: A Hidden Culprit**

<sup>1</sup>Department of Clinical Neuroscience, Institute of Health Biosciences, Graduate School of Medicine, University of Tokushima, <sup>2</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University  
 ○Seiji Kaji<sup>1,2</sup>, Toshitaka Kawarai<sup>1</sup>, Ryosuke Oki<sup>1</sup>, Yusuke Osaki<sup>1</sup>, Ryosuke Miyamoto<sup>1</sup>, Wataru Sako<sup>1</sup>, Yuishin Izumi<sup>1</sup>, Ryuji Kaji<sup>1</sup>

**Background:** Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) is an autosomal dominant disorder caused by mutation in colony-stimulating factor 1 receptor (*CSF1R*) gene. Diffuse leukoencephalopathy (DL) in the presence of early-onset dementia is sometimes attributable to HDLS. **Method:** *CSF1R* exons 12-20 were sequenced in 10 unrelated families (including 12 cases) presenting cryptogenic DL. The presence of pyramidal signs, cognitive impairment and cortical dysfunction as well as brain MRI was assessed in all cases.

**Result:** *CSF1R* mutation was identified in 4 families (including 6 cases). Two families carried the same novel mutation, R782G, one family carried another novel mutation, G589R, and the other family carried the known mutation, A823V. Founder effect was not suggested by haplotype analysis between the families carrying R782G. Two elderly cases (60 and 67 years old) carrying R782G were asymptomatic with normal cognitive function. Somatic mosaicism was not confirmed in 2 asymptomatic carriers. All carriers showed pyramidal signs (abnormal reflex or hyperreflexia) and corpus callosum atrophy. In contrast, among DL cases without *CSF1R* mutation, only one (17%) exhibited corpus callosum atrophy. DL characterized by hyper-intensity in DWI and hypo-intensity in ADC was observed in 3 (50%) and 2 (33%) cases with and without mutation, respectively.

**Conclusion:** Two elderly asymptomatic cases disclosed the novel mutation. Mutational analysis of *CSF1R* should be indicated when DL is accompanied by corpus callosum atrophy, otherwise we may overlook the hidden culprit.

Pe-019-1

**Reduced activation of motion perception networks in primary dystonia**

<sup>1</sup>Center for Neurosciences, The Feinstein Institute for Medical Research, <sup>2</sup>Department of Clinical Neuroscience, Tokushima University  
 ○Koji Fujita<sup>1,2</sup>, Wataru Sako<sup>1,2</sup>, An Vo<sup>1</sup>, Aziz Ulug<sup>1</sup>, David Eidelberg<sup>1</sup>

**Purpose:** Although sensory processing abnormality has been suggested in dystonia, its neural basis has remained unknown. Here we demonstrate discrete involvement of non-motor networks in primary dystonia. **Methods:** Fifteen healthy subjects underwent fMRI perceiving "natural" vs. "unnatural" (according to "the 2/3 power law") target motion. We used a within-subject spatial covariance algorithm to identify networks characterized by consistent changes in subject expression across experimental conditions. In the normal derivation sample, expression values were computed separately for the "natural" and "unnatural" conditions. Pattern expression was then prospectively computed in dystonia subjects (DYT1, 10; sporadic, 13). Between-condition differences in pattern expression were compared across the three groups. Relationship of network expression to microstructural integrity was examined using diffusion tensor imaging. **Results:** A significant pattern was identified in the healthy subjects, with greater expression during "natural" motion perception. The network was characterized by increasing activity in the right superior parietal cortex, the left superior/medial frontal and temporal regions, and the right cerebellum. Differences in network activity between task conditions were smaller for dystonia relative to healthy subjects. Network expression values for the dystonia subjects correlated with loss of microstructural integrity in cerebello-thalamo-cortical projection pathways. **Conclusions:** Consistent abnormalities of perception-related circuits were observed in primary dystonia.

Pe-019-2

**For effective utilization of DaT-SPECT with 123I-ioflupane in clinical practice**

Kameda Medical Center, Division of Neurology  
 ○Hidehiro Shibayama, Kentaro Tokumoto, Etsuko Fujisawa, Hajime Yano, Yuki Yamamoto, Kazue Tajima, Fumiaki Katada, Susumu Sato, Toshio Fukutake

**Backgrounds** Effective utilization of DaT-SPECT with <sup>123</sup>I-ioflupane (DSI) in clinical practice has not been discussed in Japan after its approval for public use.

**Patients and Methods** Medical records of patients who had taken DSI from March to November '14 were retrospectively analyzed about reasons of its ordering, its results, MIBG data if available, and latest clinical diagnosis. Evaluation of DSI was performed visually based on Food & Drug Administration prescribing information.

**Results** Fifty-one (male 21, female 30) patients have taken DSI. Numbers of patients who showed decreased striatal uptake/total patients taken DSI in each diagnosis were as follows; 27/27 in Parkinson's disease (PD), 4/4 Lewy body dementia, 3/3 progressive supranuclear palsy, 2/3 suspected early PD, 2/2 corticobasal syndrome, 2/2 multiple system atrophy, 1/2 vascular parkinsonism, 1/2 idiopathic REM sleep behavior disorder (iRBD), 0/2 drug-induced parkinsonism (DIP), 1/1 orthostatic hypotension, 0/1 essential tremor (ET), 0/1 normal pressure hydrocephalus (NPH), 0/1 depression. In PD, 5/14 patients had disclosed preserved H/M ratio (≥2.0 in late phase) in MIBG study.

**Conclusions** As described, DSI is useful in differentiating organic damage to striatonigral system from mimicking parkinsonian disorders including ET under restriction of poor discrimination among various organic parkinsonian disorders. Our data suggest probable efficiency of DSI in evaluation of suspected DIP, NPH sometimes mimicking parkinsonism, iRBD frequently progressing into synucleinopathy, and depression occasionally preceding PD.

Pe-019-3

**Regional accumulation of [C-11]PiB and [F-18]FDG in subtype of Lewy body disease**

<sup>1</sup>Department of Neuro-pathophysiological imaging, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, <sup>2</sup>Research Team for Neuroimaging, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, <sup>3</sup>Department of Radiological Technology, Faculty of Health Sciences, Hokkaido University of Science, <sup>4</sup>Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School  
 ○Masahiro Mishina<sup>1,2,4</sup>, Kenji Ishii<sup>2</sup>, Kiichi Ishiwata<sup>2</sup>, Muneyuki Sakata<sup>2</sup>, Jun Toyohara<sup>2</sup>, Keiichi Oda<sup>2,3</sup>, Kazumi Kimura<sup>4</sup>

**Objective**

PET radiopharmaceuticals to image A $\beta$  were developed, and <sup>11</sup>C-labeled Pittsburgh Compound B (<sup>11</sup>C-PiB) is spread rapidly to academic centers worldwide for studies of Alzheimer's disease (AD). <sup>11</sup>C-PiB PET in the patients with Lewy body disease (LBD) have not had consistent results. In this study, we investigate regional difference of brain A $\beta$  accumulation between in subtype of LBD and in AD.

**Methods**

We recruited 26 normal controls (NR), 33 AD, 4 dementia with Lewy body common form (DLBc), 3 dementia with Lewy body pure form (DLBp), 5 pure autonomic failure (PAF) and 3 Parkinson's disease without dementia (PD). <sup>11</sup>C-PiB PET images were coregistered to the <sup>18</sup>F-FDG PET of each subject. Two PET images were corrected for partial volume effect (PVC) with MRI three-dimensional spoiled gradient-recalled echo. We also placed the VOIs in <sup>18</sup>F-FDG PET images before PVC using Automated Anatomical Labeling, and the VOIs were also applied in <sup>11</sup>C-PiB and <sup>18</sup>F-FDG PET images after PVC. The value of VOIs was corrected for individual differences in uptake by proportional scaling using the cerebellar VOI value (= SUVR). Group differences in SUVR of <sup>11</sup>C-PiB and <sup>18</sup>F-FDG PET were examined using Kruskal-Wallis test with Steel-Dwass post hoc test (for comparisons involving 6 groups) and with Steel test for comparisons between NR and the other groups).

**Results**

Regional <sup>11</sup>C-PiB uptake of DLBc was similar to that of AD, and that there was no area with distinctive <sup>11</sup>C-PiB uptake in the patients with DLBc.

**Conclusion**

There was no area with significant A $\beta$  accumulation in the LBD groups other than DLBc.

Pe-019-4

**Oscillation changes in the STN of Parkinson's disease during antisaccade errors**

<sup>1</sup>Department of Neurology, University of Tokyo Hospital, <sup>2</sup>Toronto Western Hospital, University of Toronto  
 ○Akihiro Yugeta<sup>1,2</sup>, William D. Hutchison<sup>2</sup>, Robert Chen<sup>2</sup>

The basal ganglia are involved in response selection. We have shown the saccade-related beta-band desynchronization (beta-SRD) in the subthalamic nucleus (STN) in Parkinson's disease (PD). Antisaccades require inhibition of saccades towards the visual cue and an initiation of voluntary saccades away from the visual cue. We hypothesize that beta-SRDs are involved in voluntary saccades and predict that beta-SRDs would be deficient during antisaccade errors. To investigate this, we studied beta-SRDs in the STN of PD patients during successful antisaccades and error trials. Twenty PD patients performed an antisaccade task 1 to 3 days after surgery with local field potential recording from the STN via externalized leads. Electrooculography was used to record saccades. We analyzed the wavelet power spectrum averaged on saccade onset. The error rate of the antisaccade task was 34.5%. Latencies of saccades were longer during successful antisaccades (426.9  $\pm$  77.4 ms [mean  $\pm$  SD]) than during errors (312.9  $\pm$  87.2 ms;  $p < 0.01$ ). Beta-SRDs were observed more often during successful (27 of 34 STN) than during error (7 of 34 STN;  $p < 0.01$ ) trials. Onsets of beta-SRDs from the saccade onset were earlier for successful (-180.5  $\pm$  165.9 ms) than error (-76.4  $\pm$  279.1 ms) trials but the differences were not significant ( $p = 0.25$ ). Beta-SRDs were sustained for longer during successful (528.9  $\pm$  205.7 ms) than error (374.5  $\pm$  264.3 ms;  $p = 0.03$ ) trials. These results suggest that beta-SRDs play a role in the suppression of unwanted saccades and in the successful execution of antisaccades.

ポスター  
(日本語)

5月21日(木)



P-050-1

## 小脳梗塞におけるmass effectによる減圧開頭術あるいは死亡に至る因子の検討

<sup>1</sup>横浜栄共済病院 脳卒中診療科・神経内科, <sup>2</sup>横浜栄共済病院 脳卒中診療科・脳神経外科, <sup>3</sup>横浜市立大学大学院神経内科学・脳卒中医学  
○仲野 達<sup>1</sup>, 川端雄一<sup>1</sup>, 関 俊輔<sup>2</sup>, 森健太郎<sup>2</sup>, 上出智也<sup>2</sup>, 玉瀬 玲<sup>2</sup>, 野村素弘<sup>2</sup>, 田中章景<sup>3</sup>, 北村佳久<sup>2</sup>

【目的】小脳梗塞では水頭症あるいは脳幹圧迫により意識状態の悪化が認められる場合は減圧開頭術が勧められている。診断時に得られる臨床所見, MRI画像所見からmass effectによる減圧開頭術の適応となる症例の予測因子を検討した。【方法】対象は2008年1月から2014年11月までに小脳に新規脳梗塞を認めた入院患者のうち、梗塞の最大径が1.5cm以下の場合を除いた79例。診断時に得られる臨床所見(年齢, 性別, 脳梗塞病型, NIHSS), MRI画像所見(支配血管域, 梗塞巣の大きさ, 出血の有無)についてmass effect出現群(減圧開頭術施行群)ならびにmass effectによる死亡群)とmass effect非出現群とで比較検討を行った。【結果】mass effect出現群は11例で減圧開頭術施行は7例, 死亡は4例で、年齢76±10歳, 男性が63%, NIHSS(中央値) 22, 心原性脳塞栓症が72%, PICA領域が90%, 梗塞巣体積が33±10cm<sup>3</sup>であり, 出血性変化が64%で認められた。mass effect非出現群では年齢 72±15歳, 男性 70%, NIHSS(中央値) 2, 心原性脳塞栓症が32%, PICA領域が52%, 梗塞巣体積が14±11cm<sup>3</sup>であり, 出血性変化が認められるのは7.2%のみであった。非出現群のうち, PICA領域で体積が20cm<sup>3</sup>以上の場合には16例あり, 出血性変化が認められたのは2例のみ(12.5%)であった。【結論】mass effect出現群では非出現群に比較して、NIHSSが(高値で心原性脳塞栓症, PICA領域の割合が高く、梗塞巣体積が大きく早期から出血性変化が認められる割合が多かった。入院時にこれらの事項に当てはまる症例は経過中に減圧開頭術が必要となる可能性が高く、緊急手術に備える必要があると考えられた。

P-050-2

## 脳梗塞発症前の認知症患者を除外した急性期脳梗塞患者におけるせん妄の予測因子と転帰

社会医療法人財団 白十字会 白十字病院 脳血管内科・神経内科  
○熊井康敏, 石川英一, 三浦聖史, 植木春奈, 入江克実

【目的】脳卒中発症後にせん妄を生じる患者の転帰が不良であると報告されている。認知症にせん妄が合併することは比較的多くみられるため、脳梗塞発症前に認知症と診断された患者を除外した急性期脳梗塞患者におけるせん妄発症の予測因子を検討し、せん妄による転帰への影響についても検討した。【方法】2012年8月から2014年6月までに発症7日間以内の脳梗塞で入院した患者のうち、発症前のmRSが0から2までで、発症前の認知症と診断されたものを除外した243例(男161例)を対象とした。せん妄は脳梗塞発症後に生じたものと定義した。交絡因子を調整して、ロジスティック回帰分析を行った。【成績】患者の年齢70±12歳で、せん妄は14例(6%)にみられた。せん妄は入院1日以内で6例(43%), 2から3日までで8例(57%)にみられた。せん妄群(14例)は非せん妄群(229例)に比べて、男性と失語症と急性期大脳皮質病変の頻度が有意に高く、年齢, 喫煙, 入院時NIHSSの中央値, 心原性脳塞栓症, 出血性変化の頻度が高い傾向にあった(P<0.1)。多変量解析では、急性期大脳皮質病変(OR 4.44, 95%CI 1.07-20.50, P<0.05)がせん妄の発症に関連していた。せん妄群は非せん妄群に比べて、退院時の機能予後良好(mRS0-2: 43% vs 77%, P<0.01)と機能的自立度良好(FIM≧90: 27% vs 70%, P<0.001)の頻度がそれぞれ有意に低かった。両群で入院中死亡の頻度に有意な差はみられなかった(せん妄群0% vs 非せん妄群1%)。【結論】脳梗塞発症前に診断された認知症患者を除外した急性期脳梗塞患者で生じるせん妄は、急性期大脳皮質病変に関連していた。せん妄は機能転帰を不良にすることが示唆された。

P-050-3

## 塞栓性レンズ核線条体動脈領域梗塞における梗塞拡大と症状進行に関する検討

<sup>1</sup>京都第二赤十字病院 脳神経内科, <sup>2</sup>京都桂病院 脳神経内科  
○永金義成<sup>1</sup>, 田中次次郎<sup>1</sup>, 芦田真士<sup>1</sup>, 小椋史織<sup>1</sup>, 前園恵子<sup>1</sup>, 山本康正<sup>2</sup>

【目的】レンズ核線条体動脈(LSA)領域のBAD型梗塞では、梗塞の拡大とともに症状の進行をきたすことがしばしば経験されるが、塞栓性機序によると思われるLSA梗塞においても同様の現象が観察される場合がある。今回、連続症例から、塞栓性機序によると考えられるLSA梗塞を選出して、梗塞拡大・症状進行を示す症例を検討した。【方法】2011年1月から2014年6月までに入院した急性期虚血性脳卒中連続1199例より、発症後24時間以内に入院し、入院時の頭部MRI拡散強調画像(DWI)でテント上に複数の高信号域を認め113例から、LSA領域に急性期梗塞を認めた21例を選出した。症状進行は、入院後48時間以内にNIHSSが1点以上増加したものと定義した。梗塞巣の分布は、入院時DWIを用いて、皮質, 髄質枝領域, 深部境界領域, LSA領域, 前脈絡叢動脈領域, 尾状核頭部, 視床に分類し、入院時MRAを用いて頭蓋内動脈閉塞性病変(IAOD)を評価した。また、入院時DWIと入院後1週間以内に撮像したDWIを比較して、梗塞再発と梗塞拡大を評価した。【結果】脳梗塞病型は、心原性塞栓3例, アテローム血栓性梗塞(ATBI)8例, 大動脈原性塞栓(Ao)4例, 奇異性塞栓(Pa)1例, 塞栓源不明(Un)5例であった。入院時MRAでは7例にIAODを認め、MCA狭窄または閉塞6例, ICA閉塞2例(うち1例はMCAも閉塞)であった。症状進行は21例中5例(24%)に認め、ATBIが2例, Ao, Pa, Unがそれぞれ1例ずつであった。ATBIの1例のみIAODを認め、塞栓性機序と血行力学機序を伴った梗塞再発と梗塞拡大が症状進行の原因と推察された。IAODを認めなかった4例では、LSA梗塞拡大による症状進行が示唆された。【結論】塞栓性であってもLSA領域に梗塞を含む場合には、梗塞拡大による症状進行に注意を要する。LSA領域梗塞が、塞栓性機序による場合にも梗塞巣の拡大を認めることは、BAD型梗塞進展の機序を考えるうえでも重要であると考えられる。

P-050-4

## 透析症例の脳卒中急性期診療について

<sup>1</sup>公益財団法人慈愛会 今村病院分院 神経内科, <sup>2</sup>公益財団法人慈愛会 今村病院分院 腎透析センター  
○正ヶ峯啓太<sup>1</sup>, 神田直昭<sup>1</sup>, 萩原隆朗<sup>1</sup>, 濱田隆三<sup>1</sup>, 竹ノ内聖三<sup>2</sup>, 常盤光弘<sup>2</sup>, 三重陽一<sup>2</sup>

【目的】透析患者における急性期脳卒中診療についてしらべ、特に脳出血症例における脳出血拡大の特徴を明らかにする。【対象】2012年度および2013年度に当科に入院した連続1007症例のうち、維持透析中の87症例。【方法】対象における脳卒中の割合, 分類を明らかにした。次に脳出血症例のうち、血腫部位, 大きさ, 病前抗血栓薬内服の有無, 入院後の血腫拡大の有無とその時期をしらべ現時点での脳出血・脳梗塞の転帰を明らかにした。【結果】87症例中、脳卒中は76例でその内訳は脳梗塞が58例, 脳出血が18例だった。脳梗塞58例中、心原性脳塞栓症は13例(22%)のうち12例が心房細動を有していた。ラクナ梗塞は11例(19%)であった。脳出血18症例中、被殻もしくは視床出血が15例で83%を占めた。脳出血18症例のうち、血腫拡大を10例で認めたが、8例が24時間以内の拡大であった。脳出血全18症例の転帰は通院が5例(28%), 入院中が3例(17%), 死亡は9例(50%)であった。死亡例中6例が急性期に血腫の拡大を認めた。抗血栓薬は10例が内服していたが血腫拡大はうち5例でみられた。87症例中、自宅退院は23例, 回復期病床への転院は25例であった。高, 2014年10月6日時点で死亡例は脳梗塞19例(32%)に対し、脳出血9例(50%)であった。【結論】透析症例の急性期脳卒中診療において、脳出血の予後は不良である。

P-050-5

## 当院の脳静脈洞血栓症患者の臨床的特徴

名古屋医療センター  
○高谷美和, 奥田 聡, 岡田 久, 小林 麗, 久保あゆ香, 原田祐三子, 林 直毅, 渡部真志, 若林由佳, 榊原健二, 平野聡子

【目的】脳静脈洞血栓症患者の病因や症状, 診断, 予後について傾向を知る。【方法】2002年~2013年に受診した脳静脈洞血栓症の患者12症例について診療録をもとに検討した。【結果】発症時の年齢は9~70歳で男女比は1:2で女性が多かった。誘因と思われるものとしては経口避妊薬が4例, その他の薬剤が2例, 潰瘍性大腸炎が1例, 不明が5例であった。経過中にみられた臨床症状は頭痛が最も多く8例(67%), うち3例は症状が頭痛のみであった。麻痺などの巣症状は7例(58%), 痙攣は4例(33%)にみられた。血栓が生じた部位は上矢状洞が8例, 横静脈洞が8例, 直静脈洞が1例であった。単純CTで閉塞した静脈洞内の血栓を高吸収域として認めたのは12例中7例で、その他の症例ではCTでは有意な所見がなくMRI・MRVや脳血管造影で診断された。血液検査で治療開始前のDダイマーが1mg/dl以上だった症例は9例あった。初診時に脳出血または脳梗塞を合併していたのは17例で、うち2例は緊急に開頭減圧術を施行した。手術を施行しなかった例では全てで抗凝固療法がおこなわれた。抗凝固療法開始後、2例で新規脳出血の発症, 1例で出血の拡大を認め、そのうち1例は開頭減圧術を必要とした。退院時に予後良好(mRS0~2点)であった症例は8例, mRS 4点は1例, mRS 5点は3例であった。【結論】初診時の頭部CTで何らかの異常を認めた症例は9例(75%)だが、所見が静脈洞内の軽度の高吸収域のみの場合分りにくいこともある。Dダイマーの上昇も頭痛のみで受診した患者では上昇はみられなかった。本疾患を疑う場合には積極的にMRI・MRVや造影CT, 血管造影を行うことが望ましいと思われる。抗凝固療法開始後に出血の悪化を認めた症例はいずれも治療開始早期でAPTTが治療域以下であり、出血の原因が抗凝固薬の投与であるのか原病の悪化であるのかは判断が難しく、抗凝固療法については慎重かつ迅速な導入が必要と思われる。

P-051-1

## めまいを主徴とした一過性脳虚血発作の臨床的特徴

帝京大学医学部 神経内科  
○古川裕一, 宮地洋輔, 松倉清司, 白岡 朗, 河村保臣, 小川 剛, 北國圭一, 畑中裕己, 園生雅弘

【目的】めまいは、単独では一過性脳虚血発作(TIA)とは考え難いと考えられているが、めまいを主徴とするTIAも少なくないことが近年報告されている。本研究では、めまいを主徴としたTIAの臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】1999年から2014年までの16年間の入院患者データベースにおいて、めまいを主徴とするTIAが疑われた症例を後方視的に検討し、以下のエントリー基準を満たす例を抽出した。1) 反復性のめまい発作があり、かつ少なくとも1回はめまい単独の発作を呈していることを前提条件とし、以下脳血管障害であることを示唆する証拠として、2) めまい発作を繰り返したのちに急性期脳梗塞に進展した。3) 症状を説明できるMRAでの明確な血管の狭窄ないし閉塞所見がある。4) 脳血管障害を示唆する他の神経症状の発作も呈したことがある。5) 抗血栓薬により明確に発作が消失した、のいずれかを有する。【結果】エントリー基準を満たした7例が抽出された。男性6例, 女性1例, 年齢は70.4±8.4(57-81)歳。5例が急性期梗塞を2, 3日~2ヶ月のうちに発症した。他の2例はそれぞれ、手指しげの発作もあつたこと, MRAで内頸動脈閉塞を認めたことからエントリーされた。めまいの性状としては、5例が少なくとも1回は回転性(真性)めまいを呈した。体動など明確な誘因なく起こるめまい発作が少なくとも5例でみられた。めまい発作の持続時間は数分~10分前後が主体だが、秒単位の発作も2例でみられた。責任血管は2例が内頸動脈系, 5例は椎骨脳底動脈系と考えられた。ABCD<sup>2</sup>スコアは3.1±1.2で、6例が3以上であった。【結論】TIAとしてめまい単独の発作を呈する症例は存在し、高頻度に短期に脳梗塞に移行するので注意が必要である。持続が分単位で、明確な誘因のないめまい発作を繰り返す例では、たとえ回転性などの真性めまいであっても、TIAを考えて血管障害としての評価・治療を行うことが重要と考えられた。

P-051-2

## 前庭神経核の小梗塞は偽前庭徴候を呈しうる

帝京大学病院 神経内科

○河村保臣, 小川 剛, 畑中裕己, 園生雅弘

【目的】後方循環の障害により、回転性めまいを中核とする末梢前庭疾患と紛らわしい症状を呈する、いわゆる偽前庭徴候を呈する症例があることはよく知られており、Wallenberg症候群、前下小脳動脈領域の梗塞以外に、後下小脳動脈領域の小脳梗塞による症例が最も多いことが近年認識されてきている。しかし橋ないし延髄の前庭神経核自体の小梗塞で同じような偽前庭徴候が出ることを示した報告は多くない。本研究では、当科で経験した前庭神経核には局限すると思われる脳幹の小梗塞症例の臨床特徴について報告する。

【方法】2001年以降の当科の入院患者データベースから、MRIで急性期の前庭神経核付近の小梗塞と診断された症例を抽出し、その症候を後方視的に検討した。前庭神経核以外の脳幹に広範に病変が広がる症例は除外した。

【結果】男性3例、女性1例が抽出された。平均年齢は64.5±9.5歳。MRIでは全例橋背外側前庭神経核付近の拡散強調画像高信号を認めた。全例突然発症で、平衡障害なし回転性めまいで発症し、全例回転性めまいを呈した。3例が嘔気嘔吐、3例がふらつき・歩行障害を呈し、1例は耳鳴を伴った。これら内耳性の症候以外としては、末梢性顔面神経麻痺1例、半身の感覚障害1例、四肢失調が1例でみられたがいずれも軽度で、主訴は回転性めまい・平衡障害であった。このため、内耳性以外の症候を全く呈さなかった1例を含む2例において、当初内耳疾患と誤診された。これらの例では、定方向性水平回転性の眼振も見られた。3例では症状の変動や数時間～1日単位での階段状増悪がみられた。

【結論】前庭神経核の小梗塞が、回転性めまいを中核とする偽前庭徴候を呈することがある。急性発症の回転性めまいと平衡障害を見た場合には、小脳梗塞以外に、脳幹の前庭神経核の小梗塞の可能性を念頭に置くべきである。

P-051-3

## 頭痛・頸部痛のみを呈した椎骨動脈解離症例の検討

<sup>1</sup>九州医療センター 脳血管センター臨床研究センター脳血管・神経内科, <sup>2</sup>札幌医科大学神経内科学講座

○外山祐一郎<sup>1</sup>, 湧川佳幸<sup>1</sup>, 矢坂正弘<sup>1</sup>, 三間洋平<sup>1</sup>, 鶴崎雄一郎<sup>1</sup>, 中村麻子<sup>1</sup>, 桑城貴弘<sup>1</sup>, 齊藤正樹<sup>2</sup>, 下濱 俊<sup>2</sup>, 岡田 靖<sup>1</sup>

【目的】近年MRI普及と撮像技術の発達により、頭痛や頸部痛のみで発症する椎骨動脈解離症例が増加している。今回、我々は頭痛・頸部痛のみを呈した急性椎骨動脈解離症例と頭痛・頸部痛とそれ以外の症状（脳梗塞・失調症状など）を伴う症例を比較検討し、それぞれの特徴を調査した。【方法】2010年1月～2014年8月まで当科にて急性椎骨動脈解離診断にて入院加療した46症例を対象とした。このうち、頭痛・頸部痛のみを呈した28症例（頭痛群）と頭痛・頸部痛と脳梗塞・TIAを併発した18症例（脳梗塞・TIA群）について、性別、発症年齢、来院時血圧、リスクファクター、MRA/血管造影所見を比較検討した。【結果】両群間で発症年齢、来院時血圧、リスクファクターには有意な差は認めなかった。しかし、女性の割合が頭痛群で脳梗塞・TIA群より多い傾向であった（42.9%vs.16.7%, p=0.057）。また、頭痛群では解離病変の約半数が椎骨動脈優位側に多く見られた（46.4%）が、脳梗塞・TIA群は全例非優位側病変であった（p<0.001）。【結論】頭痛群は優位側椎骨動脈解離例が多く、脳梗塞・TIA群は非優位側が多い。解離に伴い血管径が大きい優位側では虚血症状を起し難く、血管径の細い非優位側では虚血病変を合併しやすいものと推察される。

P-051-4

## 椎骨動脈解離に伴うめまいの臨床的特徴

<sup>1</sup>福岡大学 医学部 神経内科, <sup>2</sup>福岡大学 医学部 脳神経外科

○福原康介<sup>1</sup>, 緒方利安<sup>1</sup>, 津川 潤<sup>1</sup>, 深江治郎<sup>1</sup>, 井上 亨<sup>2</sup>, 坪井義夫<sup>1</sup>

【目的】椎骨動脈解離に伴うめまいの臨床的特徴について検討した。【方法】2007年9月から2014年1月にかけて、当院脳神経センターに入院し椎骨動脈解離の診断あるいは疑いのあった96例のうち、めまいを認めた23例（平均年齢54.0歳、男性13例、女性10例）を対象とした。めまいの性状を浮動性、回転性、不明の3群に分類し、脳血管障害や頭痛合併、および画像診断との関連性について検討した。なお、画像はSpontaneous Cervicocephalic Arterial Dissections Study (SCADS) の診断基準に基づき、①解離確定、②解離強疑、③解離可能性ありをすべて包含した。【結果】めまいの性状は、浮動性が7例、回転性が10例、不明が6例で、画像診断においては18例が解離確定例であった。脳血管障害は脳梗塞が12例（うち延髄外側症候群が7例、小脳梗塞が5例）、くも膜下出血が1例で、他の10例は血管解離のみであった。浮動性めまい7例中5例に延髄外側症候群、他の2例は血管解離のみであった。回転性めまい10例中3例に小脳梗塞が見られ、7例が血管解離のみであった。一方、頭痛を合併した症例は11例であった。そのうち、めまいと同時に頭痛を発症した症例は2例で、頭痛が先行した症例が6例、頭痛が後発した症例は3例であった。【結論】浮動性めまいは延髄外側症候群の合併が多かった。今回の結果から、めまいは椎骨動脈解離患者において頻度が高く、病巣診断の有用な因子であることが示唆された。

P-051-5

## 脳梗塞の原因を中大脳動脈解離と考えた3症例

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野, <sup>2</sup>医療法人 SHIODA 塩田病院 脳卒中センター

○齊藤智成<sup>1,2</sup>, 野村浩一<sup>1,2</sup>, 片野雄大<sup>1</sup>, 上田雅之<sup>1</sup>, 木村和美<sup>1</sup>

【背景と目的】脳梗塞の原因として、脳動脈解離は稀である。我が国では椎骨動脈解離が多いとされており、中大脳動脈解離の報告は少ない。全脳動脈解離のうち、中大脳動脈解離は約4%と報告されている。今回、脳梗塞症例において、1.5Tのhigh-resolution MRI(hrMRI)にて中大脳動脈解離を疑い、治療により再開通を得られた3症例を報告する。

【症例】症例1:80代男性。頭痛あり。左片麻痺と左半側空間無視。頭部MRIにて、右中大脳動脈(MCA)領域に急性期梗塞を認め、MRAにて右MCAのM1近位部以降の描出を認めなかった。hrMRI・T2WIにて右MCAのM1にintimal flapを認めた。抗血栓療法にて、右MCAの再開通を認め、頭痛も消失した。症例2:60代男性。頭痛なし。左片麻痺と左半側空間無視。頭部MRIにて、右MCA領域に急性期梗塞を認め、MRAにて右MCAのM1遠位部以降の描出認めなかった。MRI・T2WIにて右MCA内にintimal flapを認め、T1WIにて壁血栓を認めた。抗血栓療法にて右MCAの再開通を認めた。hrMRI・T2WIでも右MCAのM1にintimal flapを認めた。症例3:70代女性。頭痛なし。右片麻痺と軽度の失語。頭部MRIにて、左MCA領域に急性期梗塞を認め、MRAにて左MCAのM1中央部に高度狭窄を認めた。抗血栓療法行い左MCAのM1の狭窄の改善を認めた。慢性期にhrMRI・T2WIにて左MCAのM1にintimal flapを認め、hrMRI・T1WI(Gd)にてMCAの血管壁の造影効果を認めた。

【結論】中大脳動脈解離を疑った場合、頭部MRIにて中大脳動脈の短軸でのhrMRI撮像が診断に有用である可能性が示唆された。また、慢性期でも中大脳動脈解離を診断できる可能性も考えられ、血管壁の造影効果も診断に有用であることが示唆された。治療は、急性期の抗血栓療法が再開通につながると考えられたが、今後も診断と治療においてさらなる検討が必要であると考えられる。

P-052-1

## 非弁膜症性心房細動における新・旧経口抗凝固薬についての検討

亀田総合病院 神経内科

○佐藤 進, 徳本健太, 山本雄貴, 矢野 祖, 藤澤惠津子, 田島和江, 片多史明, 柴山秀博, 福武敏夫

目的:実臨床での新規経口抗凝固薬とワーファリンとの効果や出血合併の差異について検討する。方法:2011年1月より2014年10月までに非弁膜症性心房細動患者でワーファリン、ダビガトランあるいはリバーロキサパンを内服していた症例について脳塞栓症の発症や出血合併に対し後ろ向きに検討した。結果:症例は1130例、45才～99才、男性765例、女性365例、ワーファリン内服744例、INR2未満272例うち脳塞栓発症28例(10.3%)、INR2以上472例うち脳塞栓発症2例(0.4%)、70歳未満178例うち脳塞栓発症2例(1.1%)、70歳以上566例うち脳塞栓発症28例(4.9%)、ダビガトラン内服144例(75mgx2内服:3例うち脳塞栓発症1例(33.3%)、110mgx2:105例うち脳塞栓発症2例(1.9%)、75mgx4:36例、脳塞栓発症なし)、リバーロキサパン内服242例うち脳塞栓発症5例(4.5%)15mg:130例うち脳塞栓発症3例(2.3%)であった。ワーファリン内服にてINR2以上の患者と比べINR2未満(P値0.001)、ダビガトラン75mgx2(P値0.019)、リバーロキサパン10mg(P値0.003)の患者でそれぞれ有意に発症率が高かった。ワーファリン内服患者ではCHADS2scoreが高い症例(3-6)で発症が多かったが、すべてINRが2以下の症例であった。ダビガトラン内服症例では低用量でCHADS2scoreが高値(3-5)の症例で発症がみられたが、リバーロキサパン内服症例では用量に関わらずCHADS2scoreが低値(0-2)の患者での発症が目立った。脳出血はワーファリン内服症例で2例みられたが1例は高血圧性脳出血と診断され予後は良かったが、もう1例は広範な出血で死亡した。結論:1)ワーファリン内服症例では高齢でCHADS2scoreが高値の患者で脳塞栓の発症が多かったがすべてINRが2以下の症例であった。2)ダビガトラン内服症例では低容量でCHADS2scoreが高値の症例で発症が多かった。3)リバーロキサパン内服症例では用量にかかわらずCHADS2scoreが低値の症例でも発症がみられた。

P-052-2

## 抗凝固療法中に発症した脳梗塞症例についての検討

JAとりで総合医療センター

○板谷早希子, 富満弘之, 太田浄文, 赤座実穂, 小林 禪, 新谷周三

【目的】ワーファリンに加え3種類の新規抗凝固薬(NOACs)が心房性脳塞栓症の予防に用いられているが、抗凝固薬内服中に脳梗塞を発症する症例が存在する。今回、抗凝固療法中に発症した脳梗塞症例の特徴を検討した。【方法】2012年4月から2014年9月(2年6ヶ月)に脳梗塞で入院した508例について後方視的に、診療録から内服内容・採血データ・合併症などを検討した。【結果】抗凝固療法中に脳梗塞を発症した症例は39例あり、ワーファリン内服中が30例、ダビガトラン内服中が9例、リバーロキサパン内服中が1例だった。ワーファリン内服中の症例30例中、8例がPT-INRが治療域内(70歳未満 PT-INR 2.0-3.0、70歳以上 PT-INR 1.6-2.6)にあるにも関わらず脳梗塞を発症していた。ダビガトラン内服中の8例は全て110mg 2回の内服を行っていた。5例は70歳以上であり減量、1例はベラパミル内服中であったため減量、2例では減量理由が不明であった。リバーロキサパン内服中の1症例も81歳と高齢であったため、10mgと減量量を内服中だった。39例中16例ではガイドラインや添付文書に従った治療を行っていたにもかかわらず、脳梗塞を発症し、うち2例では後に悪性腫瘍が判明していた。【考察・結論】ワーファリン内服中の脳梗塞ではPT-INRが治療域に達していない症例が多かった。感染によりPT-INRのコントロールが不良となり、減量した直後に発症した症例も散見され、ワーファリンのコントロールが困難な症例で再発している可能性が考えられた。一方、NOACsでは症例数が少ないものの、減量せずに内服している症例での脳梗塞症例はなく、減量基準に当てはまらない症例では再発予防効果が高い可能性が考えられた。また、抗凝固療法が適切に行われているにもかかわらず脳梗塞を発症した症例では、悪性腫瘍など凝固が亢進する原因を検索する必要があると思われる。

P-052-3

## 当院における心原性脳梗塞に対する抗凝固薬の使用経験

市立奈良病院 神経内科

○長見周平, 宮崎将行, 掛樋善明, 清水久史, 高橋信行

【目的】心原性脳塞栓症は脳梗塞の他病型と比べ非常に予後不良のことが多く、あわせて再発予防が非常に重要である。しかしながら心原性脳塞栓症の抗凝固薬の使用開始時期に関しては明らかな指標がなく、現状調査を目的とした。【方法】今回2012.4.1から2014.3.31までに当科に入院し、心原性脳塞栓症と診断かつ心筋細動を認めた51症例のうち、初期抗凝固薬としてヘパリン静注その後経口抗凝固薬を使用した中大脳動脈域梗塞の40症例。MRIにおけるDWI-ASPECT+Wでの梗塞範囲と抗凝固薬投与方法について、重度嚥下障害(経管栄養の使用)の有無による抗凝固薬の選択について当院の現状を調査した。この期間当院では、経口抗凝固薬として、ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサパンの3剤が採用されていた。【結果】ヘパリン開始までの期間/ヘパリンの投与期間は、それぞれMRI-ASPECTで5点以下の群では、平均3.7日/8.8日、6点以上の群では0.9日/3.7日であった。経口抗凝固薬の種類に関してはワルファリン/ダビガトラン/リバーロキサパンの順に5点以下の群で 45%/11%/44%、6点以上の群で29%/45%/26%であった。経鼻胃管の有無による検討では、経鼻胃管有りの群で 36%/14%/50%、なしの群で 18%/55%/27%であった。【結論】ASPECT+Wが5点以下の群では梗塞範囲が大きく、発症早期における出血性梗塞を懸念して、ヘパリンの開始が遅いと考えられた。また重症例が多く、転院先の条件などを考慮し、ワルファリンの投与が前提であることからワルファリンコントロールがつかまでのヘパリンの投与期間が延長していると考えられた。経鼻胃管挿入患者に関してリバーロキサパンの選択が多いのは、粉砕可能で嚥下困難患者においても新規抗凝固薬にて加療できると判断したものと考えられた。

P-052-4

## 新規経口抗凝固薬発売前後における、心原性脳塞栓症での抗凝固薬服用状況の比較検証

長岡赤十字病院 神経内科

○梅田能生, 笠原 壮, 今野卓哉, 梅田麻衣子, 小宅陸郎, 藤田信也

【目的】心原性脳塞栓症(CES)の予防に対して、ワルファリン(WA)が適切に投与されていないことが多い。2011年3月に新規経口抗凝固薬(NOAC)が発売された前後でNOACを含めた抗凝固薬がどれくらい適切に使用されているかを比較検討する。【方法】NOAC発売前の2007年9月~2008年8月と発売後の2013年9月~2014年8月に当院に虚血性脳血管障害(CVD)で入院した患者について、発症年齢、病型、入院前の抗凝固薬の服用状況を診療録から比較検証した。【結果】2007年9月~2008年8月のCVD入院患者は、男性134例、女性103例、計237例で、平均年齢は74.6歳だった。病型分類は、塞栓症95例、血栓症42例、BAD 34例、ラクナ41例、TIA 17例、その他8例だった。塞栓症で心房細動(Af)を認めたものは54例(平均79.9歳)で、そのうちWA適応例は49例だった。WA適応例の49例中、実際にWAを服用していた例は17例(34.7%)で、治療域(PT-INR 1.6以上)に達していたのは2例(4.1%)のみだった。一方、2013年9月~2014年8月のCVD入院患者は、男性103例、女性95例、計198例で、平均年齢は76.0歳だった。病型分類は、塞栓症75例、血栓症44例、BAD26例、ラクナ31例、TIA 10例、その他12例だった。塞栓症でAfを認めたものは53例(平均81.5歳)で、そのうちWAかNOACの適応例は48例だった。抗凝固薬の適応例中、実際に抗凝固薬を服用していた者は16例(33.3%)、WA 10例、NOAC 6例で、その中でWAが治療域に達しているか、NOACの使用量が守られている例は、5例(10.4%)、ワルファリン2例、NOAC3例のみであった。【結論】CESの一次予防として、本来適応のある抗凝固薬が適正に使用されていない症例が多く認められた。NOAC発売前後で、抗凝固薬の使用割合に明らかな変化は認めなかった。NOACも不適切に減量されて投与されているものがあり、抗凝固薬の適切な使用の啓発が重要と思われる。

P-052-5

## ワルファリン内服中脳出血に対する第IX因子複合体製剤の使用による効果

<sup>1</sup>川崎医科大学病院 脳卒中科, <sup>2</sup>川崎医科大学付属川崎病院○植村順一<sup>1</sup>, 山下真史<sup>2</sup>, 江畑琢矢<sup>1</sup>, 長井弘一郎<sup>1</sup>, 坂井健一郎<sup>1</sup>, 松本典子<sup>1</sup>, 小林和人<sup>1</sup>, 佐治直樹<sup>1</sup>, 八木田佳樹<sup>1</sup>

背景・目的: 脳出血発症患者の24%に抗凝固薬を内服しており、抗凝固薬内服中の脳出血患者は死亡率が高いと報告されている。プロトロンビン複合体(第IX因子複合体)投与により、ワルファリン効果が失活し、出血拡大、死亡が抑制されかどうかを検討する。

方法: 第IX因子複合体製剤使用群は2013年10月から2014年11月までの当院脳卒中センターに入院したワルファリン内服中PT-INR>2である脳内出血患者連続例である。使用群は全例ビタミンK(1A)併用し、来院時PT-INR値>5で第IX因子複合体製剤1000単位、5未満で500単位を静注し、30分後にPT-INR値を再検査した。対象群は2004年4月から2009年3月まで当センターに入院したワルファリン内服中の脳出血患者とした。使用例と対象群で発症2日以内の血腫拡大、14日以内の死亡割合を比較・検討した。

結果: 使用群は16例、対象群は94例だった。使用群は全例使用後30分でINR1.6以下に低下した。使用例と対象群の血腫拡大割合は(使用群, 対象群), (2/16 (13%) vs. 6/54 (11%), p=0.569), 死亡割合は(1/16(6%) vs. 26/94(28%), p=0.065)だった。【結論】ワルファリン内服中脳内出血に対して第IX因子製剤の使用は30分以内にワルファリン効果を失活させる。14日以内の死亡を抑制する可能性がある。

P-053-1

## 経口抗凝固薬の使用状況の短期推移

<sup>1</sup>横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 神経内科, <sup>2</sup>横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 血管内治療科○今関良子<sup>1</sup>, 天野 悠<sup>1</sup>, 工藤洋祐<sup>1</sup>, 桔梗英幸<sup>1</sup>, 甘利和光<sup>2</sup>, 山本正博<sup>1</sup>, 城倉 健<sup>1</sup>

【背景】従来経口抗凝固薬(OAC)はワルファリンしかなかったが、近年相次いで新たな経口抗凝固薬が使用可能になった。【目的】新規にOACが使用可能になりつつある中で、実際のOACの使用状況の推移を知る。【方法】脳血管障害で入院し、OACを使用した患者全例を対象として、OACの種類別に使用患者の年齢や性別、体重、クレアチニンクリアランスを比較するとともに、月毎に使用頻度の経過を追った。【結果】2014年1月から11月までの観察期間中に脳血管障害で入院してOACを試用した患者は213人であった。全体でみるとワルファリンが最も使用頻度が高く、アピキサパンがそれに次いだ。ワルファリン以外のOAC(NOAC)の比較では、ダビガトラン、リバーロキサパン、アピキサパンの順に平均年齢が高く、クレアチニンクリアランスが低かったが、体重は大きな差はなかった。月別使用頻度では、ワルファリンとダビガトランの割合に一定の傾向は認めなかったが、リバーロキサパンは徐々に減少し、アピキサパンが徐々に増加する傾向がみられた。【考察】出血合併症防止の観点からNOAC、それも特にアピキサパンの使用頻度が上昇している。リバーロキサパンの使用減少傾向からは、入院患者では1日1回投与のメリットはないことが窺える。【結語】アピキサパンの使用頻度の上昇傾向を確認できた。

P-053-2

## 心内血栓を有し、アピキサパン内服開始後に発症した心原性脳塞栓症の臨床的検討

東京都立墨東病院 神経内科

○大谷木正貴, 佐藤武文, 市野瀬慶子, 渡邊陸房, 藤ヶ崎浩人

【目的】心内血栓は心筋細動に伴って左房内、あるいは心筋梗塞に伴って心室内に生じることが多く、脳梗塞など全身性塞栓症の危険因子とされる。これまで心内血栓に対してヘパリンやワルファリンによる抗凝固療法の有効性は認められていたが、近年、アピキサパンなど新規抗凝固薬が非弁膜性心筋細動に対する塞栓症予防効果に優れ、頭蓋内出血リスクがワルファリンよりも少ないことが報告され、使用頻度が増加している。アピキサパンにより左心耳内血栓が消退した症例が報告されているが、心内血栓に対するアピキサパンの有効性と安全性は未だ確立されていない。【方法】非弁膜性心筋細動に対してアピキサパンによる抗凝固療法を導入し、経胸壁心臓超音波検査で心内血栓を認め、アピキサパンによる抗凝固療法を開始した後に心原性脳塞栓症を発症した2症例を報告する。【結果】症例1は55歳男性。慢性心筋細動に伴う左房内血栓を認め、アピキサパン内服開始後6日目に左中大脳動脈の脳梗塞による右片麻痺、全失語を来した。血栓溶解療法を行い、後遺障害を残さず改善を得た。症例2は73歳男性。陈旧性心筋梗塞の既往があり、左心室内に壁内血栓と発作性心筋細動を指摘されていた。アピキサパン内服開始後38日目に左中大脳動脈領域の脳梗塞による右片麻痺、全失語を発症し、重度の後遺障害が残存した。【結論】抗凝固療法による血栓溶解効果は、凝固系が抑制されることで線溶系が相対的に優位になることと想定されているが、線溶系の亢進により血栓が脆弱化、あるいは浮遊化し、脳梗塞や全身性塞栓症を誘発する危険性も考えられる。超音波検査で心内血栓を認める状況で新規抗凝固療法を開始する際には注意深い観察が必要である。

P-053-3

## 脳梗塞急性期のApixaban切り替え投与後に生じた脳出血の1例

福井大学病院神経内科

○山口智久, 山村 修, 遠藤芳徳, 岸谷 融, 白藤法道, 林 浩嗣, 松永晶子, 北崎佑樹, 濱野忠則

76歳男性。マッサージ中に意識障害、右不全片麻痺が出現し、救急搬送となった。初診時に意識障害(JCS 30)、失語、構音障害、左共同偏視、右不全片麻痺を認め、NIHSSは21点であった。頭部MRIではDWIで左頭頂葉と前頭葉に高信号域を認め、MRAでは左内頸動脈の起始部閉塞を認めた。心電図で心筋細動を認めたことから心原性脳塞栓症と診断した。発症4.5時間以内であり、rtPA静注を施行した。施行直後のNIHSSは20点で、第2病日のMRAで左内頸動脈閉塞部は再開通せず、その後、大きな出血合併症は認めなかったため再発予防薬を開始し、ヘパリン・ワルファリンを経て、第13病日からApixabanに切り替えた。切り替え時のPT-INRは1.91であった。年齢と腎機能(CCr 53ml/分)を考慮し、Apixabanの投与量は10mg/dayとした。第17病日に失語・右片麻痺が増悪し、軽度の意識障害も出現した為、頭部CT施行したところ、前頭葉の皮質下出血を認めた。同時に採血した止血機能検査では、PT-INRは5.52に延長していた。脳梗塞再発のリスクはあったがApixabanの内服を中止し、ビタミンK製剤を投与した。第19病日の頭部MRIでは出血の拡大は認めず、MRAでは左内頸動脈の再開通を認めた。Apixaban休業後、明らかな出血の拡大は認めない(最終頭部CT: 第27病日)が、出血の消退もしていないため、抗凝固療法の再開はせず、第34病日にリハビリ転院した。転院先には、出血が落ち着いた時点でワルファリンによる抗凝固療法の再開を促している。【考察】脳梗塞急性期におけるApixabanの出血頻度ははつきりしていない。出血の原因として、Apixabanの抗凝固作用の他に、第19病日の頭部MRIにて左内頸動脈が再開通していたこと、ワルファリン作用の遅延などが考えられた。新規経口抗凝固薬(NOAC)の中でApixabanは出血合併症が少ないことで注目されているが、脳梗塞急性期治療におけるワルファリンからの置換の際は、十分な注意が必要である。

P-053-4

## 心房細動合併脳梗塞/TIA患者におけるNOAC登場前後の発症前抗血栓薬の服用状況の推移

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

○中島 翔, 田中亮太, 山城一雄, 栗田尚英, 島田佳明, 黒木卓馬, 上野祐司, 服部信孝

【目的】心房細動合併脳梗塞/TIA患者における経口抗凝固薬の服用状況について後ろ向きに解析し、また新規経口抗凝固薬(NOAC)の登場前後における服薬状況の変化について検討する。

【方法】2009年1月～2013年12月における当院当科に入院した心房細動(AF)合併脳梗塞/TIA患者236例について検討した。入院時に経口抗凝固薬の服用状況についてカルテの記載から後ろ向きに検討し、抗凝固薬服用(OAC)群、抗血小板薬服用(AP)群、抗血栓薬非服用群(NAT)群に分けて解析した。NOAC登場前は2009年1月～2011年3月、登場後は2011年4月以降と定義した。

【結果】NOAC登場前はOAC群は34%、AP群は22.3%、NAT群は43.6%であった。一方NOAC登場後はOAC群43.7%、AP群17.6%、NAT群38.7%であり、発症前OAC服用が増え、AP服用が減っていた。再発例を除いた初発の脳梗塞/TIA症例183例で再度検討を行った結果、NOAC登場前はOAC群24.2%、AP群22.9%、NAT群52.9%に対し、NOAC登場後はOAC群36.6%、AP群16.1%、NAT群47.3%に変化し、発症前OACが増加し、AP服用が減少していた。解析期間中にOACを適切に投与されていない症例124例の原因について検討すると、45.2%が発症前にAFを指摘されるも適切に治療されていなかった。41.1%は入院時ないし、入院後に初めてAFを指摘されていることが分かった。

【結論】NOAC登場後より脳梗塞/TIA発症前にOACが使用されている症例が増加していた。これはNOAC登場によってワルファリンを含めた経口抗凝固薬の普及が広がっていることを示している。一方で発症前に適切に抗凝固薬を使用されていない症例の約40%が、脳梗塞/TIA発症までAFを指摘されていなかった。心房細動に伴う脳梗塞は重症であり、更なる1次予防の普及を目指した啓蒙活動の推進と、心房細動のハイリスク対象者に対する新たな検診システムの導入などが今後の課題と考える。

P-053-5

## Apixaban Safety Surveillance: Japanese Patients with NVAF and Prior Stroke/TIA

<sup>1</sup>国立病院機構九州医療センター 脳血管・神経内科, <sup>2</sup>富山大学, <sup>3</sup>プリストル・マイヤーズ株式会社, <sup>4</sup>ファイザー株式会社○矢坂正弘<sup>1</sup>, 井上 博<sup>2</sup>, 丸山桂子<sup>3</sup>, 橋本明幸<sup>4</sup>, 山田貴子<sup>3</sup>, 清野慶太<sup>4</sup>, 玉田 寛<sup>3</sup>

Purpose: To estimate the incidence of treatment-related adverse events (AEs) and unexpected AEs, characterize bleeding events and assess risk factors of bleeding, and identify baseline variables that may be associated with adverse outcomes in a post-marketing surveillance (PMS) study of apixaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) in a subpopulation with prior stroke or transient ischemic attack (TIA). Methods: In accordance with Japanese good post-marketing study practice, a prospective, non-interventional, regulatory, PMS study is being conducted for apixaban, a new medication for reducing the risk of ischemic stroke or systemic embolism in patients with NVAF. Patients with NVAF receiving apixaban will be observed up to 104 weeks. A subanalysis will examine safety outcomes and clinical characteristics in the secondary prevention population (those with prior stroke or TIA).

Results: 6451 patients with NVAF were enrolled. 58.9% were male; mean age was 74.5 ± 10.1 years; 56.8% were prescribed apixaban 50 mg BID at registration. As of October 1, 2014, 1521 total patients have completed the 3-month observation.

Conclusions: Results of the interim data analysis in patients with prior stroke or TIA will be presented.

P-054-1

## rt-PA療法を施行した急性期脳梗塞患者においてCKDが及ぼす影響についての臨床的検討

岡山医療センター 神経内科

○真邊泰宏, 柚木太淳, 高橋義秋, 大森信彦, 奈良井恒

【目的】脳梗塞急性期患者に対するrt-PA療法において、慢性腎臓病 (CKD) の影響は十分に評価されていない。予後に関してどのような影響があるかを評価した。

【方法】当院において2014年8月までにrt-PA療法を施行した急性期脳梗塞患者121例を対象にした。CKDの有無で2群に分け、危険因子、入院時NIHSS、3ヶ月後mRS、予後良好群 (mRS0-2) の割合を比較した。

【結果】CKD有り群は9名 (8%) であった。CKD有り群、無し群の順に、入院時NIHSS (12.8 ± 4.6, 中央値12 vs 10.2 ± 6.3, 中央値9), 3ヶ月後mRS (4.1 ± 1.9, 中央値5 vs 2.7 ± 1.9, 中央値3, p &lt; 0.05), 予後良好群の割合 (11% vs 54%, p &lt; 0.05) であった。

【結論】CKDを伴う症例はrt-PA療法を施行した脳梗塞患者の予後は不良であることが示唆された。

P-054-2

## 脳梗塞t-PA静注療法の適応時間拡大による治療成績の動向

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】脳梗塞rt-PA静注療法の適応時間が4.5時間以内に延長されたことによる治療成績への影響を検証する。

【方法】rt-PA静注療法の保険承認以降、2014年6月までに当院でrt-PA療法を施行した145例 (男性85例, 平均年齢75.8歳) のうち、3時間以内のrt-PA投与群 (A群) 124例 (男性72例, 平均年齢75.3歳) と3時間から4.5時間以内のrt-PA投与群 (B群) 21例 (男性13例, 平均年齢78.4歳) に分類した。両群間で治療前NIHSS値、心原性脳塞栓症の比率、rt-PA投与24時間以内にNIHSSが4点以上の改善または0-1点になった例 (治療改善例)、退院時mRS 0-2の予後転帰良好例、症候性頭蓋内出血の比率を算出した。

【結果】入院時NIHSS値、心原性脳塞栓症は、A群では各々16.7点、79例 (63%) であり、B群では各々15.1点、12例 (57%) であった。治療成績として治療改善例、予後転帰良好例、症候性頭蓋内出血例は、A群では各々60例 (48%), 35例 (28%), 1例 (0.9%) であり、B群では各々7例 (33%), 7例 (33%), 1例 (0.9%) であり、いずれも有意差はなかった。rt-PA投与適応時間延長後の2012年9月から2014年6月までの同一時期において、3時間以内のrt-PA投与例は40例、3時間から4.5時間以内の投与例は21例であった。

【結果】rt-PA投与適応時間延長により、rt-PA治療例は約1.5倍に増加したが、3時間以内の治療開始例と3時間から4.5時間以内の治療開始例における治療成績は同等と考えられた。

P-054-3

## 発症から来院時間に注目した脳梗塞t-PA治療に関する検討

<sup>1</sup>春日井市民病院 神経内科, <sup>2</sup>名古屋大学 神経内科○数田知之<sup>1</sup>, 寺尾心一<sup>1</sup>, 遠藤利洋<sup>1</sup>, 鳥居良太<sup>1</sup>, 荒木 周<sup>1</sup>, 中敷幹也<sup>1</sup>, 平山幹生<sup>1</sup>, 祖父江元<sup>2</sup>

【目的】脳梗塞t-PA治療は発症後4.5時間以内の適応であるが、治療開始までの時間は一刻も早い方が良く、我々は発病から病院到着まで所要時間に注目し検討した。【方法】2012年10月から2年間で、発症24時間以内の脳梗塞入院患者765例のうち、t-PA静注療法を施行した138例 (18%) のうち院内発症4例を除く134例を対象とした。発症から受診まで60分以内をA群 (65例, 男33例, 年齢73.9歳)、61-120分をB群 (44例, 男27例, 74.6歳)、121分以上をC群 (25例, 男15例, 73.6歳) の3群に分けて比較検討した。【結果】1) 脳梗塞の発症時刻は午前6時以降がA/B/C群 (%) で 86/84/68、午後6時以降が14/16/32であり、C群で午後6時以降の夜間発症が多い傾向があった。2) 来院手段は救急搬送がA/B/C群 (%) で 95/91/88で、C群では救急搬送が少ない傾向があった。3) 発症からt-PA治療開始までの時間はA/B/C群 (%) で、124.6 ± 44.6/171.2 ± 29.1/234.9 ± 29.4であった。院内処置時間はA/B/C群 (%) で、85.1 ± 41.6/81.9 ± 25.1/69.2 ± 22.7とC群ではA群B群よりも有意に短かった (p &lt; 0.05)。4) 患者の初診時NIHSS値はA/B/C群で、15.1 ± 9.1/11.5 ± 8.8/12.5 ± 8.3と、B群ではA群に比し有意に低値であった (p &lt; 0.05)。5) 臨床病型は心原性脳塞栓症がA/B/C群 (%) で 54/34/40であり、責任血管はA/B/C群 (%) で MCA 末梢枝が 38/59/44、M1-ICAが48/18/28であった。6) 退院時mRS値は0.2/3.5/6 (%) が、A群で57/32/11、B群で73/18/9、C群で48/36/16であり、合併症死亡を除く平均値はA/B/C群で1.7 ± 2.3/1.1 ± 1.8/1.9 ± 2.2であった。【結論】今回の検討から発症後の来院時間が遅れる理由に夜間発症が多いこと、また来院時間が早いと逆に院内処置時間が延びることがあり、今後さらに院内の診療態勢を強化する必要があると考えられた。

P-054-4

## 簡易版NIHSSによりrt-PA静注療法後24時間の神経学的評価を安全に行える。

<sup>1</sup>佐賀大学病院 神経内科, <sup>2</sup>佐賀県医療センター好生館 神経内科○井手俊宏<sup>1</sup>, 薬師寺祐介<sup>1</sup>, 田中 淳<sup>2</sup>, 江里口誠<sup>1</sup>, 森 法道<sup>1</sup>, 溝口 恵<sup>1</sup>, 田畑絵美<sup>1</sup>, 小杉雅史<sup>1</sup>, 原 英夫<sup>1</sup>

【目的】

NIHSSは脳卒中重症度評価スケールとして広く普及しており、rt-PA静注療法後の神経学的評価項目としても利用されている。我々はNIHSSのうち意識レベル、質問、命令、上・下肢の運動をピックアップして簡易版NIHSSとし (計23点)、rt-PA静注療法後の神経学的評価において通常版のNIHSSと同様に安全に運用できるのかを検討した。

【方法】

当院で簡易版NIHSSを導入した2013年4月から2014年10月までにrt-PA静注療法を行った46症例のうち、血管内治療後の管理のため脳神経外科に転科となった7症例、データ不完全の症例17名を除く22症例で検討を行った。rt-PA静注後、計22回の簡易版NIHSSにおける評価において2点以上の増悪の有無が、①24時間後の神経学的増悪 (来院時と比べNIHSS4点以上の悪化)、②血腫形成型の出血性梗塞を検出しようかを検討した。

【結果】

24時間後の神経学的増悪が5例あり、いずれも簡易版で2点以上の増悪を認めていた (感度: 100%, 特異度: 82%)。また24時間後の頭部CTで頭蓋内出血を認めた例が2例あり、いずれも簡易版で2点以上の増悪を認めていた (感度: 100%, 特異度: 70%)。

【結論】

rt-PA静注療法後の神経学的評価において簡易版NIHSSは神経学的増悪、頭蓋内出血いずれも感度よく検出しており、運用における安全性が確認された。今後コメディカルスタッフにおける運用も検討していく予定である。

P-054-5

## 当院における急性期脳梗塞患者に対するrt-PA静注療法の治療成績

独立行政法人労働者健康福祉機構九州労災病院  
○安田千春, 中島弘淳, 村尾 恵, 金澤有華, 荒川修治

【目的】オンコル体制で脳卒中診療を行っている施設は少なくない。さらに急性期再開通療法の有用性が示されているが、血管内治療が実施可能な施設も限られている。当院におけるオンコル体制でのrt-PA静注療法の治療成績と急性期再開通療法の導入の必要性について検討する。【方法】2006年4月から2014年8月までの8年間に当院で急性期脳梗塞患者に対してrt-PA静注療法を施行した症例を対象とし、rt-PA静注療法の実施率や治療成績を検討した。また、2011年以降の症例で、急性期再開通療法も行うべきであったと思われる症例の有無を後方視的に検討した。【結果】発症7日以内に来院した急性期脳梗塞患者は1779例、そのうちrt-PA静注療法を施行したのは85例(4.9%)、男性52例、女性33例であった。平均年齢は72±15歳(男性69±13歳、女性76±16歳)であった。発症から来院までの時間は64±45分(19-185分)、来院から治療開始までの時間は81±34分(25-217分)であった。治療前のNIHSSスコアの中央値は10点、発症前のmRSが1以下であった症例の退院時転帰はmRS0-1が48%、mRS2-3が18%、mRS4-5が31%、死亡が3%であった。また、2011年以降の症例のうち再開通療法も行うべきであったと思われる症例は40例中9例(23%)であり、発症時NIHSS中央値は20点で、多くが転帰不良であった。【結語】当院でのrt-PA静注療法の治療成績および実施率はこれまでの報告と比較して概ね同等であった。一方、急性期再開通療法を導入することができれば、さらなる転帰改善につながる可能性が示唆された。rt-PA静注療法をオンコル体制で行っている二次医療圏での積極的な取り組みや多施設との連携による急性期再開通療法の導入も検討していく必要があると思われる。

P-055-1

## IVtPA療法前のMRI-DWI 大脳白質病変の存在と転帰についての検討

東邦大学医療センター大森病院  
○三浦 健, 川邊清一, 花城里依, 柳橋 優, 石川裕一, 平山剛久,  
高澤隆紀, 狩野 修, 池田 憲, 岩崎泰雄

【目的】IVtPA療法において、DWI-ASPECTSが低いことは、転帰不良や症候性頭蓋内出血の増加を示す予測因子と考えられている。また、大脳白質病変の存在もIVtPA療法の効果判定の予測因子として考えられているが、転帰予測については不明である。大脳白質病変の有無で転帰を予測できるかを検討した。【方法】2012年4月～2014年3月までで当院において、前方循環領域の血栓溶解療法適応で、IVtPA療法前にMRI検査を施行していた17例について、白質病変の有無と、転帰(転帰良好を3ヶ月後mRS0.1とし転帰不良をmRS5.6とした)、DWI-ASPECTS、NIHSSなどを比較検討した。【結果】17例中、白質病変を認めなかったのは10例(58.8%)で認めなかったのは7例(41.2%)であった。転帰良好は8例(47%)、転帰不良は4例(23.5%)であった。白質病変を認めた10例のうち、4例(40%)は予後不良で2例(20%)は予後良好であった。白質病変を認めなかった7例のうち6例は予後良好であり、予後不良は認めなかった。白質病変を認めた症例は予後不良が多い傾向であった(P<0.066)。また、NIHSS平均値は白質病変を認める症例では21.1で認めない症例では10.6と白質病変を認める症例群で高値であった。DWI-ASPECTSの平均値は、7.9vs8.4であった。【結語】IVtPA療法前のDWI大脳白質病変を認める症例はNIHSSが高値で重症例で多く、転帰不良となる傾向であった。ただし、白質病変の有無でのDWI-ASPECTSでの有意差は認めなかった。ASPECTSの点数に関わらず、DWI大脳白質病変の存在は転帰不良因子となる可能性があると考えられる。

P-055-2

## ラクナ梗塞に対するrt-PA静注療法の検討

<sup>1</sup>熊本赤十字病院 神経内科, <sup>2</sup>熊本大学大学院 生命科学部 神経内科学分野  
○平原智雄<sup>1</sup>, 松原崇一郎<sup>1</sup>, 和田邦泰<sup>1</sup>, 寺崎修司<sup>1</sup>, 安東由喜雄<sup>2</sup>

【目的】急性期脳梗塞に対するrt-PA静注療法は、現時点で最も有効かつ簡便な治療法である。主な治療対象は塞栓性機序の脳梗塞であるが、すべての病型において有効とされている。ラクナ梗塞においては、症候性頭蓋内出血などの重篤な合併症は増えず、安全に投与できるとの報告があるが、病理学的な背景から、有効性については議論がある。ラクナ梗塞に対するrt-PA静注療法の有効性について検討した。

【方法】2005年10月から2014年9月の間に、Cincinnati Prehospital Stroke Scaleで脳卒中が疑われ、発症から3時間(2012年9月以降は4.5時間)以内に来院した連続1598例を登録したデータベースをもとに、最終診断がラクナ梗塞でかつ初診時NIHSSが5点以上であった患者27例についてt-PA投与の有無、判断の理由、入院後進行、出血合併症、退院時ADLなどについて検討した。

【結果】27例中rt-PAの投与が行われたのは11例(41%)であった。rt-PA投与が行われなかった理由としては、時間超過5例、急速改善4例、軽症との判断が3例、発症前ADLの低さ、脳出血既往、INR高値、投与希望なしがそれぞれ1例であった。rt-PA投与群と非投与群の間には、基礎疾患、発症前mRS、来院時NIHSSなどに差はなく、退院時NIHSS、退院時mRS、入院後進行にも差はなかった。t-PA投与群において、1例に投与翌日に皮質下出血を認め、初診時NIHSS7から退院時18まで悪化した。この例は87歳と高齢で、来院時血圧200/100 mmHgと高かった。

【結語】ラクナ梗塞に対するrt-PA静注療法の有効性は、今回の検討でははっきりしなかった。高齢者や高血圧を認める場合は、頭蓋内出血をきたす可能性もあり、適応については慎重に検討する必要がある。

P-055-3

## 急性期脳梗塞におけるrt-PA適応症例増加の要因について

<sup>1</sup>JJAとりで総合医療センター 神経内科, <sup>2</sup>東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学  
○富満弘之<sup>1</sup>, 板谷早希子<sup>1</sup>, 太田浄文<sup>1</sup>, 赤座実穂<sup>1</sup>, 小林 禪<sup>1</sup>, 沼沢祥行<sup>2</sup>, 堀 匠<sup>2</sup>, 三木一隆<sup>2</sup>, 石原正一郎<sup>2</sup>, 新谷周三<sup>1</sup>

【目的】2012年8月に急性期脳梗塞患者に対するrt-PA治療の適応が広がり、2013年度はこれまでで最も多くの患者にrt-PA治療を行った。今回はrt-PA治療患者が多くなった要因について検討する。

【対象】2010年度から2013年度にrt-PA治療を行った48名を対象とし、年齢、脳梗塞病型、来院までの時間、薬剤投与開始までの時間、NIHSSなど診療録から解析した。比較検討は各年度ごとの解析と2012年8月以前と以後に分けて解析を行った。

【結果】rt-PA治療患者数は2010年度から12, 11, 6, 19例で、2013年度が最も多かった。各年度とも病型の多くは心原性脳塞栓症であり、平均年齢も有意差は認めなかった。来院までの時間は2010年度から86, 61, 47分と徐々に短縮したが、2013年は74分と延長した。適応拡大前後で比較すると2013年度は来院までの時間が延長したにも関わらず、薬剤投与開始までの時間は変化無かった。また慎重投与項目に含まれる81歳以上の高齢者については、改訂前も33%含まれていたが、改訂後は50%と増加していた。

【考察・結論】rt-PAの適応拡大になって治療患者数も増加した。本検討の結果では、薬剤開始までの時間延長緩和が影響したというより、高齢者に対する慎重投与項目の緩和が、rt-PA治療適応患者数が増えた要因と考えられた。

P-055-4

## 当院の治療成績からみたrt-PA治療可能時間延長による変化の検討

<sup>1</sup>翠清会梶川病院 脳神経内科, <sup>2</sup>翠清会梶川病院 脳神経外科  
○今村栄次<sup>1</sup>, 大下智彦<sup>1</sup>, 石川賢一<sup>1</sup>, 中森正博<sup>1</sup>, 櫛谷聡美<sup>1</sup>, 若林伸一<sup>2</sup>

【目的】虚血性脳血管障害発症後あるいは最終発症時刻から3時間以内に遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベーター(rt-PA)を投与した場合と3時間を超過して投与した場合で患者背景や転帰などが異なるかを検討を行った。

【方法】2005年10月から2014年11月までに当院で急性期虚血性脳血管障害に対してrt-PA治療をおこなった患者を対象として後方視的に調査した。3時間以内にrt-PAを投与した従来群と3時間を超過して4時間半以内に投与した延長群と、臨床病型、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、クレアチニンクリアランスなどの血管障害リスク因子、NIHSS、中大脳動脈領域の虚血の場合のASPECTS-DWI、症候性脳内出血、2週間後あるいは退院時mRSなどについて比較検討を行った。

【結果】対象患者は従来群113名(平均年齢73.9±10.1歳、男性59名)、延長群12名(73.6±9.2歳、7名)であった。臨床病型は従来群では心原性脳塞栓症が46%、その他が27%、アテローム血栓性脳梗塞が24%、延長群ではこれらはすべて同率だった。また血管障害リスク因子の保有率では、高血圧が延長群で有意に高かったが、その他のリスク因子や腎機能では2群間で有意差はみられなかった。またNIHSSはrt-PA投与前(12.1 vs. 9.1)も24時間後(7.7 vs. 6.1)も2群間で有意差はなく、ASPECTS-DWI、症候性脳内出血、2週間後あるいは退院時mRSでも有意差は見られなかった。

【結論】rt-PA投与までの時間が4時間半まで延長されても適正に使用することにより、転帰に悪影響を及ぼしていないことが確認できた。

P-055-5

## rt-PA静注療法による脳出血合併予測因子の検討

<sup>1</sup>獨協医科大学 神経内科 脳卒中部門, <sup>2</sup>獨協医科大学 超音波センター, <sup>3</sup>獨協医科大学 神経内科  
○浅川洋平<sup>1</sup>, 竹川英宏<sup>1,2</sup>, 岩崎晶夫<sup>1</sup>, 西平崇人<sup>1</sup>, 岡村 穂<sup>1</sup>, 平田幸一<sup>3</sup>

【はじめに】超急性期脳梗塞に対するrt-PA静注療法は一般的な治療として普及してきている。近年、脳出血合併例についての検討がされているが、rt-PA療法の開始時間、血液検査結果などにつき詳細な検討を行った報告は少ない。我々はrt-PA静注療法施行例における急性期脳出血合併について検討を行ったので報告する。

【対象・方法】rt-PA静注療法施行連続66例を対象とし、治療開始24時間以内の出血性梗塞を含む脳出血を合併した出血群と、非出血群に分類し、両群における背景因子(性別、年齢、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙歴、飲酒歴)、治療開始までに要した時間、MRによる微小出血(MBs)の有無、NIHSS、CT-ASPECTS、閉塞血管の有無、脳血管内治療併用の有無、D-dimer値、BNP値、LDL-C値についてMann-WhitneyのU検定、Fisherのt検定、Logistic解析を用い検討を行った。なお、本検討は当院倫理委員会の承認を得た。

【結果】出血群は14例で全体の21.2%であり、その中で症候性頭蓋内出血を呈したのは1例(1.5%)であった。無症候性の出血群と、非出血群の背景、画像所見、血管内治療の有無などに明らかな有意差は認めなかった。一方、Logistic解析では年齢が出血に関わる因子であり(p<0.01, OR: 0.72, 95%CI: 0.57-0.90)、BNP値が関係する傾向が得られた(p<0.1, OR: 1.02, 95%CI: 1.00-1.02)。

【結語】症候性脳出血は1例と少ない結果であった。一方、無症候性脳出血は若年者に多く、BNP高値の傾向が得られた。無症候性脳出血は直接的な神経症状の増悪には関与しないが、MBsの増加や腫瘍形成の出血性梗塞は、後の障害、認知機能等に影響を及ぼす可能性があり、若年、BNP高値には注意すべきと推察された。

P-055-6

## 穿通枝梗塞に対するアルテプラゼ静注療法の検討

国立病院機構 大阪南医療センター

○渡辺光太郎, 尾原信行, 杉山幸生, 小林潤也, 高橋大介

【目的】発症4.5時間以内の虚血性脳血管障害に対するアルテプラゼ静注療法(IV tPA)の有効性は確立されているが、ラクナ梗塞やBranch Atheromatous Diseaseに分類される穿通枝梗塞例ではその効果は明らかではない。今回、我々はIV tPAを施行した穿通枝梗塞例について、その特徴と問題点を検討した。【方法】2010年4月から2014年8月までの期間、発症4.5時間以内の急性期脳梗塞症例に対して当院でIV tPAを施行した連続48例について、最終梗塞巣をもとに、穿通枝梗塞群(P群:14例)と非穿通枝梗塞群(N群:34例)に分け、それぞれの特徴について比較検討した。【結果】年齢、性別、リスクファクターに両群で有意な差は認めなかった。tPA投与前NIHSS中央値はP群で有意に低く(P群 7.0 : N群 11.5,  $p < 0.05$ )。発症からtPA投与開始までの時間(分)はP群で長い傾向が見られた(P群 164.7 : N群 136.3,  $p = 0.09$ )。出血性合併症は両群で認めなかった。またtPA投与終了後24時間以内の神経症状増悪はP群で有意に多かった(P群 28.6% : N群 5.9%, OR 6.4, 95%CI 1.01-40.25,  $p = 0.048$ )。【結論】穿通枝梗塞ではtPA投与終了後に神経症状が増悪する例が多く注意を要する。tPA投与開始24時間以内は原則として他の抗血栓治療は控えるべきとされているが、出血のリスクが少ない穿通枝梗塞例では早期から抗血栓治療を開始するべきか、今後の検討が必要である。

P-056-3

## 軽度認知障害のバイオマーカーとしての血清ビタミンD値の有用性

<sup>1</sup>福岡大学病院 神経内科, <sup>2</sup>徳島文理大学 薬学部医療薬学科○合馬慎二<sup>1</sup>, 坪井義夫<sup>1</sup>, 松永洋一<sup>2</sup>, 永末みどり<sup>2</sup>

【目的】近年、アルツハイマー病(AD)患者の血中ビタミンD(VD)の低下が示唆されている。今回、ADの前駆段階とされる軽度認知障害(MCI)患者の血中VD値がMCI診断のバイオマーカーとして有用であるかを検討した。【方法】当院の倫理委員会承認後、当院を受診したMCI群49名(男性24名、女性25名)、AD群188名(男性74名、女性114名)及び健常群49名(男性27名、女性22名)を対象として血清25(OH)VD<sub>3</sub>値及び1,25(OH)<sub>2</sub>VD<sub>3</sub>値をラジオイムノアッセイ法で測定した。更にAD群についてはMMSEスコアにより軽度、中等度、高度の3群に細分化して各血中VD値を比較検討した。【結果】血清25(OH)VD<sub>3</sub>値は健常群に比べてMCI群で有意な低下( $p < 0.001$ )が認められ、男女差はなかった。また軽度~中等度AD群では進行度に相関しないが、男性の高度AD群ではMCI群に比べて有意な低下( $p < 0.05$ )が認められた。高、血清1,25(OH)<sub>2</sub>VD<sub>3</sub>値は各群間、男女間で有意差は認められなかった。【考察】1,25(OH)<sub>2</sub>VD<sub>3</sub>の正常値は25(OH)VD<sub>3</sub>の正常値の約1/1000である。従って25(OH)VD<sub>3</sub>値の低下は、1,25(OH)<sub>2</sub>VD<sub>3</sub>値の変化として反映されないが、血清25(OH)VD<sub>3</sub>値の低下がMCIの診断バイオマーカーとして有用であることが示唆された。

P-056-1

## MCI及びADのバイオマーカーとしての銅イオン親和性アルブミンの検討

大阪市立大学医学部 老年内科・神経内科

○山本圭一, 嶋田裕之, 山川義宏, 三木隆己, 伊藤義彰

【目的】我々は最近、アルツハイマー病(AD)患者のアルブミンは、Aβと結合しにくく、その結果血中アルブミンAβ複合体が少なくなることを発見し報告した。また、未発表ではあるが、軽度認知機能障害患者(MCI)の段階でも複合体が減少することが分かっている。MCIやAD患者の脳には、Aβが凝集した老人斑を認めるが、その中にはCuやZnなど2価の金属が多く含まれ(Journal of the Neurological Sciences 158: 47-52: 1998)、CuやZnはAβを凝集させ、神経毒性を持たせる(Br J Pharmacol. 163: 211-219: 2011)ことが報告されている。また、アルブミンはCuと結合しやすい蛋白である。以上から、MCIやAD患者では非認知症群に比べアルブミンがCuと結合しにくい状態になっており、そのためCuを介したAβとの結合ができず複合体量が減少し、その結果Aβ及びCuが脳内に留まりし神経毒性を發揮すると仮定し、銅イオンと結合できる正常アルブミンの量を測定する方法で、軽度認知障害とアルツハイマー型認知症を、非認知症群と鑑別できるかについて横断的に検証した。

【方法】当科に通院された14例の認知症を有さない他疾患患者(Control)、22例のPIB陽性MCI患者、26例のPIB陽性AD患者を対象に血液を採取し、銅イオン親和性アルブミンの濃度を測定し、一元配置分散分析及び多変量解析にて比較した。【結果】3群間に年齢、性別の差は認めなかった。また、銅イオン親和性アルブミン濃度は、Control>MCI>ADの順で、低下していた。

【結論】血中銅イオン親和性アルブミンは、MCI(due to AD)及びADのバイオマーカーになる可能性がある。

P-056-4

## もの忘れ外来受診者における時計描画検査、Memory Impairment Screen、Mini-Cogの比較

<sup>1</sup>市立四日市病院脳神経内科, <sup>2</sup>国立長寿医療研究センター精神診療部, <sup>3</sup>国立長寿医療研究センターもの忘れセンター○川合圭成<sup>1</sup>, 三浦利奈<sup>2</sup>, 櫻井孝<sup>3</sup>

【目的】日常診療ではMini-Mental State Examination(MMSE)ですら、実施する時間がとれないのが実状である。さらに簡易な検査である時計描画検査(CDT)、Memory Impairment Screen(MIS)、Mini-Cogに関して比較検討する。【方法】発表者の外来に2011/10/20~2014/2/20に受診した患者162例を対象とした。診断は複数のもの忘れ外来担当医によるカンファレンスにて最終決定され、データベースに登録された病名から、患者を健常、軽度認知障害(MCI)、認知症に分類した。MMSEはもの忘れ外来で臨床心理士により実施された結果を利用、Mini-Cogの3単語再生はMMSEの結果を利用、CDTとMISは発表者が外来で実施した。CDTはMoCAの採点方法にて採点し、MISは原著に具体的単語が提示されておらず、カバ(動物)、桃(果物)、大工(職業)、ゴルフ(スポーツ)の4単語にて実施した。健常、軽度認知障害、認知症群の各検査結果の比較はKruskal-Wallis検定と事後検定としてGames-Howel検定にて解析し、各検査の識別能に関してReceiver Operating Characteristic曲線を作成、感度・特異度を算出した。【結果】CDT、MIS、Mini-Cogの結果はMMSEの結果と有意な相関を認め、MMSEの結果は健常、MCI、認知症で有意差を認めたが、CDT、MIS、Mini-Cogの結果は、健常と認知症、MCIと認知症での有意差を認めた。健常と認知症の鑑別は、MMSEでAUC=987、感度=975、特異度=923、CDTでAUC=772、感度=775、特異度=636、MISでAUC=894、感度=666、特異度=1,000、Mini-CogでAUC=829、感度=825、特異度=833であった。健常とMCI群の鑑別は、MMSEでAUC=853、感度=733、特異度=846、CDTでAUC=625、感度=625、特異度=636、MISでAUC=784、感度=875、特異度=545、Mini-CogでAUC=811、感度=789、特異度=833であった。【結論】今回の検討では、健常者からMCI、dementia群を鑑別するための簡便な検査として、MIS、Mini-Cogが同等に優れていた。

P-056-2

## 神経疾患における脳脊髄液および血液バイオマーカーの検討

弘前大学 脳神経内科

○仲田 崇, 瓦林 毅, 中村琢洋, 若佐谷保仁, 東海林幹夫

【目的】神経疾患における脳脊髄液(CSF)および血液バイオマーカーを測定し、診断における有用性について検討した。【方法】平成18年1月1日から平成26年11月30日までに当科外来受診した患者104例(アルツハイマー病(AD)10例、軽度認知障害(MCI)5例、筋萎縮性側索硬化症12例、パーキンソン病10例、多系統萎縮症9例、進行性核上性麻痺6例、脊髄小脳変性症6例、正常圧水頭症4例、多発性硬化症4例、その他38例)に対して、CSFおよび血漿を採取し、CSF Aβ1-40、Aβ1-42、total tau、リン酸化tau、α-synucleinと血漿Aβ1-40、Aβ1-42、α-synucleinを測定した。【結果】ADおよびMCIではCSF total tau、リン酸化tau、Aβ1-40/Aβ1-42比は高値であった。CSF Aβ1-40/Aβ1-42比ではAD 20.7 ± 7.59、MCI 18.78 ± 6.14、その他の神経疾患10.27 ± 2.76であり、CSF total tauではAD 862 ± 274、MCI 532 ± 187、その他409 ± 613(pg/mL)、CSF リン酸化tauではAD 95.14 ± 29.99、MCI 66.18 ± 20.94、その他36.14 ± 17.35(pg/mL)、AD Index (=CSF total tau × Aβ1-40/Aβ1-42)ではAD 1.865 ± 0.98、MCI 1.085 ± 0.693、その他0.451 ± 0.737であった。【結論】脳脊髄液バイオマーカーはADおよびMCIの診断に有用であった。

P-056-5

## 当院におけるハイブリッド版を用いたMMSEとHDS-Rの比較検討

<sup>1</sup>老年病研究所附属病院神経内科, <sup>2</sup>群馬大学神経内科○古田みのり<sup>1</sup>, 梶原 剛<sup>1</sup>, 甘利雅邦<sup>1</sup>, 酒井保治郎<sup>1</sup>, 岡本幸市<sup>1</sup>, 高玉真光<sup>1</sup>, 笠原浩生<sup>2</sup>, 池田将樹<sup>2</sup>, 池田佳生<sup>2</sup>

【目的】最近、Mini-mental State Examination(MMSE)と改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)を同時に行うハイブリッド版が普及しつつあるが、両者の点数に乖離がみられる例も多い。今回多数例で両者の点数の比較と、両者間で6点以上の乖離のみられる症例の検討を行うことを目的とした。

【方法】当院の通常の外来(一部入院例を含む)患者で、2013年10月から2014年8月までにハイブリッド版を用いたMMSEとHDS-Rを実施した646例(男283例、女363例、平均78.3歳)を検討した。この期間に重複して複数回検査をした例ではこの期間内での1回目の点数を用いた。

【結果】646例の平均MMSEは21.2点、平均HDS-Rは19.8点であった。両者が同一得点であったのは92例であり、MMSEの得点の方が高い例が377例と多い傾向にあった。MMSEとHDS-Rの得点に6点以上の差がみられた症例が80例あり、MMSEの方が高い例が75例であった。具体的には6点差42例(その中でHDS-Rの方が多かったのは5例)、7点差20例、8点差9例、10点差2例、11点差1例であった。得点乖離群80例の中では脳血管障害を伴うアルツハイマー型認知症、血管性認知症、正常圧水頭症、レビエ小体型認知症、甲状腺機能低下症、ビタミンB12欠乏症などが比較的多く含まれていた。

【結論】MMSEの得点とHDS-Rの得点に乖離がある症例では、正常加齢・軽度認知機能障害・純粋なアルツハイマー型認知症以外の疾患である可能性を考慮し、精査する必要があると思われる。さらに検討し報告する予定である。

P-057-1

白質異常症におけるCSF1R変異陽性・陰性例の臨床・脳画像所見の検討

1小諸厚生総合病院 神経内科, 2諏訪赤十字病院 神経内科, 3信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, 4信州大学医学部神経難病学
○近藤恭史1,3, 木下通亨2,3, 長崎園望3, 福島和広3, 吉田邦広4, 池田修一3

【目的】神経軸索スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症(HDLS)の原因がCSF1R変異であることが報告され, HDLSは遺伝子検査により診断可能となった. 頭部MRIにて白質異常症が確認されHDLSが疑われた症例について, CSF1R変異陽性群および陰性群の臨床・脳画像所見を比較検討した. 【対象と方法】対象は2011年12月から2014年11月にCSF1R検査依頼のあった36症例(男性14名, 女性22名). 依頼元の主治医に対し所定の臨床情報提供書を用いて情報を収集した. 変異陽性群11症例(男性6名, 女性5名, 平均年齢42.1±10.1歳), 変異陰性群25症例(男性8名, 女性17名, 平均年齢58.7±11.5歳), それぞれの臨床症候15項目および脳画像所見8項目の有無を調査し, 各群の相違について統計学的に検討した. 【結果】陽性群は若年で発症し(陽性群38.7±10.8歳, 陰性群50.8±15.1歳: p<0.05), 発症から短期間で遺伝子検査を施行していた(陽性群 3.5±3.6年, 陰性群7.8±8.9年: p<0.05). 臨床症候では小脳失調(陽性群0/10例, 陰性群10/25例: p<0.05)が陰性群に多かったが, その他の項目で差はなかった. 脳画像所見では脳梁萎縮(陽性群11/11例, 陰性群13/23例: p<0.05), 脳梁の異常信号(陽性群10/11例, 陰性群11/24例: p<0.05)が陽性群に多かったが, その他の項目で差はなかった. 【結論・考察】両群の臨床症候および脳画像所見は多くは定まっていた. HDLSの診断は臨床・画像からは困難だが, 白質異常症の中でも若年発症, 経過がより急速, 早期での脳梁萎縮・異常信号の出現および小脳失調の欠如はHDLSをより強く示唆すると考えられた.

P-057-2

純粋無動の臨床的検討

東京大学医学部附属病院 神経内科
○佐藤謙一郎, 濱田健介, 寺田さとみ, 寺尾安生, 辻 省次

【目的】無動・すくみを呈し振戦・筋強剛が明らかでない純粋無動(Pure akinesia: 以下PA)とされてきた臨床症候群は, 進行性核上性麻痺(以下PSP)の一種型として認められることも多いとされているが, 病理学的にはレヴィ小体病や皮質基底核変性症なども含んだ臨床症候群であり, その臨床像は必ずしも定まっていない. 近年, 臨床的にPAを求む病理学的にPSPと確認された一群をまとめて, PSPの一種型としてPure akinesia with gait freezing(以下PAGF)として, その臨床的特徴が報告された. 本報告の目的は, PAの臨床的特徴を明らかにすることである. 【方法】2002年から2014年までの当科入院精査の結果PAが疑われた10例(うち女性2例)について後方的に検討した. またPSP-PAGFの報告と比較した. 【結果】10例の平均発症年齢は61.8歳, 診断時の発症後平均経過年数は4.5年であった. 安静時振戦は全例で明らかではなく, 四肢の筋強剛は認められないかごく軽度で, Levodopa投与への反応性は認められないか, 軽度かつ一時的であった. 10例中3例で, 核上性垂直性眼球運動障害が発症後平均8.6年で指摘された. 頭部MRIは全例で施行され, 中脳被蓋の萎縮は4例で認められた. 脳血流SPECTも全例で施行され, 9例で前頭葉の血流低下が認められた. 発症後5年を経過し, 大脳白質に慢性虚血性変化および多発脳梗塞が認められなかった6例のうち, 5例で眼球運動は発症後5年以内で正常であり, また3例がPSP-PAGFの報告での臨床基準を満たしていた. 10例のうちこれまで剖検で病理学的に検討できた症例は無かった. 【結論】臨床的にPAが疑われた症例のうち3例で, 発症後平均8.6年でprobable PSPの診断基準を満たしており, Richardson typeと比較して進行が遅かった. PSP-PAGFの報告における臨床基準では, 筋強剛は5年以内に出現しないこととされているが, ごく軽度なものであれば5年以内の出現でも許容されてよいのではないかと考えられた.

P-057-3

病理診断が大脳皮質基底核変性症であった症例の臨床診断についての検討

1小山田記念温泉病院 神経内科, 2愛知医科大学 加齢医学研究所 神経病理, 3吉田益美1, 榊田道人1, 森 恵子1, 赤木明生2, 三室マヤ2, 若崎 靖2, 伊田眞理2

【目的】大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)の臨床診断は困難な例も多い. 病理学的にCBDと診断された症例を用い, CBDの臨床診断における重要な点について検討をした. 【方法】病理診断CBDの4例(年齢70~86歳, 平均76歳, 罹病期間7~11年, 平均8.3年, M:F=1:1)を用い, Mathewら(JNNP2012;83:405-410), Armstrongら(Neurology2013;80:496-503)により提唱された臨床診断基準との対応を含め, CBDの臨床診断に有用であった点, 問題であった点を検討した. 【結果】臨床診断が初期からCBDとされた例はなく, 初発症候が錐体外路症候であった3例は, Parkinson's disease with dementia; PDD, Normal pressure hydrocephalus; NPH, Progressive supranuclear palsy; PSPと各々診断されていた. Armstrongらの診断基準を用いると, NPH, PSPと診断されていた例は, 症状の左右差が顕著となり, 2例とも発症約5年後にCBDと臨床診断(probable corticobasal syndrome: CBS)が変更された. MIBG心筋シンチグラフィでのH/M比低下からPDDと診断されていた例は, L-dopaの反応性が乏しかったが, 臨床診断基準は満たしていなかった. 行動異常で発症した1例は, frontal behavioral-spatial syndromeの臨床型であったが, 約2年後に錐体外路症候が出現, possible CBSと臨床診断された. CBS臨床診断基準の項目の中の, alien limb, cortical sensory deficitは, 経過中認めにくかった. Mathewらの診断基準は, 経過後半で2例が満たしていた. 【結論】CBDの臨床診断は, 数年の経過観察を行いながら, 鑑別していく必要があり, ArmstrongやMathewらの臨床診断基準は経過観察中に条件を満たしてくる症例が多かった. 最後まで満たしていなかった症例もあった. CBDの臨床診断は, 臨床診断基準のみでは困難であり, 病理診断の確認が重要である.

P-057-4

扁桃核腫大を伴い, 認知症を呈する一群の経時的検討

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 精神科, 3東京都健康長寿医療センター 放射線診断科, 4東京都健康長寿医療センター PET画像診断研究, 5東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク
○仁科裕史1, 古田 光2, 徳丸阿耶3, 石井賢二1,4, 金丸和富1, 村山繁雄1,5

【目的】アルツハイマー型認知症を初め扁桃核, 海馬の萎縮が進行する認知症は多いが, 画像診断で扁桃核の腫大を呈し, 認知症を呈する一群が認められている. 画像, 臨床症状で5年以上の経過を検討する. 【方法】進行する認知症を主訴に神経内科, 精神科, 物忘れ外来を受診し, 画像検査にて扁桃核の腫脹が認められた症例7例(男性2例, 女性5例)を神経心理学的検査, 画像検査(頭部CT, 頭部MRI, 脳血流シンチグラム, PET), 脳波検査などを行うことで検討した. 約1年毎に頭部MRIを撮像し, 扁桃核および辺縁系の体積変化を臨床症状の経過とともに確認した. 【結果】・進行性の認知症と考えられる症候で当院を受診した症例中, 頭部MRIにて扁桃核が腫大していると考えられる7例を5年間にわたり画像, 症状の経過を確認した. ・初診時HDRSは平均23.7と比較的高値を示した. ・初診時MMSEも平均27.3, 施行例では全て22点以上と比較的高値だった. ・施行例ではRBMTの低下がHDRS, MMSEに比して顕著であった. ・5例で扁桃核の腫大と考えられる状態はほぼ不変であったが, 1例では症状改善とともに腫大も焼失した. 別の1例では認知症が進行し, 腫大した扁桃核と反対側の辺縁系萎縮が進行した. ・発症性に生じた症状が5例で認められた. 脳波を行っている例で明かでないかん波と考えられる突発波は認めなかったが, 2例ではC-P:sharp waveが認められた. 抗てんかん薬が有効にも認められた. 中止されている. 【結論】扁桃核腫大を呈し認知症を呈する一群の刑事変化を検討した. 一部の症例で発症性の症状と脳波異常を認めた. てんかん性発作と関連する扁桃核の腫大に, 関連がある可能性がある. 5年間で症状が著変無く, 扁桃核の腫大も大差無いものが多かったが, 症状と扁桃核腫大が軽減したものが1例, 反対側の辺縁系の萎縮とともに認知症が進行した例など均一ではない背景の可能性も示された.

P-058-1

DATイメージングを用いた多系統萎縮症(MSA-C)の線条体機能低下時期の検討

東名古屋病院 神経内科
○榊原聡子, 齋藤由子, 齋藤由子, 橋本里奈, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 犬飼 晃

【目的】多系統萎縮症のなかでもMSA-Cは小脳症候が前景に立って進行するが, 徐々に錐体外路徴候の合併が明らかとなり, MRI上も被殻外側部に異常所見が出現する. MSA-CにおいてMRI上の線条体の異常信号と, ドパミントランスポーター(DAT)イメージング上の機能低下が出現する時期との関連を検討しMSA-Pと比較する. 【対象・方法】対象はMSA-C患者8名(罹病期間平均7.4±3.8年, 検査施行時平均年齢66.1±6.3歳)及びMSA-P患者4名(罹病期間平均4.5±1.1年, 検査施行時平均年齢68.3±6.2歳). ①罹病期間とMRIにおける被殻のT2WI高信号およびDATイメージングにおけるSpecific Binding Ratio(SBR)値の低下との関係, ②MRI所見とSBR値との関係を検討した. 【結果】 MSA-Cでは罹病期間が3年の時点ではDATイメージングは正常像を示すが, 4~9年目の症例ではSBR値の低下を示す例が多く, 13年目の症例では高度低下していた. 一方MSA-Pにおいては発症3年で既に低下が明らかであり, 罹病期間がより長期の症例では高度の低下を認めた. MSA-Cでは罹病期間3年までは被殻外側部に異常信号は認めず, 4~9年では4例中3例で異常を認めたのに対し, MSA-Pでは3年目から全例で異常を認めた. MRIで異常信号が出現する時期とSBR値低下の出現する時期はほぼ一致していた. 【結論】 MSA-Cでは被殻の異常信号とDATイメージングのSBR値の低下はほぼ同時期に出現し, その時期はMSA-Pに比べより進行期であった.

P-058-2

特発性正常圧水頭症と進行性核上性麻痺: Datscanの診断的意義について

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, 2鎌ヶ谷総合病院神経内科, 3鎌ヶ谷総合病院脳神経外科, 4東京都立神経病院脳神経内科, 5順天堂大学医学部脳神経外科
○大宮貴明1, 森 朋子1, 竹内 優2, 澤浦宏明3, 小出玲爾4, 宮崎雅一5, 新井 一5, 湯浅龍彦1

【目的】特発性正常圧水頭症(iNPH)に併存する神経変性疾患にはアルツハイマー病, パーキンソン病, 進行性核上性麻痺(PSP)などがある. 中でもPSPとiNPHの合併は, 互いに危険因子なのか, 或いは偶発か論議されている. 今回「NPHとPSPが合併した兄妹例」を経験し, NPH+PSP例におけるDatscanの診断的意義を検討した. 【対象と方法】対象はiNPHとPSP併発の3例, iNPH単独11例である. それぞれに脳MRIとDatscanを実施. 脳MRIのDESHと第三脳室の拡大, 中脳被蓋の萎縮, ハミングバードサイン(HBS), Datscanの平均Specific Binding Ratio(SBR)値および臨床症状を併せて比較検討した. 【結果と考察】症例1(80歳女性PSP兄妹例の妹)小歩で発症. 脳MRIではDESH(+), 第三脳室拡大(+), 中脳被蓋の萎縮(+), HBS(+), 眼路上転障害(+)と起立歩行障害がみられ, DatscanでSBR0.37と著明低下. V-P Shunt術施行し著効. 兄も同様の画像所見を呈しPSP+NPHの家族例と診断. 症例2(78歳男性)小歩・動作緩慢にて発症. MIBG心筋シンチ取り込み低下を認めずPSPと診断. 脳MRIでDESH(+), 第三脳室拡大(+), HBS(+), DatscanでSBR0.94と著明低下. 髄液Tap test著効. PSP+NPHの診断にてV-P Shunt術施行するも効果得られず. 症例3(77歳男性)動作緩慢で発症. 姿勢反射障害, 眼路上転障害(+)からPSPを疑う. 脳MRIではDESH(+), 第三脳室拡大(+), 中脳被蓋の萎縮(+), HBS(+), DatscanでSBR2.65と中等度の低下を認め, PSP+NPHと診断. iNPH単独例(n=11)のDatscanの検討: Datscan SBR, 平均値3.87(2.56~4.96)であった. 以上, 症例1ではSBRの著しい低下からPSPが主病でiNPHは二次性と判断され, PSPはiNPHの危険因子となると推定. 症例2は, 脳MRIでNPHを疑ったがSBRの著明低下よりPSPにNPHを合併した例と考えた. 症例3は, 運動障害と眼路上転障害そしてDatscanの低下よりPSPにNPHが合併した例と診断した. 【結論】iNPHとPSPの併存を疑う例では, Datscanが確定診断に有用である.

21日(木)ポスター(日本語)

P-058-3

QSPECT再構成を用いたドパミントランスポーターシンチグラフィにおけるSBRの有用性

1北村山公立病院 神経内科, 2日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野  
○中嶋信人1, 上田雅之2, 木村和美2

【目的】ドパミントランスポーター (DAT) シンチグラフィは、パーキンソン病およびパーキンソン症候群、レビー小体型認知症の早期診断に有用とされている。視覚的評価に加え、半定量的評価であるSpecific binding ratio (SBR) も有用とされている。今回の検討では、QSPECT再構成を用いたSBR値が黒質線状体節前障害を呈する疾患群とその他の群を鑑別していく上での有用性を検討することを目的とした。【対象・方法】2014年2月~11月までにパーキンソニズムを認める症例またはレビー小体型認知症と鑑別を要する認知症症例のなかで123-FP-CIT SPECTが施行された65例(男性35例)を対象とし後方視的に検討を行った。全例で神経学的評価、頭部CTまたは頭部MRI、123I-IMP SPECT、123I-MIBG心筋シンチグラフィが施行されており、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、レビー小体型認知症と診断された39例をP群、その他をO群(26例:アルツハイマー型認知症12例、脳血管型認知症5例、本態性振戦4例、その他5例)の2群に分けた。DATシンチグラフィをQSPECT再構成し、全脳、後頭葉、小脳をreferenceとしたそれぞれSBR値を算出し、2群間におけるcut off値および感度、特異度に関し検討を行った。【結果】P群とO群の2群間の鑑別では、全脳referenceとした場合、SBR cut off 値 3.740とすると感度0.92、特異度 0.92、後頭葉referenceでは、SBR cut off 値 3.860とすると感度0.87、特異度0.88、小脳referenceでは、SBR cut off値4.710とすると感度0.62、特異度0.65であった。【結論】黒質線状体節前障害を呈する疾患群とその他を鑑別していく上で、QSPECT再構成を用いたDATシンチグラフィ解析では全脳をreferenceとしたSBR値が最も有用であると考えられた。

P-058-4

パーキンソン病の臨床病型とDaT-SPECTの検討 一振戦優位群と固縮無動群の比較一

名古屋第二赤十字病院 神経内科  
○加藤重典, 植松高史, 小川知里, 宮嶋真理, 大岩康太郎, 辻河高陽, 遠藤邦幸, 両角佐織, 安井敬三, 長谷川康博

【目的】パーキンソン病 (PD) の臨床病型である振戦優位型と固縮無動型との比較において、DaT-SPECT イオフルパン (123I) のSpecific binding ratio; SBR, Dot signの有無、左右差について検討した。【方法】2014年6月1日から11月30日までに当院においてパーキンソン症候群の鑑別のためにDaT-SPECTを施行した連続216例からUK Brain Bankの臨床的PD診断基準を満たし、かつMIBG心筋シンチ後期像の心臓隔比が1.9以下のPD患者61例を対象として臨床病型を振戦優位群 (TR群)、固縮無動優位群 (RA群) の2群に分類した。SBRの定量、SBRの左右差、Dot signの有無について、後方視的に、それら2群間で比較検討した。【結果】TR群 (n=19 M/F=14/5, 平均年齢74.0±8.0歳、平均罹病期間3.1年±3.1、平均Hoehn-Yahr分類 2.0±0.8) とRA群(n=14 M/F=11/3, 平均年齢73.4±7.8、平均罹病期間2.6±2.3、平均Hoehn-Yahr分類2.4±1.0)の比較ではSBRは、TR群 (2.80±1.14)、RA群 (1.89±0.93) であった。(Mann-Whitney U test; p<0.012)。TR群ではDot signを14例 (74%)、SBRの左右差を9例 (47%) に認めた。RA群ではDot signを14例 (100%)、SBRの左右差を6例 (43%) に認めた。TR群ではSBRの左右差と臨床症状が合致する傾向があった。【結論】SBRの低下がRA群に比して軽度であるTR群においても、Dot signやSBRの左右差がPD診断の一助になる可能性がある。RA群がTR群に比してSBRが低下する傾向や、左右差を伴わない傾向は、線条体でのドパミントランスポーターの取り込み低下量が関与している可能性がある。

P-058-5

DaT Scanによるパーキンソン病・症候群診断精度の統計学的検討

大阪赤十字病院 神経内科  
○峠 理絵, 篠藤裕也, 永井涼子, 中村 毅, 金田大太, 鈴木 聡, 高橋牧郎

【目的】ドパミントランスポーターシンチグラフィ(DaT scan)は、パーキンソン病 (PD)やレビー小体型認知症(DLB)、その他のパーキンソン症候群の患者に対し、ドパミントランスポーターの脳内分布の評価に有用とされている。我々は、各疾患におけるstriatal binding ratio (SBR)について、cut-off値を設定し、診断精度を検証した。【方法】パーキンソン病・症候群の鑑別を要する当科通院中の239例において、左右SBRを測定し、各疾患にて左右差を比較した。MIBG心筋シンチグラフィ施行例においては、SBRとH/M比の相関については検定を用いて検討した。【結果】非パーキンソン病・症候群51例のSBR値は4.79±0.53(95%CI)であり、cut-off値を4.26と設定した。PD(2.09±0.27)、DLB(1.01±1.55)、血管性パーキンソニズム(3.57±0.62)、多系統萎縮症(2.66±0.79)、進行性核上性麻痺(PSP)(0.71±0.97)、大脳皮質基底核変性症(CBD)(0.71±1.51)、その他のパーキンソン症候群(3.23±0.70)のいずれにおいてもSBRの有意な低下を認め、特にPSP、CBD、DLBで低下は著明であった。PDではYahrの重症度にてSBRが低下した。また、PD、PSP、CBD、DLBでSBRの有意な左右差を認めた。MIBG心筋シンチグラフィ施行例では、早期PD(Yahr I: 44%, II: 24%)でMIBG正常、SBR低下を呈した。【結論】早期PDにおいて、DaT scanはMIBG心筋シンチグラフィよりも感度が高い反面、疾患特異性は低い可能性が示唆された。罹患年数が短い早期パーキンソン症候群においてSBRの著明な低下を認めた場合には、PD以外の疾患の可能性も考慮する必要がある。

P-059-1

パーキンソン病とその関連疾患におけるDaT Scan による検討

1川口市立医療センター 神経内科, 2日本大学医学部 神経内科  
○荒木俊彦1, 菅野 陽1, 長沼朋佳1, 横田優樹1, 秋本高義2, 江橋桃子2, 三木健司2, 石川晴美2, 亀井 聡2

目的:2014年3月から現在までに振戦・固縮を主体としたパーキンソン病およびその関連疾患にDaTScanを施行しDaTViewにて画像の特徴および定量的指標(以下SBR)について検討を行った。対象:2014年3月からの約8ヶ月の間にパーキンソン病およびその関連疾患にDaTScanを施行したパーキンソン病(以下PD)16例、多系統萎縮症(以下MSA)10例、レビー小体型認知症(以下DLB)3例、薬剤性パーキンソン症候群(以下DPS)2例、亜性斜頸などの不随意運動をきたす疾患(以下IVM群)5例である。DaTScanの画像形態をドットおよびカンマ型に分類し、SBRおよび左右差(Asymmetry Index:AI値で10%以上を左右差あり)の検討を行った。またDaTViewの評価に影響を与える大脳基底核病変や萎縮の著明な症例は除外した。結果:PD16例の平均年齢72歳、平均ヤール2.6、平均罹病期間4.6年、DaTの形態は全て左右ともにドット型、平均SRBは2.26、左右差は10例であった。MSAはMSA-CとMSA-Pに臨床的に分類し、MSA-Cは5例で、平均年齢63歳、平均罹病期間3.7年、形態は両側カンマ3例とカンマ/ドット2例、平均SRBは4.16であり、またMSA-Pは5例で、平均年齢67歳、罹病期間3.5年、形態は両側ドット4例と両側カンマ1例、平均SRBは2.43、左右差は3例であった。DLB3例の平均年齢79歳、罹病期間2年、形態は両側ドット2例とカンマ/ドット1例、平均SRBは1.54、左右差は3例であった。DPS2例の平均年齢73歳、形態は両側カンマ、平均SRB4.15であった。IVM群5例の平均年齢71歳、罹病期間2年、形態は全て両側カンマ例、平均SRBは4.84、左右差は1例であった。結論:PD、DLBおよびMSAでもパーキンソニズムの強いMSA-Pでは、形態はドット型およびSBRは2.5以下の低値であり、左右差を認める例が多かった。一方DPSおよびIVM群では形態はカンマ型およびSBRも4以上であった。ただし現時点では症例数が少なく今後更に症例数を増やし検討を行っていく。

P-059-2

純粋無動症におけるDATスキャン画像・パーキンソン病との比較検討

公立学校共済組合 関東中央病院 神経内科  
○佐々木美幸, 平田浩聖, 北園久雄, 吾妻玲欧, 高橋 真, 稲葉 彰, 織茂智之

【目的】純粋無動症(pure akinesia:PA)は振戦や筋強剛がなく、姿勢反射障害を主徴とするパーキンソニズムで、近年進行性核上性麻痺の一型型としてとらえられている。一方、2014年1月よりドパミントランスポーター(DAT)画像が本邦でも使用可能になり、変性疾患に伴うパーキンソン症候群とそれ以外のパーキンソン症候群を鑑別する事が容易になった。本研究では、PAの病態を明らかにすることを目的にDAT画像を撮像しパーキンソン病(PD)との比較検討を行った。【方法】対象:2014年5月から10月の間にDAT画像を施行したPA患者5例(平均年齢79.0歳)とage-matchしたPD患者4例(平均年齢77.0歳)。方法:UPDRS、認知機能検査としてACE-R、DAT画像、MIBG心筋シンチグラフィを施行し、各種臨床情報と合わせて両群間で比較した。【結果】1) 罹病期間はPA群で4.00±2.45年、PD群で12±6.98年とPD群で長い傾向にあった。UPDRS part3はPA群で8.00±3.46点、PD群で26.00±11.94点でPD群で高い傾向にあったが、姿勢反射障害の点数はPA群で2.00±0.00点、PD群で2.00±0.82点とほぼ同じであった。2) MIBG心筋シンチグラフィのH/M比は、PA群で2.68±0.45/2.68±0.66(early/delay)、PD群で1.53±0.27/1.45±0.38とPD群で有意に低下していた。3) DAT画像では、視覚的にはPA群で正常〜左右差の無い軽度低下、PD群では全症例で著明な低下を認めた。Specific binding ratio(SBR)の左右の平均は、PA群では3.48±0.67、PD群で0.42±0.41とPDで有意に低下していた。【結論】臨床的に姿勢反射障害などはPA群とPD群に差がなかったのにもかかわらず、DAT画像ではPA群とPD群に有意に差があった事から、PAにみられる姿勢反射障害は黒質線条体ドパミンニューロンの障害のみではないと考えられた。

P-059-3

神経メラニンMRI画像についての基礎的検討

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 放射線医学講座  
○丸浜伸一郎1, 澤本伸克1, 辰己新水1, 岡田知久2, 富樫かおり2, 高橋良輔1

【目的】T1強調によって黒質緻密部や青斑核を高信号域として同定することを試みる神経メラニンMRI画像は、通常スライス厚2.3mm程度で撮像され、スライス平面内での高信号域の広がりや評価されてきた。我々は3次元撮像を適用して0.7mmの立方体画素でデータ収集を行い、高信号域の体積を定量化することを試みた。また、本撮像法で高信号域として同定されるものが黒質緻密部及び青斑核であることを確認するため、固定前剖検脳に同じ撮像法を適用して、病理所見との対比を行った。【方法】5例のパーキンソン病患者群と、年齢と性別がマッチした5例の疾患コントロール群を対象とした。3テスラMRI装置を用いて、神経メラニンMRI画像 (TR 35 ms, TE 2.55 ms, flip angle 20°, field of view 178 × 178 mm, 60 para-coronal slices, MTC pulse, voxel size 0.7 × 0.7 × 0.7 mm, 撮像時間 9分2秒) を撮像した。画像に閾値を設定して、閾値を超えて高信号を示す脳領域の同定を試みた。また、パーキンソン病と臨床診断した症例の固定前剖検脳を撮像して高信号を示す脳領域と、肉眼病理所見で黒質緻密部及び青斑核が同定された領域の空間分布の相違を検討した。【結果】3次元撮像を適用した0.7mmの立方体画素を用いて、パーキンソン病患者群、疾患コントロール群共に、黒質緻密部及び青斑核として矛盾しない領域に高信号域を同定することができた。高信号を示す脳領域の体積評価も可能であった。また、剖検脳でも黒質緻密部及び青斑核として矛盾しない領域に高信号域が観察された。【結論】3次元撮像を適用した0.7mmの立方体画素を用いて、いわゆる神経メラニンMRI画像の評価が可能であった。剖検脳では、動きや心拍や呼吸の影響がなかったことなどから、信号雑音比が高い画像を得ることができた。

P-059-4

## レビー小体病と非レビー小体病における核医学画像所見の検討

国立病院機構 北陸病院 神経内科  
○小竹泰子, 吉田光宏

【目的】レビー小体病 (LBD) と非レビー小体病 (non-LBD) の鑑別における核医学画像診断の有用性を検討する。【方法】対象は、LBD患者30例 (平均年齢75.3歳) と non-LBD患者10例 (平均年齢77歳)。123I-MIBG-心筋シンチ (MIBG)、99mTc-ECD 脳血流 SPECT (ECD)、123I-FP-CIT ドパミントランスポートター SPECT (DAT) を施行し、それぞれの検査法の鑑別診断における有用性を検討した。【結果】MIBGの各群における平均値は、LBD群のH/Mは、早期象1.98、後期象1.75、洗い出し率40.1%、non-LBD群のH/Mは、早期象2.16、後期象2.27、洗い出し率20.2%であり、H/M、洗い出し率とも有意差を認めた。DATの各群における平均値は、LBD群のSpecific binding ratio (SBR) は、平均2.64、non-LBD群のSBRは、平均4.25と non-LBD群で優位に高かった。ECDでは、後頭葉の脳血流低下の有無を比較検討したが、LBD群、non-LBD群で有意差を認めなかった。【結論】MIBG及びDATは、LBDと non-LBDの鑑別に有用であり、検査目的に応じて、検査法を選択し併用することにより、診断精度が高まる。

P-060-1

## パーキンソン病における心臓副交感神経機能とMIBG心筋シンチグラフィとの関連の検討

1名古屋大学神経内科, 2名古屋大学保健学  
○鈴木将史<sup>1</sup>, 中村友彦<sup>1</sup>, 岡田暁典<sup>1</sup>, 鈴木淳一郎<sup>1</sup>, 平山正昭<sup>2</sup>, 祖父江元<sup>1</sup>

【目的】パーキンソン病 (PD) において安静時の心電図RR間隔 (CVRR) とMIBG心筋シンチグラフィ (MIBG) H/M比が相関する報告がある一方、心拍変動heart rate variabilityとMIBG H/M比に相関はなかったという報告があり、心臓副交感神経機能と交感神経の障害の相関についての見解は一定していない。そこで今回種々の心臓副交感神経機能のパラメーターを用いて、MIBG H/M比との関連を分析し、PDにおいて心臓副交感神経機能がMIBG H/M比と関連があるか検討した。【方法】PD50例とコントロール20例で心臓副交感神経機能のパラメーターとして安静時および深呼吸時CVRR, valsalva ratioを測定し比較を行った。PD群では各パラメーターと心臓副交感神経機能の指標であるMIBG H/M比との関連性を検討した。PDは認知機能の障害がなく (MMSE 27点以上)、H & Y stage I ~ IIIの症例を対象とした。【結果】PD群では深呼吸時CVRRとはあきらかな相関はなかった。しかしvalsalva ratioとは相関を認めた (H/M比早期相  $r=0.406$   $p<0.005$ , 後期相  $r=0.483$   $p<0.001$ )。【結論】PDにおいて心臓副交感神経機能はコントロールに比し低下していたが、安静時・深呼吸時CVRRとMIBG H/M比に相関は認めず、心臓副交感神経機能と交感神経の障害との関連性はあきらかでなかった。valsalva ratioに関してはMIBG H/M比と相関を認めたが、valsalva ratioは心臓副交感神経機能だけでなく交感神経機能も反映している可能性があり、今後より詳細な検討が必要と考えられた。

P-060-2

## パーキンソン病関連疾患におけるMIBG心筋シンチグラフィ、嗅覚検査、黒質高輝度変化

1獨協医科大学病院 神経内科, 2獨協医科大学看護学部看護医科学 (病態治療), 3獨協医科大学越谷病院神経内科  
○藤田裕明<sup>1</sup>, 鈴木圭輔<sup>1</sup>, 沼尾文香<sup>1</sup>, 渡邊悠児<sup>1</sup>, 宮本雅之<sup>2</sup>, 宮本智之<sup>3</sup>, 竹川英宏<sup>1</sup>, 門脇太郎<sup>1</sup>, 橋本謙一<sup>1</sup>, 平田幸一<sup>1</sup>

【目的】パーキンソン病関連疾患の鑑別はしばしば困難である。MIBG心筋シンチグラフィ、中脳黒質の高輝度変化、嗅覚検査のパーキンソン病 (PD) とパーキンソン症候群 (PS) の鑑別診断における有用性について検討した。【方法】PD 85例 (年齢68.4±9.0歳)、多系統萎縮症 (MSA) 21例 (年齢67.8±7.8歳)、進行性核上性麻痺 (PSP) 16例 (年齢71.9±7.6歳) を対象とし、MIBG心筋シンチグラフィ、カード型嗅覚同定検査 Open Essence (OE, 和光)、経頭蓋超音波検査を施行した。【結果】PDではPS (MSA, PSP) に比べMIBG心筋シンチグラフィの後期象H/M比 (1.95±0.87 vs. 2.90±0.51)、OE得点 (4.0±2.3 vs. 6.1±2.7) は有意に低く、黒質高輝度面積は有意に大きかった (0.21±0.14 vs. 0.08±0.07 cm<sup>2</sup>)。PDとPSの鑑別においてROC曲線のAUCはMIBG心筋シンチグラフィ、黒質高輝度変化、OEでそれぞれ0.8 (95%CI 0.72-0.89)、0.8 (95%CI 0.70-0.90)、0.76 (95%CI 0.67-0.86)であった。中脳黒質高輝度変化 (高輝度面積 $\geq 0.18$ cm<sup>2</sup>)、MIBG心筋シンチグラフィ (後期象H/M比 $<2.00$ )、嗅覚検査 (OE得点 $\leq 5$ ) にていずれかが陽性であるPD診断の感度、特異度は93%、56%であった。【結論】MIBG心筋シンチグラフィ、中脳黒質の高輝度変化、嗅覚検査はPDとPSの鑑別に有用である。

P-060-3

## パーキンソン病患者における心筋MIBGシンチグラフィの経時変化

国立病院機構旭川医療センター 脳神経内科  
○油川陽子, 木村 隆, 岸 秀昭, 野村健太, 吉田巨佑, 鈴木康博, 黒田健司, 箭原 修

【目的】PD患者では節後性交感神経の変性により心筋MIBGシンチグラフィ (MIBG) で集積低下を来することが知られており、他疾患との鑑別において重要な役割を担っている。中には初期に異常を示さず、経時的に観察していくことで集積低下を認める症例もみられる。今回我々は、経時的にMIBGを追ったPD患者で臨床症状・重症度・罹病期間・自律神経機能を検討し、集積低下時期の臨床像を詳らかにする。【方法】当院外来通院中及び入院中のPD患者で、24人 (男9人) を対象とした。各MIBG撮影時の年齢、罹病期間、mHY、MIBGの心・縦隔比H/Mの早期象 (E)、後期象 (D)、UPDRS-III、HDS-R、MMSE、心電図のCVR-R、Holter ECGのL/H・pNN50を診療録より後方視的に確認した。MIBGではH/M (D) 1.8未満を集積低下とした。【結果】初回のMIBG撮影では平均年齢は68.2±8.8歳、平均罹病期間は27±1.9年、mHYは1が2人、1.5が2人、2が9人、2.5が1人、3が10人であった。UPDRS-III (n=6) は24.3±9.8、HDS-R (n=5) は28.4±1.5、MMSE (n=9) は26.2±3.7であった。心電図でCVR-R (n=11) は5人で低下、Holter ECG (n=9) でL/Hは5人で低下、pNN50は全例正常であった。2回目の撮影では平均年齢は71.5±8.6歳、平均罹病期間は5.85±2.4年、mHYは1.5が1人、2が1人、3が17人、3.5が1人、4が1人、4.5が3人であった。初回のMIBG撮影から3.1±2.3年経過していた。UPDRS-III (n=13) は35.2±13.3、HDS-R (n=17) は25.8±4.9、MMSE (n=21) は25.7±4.43であった。CVR-R (n=19) は13人で低下、Holter ECG (n=8) でL/Hは全例で低下、pNN50は全例が正常であった。【結論】今回の検討ではMIBGで集積低下を認めた2回目撮影時の平均罹病期間は約6年であり、mHYは3が最も多かった。2回のMIBG撮影の平均罹病期間は約3年であった。初回と比してHolter ECG上L/H値の低下が全例でみられた。UPDRS-III値の増加に比してHDS-R、MMSE値低下の程度は軽度であった。今後さらに前方視的な観察を加えて各項目の変化を検討していく。

P-060-4

## イストラデフィリン長期投与の有効性検討とリンパ球アデノシンA2A受容体mRNA定量

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慶応義塾大学医学部病理学教室  
○神里尚美<sup>1</sup>, 仲地 耕<sup>1</sup>, 望月早月<sup>2</sup>

(目的) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗薬イストラデフィリン (Istradefylline) は、線条体のドパミン枯渇状態における調節路の興奮性増大を、淡蒼球外節神経終末A<sub>2A</sub>-ARなどを介し興奮抑制するが、D2受容体作動薬と共役した刺激により直接路・調節路共にグルタミン神経前シナプスの抑制を生じると推定されている (J Neurosci 2011)。線条体A<sub>2A</sub>-AR活性によりIstradefylline投与の臨床的な薬効に差を生じるかを明らかにするため、末梢血リンパ球のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体mRNA定量測定を探索する。(方法) 日内変動のあるパーキンソン病 (PD) 36症例 (平均年齢: 年齢70歳、罹病期間9年、Hohen&Yahr 3.8、総LEDD 580mg) を対象。Istradefylline投与群、3カ月、6カ月、12カ月におけるUPDRS part3を上肢スコア、下肢スコアに分けて評価。全般改善度を有効、不変、悪化で評価。末梢血リンパ球のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体mRNA (Western blotting) を、Istradefylline未投与時のPD 5症例、Istradefylline投与後悪化5症例、対象被験者5症例で測定した。採血は本人の同意と倫理委員会の承認を得た。(結果) Istradefylline投与12カ月時点の全般改善度は61%で有効、19%で不変、14% (5/36人) で悪化、6% (2/36人) で副反応による離脱があった。悪化例はUPDRS part3で下肢スコアが平均マイナス4.5ポイント、オフ時間の延長があり、罹病期間や総LEDDなどに一定の傾向はなかった。末梢血リンパ球アデノシンA<sub>2A</sub>受容体mRNA定量はIstradefylline未投与PD例で対象被験者より高値の傾向であったが、Istradefylline投与後悪化5症例は低値の傾向であった。(考察・結論) 末梢血リンパ球のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体mRNA定量はIstradefylline有効性の予測因子である可能性がある。

P-060-5

## イオフルパンを用いたパーキンソンニズム診療の実際—画像パラメータとパーキンソンニズム

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, 3長崎川棚医療センター 放射線科  
○前田泰宏<sup>1,2</sup>, 中根俊成<sup>1,2</sup>, 松屋合敏<sup>2</sup>, 権藤雄一郎<sup>2</sup>, 永石彰子<sup>2</sup>, 福留隆泰<sup>2</sup>, 岩野文彦<sup>3</sup>, 松尾秀徳<sup>2</sup>

【目的】2015年1月27日よりイオフルパンが本邦でも使用可能となった。これはパーキンソン病 (PD) を含むパーキンソン症候群及びレビー小体型認知症の診断を目的に開発されたSPECT検査用の放射性医薬品である。PDを含むパーキンソン症候群においてイオフルパンの臨床的有用性を評価する目的とした。【方法】108症例 (PD69例、多系統萎縮症MSA8例、大脳皮質基底核変性症4例、進行性核上性麻痺PSP16例など) においてSPECT検査 (ドパミントランスポートターシンチ・MIBG心筋シンチ)・頭部MRIを施行した。ドパミントランスポートターシンチで得られた画像については①形状、②頭部、③specific binding ratio (SBR)、④左右差を特に重点的に評価し、MIBG心筋シンチではH/M比 (早期・後期像)、頭部MRではMR parkinsonism indexを測定・算出した。【結果】ドパミントランスポートターシンチにおけるSBRはPDの症状の進行とともに低下することを確認し (ヤールII=1.28±1.69、ヤールIII-V=0.43±1.36、P値=0.048)、形状・色調など集積の判断においても同様の傾向であった。またPDでは症状優位側に対応した反対側でSBR・集積の低下を認めるケースが多かった。SBRとH/M比の相関解析では相関係数=0.263・P値=0.048と弱い相関を認めた。またMSA、CBS、PSPにおいてもSBR・集積低下を認めた。MR parkinsonism indexではPSPにおいて有意に上昇していた (P値=0.046)。【結論】PDにおいてドパミントランスポートターシンチはヤール病期分類、MIBG心筋シンチと関連している可能性が示唆された。より早期の検出や症状優位側への対応については非典型例を含めた検討を計画している。またSBRの算出が実際の集積を正確に反映しているかについては今後さらに標準化等を推し進める必要がある。



P-062-2

## Subclinical elevation of plasma CRP and motor prognosis in Parkinson disease

<sup>1</sup>宇多野病院 神経内科, <sup>2</sup>宇多野病院 臨床研究部  
 ○梅村敦史<sup>1,2</sup>, 大江田知子<sup>1,2</sup>, 山本兼司<sup>1,2</sup>, 富田 聡<sup>1,2</sup>, 高坂雅之<sup>1,2</sup>,  
 朴 貴瑛<sup>1,2</sup>, 澤田秀幸<sup>1,2</sup>

**Purpose:** To investigate whether plasma C-reactive protein (CRP) has influence on motor prognosis of Parkinson disease (PD).

**Methods:** A cohort of PD patients was followed retrospectively. Plasma concentrations of high-sensitivity CRP were measured when patients were not diagnosed as having any infections. The primary outcome measure was the change of Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (UPDRS-III) scores from the baseline to each of the five follow-up periods (the Day 1-90, 91-270, 271-450, 451-630, and 631-900). The association between the baseline CRP and increment in UPDRS-III scores was investigated using a generalized estimation equation model for the whole follow-up period (Analysis I), and a generalized linear model for the last period (Day 631-900, Analysis II).

**Results:** A total of 375 patients with mean age of 69.3 and mean PD duration of 6.6 years were enrolled. The increment in UPDRS-III scores was significantly greater in PD patients with the top third CRP levels ( $0.7 \text{ mg/L} \leq$ ) than in those with the bottom two thirds ( $< 0.07 \text{ mg/L}$ ) in both models of the Analysis I and Analysis II (B 1.30 [95% CI 0.02-2.58],  $P = 0.047$  for the Analysis I; B 2.73 [0.53-4.93],  $P = 0.015$  for the Analysis II, respectively [adjusted for sex, age, baseline UPDRS-III score, and increment in L-Dopa equivalent dose]).

**Conclusion:** Subclinical inflammations could accelerate neurodegeneration in PD, and plasma CRP can predict motor prognosis of patients with PD.

P-062-3

## パーキンソン病症例における糞便中有機酸の分析 (第2報)

<sup>1</sup>広島県立障害者リハビリテーションセンター神経内科, <sup>2</sup>柳井医療センター小児科  
 ○村田芳夫<sup>1</sup>, 大森啓充<sup>2</sup>

**【目的】** 経腸栄養管理下のパーキンソン病 (PD) 症例と経腸栄養管理下の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 症例における糞便中 (腸内) 有機酸を分析し比較することで、進行期PDの特徴を明らかにし、便秘など消化器症状を改善するための治療法・栄養法の工夫を考えることを目的とした。**【対象と方法】** 経腸栄養管理下のPD6例 (男性3例・女性3例; 平均年齢70.5歳, 平均罹病期間11.5年, 全例Hoehn and Yahrの重症度分類5型) と経腸栄養管理下のALS3例 (全例女性で人工呼吸器管理下・床上生活が主; 平均年齢69.0歳, 平均罹病期間2.3年) を対象とした。被験者の糞便中有機酸 (コハク酸, 乳酸, 乙酸, 酢酸, プロピオン酸, イソ酪酸, n-酪酸, イソ吉草酸, n-吉草酸) 濃度を高速液体クロマトグラフィー法により測定した。**【結果】** 症例数が少ないため統計学的解析を行うには至らなかったが, PD群においてn-酪酸濃度がALS群より低い傾向であった。乳酸濃度はPD全例で測定限界以下であり, ALS1例でのみ測定可能であった。ギ酸濃度はPD1例で測定可能であったが, ALS全例で測定限界以下であった。**【結論】** 経腸栄養管理下ALS群の糞便中n-酪酸濃度は, 前回 (2014年) の本学会で報告した同年代健常者群および経口摂取可能なPD群とはほぼ同様であった。経腸栄養管理下PD群において糞便中n-酪酸濃度が低下していたことは, 進行期PDの病態と関連している可能性が考えられた。経腸栄養PD例では, 経腸栄養を行う他疾患とは異なる栄養剤の工夫が必要であることが示唆された。

P-062-4

## Serum insulin-like growth factor-1 in Parkinson's disease and related disorders

<sup>1</sup>獨協医科大学病院 神経内科, <sup>2</sup>獨協医科大学看護学部看護医科学 (病態治療),  
<sup>3</sup>獨協医科大学越谷病院神経内科  
 ○沼尾文香<sup>1</sup>, 鈴木圭輔<sup>1</sup>, 渡邊悠児<sup>1</sup>, 藤田裕明<sup>1</sup>, 宮本雅之<sup>2</sup>, 宮本智之<sup>3</sup>,  
 平田幸一<sup>1</sup>

**Objective:** Increased levels of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) have been described in patients with Parkinson's disease (PD) and multiple system atrophy (MSA). We have reported significantly increased serum IGF-1 levels in MSA patients compared with PD patients and control subjects. In this study, to further confirm our findings, we measured serum IGF-1 levels in patients with PD and related disorders including PD, MSA and progressive supranuclear palsy (PSP), with increasing sample size.

**Methods:** We assessed 98 PD (68.8 $\pm$ 0.9 years, mean $\pm$ SEM), 39 MSA (66.6 $\pm$ 1.4 years) and 25 PSP (73.1 $\pm$ 1.3 years) patients. The serum IGF-1 and growth hormone (GH) levels were measured in a fasting state. Unified PD Rating Scale (UPDRS) part III was used to evaluate motor function.

**Results:** The serum IGF-1 levels were significantly increased in MSA patients (148.1 $\pm$ 8.2 ng/ml) compared to PD patients (108.3 $\pm$ 4.4 ng/ml) and PSP patients (105.1 $\pm$ 9.1 ng/ml). After controlling for gender, body mass index and age, the difference remained significant. Serum IGF-1 levels negatively correlated with UPDRS part III in PD and PSP patients, but not MSA patients.

**Conclusion:** Our study showed significantly increased serum IGF-1 levels in MSA patients compared with PD and PSP patients. Further study is needed to assess whether serum IGF-1 levels are useful in differentiating PD and related disorders.

P-062-5

## パーキンソン病における微量元素の検出

<sup>1</sup>柳井医療センター 神経内科, <sup>2</sup>柳井医療センター 小児科  
 ○竹田育子<sup>1</sup>, 神原智美<sup>1</sup>, 山崎雅美<sup>1</sup>, 福場浩正<sup>1</sup>, 上利美智子<sup>1</sup>, 大森啓充<sup>2</sup>,  
 宮地隆史<sup>1</sup>

**【目的】** 微量元素は全体重の0.01%以下の含有量で構成される元素で、活性酸素を分解する酵素の補酵素であり、細胞内において活性酸素のバランスに寄与している。微量元素はパーキンソン病の発症・進行に重要な役割を果たしていると考えられている。今回我々はパーキンソン病患者の血清微量元素を測定し、パーキンソン病に与える影響について検討した。

**【方法】** 2014年6月～2014年11月に入院または通院中のパーキンソン病患者17人 (平均70.3歳, 男性8人) を対象とし、その家族9人 (平均69.2歳, 男性4人) を対照とした。採血を行うとともに身長・体重を測定し、一日の摂取カロリー量を聞き取り調査した。微量元素として血清銅, 血清亜鉛, 血清セレンを測定した。統計学的解析にはPearsonの積率相関係数やt検定を用いた。

**【結果】** パーキンソン病群とコントロール群では身長 ( $p = 0.574$ ), 体重 ( $p = 0.611$ ), 一日の摂取カロリー量 ( $p = 0.485$ ) には差がなかった。微量元素である血清亜鉛 ( $68.3 \pm 9.8$  vs  $72.9 \pm 7.3$ ,  $p = 0.228$ ), 血清銅 ( $110 \pm 17.3$  vs  $123.7 \pm 26.4$ ,  $p = 0.117$ ), 血清セレン ( $120.9 \pm 16.7$  vs  $125.6 \pm 17.5$ ,  $p = 0.513$ ) に有意差はなかった。しかし、Hoehn & Yahr分類で重症になるにつれて血清亜鉛濃度が低下した ( $p = 0.002$ )。

**【結論】** 微量元素は抗酸化作用を有しており、ドーパミン産生細胞に保護的に作用している可能性が示唆されている。血中亜鉛の減少がパーキンソン病の進行に関与している可能性があると考えられる。

P-062-6

## 家族性パーキンソン病における異染性白質ジストロフィー責任遺伝子の寄与の検討

<sup>1</sup>順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, <sup>2</sup>順天堂大学医学部附属順天堂医院 老人性疾患病態・治療研究センター  
 ○金井数明<sup>1</sup>, 李 元哲<sup>1</sup>, 中谷光良<sup>1</sup>, 中里朋子<sup>1</sup>, 坪井智子<sup>1</sup>, 松島隆史<sup>1</sup>,  
 三笠道太<sup>1</sup>, 松山 学<sup>1,2</sup>, 吉野浩代<sup>2</sup>, 久保紳一郎<sup>1</sup>, 西岡健弥<sup>1</sup>,  
 服部信孝<sup>1</sup>

**【目的】** 最近パーキンソン病 (PD) の発症リスクにゴーシェ病の責任遺伝子であるGBAの変異が重要な役割を果たしていることが報告されている。ゴーシェ病はライソゾーム病の一種であるが、これまでライソゾームの機能異常と関連するものとして、家族性PDの責任遺伝子としてはATP13A2などが報告されている。このため、他のライソゾーム病もライソゾームの機能障害などを通じPD発症と関連する可能性がある。

**【方法】** 常染色体優性遺伝形式の家族性PD患者92名を対象とした。異染性白質ジストロフィー (MLD) の責任遺伝子ARSA遺伝子の全エクソンをサンガー法にてdirect sequencingを行った。対照としてHuman Genetic Variation Browser (<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>) を利用した。

**【結果】** PD患者と対照間で頻度が異なる既知の変異が1つ見出された。その変異は対照に比べてPD患者で頻度が低く、PDの発症に対して保護的に働いていることが示唆された。

**【結論】** ゴーシェ病以外のライソゾーム病もPD発症リスクと関連している可能性がある。

P-063-1

## イストラデフィリンのパーキンソン病患者の非運動症状に対する影響の検討

広島西医療センター 神経内科  
 ○渡辺千種, 牧野恭子, 檜垣雅裕, 田路浩正

**【目的】** イストラデフィリンの投与がパーキンソン病患者の非運動症状へ与える影響について検討する。**【方法】** 2014年2月から7月の期間に、当院通院中のパーキンソン病患者で、オフ症状等の運動症状の改善の目的でイストラデフィリンを上乗せ投与した24例のうち、イストラデフィリン投与前後で以下の非運動症状の各評価を全て行えた9例を対象とした。対象患者の背景は、男:女=6:3, 平均年齢69.2 $\pm$ 6.47歳, 罹病期間11.4 $\pm$ 5.94年。非運動症状の評価は、Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS), Parkinson Fatigue Scale (PFS), Apathy Scale, Beck Depression Inventory (BDI), Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)を用いた。1回目の評価を実施後、ノウリアスト20mgを開始し40mgへ増量し維持した。1回目と2回目の評価の間隔は、80.3 $\pm$ 24.1日。**【結果】** イストラデフィリン投与前のJESSスコアは13.0 $\pm$ 6.6, BDIは14.6 $\pm$ 7.7, PFSは2.35 $\pm$ 1.0, アパシースケールは19.0 $\pm$ 9.6, PDQ-39は53.4 $\pm$ 35.4であった。イストラデフィリン投与後のJESSスコアは11.1 $\pm$ 7.6, BDIは15.2 $\pm$ 9.5, PFSは3.12 $\pm$ 1.2, アパシースケールは17.7 $\pm$ 9.5, PDQ-39は62.2 $\pm$ 34.6であった。**【結論】** 今回の検討では、多くの患者が、日中過眠, アパシー, 軽度のうつと評価された。疲労, QOLの改善は見られなかった。

P-063-2

## 当科におけるイストラデフィリン使用状況と臨床効果

<sup>1</sup>聖マリアンナ医科大学病院 神経内科, <sup>2</sup>北柏リハビリ総合病院  
 ○佐々木直<sup>1</sup>, 眞木二葉<sup>1</sup>, 白石 眞<sup>1</sup>, 山徳雅人<sup>1</sup>, 櫻井謙三<sup>1</sup>, 伊佐早健司<sup>1</sup>,  
 山田浩史<sup>1</sup>, 杉原 浩<sup>2</sup>, 長谷川泰弘<sup>1</sup>

【はじめに】イストラデフィリンはパーキンソン病治療において、間接路に特異的に作用すると考えられる非ドパミン系薬剤である。その効果はwearing-offや他の運動症状や非運動症状の改善、かつ副作用が少ないとされ、これからのパーキンソン病治療に期待されている薬剤の一つである。【目的】当科におけるイストラデフィリンの使用状況を調査し、イストラデフィリンの効果ならび中止事象について検討を行うことを目的とした。【方法】2013年8月から2014年10月までの期間、当科ならび関連施設でイストラデフィリンによる治療を受けているパーキンソン病症例を対象とし、後方視的に調査を行った。評価はイストラデフィリンの効果により臨床背景（罹病期間、重症度、運動症状ならび非運動症状）を比較した。また中止事象について追加調査を行った。パーキンソン病の臨床症状の抽出にはMDS-UPDRSの項目を用いた。【結果】124例のパーキンソン病症例が登録された。平均年齢73.2±8.6。男性:59例, 女性:65例, 平均罹病期間:10.1±6.2(年), 平均H&Y重症度分類(中央値):3.0であった。67例(54.0%)に効果を認め、wearing-offは50例(40.3%)。運動症状は61例(49.2%)、非運動症状は34例(27.4%)の改善を認めた。投与前後のH&Y重症度には有意差は認められなかった。また1例がdrop out, 23例(18.5%)が途中中止となっていた。中止理由は、4例が効果なく中止され、19例(15.3%)が有害事象と判断され投薬中止とされた。【結論】イストラデフィリンは、運動症状改善のみならず、非運動症状の改善効果が期待される。今回の調査は少数施設における評価であり、今後さらなる症例の蓄積と多施設調査が必要と思われる。

P-063-3

## イストラデフィリンのParkinson病に対する臨床的有用性の検討

埼玉医科大学 神経内科  
 ○山元敏正, 古谷友嗣, 池田 桂, 三宅見史, 光藤 尚, 木村俊紀,  
 田中 愛, 高橋一司, 田村直俊, 荒木信夫

【目的】アデノシンA2受容体拮抗薬であるイストラデフィリン (IDF) が Parkinson 病 (PD) の運動機能と精神症状に及ぼす影響を検討した。【方法】運動合併症を有するPD97例(67.4±7.4歳; mean±SD, 罹病期間6.9±3.6年)にIDF20mgを2カ月間、その後40mgを1カ月間投与し、運動機能 (UPDRS III) と精神症状を評価した。精神症状の評価には、アパシーはやる気スコア、うつはZUNGによるうつ状態自己評価尺度 (SDS)、疲労はPD疲労スケール (PFS-16) を用いた。これらの評価スケールの異常の有無により、対象を2群に分けて経過を検討した。2例は服薬継続が不能であった【結果】I. 運動機能 (7例): 服薬前、服薬1カ月後、2カ月後、3カ月後は、UPDRS IIIは38, 34, 31, 27点で、経時的に改善した。II. 精神症状 I. アパシーあり (3例): 服薬前、服薬1カ月後、2カ月後、3カ月後は、やる気スコア24, 19, 12, 10点で、服薬2カ月後に正常化した (カットオフ値16点)。②アパシーなし (4例): 6, 5, 5, 5点であった。2. ①うつ有り (2例): SDS52, 45, 41, 39点と、服薬1カ月後にうつを脱した (カットオフ値50点)。②うつなし (5例): 39, 37, 32, 32点と、経過ともに低値となった。3. ①疲労あり (4例): PFS-16は4.2, 3.9, 3.7, 3.4点と、経過とともに低値となったが、正常化しなかった (カットオフ値3.3)。②疲労なし (3例): 1.9, 2.2, 2.0, 1.9点であった。【結論】1. イストラデフィリンはPDの運動機能を継続的に改善させる。2. イストラデフィリンはPDのアパシーとうつに有効であるが、疲労に対して効果が乏しい可能性がある。3. イストラデフィリンの精神症状に対する治療効果は、アデノシンA2受容体の分布から側座核を介することが示唆される。

P-063-4

## 当科外来におけるパーキンソン病患者の薬物治療動向と睡眠障害改善効果の検討

<sup>1</sup>横浜市立市民病院 神経内科, <sup>2</sup>横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学  
 ○山口滋紀<sup>1</sup>, 金塚陽一<sup>1</sup>, 石戸惇<sup>1</sup>, 田中章景<sup>2</sup>

【目的】当科におけるパーキンソン病患者の薬物治療動向とロチゴチンの睡眠障害に対する効果を検討する  
 【方法】対象は2014年1月~7月の間に当科外来を少なくとも半年以上継続受診し薬剤調整を行っているパーキンソン病患者113名(男性52名, 女性61名; 平均年齢72.2歳)。パーキンソン病の罹病期間, Yahr重症度とともに投薬中のパーキンソン病治療薬の種類, 投与量, 併用内容について検討した。ロチゴチン使用患者18名についてPDSS-2を用いて投与前後の変化を検討した。  
 【結果】平均年齢は72.2歳で70歳以上が66.3%を占めた。Yahr重症度は、3以上が69.9%を占めた。L-DOPA製剤は95.6%で投薬され平均投薬量は399.5mgであった。L-DOPA製剤単剤投与は33.3%であり、70歳以上の高齢者では単剤57.0%と高くなった。ドパミンアゴニストは53.1%で投薬されプラミベキソール (56.7%)、ロチゴチン (30.0%) が多く使用されていた。併用は単剤が34.5%、2剤・3剤が各26.5%、4剤が11.5%、5剤が1.8%であり、2剤併用ではL-DOPA製剤とドパミンアゴニストが、3剤ではエンテカゴンまたは抗コリン薬が加わる例が多かった。ロチゴチン投与前後のPDSS2では夜間覚醒で18名中12名で改善を認め、他にもトイレに起きる、覚醒時の疲労や眠気に改善が見られた。  
 【結論】当科におけるパーキンソン病患者70歳以上の高齢者の割合が高く、治療ではL-DOPA製剤が中心であり、抗パーキンソン病薬は単剤投与が34.5%、3剤までの併用が87.6%を占めた。夜間・早朝の症状改善にロチゴチンは有効と思われた。

P-063-5

## Randomized, controlled trial of reduced coenzyme Q10 for Parkinson's disease

<sup>1</sup>順天堂大学附属越谷病院 神経内科, <sup>2</sup>順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, <sup>3</sup>東京工科大学 応用生物学科, <sup>4</sup>国立病院機構東名古屋病院 神経内科  
 ○頼高朝子<sup>1,2</sup>, 河尻澄宏<sup>2</sup>, 安藤真矢<sup>2</sup>, 中原登志樹<sup>2</sup>, 山本順寛<sup>3</sup>,  
 齋藤由扶子<sup>4</sup>, 服部信孝<sup>2</sup>

**Objectives:** Mitochondrial complex I deficiencies have been found in post-mortem brains of patients with Parkinson's disease (PD). As coenzyme Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) is the electron acceptor found in complexes I and II, and a potent antioxidant. A recent trial with the oxidized form of CoQ<sub>10</sub> for PD failed to show benefits; however, the reduced form of CoQ<sub>10</sub> (ubiquinol-10) has shown better neuroprotective effects in animal models.

**Methods:** A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial was conducted to assess the efficacy of ubiquinol-10 in Japanese patients with PD. Participants were divided into two groups: 31 with advanced PD, experiencing wearing off (Group A), and 33 with early PD, without levodopa (Group B). Participants took 300 mg of ubiquinol-10 or placebo per day for 48 weeks (Group A) or 96 weeks (Group B).

**Results:** In Group A, total Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) scores decreased in ubiquinol-10 group (n = 14; mean ± SD [-4.2 ± 8.2]), indicating improvement in symptoms. There was a statistically significant difference (p < 0.05) compared with placebo group (n = 12; 2.9 ± 8.9). In Group B, UPDRS increased in the ubiquinol-10 group (n = 14; 3.9 ± 8.0), as well as in the placebo group (n = 8; 5.1 ± 10.3).

**Conclusions:** Ubiquinol-10 may significantly improve advanced PD as judged by the total UPDRS score.

P-064-1

## ゾニサミド内服がパーキンソン病のすくみ足と非運動症状に及ぼす影響

山口大学大学院医学系研究科神経内科学  
 ○安部真彰, 川井元晴, 神田 隆

【はじめに】パーキンソン病の非運動症状はQOLに関わる重要な因子とされる。また、運動症状の中でもすくみ足はL-dopaが無効な場合が多く、ADL低下に直結する因子である。ゾニサミドはパーキンソン病に対し有効とされるが、その作用機序はドパミン系に限らず多様である。今回、我々はゾニサミドによるパーキンソン病のすくみ足・非運動症状に対する効果について検討した。

【方法】文書で同意を得たパーキンソン病患者20名に対しゾニサミド25mg内服を行った。ゾニサミド内服前、内服開始3ヶ月後に評価を行った。運動症状の全般的な評価としてUPDRSを、すくみ足の評価としてFOGQを用いた。非運動症状の評価として非運動症状スケールを用いた。非運動症状スケールは9つのsubdomainに分かれており、各subdomainのスコアの比較を行った。

【結果】UPDRSはpart2, 3 (part2: 内服前13.6±4.8 vs 内服後11.0±4.3, part3: 内服前25.5±5.7 vs 内服後20.6±7.1, part2 p=0.004, part3 p=0.004) のスコアが有意に改善した。FOGQは内服前後で有意な差は無かった (内服前11.8±5.8 vs 内服後9.9±4.5)。非運動症状スケールは合計スコア (内服前55.9±51.6 vs 内服後44.3±50.4, p=0.04) と、domain3: Mood/Cognition (内服前11.9±18.0 vs 内服後7.3±12.8, p=0.02), domain5: Attention/Memory (内服前7.3±8.9 vs 内服後4.8±7.6, p=0.02) のスコアが有意に改善していた。

【考察】ゾニサミドはドパミン系に作用するだけでなく、σ1受容体を介した間接路への直接作用や線条体や海馬のセロトニン濃度上昇など多彩な機序が報告されている。特にdomain3, 5で示される症状はセロトニン系が関与しているとされ、ゾニサミドが線条体のセロトニン濃度上昇を介してこの系に作用することでこれらのスコアを改善させた可能性がある。

P-064-2

## パーキンソン病におけるZonisamideの使用状況と有効性の検討

熊本再春荘病院 神経内科  
 ○岡崎敏郎, 長尾洋一郎, 堀 寛子, 石崎雅俊, 西田泰斗, 上山秀嗣,  
 今村重洋

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者におけるZonisamide (ZNS) の使用状況や有効性について検討する。【方法】2013年12月までに診察しているパーキンソン病患者のうち、ZNS (25mgまたは50mg) が投与されているPD患者を対象として、ZNS開始時の患者背景や開始理由、有効性、有害事象について後方視的に検討を行った。【結果】パーキンソン病患者は202例あり、その内の12%にあたる25例 (男性: 9例, 女性: 16例) にZNSが投与されていた。ZNS開始時の患者背景では、年齢は70歳代、罹病期間は6~9年、Yahr分類は3度の症例が最も多く認められた。運動合併症はウェアリングオフを10例、ジスキネジアを6例に認めた。非運動症状は幻覚を7例、認知機能障害を6例、抑うつを3例に認めた。L-dopa換算量は400~600mgの症例が最も多く認められた。開始理由では、歩行困難などのADLに影響する運動機能障害に対して開始されている症例が最も多く認められた。有効性に関しては、有効例は11例で、運動症状の改善が最も多く、Off時間の減少やOff時の不快感の減少、腰曲がりの改善例も認められた。不変例は13例で、有害事象は3例 (幻覚: 1例, 眠気: 2例) に認められた。有効例と不変例の比較では、有効例ではYahr分類が低く、ウェアリングオフの合併が有意に多く認められた。【結論】ZNSは、比較的軽症でウェアリングオフを伴うパーキンソン病患者において有効性が高い可能性が考えられた。

P-064-3

## 当院におけるゾニサミド (ZNS) の使用実態～投与量選択基準と有効性～

竹田総合病院 脳神経疾患センター神経内科  
○石田義則, 青山雅彦, 廣瀬正樹

## 【目的】

ゾニサミド (ZNS) はパーキンソン病に対し、国内臨床試験において25mgでは運動機能改善, 50mgでは症状の日内変動 (W-O) の改善が報告されている。当院におけるZNSの使用実態および患者背景を調査し、現場での投与量の選択基準と有効性について検討する。

## 【方法】

対象は、当院にて2014年4月1日～9月30日の半年間にZNSを投与したパーキンソン病患者58例。年齢、罹病期間、L-dopa投与量、ZNS投与開始時点でのW-O、ジスキネジア、幻視・妄想などの有無について後方視的に調査・検討した。有効性については、内服3か月以内の患者、介護者の印象や、医師の判断を基準とした。

## 【結果】

平均年齢は71.5歳、平均罹病期間は10.6年、L-dopaの平均投与量は432mg(25mg群:383mg, 50mg群:478mg)であった。ZNS投与58例中25mg群は31例で平均年齢72.9歳、平均罹病期間9.9年であった。50mg群は27例で平均年齢69.9歳、平均罹病期間11.3年であった。42例(25mg:18例, 50mg:24例)でW-Oを認め、16例(25mg:13例, 50mg:3例)で認めなかった。ジスキネジアを認めたのは21例(25mg:12例, 50mg:9例)、ジスキネジアなし21例(25mg:6例, 50mg:15例)であった。幻覚・妄想ありは27例(25mg:15例, 50mg:12例)、幻覚・妄想なしは31例(25mg:16例, 50mg:15例)であった。有効と判断されたのは33例(25mg:13例, 50mg:20例)、有効ではなかったと判断されたのは25例(25mg:18例, 50mg:7例)であった。有効でなかったとされた25mg群の18例中12例 (平均年齢76.8歳) でW-Oを認め、そのうち8例でジスキネジアが観察されていた。

## 【結論】

高齢者、ジスキネジアを認める症例では25mg投与が選択されやすい傾向にあり、効果が不十分な症例が多かった。50mg投与群では罹病期間が長い傾向にあった(11.3年 vs. 9.9年)が、有効とされた症例が多かった(74% vs. 42%)。薬剤の特徴を把握し、症例に合わせて充分量投与することで改善が期待できるものと考えられた。

P-064-4

## パーキンソン病患者の治療抵抗性振戦に対するゾニサミド25mgの有効性の検討

<sup>1</sup>名古屋第二赤十字病院神経内科, <sup>2</sup>国立病院機構東名古屋病院神経内科, <sup>3</sup>名古屋第一赤十字病院神経内科, <sup>4</sup>国立長寿医療研究センター神経内科, <sup>5</sup>国立病院機構名古屋医療センター神経内科

○遠藤邦幸<sup>1</sup>, 伊藤大輔<sup>1</sup>, 平山哲之<sup>1</sup>, 宮嶋真理<sup>1</sup>, 両角佐織<sup>1</sup>, 安井敬三<sup>1</sup>, 榎原聡子<sup>2</sup>, 齋藤郁子<sup>2</sup>, 田村拓也<sup>2</sup>, 齊藤由扶子<sup>2</sup>, 見城昌邦<sup>2</sup>, 犬飼 晃<sup>2</sup>, 後藤洋三<sup>3</sup>, 真野和夫<sup>3</sup>, 梅村 想<sup>4</sup>, 鷲見幸彦<sup>4</sup>, 小林 麗<sup>5</sup>, 奥田 聡<sup>5</sup>, 長谷川康博<sup>1</sup>

【目的】パーキンソン病患者の治療抵抗性振戦に対するゾニサミド25mgの有効性、安全性を検討した。【方法】多施設において、20歳以上のパーキンソン病患者で、抗パーキンソン病薬による治療においても振戦の改善が十分でない患者に対してゾニサミド25mgを16週間以上1日1回経口投与し、前向きにオープンラベル法で観察した。UPDRS Part III, 最終全般改善度を用いて有効性を評価し、有害事象および概括安全度を用いて安全性を評価した。【結果】5施設で26例から研究参加の同意を得て登録した。登録時の平均年齢は73.2歳で、男性13例、女性13例であった。罹病期間は平均5.0年(最大19年)、on時のHoehn-Yahr分類は平均2.9で、ウェアリングオフを有する症例は4例であった。脱落した5症例(19.2%)を除き21例(80.8%)を有効性の解析対象とし、全例で有害事象および概括安全度を解析した。UPDRS Part IIIで静止時振戦と姿勢時振戦は8週の時点(対応のある検定, p<0.001, 0.045)および16週まで(Friedman検定, p=0.000, p<0.000)で有意に軽減した。最終全般改善度は著明改善2例、中等度改善7例、軽度改善9例、不変3例であった。脱落例は敗血症性ショックで死亡1例、転倒後の破裂骨折1例、費用負担の問題1例、併用薬の変更による脱落2例であった。有害事象は脱落例の他に眠気2例、Pisa徴候1例、首下がり1例、黒色便1例であった。概括安全度は副作用なし19例、軽度副作用2例、治療優先可能な副作用2例で、投与中止する必要がある副作用0例、評価不能が3例であった。【結論】罹病期間の長短に関わらず、パーキンソン病患者の治療抵抗性振戦に対してゾニサミド25mgが有用であると認められる。一方で、有害事象が複数認められ、注意が必要である。

P-065-1

## パーキンソン病患者におけるロチゴチンパッチの有効性についての検討

長野赤十字病院 神経内科

○江澤直樹, 渡部理恵, 佐藤俊一, 星 研一, 矢彦沢裕之

【目的】ドパミン agonist 貼付剤であるロチゴチンパッチ剤を使用したパーキンソン病患者における治療効果と問題点の検討を行った。【方法】対象は当科外来通院中のパーキンソン病患者のうち、平成25年3月から平成26年4月までにロチゴチンパッチを処方された82例を対象とした。受診時の患者および家族の評価に基づき、有効性を判断した。【結果】患者82例(男性40例、女性42例)、ロチゴチン有効例と考えられた例は46例あり、平均年齢70.9歳、罹患年数11.7年、Hoehn-Yahr 3.54であった。有効であった症状(複数回答)の内訳は、wearing offの改善(37%)、意欲(アパシー)の改善(33%)、歩行症状の改善(7%)、ジスキネジア改善(9%)、振戦の改善(7%)、夜間症状(不眠、頻尿)の改善(7%)、嚥下機能の改善(7%)、痛みの改善(2%)であった。また、無効で中止となった例は28例あり、平均年齢70.8歳、罹患年数11.7年、Hoehn-Yahr 3.71であった。内訳は、無効(42%)、かゆみ・皮膚が出現(21%)、ジスキネジアの出現・増悪(14%)、幻覚・妄想(14%)、腹部違和感(4%)、眠気(4%)であった。【結論】ロチゴチンパッチ貼付により、半数以上の症例で症状改善に有効であった。特にWearing offに有効であった。またアパシーの改善に有効な例も認められた。ジスキネジアについては、増悪する例がある一方で、逆に改善する例も認められた。貼付剤のため、皮膚反応が出現したりはがれやすいという欠点もみられ、他の症状が改善しているにも関わらず中止の原因ともなりうる。ステロイドクリームを使用するなどの対応が必要な症例もみられた。

P-065-2

## ロチゴチンの忍容性に関する検討

金沢医療センター 神経内科

○坂尻顕一, 新田永俊

目的: ロチゴチンは非変角性ドパミン agonist の一つであり、作用時間が長く貼付剤という特徴を持つ。その忍容性に関し検討する。

対象と方法: 2013年5月～2014年11月までに、当院でロチゴチンを投与された患者52名(パーキンソン病(PD) 35例、パーキンソン病候群(P-ism) 8例、レビー小体型認知症(DLB) 6例、むずむず足症候群(RLS) 3例)。男性24名、女性28名(75.8±9.8歳)。同薬剤の中止か減量した患者に関し、その原因を後ろ向きに検討した。

結果: 同薬剤の平均投与量は、8.3±4.4 mg(2.25-22.5mg)であった。同薬剤を中止か減量された患者 16例(30.8%)。中止された患者は、効果が判然としない例 4例(PD 3, RLS 1)、内服薬に切り替えた例 3例(PD 1, DLB 1, RLS 1)、眠気 2例(PD 2)、皮膚関連 2例(PD 2)、症状の悪化 1例(PD 1)、幻視 1例(DLB 1)、ジスキネジア 1例(PD 1)、金銭的負担 1例(PD 1)、減量した患者は、眠気 1例(PD 1)であった。なお、内服薬に切り替えた3例は、内服できない時に一時的に同薬剤を使用した症例であった。副作用のために減量中止した例は、8例(15.4%)だった。精神神経関連は2例(11.5%)、皮膚関連は2例(3.8%)、かぶれ 1例、汗で割れる1例)だった。

結論: ロチゴチンは、精神神経関連の副作用で中止減量される例が少なからずみられた。貼付剤であるが、皮膚症状による忍容不良は予想に反して少なかつた。

P-065-3

## ロチゴチンにより嚥下障害が改善したパーキンソン病患者1例の嚥下造影を用いた検討

東邦大学医療センター大森病院 神経内科

○平山剛久, 石川裕一, 花城里依, 柳橋 優, 三浦 健, 高澤隆紀, 狩野 修, 川辺清一, 池田 憲, 岩崎泰雄

【目的】Parkinson's disease(PD)による嚥下障害は病期や重症度に関わらず出現すると言われており、PDの死因として誤嚥性肺炎が少なくないことから、その改善は重要である。またPDの嚥下障害は運動症状に伴う口腔期の障害やサブスタンスPに関連した咽頭期・食道期など様々な要因が考えられ、その改善の機序について嚥下造影(VF)を用いて検討した。【方法】過去にドパミン agonist の使用歴がないHohen and Yahr(HY)3度のPD患者の嚥下障害に対してロチゴチン(18mg/day)を使用し、使用前と改善時のVFを比較検討した。【結果】ロチゴチン投与前後で比較し、UPDRSは47点(Part 1 2点 Part 2 18点 Part 3 27点 Part 4 0点)から42点(Part 1 2点 Part 2 14点 Part 3 26点 Part 4 0点)と軽度改善であったが、Part2では会話、嚥下、歩行中のすくみ、Part3では言語などの項目で改善が見られた。またVFでは口腔期ですくみなどの運動症状の改善のため、口腔内保持、食塊形成の改善が見られ、早期流入が改善していた。また咽頭期では嚥下反射遅延の改善、喉頭蓋や梨状窩の残留が減少した。食道期では蠕動が改善され食道の通過が改善した。【結論】ロチゴチン投与後に嚥下障害が改善したパーキンソン病患者の1例を経験し、VFや既報告からD1受容体刺激によるサブスタンスPの増加効果、D1受容体とD2受容体の同時刺激効果によるすくみの改善、貼付剤による吸収の安定性などが機序として推察された。ロチゴチンのパーキンソン病の嚥下障害に対しての効果について今後の更なる症例の蓄積をしていきたい。

P-065-4

## 進行期パーキンソン病患者の難治症状に対するロチゴチンの効果

横浜南共済病院 神経内科

○岡田雅仁

## 【目的】

ロチゴチンは、RECOVER(Randomized Evaluation of the 24-hour Coverage/Efficacy of Rotigotine) studyによると、パーキンソン病(以下PD)症例の①早朝パーキンソン症状(寝動、ジストニアなど)、②夜間睡眠障害、③疼痛に特に効果的であるという結果が出されている。しかし、このstudyの対象は、初期も多く含まれているため、通常こうした症状の治癒に苦慮する進行期のパーキンソン病症例での効果を必ずしも反映しているとは言えない。そこで①～③の他剤治療が困難であった進行期PD症例における効果を検証した。

## 【対象】

Ldopa合剤及びドパミン agonist (DA)等の治療を受け、①～③の症状のどれかを有し、他剤では改善が困難であった進行期PD症例12名(男6名、女性6名)を対象とした。平均Hoehn-Yahr 3.4度、平均年齢69.8歳、平均罹病期間は12年間であった。

## 【方法】

投与前の質問にて①症状については5名、②症状については3名、③症状については4名に分類され、ロチゴチン(貼付剤)の投与を開始。ロチゴチン4.5mg(1日1回交換)を初期投与とし、9mgを標準投与量とされた。投与開始約2ヶ月後に質問形式で評価された。また、ロチゴチン9mg投与時点を併用DAの減量を行うこととした。

## 【結果】

①、②については、全例で改善と回答し、③については、4例中2例が改善と回答した。全体としては、83.3%の改善がみられた。改善が認められなかった症例以外は、ロチゴチン使用は継続され、9mg投与群では、他DAが減量されても、効果は持続した。

## 【結論・考察】

ロチゴチン(貼付剤)は、進行期PDにおいて他剤では治療が難しい3症状について高い効果が認められた。原因として貼付剤という剤形による持続性、ドパミン受容体のみならず5-HT受容体も様々な受容体に作用する本剤の特徴が影響している可能性がある。今後多くの症例で、長期使用に対する効果を検討することが必要である。

P-065-5

## 当科におけるロチゴチンの使用経験

大分県立病院 神経内科

○法化岡陽一, 高畑克徳, 日野天祐, 安藤匡宏, 児玉憲人, 藪内健一, 徳永紘康

## 【目的】

ロチゴチンを使用したパーキンソン病あるいはレヴィ小体型認知症患者において、その有用性と副作用に関し検討を加え、今後の診療の指針を明確にすることにある。

## 【対象患者、方法】

対象は、2013年4月1日～2014年11月30日までにロチゴチンを使用したパーキンソン病あるいはびまん性レヴィ小体型病47例。男性：女性＝16：31、平均年齢72.6歳、罹病期間7.9年。

上記の対象患者におけるロチゴチンの有用性と副作用に関し検討を加えた。

## 【結果】

結果は、有効28例(60%)、悪化(貼ると転びやすくなる、動きが悪くなった)2例、評価困難2例、効果(-)6例(12.8%)、副作用で中止(剥がれやすい、まける4例、めまい1例、しびれ1例、頻脈1例、気分不良1例、など)9例、副作用(重複あり)は、14例(30%)でみられ、剥がれやすい3例、貼付部のかゆみ3例、貼付部の色素沈着1例、眠気1例、頻脈1例など。

## 【結語】

1. パーキンソン病ならびにレヴィ小体型認知症患者47名に対し、ロチゴチンを使用し効果ならびに副作用に関し、検討を行った。
2. 28例(60%)に何らかの効果は認められたが、症状悪化や副作用で中止した症例が11例(23%)あった。
3. 副作用としては、貼付部の皮膚反応が多くみられ(9例、19%)、眠気は例のみで今回の検討では、少なかった。
4. 今後、症例数を増やし、評価においてもUPDRSあるいはADL評価などを行い、どのような症例により有用か、など明らかにしたいと考えている。

P-065-6

## アンケートを用いた、パーキンソン病患者に対するロチゴチンの有用性についての検討

小倉記念病院

○白石 渉, 古田興之介, 椎 裕章

【目的】ロチゴチンパッチは本邦初の経皮吸収型のドパミンアゴニスト製剤であり、持続的ドパミン刺激が期待できる薬剤である。今回、ロチゴチンの使用による症状の改善について、使用前後でアンケートを行い、ロチゴチンの有効性を検討した。【方法】当院外来に通院する338人のパーキンソン患者のうち、83人にロチゴチンを使用した。ロチゴチン使用群83人の中で、継続群は67人、中止が16人(19.3%)であった。継続群のうちで、有効なアンケートを得たのは58人であった。対象患者群は、平均年齢70.9歳、男女比18.40、平均Hoehn-Yahr 3.95、平均罹病期間11.4年であった。アンケート内容は、運動症状(振戦、固縮、動作緩慢、姿勢反射障害、off症状)の有無、非運動症状(睡眠障害、夜間排尿障害、嚥下障害、疼痛)の有無、内服の多さと内服薬の飲みにくさの、薬剤の問題の有無についての質問である。ロチゴチン使用開始後に、再度、それらの症状が改善したか否かに関してアンケートを行った。【結果】ロチゴチン開始前のアンケートにおいて、それぞれの症状の割合は、振戦60人(95.2%)、姿勢反射障害50人(79.4%)、off症状46人(73%)、固縮43人(68.3%)、内服の多さ32人(50.8%)と続いた。ロチゴチンを投与した後に、症状の改善に関してのアンケートを行ったところ、何らかの症状に改善のあったのが44人(68%)であった。それぞれの症状に関しては、振戦25人(39.7%)、姿勢反射障害20人(31.7%)、固縮18人(28.6%)、動作緩慢17人(27%)、夜間排尿障害14人(22.2%)、睡眠障害14人(22.2%)、内服の多さ13人(20.6%)などと続いた。【結論】ロチゴチンは、運動症状のみならず非運動症状に関しても有効性が高い。運動症状の中では、特に振戦への効果が最も高かった。

P-066-1

## 牛乳でのL-dopa合剤服用の有効性の検討

(独)国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

○向井洋平, 磯部 隆, 古澤嘉彦, 坂本 崇, 村田美穂

【目的】Wearing off (以後WO)やdyskinesiaがみられるパーキンソン病患者ではL-dopa合剤は食後内服が基本だが、効果が持続せず食間内服を必要とする患者が存在する。空腹時に服用すると、L-dopaは速やかに吸収されるためdyskinesiaが出現しやすく、また効果持続時間は短くなる。高蛋白食によりL-dopaの吸収が低下することから、空腹時に牛乳で服用すると吸収が遅延し、off時間短縮やdyskinesia軽減に有効と考えた。牛乳によるL-dopa合剤服用の有用性を検討した。【方法】2012年11月から2014年7月の間に薬剤調整目的で入院したPD患者7例(男性2例、女性5例、平均63歳)を対象とした。L-dopa合剤100mgを①早朝空腹時に水200mlで内服②早朝空腹時に牛乳200mlで内服③朝食後に水200mlで内服し、内服前、内服15分後、30分後、1時間後、2時間後、3時間後、4時間後にdopa血中濃度や臨床症状を評価した。(③は5例のみ実施)【結果】PD平均罹病期間は11年、WOが出現してから平均5.3年、dyskinesia(7例中5例)が出現してから平均6.6年であった。全例で最大血中濃度(C max)は②が①よりも低かった(平均C maxは①11.4nmol/ml②7.2nmol/ml③7.2nmol/ml)。最大血中濃度到達時間(T max)の中央値は①30分、②③は60分であった。4時間後の②のdopa血中濃度は7例中5例で①と同等以上であったが、診察で②のon時間が①より延長したのは7例中3例のみであった(③のon時間が①より延長したのは5例中1例)。【結論】①②③とも内服したL-dopa合剤量が同じであったため、②③ではoffから最良のon状態になるには量が不十分であった可能性がある。牛乳で内服するとC maxが下がるためdyskinesiaの抑制には有効である。また4時間後のdopa血中濃度は水での内服と同等以上に維持されたことから、onの状態でも食間にL-dopa合剤を牛乳で服用すると、dyskinesiaを抑えつつon時間を延長できる可能性がある。

P-066-2

## パーキンソン病における高ホモシステイン血症に対する葉酸の効果

<sup>1</sup>横浜神経内科・内科クリニック、<sup>2</sup>横浜市立脳血管医療センター○山田人志<sup>1</sup>, 山本正博<sup>2</sup>

【目的】第54回本学会で認知症や幻覚のあるパーキンソン病(PD)患者において、血中ホモシステイン濃度が認知症や幻覚のない患者より有意に高値であり、葉酸の血中濃度と逆相関していることを報告した。今回血中ホモシステイン濃度の高い患者に葉酸を投与して、血中ホモシステイン濃度、幻覚や認知機能に影響するか検討した。【方法】対象は血中ホモシステイン高値のPD患者9名。葉酸(5mg/d)投与12か月後にホモシステインの血中濃度を測定し、認知機能(MMSE)、幻覚の有無の評価を行った。【結果】葉酸投与後の平均ホモシステイン濃度は14.5nmol/lで、投与前の平均31.9nmol/lより有意に低下した。また葉酸投与前に9例中7例に幻覚がみられたが、投与後4例に変化なく、3例に改善がみられた。悪化した例はなかった。MMSEは投与前24.4点、投与後は23.8点で、有意差はなかった。【結論】葉酸投与は、PDにおける血中ホモシステイン濃度を有意に低下させた。幻覚も7例中3例に改善がみられた。MMSEに有意差はなかったが、12か月後でも低下がなかったことを考えると、認知機能改善作用の可能性も考えられた。今後は多数の症例で、葉酸投与による認知機能や精神症状に対する効果の検討、および早期PD患者に対して、認知機能障害や精神症状出現の予防効果の検討を行う必要があると考えられた。

P-066-3

## パーキンソン病治療における八升豆の可能性について(L-DOPA薬物動態の検討)

<sup>1</sup>和歌山県立医科大学 神経内科、<sup>2</sup>医療法人社団友志会 花の舎病院○阪田麻友美<sup>1</sup>, 近藤智善<sup>2</sup>, 伊東秀文<sup>1</sup>

【目的】これまでに我々は、運動合併症のあるパーキンソン病(PD)患者数例において、八升豆の投与によりon時間が延長したことを報告した。しかし、八升豆の運動合併症に対する作用機序は明らかになっていない。今回、運動合併症のあるPD患者と正常ラットにおいて八升豆のL-DOPA薬物動態を検討し、薬理学的背景から八升豆の抗パーキンソン病作用について検討した。

【方法】臨床研究では、運動合併症のあるPD患者7例を対象とし、L-DOPA/DCI 100 mgおよび八升豆11 g単回投与のクロスオーバー試験を行った。投与前～投与後3時間までの運動症状(UPDRS part III, mAIMs)の評価、血漿L-DOPA・代謝産物の測定を行った。投与後3時間以降は症状日誌を用いて評価した。ラットを用いたin vivo試験では、正常SDラットの頸動脈に採血用カテーテルを挿入し、L-DOPA 15 mg/kgの経口ゾンデ投与群(n=3)と同量量のL-DOPAを含有する八升豆の経口ゾンデ投与群(n=3)にわけ、投与前～投与後10時間までの血漿L-DOPA・代謝産物の測定を行った。

【結果】臨床研究では、八升豆投与下でon時間の延長を認めたが、ジスキネジアには差はなかった。八升豆投与時で血漿L-DOPAおよび代謝産物のAUCは高値であるものの、AUCにおける3-OMD/L-DOPA比は低値であった。In vivo試験では、血漿L-DOPAのCmax・AUCが八升豆投与時で有意に高値を示した。血漿3-OMDは2群間で差はなく、AUCにおける3-OMD/L-DOPA比は八升豆投与時で低値であった。

【結論】八升豆にはL-DOPA以外の成分が末梢のCOMTおよびDDCといったL-DOPA代謝酵素を阻害する成分が含有されている可能性が示唆された。

P-066-4

## 取り下げ演題

P-066-5

## パーキンソン病患者認知機能へのトリヘキシフェニジルとアマタジンの影響

愛媛大学 薬物療法・神経内科

○岩城寛尚, 安藤利奈, 矢部勇人, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘

【目的】トリヘキシフェニジルとアマタジンの使用が、パーキンソン病患者の認知機能に及ぼす影響を検討する。【方法】当科受診中のパーキンソン病患者のうち、トリヘキシフェニジル使用中の患者18名(患者群1)について、MOCA及びMMSEを施行した。この患者群と年齢、性別をマッチさせる形で、アマタジン使用かつトリヘキシフェニジル非使用の患者群(患者群2)と、アマタジン、トリヘキシフェニジルのいずれも使用していない患者群(患者群0)を用意し、同様に認知機能を検査した。患者群間の認知機能について一元配置分散分析を有意水準0.05で行った。【結果】患者群1におけるトリヘキシフェニジルの使用量は $3.9 \pm 0.4$  mg (Mean  $\pm$  SD) であり、年齢は $63.2 \pm 6.6$ 才 (Range[49.0-71.5])、Yahrは $2.3 \pm 0.8$ 、UPDRS part IIIは $21.9 \pm 9.4$ 、レボドパ使用量は $329 \pm 151$  mgであった。なお、患者群1のMMSEは24点以上であり、トリヘキシフェニジルは若く、認知機能の比較的高く保たれている症例に使用されていることがわかった。患者1の年齢、性別マッチ比較群である患者群0,2については、レボドパ使用量、UPDRS Part III、Hohn&Yahr重症度はいずれも同様で有意差はなかった。MMSEは患者群0, 1, 2について、それぞれ $27.9 \pm 2.5$ ,  $27.6 \pm 2.0$ ,  $28.1 \pm 2.2$ であった。また、MOCAについては、同様に、 $23.1 \pm 4.4$ ,  $22.6 \pm 4.0$ ,  $23.5 \pm 3.6$ であった。認知機能検査の点数はトリヘキシフェニジル使用中の患者群は比較的低く、アマタジン使用中の患者は比較的高かったが、差はわずかであり、有意でなかった。ただし、個別にみると、トリヘキシフェニジル高用量使用中でMOCAが低得点の症例もあった。【結論】トリヘキシフェニジルやアマタジンの使用は、患者の認知機能と関連は無かった。しかし、これは臨床医の症例選択の結果であり、使用患者においては適宜認知機能評価を行うことが大切である。

P-067-1

## STN-DBSを施行した行動障害を伴うパーキンソン病患者の長期予後

1岡山旭東病院 神経内科, 2岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経外科

3倉敷平成病院 神経内科

○柏原健一<sup>1</sup>, 濱口敏和<sup>1</sup>, 上利 崇<sup>2</sup>, 高尾芳樹<sup>3</sup>

## 【目的】

パーキンソン病(PD)患者はドパミン補充療法により衝動制御障害(ICD)やドパミン調節異常症候群(DDS)などの行動障害を生じる事がある。治療には薬物の減量、変更が有効であるが、PD症状が悪化し、患者のQOLを損なう結果となる。視床下核-深部脳刺激術(STN-DBS)はPDの運動合併症を減じ、原因薬の減量、中止を容易にする。一方で、DBSがかえって行動障害を悪化させる例も報告されている。本研究ではPD患者の行動障害に対するSTN-DBSの長期効果を検討した。

## 【方法】

STN-DBSを施行したPD患者のうち、術前に行動障害を呈した5症例につき、術後5年後の長期効果を調べた。

## 【結果】

対象5例はいずれも男性で、STN-DBS施行時の年齢 $\pm$ SDは $56.6 \pm 6.1$ 歳、罹病期間は $8.8 \pm 4.0$ 年、MMSEスコアは $28.8 \pm 1.8$ であった。いずれもウェアリングオフを伴い、ヤール重症度はオン時に全例が3度、オフ時は4度が3例、5度が2例であった。行動障害は3例がDDS、2例がICDであった。ICDの内訳は、1例が性欲亢進と過食、他の1例は病的賭博、性欲亢進、過食である。術後3ヶ月時点では行動障害はいずれも改善、ウェアリングオフは消失し、ヤール2度が1例、3度が4例であった。行動障害は4例で消失し、ICDを呈する1例で性欲亢進が持続した。

5年後の状態であるが、運動機能は例(ヤール3度)を除き悪化し、ウェアリングオフも再燃した。オン時のヤール重症度は3度3例、4度1例であった。オフ時には1例がヤール4度、3例がヤール5度を示した。認知機能であるが、MMSEは2例が正常、2例が24-27の境界域、1例は22点と認知症域であった。行動障害であるが、DBS施行3ヶ月後と同様の改善状態が持続していた。ただし、DDSを呈した1例では、以前からみられた衝動性がより顕著となっている。

## 【結論】

STN-DBSのDDS、ICD改善効果は5年後も持続すると考えられる。

P-067-2

## 視床下核深部刺激療法はパーキンソン病の便秘および大腸の運動異常を改善しうる

1獨協医科大学 排泄機能センター, 2獨協医科大学 神経内科, 3千葉大学 医学部 神経内科, 4千葉大学 医学部 消化器内科, 5千葉大学 医学部 脳神経外科, 6獨協医科大学 脳神経外科, 7千葉大学 医学部 泌尿器科, 8東邦大学医療センター 佐倉病院 神経内科

○内山智之<sup>1,2,3</sup>, 山本達也<sup>3</sup>, 新井英二<sup>4</sup>, 新井誠人<sup>4</sup>, 樋口佳則<sup>5</sup>, 渡邊由佳<sup>2</sup>, 橋本謙一<sup>2</sup>, 門脇太郎<sup>2</sup>, 新郷哲郎<sup>6</sup>, 柴田千晴<sup>1</sup>, 加賀勘家<sup>1,7</sup>, 山西友典<sup>1</sup>, 柿原隆次<sup>8</sup>, 桑原 聡<sup>3</sup>, 平田幸一<sup>2</sup>

【目的】視床下核深部刺激療法(STN-DBS)が、パーキンソン病(PD)の運動症状のほか、いくつかの非運動症状を改善するとの報告が最近散見される。PDでは便秘、腹部膨満など大腸・直腸運動の機能障害をきたすが、STN-DBSのそれらに対する効果は不明である。今回、このことを観察しえたので報告する。【対象】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、放射線不透透マーカーを用いた大腸通過時間の測定法を用いて観察した。【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 $55.1 \pm 29.4$ 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 $44.9 \pm 33.8$ 時間と減少していた。【結論】STN-DBSはPDの大腸・直腸運動の機能障害を改善しようと考えられる。

P-067-3

パーキンソン病に対する深部脳刺激療法  
～術前apathy scaleと術後QOLの関連性～

1福岡大学医学部 神経内科, 2福岡大学医学部 脳神経外科

○樋口正晃<sup>1</sup>, 深江治郎<sup>1</sup>, 柳本祥三郎<sup>1</sup>, 三嶋崇靖<sup>1</sup>, 津川 潤<sup>1</sup>, 森下登史<sup>2</sup>, 安部 洋<sup>2</sup>, 井上 亨<sup>2</sup>, 坪井義夫<sup>1</sup>

【目的】パーキンソン病(PD)に対する視床下核深部脳刺激療法(STN-DBS)施行前のapathy scale(AS)と術後のQuality of life(QOL)の関連について検討する。

【方法】STN-DBSの適応条件を満たし、術前にapathyを呈していない25例のPDを対象とした。臨床評価項目としてUnified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS) part III, part IV, Parkinson's disease quality of life questionnaire(PDQ-39), Self-Rating Depression Scale(SDS), L-dopa Equivalent Daily Dose(LEDD), apathy scale(AS)を用いて、術前と術後1ヶ月、12ヶ月において評価を行った。

【結果】本研究では、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。術後6名がapathyを呈した。多変量回帰分析を行った結果、術前が高いASは術後のapathy発症の危険因子であり( $p=0.032$ )、術後のQOL改善を阻害する因子であった( $p=0.036$ )。

【結論】本研究結果から、STN-DBS前が高いASは、術後apathy発症の危険因子であり、術後のQOL改善を阻害する因子であることが示唆された。DBS治療によるQOL改善のためには、術前の非運動症状を含めた患者全体の注意深い評価、介入が必要であると考えられた。

P-067-4

## パーキンソン病における脳深部刺激療法後の脳血流、糖代謝と認知・心理学的評価の変化

1北海道大学 神経内科, 2北海道大学 脳神経外科, 3北海道大学 精神神経科, 4北海道大学 核医学診療科

○加納崇裕<sup>1</sup>, 佐藤智香<sup>1</sup>, 長沼亮滋<sup>1</sup>, 高橋育子<sup>1</sup>, 松島理明<sup>1</sup>, 中野史人<sup>1</sup>, 佐藤和則<sup>1</sup>, 廣谷 真<sup>1</sup>, 矢部一郎<sup>1</sup>, 北川まゆみ<sup>1</sup>, 井上 猛<sup>3</sup>, 志賀 哲<sup>4</sup>, 笹森 徹<sup>2</sup>, 関 俊隆<sup>2</sup>, 寶金清博<sup>2</sup>, 佐々木秀直<sup>1</sup>

【背景と目的】脳深部刺激療法(Deep Brain Stimulation: DBS)はパーキンソン病治療の1つの選択肢として確立している。しかし、認知機能の低下や自殺率の上昇など非運動症状の出現がDBS治療の負の側面として指摘されている。当院ではDBS前後において運動症状だけではなく非運動症状を詳細に評価する体制をとっている。そこで我々は、DBSを施行したパーキンソン病患者の機能画像化と非運動症状について検討した。【対象と方法】平成25年10月より平成26年12月までに当院で視床下核DBSを施行したパーキンソン病4例を対象に<sup>123</sup>I-IMP-SPECT, <sup>18</sup>F-FDG-PETおよび認知・心理学的検査結果の変化を術前、術後において検討した。【結果】全ての症例で運動症状の良好な改善効果を認めた。非運動症状については、認知機能低下を来した症例はなかったが、1例において不安項目の上昇、食欲増進による体重増加を認めた。脳機能画像では、先の症例で右前頭葉、側頭葉の血流低下と、前頭葉の糖代謝低下を認めた以外に変化を認めなかった。【考察】更なる症例の蓄積がまだ必要な段階ではあるが、4例中1例において術後に新たな非運動症状を認めた。この非運動症状は通常の認知機能検査などでは検出できない軽微なものであった。DBS後パーキンソン病患者が快適な療養生活を過ごすために、機能画像や詳細な心理検査を継続して行い、非運動症状の出現時には適宜支援する必要がある。

P-067-5

## 愛媛県における脳深部刺激療法(DBS)の現状と特徴について

1愛媛大学病院 薬物療法・神経内科, 2済生会松山病院 脳神経外科, 3済生会松山病院 神経内科

○矢部勇人<sup>1,3</sup>, 田中寿知<sup>2</sup>, 安藤利奈<sup>1</sup>, 岩城寛尚<sup>1</sup>, 辻井智明<sup>3</sup>, 西川典子<sup>1</sup>, 永井将弘<sup>1</sup>, 野元正弘<sup>1</sup>

【はじめに】愛媛県においては、長らく定期的にDBSを施行する病院はなく、多くは県外に委託している状態であり、術後の十分なfollow upが困難なこともあり、実施しにくい状況であった。しかし、2012年12月より当院にて手術が施行可能となった。これまで神経内科と脳神経外科が連携し、14例のパーキンソン病患者に手術を施行したため、その成績についてまとめ、考察する。【症例】年齢は54歳から69歳、罹病期間は4年から21年であった。術前HY分類はONで2.5、Offで3.5、UPDRS Part IIIはONで16-59、Offで32-77であった。【結果】最初の1例を除き完全埋設型パルスジェネレーター(IPG)にはactiva型を留置。ターゲットは全例、視床下核(STN)とし、電極の先端がSTN下端になるように留置した。術後フォロー期間は3ヶ月-24ヶ月。術後HY分類はONで2.5、Offで2.5。UPDRS Part IIIはONで4-43、Offで4-47であった。経過は短いものOff症状を中心に経過は良好であった。手術に関連した合併症は見られなかった。【考察】当院では術中神経内科医が立ち会いmicroelectrode recording等を行う。症例に応じmicro-lesioning effectや試験刺激の効果を判定し、脳神経外科医と共に電極留置位置や留置電極の種類を検討する。術後の刺激においては副作用や効果を見ながらinterleaving stimulation等も考慮することでより効率的な刺激範囲を模索する。これらの結果、良好な転機につながっている可能性がある。

P-067-6

## パーキンソン病の姿勢反射障害に対する直流前庭電気刺激の効果

<sup>1</sup>奈良県立医科大学病棟 神経内科, <sup>2</sup>畿央大学大学院健康科学研究科  
 ○形岡博史<sup>1</sup>, 岡田洋平<sup>2</sup>, 桐山敬生<sup>1</sup>, 喜多頼広<sup>2</sup>, 中村潤二<sup>2</sup>, 寺嶋万里<sup>1</sup>,  
 小林恭代<sup>1</sup>, 杉江和馬<sup>1</sup>, 降矢芳子<sup>1</sup>, 森岡 周<sup>2</sup>, 庄本康治<sup>2</sup>, 上野 聡<sup>1</sup>

【目的】パーキンソン病(PD)は姿勢反射障害(postural instability)を示すと転倒の危険が増す。しかし、その姿勢反射障害を軽減しうる薬物治療は少なく、その治療に難渋する。最近、PD患者で前庭機能の異常が指摘され、その前庭器官に電気刺激を行うと姿勢や体軸症状が改善することが報告された。我々は、直流前庭電気刺激(Galvanic Vestibular Stimulation: GVS)がPDの姿勢反射障害にも効果を示すことを仮説し、sham刺激を用いた無作為比較対照試験により、その効果を検証した。

【方法】対象は2008年改訂版UPDRS part 3の項目12(姿勢の安定性)で3点以上の姿勢反射障害を示すPD5例(前屈2例, 側屈姿勢異常3例)。GVSの電極配置は、前屈姿勢異常群に対しては後方姿勢偏位を、側屈姿勢異常群に対し傾斜側と反対側への姿勢偏位を誘導する方法を採用し、GVSを20分間刺激した。Sham刺激(20分)はGVS実施時と同一の電極配置とし、GVS実施時と同一の強度まで約10秒かけて強度を上昇させ、その後1秒かけて強度を0mAまで低下させた。本刺激とsham刺激の間隔は1週間とし、両刺激は無作為に割り当てた。二重盲検法を用いビデオ撮影も行い、刺激前後の姿勢反射障害を2008年改訂版UPDRS part 3の項目12(姿勢の安定性)で評価した。2台のデジタルビデオカメラで60秒間撮影し1秒毎の静止画像へ変換し、60枚の静止画から平均体幹屈曲、側屈角度を算出した。

【結果】刺激後3例でUPDRS part 3の項目12が、3から0点(前屈1例, 側屈姿勢異常1例)に、3から1点(側屈姿勢異常1例)に改善した。他の2例(前屈1例, 側屈姿勢異常1例)は、項目12のスコアに変化はなかった。姿勢角度は、姿勢反射障害に改善を示した2例と示さなかった2例で刺激後僅かに低下した。

【結論】直流前庭電気刺激がPDの姿勢反射障害に有効かもしれない。

P-068-1

## QPSを用いたパーキンソン病患者におけるL-DOPAによる大脳皮質可塑性変化の検討

<sup>1</sup>東京大学大学院 神経内科, <sup>2</sup>北里大学医学部 神経内科学, <sup>3</sup>福島県立医科大学 神経内科  
 ○田中 信行<sup>1</sup>, 堤 涼介<sup>1,2</sup>, 清水崇宏<sup>1</sup>, 寺田さとみ<sup>1</sup>, 濱田 雅<sup>1</sup>, 寺尾安生<sup>1</sup>,  
 宇川義一<sup>3</sup>, 花島律子<sup>1,2</sup>

## 【目的】

4連発経頭蓋反復磁気刺激(QPS)を用いて、パーキンソン病患者においてL-DOPA内服の有無による大脳皮質の可塑性変化と臨床症状の関連を調べる

## 【方法】

対象はL-DOPA単剤にて治療を行っている早期のパーキンソン病患者8人(男性6名, 女性2名; 平均68.0±3.9歳, 平均罹病期間28年)。内服薬は12時間以上中止したOFF状態と、内服から2時間以内のON状態においてQPSによる可塑性変化と臨床症状を比較した。それぞれの試験日にはUPDRSIIIにて運動症状の評価を行う。右第一背側骨間筋(FDI)のMEPの安静時および収縮時間閾値 (resting/active motor threshold; RMT/AMT)を確認し、MEP振幅は約0.5mVになるように刺激強度を設定した。QPSは刺激間隔を5msとした4発の磁気刺激を5sec/30分間左運動野に与えた。MEP振幅をQPS直後から60分後まで測定を行い、ONとOFFでのMEP振幅の変化を臨床症状の相関について検討した。

## 【結果】

OFFではQPS後のLTP様変化は消失し、L-DOPA内服によるONではLTP様変化の回復を認めた。ON、OFFそれぞれのMEP変化率とUPDRSIIIのスコアには有意な相関を認めなかったが、ONとOFFでのMEP変化率の差とUPDRSIIIスコアの改善点数の間には有意な相関を認めた(p=0.030, r=0.76)。

## 【結論】

パーキンソン病患者においては早期からLTP効果の低下がみられ、それがL-DOPAによる治療にて改善がみられた。またQPSにより、L-DOPAの治療効果を客観的に評価できる可能性がある。

P-068-2

## パーキンソン病患者の注視範囲狭小化に対するDeep Brain Stimulationの影響

<sup>1</sup>東京大学大学院医学系研究科 神経内科, <sup>2</sup>順天堂大学医学部 神経内科  
 ○徳重真一<sup>1</sup>, 寺尾安生<sup>1</sup>, 松田俊一<sup>1</sup>, 大山彦光<sup>2</sup>, 下 泰司<sup>2</sup>, 服部信孝<sup>2</sup>,  
 辻 省次<sup>1</sup>

【目的】パーキンソン病 (PD) ではsaccade振幅が小さくなり図形の注視範囲が狭くなる。Deep Brain Stimulation(DBS)は、基底核間接路に作用し運動機能を改善させると共に、眼球運動に関わる上丘の機能を改善させると報告されている。DBSの作用機序を明らかにするため、saccade振幅過小や注視範囲狭小化がDBSで改善するかを検討した。

【方法】対象はDBS治療中のPD患者14名。63.1±8.8歳 (mean±SD), UPDRS-III 17.4±8.1点。画面に図形を10秒間提示し記憶させ、提示が終わったら記憶を頼りに紙に同じ図形を描かせるタスクを行った。図形提示中の被験者の眼球運動をビデオ式アイトラッキング装置 (Eyelink1000®) で記録。提示図形は、5枚の線画のセット (セット1) と、同数の類似画像から成るセット (セット2) を用意し、両方の図形セットを使用した。14名中7名はまずDBS ONの状態 でセット1の課題を行ってからDBSをOFFにしてセット2を行い、残りの7名はDBS ONの状態 でセット2を行ってからDBSをOFFにしてセット1を行った。対応する図形の組について、DBS ON時とOFF時で各被験者の注視面積、saccadeの振幅・回数をpaired t-testで比較した。

【結果】saccade振幅はDBS ON時(3.34±1.30°)がOFF時(2.91±0.99°)より有意に大きかった(p<0.01)が、saccade回数はON時(224±63回)、OFF時(243±62回)で有意差なく(p=0.10)、画面に対する注視面積の割合もON時(6.0±4.6%)、OFF時(5.2±3.5%)で有意差なく(p=0.20)。DBSはsaccade振幅を改善させたが、注視面積の狭小化は改善しなかった。PDにおける注視範囲の狭小化はsaccadeの振幅過小に依存することが知られるが、視覚的注意が及ぶ範囲の大きさや、図形を記憶する際の眼球運動のstrategyなど他の要因にも左右される可能性があり、DBSはこれらに影響を与えないために、注視面積が拡大しなかった可能性がある。

【結論】PDのsaccade振幅過小はDBSで改善するが、注視面積の狭小化は改善しない。

P-068-3

## 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発声障害と喉頭機能異常の検討

<sup>1</sup>名古屋大学医学部神経内科, <sup>2</sup>名古屋大学医学部耳鼻咽喉科, <sup>3</sup>名古屋大学医学部脳神経外科

○坪井 崇<sup>1</sup>, 渡辺宏久<sup>1</sup>, 田中康博<sup>1</sup>, 大嶽れい子<sup>1</sup>, 原 一洋<sup>1</sup>, 米山典孝<sup>1</sup>,  
 伊藤瑞規<sup>1</sup>, 藤本保志<sup>2</sup>, 梶田泰一<sup>3</sup>, 祖父江元<sup>1</sup>

【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効性は確立されている。一方、STN-DBS後に発声障害が出現もしくは悪化する例があり、患者のQOL低下要因となり得るが、その病態は未だ完全には解明されていない。本研究ではSTN-DBS後の発声障害と関連する喉頭レベルでの病態を明らかにするために、音声の評価と合わせて喉頭内視鏡検査を行った。【方法】対象は当院脳神経外科で両側STN-DBSを施行されたPD患者20例と手術を受けていないPDコントロール群19例である。発声機能としてGRABS尺度、声のハンディキャップ指数を評価し、喉頭内視鏡による喉頭所見の観察を行った。同意の得られた症例ではDBS on/off時の評価を合わせて行った。

【結果】喉頭観察における特徴的な所見として、声門閉鎖不全、喉頭過剰収縮を認めた。声門閉鎖不全はDBS群とPDコントロール群のいずれにも共通して認められた。高度な喉頭過剰収縮はDBS群のみ認められた。気息性嘔声は声帯閉鎖不全(0.476)と、努力性嘔声は喉頭筋群の過剰収縮(0.468)と相関していた(Spearmanの順位相関係数)。【結論】STN-DBS後のPD患者の発声障害はPD固有の発声障害とDBSの影響を反映していると考えられ、特に喉頭過剰収縮はSTN-DBS後の症例に特徴的な努力性嘔声との相関が確認された。

P-068-4

## パーキンソン病患者の、視床下核脳深部刺激療法後の臨床経過と体重変化との関係

<sup>1</sup>西新潟中央病院 神経内科, <sup>2</sup>西新潟中央病院 脳神経外科

○長谷川有香<sup>1</sup>, 黒羽泰子<sup>1</sup>, 谷 卓<sup>1</sup>, 松原奈絵<sup>1</sup>, 園田真樹<sup>2</sup>, 伊藤陽祐<sup>2</sup>,  
 白水洋史<sup>2</sup>, 増田 浩<sup>2</sup>, 亀山茂樹<sup>2</sup>, 小池亮子<sup>1</sup>

【目的】パーキンソン病患者の非運動症状の一つに体重減少がある。視床下核脳深部刺激療法(STN-DBS)は運動症状や運動合併症に有効だが、術後に体重増加を来す。STN-DBS後の、体重変化と臨床経過との関連につき検討する。【方法】対象は両側STN-DBSを受けたPD患者31例(男:女=15:16, 平均発症年齢48歳, 手術時年齢57歳)。術前と術後3カ月, 1年後, 5年後までの、体重変化、臨床経過、L-dopa投与量を評価した。運動機能をUPDRSIIIで、ジスキネジアの程度をUPDRSIV(32+33)で評価し、嚥下障害と認知機能低下の有無も検討した。

【結果】術前(31)の平均は、BMI22.3, UPDRSIII(on)/off/7/IV(32+33)/L-dopa量450mg。術後3カ月(n=30)は平均UPDRSIII(on)/off/4/7/IV(32+33)/L-dopa量237mg。術後1年(n=18)はUPDRSIII(on)/off/6/8/L-dopa量248mg/2年(n=21)はUPDRSIII(on)/off/10/13/L-dopa量274mg/3年(n=16)はUPDRSIII(on)/off/9/11/L-dopa量261mg/4年(n=10)はUPDRSIII(on)/off/10/13/L-dopa量301mg/5年(n=10)はUPDRSIII(on)/off/15/17/L-dopa量367mgだった。術後運動症状と合併症が改善したが、5年後には運動機能が術前程度に戻る傾向がみられた。術前と比較した平均体重変化率は、術後1年は+7.5%, 2年+9.1%, 3年+8.1%, 4年+8.2%, 5年+3.6%。体重は術後2年までは顕著に増加し、3~4年後は維持、5年後には減少に転じるもの術前より多く維持された。3カ月後の体重増加はジスキネジアの軽減と相関した(P=0.003)。認知機能は術後5年後ではHDS-R24/FAB11と低下した。術後5年以降に発声・構音障害や嚥下障害のため言語聴覚療法を行うのは10例中7例。嚥下障害が高度な2例に経管栄養が導入され、いずれも導入前の体重減少が高度だった。【結論】STN-DBS後早期から体重は増加するが5年後には減少に転じ、運動症状は術前程度に戻る傾向となり、認知機能低下や嚥下障害もみられる。術後の体重減少は、運動機能低下以外の問題点を示唆する徴候として留意すべきである。

P-068-5

## パーキンソン病に対する脳深部刺激療法 手術を行わなかった症例について

<sup>1</sup>横浜市立大学市民総合医療センター 神経内科, <sup>2</sup>横浜市立大学市民総合医療センター 脳神経外科, <sup>3</sup>横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学  
 ○岸田日帯<sup>1</sup>, 木村活生<sup>1</sup>, 古宮裕泰<sup>1</sup>, 小泉寛之<sup>1</sup>, 濱田幸一<sup>2</sup>, 川崎 隆<sup>2</sup>,  
 上田直久<sup>1</sup>, 田中章景<sup>3</sup>

【背景】パーキンソン病 (PD) に対する脳深部刺激療法 (DBS) は、我が国でも2000年に保険適応となっており、PDの標準的治療として認知されるようになっていく。当院では神経内科・脳神経外科が連携してDBSを行っており、神経内科医は適応の判断、術中の電極留置部位の評価、術後刺激調整などに関与している。県下よりDBS目的での多くのPD患者の紹介を受けるが、本検討では手術に至らなかった症例の背景を明らかにする。【対象】2011年4月から2014年11月までにDBS適応を判断するため入院または複数回の専門外来通院をした患者は28例で、そのうち17例に対してDBS手術を施行した。標的部位は、視床下核 (STN) 13例, 淡蒼球内節 (Gpi) 3例, 視床内側核 (Vim) 1例であった。一方、11例に対しては手術を行わなかった。【結果】手術を施行しなかった11例の背景として、1例は運動合併症がなく軽症で適応外と判断した。一方、残り10例は運動合併症を有し、適応ありと初診時には判断していた。6例は、DBSの利点・欠点を説明したところ結局本人が手術を希望しなかった。そのうち2例は入院による薬剤調節の結果、運動合併症が改善したためであった。3例では幻覚・妄想、衝動制御障害などの精神症状のために手術困難と判断した。当院入院中に精神症状が顕在化した例もあった。もう1例は術前に悪性腫瘍が発見され手術が中止された。【考察】非パーキンソン病患者や高齢でDBS手術適応外となる患者はいなかった。本検討から、初診時に適応ありと判断した例においても、最終適応を決定するための術前精査入院の重要性が再確認された。入院中には運動障害の日内変動、精神症状、認知機能、薬剤調節の効果などの評価を行うことができる。一方で、手術率を向上させる背景としては、若年発症を含め、精神症状や認知機能低下を起す前回の早期の症例に対するDBS治療の検討が重要と考えられる。

P-069-1

## 脊髄小脳変性症6型, 31型とその合併症例を有する家系の追跡調査

<sup>1</sup>山鹿中央病院 神経内科, <sup>2</sup>東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学, <sup>3</sup>国立精神神経医療研究センター, <sup>4</sup>熊本大学大学院生命科学部先端生命医療科学部門脳神経科学講座神経内科学分野  
○大森博之<sup>1</sup>, 原 暁生<sup>1</sup>, 石川欽也<sup>2</sup>, 水澤英洋<sup>3</sup>, 安東由喜雄<sup>4</sup>

【目的】第53回大会において、常染色体優性型の純粋小脳型失調を呈する家系の報告を行った。遺伝子診断の結果、家系内に脊髄小脳変性症6型, 31型, 6型と31型合併例が存在した。同胞3名は遺伝子検査では6型1名, 6型と31型合併例2例であり、性別が同一で、就学、就業、婚姻や出産など環境要因が類似し、発症年齢がほぼ50歳時で、ふらつきとめまい感を初発症状としており、型の違いによる臨床症状の差が判別しやすいのではないかと考えられた。また、従兄弟が31型であり、57歳時構音障害から発症した。初診から4年間の記録を報告した。なお、遺伝子検査は東京医科歯科大学倫理委員会において審査・承認の上実施した。【方法】同世代4名について、神経学的所見、頭部MRI所見、SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia) で評価を行った。【結果】SARAの歩行、言語障害、指造り試験、指・鼻試験において、6, 31型合併の2名は6型より各スコアが高かった。31型は初診時より不明瞭言語、爆発性発語、運動失調性歩行が目立っており、4年の観察期間では歩行のスコアが高くなった。標準純音聴力検査では4例とも聴力低下を認めなかった。身体障害者福祉法に基づく体幹不自由は6型が5級、合併例が共に3級と認定された。【考察】罹病期間は6型が合併例より長く、合併例のSARAが高値であり、階段昇降や体操等の観察、日常生活の不自由さの訴え等、数値化は難しいが、重症度には差はあるとみている。経過観察中の4例の次世代が40歳台に達しており、今後症例が増えることで病態の相違が顕在化する可能性がある。6型はポリグルタミン病であり、31型は5塩基繰り返し配列が関わる機能獲得型RNA仮説で説明される遺伝性疾患である。現状では臨床、両型の相乗作用は明らかではないが、分子生物学的な解析も求められる。

P-069-2

## Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenayの一家系の臨床的検討

<sup>1</sup>京都博愛会病院 神経内科, <sup>2</sup>東京大学医学部 神経内科  
○大井長和<sup>1</sup>, 林 紗葵<sup>1</sup>, 市川弥生子<sup>2</sup>, 辻 省次<sup>2</sup>

(目的)新たな遺伝子変異によるautosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (以下、ARSACS)の臨床像を検討すること。(対象と方法)対象は小脳失調を示す姉妹の2症例。症例1は36歳女性、日本人、右利き、主訴は歩きにくい、小学校時代から走るのが遅く、歩行障害も出現して、以後進行性、33歳から階段の昇降が困難となった。家族歴は、姉に同様の症状。両親は他人同士。神経学的には、水平性平滑滑従運動の衝動性、ocular hypermetria、左右視方向性眼振、下方視時の下向き眼振、精神発達遅滞、両下肢の軽直、上下肢の遠位筋の筋力低下、上肢DTRs低下、PTRs亢進とATRs低下、Babinski反射+/+, 両側の凹足、両側の下肢遠位部の感覚低下、両側のdrop feet、自立歩行困難を認めた。症例2は症例1の姉で47歳女性、右利き、主訴は歩けない、3歳から尖足位、6歳からてんかん発作(二次性全般化を伴う焦点性運動発作)が20歳まで出現し、抗てんかん薬を服用、小学校から、歩行障害が出現し、34歳から車いすとなった。神経学的には、姉と類似所見を認めるが、より運動障害が重度で、歩行不可能。症例1の末梢血からDNA解析を施行した。(結果)家族歴から、常染色体劣性遺伝形式の小脳疾患と考えてFRDA, AOAI, AO2, AT, AVEDを除外し、ARSACSの可能性を疑ってDNA解析を施行したところ、SACS遺伝子のアレル1: p.G1175R変異(ミスセンス変異)、アレル2: p.Q4208X変異(ナンセンス変異)を示した。p.G1175R変異は新規変異であるが、もう一方のアレルにナンセンス変異を認めていることからARSACSと診断した。(結論)今回の変異は、従来の報告にないARSACSの変異であった。本症の臨床像は小脳失調による神経徴候に加えて、1例にてんかんの合併を認めた。てんかんは他疾患の合併の可能性あるいはこの変異にもともなう臨床徴候の可能性もあり、症例の集積による検討が必要である。

P-069-3

## 4例のSCA8の長期経過と1剖検症例の病理解析

<sup>1</sup>高知大学医学部神経内科, <sup>2</sup>NHO大牟田病院神経内科, <sup>3</sup>九州大学医学部神経病理  
○古谷博和<sup>1</sup>, 森田ゆかり<sup>1</sup>, 大崎康史<sup>1</sup>, 荒畑 創<sup>2</sup>, 渡邊暁博<sup>2</sup>, 笹ヶ迫直一<sup>2</sup>, 大八木保政<sup>2</sup>, 藤井直樹<sup>2</sup>, 前田教寿<sup>3</sup>, 岩城 徹<sup>3</sup>

【目的】6年以上経過観察しているSCA8(4症例)について臨床経過を調べ、うち1例について剖検病理所見を検討した。【対象】対象はSCA8(男2, 女2, 平均発症年齢39.5歳, 平均罹病期間21.0年)で、CTGリピート延長は123から197回。SCA2(1例), SCA3(2例), SCA6(3例), SCA31(1例), 分類不能の遺伝性SCA(UC-fSCA)(5例)を対照とした。ADLについては特定疾患申請書を参照した。【結果】SCA8は純粋小脳症状のみで、長期経過しても末梢神経障害、錐体路徴候などは脳挫傷を除いて認めなかった。UC-fSCAでは60%にミオクロススを認めたのに対してSCA8では全く認めず、歩行障害の進行もUC-fSCAより有意に遅かった。眼振は軽微だが、四肢失調より体幹失調が強い傾向が認められた。197回のCTGリピートを有する剖検症例では小脳萎縮は顕著で、プリキンエ細胞は殆ど認められず、下オリブ核と黒質の神経細胞の脱落も著明であった。【結論】SCA8は他のfSCAに比べて経過も長く予後も良いが、体幹失調が強い傾向があるので、骨折などを防ぐ事がADLを保つために重要であると考えられた。また黒質の神経細胞の脱落が著明であったが、パーキンソン症状は認めなかった。これは重篤な体幹失調のために軽微なパーキンソン症状がマスクされている可能性が考えられた。

P-069-4

## SCA31患者45症例における臨床徴候の検討

東京都立神経病院 脳神経内科  
○米原正樹, 川田明広, 藤 陽子, 長尾雅裕, 磯崎英治

【目的】SCA31は、pure cerebellar typeの常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症として知られている。しかし近年、小脳症状に加え、下肢ジストニアを呈したSCA31患者の報告例もある。そこで、当院で遺伝子診断されたSCA31患者において、小脳症状以外の臨床的特徴の有無について検討する。

【方法】2007年8月8日~2014年12月1日の間当院で遺伝子診断を行い、PLEKHG4遺伝子の1塩基置換(-16C>T)と、SCA31 locusにおいて挿入変異を認め、SCA31と診断した患者45名(男24名, 女21名)において、臨床徴候や経過、検査結果を調べ、比較検討を行った。

【結果】家族歴を有しない患者は5名あった。発症年齢は56.5±7.4歳で、初発症状は歩行障害がほとんどであった。進行は比較的緩徐であり、車椅子を使用するようになった患者は5名(11%)で、発症から4年~21年と症例によって大きな差が見られた。左右水平性注視方向性眼振を認めたのは13名(28%)であった。聴力低下を認めたのは8名(17%)であった。嚥下障害は軽度で、経管栄養を必要とした患者はいなかった。下肢振動覚低下は8名(17%)で認めた。固縮や安静時振戦などのパーキンソニズムを呈した患者は4名(9%)であった。頭部MRIは小脳上部の萎縮が目立ち、T2WIで小脳歯状核が低信号を呈することが多かった。心疾患の既往のない患者12名に対し、MIBG心筋シンチグラフィを施行し、そのうち3名の患者でH/M比が低下しており、その3名ともパーキンソニズムを呈していた。【結論】SCA31患者の中には純粋な小脳症状以外にも、パーキンソニズムを呈する症例やMIBG心筋シンチグラフィでH/M比が低下する症例が存在し、SCA31において多系統の神経系障害が存在する可能性が示唆された。

P-069-5

## 脊髄小脳変性症例における甲状腺自己抗体と小脳失調の重症度の検討

<sup>1</sup>東京医科歯科大学 脳神経病態学, <sup>2</sup>独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター  
○銭谷怜史<sup>1</sup>, 三條伸夫<sup>1</sup>, 石川欽也<sup>1</sup>, 桑原宏哉<sup>1</sup>, 水澤英洋<sup>2</sup>, 横田隆徳<sup>1</sup>

【目的】

甲状腺機能低下症の多くは橋本病と考えられており、小脳失調を伴う症例ではホルモン補充療法によって症状が軽快する。一方、免疫介在性小脳失調症はステロイド・パルスなど免疫療法によって症状が軽快する症例が報告されており、小脳失調型橋本病やGAD抗体関連小脳失調等が知られている。今回、我々は脊髄小脳変性症(SCA)症例における小脳失調に対する甲状腺自己抗体の影響を明らかにする目的で、甲状腺自己抗体と小脳失調の重症度について検討した。

【方法】

当院入院、あるいは通院中で、遺伝子診断で診断が確定しているSCA6型とSCA31型の症例の臨床症状、甲状腺ホルモン、甲状腺自己抗体の有無、頭部MRI画像を評価した。

【結果】

SCA6症例8例とSCA31症例10例で検討を行った。全例で甲状腺機能異常は認められなかった。甲状腺自己抗体はSCA6症例5例、SCA31症例3例で陽性であった。全体では18例中8例(44%)で甲状腺自己抗体陽性であった。甲状腺自己抗体陽性の8例中1例は、症状進行が早く甲状腺自己抗体が陽性であったため、免疫療法を行ったところ、小脳失調に改善を認めたため自己免疫性小脳失調症の合併と診断した。本例を除外して解析したが甲状腺自己抗体陽性群と陰性群は罹患年数で有意差はなかったが、SARAスコアでは甲状腺自己抗体陽性群の方が陰性群よりも高得点であった。頭部MRIでは甲状腺自己抗体陽性群と陰性群で小脳萎縮の程度に明らかな差は認められなかった。

【考察・結論】

大規模疫学研究では健常者のおよそ18%で甲状腺自己抗体が陽性になると報告されており、本研究では陽性率が高かった。また甲状腺自己抗体陽性群で小脳症状がより強かった。甲状腺自己抗体は自己免疫性小脳失調症のマーカーであるだけでなく、小脳失調の重症度のマーカーになっている可能性が今後さらに多数の症例で検討する必要があると思われる。

P-070-1

## 脊髄小脳失調症患者におけるhot cross bun signの検討

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)  
○東 美和, 尾崎 心, 曾我一将, 佐藤 望, 石川欽也, 横田隆徳

【目的】hot cross bun sign (HCBS)とpontine midline linear hyperintensity (PMH)は、橋横走線維変性を反映する多系統萎縮症に特徴的な頭部MRI所見とされているが、脊髄小脳失調症(SCA)でも認める場合があることが近年指摘されている。当施設のSCA患者でのHCBSおよびPMHについて検討する。【方法】2006年から2014年までに当施設を受診したSCA患者97例(SCA1:3例, SCA2:5例, MJD:33例, SCA6:27例, SCA31:26例, DRPLA:3例)の頭部MRI所見より、HCBSもしくはPMHの存在する頻度を調べた。HCBS・PMHの存在と年齢、罹患年数、リピート長との相関関係を検討した。【結果】SCA患者全体では、HCBSは8.2%、PMHは24.7%に存在した。SCA subtypeによりHCBSもしくはPMHを有する率は異なっており、SCA1でHCBS 33.3%・PMH 66.7%、SCA2でHCBS 60%・PMH 40%、MJDでHCBS 6%・PMH 57.6%、DRPLAでHCBS 66.7%と比較的高頻度で存在したのに対し、SCA6患者では1例(3.7%)でPMHが存在したのみで、SCA31患者ではほとんど認めなかった。HCBS群、PMH群、陰性群で年齢、罹患年数に有意差は認めなかった。MJDにおいてCAGリピート長とHCBS・PMHの存在に明らかな相関は見られなかった。【考察】小脳失調症患者の頭部MRIでHCBSやPMHを認めた際、SCAの可能性を考慮する必要がある。この画像所見は、錐体外路症状など小脳失調以外の神経症状を有するSCA1, SCA2, MJD, DRPLAで見られる一方、純粋小脳失調型であるSCA6, SCA31では極めて稀で、症候と矛盾しない所見と考える。

P-070-2

### 当院における脊髄小脳変性症(SCA)の遺伝子変異の頻度および病型毎の臨床症状

福岡大学病院 神経内科

○柳本祥三郎, 小林智則, 深江治郎, 坪井義夫

【目的】 遺伝性SCAの病型別頻度には国内でも地域差があることが知られている。当院(北部九州)患者におけるSCAの病型毎頻度や各病型の臨床特徴を調査し、日本各地の遺伝性SCAの特徴と比較する。【方法】 当院で遺伝子検査を施行したSCA症例において、それぞれの病型別頻度・初発症状・発症年齢・出身地・家族歴について検討した。【結果】 341例のスクリーニング中SCA遺伝子変異が確認できた症例は51例(12%)で、内訳はSCA1:1例、SCA2:1例、MJD:6例、SCA6:18例、SCA17:1例、SCA31:22例、DRPLA:3例であった。その臨床の詳細が得られた22例(MJD:1例、DRPLA:1例、SCA17:1例、SCA6:10例、SCA31:9例)を分析した。平均初発年齢はMJD:40歳、DRPLA:62歳、SCA6:平均59.1歳、SCA17:27歳、SCA31:平均52.6歳。初発症状はMJD:手指振戦、DRPLA:ふらつき、SCA6:ふらつき5例・歩行障害3例・構音障害1例・動揺視1例、SCA17:手指振戦、SCA31:構音障害4例・ふらつき4例・歩行障害1例、出身地はMJD:佐賀、DRPLA:福岡、SCA6:福岡4例・鹿児島・佐賀・熊本・長崎・東京・不明が各1例、SCA17:福岡、SCA31:福岡5例・不明4例、家族歴はMJD、SCA17:あり、SCA6:あり5例・なし2例・不明3例、SCA31:あり3例・なし1例・不明5例、DRPLAは不明であった。【結論】 当院では病型別頻度はMJDよりもSCA6や31が高い傾向にあった。発症年齢はいずれの病型においても過去の報告と類似し、初発症状はSCA6、SCA31ではほぼ全例が小脳性運動失調に起因する症状で発症した。出身地はいずれの病型においても福岡が多数を占めていた。家族歴は一部で不明なものも多く、家族歴が陰性でもSCAを否定できないことを示している。

P-070-3

### 当施設における脊髄小脳変性症の分子疫学の解明

(独)国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

○金井雅裕, 高橋祐二, 渡邊莊子, 村田美穂

【目的】 当施設の脊髄小脳変性症(SCD)の分子遺伝学的、臨床的特徴を明らかにする。【方法】 2004年5月から2014年10月までに遺伝性脊髄小脳変性症を疑った135例に対してSCA1,2,3,6,8,12,17,31, dentatorubral pallidolysian atrophy (DRPLA)の遺伝子解析を行った。さらに、発症年齢が30歳未満でかつ①末梢神経障害を伴う10例、②両親が血族婚の1例の計11例に対してAPTXの遺伝子解析を行った。【結果】 対象患者135例は男性71例、女性64例、平均発症年齢43.6歳(0.83歳)であった。遺伝背景によりI群、複数世代に発症者が存在:61例、II群、同胞発症:13例(両親血族婚0例)、III群、家族歴はあるが詳細不明:2例、IV群、孤発例:59例(両親血族婚1例、皮質性小脳萎縮症[CCA]14例)に分類した。全体で遺伝子変異同定例は56例(41.5%)、SCA31が17例、Machado-Joseph Disease (MJD)/SCA3が13例、DRPLAが13例、SCA6が11例、SCA1が1例、SCA2が1例であった。遺伝背景による内訳は、I群44例(72.1%)、MJD/SCA3が13例、SCA31が13例、DRPLAが11例、SCA6が5例、SCA1が1例、SCA2が1例、II群7例(53.8%)、SCA6が4例、SCA31が3例、III群0例、IV群5例(8.5%)、SCA6が2例、DRPLAが2例、SCA31が1例であった。CCAの内、3例(21.4%)、SCA6が2例、SCA31が1例が遺伝性SCDであった。30歳未満に発症した症例は30例で、遺伝子診断確定例は8例(26.7%)、MJD/SCA3が3例、DRPLAが3例、SCA1が1例、SCA2が1例であった。APTXの遺伝子解析の結果は11例全て陰性であった。【結論】 CCAの内3例に遺伝性SCDが認められ、CCAにおいても遺伝子解析をする有用性があると考えられた。SCA6,SCA31が高発症であることなどが、家族歴が明らかではなかった原因と考えられる。30歳未満発症例では診断未確定が多く、常染色体劣性遺伝性SCD(AR-SCD)の網羅的な遺伝子診断体制を構築していくことが今後の課題である。

P-070-4

### Machado-Joseph病の診療状況と臨床経過

1医王病院 神経内科, 2医王病院 内科

○石田千穂<sup>1</sup>, 高橋和也<sup>1</sup>, 本崎裕子<sup>1</sup>, 池田篤平<sup>1</sup>, 池田芳久<sup>1</sup>, 田上敦郎<sup>2</sup>, 駒井清暢<sup>1</sup>

【目的】 Machado-Joseph病 (MJD/SCA3) は、わが国の遺伝性脊髄小脳変性症の中では最多であるが、富山県はその集積地の一つである。これらの地区を二次医療圏とする当院のMJD/SCA3診療状況と、患者の臨床経過について明らかにする。【方法】 対象は、連続する6年間に当院に診療歴のあるMJD/SCA3患者31家系41例(男/女=22/19)。診療録より後向きに、出身地、発症年齢、歩行不能時期、ベッド臥床時期、死亡時期、死亡原因等を調査し、歩行不能時期を年齢別に比較した。数値は平均±標準偏差で表記し、 $m \times n \chi^2$ 検定にて $p < 0.05$ を有意差ありとした。【結果】 出身地は富山県24家系、石川県4家系、その他2家系、不明1家系であった。発症年齢は、 $39.7 \pm 13.7$  (17~71) 歳で、10~29歳発症 (A群) 10例、30~49歳発症 (B群) 23例、50歳以上発症 (C群) 8例であった。発症からの経過年数は $15.9 \pm 7.5$  (1~34) 年、観察期間最終ADLは、歩行可能10例、車椅子 (歩行不能) 20例、ベッド臥床4例、死亡7例 (死亡時車椅子4例、ベッド臥床3例) であった。発症から歩行不能までは $13.2 \pm 5.1$  年で、発症10年後、A群44%, B群89%, C群63%で歩行可能であった (有意差なし)。ベッド臥床までは $19.1 \pm 6.2$  年、死亡までは $19.2 \pm 8.8$  年であった。死因は、II型呼吸不全2例、肺炎2例、腹部大動脈瘤破裂1例、敗血症1例、不明1例であり、ベッド臥床例のうち、1例はII型呼吸不全で人工呼吸器装着、2例で高炭酸ガス血症を認めた。【結論】 当院では、北陸でも比較的限られた地域で発症するMJD/SCA3患者を長期にわたり診療・経過観察してゆくことが可能であった。発症年齢、歩行不能時期等の臨床経過は、従来の報告とはほぼ合致し、若年発症例は車椅子までの期間が短い傾向を示した。死因は、合併症を除くと、II型呼吸不全が長期例の自然経過と推測された。

P-070-5

### DRPLAの睡眠時脳波の特徴

1名古屋医療センター 神経内科, 2安城更生病院 神経内科, 3中部大学 生命健康科学部

○小林 麗<sup>1</sup>, 若林由佳<sup>1</sup>, 岡田 久<sup>1</sup>, 奥田 聡<sup>1</sup>, 川上 治<sup>2</sup>, 古池保雄<sup>3</sup>

【目的】 歯状核亦核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) の脳波の特徴を検討する。【方法】 遺伝子検査で診断されたDRPLA5例について、臨床症状と脳波所見を診療録から調査する。【結果】 DRPLA5例は1組の親子 (母、息子) を含み、男性2例、女性3例、発症年齢は15~52歳であった。発症時の主要症状がミオクロヌス、てんかんであったミオクロヌスでてんかん型が3例、小脳失調、不随意運動が主体の非ミオクロヌスでてんかん型が2例であった。脳波記録の時期は発症から1-10年で、5例中4例で歩行障害、3例で認知機能障害が認められ、1例では自立歩行、社会生活が可能であった。脳波では2例で基礎活動の徐波化が認められ、4例で傾眠期から軽睡眠期にかけて高振幅δ波の群発が認められた。高振幅δ波とともに spindle様の中間速波が現れる場合もあったが、通常の睡眠深度に分類することは困難であった。ミオクロヌスでてんかん型の1例では polyspike and wave が認められた。初回の脳波で高振幅δ波が認められなかった1例はミオクロヌスでてんかん型で、5年後の脳波では傾眠期の高振幅δ波が認められるようになった。このほかにミオクロヌスでてんかん型の1例、非ミオクロヌスでてんかん型の1例でもそれぞれ5年後、8年後に脳波が記録されたが、ミオクロヌスでてんかん型の1例では徐波化の増悪が顕著であった。【考察・結論】 DRPLAの5例の脳波で傾眠、軽睡眠期に高振幅δ波の群発が認められる点が特徴的であった。社会生活が可能な症例でも同様の所見が認められることから比較的早期から現れる変化であると考えられ、経過とともに背景活動を含めた徐波化が進行すると推測された。

P-071-1

### 脊髄小脳変性症の臨床症候 (ICARS) とMRI小脳体積との関連

聖マリアンナ医科大学病院 神経内科

○原 大祐, 田中成明, 眞木二葉, 佐々木梨衣, 長谷川泰弘

【目的】 現在、脊髄小脳変性症(SCD)の根本的治療法は確立されていない、MRIの小脳体積の経時的変化は、予後予測の新たなbiomarkerとなる可能性があるが、これまで十分な検討はなされていない。今回我々は、頭部MRIによる小脳体積萎縮の推移を定量的に求め、運動失調の国際評価尺度である International Cooperative Ataxia Rating Scale (以下ICARS)との関連を検討した。【方法】 2004年1月~2013年4月までに当科に入院または通院中のSCD患者のうち、頭部MRI検査とICARS評価を行った86例(男性48例、女性38例)を対象とした。患者の内訳は、多系統萎縮症 (以下MSA) 34例、皮質性小脳萎縮症 (以下CCA) 18例、遺伝性脊髄小脳変性症 (以下SCA) 34例 (SCA6 13例、SCA3 7例、SCA2 3例、SCA1 3例、SCA31 2例、病型不明 6例) である。ラトクシステムエンジニアリング社製脳体積測定ソフトTRI/3D-VOLを用い、自動抽出された小脳組織面積とスライス厚から線形補間を行うことにより小脳体積を測定した。また、小脳体積を頭蓋前後径で除することで個体差を補正し、この値をvolume index (Vdx) として、ICARSとの相関を明らかにした。【結果】 全病型でのICARSとVdxは、 $ICARS \text{ 総点 } Y = -0.002X + 0.016$  (Spearman's  $R_o = -0.322, p = 0.000$ )、下位項目では $ICARS \text{ I } -0.36, p = 0.000$ ,  $ICARS \text{ II } -0.214, p = 0.003$ ,  $ICARS \text{ III } -0.136, p = 0.061$ ,  $ICARS \text{ IV } -0.174, p = 0.016$  であり、総点、下位項目のI、IIで相関がみられた。病型別相関では、MSAで相関係数0.632 ( $p = 0.000$ ) が高く、次いでSCA6では相関関数0.545 ( $p = 0.005$ ) であり、SCA (1,2,3,31,other)、CCAでは有意な相関はなかった。【結論】 SCD患者においてICARSの総点、下位項目のI、IIとVdxは相関した。またMSA、SCA6のICARS総点とVdxの相関が高かった。

P-071-2

### 脊髄小脳変性症における小脳体積: 評価法の信頼性および妥当性の検討

聖マリアンナ医科大学病院 神経内科

○眞木二葉, 原 大祐, 田中成明, 佐々木梨衣, 長谷川泰弘

【目的】 脊髄小脳変性症 (SCD) は希少疾患であり、分子遺伝学的背景の多様性により進行増悪のスピードがまちまちである。MRIによる小脳体積評価は予後予測のbiomarkerとなる可能性があるが、小脳体積は体格、年齢、性等によるばらつきが大きいため予後予測に適した指標とはなりえない。本研究の目的は、International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)の低下を予測しうる小脳体積の評価法、萎縮量の指標を明らかにすることにある。【方法】 非SCD群30例とSCD12例 (MSA: 3, CCA: 2, SCA1: 1, SCA3: 3, SCA6: 2, SCA病型不明: 1) を対象とした。頭部MRI T1矢状断のDICOM dataを用い、脳体積測定ソフトTRI/3D-VOL(RATOC Engineering)で自動抽出された小脳組織面積とスライス厚から線形補間を行って小脳体積を測定した。年齢、性、身長、体重、頭蓋前後径 (前交差と後交差を結んだ線を延長した線と頭蓋が交差した2点間の距離)、後頭蓋窩体積を測定しICARS予測の最適化が可能な指標を求めた。また求めた指標を3名の神経内科医が3回測定を行って、inter-rater variability, test-retest reliabilityを求めた。【結果】 測定におけるinter-rater variability, test-retest reliabilityは各々0.986, 0.988であった。非SCD群の小脳体積は年齢との相関は認められず、身長、体重、頭蓋前後径、後頭蓋窩体積と有意な相関がみられた。小脳体積は男性平均123.5ml、女性平均108.7mlと有意な性差が見られたが ( $p = 0.01$ ) 主に体格の違いによるものと考えられた。MRI画像の計測のみで補正可能な頭蓋前後径と後頭蓋窩体積を用いると性差は消失しSCD群ではこれら2因子で補正した小脳体積とICARS総点との相関係数は、各々 $-0.294 (p = 0.000)$ ,  $-0.298 (p = 0.000)$  であった。【結論】 体積測定ソフトを用いた小脳体積評価は一貫性、再現性に優れた信頼性が高くSCD患者のICARS予測上、頭蓋前後径で除した小脳の体積INDEXが優れているものと思われた。

P-071-3

## 脊髄小脳変性症の脳体積萎縮速度の比較

聖マリアンナ医科大学病院 神経内科  
○田中成明, 原 大祐, 眞木二葉, 佐々木梨衣, 長谷川泰弘

【目的】脊髄小脳変性症 (SCD) は希少疾患であるため症例数が少なく、分子遺伝学的背景の多様性により進行増悪のスピードもまちまちであり、感度特異度の高い進行予測biomarkerの開発が必要である。今回経時的に観察されたMRI画像の病型別解析を行い臨床所見との対比を試みた。【方法】対象は、International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) を経時的に評価し、2004年1月から2013年4月の間に2回以上頭部MRI (1.5テスラ, PHILIPS社) を施行し得た多系統萎縮症 (以下MSA) 29例 (MSA-C 26例, MSA-P 3例)、小脳皮質性萎縮症 (以下CCA) 17例、遺伝性脊髄小脳変性症 (以下SCA) 27例 (SCA1 4例, SCA2 3例, SCA3 5例, SCA6 7例, SCA6疑い 2例, SCA31 2例)、計73例 (男性33例, 女性40例) で、最長91か月、6回のfollow-upを行った。各MRI画像の小脳体積を、脳体積測定ソフトTRI/3D-VOL(RATOC Engineering)を用いて測定した。統計には小脳体積を頭蓋前後径で除したvolume index (Vdx) を用いVdxとICARSとの関連を病型別に検討した。また、2回のMRI間のVdxの差を観察期間で除した小脳萎縮速度 ( $\Delta$ Vdx/year)のICARS増悪および病型予測値について検討した。【結果】小脳萎縮速度とその後のICARSの増悪および病型との間に関連は見られなかった。初回検査で小脳萎縮が軽度 (Vdxの第三分位) の群では、各病型とも経時的に有意な小脳体積の萎縮ならびに、ICARS 総点の増加が観察された。【結論】初回診断時の小脳萎縮の程度により、その後の臨床経過は異なることが確認された。今後Vdxによる予後予測の可能性について更に検討する価値がある。

P-071-4

## 脊髄小脳変性症の構音症状と画像所見の検討

相模原病院 神経内科, 相模原病院 リハビリテーション科, 相模原病院 耳鼻咽喉科, かわしま神経内科クリニック  
○堀内恵美子<sup>1</sup>, 池山順子<sup>2</sup>, 牧野寛之<sup>3</sup>, 中村聖悟<sup>1</sup>, 横山照夫<sup>1</sup>, 川島乃里子<sup>4</sup>, 長谷川一子<sup>1</sup>

【目的】脊髄小脳変性症の構音障害を評価し画像所見との関連を検討する  
【対象・方法】脊髄小脳変性症患者 19例 (多系統萎縮症 (MSA) 6例, 皮質小脳変性症 (CCA) 3例, 脊髄小脳萎縮症1型 (SCA1) 2例, 脊髄小脳萎縮症3型 (SCA3) 7例, 脊髄小脳萎縮症8型 (SCA8) 1例) について失調症状をScale for the assessment and rating of ataxia 日本語版を用いて評価。構音障害に関して可能な症例は標準ディクレーション検査 (AMSD), 喉頭ファイバーで評価し、画像所見 (頭部MRI, 脳血流シンチグラム99mTc-ECD) と臨床症状との関連を検討した。【結果】平均年齢 (M±SD) はMSA群, CCA群, SCA1群, SCA3群, SCA8群の順に71.2±4.7歳, 67.5±6.3歳, 38.5±4.9歳, 50.2±11.4歳, 72歳, 平均罹病期間 (M±SD) は各々8±4.7年, 11.5±10.6年, 9年, 15.2±8.0年, 9年であった。全群で最多の初発症状はふらつきであり、構音障害は体幹失調の2~4年後に出現した。AMSD可能な症例 (MSA3群, SCA3群, LCCA2例, SCA81例) は平均年齢62歳, 平均罹病期間7.5年と罹病期間が短かったがLCCA群とSCA8で発症明瞭度、自然発声特徴で異常が強く、発声速度も遅かった。発声発語器検査では発声機能と鼻咽閉鎖、口腔構音機能下位項目の交互反復運動の速度の項目でLCCA群とSCA8症例での機能不全が認められた。SCA1 1例, SCA3 3例では若年発症でジストニアが強く、発症10年以内に失声の状態となった。これらは発症年齢が低く (27.5±9.3歳) 罹病期間も長く (18.2±9.0年)、脳血流シンチで前頭葉の血流低下が顕著であった。【結論】AMSDではLCCAやSCA8等、小脳変性が高度な疾患での障害が明確に検出され、MSAでは発症早期から失声となり呼吸の項目での機能不全がみられた。失声症例の前頭葉血流低下の原因としては小脳と前頭葉皮質の連絡路の変性の可能性が考えられた。脊髄小脳変性症の構音障害は疾患の罹患部位によって異なることが示唆された。

P-071-5

## The correlation of non-motor and motor dysfunction in spinocerebellar ataxia

北祐会神経内科病院 神経内科・リハビリ科, 北海道医療大学  
○武井麻子<sup>1</sup>, 田村 至<sup>2</sup>, 濱田晋輔<sup>1</sup>, 本間早苗<sup>1</sup>, 野中道夫<sup>1</sup>, 濱田啓子<sup>1</sup>, 森若文雄<sup>1</sup>, 田代邦雄<sup>1</sup>

[Objectives] We evaluated the correlation of non-motor and motor dysfunction in patients with hereditary spinocerebellar ataxia (SCA). [Methods] We evaluated quantitatively symptoms such as the non-motor (cognitive dysfunction and emotional dysfunction) and motor dysfunction (cerebellar ataxia, spasticity, and rigidity) of 4 patients with SCA1, 3 patients with SCA2, 13 patients of SCA3 and 3 patients with SCA6, and analyzed the correlation between these factors using Spearman's rank correlation. We estimated  $r > 0.5$  as correlated and  $r > 0.7$  as strongly correlated. [Results] Scales for the assessment and rating of ataxia (SARA) - Gait score correlated with Japan stroke scale depression and emotion (JSS-DE)-activity of daily life and TMT-A score. SARA-North-finger test score correlated with JSS-irritability score and ADAS-construction score. Ashworth score correlated with JSS-irritability score. [Conclusion] These results suggest three systems correlation between (ataxic gait, executive function and activity), (limb ataxia, visual construction, and irritability), and (anxiety and spasticity). One of the reasons of these correlations may be due to shared use of neurotransmitters, including GABA and Glutamate.

P-072-1

## プリズム適応を用いた小脳運動学習の定量評価 (続報)

<sup>1</sup>都立駒込病院 脳神経内科, <sup>2</sup>東京医科歯科大学大学院脳神経病態学, <sup>3</sup>理化学研究所脳科学総合研究センター  
○松村 謙<sup>1</sup>, 本多武尊<sup>2,3</sup>, 橋本祐二<sup>2</sup>, 三浦義治<sup>1</sup>, 横田隆徳<sup>2</sup>, 石川欽也<sup>2</sup>

【目的と方法】小脳機能の一つである運動学習を定量評価するため、われわれは従来のプリズム適応課題を応用して、タッチパネル上の標的を指でタッチする、手の到達運動を評価するシステムを開発した。運動学習の新しい評価パラメーターとして Adaptability Index (以下AI) を提案し、AIは健康者と脊髄小脳変性症患者の識別に有用であると報告した (Hashimoto et al. 投稿中)。この評価システムを用いてデータの集積を継続し、70歳未満の脊髄小脳変性症例は89例 (遺伝性48例, 非遺伝性41例) となり、うち45例 (遺伝性23例, 非遺伝性22例) については検査を繰り返し施行し経過をフォローした (3-25ヶ月間)。【結果】これまでの報告と同様、脊髄小脳変性症例ではAIの低下を認め、0.700を境界に設定することでほぼ完全に健康者と識別することができた。脊髄小脳変性症例でAIが0.700より高値であった2例はともにMSA-Pで明らかな小脳症状を認めていない症例で、SARAはいずれも1.5であった。経過をフォローした症例では、AIは0.700以下の範囲で値が変動はするものの、全体的には病状進行とともに低下する傾向がみられた。また多くの症例で、SARAの経過はAIと比較すると変化が緩徐であった。AIとSARAの相関を検討すると、 $r = -0.3812$ , AIとSARA (上肢機能のみ) の相関は $r = -0.3702$ で、ともに負の相関を認めた。またSARAでは小脳失調が明らかでない場合でも、AIは低下し運動学習機能が低下していると考えられる症例が多くみられた。【結論】AIは小脳運動学習機能の定量評価を可能とし、健康者との識別や病状進行を把握する上で有用であると考えられる。またAIとSARAとの比較は、脊髄小脳変性症において運動学習機能の低下が失調症状より先行する可能性を示唆している。

P-072-2

## Kinectを用いた3次元歩行解析システムによる小脳性歩行障害の解析

新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野, 新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析学分野  
○他田正義<sup>1</sup>, 徳永 純<sup>1</sup>, 小野寺理<sup>2</sup>, 西澤正豊<sup>1</sup>

【目的】近年、ゲーム機やヘルスケア機器において3軸加速度センサーや深度センサーが実用化され、医学の領域でも臨床応用が期待されている。しかし、歩行運動、とりわけ小脳性歩行に対する評価法は十分確立されていない。本研究の目的は、簡便に実施可能な定量的な歩行解析システムを開発し、小脳性歩行の特徴を明らかにすることである。  
【方法】Kinectセンサー (Microsoft社) を Mac Book Air (Apple社) に接続し、解析プログラムを自作して、動作解析システムを構築した。簡単には、歩行能力評価に用いられる Timed Up and Go Testの各運動時間および約0.03秒毎の頭部、頸部、肩、肘、腰、股、膝の各部位の座標、速度、加速度の3軸成分とベクトル値を自動的に検出するプログラムを作成した。被験者は合図により椅子から起立し、約1m前の地点で1分間足踏みを行い、Uターンして椅子に着席する運動を行った。対象は健康者15例 (平均年齢30.5歳, SARA合計・歩行 0点)、脊髄小脳変性症 (SCD) 患者16例 (MJD 6例, AD-SCD 4例, SCA6 2例, その他4例; 平均年齢55.5歳, SARA合計8.9点, SARA歩行2.5点) で、Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) および重心動揺検査を同時に実施した。  
【結果】課題動作中に最も安定して情報が得られた頭部のX軸成分に着目して、座標、速度、加速度の経時変化を解析した。頭部X軸座標の周波数解析により、患者群では大きな横揺れを反映して遅い周波数成分が増加した。歩行率 (歩行回数/秒) を反映する中間の周波数成分のばらつきも増加した。さらに、頭部X軸座標のピーク解析において、SCD患者では振幅および歩行周期の変動係数が増加した。この変動係数の増加はSARA合計・歩行と高い正の相関を示した。  
【結論】本システムにより体幹の横揺れ、歩行率のばらつきを定量化することができ、さらに歩行周期と振幅の変動係数は小脳性歩行の重症度評価に有用である可能性が示唆された。

P-072-3

## 脊髄小脳変性症における眼球運動の解析 -8方向計測の試み

東京大学病院 神経内科, 福島県立医科大学 神経内科  
○寺田さとみ<sup>1</sup>, 寺尾安生<sup>1</sup>, 徳重真一<sup>1</sup>, 松田俊一<sup>1</sup>, 清水崇弘<sup>1</sup>, 田中信用<sup>1</sup>, 弓削田晃宏<sup>1</sup>, 濱田 雅<sup>1</sup>, 宇川義一<sup>2</sup>, 辻 晋次<sup>1</sup>

【目的】純粋小脳型の脊髄小脳変性症 (SCA) の眼球運動の特徴を明らかにする。  
【方法】対象は遺伝子診断したSCA 9名 (SCA6 4名, SCA31 5名): 63.2±7.2 (mean ± SD) 歳, ICARS 40.2±22.9点, SARA 14.8±8.8点と、年齢を合わせた健康者10名: 70.2±5.7歳, 中央から上下左右を含めた8方向に10° または20° 移動するLEDを用いて、視覚誘導性サッカード課題 (VGS) と記憶誘導性サッカード課題 (MGS) を行い、眼球運動をEyeLink II で計測した。サッカードの形状、潜時・振幅などのパラメーター、MGSでの予告刺激 (cue) に対して生じたサッカードの頻度について比較分析した。【結果】VGSで、SCA群で特徴的な形状のサッカード (多段階型、オーバーシュート型) を認めた。多段階型サッカードはSCA群 57.5%・健康者群 27.7%、オーバーシュート型サッカードはSCA群 11.1%・健康者群 0.3% に認め、SCA群で有意に多かった。さらに、SCA群では第一番目のサッカードの潜時の遅延が有意で、臨床症状との相関を認めた。振幅は、SCA群で20° 表示時のばらつきが有意に大きかった。MGSでは、潜時・振幅ともに両群で有意差を認めず、cueに対して生じたサッカードの頻度はSCA群 19.7%・健康者群 11.3% で有意差を認めなかった。【結論】純粋小脳型SCAで、VGSでの潜時遅延や振幅のばらつきを認め、SCAの臨床症状と相関していた。また多段階型・オーバーシュート型のサッカードを多く認め、各パラメーターに影響を与えている可能性を考えた。一方MGSでは健康者との有意差を認めず、随意的要素の多いMGSが保たれ反射的要素の強いVGS優位に障害を呈するのは、基底核疾患と異なるパターンで、SCAの小脳障害の特徴と考えた。

P-072-4

## 脊髄小脳変性症に対する反復経頭蓋磁気刺激療法とリハビリテーションの併用効果の検討

群馬大学病院 リハビリテーション科  
○和田直樹, 田澤昌之, 伊部洋子, 黒崎みのり, 白倉賢二

【目的】脊髄小脳変性症に対する反復経頭蓋磁気刺激療法(repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)とリハビリテーションの併用効果について定量的評価方法を用いて検討した。【方法】脊髄小脳変性症患者12名(男性9名, 女性3名, 36~75歳, 平均60.2±10.7歳, CCA: 3名, SCA-6: 6名, MSA-C: 3名)を対象とした。骨関節疾患や脳血管障害, その他の神経筋疾患など歩行に影響を及ぼす合併症のある例は除外した。3週間の入院期間中に, 対象患者に対しrTMS (0.2Hz)の運動野刺激, 刺激閾値の1.1倍, 1日に100発)を計15日間施行し, 平行してバランス, 歩行, 協調動作を中心としたリハビリテーションを施行した。介入の前後で, International Co-operative Ataxia Rating Scale (ICARS)による失調の評価と, 重心動揺計での静止立位バランスの測定, 三次元動作解析装置 (Vicon®)による歩行解析を実施した。介入前後の比較と, 介入前のICARSによる重症度と改善度との相関について検討した。【結果】介入後は, 重心動揺計での静止立位バランスには有意な改善はみられなかったが, ICARSのスコア(p<0.01)および, 歩行解析における頭部と体幹のマーカーの左右の動揺(p<0.01)に改善を認めた。改善度に病型による差は認めなかった。また, 重症度と歩行速度, 歩幅の改善度は相関を認めた(p<0.05)。【結論】脊髄小脳変性症の失調症状に対して, rTMSとリハビリテーションの併用は, 動的なバランスの改善に有効と考えられた。また, より軽症での介入の方が歩行能力を改善させることが判明した。

P-072-5

## 脊髄小脳変性症における運動学習障害の評価

横濱市立大学附属市民総合医療センター神経内科, <sup>2</sup>横濱市立大学附属病院神経内科, <sup>3</sup>財務省診療所○上田直久<sup>1</sup>, 見丸野繁<sup>2</sup>, 釘本千春<sup>2</sup>, 土井 宏<sup>2</sup>, 岸田日帯<sup>1</sup>, 上木英人<sup>2</sup>, 遠藤雅直<sup>1</sup>, 中江啓晴<sup>2</sup>, 木村活生<sup>1</sup>, 東山雄一<sup>2</sup>, 黒岩義之<sup>3</sup>, 田中章景<sup>2</sup>

目的: 運動学習には小脳皮質のシナプス伝達可塑性が重要であることが示されている。運動記憶に関する研究報告は, 動物実験による眼球反射, ヒトではSRTTによるmotor sequence課題, 特殊な機器によるreaching task課題などを用いており一般的な運動ではない。今回簡便な運動モデルを用いて短時間で, より実際の運動の学習効果を検討した。

対象と方法: 対象は脊髄小脳変性症(SCD) 30例(MSA-C, 遺伝性小脳失調症, 孤発性小脳失調症), パーキンソン病(PD) 30例, 正常対照(NC) 30例。課題1: 検査紙上のアルキメダス渦巻きをサインペンでなぞる作業を片手ずつ6回連続で行い, 渦巻きの基準線からのずれ面積を算出した。課題2: 9 hole peg testを片手ずつ6回連続で行い, その所要時間を測定した。各課題の結果の前半3回に対する後半3回の比を計算し, 運動学習効果の指標とした。SCDでは臨床重症度としてICARSを用い, 小脳萎縮度として脳MRIでの小脳容積を用いた。

結果: いずれの課題でもPD, NCでは運動学習効果がみられたが, SCDでは前半と後半での差が有意に乏しく, 運動学習効果は低下していた。SCDにおいて運動学習障害度はICARSや小脳萎縮度とは相関しなかった。

考察: これまでの研究よりもより実際の運動課題を用い, 小脳障害により運動学習障害が生じることを明らかにした。基底核も運動記憶に必須な神経部位であることが知られており, 運動学習の前半は小脳, 後半は基底核が重要な役割を果たしているという報告もある。今回は短時間の運動タスクを用いたため, PDよりSCDでの運動学習障害がより明らかであった可能性が考えられる。また, ICARSや小脳容積によるSCDの臨床重症度や小脳萎縮度と運動学習障害度は相関しなかった。SCDでは症状の進行度や小脳萎縮の程度に関わらず運動学習障害が生じており, リハビリテーションには十分考慮に入れる必要があると考えられた。

P-073-1

## 延髄・脊髄優位型アレキサンダー病の臨床的・遺伝学的検討

京都府立医科大学 神経内科, <sup>2</sup>京都府立医科大学附属 北部医療センター 神経内科○吉田誠克<sup>1</sup>, 水田依久子<sup>1</sup>, 齋藤光象<sup>1</sup>, 向井麻央<sup>1</sup>, 中川正法<sup>2</sup>, 水野敏樹<sup>1</sup>

【目的】アレキサンダー病は約97%の症例でglial fibrillary acidic protein (GFAP)遺伝子変異を認める稀な変性疾患で, 臨床的には大脳優位型(1型), 延髄・脊髄優位型(2型), 中間型(3型)に分類できる。今回, 当施設で解析した2型および3型アレキサンダー病の臨床的・遺伝学的特徴をまとめ報告する。【方法】対象は2006年1月から2014年12月に当施設で解析したGFAP遺伝子変異を認めた28症例(2型: 20例, 3型: 8例)。所定の臨床情報と画像所見をもとに臨床的特徴を発生年齢, 発症から診断までの期間の観点から両病型を比較検討し, さらに病型と遺伝子変異部位との関連について検討した。【結果】発症年齢は2型が2歳以上12歳未満: 2例, 12歳以上20歳未満: 2例, 20歳以上: 16例, 3型が2歳未満: 2例, 2歳以上12歳未満: 1例, 20歳以上: 5例。臨床症状は四肢・体幹失調(2型: 77.8%, 3型: 85.7%), 下肢腱反射異常(75.0%, 85.7%), 構音障害(65.0%, 83.3%)が両病型で高頻度に認められた。3型では精神遅滞(75.0%)が高頻度に認められた(2型は0%)。発症から診断まで5年未満の症例(14例)と5年以上の症例(14例)で出現率に有意差を示す症状はなかった。画像検査では延髄および頸髄の萎縮・異常信号をすべての症例でみとめた。大脳白質病変は50歳未満の症例でそれ以上の症例よりも有意に高頻度で認められた。5例認めたN386S変異はいずれも50歳以上の発症であった。また3例認めたR79H変異はいずれも30歳未満の発症であった。【結論】両者は共通する臨床症状を呈する傾向にあるが, 3型は精神遅滞を高頻度に認め, 2型よりも若年で発症する傾向にあった。両病型とも経過に伴って頻度がある臨床症状は認めなかった。遺伝子変異と臨床病型には関連が疑われた。

P-073-2

## 当科で診断した自己免疫性小脳失調症の臨床的検討

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科老年病学

○谷口雄大, 岡田敬史, 武井 潤, 高畑克徳, 牧 美充, 吉村道由, 荒田 仁, 高嶋 博

【目的】自己免疫性小脳失調症の臨床的検討を行い, その臨床的特徴を明らかにする。

【方法】2013年以降に当科で診断した自己免疫性小脳失調症7例と非免疫性小脳失調症4例(SCA6 2例, SCA3 1例, GSS1例)について臨床症状とともに, 頭部MRIとSPECTの特徴についても比較検討を行った。

【結果】自己免疫性小脳失調症群では前例何らかの抗体の上昇を認め, 内訳は抗TPO抗体陽性・抗TG抗体陽性が3例, 抗セントロメア抗体・抗核抗体陽性が1例, 抗グリアジン抗体陽性が1例, 抗Ma2抗体陽性が2例だった。3例は急性の経過で小脳症状が顕在化しており, 5例は4ヶ月~3年程度の慢性の経過を示した。頭部MRIでは自己免疫性小脳失調症では7例中7例で小脳の萎縮を認め, 3例では萎縮の左右差を認めた。SPECTでは全例で小脳血流の低下を認め6例では小脳血流の左右差を認めた。一方, 非自己免疫性小脳失調症例では4例中3例でMRI上左右対称性の小脳萎縮を認め, SPECTで左右差を認める症例は無かった。治療に関しては, 自己免疫性小脳失調症の患者全例にステロイド療法を行い一定の治療効果を得た。2例で免疫吸着療法(IAPP)を行いいずれも有効であった。

【結論】自己免疫性小脳失調症の診断には臨床経過, 自己抗体測定, 画像検査, 治療反応性を含む総合的な検討が求められる。小脳失調症の患者中において頭部MRIで左右差のある萎縮を認める症例や, 小脳萎縮の左右差は無くとも脳血流SPECTで小脳血流の左右差を認めた際は自己免疫性小脳失調症を疑う指標になると考えられた。

P-073-3

## 進行性核上性麻痺と小脳症状

青森県立中央病院 神経内科(脳卒中ケアユニット), <sup>2</sup>黒石市国民健康保険黒石病院 神経内科, <sup>3</sup>青森県立保健大学 理学療法学科○布村仁一<sup>1</sup>, 松永宗雄<sup>2</sup>, 富山誠彦<sup>1</sup>, 尾崎 勇<sup>3</sup>, 村上千恵子<sup>1</sup>, 新井 陽<sup>1</sup>, 西島春生<sup>1</sup>, 上野達哉<sup>1</sup>, 羽賀理恵<sup>1</sup>, 今 智矢<sup>1</sup>, 船水章典<sup>1</sup>, 馬場正之<sup>1</sup>

【背景】近年我が国を中心に, 発症早期に小脳失調症を呈した進行性核上性麻痺(PSP)の症例が報告され, その意義が注目されている。我々もこれまで同様の症例を複数例経験している。【目的】病初期に小脳失調が主体と判断され, 経過中にPSPと診断された症例について, 臨床症状とその推移を検討し, PSP診断の問題点について考察する。【対象】当初小脳失調が症状の主体と判断されSCAと診断されたが, 経過中PSPに診断が変更された4例(男1, 女3)。【方法】診療録, 画像記録などから初発症状, 経過, PSPと診断されるまでの期間, 予後等について後方視的に検討した。【結果】全例歩行時の不安定性で発症し, 体幹失調ありと認識されていたが, 四肢(特に上肢)の失調は軽度とされていた。初期に失調性と思われる構音障害が認められる例も存在した。初診後一年程度で垂直性眼球運動障害, 認知機能が明らかとなった。頭部画像では全例小脳萎縮は存在するが軽度であった。中脳被蓋部の萎縮は発症当初から存在した。【考察】今回の結果と他施設の既報告例を比較すると, 上肢の失調が高度な調, 不随意運動を伴う例など症例ごとに臨床像が異なる印象であった。PSPの中には, 小脳失調症類似の症候が病初期に前景にでる一群が存在し鑑別診断上注意が必要と思われた。

P-073-4

## 脳表ヘモジリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤の有効性と評価方法の検討

東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学, <sup>2</sup>東京都立府中療育センター 小児科, <sup>3</sup>東京医科大学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野, <sup>4</sup>東京医科大学 医学教育講座, <sup>5</sup>東京医科歯科大学大学院 整形外科学○笠井悠里葉<sup>1</sup>, 三條伸夫<sup>1</sup>, 能勢裕里江<sup>1</sup>, 尾崎 心<sup>1</sup>, 鈴木基弘<sup>1</sup>, 吉井俊貴<sup>5</sup>, 石川欽也<sup>1</sup>, 田沼直之<sup>2</sup>, 李 鍾昊<sup>3</sup>, 三苦 博<sup>4</sup>, 寛 慎治<sup>3</sup>, 大川 淳<sup>5</sup>, 横田隆徳<sup>1</sup>

【目的】

脳表ヘモジリン沈着症(SS)は中枢神経系の軟膜下層にヘモジリンが沈着することにより, 線維に神経障害が進行する。聴覚, 小脳失調, エピソードが特徴で, 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ず, 脊髄硬膜の瘻孔が固定された症例では, 瘻孔閉鎖術が有効とする報告があり, 近年では鉄キレート剤の有効性が指摘されている。本疾患に対し, 2012年より我々が取り組んでいる治療介入の有効性と評価方法に関して検討した。

【方法】

2012年12月より2014年11月までに本研究にエントリーしたSS症例に対し, 瘻孔閉鎖術は瘻孔閉鎖術と, 一部の症例に術後に鉄キレート剤を投与し, 瘻孔が確認不能例では止血剤投与により止血を確認した後に鉄キレート剤を投与した。有効性の評価はSARA score, ICARS, 聴覚バイオマーカー, 脳MRI, 携帯型歩行解析装置による歩行解析, 追跡運動の精度分析, 聴覚誘発誘発電位を用いた。

【結果】

エントリーは7例で平均年齢は68.1歳, 男6例, 女1例であった。全例緩徐進行性の動揺性歩行, 聴覚, 1例を除いて構音障害を認めた。4例で瘻孔閉鎖術を行い, うち2例で術後も線維に症状の悪悪を認めた。1例の58歳男性で術後に鉄キレート剤の内服を開始したところ, 携帯型歩行解析装置による歩行解析で歩行加速の有意な改善を認め, 歩行周期のばらつきが減少した。また, 脳MRIのT2\*画像では, 鉄キレート剤内服17ヶ月で側頭葉や島付近で低信号域が軽減していた。無手術の1例はカルバマゾラムとトラスネキサム酸の内服で止血後に鉄キレート剤の内服が有効であった。聴覚バイオマーカーは変動が強く, 有意な改善が認められなかった。

【結論】

SSは止血と鉄キレート剤投与により症状が改善する可能性があり, 有効性の評価には携帯型歩行解析装置やMRI T2\*が有用であった。

P-073-5

## 皮質性小脳萎縮症の臨床診断の深度に関する検討—診断基準案の策定に向けて—

<sup>1</sup>信州大学医学部 神経難病学講座 分子遺伝学部門, <sup>2</sup>信州大学医学部附属病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, <sup>3</sup>信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部  
 ○吉田邦広<sup>1,2</sup>, 中村勝哉<sup>2,3</sup>, 松嶋 聡<sup>2</sup>, 池田修一<sup>2</sup>

【背景と目的】皮質性小脳萎縮症 (CCA) の診断には、遺伝性脊髄小脳失調症 (SCA)、多系統萎縮症 (MSA-C)、自己免疫性失調症などの他疾患の除外が必要であるが、臨床調査個人票でCCAと診断された中にはその除外診断の深度に大きなばらつきがあるのが現状である。そこでCCAの診断に際し、留意すべき点を見極めるためにMSA-Cを含めた孤発性失調症について検討した。【対象と方法】成人 (20歳以上) 発症で緩徐進行性の小脳失調症を主症状とし、遺伝学的検査でSCA6などCAGリピート病、およびSCA31が除外され、かつprobable, possible MSAの基準を満たさない20名をCCAとして臨床的検討を行った。また、孤発性失調症患者における遺伝学的検査の陽性頻度、MSA-C患者における自然史調査を行った。

【結果】CCAの平均発症年齢は51.2歳、平均罹病期間は12.4年であった。臨床的には小脳外症候として認知症: 1名、不随意運動: 3名、Babinski徴候陽性: 3名、パーキンソニズム: 1名に見られ、自発神経症状は見られなかった。画像的には小脳萎縮は全例に見られ、大脳萎縮は4名、脳幹萎縮は3名、大脳白質病変は2名に認められた。Hot cross bun sign, 中小脳脚の萎縮・高信号はいずれにも見られなかった。なお、孤発性失調症79例の遺伝学的検査では13名 (16%) が陽性であった。また、MSA-C患者43名の平均発症年齢は60.7歳、発症から診断までは31±22年であった。

【考察・結論】臨床的な頻度を考えれば、CCAを診断する際にまず除外すべきは遺伝性SCAとMSA-Cである。全ゲノム解析時代には遺伝性を完全に除外することはできないが、学術的なCCA診断基準の策定にあたっては、遺伝学的検査のminimum requirementsを示す必要がある。また、MSA-Cの診断には、臨床的に自発神経症状、パーキンソニズムの存在および画像所見が重要であるが、MSA-Cの診断までの時間を考えれば、その除外には発症から5年程度の経過観察が必要な場合がある。

P-074-1

## 多系統萎縮症の血清マイクロRNAの解析

<sup>1</sup>香川大学病院 神経内科, <sup>2</sup>香川大学 神経難病, <sup>3</sup>同消化器神経内科, <sup>4</sup>同健康科学  
 ○久米広大<sup>1</sup>, 國土曜平<sup>1</sup>, 高田忠幸<sup>1</sup>, 池田和代<sup>2</sup>, 鎌田正紀<sup>2</sup>, 出口一志<sup>1,3</sup>, 正木 勉<sup>4</sup>, 峠 哲男<sup>4</sup>

【目的】マイクロRNA (miRNA) はノンコーディングRNAの1種であり、その機能は遺伝子発現の転写後抑制である。miRNAがアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の病態に関与していることが報告されているが、多系統萎縮症 (MSA) におけるmiRNAの報告は少ない。MSAの血清中miRNAプロフィールを明らかにする。【方法】対象はGilmanらの診断基準により診断したMSA患者10例 (diffinite1例, probable5例, possible4例) と健康対照7例。血清中のmiRNAをマイクロアレイ (human miRNA Oligo chip) により解析した。【結果】MSA群において有意に上昇していたmiRNAはmiR-16, miR-451, miR-223, miR-103a。有意に減少していたmiRNAはmiR-4328, miR-380, miR-4677-5pであった。MSA-P群とMSA-C群を比較すると、MSA-P群では、miR-4790-3p, miR-3919が<sup>5</sup>、MSA-C群ではmiR-655, miR-3189-3p, miR-4703-5p, miR-518に上昇を認めた。【結論】MSAの剖検脳でmiR-96の上昇を示す報告があるが、本研究では上昇がみられなかった。本研究と同様に血清を用いた検討と本研究を比較すると、miR-223が共通して上昇していた。miR-223を含む血清中miRNAはMSAの診断バイオマーカーとなる可能性がある。また、miR-16はheat shock protein 70の発現を抑制し、 $\alpha$ -シヌクレイン凝集を促進するという報告があり、その上昇はMSAの病態を説明しうる。MSA-P群とMSA-C群の比較では、それぞれ異なるmiRNA上昇を認め、両者の病態の違いを反映しているかもしれない。

P-074-2

## 歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症遺伝子発現細胞系のRNAseqによる検討

<sup>1</sup>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, <sup>2</sup>東京大学神経内科, <sup>3</sup>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  
 ○波多野敏子<sup>1</sup>, 伊達英俊<sup>1,2</sup>, 石浦浩之<sup>1,2</sup>, 三井 純<sup>1,2</sup>, 後藤 順<sup>1,2</sup>, 吉村 淳<sup>3</sup>, 土井晃一郎<sup>3</sup>, 森下真一<sup>3</sup>, 辻 省次<sup>1,2</sup>

【目的】歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症蛋白質 (DRPLA) はco-regulatorとして転写調節を行うことが示唆されてきたが標的遺伝子は同定されていない。標的の探索を目的として定常発現細胞系のRNAseq解析を行った。

【方法】Tet system制御下のGFP-full length DRPLA (Q19 or Q88) 融合遺伝子発現HEK293株 Q19, Q88を用いた。(1) Q19に対しqPCRを行いDRPLA発現の経時変化を検討した。(2) Q19, Q88 各々のTet-On or Off計4条件についてRNAseqを行った。Q19 (On) vs Q19 (Off) (①), Q88 (On) vs Q19 (On) (②) につき、TopHat2, Bowtie2, Cufflinks2により解析した。

【結果】(1) On 24h後にGFP-DRPLA (Q19) mRNA発現量が最大であった。(2) (1) より、Tet-On 24h後のRNAseq解析を行った。(i) リード数の平均は $6.5 \times 10^7$ 、サンプル毎のマッピング率は平均は44%であった。(ii) ①ではDRPLA発現はOnで23倍増加、ACTB発現 (control) には有意な変動を認めなかった。Q88 (On) vs Q19 (On) では両遺伝子の有意な変動を認めなかった。(iii) 解析可能遺伝子数は、①、②各々、14144, 14254であった。発現変動遺伝子数は、前者で2,359 (Onでup-regulation (以下Up) が43%, Onでdown-regulation (以下down) が57%), 後者で877 (Q88でupが61%, Q88でdownが39%) であった (有意水準:  $p < 0.01$  かつ  $q < 0.01$ )。両者で重複した発現変動遺伝子数は72で、内訳はOnでdownかつQ88でupが62.4%, OnでupかつQ88でdownが37.5%であった。厳格なfiltering条件では4遺伝子が残り、うち3遺伝子 (Onでup) はsmall nucleolar RNA (SNORA) であった。【結論】正常長DRPLA (Q19) 発現系にて、DRPLA発現に並行し約2400の遺伝子の発現変動が観察され、down-regulationが約6割であった。①、②の両者で重複する発現変動遺伝子は約700で、前者と後者において、転写調節の方向 (up or down) が相反する傾向が示唆された。

P-074-3

## SCA14の新規変異 (L121P) を認めた四国の1家系

徳島大学病院 神経内科

○沖 良祐, 大崎裕亮, 宮本亮介, 佐光 亘, 野寺裕之, 瓦井俊孝, 和泉唯信, 梶 龍児

【背景】脊髄小脳変性症 14 型(SCA14)はprotein kinase C gamma (PRKCG) の変異を原因とする常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症である。既報告の33変異はほとんどがミスセンス変異であり、PRKCGのC1Bドメインに集中している。臨床像は緩徐進行性の純粋小脳失調症を呈することが多いが、認知機能障害、うつ症状、末梢神経障害、錐体外路症状(パーキンソニズムやジストニアなど)を伴うこともある。

【目的】緩徐進行性の純粋小脳失調症を呈する家系において原因遺伝子を同定する。

【方法】有症状者2人、無症状者4人において神経診察と病的聴取を行った。発端者については頭部MRI検査と脳血流SPECTを施行した。SCA14, 2, 3, 6, DRPLAを否定した後、発端者においてエクソーム解析を行った。

【結果】発端者は四国出身の50代男性で、30歳代から歩行障害が緩徐に進行した。神経学的所見では構音障害、衝動性眼球運動、水平性注視方向性眼振、四肢の測定障害・末梢神経障害、動揺性の歩行障害といった小脳性運動失調のみを認めた。発端者は頭部MRIで小脳半球に萎縮を認め、脳血流SPECTでは脳幹部・小脳に血流低下を認めた。エクソーム解析で、PRKCGの新規ミスセンス変異(L121P)を認めた。L121PはPRKCG変異のhotspotであるC1Bドメインに存在し、変異の存在するコドンに種を超えて良く保存されており、またこの変異は複数の蛋白機能予測アルゴリズムで病的と判断された。この変異は有症状者2人で確認され、無症状者4人では認められなかった。

【結論】PRKCGのhotspotに新規ミスセンス変異(L121P)を有するSCA14の1家系を報告した。臨床像は純粋小脳失調症であり、SCA14として典型的であった。

P-074-4

## 多系統萎縮症におけるCOQ2およびALDH2遺伝子多型の検討

国立病院機構松江医療センター 神経内科

○足立芳樹, 下山良二

【目的】

近年、多系統萎縮症(MSA)とコエンザイムQ関連遺伝子であるCOQ2遺伝子Val343Ala多型の関連が目ざされている。また、アルコール代謝と関連するALDH2遺伝子のGlu504Lys多型は、日本人を含むアジア人で多く、この多型があるとアルコール代謝が遅くなる。最近、この多型と心虚血性疾患や食道癌との関連が報告されている。アルコールは小脳など脳機能の低下を来し得る。これらの遺伝子多型とMSAの関連について明らかにすることを目的とした。

【方法】

当院にて治療をおこなっているMSA患者で同意を得られた13人を対象にCOQ2遺伝子Val343Ala多型およびALDH2遺伝子Glu504Lys多型を調べ、正常対象者45人と多型頻度について比較した。末梢白血球よりDNAを抽出し、蛍光ラベルプライマーを用いてPCR反応を行い、制限酵素により消化後、フラグメント解析を行った。また遺伝子多型を持つ患者の臨床症状、検査所見について検討した。

【結果】

COQ2遺伝子Val343Ala多型は、MSA群で1人(8%)のみ認め、対象群では2人(4%)であった。ALDH2遺伝子Glu504Lys多型は、MSA群でヘテロ6人(46%)、ホモ1人(8%)とコントロール群それぞれ31%、9%に比し、ヘテロ割合がやや多くみられた。それぞれの遺伝子多型を有する症例に特徴的な臨床症状、検査所見はみられなかった。

【結論】

COQ2遺伝子Val343Ala多型は、MSA患者で脳内のコエンザイムQ低値を来し得ると報告されており、コエンザイムQ投与による治療効果も期待されている。この多型を有するMSAに特徴的な臨床症状、検査所見は、まだ明らかにはされていない。今回、COQ2遺伝子多型を有するMSAを1例認めたが、臨床的な特徴はみられなかった。また、MSAでALDH2遺伝子Glu504Lysヘテロ割合が多い傾向があったが、多数例で検討を行っていく必要があると考えられた。

P-075-1

## 多発性硬化症における神経伝導速度検査と軸索興奮特性検査による末梢神経病変の検討

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

○藤巻基紀, 金井数明, 中里朋子, 横山和正, 服部信孝

【目的】多発性硬化症 (MS) は中枢神経脱髄性疾患であるが、近年一部に末梢神経の脱髄性障害を合併する症例が存在することが報告されている。一方、末梢神経の軸索興奮特性検査においてMS患者では対照群に比べてK+電流の有意な増大を示唆する変化が認められることが報告されており、末梢神経の軸索興奮特性検査の指標がMSの疾患バイオマーカーになり得る可能性が示唆されている。今回、MS患者で古典的な神経伝導検査と軸索興奮特性検査を施行し、多発性硬化症患者の末梢神経におけるイオンチャネル機能変化について検討した。

【方法】MS患者13名について、通常の神経伝導速度検査とともに、運動神経における軸索興奮特性検査を施行し正常対照群と比較した。

【結果】神経伝導速度検査では1例で下肢腓腹神経の描出ができなかったが、その他の症例では正常範囲内であった。軸索興奮特性検査ではThreshold electrotonus法の脱分極側がMS群で有意にfanning-inしており、運動神経軸索膜におけるK+電流の増大が示唆された。Strength-duration timeconstantやrecovery cycleの諸指標ではMS群と対照群で有意差を認めなかった。

【結論】今回検討群では脱髄性末梢神経障害の合併が示唆される症例は認められなかった。しかし軸索興奮特性検査では既報と同様に運動神経軸索膜のK+電流の増大が示唆され、MSでは運動神経軸索膜興奮特性の異常が生じることが改めて示唆された。

P-075-2

## 多発性硬化症自験例における一次性頭痛の調査

岩手医科大学 神経内科・老年科  
○水野昌宣, 鈴木真紗子, 工藤雅子, 寺山靖夫

【目的】多発性硬化症(MS)は、若年女性に多いことから片頭痛の合併例をよく経験する。MSにおける一次性頭痛の合併状況やその特徴についての報告は少なく自験例について調査した。

【方法】2014年11月時点で当科多発性硬化症専門外来に通院中のMS患者について一次性頭痛の有無と分類、治療状況、多発性硬化症との関係などについて調査した。MSの診断にはMcDonald診断基準(2010)を用いた。視神経脊髄炎および視神経脊髄炎は除外した。頭痛の診断には国際頭痛分類第3版を用いた。

【結果】対象症例は71例、男:女=1:3.2、平均年齢は38.6±11.7歳。片頭痛症例は10例(14.1%)、筋緊張性頭痛は9例(12.7%)であった。前兆を伴わない片頭痛が8名と大半を占めた。MS発症後に片頭痛を認めた症例は4例で、うち2例はインターフェロンβ製剤導入後に認められた。また、片頭痛発作時に頭部MRIで脱髄巣を指摘され、後に神経症状、新規病変が確認されMSの診断に至った症例も経験した。トリプタン製剤使用者は2例(ゾルミトリプタン1例、リザトリプタン1例)、予防薬使用者はいなかった。発作頻度が5回以上あるものは2例で、頭痛ダイアリー使用者は1例であった。

【結論】①当科MS専門外来では片頭痛、緊張型頭痛の合併頻度はそれぞれ約1割弱であった。②因果関連は不明だがインターフェロンβ製剤使用後に片頭痛を発症した症例を経験した。③MS患者は若い女性が多いことから、片頭痛診療を積極的に行う必要がある。

P-075-3

## 多発性硬化症と視神経脊髄炎患者のリハビリテーション効果の比較

兵庫県立リハビリテーション中央病院 神経内科  
○上野正夫, 一角朋子, 奥田志保, 高野 真

【目的】近年、多発性硬化症(以下MS)と視神経脊髄炎患者(以下NMO)の臨床的特徴の違いが明らかになりつつあるが、リハビリテーション(以下リハビリ)の効果について検討した報告は少ない。今回、我々は当院で入院リハビリを施行した患者を対象にそのリハビリ効果を比較検討した。【方法】対象は2009年4月から2014年4月の間に当院に入院したMS患者5例(男性2例 女性3例、平均年齢45.4±18.3歳、5例中再発2例)とNMO患者7例(全例女性、全例抗アクアポリン4抗体陽性、平均年齢51.6±10.8歳、7例中再発2例)。リハビリの効果判定にEDSS、機能的自立度評価表(FIM)の運動項目(以下運動FIM)認知項目(以下認知FIM)を用い入院時と退院時と比較検討を行った。【結果】両群の入院時の年齢、初発患者の割合、EDSS、運動FIM、認知FIMに有意差はなかった。MS患者では、EDSS入院時6.8±2.5退院時6.3±2.5(p=0.760)、運動FIM入院時60.2±22.5退院時68.2±20.1(p=0.589)と運動機能の有意な改善を認めなかった。一方NMO患者では、EDSS入院時7.6±0.7退院時4.9±2.5(p=0.018)、運動FIM入院時54.6±18.2退院時75.1±6.1(p=0.009)と運動機能の有意な改善を認めた。認知FIMは両者とも有意な改善を認めなかった。【結論】MS患者に比較しNMO患者は、入院リハビリによる運動障害の改善効果が大きい傾向にあり、リハビリの効果により期待できると考えられた。

P-075-4

## ステロイド減量に伴い再発を繰り返す多発性硬化症の臨床病型の検討

東京医科歯科大学病院 脳神経病態学講座  
○沼波 仁, 西田陽一郎, 三條伸夫, 石川欽也, 横田隆徳

【目的】多発性硬化症(MS)の治療において、経口ステロイド内服による長期的な再発予防効果はないと考えられている。一方で経口ステロイドの減量にもともなって再発するよう思われ、長期的なステロイド内服治療を余儀なくされる症例が散見される。こうしたMS症例では、ステロイド依存性のないMSとは異なるサブグループとしての特徴があるかをNMOとの比較も含めて検討した。【方法】当科で最近5年間に発症しないしは再発にて入院治療を要したMS患者のうち、経口ステロイド後療法で減量中に再発した(ステロイド依存性)MS 9例(男性2例、女性7例)を、ステロイドの継続的な投与を要しないMS 33例(男性15、女性18)および抗AQP4抗体陽性NMO 9例(男性1、女性8)の再発時と比較し、画像病変の分布、髄液所見、DMDの選択と導入時期、合併疾患、再発回数、平均再発期間などの項目を比較検討した。【結果】画像病変からの分布ではいずれも明らかな差は見られなかった。ただし対象とした9例中3例に3椎体位にわたる脊髄病変を呈した一方で、比較した33例のMS症例では1例も認めなかった。髄液所見ではoligoclonal bandの陽性率がステロイド依存性のないMSと比べて有意に低かった。合併疾患に関しては、膠原病合併例でIFNの導入が困難になるケースが多いが、膠原病疾患の合併に関しては両者で有意差は見られなかった。一方でステロイド依存性MS群では膠原病合併以外でIFN導入が不能である例が多く見られた。またDMDの導入時期に関しては有意差をもって遅れていた。【結論】ステロイド依存性のあるMSでは、3椎体以上の脊髄病変をきたすseronegative NMO類似の症例がみられる一方で、合併疾患によりIFNを導入出来ない症例が多く含まれていることが示唆された。またDMDの導入が遅れることによって、ステロイド依存性のMSとなる可能性が示唆された。

P-076-1

## 多発性硬化症患者におけるTLR/CD40刺激によるB細胞サイトカインの解析

<sup>1</sup>京都大学大学院医学研究科 臨床神経学、<sup>2</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学、<sup>3</sup>愛媛大学大学院医学系研究科 老年・神経・総合診療内科学、<sup>4</sup>京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科、<sup>5</sup>田附 興風会医学研究所北野病院 神経内科、<sup>6</sup>京都大学病院 地域医療ネットワーク 医療部  
○岡田洋一郎<sup>1</sup>, 藤井ちひろ<sup>2</sup>, 端祐一郎<sup>1</sup>, 越智博文<sup>3</sup>, 中川正法<sup>4</sup>, 水野敏樹<sup>2</sup>, 松本慎之<sup>5</sup>, 漆谷 真<sup>1</sup>, 高橋良輔<sup>1</sup>, 近藤善之<sup>1,6</sup>

【目的】自己免疫疾患において、B細胞は炎症惹起性もしくは制御性の2面性の役割をもつ。多発性硬化症(MS)は、先行感染が再発の誘因になることが指摘されている。今回、Toll-like receptor 9 (TLR9)、CD40への刺激が、B細胞のサイトカイン産生パターンに与える影響についてMS患者および健康人と比較検討した。

【方法】健康者5名、MS患者の寛解期15名と再発期12名を対象とした。末梢単核球に非メチル化CpG DNA (TLR9 Ligand: TLR9L)、CD40 Ligand (CD40L) を付加し、72時間培養した。PMA/ionomycin 刺激後、Flow cytometryにてCD19、CD24、CD38、CD27、IgDにてB細胞を分類し、細胞内染色にてB細胞サイトカイン産生を解析した。

【結果】CD40Lによる単刺では、健康者に比較しMS患者寛解期、再発期でCD19+ B細胞中のIL-10産生B細胞割合低下を認め、再発期に有意な低下を認めた(健康者平均4.5%、再発期平均1.6%; p=0.029)。TLR9L/CD40L 共刺激下では、健康者と比較して寛解期、再発期ともに有意にIL-10産生B細胞の割合の低下を認めた(健康者平均19%、寛解期平均8.9%; p=0.031、再発期平均6.7%; p=0.014)。CD24、CD38を用いたB細胞分画においては、CD19+ B細胞中で健康者群と比較して寛解期、再発期ともにCD19+CD24hiCD38- B細胞IL-10産生細胞の割合が有意に低下を認め(健康者平均6.0%、寛解期平均0.97%; p=0.01、再発期平均0.82%; p=0.007)、その他のCD19+CD24intCD38int、CD19+CD24hiCD38hi分画においては健康者、寛解期と再発期において明らかな有意差を認めなかった。

【結論】MS再発患者では、B細胞のCD40刺激で誘導される制御性機能が減弱している。TLR9刺激を加えると寛解期の機能低下が明らかになる。以上より、感染時のB細胞の反応異常が再発の一因になっていることが示唆された。

P-076-2

## ナタリズマブ投与中の多発性硬化症患者における炎症性・制御性T細胞の動態

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部、<sup>2</sup>京都大学大学院医学研究科 臨床神経学、<sup>3</sup>国立精神・神経医療研究センター病院 多発性硬化症センター、<sup>4</sup>国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科  
○木村公俊<sup>1,2</sup>, 中村雅一<sup>1</sup>, 佐藤和貴郎<sup>1,3</sup>, 岡本智子<sup>3,4</sup>, 荒木 学<sup>3</sup>, 林 久保<sup>1,3,4</sup>, 村田美穂<sup>4</sup>, 山村 隆<sup>1,3</sup>

【目的】ナタリズマブは、T細胞表面のα4インテグリン(CD49d)の発現を低下させることにより、炎症性T細胞(Th1細胞、Th17細胞)の中樞神経内への浸潤を阻害する。CD49dは炎症性T細胞のみならず制御性T細胞(Treg細胞)にも発現しており、ナタリズマブは両者に作用することがわかっている。本研究では、中樞神経への浸潤能を保持するCD49d陽性群に着目し、炎症性・制御性T細胞での比較ならびにナタリズマブ投与との関連を明らかにする。

【方法】ナタリズマブ投与中の多発性硬化症(MS) 3例、同業投与歴のないMS 9例、健康人4例を対象とした。Th1細胞、Th17細胞、Treg細胞におけるCD49d陽性を解析した(以下、CD49d<sup>+</sup>Th1、CD49d<sup>+</sup>Th17、CD49d<sup>+</sup>Treg)。また、これらのCD49d陽性率について、Treg細胞とTh1細胞ならびにTreg細胞とTh17細胞の間で比較を行った。

【結果】メモリーCD4 T細胞中の各サブセットの比率には、群間で有意差を認めなかった。ナタリズマブ投与MS群では非投与MS群と比較して、いずれのT細胞サブセットにおいても、CD49dの陽性率低下を認めた(Th1: 58% vs 81%, Th17: 48% vs 69%, Treg: 14% vs 40%, p<0.05)。しかし、ナタリズマブ投与MS群では非投与MS群と比較して、CD49d<sup>+</sup>Th1/CD49d<sup>+</sup>Tregのいずれについても高値を示した(前者: 5.7 vs 21, 後者: 4.6 vs 1.8, p<0.05)。ナタリズマブ投与後に悪化を認めた症例では、非悪化例と比較して、これらの値が高値を示した。

【結論】ナタリズマブは炎症性T細胞のCD49d発現を低下させることで治療効果を発揮すると考えられているが、一方でCD49d陽性率は制御性T細胞においてより大きく低下することが示唆された。ナタリズマブ不応性の一因になっている可能性があると考えた。

P-076-3

## ヒト単球のインターフェロングングル経路における翻訳後修飾に関する研究

<sup>1</sup>北海道医療センター 臨床研究部、<sup>2</sup>北海道医療センター 神経内科、<sup>3</sup>さっぽろ神経内科クリニック

○宮崎雄生<sup>1,2</sup>, 新野正明<sup>1</sup>, 深澤俊行<sup>3</sup>, 高橋恵理<sup>1</sup>, 野中隆行<sup>2</sup>, 網野 格<sup>2</sup>, 越智龍太郎<sup>2</sup>, 南 尚哉<sup>2</sup>, 藤木直人<sup>2</sup>, 土井静樹<sup>2</sup>, 菊地誠志<sup>2</sup>

【目的】Interferon (IFN) βの多発性硬化症(MS)への作用機序の一つに免疫担当細胞のサイトカイン産生調節が考えられているが、その機序は解明されていない。サイトカイン刺激による遺伝子発現は、そのシグナル伝達に関わる蛋白やヒストン蛋白のリン酸化、アセチル化、メチル化などの蛋白翻訳後修飾により調節されている。本研究ではIFN βによる免疫担当細胞のサイトカイン調節における蛋白翻訳後修飾の役割を明らかにすることを目的とする。

【対象、方法】無治療MS患者13名、IFN β治療MS患者(IFN-MS) 9名、健康コントロール(HC)12名を対象とし、末梢単核細胞から磁気ビーズを用いて単球を精製し、IFN β、lipopolysaccharide (LPS)に対するinterleukin (IL)-10、tumor necrosis factor (TNF) α産生をELISAで測定した。加えて、これらサイトカイン産生に対するヒストン脱アセチル化酵素であるsirtuin-1の活性化剤(resveratrol)の作用を検討した。

【結果】LPS刺激に対する単球からのIL-10産生はHCと無治療MSで差がなく、IFN-MSで前2者に比べ有意に低値であった。TNF α産生は無治療MSでHCより有意に低く、IFN-MSではHCと差がなかった。In vitroでもIFN βはLPS刺激による単球からのIL-10産生を抑制し、TNF α産生を増強した。ResveratrolはLPS刺激によるIL-10産生を増強したが、IFN βの存在下では逆にIL-10産生を抑制し、TNF α産生を増強した。

【結論】Sirtuin-1によるヒストンまたは非ヒストン蛋白の脱アセチル化はヒト単球におけるI型IFNシグナルを増強させ、炎症増強に作用している可能性が考えられた。

P-076-4

**抗MOG抗体陽性の視神経炎、脊髄炎における末梢血T・Bリンパ球サブセットの検討**

<sup>1</sup>埼玉医科大学総合医療センター 神経内科, <sup>2</sup>東北大学 神経内科, <sup>3</sup>東北大学 多発性硬化症治療学寄附講座

○田中 寛<sup>1</sup>, 久保田昭洋<sup>1</sup>, 杉本恒平<sup>1</sup>, 古谷真由美<sup>1</sup>, 宮内敦生<sup>1</sup>, 石塚慶大<sup>1</sup>, 鈴木理人<sup>1</sup>, 齋藤あかね<sup>1</sup>, 田島孝士<sup>1</sup>, 原 渉<sup>1</sup>, 成川真也<sup>1</sup>, 小島美紀<sup>1,2</sup>, 伊崎祥子<sup>1</sup>, 吉田典史<sup>1</sup>, 三井隆男<sup>1</sup>, 深浦彦彰<sup>1</sup>, Douglas Kazutoshi Sato<sup>1</sup>, 藤原一男<sup>3</sup>, 野村恭一<sup>1</sup>, 王 聡<sup>1</sup>

【目的】抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(MOG)抗体陽性の視神経炎・脊髄炎(NMOSD)における末梢血T・Bリンパ球サブセットを解析し, その病態を明らかにする。

【対象・方法】当施設に通院中の抗AQP4抗体陰性で, 抗MOG抗体陽性の視神経炎9例, 脊髄炎2例を対象とした。患者から採取した末梢血約2mlを用いて, 赤血球は除去せずに全血のまま各種T・Bリンパ球の表面マーカーにつき染色し, FACS Canto2 (BD社)を用いフローサイトメトリー法にて測定を行った。測定項目は, Tリンパ球サブセットではcytotoxic T (CD8+ CD11b), suppressor T(CD8high CD11b low), 活性化CD4(CD4+HLA+), 活性化CD8 (CD8+HLA+), regulatory T (CD4+ CD25high)およびNK (CD3- CD16/56+), Bリンパ球サブセットはPlasmablast (PB) (CD19+ CD27+ CD38high CD180), memory B (CD19+ CD27+), naive B (CD19+ CD27-, transitional B (CD19+ CD24high CD38 high) およびBリンパ球とした。対照として非免疫性疾患患者ならびに健康者の64例を設定し, 統計的に処理した。

【結果】Tリンパ球サブセットの検討では, regulatory Tにおいて抗MOG抗体陽性群が $20 \pm 1.0$  % (mean  $\pm$  SD), 対照群 $29 \pm 0.9$  %に比較して有意に低値であった( $p=0.03$ )。その他のTリンパ球サブセットに有意差を認めなかった。Bリンパ球サブセットの検討では, transitional Bにおいて抗MOG抗体陽性群が $27 \pm 1.9$  %, 対照群に $0.8 \pm 0.6$  %比較し有意差に高値であった( $p=0.05$ )。また, memory B, naive Bにおいて抗MOG抗体陽性群は $4.1 \pm 1.9, 15.9 \pm 9.8$ 対照群に $2.9 \pm 1.4, 7.8 \pm 3.2$ 比較して高値の傾向であった。

【結論】抗MOG抗体陽性NMOSDにおける末梢血T・Bリンパ球サブセットを検討した。主にNMOSDではregulatory T細胞が低下し, B細胞系が賦活されている。

P-077-1

**Progression of multiple sclerosis is associated with ChGn-1 polymorphism**

<sup>1</sup>近畿大学病院 神経内科, <sup>2</sup>神戸薬科大学薬学部 生化学, <sup>3</sup>九州大学医学部 神経内科, <sup>4</sup>愛媛大学医学部 老年医学

○西郷和真<sup>1</sup>, 吉村 椿<sup>3</sup>, 泉川友美<sup>2</sup>, 松下拓也<sup>3</sup>, 磯部紀子<sup>3</sup>, 小池敏靖<sup>2</sup>, 宮本勝一<sup>1</sup>, 平野牧人<sup>1</sup>, 田原康玄<sup>1</sup>, 三木哲郎<sup>2</sup>, 北川裕之<sup>2</sup>, 吉良潤一<sup>3</sup>, 楠 進<sup>1</sup>

**Background**

Chondroitin sulfate proteoglycans (CSPGs) in the central nervous system (CNS) likely participate as regulatory molecules in the process of demyelination, remyelination, axonal degeneration and regeneration. *N-acetylgalactosaminyltransferase 1 (ChGn1)*, also known as *chondroitin GalNAcT-I, CSGALNACT1* gene encodes a key enzyme for production of CSPGs and *Chgn-1* knock-out mice showed better recovery from spinal cord injury.

**Objective**

We hypothesized that the clinical course of multiple sclerosis (MS) is influenced by the level of expression of the *ChGn-1* gene.

**Method**

We recruited 147 patients (45male and 102 female) with MS and 181 healthy control subjects (54 male and 127 female). We analyzed single nucleotide polymorphisms (SNPs) of this gene.

**Results**

We found the SNP (rs140161612) in approximately 10 % of patients with MS as well as normal controls. The amino acid of rs140161612 is changed from serine to leucine at position 126 (p.S126L). The expressed ChGn-1 mutant proteins exhibited no N-acetylgalactosaminyl-T-II activities in COS1 cells. In male, patients who had MS with p.S126L had a slower disease progression than patients without p.S126L. By contrast, in female, p.S126L did not affect disease progression.

**Conclusion**

This SNP may possibly be associated with the sex differences in clinical course of multiple sclerosis (MS).

P-077-2

**多発性硬化症一卵性双生児不一致例での新たなレトロエレメント挿入の可能性**

<sup>1</sup>大牟田病院 神経内科, <sup>2</sup>九州大学 神経内科, <sup>3</sup>東京大学 神経内科, <sup>4</sup>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

○河野祐治<sup>1</sup>, 松下拓也<sup>2</sup>, 佐藤真也<sup>2</sup>, 土井晃一郎<sup>4</sup>, 吉村 淳<sup>4</sup>, 森下真一<sup>4</sup>, 辻 省次<sup>3</sup>, 吉良潤一<sup>2</sup>

【目的】ヒトゲノムの約半分は各種のリピート配列からなり, その中でレトロエレメントは, 現在もヒトゲノム中で複製活性があり, 放射線等のストレスといった環境要因によっても制御されるため, 個々人, あるいは組織や細胞種類ごとでも挿入部位や個数に多型が生じ得る。したがって, 一卵性双生児であっても確率的にごく少数の相違は存在し得る。多発性硬化症(MS)の発症に関して一方が発症し, もう一方が発症していない一卵性双生児不一致例での全ゲノム解析の唯一の既報告では, その点の検索は行われてない。本研究ではレトロエレメントに注目して, MS関連遺伝子を探索することを目的とした。【方法】HiSeq2000を用いてMS一卵性双生児不一致例, 2組4例にてペアエンドにて全ゲノム配列決定を行った。リードの片方がレトロエレメントにマッピングされ, もう片方がマッピングされないリードペアを抽出した。そのマッピングされなかったリードをヒトゲノムにマッピングし, そのゲノム上での分布を各個人で比較した。【結果・考察】少数ではあるが, 4名中1名のみで挿入が予測された部位があり, 確認作業が進行中である。レトロエレメントの挿入は, 遺伝子の破壊による機能喪失, レトロエレメントが持つプロモータ活性による遺伝子機能亢進といった周辺の遺伝子への影響も大きく, その意味でも重要と考えられる。discordant MS twin pairの全ゲノム配列解析により発見されるMS関連遺伝子は, 疾患発症への関与が強いものと予想され, その関連遺伝子のコントロールが, より強力な治療に結びつく可能性が高い。

P-077-3

**自己免疫性神経疾患における新規抗血管内皮抗体の同定と特異性の検討**

岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野

○吉倉延亮, 木村暁夫, 安西将大, 竹腰 颯, 原田斉子, 香村彰宏, 林 祐一, 犬塚 貴

【目的】多発性硬化症や視神経脊髄炎および中枢神経ループスなどの自己免疫性神経疾患において, 抗血管内皮抗体の存在を示唆する報告がある。抗血管内皮抗体はこれらの疾患における血液脳関門(Blood Brain Barrier; BBB)の機能破綻につながり, 疾患の発症と進展に関与している可能性が示唆されている。今回, 自己免疫性神経疾患患者の血清中よりヒト大脳微小血管内皮細胞の膜表面抗原を認識する新規抗血管内皮抗体の検出と同定を行った。【方法】ヒト大脳微小血管内皮細胞をlive cellの状態で, 対象患者の血清を用いた免疫沈降を行い, 抗血管内皮抗体を検出した。対象は, 多発性硬化症(CMS) 15名, 視神経脊髄炎(NMO) 15名, 自己免疫介在性脳炎 15名, 中枢神経ループス(NPSLE) 6名とした。各疾患患者の血清中から抗血管内皮抗体を検出した後, LC-MS/MSを用いて認識抗原蛋白の同定を試みた。【結果】CMS患者の血清中に約250kDaの抗原蛋白を認識する抗血管内皮抗体と, 髄膜炎を合併したNPSLE患者の血清中に約30kDaおよび約63kDaの抗原蛋白を認識する抗血管内皮抗体を検出した。これらの抗体が認識する抗原蛋白を質量分析にて同定中である。【結論】大脳微小血管内皮細胞の膜表面抗原を認識する, いくつかの抗血管内皮抗体を検出した。これらの自己抗体が認識する抗原蛋白の同定を進め, より多数例での検討による疾患特異性の解析や, 対象疾患を広げて検討する。また同定した抗血管内皮抗体がBBBの機能に及ぼす影響についても検討する。

P-077-4

**脱髄性中枢神経疾患における髄液中アデノシンデアミナーゼ値の検討**

<sup>1</sup>洛和会音羽病院, <sup>2</sup>滋賀県立成人病センター

○濱谷美緒<sup>1</sup>, 小澤恭子<sup>1</sup>, 安藤功一<sup>2</sup>, 木下智晴<sup>1</sup>, 山田真弓<sup>1</sup>, 江原祥子<sup>1</sup>, 宇佐美清英<sup>1</sup>, 猪野正志<sup>1</sup>, 中村重信<sup>1</sup>

【目的】髄液中アデノシンデアミナーゼ(ADA)値は, 結核性中枢神経感染症の診断の際に有用なマーカーとされている。今回我々は, 脱髄性中枢神経疾患である, 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM), 多発性硬化症(MS), 視神経脊髄炎(NMO)と診断した症例で髄液中ADA値を測定したので, 報告する。【方法】当院で2011年1月から2014年10月の間に経験したADEMの3例について, 髄液中ADA値を測定した。また同期間に, MSあるいはNMOと診断し, 初発時ないし再発時に当院で髄液中ADA値を測定したMS 8例(平均40歳: 18-81歳), NMO 1例(49歳)の症例における髄液中ADA値と比較した。【結果】ADEMの3例は, 35歳男性, 37歳男性, 67歳女性で, 先行感染の存在, 多発性の神経症状, 脳症症状, 画像所見から診断した。経過中に, 全例で髄液中ADA値の上昇を認め, ADEMの病勢に相関して増減し, 経過中の最大値は8.4, 13.5, 25.4U/lであった。治療としてステロイドパルス投与と血漿交換を行い, 治療反応性は良好であった。なお, 抗結核薬を併用した1例を含め, 3例とも抗酸菌塗抹・培養検査やインターフェロンγ遊離試験, 抗酸菌PCR法では結核感染症は証明できなかった。当院で髄液中ADA値を測定したMSあるいはNMOの症例では, 全症例で髄液中ADA値は測定下限であった(<2.0 U/l)。【結論】ADEMと診断した3例で, かならずしも結核性ではないと考えられる髄液中ADA値の上昇を認め, 全症例でADEMの病勢と髄液中ADA値は相関していた。一方で, 脱髄性中枢神経疾患であるMSとNMOでは, 発症時ないし再発時でも髄液中ADA値の上昇は見られなかった。ADAがADEMの病態に関与している可能性が示唆され, 髄液中ADA値は, ADEMの病勢評価の指標やMS・NMOをはじめとする他の脱髄性中枢神経疾患との鑑別手段として臨床的にも応用できるかもしれない。

P-078-1

**当院での神経ペーチェット病8例の検討**

名古屋医療センター 神経内科

○渡部真志, 平野聡子, 榎原健二, 若林由佳, 高谷美和, 林 直毅, 原田祐三子, 小林 麗, 岡田 久, 奥田 聡

【目的】神経ペーチェット病 (NBD) は表現型が多彩で診断に苦慮する場面が多い。自験例8症例から診断に寄与する因子を検討した。【方法】1990年から2014年に当院でNBDと診断した8例を後方視的に分析した。【結果】発症年齢は34-63歳と比較的若年で, 性別は男3例, 女4例だった。急性型が7/8例, 慢性進行型が1/8例であった。急性型では脳幹病変が5/7例, 髄膜炎が1/7例, 末梢神経障害が1/7例だった。神経症状出現から来院は1-7日で, 脳幹病変例では脳梗塞が疑われ初期対応されたが, その後も症状進行が認められた。男は全例喫煙者で, 女性は全例非喫煙者だった。頭痛は6/6例, 発熱は5/6例と高頻度に認められた。全例で神経症状発現前にペーチェット病主症状があり不全型だった。口腔内アフタ性潰瘍, 結節性紅斑は6/6例と全例で出現し, ぶどう膜炎は2/6例, 外陰部潰瘍は2/6例と低頻度だった。副症状では関節炎が4/6例で認められた。血液検査では軽度の好中球増多, CRP高値, 血沈亢進, 補体高値を認め, 補体は全例でCH50, C3の高値を認めた。髄液細胞数は32-279/3 μlで, 多形核球は34-53%と比較的高値だった。HLA-B51は1/3例で陽性だった。頭部MRIではDWI, T2WI, FLAIRで血管領域に一致しない淡い高信号域を認めた。近年経験した1症例では髄液IL-6高値が診断に有益であった。慢性進行型の症例はペーチェット病症状のない77歳男性で, 小脳萎縮と脳SPECTで小脳に限局した血流低下を伴う小脳失調を認め, HLA-B51が陽性かつ髄液IL-6高値から診断した。治療介入2ヶ月後に口腔内アフタ性潰瘍, 結節性紅斑, 外陰部潰瘍が出現した。【結論】NBDの急性型では脳梗塞との鑑別を要する症例があり, 比較的若年での発症, 進行性の経過, 脳症所見, 血管支配に一致しないMRI所見が診断に重要である。また, 診断に髄液IL-6が有用である。慢性進行型の診断に脳SPECTが有用な可能性がある。

21日(木)ポスター(日本語)

P-078-2

無菌性髄膜炎を呈する神経好中球病事例の臨床像の検討

1東京都立墨東病院 内科, 2東京医科歯科大学大学院脳神経病態学, 3総合病院土浦協同病院 神経内科, 4がん・感染症センター都立駒込病院 脳神経内科
○佐藤武文1, 市野瀬慶子1, 大谷木正貴1, 松村 謙1, 町田 明1,3, 桑原宏哉1,2, 大久保卓哉1,2, 渡邊睦房1, 藤ヶ崎浩人1

【目的】神経好中球病に伴う無菌性髄膜炎・脳炎は、一般の感染性・薬剤性無菌性髄膜炎と初期臨床像が類似することがありしばしば鑑別が困難です。今回我々は神経好中球病に伴う無菌性髄膜炎・脳炎の臨床的特徴につき検討することを目的とした。【方法】2012年~14年に当院入院した無菌性髄膜炎・脳炎患者のうち、神経好中球病と診断した患者5例につき、臨床症状、性別、発症年齢、基礎疾患、合併症、血液検査、髄液検査、MRI所見、ならびに臨床経過につき比較検討した。【結果】5例中男性3例、女性2例、発症年齢平均は39.6歳であった。全例で頭痛・発熱を呈しており、その他にフォーカスの特定できる感染症症状を伴っていた例は認めなかった。また、2例で口腔内アフタ、1例で皮膚疹を認めた。血液検査で炎症反応を伴っていた例は4例、HLA-B51陽性は認めず、B54陽性は2例であった。急性期髄液検査では細胞数平均411.2、多核球は125であった。IL-6測定例では全例で上昇を認めた。また脳MRIでは、脳実質にT2延長域の散在を認める症例が3例、皮質に浮腫性変化を伴うもの2例であった。いずれも初期に抗ウイルス薬、抗生剤で加療もしくは無加療で経過を見るも改善に乏しく、ステロイド治療介入後に臨床症状の改善を認めた。臨床症状改善に伴い、髄液検査では細胞数ならびに多核球割合は減少した。ステロイド減量後、経過中に3例で再発を認めた。【考察】無菌性髄膜炎の中の一部は神経好中球病を占めている。初期像では典型的な神経ペーチャットやsweet病の病像に乏しい例も多く、髄液検査で多核球の割合の多い例、症状遷延する例では本病態の可能性を考慮し治療介入を検討する必要がある。

P-078-3

Eculizumab投与により16年間延べ121回にわたる反復性無菌性髄膜炎が消失した1例

1神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科, 2大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野
○川本未知1, 村瀬 翔1, 上田哲夫1, 藤原 悟1, 十河正弥1, 石井淳子1, 河野智之1, 吉村 元1, 星 拓1, 藤堂謙一1, 幸原伸夫1, 村上良子2, 木下タロウ2

【目的】反復性無菌性髄膜炎はMollaret髄膜炎ともいわれ、virus、真菌、自己免疫、自己炎症性疾患などの原因が知られている。中でも自己炎症性疾患を背景とする報告は稀で診断治療に難渋する。我々は長期詳細な経過を追えた反復性髄膜炎1例を経験したので報告する。【方法】69才男性の16年間の髄膜炎経過と検査値の変遷、遺伝子について検討した。【結果】30才より不定期に四肢関節痛が、36才より週1-2回尋麻疹が出現。53才より微熱、全身倦怠感、関節痛、尋麻疹に引き続き、高熱、頭痛を伴う無菌性髄膜炎を年数回反復するようになった。髄膜炎時は炎症反応上昇と多型核球優位の髄液細胞数増多を認め、7-10日で自然軽快。ステロイド治療は病期短縮に有効であるが予防投与による再発防止効果は認めず、再発時血清、髄液でIL6、IL1等のcytokine上昇がみられ自己炎症性疾患疑い検査施行。家族性地中海熱原因遺伝子MEFVの変異(L110P>ヘトE148Qホモ)を認めたが浸透率の低い変異のため診断的治療としてコルヒチンを2年間投与するも再燃頻度変わらず、発症14年より再発頻度が2-4週に1回と増加、意識変容も伴い、髄膜炎に先行する褐色尿が増加。16年目に高度の溶血発作に引き続く髄膜炎、腎不全を生じ、PNH型顆粒球及び赤血球の増加とPIGTc(250G>TpE84X)ヘト変異を認めPNHと診断。以後eculizumab定期投与を開始し、軽度溶血は残るが、現在まで尋麻疹、関節炎、髄膜炎いずれの再燃も認めていない。【結論】本例においてMEFV遺伝子変異の関与は否定できないが、PIGT変異による神経疾患や尋麻疹合併PNHの報告が近年散見されており、髄膜炎で始まり後に溶血を伴う特異な経過は遺伝子変異が顆粒球から赤血球に広がるPNHの一般的経過に類似し、PIGT変異と本例の髄膜炎との関連が示唆された。PNH治療薬eculizumabが髄膜炎治療にも有効であった。

P-078-4

中枢神経と末梢神経の両者が傷害された神経免疫疾患の2症例

富山大学病院 神経内科
○小西宏史, 吉田幸司, 田口芳治, 林 智宏, 山本真守, 温井孝昌, 道具伸浩, 高嶋修太郎, 田中耕太郎

【目的】近年、神経免疫疾患において中枢神経と末梢神経の両者が傷害される病態が注目され、中枢・末梢連合脱髄症と呼ばれ、抗neurofascin抗体の関与が報告されている。我々は中枢と末梢の両者が傷害された神経免疫疾患の2例を経験したので報告する。

【方法】当科で経験した中枢と末梢の両者が傷害された神経免疫疾患の2症例について、臨床経過、検査所見、治療効果について検討した。【結果】症例1:29歳男性。22歳頃より上肢の巧緻運動障害が出現し、髄液の蛋白細胞解離や尺骨神経の病理検査でonion-bulb formationを認め、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)と診断された。当初はIVIg療法、ステロイドパルスが有効であったが、再発寛解を繰り返した。脊髄MRIでTh11-12レベルに造影効果を有する髄内病変を認めた。抗AQP4抗体、抗neurofascin抗体は陰性であった。血漿交換療法、IVIg療法、ステロイド治療を施行し、脊髄病変は改善し、神経症状は軽減した。症例2:39歳男性。34歳時に両下対麻痺、感覚障害を認め、脊髄MRIで造影効果を伴う脊髄の長大病変と、造影効果を伴う馬尾病変を認めた。髄液検査では髄液蛋白と細胞の増多を認めた。抗AQP4抗体が陽性で、多発神経根炎を伴う視神経脊髄炎(NMO)と診断した。ステロイド治療、免疫抑制剤、血漿交換療法、IVIg療法などによる免疫療法を継続したが、治療に抵抗性で、神経症状の増悪寛解を繰り返し、歩行障害は徐々に増悪した。抗neurofascin抗体は陰性であった。【結論】CIDPで発症し脊髄病変を伴った症例とNMOで発症し多発神経根炎を伴った症例を経験した。2例の臨床経過は相違し、ともに抗neurofascin抗体は陰性であった。中枢神経と末梢神経の両者を傷害する神経免疫疾患には多様な病態が関与する可能性が示唆された。

P-078-5

画像所見に乏しいmyelopathyの症例検討

1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 神経内科
○森原啓介1, 山崎舞子1, 岡本光生1, 田中章景2, 高橋竜哉1

【目的】慢性対麻痺や脊髄レベルに対応した感覚障害がありmyelopathyと診断されたが、画像所見を呈さずに病態がはっきりしない症例は多い。これらの症例を検討し、特徴を明らかにする。【方法】当院で2008年4月から2014年8月までの6年間で、myelopathyの診断を行った31例のうち画像所見に乏しい4症例を後方視的に診療録から抽出した。それぞれの症例について臨床所見、検査所見、治療反応性などを検討した。【結果】年齢は43~64歳、中央値は55歳、性別では全例女性だった。発症様式は1例が突発発症で、3例は緩徐に発症した。感覚鈍麻の障害のレベルはC6からTh12と下部頸髄から胸髄の範囲であった。筋力低下は3例で認められ、対麻痺に著明な左右差は認めず、いずれも近位優位の筋力低下であった。腱反射は2例で亢進し、2例で低下を認めた。病的反射は2例に見られた。血液検査では1例に抗SSA抗体、抗核抗体陽性を認めたが、抗AQP4抗体、腫瘍マーカー、ANCAは全て陰性だった。脊髄髄液検査では1例で細胞数44/μLと軽度増加を認めたが、中央値は5/μLであり、蛋白の中央値は51.5mg/mLだった。全症例でMBPは31.3pg/mL未満であり、OCBは陰性、IgG indexの中央値は0.56だった。定義にある通り頭部MRI、脊髄MRIでは特記すべき異常所見は認められず、2例で施行された造影MRIでも同様だった。神経伝導検査では2例に感覚優位の末梢神経障害が認められた。免疫介在性のmyelopathyを考え、全例でステロイドパルス療法を施行したところ、3例で緩徐な改善を認めたが、1例は改善に乏しかった。【結論】画像所見に乏しいmyelopathyは全例中年女性であり、病変と思われる脊髄のレベルは下部頸髄から胸髄で、感覚優位の異常を認めた。これらの症例では、ステロイドパルス療法が感程度有効だったことから免疫介在性の機序が想定されたが、画像所見を呈する免疫介在性myelopathyに比べ改善が緩徐であり、異なる性質があることが示唆された。

P-079-1

慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)17例の臨床背景とIVIg治療状況

1島根大学病院 神経内科, 2島根大学病院 臨床検査医学
○小黒浩明1, 水原 亮1, 三瀧真悟1, 安部哲史1, 濱田智洋子1, 門田勝彦1, 中川知憲1, 高吉宏幸1, 長井 篤2, 山口修平2

【目的】過去10年間に当科で入院加療にて経静脈的免疫グロブリン療法(IVIg)を行った慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)17例の臨床背景、治療状況について報告する。【方法】EFNS/PNS診断基準を満たしたCIDP17例における年齢、罹病期間、IVIg投与回数(0.4g/kg×5日間を1クール)、併用治療(血漿浄化療法、ステロイド、免疫抑制剤)、電気生理学的に脱髄所見をみとめた末梢神経の数、ガングリオシド抗体の有無、MRIにおける脊髄神経根のGd陽性所見の有無について後ろ向きに調査した。IVIgによる脱髄神経における伝導速度(m/s)、複合筋活動電位(CMAP:mV)、遠位潜時(ms)の電気生理学的な改善度も検討した。【結果】平均年齢は61.3歳、平均罹病期間は8.3年、平均IVIg投与回数は6.1クール(最低1~最高28クール)だった。ステロイド併用は7例、免疫抑制剤併用は5例(シクロスポリン4例、シクロフォスファミド1例)、血漿浄化療法は4例、脱髄所見を認めた末梢神経数は平均2.5箇所であり、15例(88%)は運動神経および感覚神経ともに脱髄を認めた。ガングリオシド抗体は2例で陽性(GM1 GM2 GD1a GD1bおよびGD1a GD2 GT1a GT1b GQ1bの各抗体)、Gd陽性脊髄神経根は2例で認めた。罹病期間とIVIgの投与クール数は正相関する傾向があった(P=0.06,R=0.45)。脱髄神経の数とIVIgの投与クール数は正相関した(P<0.0001,R=0.833)。年齢は罹病期間、脱髄神経、投与クールと関連なかった。初回投与IVIgによる電気生理学的な平均改善度は伝導速度:+6.2%, CMAP:+33.6%, 遠位潜時:-2.6%、これらの改善度は他の因子と関連がなかった。【結語】CIDPにおいて罹病期間と脱髄神経の程度はIVIg投与クール数に影響を与えた。

P-079-2

慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)の臨床像と治療

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
○岡本智子1, 坂本 崇1, 大矢 寧1, 佐藤和貴郎2, 池口亮太郎2, 山村 隆2, 村田美穂1

【目的】当院におけるCIDP、多発性運動ニューロパチー(MMN)、単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)患者の臨床像及び治療を検討する。【方法】2011年1月~2014年10月の間に当院で加療したCIDP、MMN(共にFNS/PNSの診断基準を満たす)MGUS患者(計34人)の臨床像と治療を後方視的に検討した。【結果】CIDP 27人、MMN 4人、MGUS 3人(全例IgM κ型、抗MAG抗体陽性1人、抗SGP抗体陽性1人)、平均発症年齢はそれぞれ39歳、32歳、58歳、平均罹病期間はそれぞれ9.5年、9.8年、8年であった。CIDPは再発寛解型19人(寛解型進行型8人、対称性13人、非対称性4人)、MMN/MGUSは全例再発寛解型だった。電気生理学的所見では脱髄優位23人、脱髄・軸索ともに障害10人、軸索優位3人、不明1人だった。MRIでの神経根または神経叢腫大を有する頻度はCIDP/MMN/MGUSそれぞれ70%、100%、100%だった。腫大のある患者の平均髄液蛋白は218 mg/dl(n=17)で、ない患者41 mg/dl(n=7)に比し有意に高かった(p<0.01)。病状維持のために定期的に免疫グロブリン療法(IVIg)を行っている患者は16人(CIDP 10人、MMN 4人、MGUS 2人)、定期的血漿交換療法(PP)を行っている患者はCIDP 1人で、その間隔は、4ヶ月以下は14人、年2回程度は3人だった。非対称性の臨床像を呈したCIDP 3人はIVIgの定期治療を行い効果を認めた。定期治療を3年未満、3年以上5年未満、5年以上継続している患者はそれぞれ6人、6人、5人だった。うちMMN1人は通常量で汗疱が出現するため、IVIg 400mg/kg/day 1回を定期的に投与し、6年間にわたり治療継続し症状は安定していた。定期治療せず2年以上増悪を経過しているCIDP患者は9人(内服治療なし)5人、少量プレドニゾロンのみ4人だった。【結論】当院でのCIDP/MMN/MGUS患者の約50%で定期的にIVIgまたはPP療法を施行しており、長期にわたり病状維持のための治療法として重要である。今後はより簡便にこれら維持療法を継続するシステムを確立することが期待される。

P-079-3

## CIDPの神経肥厚に影響を及ぼす因子に関する検討

福岡大学病院 神経内科  
○津川 潤, 深江治郎, 坪井義夫

【目的】慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー (CIDP) では、しばしば著明な神経肥厚がみられ、MRIや末梢神経超音波で頸神経や馬尾神経の肥厚を確認することができ、多くの報告がなされている。近年、CIDPのみでなく、脱髄型ニューロパチーでは神経肥厚がみられるとされているが、神経肥厚と臨床所見との関連については明らかにされていない。今回われわれは、CIDP患者において神経肥厚に影響を及ぼす因子について検討した。【方法】対象は、当院に入院したCIDP 10例 (男性5名, 女性5名, 平均年齢46.1±19.2歳) で、全ての症例に神経超音波検査および神経伝導検査を行った。神経超音波検査所見は、前腕部で正中神経の断面積 (CSA) および外径、頸部で第5～第7頸神経 (C5-C7) の外径をそれぞれ3カ所計測し平均値を用いた。神経超音波検査から得られた末梢神経の値 (正中神経の外径および断面積、頸神経の外径) と対象患者の身長、年齢、罹病期間、髄液蛋白、神経伝導検査所見 (正中神経-DML, MCV, CMAP, 腓骨神経-DML, MCV, CMAP, 腓腹神経-SNAP) の関連について検討した。【結果】正中神経の外径や断面積においては、今回検討したすべての因子に明らかな関連はみられなかった。頸神経においては、罹病期間と第6頸神経の外径に正の相関がみられた ( $r=0.655, P=0.04$ )。また、年齢と第5頸神経の外径には負の相関がみられた ( $r=-0.793, p=0.006$ )。【結論】今回の検討よりCIDPにおいて、神経肥厚の程度は罹病期間が長くなるほど大きくなることが明らかとなったが、神経伝導検査や他の因子との関連はみられなかった。神経超音波検査は神経肥厚の評価に有用であるが、臨床所見と関連する因子は少なく、今後は免疫グロブリン療法やステロイド療法に対する治療効果やCIDPの長期予後との関連について検討していく必要があると考えられる。

P-079-4

## 当院における慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの治療的予後

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 神経内科  
○大島 淳

【目的】当院に入院したCIDP例について臨床的特徴と治療成績について検討したところ、年間数回のみ入院歴のある患者と繰り返し入院歴のある患者の2群があることが判明したため、この2群を比較しその予後因子について検討を行った。【方法】2000年以降当院に入院して診断したCIDPのうち、年間3回未満の入院歴のある軽症例 (軽症群) と年間3回以上の入院歴のある中等度以上の重例 (非軽症群) とに分類し、その予後因子について診療録を用いretrospectiveに調査を実施した。【結果】症例数は22例 (男性例16例, 女性例6例)、うち軽症群13例, 非軽症群9例に区分した。入院回数は軽症群1.3±0.5回に対し、非軽症群は19.1±14.8回と非軽症群が多く、年齢は軽症群に比べて非軽症群でやや高齢化がみられ (平均年齢: 軽症群55±16歳, 非軽症群52.2±15歳)、病型は、軽症群では典型型と非典型型が7.6例とほぼ同数に対し、非軽症群では典型型が8例と非軽症群での典型型の割合が多かった。神経伝導検査は何れも脱髄型であり、抗ガングリオンD抗体は何れも見なかったが、脳脊髄液検査 (CSF) では蛋白高値が非軽症例で多かった (軽症群58.7±37.1 mg/dl, 非軽症群84.0±37.9 mg/dl)。INCATによるOverall disability sum score (ODSS) で検討した治療効果については、非軽症群の方がODSS値が治療前に高く、治療後も非軽症群の方が高かった (軽症群の治療前後のODSS値: 3.8-2.1, 非軽症群のODSS値: 5.6-4.1)。【結論】約15年に当院に入院してCIDPと診断した22例による検討結果として、①高齢発症、②CSF上蛋白高値、③ODSS上高値と、④病型上典型型であることが、年間3回以上の入院につながる予後不良の因子であることが示唆された。なお、今回の症例数は比較的少なく、今後、症例数の蓄積による更なる検討が必要であると考えられた。

P-079-5

## 非典型的慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) における治療選択と長期予後における検討

東京医科歯科大学医学部付属病院  
○飯田真太郎, 三條伸夫, 鈴木基弘, 市ノ瀬慶子, 大久保卓哉, 叶内 匡, 西田陽一郎, 横田隆徳

【目的】

CIDPにおける治療法第1選択薬として副腎皮質ステロイド (PSL)、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)、血漿浄化療法 (PE) の3つの治療法の間に優劣はない。当院における、非典型的CIDPに対する第1選択薬と維持療法の有効性を検証する。

【方法】

2003年1月から2014年11月まで当院に入院したCIDP患者の内「①対称性運動感覚ニューロパチー②近位遠位が同様に侵される③四肢腱反射低下を認める」のいずれかの項目を満たさない症例を非典型的CIDPと分類し、急性期治療と維持療法の有効性を入院時髄液検査、握力、徒手筋力テスト、治療、治療判定期間、長期予後について後方的に評価した。

【結果】

非典型的CIDP14例 (男性6例, 女性8例)、平均年齢は51.8歳であった。入院時髄液検査の細胞数は平均229/μl、蛋白は79.6mg/dl、IgG indexは0.74であった。握力は男性平均196/185kg、女性平均71.4/1kgであり、平均MMTは上肢遠位筋37・近位筋40、下肢遠位筋36・近位筋40であった。第1選択薬としてIVIgが13例 (92.9%)、PSLが1例 (7.1%) であった。第1選択薬でIVIgを用い効果が乏しく第2選択薬が必要であった症例は例あり、PSLが5例、IVCYが1例、CyAが1例であった。第3選択薬としてPEを用いた例は3例あった。PSL、IVIg、PEのいずれも効果を認めない難治症例が1例認められた。第1選択薬がPSLの例では、PSLの維持療法のみで効果が得られていた。14例のうち維持療法としてはPSLが5例 (35.5%)、定期的IVIgが5例 (35.5%)、カルシニューリン阻害剤などが4例 (28.4%) であった。維持療法がPSLの群では改善までの期間は平均で2.1か月、IVIgは0.7か月、その他の治療法の群は1.3か月であった。

【結論】

非典型的CIDPにおける治療ではほとんどの症例でPSL、IVIg、PE、カルシニューリン阻害剤やアルキル化剤が有効で、維持療法に移行できた。臨床症状の改善までの期間は、PSLが他の治療に比べて時間がかかる傾向がみられた。

P-079-6

## 典型的慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) における長期維持療法の検討

東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学  
○鈴木基弘, 三條伸夫, 飯田真太郎, 西田陽一郎, 叶内 匡, 横田隆徳

【背景・目的】

CIDPにおける治療法第1選択薬として副腎皮質ステロイド (PSL)、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)、血漿浄化療法 (PE) の3つの治療法の間に優劣はないが、最終的にどの治療法が長期に有効であったかは知られておらず、また急性増悪時使用された選択薬との関係も明らかでない。今回これら分析し、さらに予後予測因子の検討を目的とする。

【方法】

2003年1月から2014年11月まで当院に入院した典型的CIDP15例における急性増悪時治療薬の選択と最終的な長期維持療法の内容を検討し、初入院時髄液検査、末梢神経電導検査との関連について後方的に分析した。

【結果】

典型的CIDP15例は男性8例, 女性7例, 平均47.5歳であった。長期維持療法により①無治療群 (4例)、②PSL単独治療群 (4例)、③PSL+免疫抑制薬併用群 (4例)、④カルシニューリン阻害薬単独群 (1例)、⑤定期的血漿交換群 (2例) の5群に分類できた。①群において、第1選択薬でIVIgを選択した3例の内2例では第2選択薬が必要なかった。②群では第3選択薬まで使用されず、③群は第3選択薬まで必要な症例が1例あった。④群では第3選択薬まで投与したものの、いずれも長期的には治療抵抗性であった。⑤群では、どちらも第3選択薬まで使用された。また、③、④、⑤群ではIVIg、PE、PSLの初期反応はあっても、IVIg、PEにおける効果の持続期間やPSLの維持量が最終的な長期維持療法への選択に影響していた。入院時の髄液検査と末梢神経伝導検査では、③群の髄液蛋白が他群に比べ高く、末梢神経伝導速度の低下が大きい傾向が認められた。

【結論】

本研究より、第1にIVIgを用いて、無効例に対してPSLを投与し治療反応があっても減量できない例にPEを併用していくことで、効率的に慢性期治療へ移行できる可能性があると考えた。また、IVIg、PE、PSLの初期反応の結果が必ずしも長期維持療法への選択につながっていないことが示された。

P-080-1

## CIDP、MMN患者の受診に至る経過の特徴

山口大学大学院医学系研究科 神経内科  
○小笠原淳一, 竹下幸男, 前田敏彦, 尾本雅俊, 佐野泰照, 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆

【目的】CIDP、MMN患者の受診に至る経過を検討し、特徴と問題点を明らかにする。

【方法】2005年から2014年に診断したCIDP、MMN患者が対象。発症から医療機関受診と他施設受診から当科受診までの期間、受診した医療機関の数、受診科を検討。他施設受診から当科受診までの期間が平均より長期であった例では臨床症状、合併症について検討。【結果】CIDP19例のうちtypical CIDP (tCIDP) 8例、MADSAM 8例、DADS 3例、MMNは6例。発症から医療機関受診までの期間 (月) はtCIDP 3±1.3、MADSAM 10.4±9.2、DADS 7.3±4.5、MMN 16.2±17.2。他施設受診から当科受診までの期間 (月) はtCIDP 16.1±13.3、MADSAM 21.6±20.1、DADS 4.3±3.5、MMN 25.3±21.0。受診した医療機関の数 (平均) と受診科はCIDP 2.5カ所 (整形外科9カ所、神経内科7カ所、その他4カ所)、MADSAM 3カ所 (整形外科17カ所、神経内科4カ所、その他3カ所)、DADS 1.7カ所 (神経内科3カ所、整形外科2カ所)、MMN 3カ所 (神経内科10カ所、整形外科8カ所)。他施設受診から当科受診までの期間が長期の例はCIDP 3例 (全例多発性単神経障害、合併症は腰部脊柱管狭窄症 (LSCS) 2例、糖尿病1例)、MADSAM 3例 (全例多発性単神経障害、合併症はLSCS 1例、頸椎症1例、糖尿病1例、手根管症候群 (CTS) とされた例2例)、DADS 1例 (多発性単神経障害、合併症は頸椎症・LSCS) MMN 3例 (全例多発性単神経障害、合併症は頸椎症1例、糖尿病1例、CTSとされた例1例)。【結論】発症から医療機関受診までの期間、他施設から当科受診までの期間ともtCIDP、DADSがMADSAM、MMNより短い傾向、受診科はMADSAMで整形外科が多い傾向。他施設受診から当科受診までの期間が長期の症例ではLSCS、頸椎症、糖尿病の合併が多く、MADSAM、MMN ではCTSと過去に診断された例が3例含まれていた。MADSAM、MMNで早期医療機関受診のための疾患啓発、MADSAMでは整形外科との十分な連携を行うこと、特に整形疾患合併例への注意喚起が重要。

P-080-2

## CIDP患者末梢神経の可視化および定量解析法の開発

藤田保健衛生大学 脳神経内科学、藤田保健衛生大学 放射線科  
○石川等真<sup>1</sup>, 引地智加<sup>1</sup>, 福井隆男<sup>1</sup>, 植田晃広<sup>1</sup>, 小森雅子<sup>2</sup>, 村山和宏<sup>2</sup>, 外山 宏<sup>2</sup>, 朝倉邦彦<sup>1</sup>, 武藤多津郎<sup>1</sup>

【目的】昨年度本学会で、慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー (CIDP) をMRIによるDiffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression法 (DWIBS) により可視化が可能であることを報告した。今回症例数を増やし、新たな解析ソフトを用いて定量解析を行った。【方法】CIDP患者12例と健常者12例に対して、Philips社製3T MRIを用いて、DWIBS法により全身の末梢神経を抽出した。撮影した軸位断面画像を、3D解析ソフトを用いて頸部から腕神経叢にかけて神経叢以外の高信号領域 (リンパ節や脊髄) のトリミングを行い、閾値を設定して信号強度を計測した。各群で得られた信号強度を比較し、student-t検定を行った。【結果】DWIBS法で抽出した腕神経叢は、健常者に比しCIDP患者群では明瞭に太く抽出された。信号強度の定量比較でも、腕神経叢の平均値と最高値は、健常者より患者群で有意に信号強度が強かった ( $p < 0.05$ )。昨年度報告した矩形のROIを設定する方法に比べ、今回用いた3Dデータ上での閾値処理計測法は健常者群と疾患群の区別がより簡便であった。【結論】これまでCIDP患者では、超音波による腕神経の解析、MRIで馬尾・神経根・神経叢のガドリニウム造影所見を呈する報告が散見されたが、神経叢全体を把握することは困難であった。今回DWIBS法および3D解析法により、非侵襲的に末梢神経全体を抽出し、比較定量することが可能である事が判明し、今後の診療や患者への説明に有効であると思われる。

P-080-3

## 糖尿病合併慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーについての臨床的検討

帝京大学ちば総合医療センター 神経内科  
 ○鈴木 仁, 月江友美, 東田和博, 桶田善彦, 安井香奈子, 石川広明,  
 野村 誠, 三上裕嗣, 栗田 正, 尾野精一

【目的】糖尿病性末梢神経障害は糖尿病の3大合併症のひとつであり治療に苦慮する場合が多い。一方、糖尿病では慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(DM-CIDP)を比較的高頻度に併発することが知られている。当院におけるDM-CIDP患者の特徴および治療法につき検討した。【方法】対象は当院に2009年1月1日から2014年11月30日までに入院したDM-CIDP連続10例につきデータベースをもとに後方視的に検討を行った。【結果】年齢は59.4±10.7歳で、男性8例、女性2例であった。糖尿病罹病期間は14.1±7.67年であった。CIDPの罹病期間は7.5±4.4か月であった。糖尿病性腎症により血液透析を受けている患者は4例で男性3例、女性1例であった。血液透析を受けている患者の糖尿病罹病期間は16.3±9.45年、透析期間の平均は2.9年であった。治療は免疫グロブリン大量療法(IVIg)7例、メチルプレドニゾンパルス療法(MPSL)2例、IVIg+MPSL1例であった。血漿交換療法を行った症例はなかった。治療効果はIVIg有効6例、無効1例、MPSLは有効1例、無効1例であった。IVIg+MPSLを行った症例はIVIgの効果不十分でMPSLを行ない有効であった。【結論】糖尿病性末梢神経障害において、DM-CIDPは治療反応性がよくIVIg、MPSLともに治療効果を認める。糖尿病性ポリニューロパチーと鑑別することが臨床重要である。

P-080-4

## 後根神経節炎におけるIVIg治療効果および脛骨神経SEPの経時的変化の検討

<sup>1</sup>住友病院 神経内科, <sup>2</sup>帝京大学医学部付属病院神経内科, <sup>3</sup>大阪市立大学老年科神経内科

○田村暁子<sup>1</sup>, 園生雅弘<sup>2</sup>, 伊藤和博<sup>3</sup>, 嶋田裕之<sup>3</sup>, 伊藤義彰<sup>3</sup>, 関谷智子<sup>1</sup>, 垂葉祐樹<sup>1</sup>, 澤村正典<sup>1</sup>, 當間圭一郎<sup>1</sup>, 西中和人<sup>1</sup>, 宇高不可思<sup>1</sup>

【目的】前回、我々は臨床的に後根神経節炎と診断した5症例で脛骨神経刺激誘発性SEPを行い、根の脱髄を示唆する特徴や、末梢神経近位側優位の障害を認めた。今回、うち3症例にIVIgを連続投与し、治療効果および脛骨神経SEPの経時的変化を検討した。【方法】対象は3例。失調を伴う非対称性の四肢の感覚障害により手の巧緻運動障害と歩行障害を認めた。運動神経伝導検査およびF波はほぼ正常、感覚神経活動電位は高度低下～消失。症例1は66歳男性、ANCA陽性例、経過3年、症例2は74歳女性、シェーグレン症候群、経過9年、症例3は82歳女性、シェーグレン症候群、経過11年、IVIgを4週間毎に3回投与した。症例2のみ2回で終了。IVIg治療および治療後1か月で神経伝導検査(NCS)および脛骨神経SEPを4chで施行。N8、P15、N21、P38の各潜時、潜時差を測定し、末梢神経～中枢伝導を4分節で評価した。【結果】症例1は1回目の治療直後から臨床的に明確な改善を認めた。脛骨神経SEPでは消失していたN21が出現。2回目以降は症状に著変なく、N21の出現も持続した。症例2は歩行を中心に軽度の改善を認めた。N21は二峰性を呈し、高度遅延していたが、1回目の治療後から一峰性となり、潜時が短縮した。症例3は重症例で、電位の小さなN8、P38しか判別はできず、高度の感覚神経障害を反映してmotor由来の電位のみが出ている可能性が高かった。1回目では改善はなく、2回目で上肢近位側の感覚が改善したが、SEPに著変は認めなかった。いずれの症例もNCSに変化は認めなかった。【結論】臨床的に後根神経節炎と診断した3症例にIVIg治療を行い、重症例に応じた臨床的改善を認めた。脛骨神経SEPは2症例でN21の変化を伴い、臨床経過を支持する所見と考えた。neuronal/axonalな障害だけでなく、CIDP類似の神経根の脱髄の機序が関与している可能性が考えられ、脛骨神経SEPは病態評価および治療効果の判定に有用であると考えられた。

P-080-5

## 免疫介在性ニューロパチーにおけるBAFFの発現に関する免疫組織学的検討

<sup>1</sup>武田病院 神経脳血管センター, <sup>2</sup>国立病院機構 東京都病院 神経内科  
 ○川崎照晃<sup>1</sup>, 岡 伸幸<sup>2</sup>, 重松一生<sup>2</sup>, 渡邊裕子<sup>1</sup>, 八木秀雄<sup>1</sup>, 秋口一郎<sup>1</sup>

【目的】Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)をはじめとする免疫介在性ニューロパチーの発症には、炎症性サイトカインを含めた多様な因子が関与し、液性・細胞性免疫両面に影響を及ぼすと考えられる。近年、多発性硬化症の髄膜に異所性B細胞濾胞様構造の存在が認められ、灰白質の軸索変化や神経細胞脱落におけるB細胞との関係が報告されている。B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF)は単球・マクロファージの細胞膜に発現し、B細胞表面の受容体と結合することによって免疫応答を調節し、関節リウマチなどの自己免疫疾患においては炎症反応に関与し、CIDPでもIVIg後の血中濃度の低下が報告されている。今回我々は、腓腹神経生検組織におけるCIDPを含めた炎症性ニューロパチーの各病期における発現の違いなどについて免疫組織学的に検討した。

【対象および方法】CIDP 12例、血管炎3例、一般形態に異常のなかったコントロール2例を対象とした。同意を得て採取された腓腹神経生検組織について、抗BAFF、抗CD3、抗CD68、抗BAFF-R、抗CD20の各抗体を用いて、パラフィン包埋連続切片で免疫組織化学染色を行った。

【結果】CIDPでは、活動性の高度な例やPerivascular cuffingを認めた例で、神経内鞘の浸潤細胞の一部にBAFF陽性所見を認め、それらの多くはマクロファージと思われた。Onion bulbの形成を示したコントロール例では、BAFF染色細胞の発現を認めなかった。活動性血管炎では、神経上膜の血管周囲の浸潤細胞にBAFFの発現を認めた。

【結論】活動期のCIDPや血管炎性ニューロパチーにおけるBAFF陽性細胞の発現は、BAFF刺激によって誘導される自己反応性B細胞からの自己抗体の産生の増加などと関連している可能性がある。

P-081-1

## 孤発性トランスサイレチン変異FAP (I107V) の鑑別診断におけるCIDPとの比較的研究

<sup>1</sup>NTT東日本 関東病院 神経内科, <sup>2</sup>東京大学 神経内科  
 ○興かがり<sup>1</sup>, 平賢一郎<sup>2</sup>, 齋藤正明<sup>1</sup>, 田中真生<sup>2</sup>, 吉澤利弘<sup>1</sup>

【目的】CIDPとの鑑別に苦慮したTTR-FAP(I107V)の1例を経験した。症例は71歳男性、60歳より手指の異常感覚が出現し、当初は緩徐進行であった。68歳初診時から四肢の筋力低下が進行し、3年の経過で車椅子レベルとなった。70歳からは自律神経障害・味覚障害も出現した。当初、急速な進行からCIDP等の炎症性疾患を念頭に様々な免疫修飾療法を施行したがいずれも効果に乏しかった。治療および臨床経過から、アミロイドーシスを疑った。神経及び胃粘膜の生検を行ったが、アミロイド沈着は認めなかったが、遺伝子検査ではトランスサイレチン(TTR)遺伝子にIle107Val変異を認め、家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)と診断した。孤発例での診断は必ずしも容易ではなく、CIDPと診断される症例も多いとの報告があり、当院とCIDP症例との比較が参考になると考え検討した。【方法】当院におけるCIDP 5例と本症例の臨床的特徴を経過・脳脊髄液所見・血液所見・神経伝導検査・治療反応性の観点から比較した。同遺伝子変異のFAP既報告例と比較し、文献的考察を行った。【結果】CIDP自験例と比較し、FAP症例では初期は速度低下軽度であり、より軸索主体の障害を呈した。脳脊髄液・血液の炎症所見は軽度で、免疫修飾療法に対する反応は限定的であった。同遺伝子変異FAPでは他変異と比較して、髄液蛋白上昇、神経伝導検査での脱髄所見からCIDPと診断され免疫修飾療法を行われている報告例が多かった。【結論】家族歴が明らかでない場合、FAP(TTR I107V)とCIDPとの鑑別に苦慮する可能性がある。生検の偽陰性率は約20%ともいわれ、CIDPと考えても治療反応性が乏しい場合にはFAPを鑑別して遺伝子診断を考慮する必要がある。

P-081-2

## 家族性アミロイドポリニューロパチーの早期診断における皮膚生検の有効性

<sup>1</sup>熊本大学 大学院生命科学部神経内科学分野, <sup>2</sup>熊本大学 大学院生命科学部研究機構機能解析学, <sup>3</sup>熊本大学医学部附属病院 神経内科 アミロイドーシス診療体制構築事業

○増田曜章<sup>1</sup>, 植田光晴<sup>1</sup>, 野村隼也<sup>1</sup>, 三隅洋平<sup>1</sup>, 田崎雅義<sup>2</sup>, 山下太郎<sup>3</sup>, 大林光念<sup>2</sup>, 安東由喜雄<sup>1</sup>

【目的】家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は、有髄神経A $\delta$ 線維と無髄神経C線維の障害を主体とする小径線維ニューロパチー (SFN) を初発症状とすることが多い。FAPの治療選択が増えてきた今日、早期診断の重要性は増し、SFNを客観的に評価することが必要である。現在、SFNの評価法の一つとして皮膚生検が着目されている。今回、我々はFAP患者において皮膚生検を行い、早期診断における有用性について検討した。【方法】対象は、当院に入院となったFAP患者のうち、皮膚生検を施行できた12名 (Val30Met 6名, Ser50Ile 1名, Thr60Ala 1名, Tyr114Cys 1名, ドミノ/肝移植セカンドレシビエント 3名) とした。皮膚生検は、下腿外果上より行い、皮膚をザンボニ液で固定し、凍結切片を作成した。PGP 9.5およびIV型コラーゲンに対する抗体を用いて2重免疫蛍光染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡にて基底膜を貫通した表皮内神経線維密度 (IENFD) を検討した。神経伝導速度検査、および定量的感覚検査として、CASE-IVを用いた閾値評価を行い、疾患コントロールと比較した。【結果】IENFDは、Val30Metにて2.96 ± 1.81本/mm、ドミノ/肝移植セカンドレシビエントにて3.43 ± 2.35本/mm、Val30Met以外の変異部位にて10.66 ± 4.39本/mmであった。2010年のEPNS/PNSガイドラインのカットオフ値7.63本/mmとくらべて、Val30Metおよびドミノ/肝移植セカンドレシビエントでは全例で低下を認めた。自覚症状、神経伝導検査で異常のないVal30Met 2例においてもIENFDの低下および温痛覚閾値の上昇を認めた。【結論】FAPにおける皮膚生検は、小径線維神経障害の客観的評価法として優れ、FAPの早期診断に有用である可能性が示された。

P-081-3

## FAPとSSAにおけるMIBG心筋シンチグラフィの比較検討

<sup>1</sup>地域医療機能推進機構 熊本総合病院, <sup>2</sup>熊本大学大学院神経内科学分野, <sup>3</sup>熊本大学アミロイドーシス診療体制構築事業, <sup>4</sup>熊本大学大学院循環器内科学分野, <sup>5</sup>熊本大学大学院構造機能解析学

○井建一郎<sup>1,2</sup>, 山下太郎<sup>2,3</sup>, 安田久代<sup>4</sup>, 増田曜章<sup>2</sup>, 三隅洋平<sup>2</sup>, 植田光晴<sup>2</sup>, 大嶋俊範<sup>2</sup>, 植丸美香<sup>2</sup>, 高松孝太郎<sup>2</sup>, 大林光念<sup>5</sup>, 安東由喜雄<sup>2</sup>

【目的】家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は異型トランスサイレチンによるアミロイドが全身の諸臓器に沈着する疾患で、2030代で発症し約10年の経過で死亡することが多いが、高齢発症、孤発例も知られている。一方老人性全身性アミロイドーシス (SSA) は野生型トランスサイレチン (TTR) が、心臓主体に全身に沈着する疾患であり、高齢化と共に、益々重要視される病態とされており、80歳以上の約10-25%に存在すると考えられている。SSAはFAPと異なり、多発性神経炎や、自律神経障害は来さないと考えられているが、詳細な病態は十分解明されておらず、FAPとの鑑別がしばしば困難な場合がある。本研究の目的は、SSAにおけるMIBG心筋シンチグラフィ所見を解析し、病態との関連を検討し、FAPとの鑑別診断における有用性について検討することである。【方法】2010年から当科に入院した、SSAと、2005年から当科に入院した、高齢発症 (50歳以上) FAP患者の連続例を対象とした。2つの疾患群の臨床症候、123I-MIBG心筋シンチグラフィを施行し、早期像及び遅延像の心臓胸郭比、洗い出し率を評価した。【結果】MIBG心筋シンチグラフィの初期像心臓胸郭比、遅延像心臓胸郭比はSSAと高齢発症FAPにおいてともに低下を認めたが、SSAにおいて高齢発症FAPより軽傾向にあった。洗い出し率は、SSAでは正常であり、高齢発症FAPにおいてSSAと比較して有意に亢進していた。【結論】MIBG心筋シンチグラフィの異常所見は、高齢発症FAPと同様にSSAにも見られるが、SSAにおいて軽度であることが示唆された。SSAと高齢発症FAPにおいて、MIBG心筋シンチグラフィが鑑別の一助となる可能性が示された。SSAにおけるMIBG心筋シンチグラフィの異常は、心不全が主因である可能性が考えられるが、心臓へのアミロイド沈着による交感神経終末の障害も考えられ、今後検討が必要である。

P-081-4

## トランスサイレチン型アミロイドポリニューロパチーの遺伝子変異型および表現型の解析

<sup>1</sup>熊本大学大学院 神経内科, <sup>2</sup>アミロイドーシス診療体制構築事業  
○天野朋子<sup>1</sup>, 三隅洋平<sup>1</sup>, 山下太郎<sup>1,2</sup>, 大嶋俊範<sup>1</sup>, 田崎雅義<sup>1</sup>, 植田光晴<sup>1</sup>, 安東由喜雄<sup>1</sup>

【目的】トランスサイレチン (TTR) 型家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の遺伝子変異型はVal30Met型が最多であるが、これまで130種類以上の非Val30Met型の遺伝子変異型が報告されている。これらの非Val30Met変異の表現型は、症例数が少ないこと、症例による差異が大きいことから、十分に明らかにされていないものが多い。本研究では、非Val30Met型FAPの表現型を明らかにすることを目的とした。【方法】1995年から2014年に当科で経験した非Val30Met変異型症例18例を対象とした。FAPによる臨床症候および検査異常を自律神経、感覚神経、運動神経、心、眼、腎、中枢神経に分類し、スコア化し、各遺伝子変異型の表現型の解析を行った。【結果】18症例の遺伝子変異型の種類は、Val30Met/Arg104His, Ala45Asp, Ser50Ile, Thr59Arg, Thr60Ala, Ser77Tyr, Glu89Lys, Tyr114Cysであった。Thr59Arg, Thr60Alaは心臓障害が優位であるのに対し、Ser50Ileは心臓および腎臓障害が優位であった。Ala45Asp, Ser77Tyrは、自律神経障害、運動・感覚神経障害が主体でVal30Met型と類似していた。また、Tyr114Cys型は、眼および中枢神経障害が認められた。【結論】非Val30Met型のFAPは、遺伝子変異型により特徴的な表現型を示すものがあることが明らかとなった。

P-081-5

## トランスサイレチン型家族性ポリニューロパチーに対するタファミジスの第三相試験成績

<sup>1</sup>信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, <sup>2</sup>信州大学 バイオメディカル研究所, <sup>3</sup>熊本大学大学院生命科学部 研究部 構造機能解析学分野, <sup>4</sup>熊本大学大学院生命科学部 神経内科学分野, <sup>5</sup>ファイザー株式会社  
○関島良樹<sup>1,2</sup>, 大林光念<sup>2</sup>, 森田 洋<sup>1</sup>, 池田修一<sup>1,2</sup>, 山下太郎<sup>4</sup>, 三隅洋平<sup>4</sup>, 町井克行<sup>5</sup>, 太田 誠<sup>5</sup>, 高田亜実<sup>5</sup>, 安東由喜雄<sup>4</sup>

【目的】トランスサイレチン型家族性ポリニューロパチー (TTR-FAP) は、TTR遺伝子変異によりTTR四量体が不安定化し形成されたアミロイドが全身組織に沈着することで末梢神経障害などの症状を生じる。今回我々は、タファミジスのTTR-FAP患者におけるTTR四量体安定化作用を評価するとともに、末梢神経障害に対する有効性及び安全性を検討した。【方法】末梢神経障害を伴うTTR-FAP患者 (男性7名, 女性3名, 平均年齢60.1歳) に対して、タファミジス20 mg (タファミジス12 mg) /日 を投与した (投与期間: 380~796日)。有効性の主要評価項目は8週時のTTR安定化作用であり、副次評価としてNeuropathy Impairment Score-Lower Limbs (NISLL) スコア等の神経学的評価、Norfolk QOL-DN (TQOL), modified body mass index (mBMI), 安全性等を検討した。【結果】8週および26週時ではすべての患者でTTR安定化作用を示し、それ以降も多くの患者で効果は持続した。ベースライン時のNISLLスコア (平均±標準偏差) は17.0±13.1であり、26週、52週および78週におけるベースラインからの変化はそれぞれ2.1±5.6, 3.6±4.4および3.3±4.7であった。ベースライン時のTQOLスコア (平均±標準偏差) は52.9±32.8であり、26週、52週および78週におけるベースラインからの変化はそれぞれ11.8±20.0, 9.1±12.5および10.8±13.7であった。ベースライン時のmBMI (平均±標準偏差) は80.57±19.34であり、26週、52週および試験終了時におけるベースラインからの変化はそれぞれ26.6±61.9, 64.9±80.0および53.7±81.4であった。試験中に認められた有害事象はほとんどが軽度または中程度であった。【結論】タファミジス20 mg/日投与による安全性および忍容性はおおむね良好であり、長期的にTTR-FAP患者のTTR安定化作用が認められ、神経学的所見、QOL、栄養状態に関する評価結果により末梢神経障害の進行抑制に有用であることが示唆された。

P-081-6

## 家族性アミロイドポリニューロパチーのアミロイド沈着とイオンチャネルの関連

熊本大学病院 神経内科  
○三隅洋平, 北川敬資, 植田光晴, 田崎雅義, 山下太郎, 安東由喜雄

【目的】トランスサイレチン (TTR) 関連家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) において、アミロイド線維は細胞外マトリックスに沈着し、細胞の変性・脱落を引き起こす。一方、沈着したアミロイド線維がどのような細胞機能障害を惹起するか詳細は明らかになっていない。アミロイド沈着の好発部位が細胞膜の近傍であることから、本研究ではアミロイド沈着と細胞膜イオンチャネルとの関連の詳細を明らかにすることを目的とした。【方法】6例のFAP ATTR Val30Met患者および6例のコントロール患者の剖検心筋組織を用いて病理組織学的解析を行った。抗L型電位依存性カルシウムチャネル抗体、抗TTR抗体、抗ラミニン抗体を用いた共焦点免疫蛍光顕微鏡により、心筋細胞におけるアミロイド沈着とイオンチャネルの関連を解析した。培養心筋細胞および骨格筋初代培養細胞において、TTRアミロイド細胞が細胞内カルシウムイオン濃度に与える影響を解析した。【結果】FAP患者の横紋筋細胞において、TTRアミロイド沈着は基底膜および細胞膜が深く陥入した横紋管に好発し、イオンチャネルと近接して存在していた。免疫組織染色および細胞培養を用いた研究では、アミロイド沈着部位では細胞膜カルシウムチャネルが減少している傾向が認められ、アミロイド沈着によるイオンチャネル機能の障害が示唆された。【結論】TTR型FAPにおいて、アミロイド線維によるイオンチャネルの変化が病態に深く関連していると考えられる。

P-082-1

## アミロイドーシス診療体制構築事業の平成26年度病型診断の報告

<sup>1</sup>熊本大学病院 神経内科 アミロイドーシス診療体制構築事業, <sup>2</sup>熊本大学 神経内科学, <sup>3</sup>熊本大学 生体情報解析学  
○山下太郎<sup>1</sup>, 田崎雅義<sup>2</sup>, 増田曜章<sup>2</sup>, 大島敏範<sup>2</sup>, 軸丸美香<sup>2</sup>, 高松孝太郎<sup>2</sup>, 三隅洋平<sup>2</sup>, 植田光晴<sup>2</sup>, 大林光念<sup>3</sup>, 安東由喜雄<sup>2</sup>

【目的】近年、アミロイドーシスに対して様々な病態修飾療法が開発されてきた。しかし、アミロイドーシスは末梢神経など多臓器障害を来し、症候が非特異的なため、あまりにも専門化・細分化しすぎた現代医療の中で、診断に苦慮されることも少なくない。本検討の目的は、熊本県地域医療再生計画の一環として開設され、アミロイドーシスの包括的病型診断拠点の1つとして、病理診断、血清診断、遺伝子診断、及びプロテオミクス診断を行っている本施設の病型診断結果を解析することである。【方法】平成26年4月1日から11月30日までの当施設へのアミロイドーシス病型診断依頼の結果について解析した。【結果】依頼件数は278件。患者は平均年齢66.1 (中央値70) 歳、男性67.3%、女性32.7%。依頼施設は自施設18.7%、県内他施設1.8%、県外施設79.5%。病型はALκ型10.1%、ALλ型24.8%、老人性全身性アミロイドーシス18.4%。家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 15.6%、AA4.6%、その他のアミロイド (新規アミロイドとセモノグリンを含む) 3.7%、軽鎖沈着症0.9%、トランスサイレチン遺伝子変異なし10.1%、アミロイド沈着なし10.1%。FAPの遺伝子型はVal30Met型13例 (ホモ接合1例, Ser50Ile型1例, Glu61Lys型1例, Ile107Val型1例, ドミノ移植による医原性3例。FAPの診断までの期間 (未発症者を除く) は平均4.6 (中央値4) 年。レーザーマイクロダイセクションと質量分析によるプロテオミクス解析を要した例18件。【結論】アミロイドーシス患者は全国に多数存在し、診断に苦慮され、診断までに長期間を要していることが明らかとなった。また、新規アミロイドーシスの存在も明らかとなった。今後、アミロイドーシスの包括的病型診断に関する啓発活動と、診療体制の充実が必要である。

P-082-2

## Val30Met TTR型FAP患者の末梢神経障害に対するジフルニサルの中期的効果

<sup>1</sup>信州大学医学部脳神経内科 リウマチ・膠原病内科, <sup>2</sup>信州大学 バイオメディカルセンター, <sup>3</sup>信州大学医学部附属病院 卒後臨床研修センター  
○大橋信彦<sup>1</sup>, 関島良樹<sup>1,2</sup>, 小平 農<sup>1</sup>, 森田 洋<sup>3</sup>, 池田修一<sup>1,2</sup>

【目的】ジフルニサルはVal30Metトランスサイレチン (TTR) 型家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の原因蛋白である変異型TTR四量体を安定化し、末梢神経障害の進行を抑制することが2年間のランダム化比較試験で確認されている。本研究では本剤の運動神経伝導機能に対する3~5年の中期的な効果を検討した。【方法】対象は内服後3~5年 (3.8±1.2) 経過したVal30Met型FAP患者15名 (男性11名, 女性4名, 年齢58.4±17.1歳)。ジフルニサル内服は末梢神経障害出現1~6年後 (3.0±1.6) に開始された。開始前およびジフルニサル内服後1年毎に尺骨神経および脛骨神経の複合筋活動電位 (CMAP)、遠位潜時 (DL)、運動神経伝導速度 (MCV) を計測し、これらの経時的変化を既報の自然経過と比較した。【結果】いずれの指標も5年間の自然経過では増悪がする事が知られているが、全ての指標がジフルニサル内服後5年間で増悪しなかった。(脛骨神経CMAP (前6.27±42.9mV, 5年後4.20±49.6mV, P=0.97), DL (前4.66±0.20ms, 5年後5.01±1.13ms, P=0.58), MCV (前44.8±26.3m/s, 5年後46.8±16.5m/s, P=0.36), 尺骨神経DL (前3.22±0.25ms, 5年後3.32±0.51ms, P=0.73), MCV (前59.2±29.9m/s, 5年後59.2±83.4m/s, P=0.67)。尺骨神経CMAPでも無治療Val30Met型FAP患者でみられた経時的増悪(0.75mV/年)はみられなかった (前5.19±8.27mV, 5年後3.32±5.22mV, P=0.58)。【結論】Val30Met型FAP患者において、ジフルニサルは中期的に上肢の末梢神経障害の進行を軽減、下肢の末梢神経障害の進行を抑制する可能性がある。

P-082-3

## 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) に対する肝移植54例の治療評価

<sup>1</sup>信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, <sup>2</sup>信州大学 バイオメディカル研究所神経難病学部門, <sup>3</sup>まつもと医療センター 中信松本病院神経内科  
○鈴木彩子<sup>1</sup>, 矢崎正英<sup>2</sup>, 関島良樹<sup>1</sup>, 武井洋一<sup>3</sup>, 池田修一<sup>1</sup>

【目的】肝移植を施行されたFAP患者の長期予後について検討する。【方法】1993年から現在まで21年間に根治療法として肝移植を受けた患者54名 (男性26名, 女性28名) を対象に、患者背景、手術様式、術後経過等について検討を行った。【結果】移植時年齢は38.0±8.3歳 (25-58歳)、発症から肝移植までの罹病期間は3.4±1.6年 (半年-10年)。TTRの遺伝子変異はVal30Metが51名、Val30Leu, Glu42Gly, Ser50Argが各1名ずつ、生体肝移植が43名、脳死肝移植11名 (10例は海外で施行)。肝移植後10年生存率は82%であった。移植後3年以上経過した49名中、術後3年の時点で34名が生存、その内34名が社会復帰を果たした。移植後3年以上生存した42名の臨床経過は、臨床病期は90%が不変、末梢神経障害は26%、栄養状態・体重は48%で各々改善し、数名が悪化した。自律神経障害のうち、消化管症状は40%、起立性低血圧は26%で各々改善した。一方、排尿障害は悪化または術後合併症を契機に新たに自己導尿やカテーテル留置となった例が26%であった。移植後の問題点として、一部で心アミロイドーシスが進行する例があり、術後新たにペースメーカー留置を行う症例も見られた。また移植後に眼アミロイドーシスの進行や新規発症例があった。移植後早期の致命的合併症は減少しているが、中長期的には胆管系狭窄のため胆道ステント治療を要する例が約20%であった。移植後1年後の状態と移植前の患者背景を比較すると、社会復帰を果たした例では発症から移植までの罹病期間が短く、移植前のmodified BMIが高く、移植時の臨床病期が軽い傾向にあり、一方死亡例では、発症年齢および移植時年齢が高い傾向にあった。【結論】肝移植後半数以上の患者で何らかの症状改善が見られ、FAPの自然経過に比し明らかに予後が改善した。移植前の全身状態が良い患者の方が術後予後良好な傾向にあり、本疾患に対して発症早期の肝移植の有効性が確認された。

P-082-4

## 高知県在住の高齢発症家族性アミロイドーシス4家系の特徴

<sup>1</sup>高知大学医学部神経内科, <sup>2</sup>宮崎大学医学部第三内科  
 ○宮本由賀<sup>1</sup>, 森田ゆかり<sup>1</sup>, 大崎康史<sup>1</sup>, 古谷博和<sup>1</sup>, 塩見一剛<sup>2</sup>, 中里雅光<sup>2</sup>

【目的】高知県在住4家系の高齢発症家族性アミロイドーシス(FAP)4家系の特徴について検討した。【対象】発端者が当初孤発例と考えられた4家系。全例トランスサイレチン(TTR)遺伝子のMet30型変異のヘテロ接合体である事が確認されている。この中の7名(男4名, 女3名)について神経学的・循環器内科的検討を行った。【結果】平均発症年齢は68.7±6.9歳(男性65.0±4.7歳, 女性73.7±6.1歳)で, 女性の発症年齢の方が男性より平均8歳以上高かった。診断時の症状は, 四肢感覚障害の他には7例中5例(71.4%)が心筋症や心電図異常であり, 起立性低血圧, 交代性下痢症などの自律神経障害はそれぞれ1例しか見られず, 診断時に硝子体混濁を認めた症例はなかった。1例に発症前に認知症が見られた。また2例にMIBG心筋シンチグラフィで高度の異常を認めた。平均3年間の経過観察の間に5例に自律神経症状, 全例に心筋症もしくは心電図の異常が出現し, 3例に硝子体混濁症状が出現した。【結論】高齢発症のFAPは孤発例のように見え, 心筋症などの循環器症状で発症することが多く, 典型的なFAPの所見を呈さないで診断に注意を要する。しかしいったん症状が出現すると症状は急速に進行する可能性が考えられた。

P-082-5

## FAP末梢神経におけるcathepsin D発現の超微形態学的検討

山梨大学病院 神経内科  
 ○長坂高村, 羽田貴礼, 高木隆助, 高 紀信, 小野原亜希子, 名取高広, 新藤和雅, 瀧山嘉久

【目的】家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) type1の末梢神経障害機序における蛋白分解酵素であるcathepsin Dの関与について, 腓腹神経生検組織を用いて免疫組織学的的手法を含め電子顕微鏡学的に検討する。【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の確認されたFAP女性例において腓腹神経生検を実施する。Epon包埋通常電顕および, LRWhiteにて包埋後, 抗transthyretin (TTR)抗体および抗cathepsin D抗体を用いたprotein A-gold法により免疫電顕を実施する。【結果】神経膜下, 神経外鞘に抗TTR抗体陽性のamyloid凝集塊がcollagen線維を置換する様に存在していた。抗cathepsin D抗体結合金粒子はSchwann細胞のリソソームに目立って集積し, 髄鞘にも散見され, 有髄線維, 無髄線維いずれの軸索にも少数観察された。アミロイド凝集塊, 線維芽細胞には有意な金粒子の沈着はみられなかった。【考察】FAPにおける末梢神経障害機序は多くの検討がなされているものの, 蛋白分解酵素の関与については不明であった。今回対象としたcathepsin Dは, 末梢神経においてSchwann細胞内リソソームに局在することが確認されており, 髄鞘崩壊においても一部の役割を担っていることが報告されている。一方, アルツハイマー病においてはcathepsin Dがアミロイドβの分解に関与していることも示されている。今回の結果から, FAPにおけるcathepsin Dは, 神経障害への非特異的な関与が推測され, TTRアミロイド凝集そのものの動態には直接関与していないものと考えられた。

P-082-6

## 医原性トランスサイレチン型アミロイドポリニューロパチーの病態解析

熊本大学大学院生命科学研究部 先端生命医療科学部門 脳神経科学講座神経内科学分野  
 ○津田幸元, 三隅洋平, 大嶋俊範, 田崎雅義, 植田光晴, 山下太郎, 安東由喜雄

【目的】家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者から抽出された肝をグラフトとしたドミノ肝移植の二次レシビエントの一部にアミロイドーシスを生じることが報告されているが, 危険因子や詳細な臨床経過は明らかでない。本研究では, FAP肝のドミノレシビエントの臨床像および発症に関わる因子を明らかにすることを目的とした。【方法】トランスサイレチン(TTR)型FAP(ATTR Val30Met) 肝をグラフトとしたドミノ移植を受けた二次レシビエント19例(男性13例, 女性6例)を対象とした。臨床症候の評価, 組織生検を定期的に行い, FAP症候およびアミロイド沈着の有無を評価した。二次レシビエントの臨床情報とアミロイドーシス発症に関わる危険因子の解析を行った。【結果】二次レシビエント19例中6例にアミロイド沈着を認め, うち4例が下肢末梢部位の温痛覚低下などアミロイドーシスを示唆する臨床症候を呈した。アミロイド沈着を認めるまでの平均期間は6.7年間であったが, 症例により大きく異なっていた。二次レシビエントの年齢が高いと, アミロイド沈着を認めるまでの期間が短い傾向があり, レシビエントの組織環境の老化がアミロイド線維形成・沈着に関与することが示唆された。二次レシビエントのアミロイドーシスの進行速度は, 通常のFAP患者と比較すると緩徐で, 自律神経障害は軽微であった。【結論】二次レシビエントの組織環境の加齢がアミロイド沈着を促進させることが示唆された。

P-083-1

## けいれん, てんかんによる緊急入院患者の特徴

<sup>1</sup>長岡西病院 神経内科, <sup>2</sup>日本大学医学部内科学系神経内科学分野  
 ○田村正人<sup>1</sup>, 三木健司<sup>1</sup>, 高橋輝行<sup>1</sup>, 山口 舞<sup>1</sup>, 長沼朋佳<sup>1,2</sup>, 菅野 陽<sup>1,2</sup>, 東郷将希<sup>1</sup>, 寺本紘子<sup>1,2</sup>, 塩原恵慈<sup>1,2</sup>, 高橋志子<sup>1,2</sup>, 石原正樹<sup>1,2</sup>, 秋本高義<sup>1,2</sup>, 原 誠<sup>1,2</sup>, 平良直人<sup>1</sup>, 芹澤 寛<sup>1</sup>, 竹下 淳<sup>1</sup>, 高須俊明<sup>1</sup>, 亀井 聡<sup>2</sup>

【目的】当院におけるけいれん, てんかんによる緊急入院患者の特徴について検討することを目的とした。【対象】直近の7年間にけいれん, てんかんなどにより緊急入院となった連続104例(重複入院あり)を対象とした。【方法】入院診療記録から年齢, 性別, 脳波所見, 原因疾患, 治療経過などについて分析した。【結果】年齢は31~102歳, 平均73.2歳, 男性50例, 女性54例であった。early seizure 26例, late seizure 11例, その他の症候性けいれん・てんかん63例, 側てんかん3例, てんかん1例であった。脳波検査では97例中42例(43.3%)にててんかん性放電を認めた。脳血管障害によるearly seizure 26例; 急性期脳梗塞23例(右大脳脳変10例, 左大脳脳変13例), 急性期脳出血3例(右1例, 左2例), late seizure 11例; 陳旧性脳梗塞7例(右6例, 左1例), 陳旧性脳出血4例(右4例)であった。症候性けいれん・てんかん63例(アルツハイマー型認知症(AD)13例, AD+脳血管障害8例, 精神発達遅滞9例, ダウン症6例, 大脳萎縮1例, 脳血管障害によるもの18例, 高血糖, 低血糖, ミトコンドリア脳症, 脳腫瘍, 頭部外傷, 気脳症, 陳旧性両前頭葉病変, 多臓器不全各1例)であった。抗てんかん薬服薬の内訳は単剤服用70例, 二剤22例, 三剤4例, 服用なし8例であった。死亡例は17例(男性4例, 女性13例), 年齢55~101歳, 平均81.3歳, 症候性けいれん・てんかん10例, early seizure 7例, 16例中4例(25%)にててんかん性放電を認めた。死因は肺炎7例, 心不全増悪4例, 多臓器不全3例などであった。【結論】脳血管障害やアルツハイマー型認知症によるけいれん・てんかんが多く, early seizureは左大脳病変が多く, late seizureは右大脳病変が多い傾向にあり, 単剤服用が最多であった。死亡例は高齢女性に多く, early seizureおよび症候性けいれん・てんかんに多かった。脳波におけるてんかん波形の有無と死亡率との間に相関はなく, 死因は肺炎が最多であった。

P-083-2

## 痙攣発作に対する救急室でのイーケブラ大量経口投与の有効性

<sup>1</sup>京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科, <sup>2</sup>京都第一赤十字病院 救急科  
 ○傳 和真<sup>1</sup>, 今井啓輔<sup>1</sup>, 濱中正嗣<sup>1</sup>, 山田丈弘<sup>1</sup>, 山崎英一<sup>1</sup>, 山本敦史<sup>1</sup>, 中村拓真<sup>1</sup>, 竹上徹郎<sup>2</sup>, 池田栄人<sup>2</sup>

【目的】救急搬送された痙攣患者に対するレベチラセタム(LEV)大量経口投与(急速飽和法)の有効性を明らかにする。【方法】2012年6月から2014年11月までにLEV1500mg以上の経口投与による急速飽和を救急室で実施した痙攣患者連続23例を対象。対象において背景因子, 救急外来搬入時の状態, 初療内容, 副作用, 予後を検討した。【結果】背景因子に関して, 男性17例, 年齢中央値63(25-87)歳, 初回発作19例であり, 高齢初発例が多かった。てんかん臨床病型は, 症候性てんかん16例(脳卒中, 脳腫瘍, 脳膿瘍, 開頭術後), 脳炎3例, 認知症関連2例, 原因不明2例であった。救急外来搬入時の状態は, 痙攣重積10例, 発作後朦朧状態/Todd麻痺10例(うち3例は搬入後に全般発作再発), 非痙攣性重積状態1例, 正常2例であった。初療内容については, LEV投与量は1000mgが2例, 1500mgが5例, 2000mgが13例, 3000mgが3例であった。フェニトイン点滴静注/ジアゼパム静注の併用は21例であった。気管挿管と人工呼吸管理のもとの静脈麻酔薬併用まで要したのは3例のみであった。LEV急速飽和が原因と考えられる副作用はなく, 継続投与中の副作用が2例にみられた(傾眠, 尿蛋白)。予後に関して, 入院前と同程度まで回復20例, 後遺症残存2例, 死亡1例(直腸潰瘍による出血性ショック)であった。【結論】LEV大量経口投与は比較的高齢者の痙攣にも安全に実施できていた。同治療法の有効性についてはLEV点滴投与も含めて今後明らかにしていく必要がある。

P-083-3

## 虚血性脳卒中発症後のけいれん発作-てんかん症候群となるリスクの検討-

<sup>1</sup>安城更生病院 神経内科, <sup>2</sup>中部大学 生命健康科学部  
 ○川上 浩<sup>1</sup>, 古池保雄<sup>2</sup>, 安藤哲朗<sup>1</sup>, 杉浦 真<sup>1</sup>, 加藤博子<sup>1</sup>, 加藤隼康<sup>1</sup>, 横井典興<sup>1</sup>, 都築雨佳<sup>1</sup>, 原田陽平<sup>1</sup>

【目的】虚血性脳卒中後に発症するてんかん性けいれん発作の発症時期, 頻度およびてんかん症候群となるリスクを多数例で検討した。【方法】2002年5月~2009年4月までに当院に入院した虚血性脳卒中急性期(一過性脳虚血発作を除く)患者1907名(平均年齢71. 4±11. 6歳)を対象に, てんかん性けいれん発作を発症した症例を抽出した。年齢, 性別, 病型, 発症時の有無, 病巣のサイズを評価項目とした。【結果】虚血性脳卒中発症後, 急性期に発症するけいれん発作はほとんどが7日以内でその発生率は2. 5%であった(急性症候性発作)。それ以後, 100~300日にけいれん発作を発症(非誘発性発作)。5年間で合計107例のけいれん発作症例を認めた(発症率8. 1%)。非発作群と比較して皮質病変有, 病変のサイズ(30mm≧), 全身麻酔下の大血管手術, 心源性の比率が皮質病変発作および非誘発性発作群において有意に高かった。多重ロジスティック回帰法では, 急性症候性発作の有意なリスクは, 皮質病変有, 全身麻酔下の大血管手術, 非誘発性発作は, 皮質病変有, 病巣サイズ(30mm≧)が独立したリスクであり, 両者で違いを認めなかった。虚血性脳卒中慢性期に発症する非誘発性発作群は, てんかん症候群への移行する割合が多く, いったんてんかん症候群となると重積発作の発症率もてんかん症候群全体と比較すると高かった。一方, 抗てんかん薬により発作寛解も高かった。【考察】虚血性脳卒中後のけいれん発作は, 急性期と慢性期では病態が異なっている可能性が示唆された。慢性期に発症するけいれん発作(非誘発性発作)は, てんかん症候群へ進行するリスクが高く, 重積発作の発症率も高いこと, 抗てんかん剤の寛解率が良好である点から, 初発であっても抗てんかん剤の開始を検討する必要がある。

P-083-4

急性期病院における非けいれん性てんかん重積状態に関する後方視的検討

1国立病院機構 熊本医療センター 神経内科, 2国立病院機構 熊本医療センター 精神科
○小阪崇幸1, 加藤勇樹1, 幸崎弥之助1, 田北智裕1, 橋本 聡2, 吉田庸子2, 渡邊健次郎2

【目的】 本邦における非けいれん性てんかん重積状態 (NCSE) に関するまとまった報告は少ない。救急病院におけるNCSE症例を後方視的に検討した。
【方法】 2011年4月4日～2014年11月30日までに当院にてNCSEと診断できた23例について年齢、性別、基礎疾患、てんかんの既往、臨床症状、脳波 (EEG) 所見、経過中の全身痙攣の有無、予後について解析した。NCSEは臨床的に30分以上の意識障害を含む神経症状が持続しており、かつ脳波に5分以上の発作パターンを持続もしくは繰り返して発作パターンを確認できた場合と定義し、脳波所見は2012年にKaplanらが提唱したEEG criteria for NCSEにて分類した。
【結果】 平均年齢は68.7 (30-95) 才、性別は男性9例、女性14例。基礎疾患としては認知症3例、橋本脳症2例、頭部外傷後遺症2例、心原性脳塞栓症1例、単純ヘルペス脳炎1例、非ヘルペス性辺縁系脳炎1例、Creutzfeldt-Jakob病1例、脳梁形成不全1例、水頭症1例、くも膜下出血後遺症1例、統合失調症1例、全身性エリテマトーデス1例、肝硬変1例、慢性腎不全1例、特発性血小板減少性紫斑病1例、白血病1例、テオフィリン中毒1例、基礎疾患なし2例であった。てんかんの既往は5例のみであった。経過中に全身痙攣の合併を認めたのは13例。脳波所見はcomplex partial status epilepticus 10例、NCSE in the postictal phase of tonic-clonic status epilepticus 7例、aura continua 2例、absence status epilepticus 2例、de novo absence epileptiform EEG changes 1例、drug-induced confusional state with epileptiform EEG changes 1例であった。脳梗塞症例ではたこつば型心筋症を合併していた。基礎疾患のコントロールが良好な症例においては、NCSEの治療予後も良好であった。
【結論】 NCSEは治療可能な神経救急疾患であり、原因不明の意識障害、神経症状を認めた場合は脳波にて鑑別診断を行うことが重要であると考えられた。

P-083-5

急性脳症とてんかん重積状態の病態解析一合併の実態と臨床像

国際医療福祉大学熱海病院 神経内科
○梁 成勲, 上原燈紀子, 永山富子, 永山正雄

【目的】 脳症とてんかん発作の関係をめぐっては大きな混乱がある。小児てんかん領域においてはてんかん性脳症の概念は広く知られているが、少なくとも成人領域では諸種急性脳症とてんかん重積状態 (SE) の関連性は解明されていない。本研究では、急性脳症と非けいれん性てんかん重積状態 (NCSE) を含むSE合併例の解析により、両者の関連性の評価を試みた。【方法】 2006年5月から2014年11月の当科入院連続1201例から急性脳症例とSE例を抽出し、両者合併例の実態と臨床像をretrospectiveに検討した。【結果】 対象期間中のSE例は計50例 (全入院例の4.2%、年齢69±20歳、男性34例、女性16例)、SE病型は全身痙攣重積状態 (GCSE) 10例、NCSE25例、両者混在 (GCSE/NCSE) 15例であった。SEを伴った急性脳症例は計11例で、逆にSE例の20%、NCSE単独例の1/3は急性脳症に伴っていた。両者合併例のSE病型はGCSE単独例なし、NCSE単独8例 (73%)、混在3例 (27%)。急性脳症の原因は敗血症3例、肝不全3例、腎不全2例、薬剤1例、低血糖1例、低Na血症1例、アウトカムは生存10例、死亡1例であった。【結論】 NCSE原因病型の1/3は急性脳症であり、逆に諸種急性脳症に合併するSEの多くはNCSEであった。急性脳症とSEの関連性は非常に強く、全身性要因が脳症と急性症候性NCSE発作の両者を惹起していることが示唆される。急性脳症とSEは鑑別対象であるのみならず、しばしば併存し得るため、SEとくにNCSEの早期診断と初期治療が重要である。

P-084-1

当院に入院となった高齢者てんかん100例についての検討

帯広厚生病院 神経内科
○堀内一宏, 小渡貴司, 保前英希

【目的】 近年、てんかん発作により医療機関へ入院となる高齢者の患者数は増加している。今回、当科に症候性てんかんによるてんかん発作にて入院となった高齢者につき検討する。【方法】 2007年4月～2014年10月に当院に入院となった、65歳以上の高齢者てんかん連続100例について退院要約を用いて後方視的に調査した。感染症やアルコール、急性期脳血管障害、頭部外傷による急性症候性発作によるものは除いた。【結果】 平均81.6歳、男性45人女性55人であった。2007～2009年は17例であったが、2010～11年は27例、2012～2013年は30例、2014年は10月までで26例と、症候性てんかんによる発作にて入院する高齢者てんかん患者数の増加を認めた。発作型は部分発作から二次性全般化に至った例が58例、全般発作18例、部分発作10例、非痙攣性てんかん重積が10例、複雑部分発作4例であった。基礎疾患としてアルツハイマー型認知症36例、陈旧性脳梗塞32例、前頭側頭葉型認知症5例、レビー小体型認知症3例、脳出血後遺症2例、脳腫瘍5例、その他17例であった。再発例は21例であった。使用した抗てんかん薬はカルバマゼピン36例、ゾニサミド26例、バルプロ酸12例、フェニトイン12例、レベチラセタム7例、ラモトリギン5例、フェノバルビット1例であった。2剤併用例は10例であった。また、塩酸ドネペジル使用例は12例、リバスチグミン使用例は1例、メマンチン使用例は2例であった。【結論】 高齢者および認知症患者の増加により、症候性てんかんによる入院患者数の増加傾向を認め、原因疾患として認知症の割合が45%と多かった。79%が初発例であり、90%の症例は単剤の抗てんかん薬でコントロール可能であった。

P-084-2

当院に入院した高齢発症てんかん患者の臨床的特徴

1相澤病院 神経内科, 2信州大学附属病院 脳神経内科
○佐藤宏匡1, 小川有香1, 道傳 整2, 橋本隆男1

【目的】 高齢発症のてんかん患者が増加しており重積発作も多い。当院に入院した高齢発症てんかん患者の臨床的特徴と治療経過を検討した。【方法】 平成24年4月から平成26年9月の間に「てんかん」または「症候性てんかん」の診断で入院した発症年齢60歳以上の患者46例 (男性: 18例、女性: 28例) について検討した。てんかん性けいれん発作が30分以上持続した場合、あるいは意識回復を認めない一連の発作が30分以上続く場合を重積発作とした。【結果】 平均発症年齢は80.2歳 (60-100歳)、男性は78.3歳 (60-100歳)、女性は81.3歳 (65-100歳)。てんかん発作分類では部分発作から全般性強直間代発作に移行するものが34例、複雑部分発作が12例。てんかんの原因疾患は脳血管障害20例、変性疾患8例、脳腫瘍6例、脳挫傷1例、ヘルペス脳炎1例、Sturge-Weber症候群1例、退薬症候群1例、代謝性疾患4例、多因子性4例であった。退院時の抗てんかん薬内服状況は単剤投与が28例、2剤投与が12例、単剤で最も多く使用されていた薬剤はバルプロ酸32例であり、併用薬で最も多い薬剤はレベチラセタム8例であった。意識障害と認知機能障害は数日間かけて徐々に改善する例が多かった。経口摂取を再獲得する例が多かったが、退院時に13例 (痙攣重積は5例) が経口摂取不能になった。痙攣重積は9例 (男性: 1例、女性: 8例) 認め、6例にジアゼパム坐薬を使用し、4例は入院前と同等で改善、2例が死亡した。薬剤による重篤な呼吸抑制の発生はなかった。【結論】 高齢発症のてんかんでは認知機能の回復に数日間かかる例が多かった。当院ではバルプロ酸の導入率が高く、併用薬ではレベチラセタムが多かった。痙攣重積の頻度が高く予後不良であった。重積の治療方法としてジアゼパム坐薬が有用である可能性があり今後検討すべきである。

P-084-3

亜急性認知障害とADL低下で発症し管理に難渋した高齢発症非典型てんかん重積3例

1横浜市立みなと赤十字病院 神経内科, 2東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
○金澤俊郎1, 岩澤絵梨1, 能勢裕里江1, 八木橋のぞみ1, 錢谷怜史2, 田中宏明1, 横田隆徳2

【目的・方法】 2014年に亜急性認知障害とADL低下で発症したてんかん重積連続3症例で診断・治療上の留意点を検討した。【結果】 症例1は73歳女性。約1ヶ月の経過で認知機能が低下しせん妄状態、突然後方に倒れ当院へ救急搬送。左上肢にけいれん出現、右大脳半球に脳波で鋭波類発、脳血流SPECTで血流増加を認めた。抗けいれん薬 (AED) 開始後けいれんは消失したが、意識障害と脳波異常は持続。静脈麻酔開始後酸素化が悪化し人工呼吸・集中治療にて改善。在宅酸素療法にて自宅退院。症例2は64歳女性。歩行中の膝折れが反復し2週間で傾倒・臥床状態。入院後は意思疎通困難で「会話が中断し左側方に視線を向け、両上肢・右下肢、次いで左下肢の筋緊張が亢進。顔面が左方に固直。約30秒後に筋緊張低下し応答可能となる」発作の頻発を認めた。脳波異常は検出できなかったがAEDにて発作が速やかに消失した。後頭葉の血流が右優位に低下していた。肺炎・急性呼吸促進症候群を生じ人工呼吸・集中治療にて安定化。無動が悪化し臥床状態で全身myoclonus出現。4ヶ月目発語が「うん」のみとなり当院転院。右大脳半球にPLEDs、血流増加を認めた。AED開始後myoclonus消失し応答可能。左半身筋緊張は低下しPLEDsは消失したが左優位に除脳肢位が出現した。【結論】 亜急性認知障害・せん妄・ADL低下で発症した高齢発症非典型てんかん重積では脳血流SPECTが診断に有用であった。けいれん・ミオクローヌス発作を抑制できたが2例でICU管理を要し1例では診断の遅れにより重篤な後遺症を残した。

P-084-4

新規抗てんかん薬登場後の出産・授乳時における抗てんかん薬の使用実態

1九州大学大学院医学研究院神経内科学, 2福岡山王病院てんかん・すいみんセンター
○重藤寛史1, 上原 平1, 進村光規1, 茶谷 裕1, 鎌田崇嗣2, 吉良潤一1

【目的】 日本神経学会のてんかん治療ガイドラインでは妊娠可能女性の抗てんかん薬治療は単剤使用が推奨され、バルプロ酸 (VPA) を使用する場合は1000mg以下とされている。本邦では2008年ラモトリギン (LTG)、2010年レベチラセタム (LEV) が発売開始となり、これらは欧米のデータでは催奇形性が低いと評価されている。また、ガイドラインでは抗てんかん薬服用中の授乳は禁止されていない。そこで、これら新規抗てんかん薬登場後の出産・授乳時における抗てんかん薬の使用実態について調べた。【方法】 当院および市中病院でてんかん外来通院中の患者のうち、2009年以後の出産患者22名、26児を対象に、診断、発症年齢、出産時年齢、服薬内容、服薬量、授乳を後方視的に検討した。【結果】 22名中、全較てんかん9名、若年ミオクローヌにてかん4名、側頭葉てんかん6名、後頭葉てんかん2名、前頭葉てんかん1名。発症年齢15.5±9.6歳 (3～34) で、小児科からの移行患者12名であった。26の出産に関して、出産時年齢32±5.1歳 (23～41)、出産時単剤投与はVPA単剤9名 (200～600 mg)、カルバマゼピン単剤3名 (200～400 mg)、LTG単剤3名 (50～300 mg)、クロナゼパム単剤2名の17名 (1～2.5 mg)、2剤併用例5名 (うちLEV併用2名)、3剤併用例3名 (うちLTG併用1名)、無服薬1名であった。授乳に関しては母乳21児、断乳2児、不明3児であった。いずれの児にも調査時点で発育・発達障害は認めなかった。【結論】 単剤使用が2/3を占め、VPA使用が最も多かった。小児科からの移行患者が約半数を占めており、従来からの処方を受けていることがその要因と考えられた。また出産年齢が高く、LTG、LEVを使用した例の多くはまだ出産に至っていないと推定された。授乳に関しては母乳が主流となっていた。

21日(木)ポスター(日本語)

P-084-5

## 救急外来を受診した高齢者てんかん患者の検討

鳥根県立中央病院 神経内科

○ト蔵浩和, 豊田元哉, 青山淳夫, 上村祐介

【目的】高齢者てんかん患者における発作の特徴を検討するため、救急外来を受診した患者の特徴や予後を検討した。【方法】2012年4月以降に当院の救急外来にてんかんと考えられる発作を受診した70歳以上の高齢群128例(男67例, 女61例)を対象とし、同時期に受診した50歳~69歳の若年群70例(男44例, 女26例)と比較検討した。各群で、発作型、基礎疾患、入院日数、覚醒までの時間、重積の有無、退院時のm-Rankin scaleを検討した。【結果】発作型では、高齢群の95%は部分てんかんまたはその全般化であり、2%が全般発作、4%は不明であった。若年分は87%が部分てんかんまたはその全般化で、9%が全般発作、4%が不明であった。基礎疾患は、高齢群では脳血管障害48%、アルツハイマー型認知症30%などで、若年群は脳血管障害37%、脳炎・髄膜炎10%、脳腫瘍6%、アルツハイマー型認知症6%などであった。高齢群では73.4%が入院となり(若年群62.9%)、入院日数は平均19.5±19.5日で、若年群の10.2±8.3日と比べて有意に長かった。また高齢群では覚醒するまでに1日以上要した例が26.6%認められた。治療開始から30分以上たっても改善がみとめられない重積状態は、高齢群26.6%、若年群18.6%で認められ、人工呼吸器管理を要した例は、高齢群1.6%、若年群2.9%であったが、いずれも両群で有意差はなかった。退院時のm-Rankin scaleで、予後不良の4以上は、高齢群46.9%で若年群の12.9%に比して有意に不良であった。【結論】高齢者てんかんは、脳血管障害とアルツハイマー型認知症が基礎疾患として多かった。発作を起こして救急外来を受診する患者において、重積になる頻度は若年群と高齢群は変わらないが、高齢群では予後不良となるリスクが高いことが示された。

P-085-1

## 当院における難治性痙攣発作症例に対するチオペンタールナトリウムの使用成績について

青梅市立総合病院 神経内科

○田尾 修, 西李依子, 岡部百合子, 高橋真冬

【目的】当院におけるチオペンタールナトリウムによる持続鎮静を行った難治性痙攣発作症例において、合併症や予後に関する検討を行う。【方法】過去10年間の当院入院例のうち、痙攣重積に対して人工呼吸管理、ミダゾラムの持続点滴による鎮静を行ったにも拘らず、痙攣発作のコントロールが不良であった症例について、チオペンタールナトリウム持続点滴による治療効果、合併症、治療効果について検討した。【結果】痙攣重積の基礎疾患は陳旧性脳梗塞1例、脳炎4例である。チオペンタールナトリウムの投与期間は最短6日間、最長58日であった。投与開始後2週間以内に脳波所見の改善と発作のコントロールがついた脳炎の2例は回復したが、さらに鎮静が長期にわたった3例は経過中に死亡した。末期に至るまで呼吸循環動態は比較的維持されていたが、麻痺性イレウス、下肢深部静脈血栓症が生じやすく、直接死因は肺血栓塞栓症、敗血症性ショック、または急激に生じた高カリウム血症による致死性不整脈であった。予め抗凝固療法を行っていたにも拘らず、直接死因に至らなかったケースも含めて2例に肺塞栓を生じた。また高カリウム血症は肝腎機能障害を伴って急激に発症し、臨床経過はプロポフォール症候群に類似していた。【結論】チオペンタールナトリウムによる持続鎮静においては深部静脈血栓症をきたしやすく、強力な抗凝固療法を行うことが望まれる。またチオペンタールナトリウム使用に伴う高カリウム血症の頻度は一般的には低いと思われるもののプロポフォール同様に急激な経過を来し得る。治療抵抗例では静脈麻酔としてチオペンタールナトリウムとミダゾラムの併用も検討されるべきと思われる、更に多数例での検討が望まれる。

P-085-2

## Fosphenytoin sodium hydrateの透析除去率の検討

<sup>1</sup>虎の門病院 神経内科, <sup>2</sup>虎の門病院 腎センター○野田翔子<sup>1</sup>, 神崎真実<sup>1</sup>, 乳原善文<sup>2</sup>, 上坂義和<sup>1</sup>

【目的】phenytoinは古くから抗痙攣薬として使用されるが、治療濃度は10-20 μg/dlと狭いことが知られる。そのプロドラッグであり抗痙攣薬として2012年1月に上市されたfosphenytoin sodium hydrateは、phenytoinが肝代謝を主とするために血液透析患者においても用量の増減なく使用されている。しかし、発売後3年を経てもその根拠となる透析除去率のデータは乏しいため、今回臨床的に除去率を考慮する必要性に関して検討した。【方法】2012年1月から2014年6月の間に当院入院中に痙攣発作をきたし、fosphenytoin sodium hydrateを投与した血液透析患者のうち、透析前後のphenytoin血中濃度を測定し得た5例について透析除去率を算出した。除去率算出には、血清アルブミン値によるphenytoin血中濃度補正を実施した。【結果】透析条件は異なるが、いずれも3-4時間での血液透析における除去率の平均値は42.9%(12.7-65.9%)であり、従来使用されていたphenytoinの除去率として公表されている21.5%より高値であった。しかし、透析によるphenytoinの血中濃度低下によって透析中および透析後の痙攣発作をきたした症例はなかった。また、標準偏差は17.6%であり、同一症例でも測定点により除去率が12.7%、50.0%と大きく異なる症例もあった。【結論】fosphenytoin sodium hydrateの活性体であるphenytoinは血液透析により50%近い除去率を認め、治療濃度の狭いphenytoinにおいてこの血中濃度低下は臨床的に無視できないと考えられた。今回の5例ではphenytoinの血中濃度低下による発作は認めないが、同結果からは透析中および透析後に発作が起こる可能性は高まると予測できた。加えて各測定点によって透析除去率にはばらつきがあり、抗痙攣薬としてfosphenytoin sodium hydrateを使用する際に、従来のphenytoin血中濃度測定は発作の抑制および副作用回避の観点から重要であると考えられた。

P-085-3

## 難治てんかんに対するレベチラセタムを用いた抗てんかん薬の薬剤整理

茨城県立医療大学 神経内科

○河野 豊, 小林正樹, 永田博司

【はじめに】

難治てんかんでは長期にわたり多剤併用による治療が行われることが多い。特に小児期からキャリアオーバーされる重度心身障害者などでは、多種大量の抗てんかん薬が処方され、発作によるQOLの低下よりも抗てんかん薬の副作用によるQOLの低下が上回っている可能性がある。このため適切に薬剤を整理する必要があるが、具体的な薬剤の調整方法についての報告は少ない。

【目的】

難治てんかん患者の薬剤整理を行う方法としてレベチラセタム(LEV)を追加した後に薬剤を整理する方法の有効性について検討する。

【方法】

対象は難治てんかん症例14例(平均年齢28.6歳, 男:女=8:6)。いずれも小児期からのキャリアオーバー患者で、基礎疾患は脳性麻痺5例、特発性5例、その他4例。投与中の抗てんかん薬は2~6種類(平均3.8種類)。対象患者にLEVを追加投与し、発作抑制効果を確認したのちに、薬剤整理を試みた。LEV投与後1年後での発作抑制効果、薬剤整理状況、副作用、投与継続、ADL、満足度について検討した。

【結果】

発作抑制効果は、消失1例、著効3例、有効6例、不変5例で、9/14例(64%)で効果を認めた。10/14例(71%)で薬剤の減量が可能であり、薬剤の種類も3.8から2.8種類に減ることが可能であった。1例に皮疹がみられたが、重大な副作用はなかった。LEV投与中止は無効例と皮疹1例の合計3/14例(21%)例であった。減量可能であった10例においては9例(90%)でADLの改善を認め、ADLが劇的に改善した症例も経験した。また、8/10例(80%)の介助者から「非常に満足」、「満足」との回答が得られた。

【結論】

長期に経過する難治てんかん患者においても、抗てんかん薬の薬剤整理にて、副作用などを減らすことでADLなどが改善され、QOLを向上させることができる症例がある。そのひとつの方法として、LEVを追加投与した後に薬剤整理を行う方法が有効であることが示唆された。

P-085-4

## レベチラセタムおよびラモトリギンの使用経験

昭和大医学部内科学講座神経内科学部

○石垣征一郎, 久保田裕美, 矢野 怜, 村上秀友, 河村 満

【目的】本邦において2006年以降、新規抗てんかん薬(AEDs)が承認・発売され、使用頻度も増加し、その有効性も明らかになってきている。新規AEDsは他のAEDsとの併用療法で承認されたが、2014年8月にラモトリギン(LTG)が単剤療法の承認を受け、レベチラセタム(LEV)もその予定である。両剤の当科での使用経験から、使用例の傾向と薬剤の特徴を検討した。

【方法】当科でLEVを投与した患者159例と、LTGを投与した患者53例を対象に、年齢、性別、基礎疾患、併用するAEDs、内服中止例などを後方視的に調査し、使用例の傾向と各々の薬剤の特徴を検討した。

【結果】1)急性症候性発作、適応外使用、調査不能例を除外し、てんかん患者に使用されたのはLEV 155例、LTG 31例であった。LEVは若年者から高齢者にかけて幅広く使用され、LTGは比較的若年者で、特に女性で使用例が多かった。2)基礎疾患はLEVで脳血管障害が46例、アルツハイマー型認知症(AD)は13例であった。LTGは熱性けいれんが2例であったが、特発性てんかんに用いられている例が多かった。3)併用薬剤はLEV、LTGともにカルバマゼピン(CBZ)が最も多かった。4)内服中止になった理由は、LEVは効果不十分や傾眠、LTGは皮疹が多かった。

【結論】LEVは高齢者での使用例が多く、脳血管障害やAD例にも多く用いられていた。薬物相互作用が少なく、認知機能に影響しにくいことが報告されているため、高齢者にも使いやすいと考えられる。また、内服中止例は少なく、安全性が高いといえる。LTGは若年女性で使用例が多く、催奇形性が少ないと報告されていることから、妊娠可能女性で使用するが、皮疹の副作用が多いことが問題である。一方でLTGは双極性障害での適応を有し、また認知機能を悪化させないなどの報告が多い。超高齢社会においては認知症患者数が増加しており、両薬剤とも使用頻度が増加する可能性がある。

P-086-1

## 痙攣患者の血中アンモニア値：クリアチンキナーゼ値との比較(第二報)

<sup>1</sup>平塚共済病院 神経内科, <sup>2</sup>横浜市立大学附属病院 神経内科○土橋裕一<sup>1</sup>, 菅原恵梨子<sup>1</sup>, 山本良央<sup>1</sup>, 桃尾隆之<sup>1</sup>, 田中章景<sup>2</sup>

【背景】痙攣が生じると血中クリアチンキナーゼ(CK)値が上昇するため、CK値上昇は痙攣の傍証のひとつとして捉えられている。一方、血中アンモニア(NH3)値も痙攣で上昇することが知られているが、痙攣に関連した臨床的意義については十分検討されていない。【目的】痙攣後のCK値とNH3値の経時的な変化を検討し、NH3の痙攣に対する診断的意義を明らかにする。【方法】2013年1月から2014年6月までの入院患者のうち、来院時に痙攣していた患者、または痙攣していることを目撃された患者を対象とし、来院時(痙攣直後)から血中CK値とNH3値を経時的に測定した。なお、CK値は160 IU/L以上を、NH3値は72 μg/dL以上を上限とした。【結果】観察期間中の痙攣入院患者は36例(平均年齢67.6 ± 17.1歳)であった。CK値は28例(77.8%)で上昇していたが、入院時(痙攣直後)に上昇していたのは7例(19.4%)のみで、平均すると入院(痙攣)後3.0 ± 1.7日目に最も上昇した。最高値の平均は2395 ± 8160 IU/Lであった。一方、NH3値は15例(41.7%)で上昇しており、入院(痙攣)後1.5 ± 0.91日目に最も上昇した。NH3値の最高値の平均は97.4 ± 83.4 μg/dLであった。【結論】痙攣に対し、経過全体ではCK値上昇の方が感度が高いが、来院時の痙攣の指標としてはNH3値上昇の方が有用であると考えられる。

P-086-2

## 側頭葉てんかんの発作側方性と発作時心拍変化

<sup>1</sup>東北大学神経内科学分野, <sup>2</sup>東北大学てんかん学分野, <sup>3</sup>東北大学神経外科学分野

○加藤量広<sup>1,2</sup>, 神 一敬<sup>2</sup>, 柿坂庸介<sup>2</sup>, 北澤 悠<sup>2</sup>, 岩崎真樹<sup>3</sup>, 藤川真由<sup>2</sup>, 青木正志<sup>1</sup>, 中里信和<sup>2</sup>

【目的】 てんかん患者の発作時心拍変化では頻脈が最も高頻度である。我々はMRI異常を伴う側頭葉てんかん (mTLE) の頻脈に注目し、脳波変化の出現時を基準とすると、心拍増加開始のタイミングが右起始の発作では左起始よりも平均で約20秒早く出現することを見出し報告した (Neurology, 2014)。今回、我々はてんかんモニタリングユニットにおける精査により側頭葉てんかん (TLE) と診断された患者を対象を広げて、発作時心拍変化を調べた。【方法】 対象は2012年1月から12月までに、頭皮電極を用いた長時間ビデオ脳波モニタリングで発作が捉えられたTLE患者25名 (年齢13-41歳, 男9名) である。右TLEは10名で33回, 左TLEは15名で51回の発作記録を得た。の中にはMRI所見から海馬硬化を伴う側頭葉てんかん (mTLE-HS) と診断された患者が含まれ、発作回数は右mTLE-HSの6名から22回, 左mTLE-HSの9名から38回であった。発作時脳波変化の出現時を基準時刻0と設定した。脳波と同時に記録している心電図データから得たRR間隔時系列を基に、-100秒から+300秒までの心拍数時系列を求めた。心拍数増加開始の検出はvan Elmptらの方法 (Seizure, 2006) を用いた。【結果】 右TLEは左TLEよりも発作時の心拍数増加が有意に早く出現し (p=0.0013)、両群の平均の差は約12秒で、特に右mTLE-HSでは早く出現していた。TLEからmTLE-HSを除いた両群間の比較では、発作起始側による心拍数増加の開始時刻に有意差を認めなかった。【結論】 発作時心拍数増加のタイミングに注目することで、右内側側頭葉構造が心拍数増加に重要な役割をもつことが示唆された。従来、発作起始側と心拍変化の関係には一致した結論が得られていなかった。これは右内側側頭葉以外に発作焦点をもつてんかんにおける心拍数増加の程度や開始時刻の多様性を反映した結果と考えられる。

P-086-3

## 長時間脳波モニタリング中のてんかん発作と脈拍の関係についての検討

<sup>1</sup>九州大学病院 神経内科, <sup>2</sup>九州大学病院 検査部

○進村光規<sup>1</sup>, 上原 平<sup>1</sup>, 重藤寛史<sup>1</sup>, 茶谷 裕<sup>1</sup>, 酒田あゆみ<sup>2</sup>, 渡邊恵利子<sup>2</sup>, 板倉朋子<sup>2</sup>, 前田トモ子<sup>2</sup>, 牛之濱さやか<sup>2</sup>, 吉良潤一<sup>1</sup>

【目的】 側頭葉てんかん (TLE) においては、運動症状出現前の部分発作症候として徐脈や頻脈が見られることがあるが、報告によって必ずしも側在性は一定しない。また、運動症状が出現した場合、運動による二次的な頻脈である可能性も考えられる。そこで、当院で長時間ビデオ脳波モニタリングを行った患者を対象に、てんかん原性域の推定局在と脈拍の変化の関係を検討した。【方法】 2012年1月から2014年12月までに、長時間ビデオ脳波モニタリングを施行し、少なくとも1回は発作を認めた48名 (33.2 ± 12.7歳, 男性24名, 女性24名) の226発作を対象に、脳波上での発作出現と脈拍変化について後ろ向きに検討。目視によりRR間隔が連続して短縮するものを頻脈、延長するものを徐脈と定義した。【結果】 画像、臨床所見を加味して行ったてんかん推定局在の内訳は、TLE26名 (左14名, 右9名, 両側3名)、前頭葉てんかん9名 (左2名, 右7名)、左半球性てんかん2名, 右半球性てんかん4名, 多焦点性あるいは局在不明7名であった。発作開始前頻脈を呈したのは10発作 (左TLEの3発作, 右TLEの5発作, 両側TLEの1発作, 右半球性てんかんの1発作)、発作前徐脈を呈した発作は2名 (右TLEの1発作, 局在不明発作の1名) であった。発作時頻脈は133発作に認め、すべての局在に存在した。発作時徐脈は14発作 (左TLEの3発作, 両側TLEの1発作, 左半球性てんかんの1発作, 右半球性てんかんの2発作, 局在不明性てんかんの7発作) であった。【結論】 目視による脈拍の検討では12発作で脳波発作出現前に脈拍の変化が見られ、発作出現後の徐脈は14発作で認められたが、いずれも側方性は示唆されなかった。今後はホルター心電図での客観的な解析が必要と思われる。

P-086-4

## てんかん患者の就労状況に関する検討

大津赤十字病院 神経内科

○三枝隆博, 石本智之, 戸島麻耶, 南山素三雄, 村上 学, 松井 大

目的: 成人期のてんかん患者にとり、経済的・社会的に自立する手段である点と生活の中でのがりがいを得る点などで、就労は重要な問題の一つである。てんかん患者が抱える就労に関する問題点について検討した。

方法: 2013年4月から2014年3月の間に、当院神経内科を受診したてんかん患者の就労状況をカルテ上から後方視的に検索し、就業状況や発作抑制状況などの臨床情報について検討した。

結果: 対象期間内に260名 (男性146名) のてんかん患者が受診し、生産年齢人口 (15~64歳) に該当する患者は170名 (男性97名) であった。15歳以上で発症した患者が118名 (69.4%) を占めた。就業者は105名 (61.4%)、非就業者は43名 (25%)、就労状態不明が23名 (13%) であり、就業者の内訳は、専門的・技術的職業17名 (16.2%)、事務的職業13名 (12.4%)、サービス/生産工程の職業各11名 (10.5%) の順に多かった。治療面では48名 (28.2%) が5年以上、26名 (15.3%) が2~5年間発作が良好に抑制されていた。年単位の発作を来す者が48名 (28.2%)、月単位の25人 (14.7%)、また週単位の9人 (5.3%)、日単位の8名 (4.7%) と発作頻度が高い例もあった。就業比率は発作頻度別に66.7%~84.0%で、発作頻度との相関は見られなかった。就職後に発症した例で、夜勤を含む交代制勤務には4名 (3.8%)、高所などの危険業務に3名 (2.9%)、業務上車両を運転する業務に5名 (4.7%) 就業されており、発症後に5名は勤務体制を変更され継続勤務されたが、5名は発症を契機に退職・転職された。

結論: てんかんの罹患者の就業先は多岐にわたり、就労を継続する際に職務内容により勤務先へ病気の申告を行い、適切な配慮を必要とする場合があるが、職場内での異動が困難で離職に至ることもある。また、非正規雇用の罹患者の場合、職場内の立場はさらに不安定である。患者にとりよりよい治療方針を考える上で、患者の就労状況にあわせた生活指導や処方設計への意識を主治医側は持つ必要がある。

P-086-5

## 症候性てんかんにおける発作時頻拍: 病変の左右局在との相関

国立国際医療研究センター病院 神経内科

○小玉 聡, 新井憲俊, 八坂京子, 竹内壯介

【背景】 てんかん発作における発作時頻拍 (ictal tachycardia) は側頭葉てんかんと同様の事が知られているが、焦点の左右局在と相関するかは議論が分かれている。また、既報告の多くは薬剤抵抗性・難治性てんかんにおける脳波モニタリング検査で検討したものであり、日常診療で遭遇するてんかん発作に関して心拍との相関を検討した報告はない。【方法】 2010年8月から2014年7月にかけて全身痙攣を主訴に当院救急外来を受診した例をretrospectiveに集計し、発作の焦点が予測可能だった脳卒中後遺症もしくは脳腫瘍による症候性てんかん例を抽出した。これらを病変部位から右焦点群, 左焦点群に分け、救急隊現場到着時および病院到着時の心拍数と、病変の左右局在との相関を検討した。【結果】 上記期間に来院したてんかん発作患者延べ1080例のうち、脳卒中後遺症もしくは脳腫瘍による症候性てんかん患者は157例、このうち右焦点群は62例 (39.5%)、左焦点群は95例 (60.5%) だった。それぞれの救急隊現場到着時の心拍数 (平均 ± 標準偏差) は右焦点群96.5 ± 24.1回/分, 左焦点群105.3 ± 21.7回/分 (p=0.02)、また病院到着時の心拍数は右焦点群94.6 ± 20.7回/分, 左焦点群104.0 ± 28.5回/分 (p=0.02) であり、いずれも左焦点群の方が有意に頻脈傾向だった。なお、血圧, 体温, 酸素飽和度も同様に検討したが、病変の左右局在と明らかな相関は認めなかった。【考察】 既報告によると、発作時頻拍は病変の左右局在と相関しないか、もしくは、右に局在をもつ場合により頻脈を呈しやすいとされる。今回は左に局在を持つ場合の方が頻脈傾向を示し、上記と異なる結果だった。過去の報告は側頭葉てんかんが主な検討対象だったが、本報告は脳卒中後遺症や脳腫瘍が原因のてんかんを部位を問わず対象にしており、基礎疾患や焦点の解剖学的な部位の違いにより、過去の報告と異なる結果となった可能性がある。



ポスター  
(英語)

5月21日(木)



Pe-020-1

**Lysophosphatidylcholine induces iNOS expression in ischemic penumbra microglia**<sup>1</sup>Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, <sup>2</sup>Department Pathology, Tokyo Women's Medical University  
○Yuri Inose<sup>1,2</sup>, Kazuo Kitagawa<sup>1</sup>, Noriyuki Shibata<sup>2</sup>

[Objectives] We recently demonstrated that in ischemic stroke penumbra, lysophosphatidylcholine (LPC), a product of secretory phospholipase A2 (sPLA2) expressed in neurons and astrocytes, activates microglia. It is known that activated microglia express inducible nitric oxide (iNOS) to produce nitric oxide, leading to adjacent cell death. In this study, to clarify the relationship between LPC and iNOS, we performed an immunohistochemical analysis on human brains and cell culture experiments using a murine microglia-derived cell line (BV-2). [Methods] Immunohistochemical analysis was carried out on fresh infarcts in cerebral cortex obtained at autopsy from three cases (ages: 54-87 y). BV-2 cells were divided into the groups incubated with or without LPC in the presence or absence of antagonists for LPC receptors (G2A and P2X7R) or cell signaling enzyme inhibitors. Total RNA used for RT-qPCR analysis to statistically compare GAPDH-normalized iNOS mRNA expression levels between the different groups. [Results] iNOS immunoreactivity in penumbra was localized in activated microglia and reactive astrocytes, and staining was more intense than in the intact areas. The iNOS transcription levels were significantly increased by LPC as compared to the vehicle group, and the LPC-driven increase in iNOS transcripts was significantly reduced by pretreatment with LPC receptor antagonists, Rho kinase inhibitor or IKK inhibitor. [Conclusion] LPC activates microglia via the receptors to induce iNOS expression mediated through the Rho kinase and NF- $\kappa$ B pathways.

Pe-020-2

**A regulatory mechanism of D serine-serine racemase in cerebral ischemia**<sup>1</sup>Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University Hospital  
○Akihiro Watanabe<sup>1</sup>, Tsutomu Sasaki<sup>1</sup>, Hideaki Kanki<sup>1</sup>, Toshiro Yukami<sup>1</sup>, Yoshiki Yagita<sup>1</sup>, Manabu Sakaguchi<sup>1</sup>, Kazuo Kitagawa<sup>2</sup>, Hideki Mochizuki<sup>1</sup>

[Purpose] D serine is important as an endogenous co-agonist of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. Abnormal D-serine levels have been reported in schizophrenia, neurodegenerative disorders, and ischemia. However, it remains to be clarified about the regulatory mechanisms and signaling of D serine - its associated enzyme serine racemase (SR) in cerebral ischemia. Therefore, we performed experiments for examining possible mechanisms and potential therapeutic interventions under ischemic conditions. [Methods] Both cortical neuronal and mixed neuronal-glia cell cultures were prepared from 16-day-old Wistar rat embryos. Oxygen-glucose deprivation (OGD) was performed in lethal and sublethal ischemia 10 to 12 days after seeding. Neuronal injury was measured at 24hr after OGD with lactate dehydrogenase (LDH) assay. Temporal profiles of expression of SR was evaluated by Western blotting. PhosTag gel was used for evaluation of phosphorylated SR. [Results] SR expression decreased, and phosphorylation levels of SR increased after OGD. The SR inhibitor, phenazine methosulfate (PMS), have attenuated neural injury. PMS have not changed expression levels of SR. [Conclusions] It is inferred that decreased expression of SR after OGD is a fail-safe mechanism to oppose ischemic injury. Phosphorylation of SR, one of the post-translational modifications, also have an important role in ischemic conditions. Further examination of SR post-translational modifications may help development of a future new therapy.

Pe-020-3

**Edaravone protects hypoperfused cerebral white matter through oligodendrogenesis**<sup>1</sup> Department of Neurology, Juntendo Urayasu hospital, <sup>2</sup> Department of Neurology, Juntendo University hospital, <sup>3</sup> Neuroprotection Research Lab, Department of Radiology, Massachusetts General Hosp, and Harvard Medical School  
○Nobukazu Miyamoto<sup>1,3</sup>, Takakuni Maki<sup>3</sup>, Kazuhide Hayakawa<sup>3</sup>, Ryota Tanaka<sup>2</sup>, Nobutaka Hattori<sup>2</sup>, Eng H Lo<sup>3</sup>, Ken Arai<sup>3</sup>, Takao Urabe<sup>1</sup>

Background: White matter, consists of lipid-rich myelin sheaths, may be vulnerable to reactive oxygen species (ROS). A free radical scavenger edaravone (Ed) is clinically used as stroke therapy, but it remains unclear if the drug can be effective for long-lasting white matter-related diseases such as vascular dementia. Here, we use in vivo and in vitro models to show that edaravone may protect white matter against chronic hypoxia by enhancing oligodendrocyte (OLG) regeneration.

Methods: A mouse model of chronic cerebral hypoperfusion was prepared by bilateral common carotid artery stenosis. Mice were randomized into 2 groups; vehicle and Ed (3 mg/kg ip, twice/week, n=30 each). Matching in vitro studies were performed by subjecting oligodendrocyte precursor cells (OPCs) to sub-lethal 7-day CoCl<sub>2</sub> treatment. Results: Oxy-blot assay confirmed that ROS generation was increased in the white matter at days 14 and 28 in the mouse model of chronic hypoperfusion. White matter dysfunction such as myelin loss and working memory deficits was also observed, and Ed treatment ameliorated these changes. In both in vivo and in vitro models, chronic hypoxic stress suppressed OPC differentiation into mature OLG, and Ed treatment significantly accelerated OPC differentiation, even under hypoxic stress. However, extensive ROS suppression could not increase OPC differentiation under hypoxic condition.

Conclusions: The ability of Ed to ameliorate these deficits suggest that in addition to acute stroke, anti-oxidant therapies may also be a potential therapeutic approach for vascular dementia.

Pe-020-4

**EPA-E expands therapeutic time window in rat focal ischemia-reperfusion model**Department of Neurological Science, Nippon Medical School Graduate School of Medicine  
○Masayuki Ueda, Chikako Nito, Yasuhiro Nishiyama, Satoshi Suda, Kanako Muraga, Kazumi Kimura

Objective: Pretreatment with ethyl-eicosapentaenoic acid (EPA-E) reportedly shows vascular endothelial protection and infarct volume reduction in rat transient focal ischemia model. Infarct volume is known to be nearly equal between transient ischemia with more than 120min and permanent ischemia in this model. The study investigated effects of pretreatment with EPA-E on therapeutic time window in ischemia-reperfusion model.

Methods: Male SD rats were subjected to varied focal cerebral ischemia (90min, 120min or 180min) using intraluminal suture technique following 7 day pretreatment with EPA-E (100mg/kg/day) or vehicle under halothane anesthesia. Just prior to reperfusion, arterial spin-labeling sequence and diffusion-weighted imaging were performed using 7T MRI to obtain cerebral blood flow (CBF) and apparent diffusion coefficient (ADC) images (n=5, each). Neurological scores were assessed and infarct volume was calculated using TTC-stained sections at 24 hours after reperfusion (n=9, each).

Results: There were no differences in reduced CBF area between the groups at any reperfusion time points, although reduced ADC areas in EPA-E group of 90min and 120min reperfusion points were smaller than vehicle groups. Infarct volumes and neurological score deterioration were also reduced in EPA-E group of 90min and 120min reperfusion points, compared with vehicle group.

Conclusion: Pretreatment with EPA-E expands therapeutic time window in rat transient focal ischemia-reperfusion model.

Pe-020-5

**Analyses of the posts ischemic expression of the anti-angiogenic factor VEGF165b**Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University  
○Masanori Ishikawa, Tetsuya Takahashi, Masato Kanazawa, Kunio Kawamura, Masashi Toriyabe, Minami Miura, Misaki Koyama, Masatoyo Nishizawa, Takayoshi Shimohata

Background

Posts ischemic angiogenesis is stimulated by the vascular endothelial growth factor (VEGF). It is unclear whether its splice variant, VEGF165b, which might be an endogenous inhibitor of VEGF, affects angiogenesis after acute focal cerebral ischemia.

Purpose

To determine the relationship between angiogenesis and VEGF165b expression by assessing their timing and localization after acute focal cerebral ischemia.

Methods

Male Sprague-Dawley rats were subjected to acute transient focal cerebral ischemia with an intraluminal suture. They were sacrificed at 1, 3, 7, or 14 days after the ischemia, and the cortex on the ischemic side was examined. Proliferating endothelial cells were immunostained with an antibody against the proliferation marker Ki-67. The timing and localization of VEGF-associated angiogenesis and VEGF165b expression were evaluated by immunostaining using antibodies against endocan and VEGF165b, respectively.

Results

Proliferating endothelial cells were observed mainly in the ischemic core 3 days after ischemia. Although endocan expression was observed in peri-ischemic lesions 7 days after ischemia, it was not observed in the ischemic core. VEGF165b was expressed in the endothelial cells in the ischemic core 3 days after ischemia.

Discussion

Although endothelial cells can proliferate in the ischemic core 3 days after the ischemia, VEGF-associated angiogenesis was not observed in the ischemic core. These results suggest that the expression of VEGF165b in the ischemic core may inhibit VEGF-associated angiogenesis.

Pe-020-6

**Phosphorylated recombinant HSP27 protects brain of BBB disruptions animal models**<sup>1</sup> Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, <sup>2</sup> Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital, <sup>3</sup> Institute for Environment and Gender Specific Medicine, Juntendo University School of Medicine  
○Yoshiaki Shimada<sup>1</sup>, Ryota Tanaka<sup>1</sup>, Hideki Shimura<sup>2,3</sup>, Kazuo Yamashiro<sup>1</sup>, Takao Urabe<sup>2</sup>, Nobutaka Hattori<sup>1</sup>

Background

In the past study, we reported phosphorylated recombinant heat shock protein 27 (pprHSP27) have neuroprotective effect against acute cerebral ischemic stroke model. This led us to hypothesis that pprHSP27 might protect blood brain barrier (BBB). In the present study, we tested whether pprHSP27 protected BBB.

Methods

10week C57BL/6 old mice (20-25g) were subjected to middle cerebral artery occlusion (MCAO) and after 1hour, the filament was a removed to allow reperfusion. To increase of cerebral hemorrhage, D-glucose (6ml/kg at 50% wt/vol) was injected intraperitoneally 15min before MCAO. After 2 hours of MCAO, rtPA (10mg/kg) and pprHSP27 (50  $\mu$ g) or bovine serum albumin (BSA), was administered as an intravenous injection (n=7, each group).

Results

Compared with tPA treatment group, pprHSP27 significantly improved neurological deficit (p=0.03), hemorrhagic transformation (p=0.013) and MMP-9 activity by pprHSP27 (p=0.03). Furthermore, pprHSP27 also significantly reduced BBB leakage of endogenous serum IgG (p=0.013).

Discussion

pprHSP27 protected BBB injured by rtPA and D-glucose in mouse MCAO models. pprHSP27 might be a candidate for BBB protection molecules. Further studies will be needed for the mechanisms how pprHSP27 protects BBB.

Pe-021-1

**Cerebral hemorrhage after t-PA in renal dysfunction ischemic stroke patients**Cardinal Tien Hospital  
○Howard Chao**PURPOSE:**

One complication of thrombolysis is intracranial hemorrhage (ICH). We investigated whether treatment with tissue plasminogen activator (t-PA) for ischemic infarction results in a higher risk of ICH in patients with kidney dysfunction, who are predisposed to treatment complications due to their bleeding tendency.

**METHODS:**

A total of 297 patients given thrombolytic therapy for ischemic stroke were classified into 2 groups on the basis of their estimated renal glomerular filtration rate (eGFR). The outcome measures included the incidence of ICH and modified Rankin scale scores at 1 month and 1 year.

**RESULTS:**

ICH was more common in the renal dysfunction group (23 vs. 12.5%). Nevertheless, multivariate logistic regression showed that the odds of ICH were not high in the group with low eGFR. Also, eGFR values < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> did not predict the odds for functional dependence or death at 1 month and 1 year.

**CONCLUSION:**

After adjusting for confounding factors, the odds ratio for ICH was not higher in intravenous t-PA-treated stroke patients with renal dysfunction. A trend to the occurrence of ICH among these patients, however, was noted. Renal dysfunction does not predict the odds for functional dependence or death at 1 month and 1 year.

Pe-021-2

**The transbrachial guide-sheath for direct CCA cannulation in CCA stenting**Department of Stroke Treatment, Shonan Kamakura General Hospital Stroke Center  
○Shigen Kasakura, Takahisa Mori, Tomonori Iwata, Yuhei Tanno, Yoshinori Aoyagi, Kazuhiro Yoshioka

**Background and Purpose:** Transfemoral approach is a common technique for carotid artery stenting (CAS), and that involves the risk of distal embolism when high-grade stenosis exists at common carotid artery (CCA). We usually use the originally designed guide sheath for direct cannulation to the CCA without any guide-wire neither coaxial catheter in CAS. The aim of our study is to investigate utility and safety of the specific guide sheath.

**Materials & Methods:** Included in our retrospective analysis were the patients who underwent CAS for CCA with the transbrachial guide-sheath (6Fr MSK-guide with 0.088 ID, Medikit Co.Ltd., Japan) specifically designed for direct cannulation to CCA, between January 2012 and March 2014 in our institution. Technical success, procedure time, periprocedural complications and 30-day major cardiovascular events (stroke, myocardial infarction, and death) were investigated.

**Results:** Six patients were analyzed. Three of them underwent transbrachial CAS for right CCA stenosis, and the other three for left CCA lesion. In all cases, we were successful in direct cannulation to the target CCA with the guide-sheath, and achieved CAS safely. The median time from the arterial picture to the end of procedure was 59 minutes (IQR: 8.5). Neither periprocedural complications nor cardiovascular events within 30 days following CAS occurred.

**Conclusion:** We successfully and safely performed CAS for CCA stenosis with the specifically designed transbrachial guide sheath for direct cannulation to the CCA.

Pe-021-3

**Carotid artery stenting prevents progressive stroke due to mobile plaque**Department of Neurology, Nagoya City East Medical Center  
○Masahiro Oomura, Chikako Sato, Kentaro Yamada, Toshimasa Ikeda, Chise Anan, Kaoru Kamimoto

**Purpose and introduction:** A mobile plaque (MP) in the carotid artery is uncommon condition which can be detected with duplex ultrasound, and it is associated with a high risk of ischemic stroke. The efficacy of carotid artery stenting (CAS) in patients with progressive stroke due to MP has yet to be determined.

**Method:** Case report

**Result:** A 78-year-old man developed acute multiple infarcts in the right hemisphere, and duplex ultrasound showed an MP extending from the common carotid artery to internal carotid artery on the left side. Maximal medical therapy failed to prevent further infarcts, and the number of infarcts increased with neurological deterioration. Carotid endarterectomy was difficult to perform because of the ischemic heart disease, and a closed-cell stent was deployed. After the stent deployment, no new infarcts were not detected. The patient died at 130th hospital day due to cardiac tamponade. Postmortem examination disclosed the patency of the stented carotid artery, and no plaque had prolapsed into the stent.

**Conclusion:** The deployment of a closed-cell stent is effective to prevent the progression of the ischemic stroke due to MP.

Pe-021-4

**Mild balloon-only PTA for intracranial-intradural arterial stenosis**<sup>1</sup> Neurology Service, Tachikawa General Hospital, <sup>2</sup> Neurosurgery Service, Tachikawa General Hospital  
○Hiroki Takano<sup>1</sup>, Yasushi Jimbo<sup>2</sup>, Haruhiko Takahashi<sup>2</sup>, Hiroshi Abe<sup>2</sup>

**Background:** Ischemic stroke due to intracranial arterial stenosis has a high risk for recurrent stroke. SAMMPRIS showed that medical therapy was superior to PTA with stent. However, PTA may still have a role in managing patients with fluctuating or worsening symptoms despite maximum medical treatment. We have treated such patients with mild balloon-only PTA for intracranial-intradural arterial stenosis. This study aimed to evaluate safety and effectiveness of this PTA therapy. **Methods:** Charts between 2010 and 2014 were reviewed and 8 patients were identified as having intracranial PTA for stabilizing acute symptoms. One of the patients underwent PTA of extracranial ICA, and was excluded. A total of 7 patients (mean age 57 years) were studied. Six patients had M1 MCA stenosis and 1 patient V4 vertebral artery stenosis. The mean stenosis was 81% by WASID criteria with the average minimum diameter of 0.5 mm. **Results:** A single PTA balloon was used in 6 patients (1.5 mm diameter in 4 patients, 2 mm in 1, and 2.25 mm in 1). Two balloon catheters were used in 1 patient (1.5 and 2 mm diameter). Three patients only underwent single dilatation. The mean stenosis after PTA was 50%. Four patients (57%) showed new lesions on MRI next day. They were all cortical DWI high dots and considered procedure-related but asymptomatic. Neither worsening nor recurrence was observed within 6 months. One patient showed restenosis on MRA, but 3 showed further amelioration of stenosis. **Conclusion:** We think that the mild balloon-only PTA (target diameter 1.5mm) is safe and effective.

Pe-021-5

**Distal Aspiration with Stent Retriever Assisted Thrombectomy, Report of 2 Cases**Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine  
○Yohei Takenobu, Akira Ishii, Takayuki Kikuchi, Mitsushige Ando, Hideo Chihara, Daisuke Arai, Hiroyuki Ikeda, Susumu Miyamoto

[BACKGROUND] Stent retrievers has become available in Japan since July 2014 for revascularization of large vessel occlusions. These devices provide the variety of therapeutic options for acute ischemic stroke. [CASES] **Case1:** a 75-year-old woman presented with right-sided hemiparesis and aphasia. Initial MRI demonstrated acute infarct in left corona radiata and proximal occlusion of left middle cerebral artery. Since she did not respond to intravenous rt-PA, mechanical thrombectomy was subsequently performed. Combination use of stent retriever (Solitaire FR) with aspiration catheter (Penumbra 5MAX) restored anterograde flow of TIC13 after 32 minutes from puncture. She fully recovered and discharged without neurological deficit. **Case2:** a 75-year-old woman presented with altered consciousness and left-sided hemiparesis. Initial MRI demonstrated acute infarct in right corona radiata and complete occlusion at terminal portion of right internal carotid artery. Mechanical thrombectomy was performed after unsuccessful intravenous rt-PA. Although stent retriever alone did not recanalize the vessel at the first attempt, combination use of stent retriever and aspiration catheter successfully retrieved the clot at the second attempt and restored anterograde flow of TIC12b after 95 minutes from puncture. She recovered consciousness and discharged ambulatory with mild hemiparesis. [CONCLUSIONS] Mechanical thrombectomy combined with distal aspiration and retrievable stent is an effective and safe strategy for endovascular recanalization of large vessel occlusion of acute ischemic stroke.

Pe-022-1

**Reducing Hemorrhagic Complication by Dabigatran with tPA in Stroke Rat**Department of Neurology Okayama University  
○Syoichiro Kono, Kentaro Deguchi, Kota Sato, Yasuyuki Ohta, Nozomi Hishikawa, Toru Yamashita, Koji Abe**Background & Objectives**

This study aimed to assess the risk and benefit of tPA treatment under oral anticoagulation with dabigatran compared to warfarin or vehicle control in transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO).

**Methods**

After pretreatment with warfarin (0.2 mg/kg/day), dabigatran (20 mg/kg/day), or vehicle for 7 days, tMCAO was induced for 120 min followed by reperfusion and tPA (10 mg/kg/10 ml). Clinical parameters, including cerebral infarction volume, hemorrhagic volume, and blood coagulation, were examined. At 24 h after reperfusion, markers for the neurovascular unit at the perischemic lesion were immunohistochemically examined in brain sections, and MMP-9 activity was measured by zymography.

**Results**

Paraparesis and intracerebral hemorrhage volume were significantly improved in the dabigatran-pretreated group than in the warfarin-pretreated group. A marked dissociation between astrocyte foot processes and the basal lamina or pericyte was observed in the warfarin-pretreated group, which was greatly improved in the dabigatran-pretreated group. Furthermore, a remarkable activation of MMP-9 in the ipsilateral warfarin-pretreated rat brain was greatly reduced in dabigatran-pretreated rats.

**Conclusions**

The present study reveals that the mechanism of intracerebral hemorrhage with warfarin-pretreatment plus tPA in ischemic stroke rats is the dissociation of the neurovascular unit, including the pericyte. Neurovascular protection by dabigatran in this study could partly explain the reduction in hemorrhagic complication by dabigatran reported in the clinical study.

Pe-022-2

**Long-term amelioration of telmisartan on PPAR-gamma in SHR-SR after tMCAO**

Department of Neurology, Okayama University  
 ○Kentaro Deguchi, Kota Sato, Yusuke Fukui, Syoichiro Kono,  
 Yun Zhai, Liu Wentao, Nozomi Hishikawa, Yasuyuki Ohta,  
 Toru Yamashita, Koji Abe

Telmisartan is expected to ameliorate not only hypertension, but also metabolic syndrome as a metabo-sartan. We examined the effects of telmisartan on metabolic syndrome-related molecules such as insulin receptor (IR), peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ), and angiotensin 2 type 1 receptor (AT1R) in stroke-resistant spontaneously hypertensive rat (SHR-SR) after transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO), by administering telmisartan at either 0 (vehicle), 0.3 mg/kg/day (low dose) or 3 mg/kg/day (high dose), p.o., from 3 months (M) of age, and performed immunohistological analysis at 6, 12 and 18 M of age. Compared to the vehicle group, the two telmisartan groups dose-dependently decreased the number of IR- and AT1R-positive neurons in the cerebral cortex in the ipsilateral cerebral cortex from 6 to 18 M after tMCAO. On the other hand, the number of PPAR- $\gamma$  positive neurons increased in a dose-dependent manner in the two telmisartan groups from 6 to 18 M. The present study suggests that telmisartan dose-dependently ameliorated metabolic syndrome-related changes in the post-stroke brain of SHR-SR with a direct protective effect (low dose) and an additive benefit, an anti-hypertensive effect at a high dose, for long-term protection after tMCAO.

Pe-022-3

**Therapeutic Efficacy of Angiotensin II Vaccine to Cerebral Infarction in Rats**

<sup>1</sup> Department of Advanced Clinical Science and Therapeutics, University of Tokyo, <sup>2</sup> Division of Vascular Medicine and Epigenetics, Department of Child Development, Osaka University, <sup>3</sup> Department of Clinical Gene Therapy, Osaka University, <sup>4</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Tokyo Medical and Dental University  
 ○Kouji Wakayama<sup>1</sup>, Munehisa Shimamura<sup>2</sup>, Ryo Watanabe<sup>4</sup>, Jun-ichi Suzuki<sup>1</sup>, Mitsuaki Isobe<sup>4</sup>, Hironori Nakagami<sup>2</sup>, Ryuichi Morishita<sup>3</sup>

<Objective> To evaluate the cerebroprotective effects of Angiotensin II (Ang II) peptide vaccine on permanent middle cerebral artery occlusion (p-MCAO) in rats.

<Methods> After subcutaneous injection of Ang II peptide vaccine (20 $\mu$ g/200 $\mu$ l, n=27) or saline (200 $\mu$ l, n=29) to Wistar rats (male, 4week-old) at the time point of 4, 6 and 7 week-old, MCAO (n=47) or sham (n=9) surgery was performed at 8week-old. Rats were sacrificed after evaluation of neurological function using modified Neurological Severity Score (mNSS) at 24 hours of operation. The serum or the brain parenchymal Ang II antibody (Ab) titer was quantified using ELISA. Serial brain sections were stained with cresyl violet to measure infarction volume. Neuronal degeneration and oxidative stress were evaluated using Fluoro Jade B (FJB) and 4-Hydroxynonenal (4-HNE) staining. The expression of brain renin-angiotensin-system (RAS) components was quantified using real-time PCR.

<Results> Infarction volume was significantly decreased in serum high-titer group compared with saline (S) group, thus serum high-titer group was defined as vaccine treated (VT) group. Both FJB positive neuron and 4-HNE positive cells were significantly decreased in VT group. Significant increase in brain Ang II type 1 receptor expression was blocked in VT group compared with S group. Ameliorative effect on neurological function was observed in VT group because of the significantly-low score of mNSS.

<Conclusion> Prior vaccination ameliorated ischemic injury in pMCAO rats through RAS inhibition and anti oxidant effect of Ang II peptide vaccine.

Pe-022-4

**Oligonucleotide reduced gene expression in focal ischemic brain in mice**

Dept. of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical And Dental University  
 ○Fuying Li, Satoru Ishibashi, Masahiko Ichijo, Takanori Yokota

[Backgrounds] Tocopherol-conjugated oligonucleotide (Toc-ON) exerts a strong gene silencing effect on organs, but the delivery of Toc-ON to the brain is very limited by the blood brain barrier (BBB). Since BBB is disrupted at the acute phase of stroke, intravenously (i.v.) administered Toc-ON may further penetrate the BBB and reduce target gene expression primarily in ischemic region.

[Methods] The permanent middle cerebral artery occlusion (pMCAO) was induced in male C57BL/6 mice (n = 32). The timing of BBB disruption was evaluated with Evans blue dye (EB) by i.v. administration or anti-albumin antibody immunostaining with frozen sections. We administered Toc-ON targeting SRB1 (scavenger receptor-B1) gene via tail vein at 24 hours after pMCAO, and the mSRB1 expression of brain and liver was quantified by RT-PCR.

[Results] In pMCAO mice, the ischemic region was confined to the ipsilateral cerebral cortex, and total infarction volume was 27.1  $\pm$  8.4% after surgery. EB-stained and albumin-stained area was observed specifically at the ipsilateral ischemic region and most remarkable at 24 hours after pMCAO. Three days after i.v. Toc-ON administration in pMCAO mice, the mSRB1 levels in Toc-ON group was significantly reduced less than 1% of the liver and 59.0  $\pm$  6.2% of the brain compared with no treatment group.

[Conclusion] We found a successful gene silencing effect of the ischemic brain by means of i.v. administration of Toc-ON. Ischemic cell death signaling after stroke could be effectively regulated due to further improving the efficacy of Toc-ON in gene silencing and delivery.

Pe-022-5

**Blood-derived brain macrophages contribute to spontaneous recovery after stroke**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, <sup>2</sup>Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, <sup>3</sup>Department of Neurosurgery, Stanford University, <sup>4</sup>Department of Neurology, Sogo-Tokyo Hospital  
 ○Yasuhiro Nishiyama<sup>1,2,3</sup>, Masayuki Ueda<sup>2</sup>, Chikako Nagata<sup>2</sup>, Satoshi Suda<sup>1</sup>, Yasuo Katayama<sup>4</sup>, Kazumi Kimura<sup>2</sup>, Ahmet Arac<sup>3</sup>, Tonya Bliss<sup>3</sup>, Gary Steinberg<sup>3</sup>

The mechanism of post-stroke inflammation has not been well understood, but it is essential for developing therapeutics that would promote recovery. Macrophages (M $\phi$ s) are the versatile cells of the immune system that participate in a variety of conditions from healthy tissue surveillance to tissue injury response. One functional classification of M $\phi$ s describes two types of M $\phi$ s: the classically activated M1 and alternatively activated M2 M $\phi$ . Here, we investigated whether the brain M $\phi$ s subtypes alter the post-stroke outcome.

C57BL/6 mice were subjected to transient MCA occlusion. Flow cytometry was used to analyze the immune cells in brain, blood. To deplete blood monocytes, clodronate filled liposomes (CL) were used. Lesion size was assessed by TTC at 2d post-stroke and silver staining at 7d post-stroke.

A time-course analysis of immune cells after stroke identified two M $\phi$ s subpopulations in the brain with different temporal profiles: Ly6C<sup>high</sup> M $\phi$ s were the dominant cell population early after stroke, reaching a peak by 3d. Conversely, the number of Ly6C<sup>low</sup> M $\phi$ s were initially low and peaked by 5d. To investigate the effects of these cells, we used CL depletion of monocytes with different injection paradigms. CL-treated mice had significantly larger infarct sizes at 7d post-stroke, and worse neurological scores than control group. Furthermore, this injection paradigm resulted in significantly fewer Ly6C<sup>low</sup> M $\phi$ s in the CL-treated group, suggesting a protective role for these cells.

M $\phi$ s subtypes may have distinct roles in promoting brain damage and recovery after stroke.

Pe-022-6

**Intravenous administration of dental pulp stem cells in a rodent stroke model**

<sup>1</sup> Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, <sup>2</sup> Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School, <sup>3</sup> JCR Pharmaceuticals Co., Ltd.  
 ○Chikako Nito<sup>1</sup>, Nakajima Masataka<sup>1,2</sup>, Toshiki Inaba<sup>1</sup>, Ueda Masayuki<sup>1</sup>, Saito Moeko<sup>1</sup>, Nishiyama Yasuhiro<sup>1</sup>, Satoshi Suda<sup>1</sup>, Yuki Nakamura<sup>2</sup>, Kiwamu Imagawa<sup>3</sup>, Katsuhiko Tachibana<sup>3</sup>, Takeshi Okada<sup>2</sup>, Kazumi Kimura<sup>1</sup>

Background and Purpose: To prevent brain injury after ischemia, some studies have focused on cell therapies by using embryonic stem cells. Human dental pulp stem cells (DPSCs) are an attractive cell source because they can be easily obtain as medical waste without ethical and logistical problems. In this study, we investigated the effects of DPSC administration intravenously after transient focal ischemia in rats.

Methods: Male Sprague Dawley rats underwent transient 90 min middle cerebral artery occlusion (MCAO). 1  $\times$  10<sup>6</sup> DPSCs or vehicle were administered via the femoral vein immediately after reperfusion (n=5, each). Measurement of infarct volume, as well as neurological and immunohistochemical assessments, were done 24 hours after reperfusion.

Results: Transplantation with DPSCs just after ischemia significantly reduced infarct volume and reversed motor deficits at 24 hours after reperfusion (p < 0.01, p < 0.05). Immunohistochemical analysis revealed that DPSC transplantation significantly reduced microglial activation (p < 0.01), expression of tumor necrosis factor alpha (p < 0.01) and neuronal damage (p < 0.01) in the cortical ischemic boundary area.

Conclusions: The present study shows that intravenous administration of human DPSCs immediately after reperfusion leads to a decrease of ischemic damage and functional improvement in a rodent model of focal cerebral ischemia. These results suggest that transplanted DPSCs may induce neuroprotection and functional recovery after ischemic injury via the modulation of neuroinflammation.

Pe-023-1

**Prevalence of Vascular Cognitive Impairment in Acute TIA and Minor Stroke**

University of Santo Tomas Hospital  
 ○Muktader A. Kalbi, Ma. Magdalena S. De Jesus, Simeon M. Marasigan, Jose C. Navarro

**Introduction and Objectives:**

Vascular cognitive impairment (VCI) after acute stroke is common which may result in a quantifiable decrease in the quality of life and a financial burden for the patient's family and society. VCI is preventable and curable if diagnosed sufficiently early. The gold standard for assessment of cognitive impairment is still the formal neuropsychological assessment but are time consuming and are not routinely used by most clinicians. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) has been found more sensitive for recognition of mild cognitive impairment (MCI). This study aimed to determine the prevalence of VCI in acute TIA and minor stroke and to explore on the factors associated in the development of vascular VCI.

**Methods:**

A total of 50 consecutive patients (TIA with ABCD 2 score >3 and minor stroke NIHSS <5) were included in the study. Vascular cognitive status was determined through the MoCA-P administered three to seven days post stroke with a cut-off score of 26. Patients with score of less than 26 were grouped under cognitively impaired group while those with score of 26 and above were placed under the cognitively normal group.

**Results:**

In this study, we found out that the prevalence of vascular cognitive impairment among patients with minor stroke and TIA was 50%. Aging, level of education and NIHSS score were risk factors for vascular cognitive impairment.

**Conclusion:**

Vascular cognitive impairment in acute TIA and minor stroke is common hence appropriate preventive measures should be developed to reduce the prevalence of VCI.

Pe-023-2

**The effect of cilostazol to attention in the patients with white matter ischemia**

Department of Neurology, Tokyo Medical University  
 ○Aya Inoue, Haruhisa Kato, Tomoko Saito, Yurie Fukuda,  
 Miyuki Seki, Hiroo Terashi, Masayuki Masuda, Hitoshi Aizawa

**【目的】** 虚血性白質病変を有する患者における注意機能に対するcilostazolの影響を検討するために、cilostazolの投与前後に神経心理検査を行い患者背景との関連を検討した。

**【方法】** 当科外来通院歴のある患者のうち、意識障害やせん妄、また失語を含めた明らかな皮質症状がない、大脳白質に虚血性病変を有する右利き患者16例（男性11例・女性5例、平均年齢67.2±6.9歳、平均教育歴13.8±2.3年、平均MMSE28.2±1.7点、Fazekasの深部白質病変分類grade1.9±0.9）に対してcilostazol投与前にMMSE、Clock Drawing Test (CDT)、Trail Making Test、Frontal Assessment BatteryおよびClinical Assessment for Attention (CAT)を行い、cilostazolを開始して26.9±1.5週後に同様の神経心理検査を行った。

**【結果】** CDTの成績はcilostazol投与前後で有意に改善した。またCATではmemory updating testの3スパンにおいてcilostazol投与前後で有意に改善した。CATで改善がみられたmemory updating testの投与前後の改善率と、年齢、教育歴、性差などの患者背景との相関分析を行ったが有意な相関は認められなかった。**【結論】** 本研究では、視空間機能を含む認知機能を反映するCDTと、注意機能を見るCATのmemory updating testにおいて有意な改善がみられた。Cilostazol投与前後の改善率と、年齢、教育歴を含む患者背景には有意な相関は見出せず、cilostazolによる影響は患者背景とは関連しない可能性が示唆された。

Pe-023-3

**The effect of WMH (MRI-FLAIR) volume on cognition and rCBF in LLD and MCI**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University, <sup>2</sup>Department of Geriatric medicine, Tokyo Medical University Hospital, <sup>3</sup>Department of Ultrahigh Field MRI, Institute for Biomedical Sciences, Iwate Medical University  
 ○Kentaro Hirao<sup>1,2</sup>, Christopher H. Lyman<sup>1</sup>, Fumio Yamashita<sup>3</sup>, Christopher M. Marano<sup>1</sup>, Haruo Hanyu<sup>2</sup>, Gwenn S. Smith<sup>1</sup>

**Objectives:** To investigate the relationship between white matter hyperintensity (WMH) volume, cognitive performance and regional cerebral blood flow (rCBF) pattern in normal control (NC), late-life depression (LLD) and mild cognitive impairment (MCI).

**Methods:** The volume of periventricular hyperintensity (PVH) and WMH was calculated on FLAIR using the software, 3D-slicer. The voxel-wise correlation of PVH/WMH volume with neuropsychological performance and rCBF (O15-PET) was performed in each group, respectively.

**Results:** The mean volume of PVH and WMH was greater in LLD and MCI relative to NC. There was no significant correlation between WMH volume and cognitive performance in both LLD and MCI, but there was a significant positive correlation of the WMH volume of each lobe with only trails test sequencing time in NC. The regression analysis showed that there was a significant positive correlation of WMH volume with rCBF in an extensive network of frontal, temporal and parietal cortical regions in LLD and MCI, while the correlation was limited to the bilateral middle frontal gyrus in NC and that there was a significant negative correlation of WMH volume with rCBF in posterior cingulate, precuneus and occipital of LLD and in superior temporal gyrus of MCI and in post central gyrus of NC.

**Conclusions:** White matter hyperintensity volume may be related with slower psychomotor speed in NC, consistent with the literature. The association between greater WMH volume and higher rCBF in LLD and MCI may suggest a functional compensatory process in LLD and MCI, but not NC.

Pe-023-4

**Evaluation for platelet activation in vascular cognitive impairment -Part 2-**

<sup>1</sup> Department of Epidemiology for Community Health and Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, <sup>2</sup> Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, <sup>3</sup>Department of Clinical Pathological Biochemistry, Doshisha Women's College, <sup>4</sup>Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine, <sup>5</sup>Kyoto Industrial Health Association  
 ○Nagato Kuriyama<sup>1</sup>, Toshiki Mizuno<sup>2</sup>, Hiromi Yasuike<sup>2</sup>, Hiroyuki Matsuno<sup>3</sup>, Eri Kawashita<sup>4</sup>, Aiko Tamura<sup>2</sup>, Etsuko Ozaki<sup>1</sup>, Daisuke Matsui<sup>1</sup>, Masaki Kondo<sup>2</sup>, Takahiko Tokuda<sup>2</sup>, Yoichi Ohshima<sup>2</sup>, Tomokatsu Yoshida<sup>2</sup>, Manabu Muranishi<sup>2</sup>, Tomoyuki Ohara<sup>2</sup>, Kentaro Akazawa<sup>1</sup>, Akihiro Takada<sup>3</sup>, Kazuo Takeda<sup>3</sup>, Kei Yamada<sup>4</sup>, Masanori Nakagawa<sup>2</sup>, Yoshiyuki Watanabe<sup>1</sup>

[Background] Vascular dementia (VaD) is closely related to intracranial arteriosclerosis associated with deep white matter lesions (DWL). VaD is also known to be related to thrombogenesis due to sustained platelet activation, and the advent of an accurate hematological marker is awaited. We previously reported correlation between deep white lesions and platelet activation as a pilot study. Then, we evaluated the usefulness of a new method using brain MRI to examine the function of activated platelets for the assessment of cognitive function in VaD as a second report. [Objective] The subjects were 143 individuals (70.4years) in 2013. [Methods] We evaluated DWLs by semi-quantitatively grading them from Grade 0 to Grade 3 (severe) using the Fazekas classification. The cognitive function was evaluated using the MMSE and word fluency test. Platelet activation was examined by double-staining platelets using fluorescence-labeled anti-human platelet monoclonal antibodies and semi-quantitatively determining the PAC-1 and CD62P-positive rates by flowcytometry. [Results] Significant increases with progression of the grade of DWLs were observed in the blood pressure and CD62P level (4.8% in Group 3). The scores on the MMSE and word fluency test decreased significantly with grade progression. A significant negative correlation was observed between the CD62P level and word fluency test score. [Conclusion] An elevation of the CD62P level, which reflects chronic activation of the platelet function, was associated with white matter lesions accompanied by a decline in the cognitive function.

Pe-023-5

**Development of an Online Reading Literacy Assessment on Mild Stroke Patient**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan, <sup>2</sup>Department of Graduate Institute of Measurement and Statistics, National University of Tainan, Taiwan  
 ○Yu Ching Huang<sup>1</sup>, Ku Chou Chang<sup>1</sup>, Pi Hsia Hung<sup>2</sup>

**Back ground and purpose:** Reading is the critical foundation of learning. Learning to read is important for a citizen to participate and development in modern society with internet heavily used. However, it might not be an easy task for aged and cognitive impaired minority groups learn to adapt. The basic demographics of adult literacy will help to construct the amelioration program to promote learning to read. This study aimed to develop the Online Reading Literacy Assessment on Life Information (ORLALI).

**Methods:** According to design of PISA, contents of retrieving information, interpretation and reflection/evaluation are designed into the ORLALI with 3 domains, 16 items with total score of 18. Pretest will be executed in 100 adults with contents validation and norm establishment. 500 adults will be recruited to validate the psychometric characteristics. 100 stroke patients with mild severity and 100 adults from community learning programs will be matched to explore the difference and the impact of cognitive impairment on literacy.

**Results:** ORLALI will be well designed with good reliability and validity. Adult literacy will be less intact in mild stroke patients with negative correlation to cognitive impairment.  
**Conclusions:** After age and educational level controlled, stroke group performed less well in ORLALI. The results also suggested the difficulty level of Current ORLALI version was appropriate for normal adults, but too difficult for mild stroke subjects. An easier revision will be needed for further revision.

Pe-023-6

**A novel presenilin 1 mutation in a sporadic, early-onset dementia with epilepsy**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Utano National Hospital, National Hospital Organization, <sup>2</sup>National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, <sup>3</sup>Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine  
 ○Masako Kinoshita<sup>1</sup>, Hitoshi Nakano<sup>2</sup>, Kwiyoung Park<sup>1</sup>, Hirofumi Yamashita<sup>3</sup>, Takayuki Kondo<sup>3</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>3</sup>, Akio Ikeda<sup>4</sup>

**Background:** Familial Alzheimer's disease associated with mutations in the presenilin-1 gene (*PSEN1*) can present a wide range of clinical phenotypes, including myoclonus and epileptic seizures in addition to dementia. Here we evaluated clinical features of a patient with sporadic early-onset dementia with *PSEN1* mutation.

**Methods:** We investigated a male in his late 30s, who started having gradual cognitive decline around the age of 30 years, personality change in several years, and massive myoclonus and generalized tonic seizures. He had no family history for epilepsy or dementia.

**Results:** The patient presented with cognitive dysfunction (disorientation, memory disturbance, and aphasia), motor symptoms (antecollis and muscle rigidity), frequent myoclonus of all limbs and trunk, and monthly generalized convulsions. His ECG showed disorganized posterior dominant rhythm in 7.8 Hz, intermittent irregular slow generalized and regional bilateral frontal and temporal areas, and hemispheric spikes bilaterally independently. Brain MRI showed diffuse cerebral atrophy. C reflex was elicited by electric stimulation of the median nerves, but the amplitude of somatosensory evoked potentials was not enlarged. The genetic analysis demonstrated a novel heterozygous mutation in exon 7 of the *PSEN1*. Chonazepam and valproate were effective to his myoclonus and seizures. Donepezil caused sleepiness and did not improve his cognitive performance.

**Conclusions:** Even in sporadic cases of early-onset dementia, genetic evaluation of *PSEN1* can be useful to those who exhibit myoclonus and seizures.

Pe-024-1

**Early clinical features of progressive supranuclear palsy (PSP)**

Department of Neurology, Kochi Medical School Hospital  
 ○Yukari Morita, Yasushi Osaki, Yuka Miyamoto, Hirokazu Furuya

**Aims:** To retrospectively review whether we could diagnose PSP earlier than the NINDS-SPSP possible criteria.

**Subjects and methods:** We reviewed 34 patients with PSP whom we saw between 2009 and 2014 and followed for at least a year. We picked up the symptoms and signs included NINDS-SPSP possible criteria and other signs not listed in the criteria like asymmetry, freezing, dementia of frontal type, at each clinic visit.

**Results:** Among the 34 patients (25 men and 9 women), the age at onset ranged from 59 to 83 years old. By the time of the diagnosis according to the NINDS-SPSP criteria, 19 patients showed vertical supranuclear gaze palsy, 30 patients presented prominent postural instability with falls within a year, but no patient showed slowing of the vertical saccades only. There were other signs preceded 2-105 months before the diagnosis, including freezing with five, postural instability with four, dementia of frontal type with three, prominent postural instability with falls with two, and symmetric parkinsonism with one.

**Conclusion:** Freezing, postural instability, dementia of frontal type and symmetric parkinsonism may be clues for earlier clinical diagnosis of PSP.

Pe-024-2

**Features preceding the clinical criteria for possible CBD**Department of Neurology, Kochi Medical School Hospital  
○Yasushi Osaki, Yukari Morita, Yuka Miyamoto, Hirokazu Furuya

**Aims:** To make the diagnosis of the possible corticobasal degeneration (CBD) earlier, we reviewed the features when diagnosis of the clinical criteria for possible CBD was made.

**Subjects and methods:** We reviewed the 18 patients with the possible CBD whom we saw between 2009 and 2014 and followed for at least a year. We picked up the symptoms and signs at each clinic visit, and decided phenotypes when they satisfied the criteria.

**Results:** 18 patients (5 men and 13 women) were included. The age at onset ranged from 56 to 85 years old. The symptoms and signs included postural instability with six, falls with five, each of non-fluent aphasia, limb apraxia or cognitive impairment with three, akinesia or tremor with two, each of gait disturbance, behavioural change or eye lid apraxia with one. These preceded 2-64 months (20 months on average). The phenotypes were possible corticobasal syndrome (CBS) with 15, possible nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia (NAV) plus one CBS feature with one, progressive supranuclear palsy syndrome plus one CBS feature with one, and probable NAV with one.

**Conclusion:** They satisfied the clinical criteria for possible CBD 2-64 months (20 months on average) after the presenting features.

Pe-024-3

**Brain metabolic correlates of tau accumulation in progressive supranuclear palsy**

<sup>1</sup>Molecular Neuroimaging Program, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, <sup>2</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, <sup>3</sup>Neurology Chiba Clinic, <sup>4</sup>Precursory Research for Embryonic Science and Technology, Japan Science and Technology, <sup>5</sup>Molecular Probe Program, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, <sup>6</sup>Biophysics Program, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, <sup>7</sup>Advanced Clinical Research Center, Fukushima Medical University  
○Shogo Furukawa<sup>1,2</sup>, Shigeki Hirano<sup>1,2</sup>, Hitoshi Shimada<sup>1</sup>, Hitoshi Shinotoh<sup>1,3</sup>, Naruhiko Sahara<sup>1</sup>, Hironobu Endo<sup>1</sup>, Soichiro Kitamura<sup>1</sup>, Fumitoshi Niwa<sup>1</sup>, Keisuke Takahata<sup>1</sup>, Yasuyuki Kimura<sup>1</sup>, Makiko Yamada<sup>1,4</sup>, Ming-rong Zhang<sup>5</sup>, Hiroshi Ito<sup>6,7</sup>, Makoto Higuchi<sup>1</sup>, Satoshi Kuwabara<sup>2</sup>, Tetsuya Suhara<sup>1</sup>

**Objectives**

To elucidate brain regions which is associated with cortical tau loads in progressive supranuclear palsy (PSP) patients by [<sup>11</sup>C]PBB3 and [<sup>18</sup>F]FDG PET.

**Methods**

Ten PSP patients (age: 70.2 (8.1), 3 females, disease duration 4.6 (3.4) year, mean (SD)) were enrolled in the present study. We performed [<sup>11</sup>C]PBB3 PET and [<sup>18</sup>F]FDG PET. Cortical tau load was calculated by standardized uptake value ratio (SUVr) of [<sup>11</sup>C]PBB3 PET image using the cerebellar cortex as reference region. Regional cerebral glucose metabolism was calculated by SUVr of [<sup>18</sup>F]FDG PET image and were analyzed by statistical parametric mapping (spm8) with global normalization. Multiple regression whole brain analysis was performed with cortical tau load as a covariate. Statistical threshold was determined as  $P < 0.005$  uncorrected, extent threshold 160 voxels.

**Results**

Negative correlation between cortical tau load and regional cerebral glucose metabolism was detected in right anterior thalamus ( $Z_{max} = 3.45$ , voxel size 203). Positive correlation between cortical tau load and regional cerebral glucose metabolism was found in left paracentral lobule ( $Z_{max} = 4.39$ , voxel size 302) and right inferior parietal lobe ( $Z_{max} = 3.20$ , voxel size 225).

**Conclusions**

Cortical tau load may explain thalamic dysfunction in PSP patients.

Pe-024-4

**ROCK inhibitor decreases phosphorylation levels of tau protein**

<sup>1</sup>Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, <sup>2</sup>Mayo Clinic Jacksonville, <sup>3</sup>Ota Memorial Hospital  
○Tadanori Hamano<sup>1</sup>, Norimichi Shirafuji<sup>1</sup>, Shu-hui Yen<sup>2</sup>, Aiko Ishida<sup>1</sup>, Koji Hayashi<sup>1</sup>, Akiko Matsunaga<sup>1</sup>, Osamu Yamamura<sup>1</sup>, Masaru Kuriyama<sup>3</sup>, Yasunari Nakamoto<sup>1</sup>

**Background:** Pathological hallmarks of Alzheimer's disease are senile plaque and neurofibrillary tangle (NFT). NFT is composed of highly phosphorylated tau protein. Tau binds to microtubule, and stabilize it. But once tau protein is phosphorylated by GSK3 $\beta$ , tau no longer can bind to microtubule, and start aggregation and form NFT. We have shown that pitavastatin reduces total and phosphorylated tau levels by using cell culture model of tauopathy. This tau decrease effects was suspected that Rho-kinase ROCK inhibition by pitavastatin (Hamano et al., Neurobiol Aging 2012). ROCK kinases, which play central roles in the organization of the actin cytoskeleton are tantalizing target for the treatment of human diseases. Actually, ROCK inhibitor (fasudil) is clinically used for the prevention of vasospasm after subarachnoidal hemorrhage. We have examined the effect of ROCK inhibitor for tau protein phosphorylation in detail. **Methods:** We have used human neuroblastoma cell line, MIC cells, which expresses wild type tau protein (4R0N) via Tetracycline Off induction. Phosphorylation levels of tau after ROCK inhibitor (H1152: Calbiochem) was examined before and after ROCK inhibitor treatment by Western blotting and immunocytochemistry. **Results:** Phosphorylation levels of tau protein was reduced by ROCK inhibitor. ATP assay detected that ROCK inhibitor has no cytotoxic effects. ROCK inhibitor inactivated GSK3 $\beta$  and caspase. Caspase cleaved tau was also reduced. **Conclusions:** Although the exact mechanisms should be examined, ROCK inhibitor shed light to the therapeutics of tauopathy.

Pe-024-5

**Clinical characteristics of delirium with or without preexisting dementia**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital, <sup>2</sup>Department of Neurology, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital  
○Jun Gotoh<sup>1</sup>, Mitsuhiro Saito<sup>1</sup>, Yousuke Kasai<sup>1</sup>, Naoko Ogura<sup>1</sup>, Atsuko Maruyama<sup>1</sup>, Kazuhiro Muramatsu<sup>2</sup>, Michiyuki Maruyama<sup>1</sup>

**[Purpose]** Altered mental status, such as delirium, is common among hospitalized elderly patients. For the quality and safety of patient care, timely recognition and risk prediction for delirium is essential.

**[Methods]** Retrospective, single-hospital-based case-series study. We made weekly delirium-round with multidisciplinary team, including neurologist, psychiatrist, clinical psychologist, nurse, and medical social worker, according to the consultation request. We performed twice a day rounds to observe the fluctuations of cognitive and behavioral symptoms. DSM-IV criterion is applied for the diagnosis. Clinical characteristics were extracted from medical records.

**[Results]** During observation periods (from August 2013 to February 2014), consecutive one hundred cases, including 93 patients (mean  $\pm$  SD; age 77.7  $\pm$  9.6; male 58) had been diagnosed as delirium. All patients had been asked by nursing staffs because of various bedside problems, which interfered daily care and treatments. Consultations from 15 departments, including cardiology, surgery, emergency medicine. Primary disease were cancer (stomach, colon, liver, pancreas, prostate, uterus), sepsis, intestinal perforation, etc. Thirty patients (32%) were diagnosed as dementia, including fifteen (16%) Alzheimer's disease before hospitalization. Various metabolic and toxic encephalopathy might triggered delirium. **[Conclusions]** Although delirium is common clinical problem among hospitalized elderly patients, it is difficult to evaluate underlying dementia properly during acute phase. Predictive risk profile might be helpful.

Pe-024-6

**High Incidence of Osteoarthritis in Alzheimer's disease Female Subjects**

<sup>1</sup>Kumamoto University Faculty of Life Science, Department of Neurology, <sup>2</sup>Kumamoto University Faculty of Life Science, Department of Psychiatry  
○Mika Jikumaru<sup>1</sup>, Akihiro Yanagisawa<sup>1</sup>, Mitsuharu Ueda<sup>1</sup>, Yukio Ando<sup>1</sup>, Tomohisa Ishikawa<sup>2</sup>, Mamoru Hashimoto<sup>2</sup>, Manabu Ikeda<sup>2</sup>

**【目的】**アルツハイマー病で多く見られるアミロイド沈着に関しては、全身性の炎症が促進因子であるとする報告がある。また、アルツハイマー病は男性よりも女性に多く、とりわけ女性の罹患者は閉経後に増加することが知られている。同様に閉経後の女性に多く見られる骨粗鬆症やそれに関連する変形性関節症も局所での炎症反応がその病像の本体と報告されている。本研究では各認知症患者における変形性関節症の合併の頻度を比較検討することを目的とする。

**【方法】**当院精神神経科物忘れ外来の認知症患者に神経心理検査、MRI、脳血流シンチグラフィ等を用いて認知症の病型分類を行うとともに、膝X線検査および白血球数およびCRPの測定を行い各種認知症と変形性関節症の相関を検討した。

**【結果】**検査できた32名のアルツハイマー病患者中、膝X線検査で中等度以上の関節変形を持つ群では男:女=1:3.3と女性が有意に多かった。血管性認知症およびびまん性レビー小体病ではこの傾向は認めなかった。白血球数や高感度CRPでは両群で有意差を認めなかった。

**【結論】**アルツハイマー病において関節変形を伴う群は女性に多く、病態発現への関与が示唆された。また、関節症状の進行はADLへの影響も大きいため、認知症のみならず関節評価も重要である。

Pe-025-1

**Effects of antiparkinsonian agents on A $\beta$  and  $\alpha$ S oligomerizations in vitro**

Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University  
○Kenjiro Ono, Jun-ichi Takasaki, Ryoichi Takahashi, Tokuhei Ikeda, Masahito Yamada

**Objective:** The aggregation of  $\beta$ -amyloid protein (A $\beta$ ) and  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ S) are hypothesized to be the key pathogenic event in Alzheimer's disease (AD) and Lewy body diseases (LBD), with oligomeric assemblies thought to be the most neurotoxic. Inhibitors of oligomer formation, therefore, could be valuable therapeutics for patients with AD and LBD. **Methods:** Here, we examined the effects of antiparkinsonian agents (dopamine, levodopa, trihexyphenidyl, selegiline, zonisamide, bromocriptine, peroxide, ropinirole, pramipexole, and entacapone) on the in vitro oligomer formation of A $\beta$  40, A $\beta$  42, and  $\alpha$ S using a method of photo-induced cross-linking of unmodified proteins (PICUP), electron microscopy, and atomic force microscopy. **Results:** The antiparkinsonian agents except for trihexyphenidyl inhibited both A $\beta$  and  $\alpha$ S oligomer formations, and, among them, dopamine, levodopa, pramipexole, and entacapone had the stronger in vitro activity. Circular dichroism and thioflavin T(S) assays showed that secondary structures of A $\beta$  and  $\alpha$ S assemblies inhibited by antiparkinsonian agents were statistical coil state and that their seeding activities had disappeared. **Conclusion:** The antiparkinsonian agents could be potential therapeutic agents to prevent or delay AD and LBD progression.

Pe-025-2

**The molecular mechanism by which Abeta oligomers induce BACE1 up-regulation**

<sup>1</sup> National Institute of Neuroscience, NCNP, <sup>2</sup> Department of Neurology, University of Tsukuba, <sup>3</sup> Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science  
 ○Wataru Araki<sup>1</sup>, Naomi Mamada<sup>1,2</sup>, Ai Hosaka<sup>2</sup>,  
 Daisuke Tanokashira<sup>1</sup>, Fuyuki Kametani<sup>3</sup>, Kazuhiro Ishii<sup>2</sup>,  
 Akira Tamaoka<sup>2</sup>

[Objectives]  $\beta$ -Secretase BACE1 is a membrane-associated protease required for the production of amyloid  $\beta$ -protein (A $\beta$ ). Recent evidence suggests that oligomeric forms of A $\beta$  play a primary pathogenic role in Alzheimer's disease (AD). Aberrant expression of BACE1 is implicated in the pathological mechanism of AD. In the present study, we investigated whether and how A $\beta$  oligomers affect BACE1 expression in neurons. [Methods] We treated rat primary cortical neurons with or without 25  $\mu$ M of A $\beta$ 42 oligomers (A $\beta$ O) or fibrils (A $\beta$ F) for 2-3 days. BACE1 protein levels were analyzed by Western blotting. BACE1 mRNA levels were assessed by semi-quantitative RT-PCR. Overexpression of wild-type human BACE1 was achieved by infection of recombinant adenoviruses.

[Results] We found that treatment with A $\beta$ O, but not A $\beta$ F, induced a significant elevation of BACE1 protein levels, compared to control neurons. A $\beta$ O did not alter levels of amyloid precursor protein (APP) as well as ADAM10. Levels of APP C-terminal fragments were significantly increased in A $\beta$ O-treated neurons with or without exposure to a  $\gamma$ -secretase inhibitor, suggesting enhanced amyloidogenic processing of APP by BACE1. Moreover, A $\beta$ O treatment of neurons overexpressing BACE1 also induced a significant increase in BACE1 expression levels. BACE1 mRNA levels were comparable between control and A $\beta$ O- or A $\beta$ F-treated neurons.

[Conclusion] These data suggest that A $\beta$ O up-regulate BACE1 levels through a post-translational mechanism in neurons. Further analysis of the mechanism of A $\beta$ O-induced BACE1 up-regulation is in progress.

Pe-025-3

**Analysis of amyloid precursor protein processing in mitochondria**

<sup>1</sup> Department of Neurology, University of Tsukuba Faculty of Medicine, <sup>2</sup> National Institute of Neuroscience, NCNP  
 ○Naomi Mamada<sup>1,2</sup>, Wataru Araki<sup>2</sup>, Daisuke Tanokashira<sup>2</sup>,  
 Kazuhiro Ishii<sup>1</sup>, Akira Tamaoka<sup>1</sup>

[Objectives] Mitochondrial dysfunction is implicated in the neurodegeneration in Alzheimer's disease. Accumulation of amyloid  $\beta$  protein (A $\beta$ ) in mitochondria is suggested to be responsible for mitochondrial dysfunction. However, it remains unclear how A $\beta$  accumulates in mitochondria and whether A $\beta$  is produced locally in mitochondria. We investigated processing of amyloid precursor protein (APP) in mitochondria using a cellular model.

[Methods] Microsome and crude mitochondria fractions were obtained from human neuroblastoma SH-SY5Y cells overexpressing Swedish mutant APP by homogenization and centrifugation. The crude mitochondria fraction was further subjected to iodixanol gradient fractionation. We evaluated protein levels of several organelle markers, APP, BACE1 and components of  $\gamma$ -secretase complex by Western blot analysis.

[Results] Components of  $\gamma$ -secretase complex, presenilin1, nicastrin, APH-1 and PEN-2 were similarly recovered in microsome and crude mitochondria fractions. While BACE1 was enriched in microsome fraction, APP and ADAM10 were comparably present in both fractions. Upon iodixanol gradient fractionation lysosomes were mostly separated from the crude mitochondria fraction.  $\gamma$ -secretase complex components were recovered mainly in lysosome-enriched fractions, while APP and ADAM10 were recovered in both lysosome-enriched and mitochondria-enriched fractions.

[Conclusion] Because the majority of  $\gamma$ -secretase complex components and BACE1 was excluded from the mitochondria-enriched fractions, it is unlikely that A $\beta$  is generated from APP locally in mitochondria.

Pe-025-4

**amyloid beta oligomer up-regulates SOCS3 expression in mouse primary microglia**

Department of Neurology, Sapporo Medical University  
 ○Naotoshi Iwahara, Ayano Yamauchi, Hiromi Suzuki,  
 Akihiro Matsumura, Shuichirou Suzuki, Shin Hisahara,  
 Jun Kawamata, Shun Shimohama

**Objective:** In the brain of Alzheimer's disease (AD) patient, activated microglia were observed surrounding amyloid plaques (*Acta Neuropathol.* 126: 461-77, 2013), and are considered to modify AD pathology. Phenotype of microglia, classical (M1) or alternative (M2) activation, is mainly regulated by JAK/STAT pathways. And SOCS1 and SOCS3 are known as JAK1/STAT1 and JAK2/STAT3 negative-feedback regulators respectively. However, the role of SOCS1 and SOCS3 in neurodegenerative diseases was not clarified. In this study we focused on the role of CIS/SOCS family in microglia, and investigate SOCS1 and SOCS3 expressions in amyloid  $\beta$  stimulated condition.

**Methods:** Primary cultured mouse microglia were prepared as previously described (*J Biol Chem.* 285: 40180-191, 2010). Purified microglia were stimulated with 1  $\mu$ M amyloid  $\beta$  oligomer (A $\beta$ o), then quantitative RT-PCR and western blots were performed (n=3).

**Results:** A $\beta$ o induced STAT1 and STAT3 phosphorylation in microglia. And TNF- $\alpha$ , which is typically expressed in M1 microglia, was up-regulated by A $\beta$ o in mRNA level. However expressions of M2 markers, such as Arginase1 and IL-10, were not changed. Additionally, SOCS3 was also induced by A $\beta$ o.

**Conclusion:** In the previous study, M1 microglia was induced by LPS stimulation and SOCS3 was also up-regulated (*J Immunol.* 179: 5966-76, 2007). Here we showed similar changes in microglia by A $\beta$ o. SOCS3 were considered to block M2 induction by deactivation of STAT3. However the mechanism of SOCS1 and SOCS3 regulation was not clarified, and further studies are needed.

Pe-025-5

**Chaperone-mediated autophagy for degrading Alzheimer-associated toxic peptides**

Department of Neurology, Qingdao Municipal Hospital, China  
 ○Meng-shan Tan, Jin-tai Yu, Lan Tan

**Purpose:** To investigate the hypothesis that chaperone-mediated autophagy (CMA) is involved in clearance of the neurotoxic peptides derived from amyloid precursor protein (APP) cleavage in Alzheimer's disease (AD) process. **Methods:** The involvement of CMA in clearance of neurotoxic peptides was confirmed by overexpression or silencing of CMA-related proteins in-vitro and in-vivo. We also employed recombinant adenovirus-mediated gene delivery to overexpression of CMA-related proteins in APP/PS1 brain. The spatial learning and memory performance was detected by Morris water maze. A $\beta$  distribution was assessed by immunohistochemical analysis; and the neuronal morphology was observed by Nissl staining in brain section. **Results:** Using APP/PS1 transgenic mice, we firstly found there was reduced CMA activity in the brain. Our study further investigated the regulatory role of CMA components in clearance of the neurotoxic peptides derived from APP cleavage by overexpression or silencing of CMA-related proteins in-vitro and in-vivo. By demonstrating for the first time CMA targeting of the toxic C-terminal fragment of APP, the data suggest a plausible mechanism that might explain the broad neuroprotective role of CMA in AD. Meanwhile, induction of CMA through in-vivo injection of recombinant adenovirus vectors effectively ameliorated AD-associated neuropathology and cognitive deficits in APP/PS1 mice. **Conclusion:** Our findings identify that CMA is an essential pathway for degrading neurotoxic peptides in AD process, and modulation of CMA represents a novel therapeutic intervention for AD.

Pe-025-6

**ApoE Isoforms Differentially Affect Amyloid beta-Induced Synaptic Toxicity**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup> School of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup> Medical Innovation Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup> Department of Neurology, Ishiki Hospital  
 ○Maiko Uemura<sup>1,2</sup>, Yasuha Noda<sup>2</sup>, Yoshitaka Tashiro<sup>2,3</sup>,  
 Megumi Asada<sup>2</sup>, Kengo Uemura<sup>1,4</sup>, Ayae Kinoshita<sup>2</sup>,  
 Ryosuke Takahashi<sup>1</sup>

**OBJECTIVE**

Alzheimer's disease (AD) is characterized by progressive cognitive decline accompanied by aggregation of Amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) and hyperphosphorylated tau, and synaptic deficits and neurodegeneration. Among the established genetic risk factors, the  $\epsilon$  4 allele of apolipoprotein E (APOE) is recognized as the strongest genetic risk factor for late-onset AD.

Mounting evidence suggests that apoE regulates A $\beta$  aggregation and clearance in an isoform-dependent manner. However, other pathogenic mechanisms, including differential effects of apoE on synaptic plasticity under A $\beta$  toxicity, have not been fully elucidated.

**METHODS**

We used transgenic mice express the human APOE3 or APOE4 isoform under the direction of the glial fibrillary acidic protein promoter. The 7 to 8 weeks old mice (APOE3 n=12, APOE4 n=12) were injected human A $\beta$ 1-42 or PBS via intracerebroventricular administration (ICV), and analyzed 14 days after ICV.

**RESULTS**

The synaptic proteins such as synaptophysin and PSD95 were reduced in A $\beta$ 1-42 ICV mice compared to control mice, and the synaptic deficits were severer in APOE4 mice than APOE3 mice.

**CONCLUSION**

A $\beta$  induced synaptic toxicities are varied in an apoE isoform dependent manner.

Pe-026-1

**Temporal changes of microglial activation and alpha7 nAChR in APdE9 mice**

<sup>1</sup> Department of Neurology, School of Medicine, Sapporo Medical University, <sup>2</sup> Department of Clinical and Translational Physiology, Kyoto Pharmaceutical University  
 ○Akihiro Matsumura<sup>1</sup>, Hiromi Suzuki<sup>1</sup>, Ayano Yamauchi<sup>1</sup>,  
 Naotoshi Iwahara<sup>1</sup>, Takashi Matsushita<sup>1</sup>, Syuichirou Suzuki<sup>1</sup>,  
 Shin Hisahara<sup>1</sup>, Jun Kawamata<sup>1</sup>, Kazuyuki Takata<sup>2</sup>,  
 Yoshihisa Kitamura<sup>2</sup>, Shun Shimohama<sup>1</sup>

**[Objective]**

Accumulation of amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) peptides is the most essential pathophysiological hallmark of Alzheimer's disease (AD). We previously reported that stimulation of  $\alpha$ 7 nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) in microglia enhances A $\beta$  clearance. The present study aimed to collect fundamental data for the development of a new therapeutic strategy by evaluating the temporal changes of microglial activation and  $\alpha$ 7nAChR in microglia in AD model mice.

**[Materials and Methods]**

We used the brain sections of APPsw/PS1dE9 (APdE9) mice obtained at 3, 6, 9, 12, 18 months of age (n=5 per group at each time point). We observed triple immunofluorescence staining for ionized calcium binding adaptor molecule 1 (Iba1), CD68 and  $\alpha$ 7nAChR in them, and measured CD68- or  $\alpha$ 7nAChR-positive area in microglia using ImageJ software. The differences between groups were analyzed by ANOVA.

**[Results]**

The size of CD68-positive area in microglia slightly increased at 6 and 9 months of age, and drastically increased at 12 and 18 months of age. On the other hand, the size of  $\alpha$ 7nAChR-positive area in microglia drastically increased at 6 months of age, and decreased in a time-dependent manner. These findings suggest that the microglial activation may change in response to AD-like pathology.

**[Discussion]**

In AD-like pathology, the microglial activation in the early stage is probably associated with  $\alpha$ 7nAChR upregulation, and that in the late stage should be associated with  $\alpha$ 7nAChR downregulation and CD68 upregulation. These novel findings are important for the development of a new therapeutic strategy for AD.

Pe-026-2

**Facilitated production of amyloid-beta in cells under high glucose condition**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, <sup>2</sup>Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University  
 ○Toshiyuki Tezuka<sup>1</sup>, Kento Saito<sup>2</sup>, Takayoshi Tokutake<sup>1</sup>, Kensaku Kasuga<sup>2</sup>, Masatoyo Nishizawa<sup>1</sup>, Takeshi Ikeuchi<sup>2</sup>

## &lt;Objective&gt;

Numerous epidemiological studies have shown that patients with diabetes mellitus (DM) have increased risk of AD in later life. However, molecular mechanism how DM induces pathological events occurring in AD brains remains undetermined.

## &lt;Methods&gt;

We investigated the effect of high glucose on APP metabolism and A $\beta$  production in cultured neuronal cells. Neuro2a (N2a) cells or N2a cells that stably transfected with the Swedish mutation were incubated in medium containing different glucose concentrations ranging from 50 mg/dL to 400 mg/dL.

## &lt;Results&gt;

Western blot analysis revealed that incubation of cells with medium containing glucose over 200 mg/dL showed significant increase of endogenous and exogenously expressed full-length APP. Western blot as well as ELISA analyses showed that high glucose treatment promoted A $\beta$  40 and A $\beta$  42 generation; however, A $\beta$  42/40 ratio did not change. A $\beta$  production normalized by full-length APP also increased under high glucose conditions. The level of APP C-terminal fragments (APP-CTFs) were reduced under high glucose condition.

## &lt;Conclusion&gt;

Our data suggest that high glucose condition observed in DM patients may promote AD pathogenesis by affecting APP metabolism. The finding of elevation in A $\beta$  production accompanied by decreased level of APP-CTFs under high glucose condition may raise a possibility that  $\alpha$ / $\beta$ - and/or  $\gamma$ -secretase activity is partly regulated by glucose concentration.

Pe-026-3

**Relation of insulin resistance with toxic turn A $\beta$  in 3xTg-AD mice**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>2</sup>Clinical Research Center, National Hospital Organization Omuta Hospital, <sup>3</sup>Division of Food Science and Biotechnology, Graduate School of Agriculture, Kyoto University, <sup>4</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine  
 ○Tomohiro Imamura<sup>1,4</sup>, Yasumasa Ohyagi<sup>1,2</sup>, Yuki Yanagihara<sup>1</sup>, Toru Saiga<sup>1</sup>, Kyoko Iinuma<sup>1</sup>, Kazuma Murakami<sup>3</sup>, Kazuhiro Irie<sup>3</sup>, Kentaro Yamada<sup>4</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1</sup>

[Objective] Diabetes mellitus (DM) is associated with the mechanism underlying Alzheimer disease (AD), and insulin resistance is increased in AD neurons. Amyloid  $\beta$ -protein (A $\beta$ ) 42 with a turn at positions 22 and 23, which is remarkably neurotoxic (toxic turn A $\beta$  42), early accumulates in the neurons of AD patients and mouse models. We aimed to clarify correlations among peripheral insulin resistance/secretion, memory function and levels of the toxic turn A $\beta$  42.

[Methods] 16-month-old 3xTg-AD mice (*APP<sup>PSwe</sup>, PS1M146V, TauP301L*) were used (n=9). Insulin resistance was assessed by intraperitoneal insulin tolerance tests (ITTs). Memory function was assessed by Morris water maze (MWM). Brain protein was extracted by 2%SDS. The levels of toxic turn A $\beta$  42 were then measured by a dot blotting assay system (BioRad). Correlations were analyzed by regression analysis.

[Results] Insulin secretion levels, but not insulin resistance, significantly correlated with memory impairment in these mice (Yanagihara et al., this meeting, 2015). Although the levels of toxic turn A $\beta$  42 did not significantly correlate with memory function and glucose intolerance as a whole, a fraction of mice presented an association of decreased insulin secretion, increased toxic turn A $\beta$  42 and severe memory impairment.

[Conclusion] There has not been significant correlation between peripheral glucose intolerance and toxic turn A $\beta$  levels in brain at the late stage. Investigation on younger mice (6-month-old) and mice treated with streptozotocin (type-1 DM) or high-fat diet (type-2 DM) are now on-going.

Pe-026-4

**Expression profile:mice cerebellum on high fat diet, oxidative stress, and aging**

<sup>1</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, <sup>2</sup> Department of Neuropathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, <sup>3</sup>National Center of Neurology and Psychiatry  
 ○Kokoro Ozaki<sup>1</sup>, Daishi Yui<sup>1</sup>, Tomoko Wakabayashi<sup>2</sup>, Yoichiro Nishida<sup>1</sup>, Takeshi Iwatsubo<sup>2</sup>, Kinya Ishikawa<sup>1</sup>, Takanori Yokota<sup>1</sup>, Hidehiro Mizusawa<sup>1,3</sup>

[Object] Although metabolic stresses such as high fat diet (HFD) or excessive caloric intake are considered to cause molecular, cellular, and histological changes within the human body, molecular mechanism by which neurodegenerative disorders such as Alzheimer disease are facilitated by such metabolic challenges remains unexplained. In order to gain insight into molecular mechanism associated with metabolic stresses on brain, we here studied expression profile of mice cerebellum under HFD, oxidative stress, and aging.

[Methods] HFD or normal diet was given to wild type or transgenic Alzheimer model mice APPA7 (n=4, for each group) for the period of 12 months after 3 months of normal rearing. Alternatively, 6 months of HFD plus 6 months of normal diet was given in another group. Effects of aging and oxidative stress by vitamin E deficiency were also studied. Total RNA from mice cerebellum was analyzed for expression profiling, and further analyzed with quantitative RT-PCR for selected genes.

[Results] HFD changed expression of 292 genes. Quantitative RT-PCR validated expression changes of most selected genes. Diet normalization was effective in restoring gene expression observed under HFD. Comparison between expression profiles in HFD, oxidative stress, and aging provided not only commonly deregulated genes but also specifically changed genes.

[Conclusion] Expression profiling of mice cerebellum gave a list of genes deregulated by HFD, oxidative stress, or aging. These genes would give clues to discuss metabolic impact on cerebellum and other neuronal systems.

Pe-026-5

**Effects of intraventricular insulin in "brain diabetes" rats on the hippocampus**

<sup>1</sup> Chigasaki Tokushu-kai Clinic, <sup>2</sup> Okinaka Memorial Institute for Medical Research  
 ○Shozo Kito<sup>1</sup>, Akiko Shingo<sup>2</sup>, Tetsuro Kobayashi<sup>2</sup>, Toshio Murase<sup>2</sup>

## 目的

脳室内ストレプトゾトシン注入ラット (STZ-3Vラット) は"脳の糖尿病"ラットはアルツハイマー病のモデルとしての意味を持つ。このラットの脳室内にインスリンを注入した結果を海馬歯状回の神経機構に焦点を当てて検討した。

## 方法

STZ-3Vラットの脳室内に持続性インスリンを投与し (n=10), モリス水迷路による行動科学的検査。海馬における関連物質免疫組織化学的検査とともにGolgi染色を行い、海馬歯状回からの樹状突起の状態を神経線維が組織の面積を占める割合として、optical densityを算出した。

## 結果

STZ-3Vラットでは認知機能の低下が顕著であり、インスリン分解酵素、インスリン受容体、AKTの低下、アミロイド $\beta$ 蛋白の上昇がみられた。海馬歯状回顆粒神経細胞層のoptical densityは顕著に低下し、脳室内にインスリンを注入すると、1.7倍の増加を示した。行動科学的、免疫組織化学的検査の結果も改善を示した。

## 結論

STZ-3Vラットでは、空間認知機能の低下に伴って海馬歯状回神経機構に明らかなる形態学的変化の存在すること、これらの結果に対してインスリンが有効であることを示した。

Pe-027-1

**Comprehensive phosphoproteome analysis in preclinical Alzheimer's disease brain**

<sup>1</sup>Department of Neuropathology, Medical Research Institute and Center for Brain Integration Research, Tokyo Medical and Dental University, <sup>2</sup>Laboratory of DNA Information Analysis, Human Genome Center, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, <sup>3</sup>Department of Neuropathology, Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, <sup>4</sup>Department of Neuropathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo  
 ○Kazuhiko Tagawa<sup>1</sup>, Hidenori Homma<sup>1</sup>, Saito Ayumu<sup>2</sup>, Shigeo Murayama<sup>3</sup>, Takeshi Iwatsubo<sup>4</sup>, Satoru Miyano<sup>2</sup>, Hitoshi Okazawa<sup>1</sup>

Our understanding of the abnormal phosphorylation signaling observed in the Alzheimer's disease (AD) brain, including the activities of the kinases and the connection between amyloid and tau pathology, is definitely insufficient. Using a high-end mass spectrometry, we screened phosphoproteins and phosphopeptides in four types of AD mouse models and human AD postmortem brains. We identified commonly changed phosphoproteins in multiple models and also determined phosphoproteins related to initiation of amyloid beta (Ab) deposition in the mouse brain. After confirming these proteins were also changed in AD mouse models and human AD brains, we put the proteins on experimentally verified protein-protein interaction databases.

Surprisingly, most of the core phosphoproteins were directly connected, and they formed a functional network linked to synaptic spine formation. The change of the core network started at a preclinical stage even before histological Ab deposition. Systems biology analyses suggested that phosphorylation of myristoylated alanine-rich C-kinase substrate (MARCKS) by overactivated kinases including protein kinases C and calmodulin-dependent kinases initiates synapse pathology. Two-photon microscopic observation revealed recovery of abnormal spine formation in the AD model mice by targeting a core protein MARCKS or by inhibiting candidate kinases, supporting our hypothesis formulated based on phosphoproteome analysis.

In conclusion, this study provided us useful information for reevaluation and progression of understanding of AD.

Pe-027-2

**ILEI ameliorates the pathophysiology in Alzheimer's disease**

<sup>1</sup> Shiga Medical Center for Adults, <sup>2</sup> Shiga University of Medical Science, Molecular Neuroscience Research Center  
 ○Hiroshi Hasegawa<sup>1</sup>, Lei Liu<sup>2</sup>, Masaki Nishimura<sup>2</sup>

**Objective:** A lot of evidence has shown that A $\beta$  accumulation is in center of the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD).  $\gamma$ -Secretase responsible for A $\beta$  generation that is a good therapeutic target for AD, cleaves many pivotal transmembrane proteins including Notch receptors as well as amyloid precursor protein (APP). However, the regulatory mechanisms for the substrate specificity and enzymatic activities remain unknown. We tried to identify the  $\gamma$ -secretase modulator.

**Methods:** The binding proteins with PEN-2, a member of  $\gamma$ -secretase complex, were purified by Tandem affinity purification (TAP) method. To avoid the artificial association, PEN-2 knock-down cells were used for TAP-tagged PEN-2 transfection.

**Results:** ILEI identified as PEN-2 binding protein was co-immunoprecipitated with all members of  $\gamma$ -secretase complex. The decrease in ILEI by RNAi increased A $\beta$  generation in HEK293 cells without affecting the protein amounts, subcellular localization and complex formation of  $\gamma$ -secretase, while the C-terminal fragments of APP, a direct substrate for  $\gamma$ -secretase, were stabilized. In contrast with A $\beta$ , Notch cleavage remained unchanged. The TgILEI mice crossed with AD model mice showed the decrease in A $\beta$  accumulation in the brain. ILEI was detected in the conditioned medium and the addition of the purified ILEI to the medium reduced A $\beta$  generation from the cells. In the monkey CSF, the endogenous ILEI was detectable and the protein amount varied as in A $\beta$ .

**Conclusion:** ILEI, a novel negative modulator for A $\beta$  generation, is a promising biomarker and a therapeutic target for AD.

Pe-027-3

**A search for novel interacting proteins to modulate synaptic BACE1 activity**

<sup>1</sup>Dept. Human Health Sci. Grad. Sch. Med. Kyoto Univ., <sup>2</sup>Dept. Neuro. Kyoto Univ. Grad. Sch. Med.  
 ○Masakazu Miyamoto<sup>1,2</sup>, Yasuha Noda<sup>1</sup>, Akira Kuzuya<sup>2</sup>, Megumi Asada<sup>1,2</sup>, Kengo Uemura<sup>2</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>2</sup>, Ayae Kinoshita<sup>1</sup>

[Purpose] Amyloid- $\beta$  peptides (A $\beta$ ) are considered to play a critical role in the onset and progression of Alzheimer's disease (AD). Interestingly, mounting evidence supports that A $\beta$  is produced and released locally at synapses in response to synaptic activity. On the other hand, it has been previously demonstrated that activity and protein expression of BACE1 were significantly increased in mild cognitive impairment (MCI) brains as well as AD brains, suggesting that abnormal activation of BACE1 may play an important role in the disease process as early as at the MCI stage. However, it remains largely unknown whether BACE1 activity affect local A $\beta$  production at the synapse, or what are its molecular mechanisms and proteins involved in this process. In this study we searched for potential BACE1 interacting proteins that can modulate  $\beta$ -secretase activity at the synapse.

[Methods] Ca<sup>2+</sup>-dependent protein-protein interactions occur dynamically in synaptic activation. On the other hand, BACE1 activity is regulated by a pH-dependent conformational change of BACE1. Taking advantage of these characteristics, we have performed a mass spectrometry proteomics screen of wild type rat brain synaptoneurosomes lysates solubilized in the presence or absence of 2mM Ca<sup>2+</sup> or at acidic or neutral pH, using anti-BACE1 antibody to pull down BACE1-interacting proteins.

[Result, Conclusion] We identified some novel synaptic proteins interacting with BACE1 in a Ca<sup>2+</sup>- or pH-dependent manner. Currently, we are investigating potential effect of the identified BACE1-interacting proteins on BACE1 activity/A $\beta$  production.

Pe-027-4

**Restoration of mitochondrial enzyme and BDNF by lycopene in Alzheimers disease**

<sup>1</sup> Universiti Teknologi MARA (UiTM), Malaysia, <sup>2</sup> Panjab University, Chandigarh, India  
 ○Atish Prakash<sup>1</sup>, Abu Bakar Majeed<sup>1</sup>, Anil Kumar<sup>2</sup>, Vasudevan Mani<sup>1</sup>, Kalavathy Ramasamy<sup>1</sup>

Purpose: Lycopene has attracted significant research interest due to its beneficial therapeutic effects, which include anti-oxidant, neuro-protective and anti-cancer effects, but the mechanisms of its beneficial action is not clear so far. The present study was carried out to elucidate the neuroprotective effect of lycopene against the  $\beta$ -amyloid induced cognitive impairment and mitochondria oxidative damage in rats.

Method: Beta-amyloid was administered through intracerebroventricularly by using stereotaxic instrument in male Wistar rats. Lycopene was administered for three weeks. Behavioral performances were conducted during the study. The rats were sacrificed on the twenty first day following the last behavioral test and cytoplasmic fractions of hippocampus were prepared for the quantification of acetylcholinesterase, oxidative stress parameter, mitochondrial enzymes, and inflammatory mediator activities, caspase and BDNF.

Results: ICV Beta-amyloid resulted in poor memory retention in Morris water maze and caused marked oxidative stress as indicated by significant increase in oxidative, mitochondrial damage, inflammation and Caspase activity. We also found that Beta-amyloid induced animal altered BDNF level than control animals. Chronic administration of lycopene resulted in an improvement in memory retention, attenuation of mitochondrial-oxidative damage, reduced neuro-inflammation and restoration of BDNF level in BA treated rats.

Conclusion: These studies indicated that lycopene helps to protect BA induced cognitive dysfunction and modulates amyloidogenesis.

Pe-027-5

**Increased GADD34 in APP transgenic mice**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Nagaokakyo Hospital, <sup>2</sup> Department of Pharmacoeconomics, Graduate School of Medicine and Public Health, Kyoto University, <sup>3</sup> Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, <sup>4</sup> Department of Neuroscience, Osaka City University Graduate School of Medicine, <sup>5</sup> Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Wakayama Medical University  
 ○Yasuyuki Honjo<sup>1,2,3</sup>, Takami Tomiyama<sup>4</sup>, Takashi Ayaki<sup>5</sup>, Tomohisa Horibe<sup>2</sup>, Hidefumi Ito<sup>5</sup>, Hiroshi Mori<sup>4</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>3</sup>, Koji Kawakami<sup>2</sup>

**Introduction:** The growth arrest and DNA damage protein (GADD) 34 is up-regulated in response to endoplasmic reticulum (ER) stress and regulates subunit of protein phosphatase 1 (PP1) complex that dephosphorylates eukaryotic translation initiator factor 2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ ). Thus, GADD34 is known as an ER stress regulator or ER stress marker. Previously, we have demonstrated that GADD34 was increased in neurons and oligodendrocytes of human AD brains. **Method:** The transgenic mouse model of A $\beta$  oligomers (E693 delta mutation in APP) has been described previously. Five each of 4-, 8- and 24-month-old mice brains were fixed in 4% paraformaldehyde, embedded in paraffin, sectioned, and deparaffinized with xylene and ethanol. Immunohistochemical staining for GADD34 was performed using polyclonal rabbit anti-GADD34 antibody purchased from Santa Cruz Biotechnology. **Results:** The number of GADD34-immunopositive neurons was significantly increased in the cerebral cortex and hippocampus in 8- and 24-month-old mice and this tendency was also observed in 4-month-old animals. Interestingly, the animals displayed age-dependent accumulation of intraneuronal A $\beta$  oligomers from 8 months but the number of GADD34-immunopositive oligodendrocytes in white matter was significantly increased in 8-, 24- and even in 4-month-old mice. **Conclusion:** We showed that GADD34 was increased in oligodendrocytes and neurons. Furthermore, this was observed in the early stages of AD in the APP transgenic mice.

Pe-027-6

**Pla2g3 is increased in Alzheimer disease cerebrum and causes reduction of IDE**

<sup>1</sup> Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, <sup>2</sup> Center for Genomic and Regenerative Medicine, Juntendo University, <sup>3</sup> National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry  
 ○Yoichiro Nishida<sup>1</sup>, Daishi Yui<sup>1</sup>, Tomoko Nishina<sup>1</sup>, Kaoru Mogushi<sup>2</sup>, Satoru Ishibashi<sup>1</sup>, Kinya Ishikawa<sup>1</sup>, Hidehiro Mizusawa<sup>3</sup>, Takanori Yokota<sup>1</sup>

[Background] Oxidative stress is one of prominent risk factors of Alzheimer disease (AD) and numerous molecules undergo oxidative damages. We previously reported that AD model (*APP<sup>sw</sup>*) mice showed decreased insulin-degrading enzyme (IDE) levels in the brain and accelerated phenotypic features of AD by crossbreeding with alpha-tocopherol transfer protein knock-out (*Ttpa<sup>-/-</sup>*) mice which have increased oxidative stress in the brain. [Purpose] To investigate the precise mechanisms of oxidative stress against AD pathophysiology. [Materials and Methods] We performed DNA microarray analysis using 2-month and/or 29-month-old wild-type and *Ttpa<sup>-/-</sup>* mouse cerebrum and cerebellum (N = 4 in each group). Thereafter, we analyzed the mRNA or protein expression level under some kinds of oxidative stress conditions in mouse and human brains. [Result] Phospholipase A2 group 3 (*Pla2g3*) markedly increased in cerebrum under the oxidative stress by vitamin E depletion but not in cerebellum. However, *Pla2g3* expression was not increased in the mouse cerebrum with oxidative stress by the ischemic or frozen damage. *Pla2g3* was more expressed in cortices of *Ttpa<sup>-/-</sup>* mice and AD patients than normal controls. Moreover, *Pla2g3* overexpression in HEK293 cells reduced the endogenous expression level of IDE in dose-dependent manner. [Conclusion] The findings show chronic oxidative stress may cause the up-regulation of *Pla2g3*, leading reduction of IDE which results in exacerbation of AD.

Pe-028-1

**Cerebral hypoperfusion causes tau hyperphosphorylation and axonal damage**

<sup>1</sup> Fujita Neurological Hospital, <sup>2</sup> University of Fukui, Second Department of Internal Medicine  
 ○Youshi Fujita<sup>1,2</sup>, Tadanori Hamano<sup>2</sup>, Norimichi Shirafuji<sup>2</sup>, Yasunari Nakamoto<sup>2</sup>

**Background:** Recent evidence indicates that chronic cerebral hypoperfusion can promote Alzheimer's disease (AD) pathology due to the overproduction of beta-amyloid (A $\beta$ ) and failure of A $\beta$  clearance. Hyperphosphorylation and pathological aggregation of tau and axonal damage is a common feature of many neurodegenerative diseases including AD. However, the contribution of chronic cerebral hypoperfusion to the hyperphosphorylation of tau accompanied by axonal damage remains unclear.

**Methods:** Adult C57Bl/6 male mice (n = 12) were subjected to unilateral common carotid artery occlusion (UCCAO), which induces chronic cerebral hypoperfusion in the hemisphere ipsilateral to UCCAO; a mouse model of vascular dementia with white matter lesions. The brains of the mice were analyzed by immunohistochemistry to detect phosphorylated tau and axonal changes, 35 days after the surgery.

**Results:** Hyperphosphorylated tau was detected in cortical neurons in the hemisphere ipsilateral to the UCCAO. White matter rarefaction was observed in the ipsilateral corpus callosum, where the number of Iba-1-immunopositive microglia and GFAP-immunopositive astroglia increased 35 days after the surgery. The number of SMI311-immunopositive fibers decreased in the ipsilateral corpus callosum 35 days after the surgery, which indicated axonal damage within the white matter lesion after chronic cerebral hypoperfusion.

**Conclusions:** The results indicate that chronic cerebral hypoperfusion induces tau hyperphosphorylation accompanied by axonal damage in adult mice.

Pe-028-2

**Influence of tau protein phosphorylation by HCNP precursor protein**

<sup>1</sup> Department of Neurology and Neuroscience, Nagoya City University, Graduate School of Medical Sciences, <sup>2</sup> Department of Neurology, Fukushima Hospital  
 ○Masayuki Mizuno<sup>1</sup>, Toyohiro Sato<sup>1</sup>, Teppei Fujioka<sup>1</sup>, Tetsuko Kanamori<sup>2</sup>, Daisuke Kato<sup>1</sup>, Takanari Toyoda<sup>1</sup>, Noriyuki Matsukawa<sup>1</sup>

**Purpose:** Hippocampal cholinergic neurostimulating peptide precursor protein (HCNPpp) may be involved in phosphorylation of collapsin response mediator protein (CRMP)-2, being one of microtubule-associated proteins (MAPs). Tau protein is similar to CRMP-2 in cellular biological function and phosphorylated manner. In this study, we investigated phosphorylated pattern of tau protein in HCNPpp knock-out mice.

**Methods:** We prepared hippocampal tissues from 20-months old HCNPpp<sup>-/-</sup>, generated by cross-breed HCNPpp floxed mice with CaMKII-Cre transgenic mice, and 20-months old littermate control (WT) mice. Using western blotting, we evaluated quantitative alteration of total- and site-specific phosphorylated- tau protein, and statistically compared those between two groups. Additionally, those of phosphoenzymes and dephosphoenzymes were also examined.

**Results:** There were no significant differences of the amount of total tau protein between two groups. On the other hand, the amounts of some phosphorylated tau protein, especially phosphorylated site at S<sup>199</sup>, T<sup>231</sup>, S<sup>396</sup>, and S<sup>404</sup> in HCNPpp<sup>-/-</sup> were significantly increased when compared with those in WT mice. Overarching, the amount of cyclin-dependent kinase 5 (cdk5) and p35, activating subunit, were increased, and that of protein phosphatase 2B (PP2B) was decreased in HCNPpp<sup>-/-</sup> in comparison with those in WT mice.

**Conclusion:** HCNPpp may regulate phosphorylation manner of tau protein at hippocampus via cdk5 and PP2B.

Pe-028-3

**Raft-derived tau-associated vesicles are incorporated into immature tangles**

Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences  
 ○Tomokazu Nishikawa, Tetsuya Takahashi, Masahiro Nakamori, Masayasu Matsumoto

**[Introduction]** Hyperphosphorylated tau protein is a primary component of neurofibrillary tangles (NFTs), a cardinal pathological feature of neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease (AD). Recently, markers of raft microdomains such as flotillin-1 and phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate [PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>] and a tau kinase, cyclin-dependent kinase 5, have also been revealed as constituents of NFTs. Therefore, we hypothesized that NFTs may have some relationship with raft domains and tau phosphorylation will take place on the lipid raft. **[Materials and methods]** 6 cases of AD [mean age=76.5 years ± 8.4 SD] and 6 cases of other neurodegenerative diseases with NFTs [mean age = 69.0 years ± 11.2 SD] were selected. We analyzed the PtdIns (4,5) P<sub>2</sub>-immunopositive materials in detail using super-resolution and electron microscopy. **[Results]** The super-resolution microscopic image revealed that PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>-immunopositive small vesicles were scattered within pyramidal neurons and segregated from phosphorylated tau protein within NFTs. As evidenced by negativity for Gallyas-Braak staining, these vesicles were accumulated mainly within pretangles. An ultrastructural image of a pyramidal neuron of an AD case revealed that vesicular structures reminiscent of granulovacuolar degeneration (GVD) bodies with a diameter of 1 μm or larger were located adjacent to paired helical filaments within tangles. **[Conclusion]** These observations suggest that raft-derived vesicles are related to GVD bodies and are likely to be involved in the modification of tau protein and formation of NFTs.

Pe-028-4

**Neuroinflammation Associated with the Regional Difference of Tau Phosphorylation**

<sup>1</sup>Juntendo University, Graduate School of Medicine, Department of Diagnosis, Prevention and Treatment of Dementia, <sup>2</sup>Juntendo University, Graduate School of Medicine, Department of Neurology, <sup>3</sup>Juntendo University, Graduate School of Medicine, Spotology Center  
 ○Yumiko Motoi<sup>1,2,3</sup>, Montasir Elahi<sup>3</sup>, Zafurul Hassan<sup>3</sup>, Shin-ei Matsumoto<sup>1,2</sup>, Nobutaka Hattori<sup>1,2</sup>

Purpose> Diabetes mellitus (DM) is a risk factor of Alzheimer's disease. It was shown that hyperglycemia induced tau hyperphosphorylation and neuroinflammation. We examined the two alterations using various brain regions of DM model of tauopathy.

Methods> Experimental DM mice were generated through intraperitoneal (60mg/kg) injection of streptozotocin (STZ) in 16-month-old female Tg601 (Neurobiol Dis 42, 4042011) and non-transgenic (NT) mice for 5 days (n = 8, respectively). Control female Tg601 and NT mice were injected with 0.9% saline (n = 8, respectively). For biochemical analysis, three regions including the hippocampus, cerebellum and brain stem were dissected. The following antibodies were used: phosphorylation-independent antibody, AT8, AT180 and pS396, phosphorylation-dependent antibody, TauC, IL-10 and Iba1. Inflammatory cytokines IL-1β, IL-1α, IL-6, IL-10, TNFα were measured using the Luminesx system.

Results> In Tg601 mice, STZ treatment increased tau phosphorylation, recognized by AT8 and AT180 antibodies in the hippocampus while phosphorylated tau elevation was only small in the brainstem and not observed in the cerebellum. The number of Iba1-positive microglia was higher in the hippocampus in STZ-treated than saline-treated Tg601 mice whereas the cerebellum and midbrain did not show the difference. IL-1β, IL-6 and IL-10 levels were increased in the hippocampus in STZ-treated Tg601 mice but not in the cerebellum or brainstem.

Conclusion> Hyperglycemia-induced neuroinflammation may be associated with tau hyperphosphorylation level.

Pe-029-1

**Striatum is systematically affected in TDP-43-related FTLT; a pathological study**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Nagoya University, <sup>2</sup>Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University  
 ○Yuichi Riku<sup>1</sup>, Hirohisa Watanabe<sup>1</sup>, Mari Yoshida<sup>2</sup>, Maya Mimuro<sup>2</sup>, Yasushi Iwasaki<sup>2</sup>, Michihito Masuda<sup>1</sup>, Masahisa Katsuno<sup>1</sup>, Shinsuke Ishigaki<sup>1</sup>, Gen Sobue<sup>1</sup>

Objective: This study aims to clarify pathological involvement of the caudate nucleus and putamen of TDP-43-related frontotemporal lobar degeneration (FTLD-TDP), which has not been emphasized. Materials and Methods: We enrolled consecutively autopsied 53 FTLD-TDP patients. The caudate head, caudate tail, and putamen were identified with standardized protocol. We semi-quantitatively evaluated pathological changes of striatum on 3 parameters: 1) neuronal loss and TDP-43 pathology in each segment, 2) involvements of neural input from the neocortex to the striatum, and 3) involvements of neural output from the striatum to the globus pallidus or substantia nigra. Results: Ultimately, 28 patients (14 females and 14 males; 9 clinically had FTLD without ALS, and 18 did FTLD with ALS) were included. Pathologically, neuronal loss and TDP-43 pathology were most severe in the caudate head in the FTLD without ALS. The neural input from neocortices to the caudate head was markedly affected, indicated by depletion of pencil fibers and synaptic terminals from neocortex. Moreover, projection neurons from caudate nucleus to outside were depleted and showed prominent TDP-43 accumulations, but interneurons were spared. Conclusions: Our results indicate that neural connection via striatum, especially caudate head, will be systematically impaired in the FTLD-TDP patients. The caudate nucleus receives neural input from the prefrontal areas and important for executive function and decision making. The involvement of the caudate head can play an important role for clinical presence of FTLD-TDP.

Pe-029-2

**Suppression of FUS induces the morphologic abnormalities of dendritic spines**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University  
 ○Satoshi Yokoi<sup>1</sup>, Shinsuke Ishigaki<sup>1</sup>, Tsuyoshi Udagawa<sup>1,2</sup>, Daiyu Honda<sup>1</sup>, Yusuke Fujioka<sup>1</sup>, Masahisa Katsuno<sup>1</sup>, Gen Sobue<sup>1</sup>

Aim: Spine morphology is correlated with synaptic plasticity and physiological function. Synaptic degeneration is an earliest pathological change in neurodegenerative disease, but not fully elucidated especially in ALS/FTLD. We examined the morphological change of dendritic spines of FUS-silenced neurons. Methods: Mouse primary neurons were infected with lentivirus expressing shRNA against mouse FUS (shFUS). Dendritic spines were evaluated by GFP signals and immunostaining with antibody against PSD-95, a marker for post-synapse. To establish the profile of proteins binding to PSD-95, protein extracts from primary neurons infected with shFUS or shCont were immunoprecipitated with PSD-95 antibody and analyzed by mass-spectrometry (MS).

Results: PSD-95 positive particles around dendrites in primary hippocampal neurons infected with shFUS was significantly reduced and internalized compared to neurons with shCont. We also observed that the total spine number and mature spine ratio were significantly reduced in shFUS. The MS study revealed that in total 902 proteins bound to PSD-95, and 139 proteins were identified as proteins with more than 2-fold change of score number.

Conclusion: Suppression of FUS induced the morphologic abnormalities of dendritic spines and changed the profile of protein binding to PSD-95. These results suggest the pathophysiological change to the excitatory synapse in FUS-associated ALS/FTLD.

Pe-029-3

**FUS regulates AMPA receptor function and FTLD-associated behavior**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Mechanobiology Laboratory, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Neuropsychopharmacology, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup>Division of Neurogenetics, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>5</sup>Graduate School of Pharmaceutical Science, Tohoku University, <sup>6</sup>Department of Brain Development and Neural Regeneration, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science  
 ○Daiyu Honda<sup>1</sup>, Tsuyoshi Udagawa<sup>1,5</sup>, Yusuke Fujioka<sup>1</sup>, Motoki Tanaka<sup>2</sup>, Taku Nagai<sup>3</sup>, Kiyofumi Yamada<sup>3</sup>, Satoshi Yokoi<sup>1</sup>, Shinsuke Ishigaki<sup>1</sup>, Hirohisa Watanabe<sup>1</sup>, Masahisa Katsuno<sup>1</sup>, Kinji Oono<sup>4</sup>, Masahiro Sokabe<sup>2</sup>, Haruo Okado<sup>6</sup>, Gen Sobue<sup>1</sup>

Aim: FUS is an RNA/DNA binding protein involved in multiple steps of gene expression and is associated with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and fronto-temporal lobar degeneration (FTLD). However, the specific disease-causing and/or modifying mechanism mediated by FUS is largely unknown. Here we evaluate intrinsic roles of FUS on synaptic functions and animal behaviors. Methods: FUS was depleted in primary neurons by shRNA-expressing lentiviruses or in hippocampus by injecting shRNA-expressing adeno-associated viruses (AAVs) bilaterally. Biochemical, electrophysiological, and morphological analysis were performed in cultured neurons and in vivo. Behavioral tests were performed on male mice 6-weeks post injection. Results: Expression profiling of synaptic proteins revealed that FUS depletion down-regulates GluA1, a subunit of AMPA receptor. FUS binds GluA1 mRNA in the vicinity of the 3' terminus and controls poly (A) tail maintenance, thus regulating stability. GluA1 reduction upon FUS knockdown reduces miniature EPSC amplitude both in cultured neurons and in vivo. FUS knockdown in hippocampus attenuates dendritic spine maturation and causes behavioral aberrations including hyperactivity, disinhibition, and social interaction defects, which are partly ameliorated by GluA1 reintroduction. Conclusion: These results highlight the pivotal role of FUS in regulating GluA1 mRNA stability, post-synaptic function, and FTLD-like animal behaviors.

Pe-029-4

**Neurodegeneration and microglial phenotypic switch in tau-tubulin kinase 1 mice**

Boston University School of Medicine  
 ○Hirohide Asai, Seiko Ikezu, Tsuneya Ikezu

**[Background]** Tau-tubulin kinase-1 (TTBK1) is specifically expressed in CNS. TTBK1 directly phosphorylates tau and genetic variations of the TTBK1 gene are associated with late-onset AD. We created a Tg mouse model harboring a human TTBK1. The major phenotypes of TTBK1 mice are enhanced neuroinflammation and loss of spatial learning. A double transgenic mice expressing tau mutant and TTBK1 (Tau/TTBK1 mice) show increased accumulation of oligomeric tau and enhanced reduction in motoneurons. **[Method]** Immunohistochemistry were performed using L3/4 spinal cord for motoneuron loss, microgliosis and their alternative/classical activation status (n=5). Primary cultured motoneurons and microglia were also prepared for analyzing the effect of TTBK1 expression and silencing on axonal growth and neurotoxicity of classically activated microglia. **[Result]** There is a striking switch in the activation phenotype and population of mononuclear phagocytes: Tau mice show accumulation of alternatively activated microglia, whereas TTBK1 and Tau/TTBK1 mice show accumulation of classically activated infiltrating peripheral monocytes. CCL2 expression is enhanced in TTBK1 and Tau/TTBK1. Primary motor neurons show axonal degeneration by TTBK1 expression or after treatment with conditioned media derived from LPS-stimulated microglia, which is partially blocked by silencing of endogenous TTBK1. **[Conclusion]** TTBK1 plays a key role in accelerating neurodegeneration by switching the phenotypes of mononuclear phagocytes, enhancing the sensitivity to the glial neurotoxicity in inflammatory conditions.

Pe-030-1

**How L-dopa affects gastrointestinal function in Parkinson's disease?**

Neurology, Internal Medicine, Sakura Medical Center, Toho University  
 ○Ryuji Sakakibara, Fuyuki Tateno, Hirokazu Doi, Masahiko Kishi,  
 Yohei Tsuyusaki, Yosuke Aiba

**【目的】** Parkinson病(PD)で多彩な非運動症状が注目されている。中でも胃もたれ・便秘は高頻度に見られる合併症であるが、消化管運動障害は治療薬であるL-DOPAの副作用として起きていることも否定できない。我々はL-DOPA導入前後における胃排出能と定量的排便機能検査(QL-GAT)の変化を検討した。

**【方法】** 同意の得られた未治療PD患者で、かつ消化管運動改善薬が投与されていない患者19名(男性10名女性9名, 平均年齢66歳, 罹病期間2.2年)を対象とした。L-DOPA投与前後で、QL-GATとして大腸通過時間(CTT), ビデオメトリー(VM)を施行した。CTTはマーカ法によって評価した。15名に対して<sup>13</sup>C呼吸胃排出能検査(日本平滑筋学会90分法)を実施した。胃排出能は呼吸中<sup>13</sup>C最大排出時間(Tmax<sup>13</sup>C)によって評価した。

**【結果】** L-DOPA投与前の平均Tmax<sup>13</sup>Cは54.3分と胃排出能遅延を認めた。CTTは49.3時間と遅延を認め、VMでは直腸固有収縮低下、アニスムス、残便142.2mlを認めた。L-DOPAは200mg/日から開始し、3-12か月間内服後のTmax<sup>13</sup>Cは53.3分、CTTは56.7時間と、有意な変化を認めなかった。一方、内服後むしろ、初発便意量減少(p<0.05)、固有収縮増大、アニスムス減少(p<0.01)、腹圧増大、残便量減少(p<0.05)が認められた。

**【考察】** L-DOPAは脱炭酸によって生じるドーパミンがD2受容体を刺激するために、消化管運動を低下させることが懸念されるが、本検討では必ずしも胃排出能、CTTを悪化させず、アニスムス・腹圧など体性神経改善に伴う排便改善が得られる可能性が示唆された。L-DOPAが消化管運動機能に与える影響については、今後さらに詳細な検討が必要と考える。

Pe-030-2

**Coenzyme Q10 in the prevention of progression of early Parkinsons Disease**

University of the Philippines-Philippine General Hospital, Philippine  
 ○Ranhel C. De Roxas, Roland Dominic G. Jamora

**Purpose:** The objective of this study is to assess and summarize the available evidence on the efficacy and safety of Coenzyme Q10(CoQ10) in the prevention of the progression of early Parkinson's Disease.

**Methods:** This is a meta-analysis of trials on the use of CoQ10 in Parkinson's Disease. A literature search was conducted and three randomized controlled trials were included. The efficacy of CoQ10 was measured using the total and the component scores of the Unified Parkinson Disease Rating Scale on follow-up. Safety was measured using the withdrawal rate and adverse reactions during CoQ10 treatment. The Review Manager Software was utilized for the analysis.

**Results:** CoQ10 treatment did not show any significant difference in the mean scores of the UPDRS mental and ADL scores. Interestingly, the UPDRS motor score showed a significant difference between CoQ10 and placebo but no significant difference was found when a subgroup analysis between high-dose(-4.03 [-15.07-7.01], p-value = 0.47, I<sup>2</sup> = 67%, P for heterogeneity = 0.08) and low-dose CoQ10 (0.53 [-0.89-1.94], p-value = 0.47, I<sup>2</sup> = 34%, P for heterogeneity = 0.22) was done. Overall, there was no significant difference in the total UPDRS score (0.68 [-0.61-1.97], p-value = 0.30, I<sup>2</sup> = 0%, P for heterogeneity = 0.70). The most common side effects of the use of CoQ10 are anxiety, back pain, headache, sore throat, nausea, dizziness and constipation.

**Conclusion:** CoQ10 treatment was found to be safe with only minimal side effects but it did not show any significant difference in the mean scores of the UPDRS total and component scores in patients with Parkinson's Disease.

Pe-030-3

**Change of non-motor symptoms and QOL by istradefylline in PD patients**

<sup>1</sup> Kawashima Neurology Clinic, <sup>2</sup> The Department of Neurology, National Sagami Hospital

○Noriko Kawashima<sup>1</sup>, Aya Kumon<sup>1,2</sup>, Asami Tsuneta<sup>1</sup>, Atsuko Sato<sup>1</sup>, Kumiko Miyashita<sup>1</sup>, Seigo Nakamura<sup>2</sup>, Emiko Horiuchi<sup>2</sup>, Teruo Yokoyama<sup>2</sup>, Kazuko Hasegawa<sup>2</sup>

**Objectives:** To clarify to the effect of istradefylline for non-motor symptoms (NMS) and QOL in Parkinson's disease (PD) patients. Istradefylline, an Adenosine A<sub>2A</sub> receptor antagonist, decreases OFF time and improves the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III in PD patients, but the efficacy for NMS and QOL have not been investigated thoroughly enough. **Methods:** Inclusion criteria was out-patients with PD in the HY stage 2-3 ON state, had over 1 hour of OFF time per day and were taking at least 3 doses of levodopa/DCI per day (daily dosage of 300 mg). The subjects received istradefylline 20 or 40 mg / day for 8 weeks. We estimated the Self-Rating Depression Scale (SDS), the Apathy Scale (AS), the Sagami-Keio Apathy Scale (SKAS), the Parkinson's Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2), the Non-Motor Symptom Scale for Parkinson's Disease Study 2 (NMSS-2), the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) and the UPDRS, before and 8 weeks after the intervention. **Results:** 26 subjects (11 males, mean age 71.0 yr., disease duration 10.2 yr., HY stage 2.3, MMSE 28.3, FAB 14.5) were included. The PDSS-2 improved from the baseline by 9.43 (p = 0.015). The mobility scale and ADL scale, and SI of the PDQ-39 decreased from baseline by 2.3 (p = 0.029), 1.7 (p = 0.014) and 2.7 (p = 0.045). The SDS, the AS, the SKAS and NMSS-2 did not change. The UPDRS total (ON state) improved from the baseline by 5.1 (p = 0.000) and the UPDRS Part III score (ON state) from the baseline by 3.2 (p = 0.000). **Conclusion:** Istradefylline has a favorable effect on sleep and QOL in patients with PD.

Pe-030-4

**Gustatory rhinitis is increased in Parkinson's disease**

<sup>1</sup>Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology  
 ○Osamu Kano<sup>1</sup>, Renpei Sengoku<sup>2</sup>, Shigeo Murayama<sup>2</sup>, Yasuo Iwasaki<sup>1</sup>

**[Background]** Recent reports suggest that rhinorrhea, defined as the presence of a runny nose unrelated to respiratory infections, allergies, or sinus problems, occurs more frequently among patients with Parkinson's disease (PD) than healthy controls. In addition, most of the patients with rhinorrhea reported that it worsened with eating.

**[Objective]** We conducted a questionnaire survey and compared the frequency of rhinorrhea, gustatory rhinitis and olfactory dysfunction between 35 PD and 20 normal control (NC) subjects. After excluding patients who had rhinorrhea from allergic rhinitis or paranasal sinusitis, a total of 30 PD and 15 NC subjects were included in our analysis.

**[Results]** Rhinorrhea occurred more frequently in PD patients than NC subjects (46.7% in PD vs. 6.7% in NC; P = 0.01). Among PD subjects with rhinorrhea, of 57% patients reported that it worsened with eating. Rhinorrhea was not correlated with disease duration, modified Hoehn and Yahr score, disease type (akinesia rigidity vs. tremor dominant), or cardiac sympathetic function (evaluated by <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine [MIBG] uptake).

**[Conclusion]** More than half of PD patients with rhinorrhea worsened with eating. To our knowledge, this is the first study for the frequency of gustatory rhinitis related to PD in Asian countries.

Pe-030-5

**Analysis of participant's drop-out in Huntington disease clinical trials**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Nagoya University, <sup>2</sup>PhD Professional Office, Nagoya University, <sup>3</sup>Neurological Clinical Research Institute, Massachusetts General Hospital, <sup>4</sup>Center for Human Experimental Therapeutics, University of Rochester

○Haruhiko Banno<sup>1,2,3</sup>, Alyssa Murphy<sup>3</sup>, Michael Mcdermott<sup>4</sup>, Lisa De Bleeck<sup>4</sup>, Peggy Auinger<sup>4</sup>, Merit Cudkovic<sup>3</sup>, Nazem Atassi<sup>3</sup>

**Objective:** To conduct high-quality clinical trials for neurodegenerative diseases, participant's retention is one of the major problems. We aimed to analyze reasons and backgrounds of participant's drop-out in clinical trials of Huntington disease (HD).

**Methods:** Retrospective analysis of participant's retention was performed on 3 major clinical trials (DOMINO, CARE-HD, 2CARE) conducted in the United States. Detailed reasons of withdrawal were investigated from source documents. Clinical background of participants was compared between active and drop-out cases.

**Results:** A total of 114, 347 and 609 HD patients were enrolled in the DOMINO, CARE-HD and 2CARE clinical trials respectively. 28 (25%), 38 (11%) and more than 89 (15%) participants prematurely withdrew from study respectively. Main reasons of premature withdrawal were medical reasons (adverse events (AE), severe adverse events (SAE), or disease progression), no response to contact attempts, participant moved/difficulty traveled, and participant death. Age at baseline was younger (p = 0.02), and SAE was more present (p = 0.05) in drop-out cases. There were no significant differences in ethnicity, marital status or total number of AE between active and drop-out cases. Effects of baseline functional/cognitive abilities were inconsistent among 3 clinical trials.

**Conclusion:** Strategies to improve participant's retention in HD trials may include preventing SAEs and patient deaths by safety measures in clinical trials and by inclusion/exclusion criteria in clinical trial protocols.

Pe-031-1

**Prediction of Aspiration Pneumonia using Videofluoroscopy in Parkinson disease**

<sup>1</sup>Clinical Research Center, National Regional Center for Neurological Disorders and Utano National Hospital, <sup>2</sup>Department of Neurology, National Regional Center for Neurological Disorders and Utano National Hospital

○Satoshi Tomita<sup>1</sup>, Tomoko Oeda<sup>1</sup>, Atsushi Uemura<sup>1</sup>, Masayuki Kohsaka<sup>1</sup>, Kwiyoung Park<sup>1</sup>, Masayuki Tahara<sup>2</sup>, Kenji Yamamoto<sup>2</sup>, Hiroshi Sugiyama<sup>2</sup>, Hideyuki Sawada<sup>1</sup>

**Objective.** To develop videofluoroscopy (VF) scale predicting aspiration pneumonia in Parkinson disease (PD). **Methods.** A case-control study was conducted in 151 PD patients undergone VF. Patients who experienced pneumonia in six months were assigned as cases and others as controls. Stroke VF scale was modified for PD (VF scale for PD; PDVFS). The most discriminative cut-off point for future pneumonia development was determined using a ROC curve and the sensitivity and specificity were estimated. In addition to PDVFS, VF findings in PDVFS were selected statistically as pneumonia predictors.

**Results.** Of 151 PD patients, 23 patients experienced pneumonia. The following 11 findings were identified as predicting factors with significant association in bivariable models: bolus formation, tongue-to-palate contact, premature bolus loss, oral transit time, triggering of pharyngeal swallow, vallecular residue, laryngeal elevation, pyriform sinus residue, coating of pharyngeal wall, pharyngeal transit time, and aspiration. PDVFS consisted of these 11 parameters and ranged 0-11 points. At the cutoff (≥3 points), the sensitivity was 0.88 and the specificity was 0.86. Among 11 VF findings, premature bolus loss, oral transit time and pyriform sinus residue were selected as significant predictors (adjusted ORs of 9.4, 12.6 and 5.5 respectively).

**Conclusion.** Patients with the findings of premature bolus loss, oral transit time and pyriform sinus residue should be high-risk group of subsequent aspiration pneumonia after VF test, and the PDVFS may be useful to predict pneumonia development.

Pe-031-2

**Case reports of drug-induced parkinsonism**

<sup>1</sup>Dept of Neurology, Tsukuba Memorial Hospital, <sup>2</sup>Dept of Internal Medicine, Tsukuba Memorial Hospital, <sup>3</sup>Dept of Neurology, Tsukuba University  
 ○Nobuko Shiraiwa<sup>1</sup>, Mitsue Shirato<sup>2</sup>, Sachiko Hoshino<sup>1</sup>,  
 Toshiro Nagasawa<sup>2</sup>, Akira Tamaoka<sup>3</sup>

**Aim:** Drug-induced parkinsonism is occasionally reversible after withdrawal of causative drugs. The clinical course, however, is not well known, because most cases are caused by drugs prescribed by non-neurological departments. We, therefore, examined its clinical course. **Patients and Methods:** We reviewed 22 cases of drug-induced parkinsonism for age, sex, causative drug, reason for prescribing the drug, the department by which it was prescribed, and outcome. **Results:** The age of onset ranged from 40 to 87 years, with 90% of the patients being over 65 years. The male: female ratio was 1.2. The average Hoehn and Yahr Stage score was IV. Sulpiride was the most common causative drug (73%). The others were tiapride, metoclopramide, mabrotinil, haloperidol, and risperidone. All the causative drugs were prescribed in non-neurological departments and over half were prescribed in non-psychiatric departments because of mainly depression or abdominal discomfort. Ten out of 22 cases (45%) had no neuromuscular diseases before the onset. Twelve out of 22 cases (55%) did, including cerebrovascular diseases and Parkinson disease. Sixteen out of 22 cases (73%) had a good outcome being able to walk at home, but three were wheelchair bound and one died from malignant syndrome. **Discussion:** In our study, all the causative drugs were prescribed in non-neurological departments. Approximately 70% of the patients recovered after drug withdrawal, but some others did not. In conclusion, neurologists should pay attention to the parkinsonian side effects of drugs commonly used in non-neurological settings.

Pe-031-3

**The Association of Flunarizine and Risk for Parkinsonism**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Sijhih Cathay General Hospital, Taiwan, <sup>2</sup>Graduate Institute of Biomedical Informatics, Taipei Medical University, Taiwan, <sup>3</sup>Department of Information Management, National Taipei University of Nursing and Health Science, Taipei, Taiwan  
 ○Hsiu-li Lin<sup>1,2</sup>, Yuan-fu Tseng<sup>1</sup>, Ai-ling Shen<sup>1</sup>, Chien-yeh Hsu<sup>2,3</sup>

**Purpose**

Flunarizine is a calcium channel blocker for vestibular dysfunction and raises risk for Parkinsonism. This cohort study used a population-based dataset to test the risk.

**Method**

Patients receiving flunarizine in ambulance service from 1997 to 2008 were enrolled (n=94,744). The earliest date of flunarizine prescription was assigned as index date. We excluded subjects who had Parkinsonism prior to index date or in 3 months after index date (n=1,422), or were aged < 20 years (n=9,929). Finally, 83,393 patients were included in the study cohort. For each patient, one control subject matched for age, sex, and enroll-year was selected. The earliest date of medical visit in the enrolled year was assigned as index date. Each subject was tracked from index date to one of the two end points: Parkinsonism diagnosed date, or the end of the observation period.

**Results**

In study group 1,690 patients (2.0%) were diagnosed with Parkinsonism during a 5.0 years median time frame. In the control group, 902 subjects (1.1%) were diagnosed with Parkinsonism during a 5.1 years median time frame. The adjusted hazard ratio for Parkinsonism among patients receiving flunarizine was 1.88. Cox regression model showed drug-day ratio, age, hypertension, and diabetes increased Parkinsonism risk (HR 15.0, 2.0, 1.4, 1.2).

**Conclusion**

This study concluded that flunarizine significantly increased risk of Parkinsonism. While prescribing flunarizine, especially for the elder or who with hypertension or diabetes, the benefit should be weighed against the Parkinsonism risk, and the shorter duration the better.

Pe-031-4

**Effect of dopaminergic drug on cognitive function in de novo Parkinson's disease**

Department of Neurology, School of Medicine, Showa University  
 ○Hidetomo Murakami, Yoshiyuki Owan, Yukiko Mori,  
 Akinori Futamura, Toshihisa Sugita, Setsuro Tsukada, Yu Saito,  
 Satoshi Yano, Seiichiro Ishigaki, Hirotaka Kato, Machiko Kezuka,  
 Mitsuru Kawamura

**Objectives:** The effects of dopaminergic medication on cognitive function in Parkinson's disease (PD) patients are uncertain. We examined the effects of dopaminergic medication on cognitive function in de novo PD patients. **Methods:** Single use or combination of dopaminergic drugs (levodopa, dopamine agonist, selegiline) were administered to 16 drug-naïve PD patients and increased to an optimal dose for motor symptoms. Patients were tested prior to and after 4-7 months from the drug initiation. Motor function was assessed using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS; total score and subscores of tremor, rigidity, bradykinesia, gait and postural instability). Cognitive function was assessed using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA; total score and subscores of delayed recall, attention, visuospatial function, executive function, language and orientation). Score changes from baseline for both motor and cognitive assessments were compared. **Results:** Dopaminergic drugs significantly ameliorated all assessments by UPDRS. Three assessments of MoCA (total score and subscores of language and delayed recall) significantly improved. Amelioration in gait score showed a significant positive correlation with that of language and negative correlation with that of attention. Amelioration in bradykinesia score showed a negative correlation with that of visuospatial function. **Conclusions:** Gait and language functions may share a common pathophysiology linked to dopaminergic deficiency. However, the dopaminergic effects on cognitive and motor functions are domain specific.

Pe-031-5

**Neural Correlates of Impaired Working Memory in Parkinson Disease**

<sup>1</sup>Department of Rehabilitation Medicine, Sapporo Medical University, <sup>2</sup>National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, <sup>3</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University  
 ○Takaaki Hattori<sup>1,2,3</sup>, Silvina Horovitz<sup>2</sup>, Codrin Lungu<sup>2</sup>, Sumio Ishiai<sup>1</sup>,  
 Takanori Yokota<sup>3</sup>, Eric Wassermann<sup>2</sup>, Mark Hallett<sup>2</sup>

**Objective:** Parkinson disease (PD) patients often develop cognitive deficits. To date, alteration of brain activation patterns during disease evolution has been insufficiently investigated. We aimed to identify the neural correlates of impaired working memory in PD patients. **Method:** Thirteen patients with cognitively normal PD (PD-CogNL), 10 with PD with mild cognitive impairment (PD-MCI), and 8 with PD with dementia (PDD) and 15 healthy subjects (control) were enrolled. While functional MRI images were taken in a 3 Tesla MRI scanner, subjects performed an n-back task, including n=0, 1, 2 and 3-back task conditions, and responded each time by pressing a button to indicate whether the current letter was the same as the previous n-back letter. Brain activation patterns were compared between patient groups and control group. Accuracy for the n-back task was evaluated with the d prime index. The cortical areas where activation was correlated with the d prime index were independently explored in PD patients group and control group. **Results:** The d prime index for 2 and 3-back tasks was significantly lower in the PD-MCI and PDD groups compared with the control group. In 0 and 1-back tasks, PD-CogNL and PD-MCI groups had less deactivation in a portion of the default mode network (DMN). In the 3-back task, PDD patients showed less activation in the working memory network (WMN). Parts of the WMN were correlated with the d prime index for the 3-back task in PD patients group. **Conclusion:** Malfunctions of the DMN and WMN underlie the impaired working memory performance in PD patients.

Pe-031-6

**The retrospective study of dementia with Lewy bodies undiagnosed by neurologists**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Jichi Medical University, Saitama Medical Center, <sup>2</sup>Department of Radiology, Jichi Medical University, Saitama Medical Center, <sup>3</sup>Department of Neurology, Kitahara International Hospital  
 ○Yoshio Sakiyama<sup>1,3</sup>, Shota Shibata<sup>1</sup>, Sayaka Ono<sup>1</sup>, Tomohisa Okochi<sup>2</sup>,  
 Yoshio Momose<sup>3</sup>

**Aim:** Dementia with Lewy bodies (DLB) is the second most cause of dementia among elderly. However, DLB is not recognized as Alzheimer's disease in general practice and is tended to be undiagnosed clinically even by experts. The aim of this study is to clarify retrospectively the clinical manifestations of patients diagnosed as DLB later. **Methods:** 11 probable DLB patients (M 7, F 4, 74.4 ± 5.2 years old), based on the consensus criteria for the diagnosis of DLB, are enrolled, who was initially undiagnosed by doctors, including board-certified neurologists. All participants underwent cardiac <sup>123</sup>I-MIBG or dopamine transporter scintigraphy. **Results:** Patients consulted 2 to 4 doctors and waited 2 days to 2 years for a diagnosis. Initial diagnoses were as follows: TIA 2, hypochondriasis 2, PSP, Hashimoto's encephalopathy, hydrocephalus, MCI, AD, ALS, and Stiff person syndrome. Out of 5 cases with more than 25 points in MMSE, further evaluation revealed constructional dysfunction in 4, attentional in 1. Well-known clinical markers such as fluctuation of cognitive function and visual hallucinations were not detected at first visit. Of 4 cardinal symptoms of Parkinson's disease, postural instability was the most common, observed in 4 cases. 2 cases complained only of subjective unsteadiness. L-dopa ameliorated parkinsonism and dementia. Choline-esterase inhibitors were also effective for dementia. **Conclusions:** Our study suggested that close evaluation of attention and construction in unsteady or hypochondriac patients might contribute to early diagnosis of DLB.

Pe-032-1

**Arsenic suppresses LXR beta and increases CETP expression in human hepatocyte**

<sup>1</sup>Chi Mei Medical Center, Taiwan, <sup>2</sup>Department of Occupational Safety and Disaster Prevention, College of Sustainable Environment, Chia Nan University of Pharmacy and Science, Taiwan, <sup>3</sup>Department of Environmental and Occupational Health, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan, <sup>4</sup>Department of Occupational and Environmental Medicine, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan, <sup>5</sup>Department of Biomedical and Informatics, Asia University, Taichung, Taiwan, <sup>6</sup>Department of Medical Research, China Medical University Hospital, China Medical University, Taichung, Taiwan  
 ○Tain-junn Cheng<sup>1,2</sup>, Shu-wen Lin<sup>3</sup>, How-ran Guo<sup>3,4</sup>, Ying-jang Wang<sup>2,5,6</sup>

**Purpose:** Chronic arsenic exposure is associated with cerebrovascular disease and atherosclerosis. Our prior study showed that arsenic exposure developed atherosclerosis through altering lipid metabolism in reverse cholesterol transport (RCT) by suppressing expressions of liver X receptor  $\beta$  (LXR- $\beta$ ) and cholesteryl ester transfer protein (CETP) in the liver of mice. In this study, we elucidate the effects of arsenic on the regulation of RCT and the expression of CETP in hepatocytes.

**Methods:** HepG2 human hepatocytes were exposed to different arsenic concentrations in this *in vitro* study. Cell viability was determined by the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide assay. Expressions of the liver X receptor  $\alpha$  (LXR- $\alpha$ ), LXR- $\beta$ , sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c), and CETP were measured by western blotting, and their gene expressions were measured by real-time polymerase chain reaction. Cholesterol efflux was analyzed by flow cytometry.

**Results:** Arsenic inhibited the ability of LXR- $\beta$  transcription, subsequently decreased the protein expressions of LXR- $\beta$  and SREBP-1c and reduced cholesterol efflux in HepG2 cells without influencing LXR- $\alpha$  expression. The expression of CETP was elevated in HepG2 cells under arsenic exposure. In the HepG2 cells transfected by LXR- $\beta$  shRNA, CETP activation did not change, implying that there was no cross-talk between LXR- $\beta$  and CETP.

**Conclusion:** Arsenic can not only inhibit the transcriptional activity of LXR- $\beta$  and SREBP-1c but also induce the expression of CETP in HepG2 cells independently.

Pe-032-2

**IL-34 induces differentiation of microglia-like cell from hematopoietic cells**

<sup>1</sup>Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, <sup>2</sup>Department of Brain Development and Neural Regeneration, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, <sup>3</sup>Department of Immunology, Juntendo University School of Medicine  
 ○Reiko Saika<sup>1</sup>, Hiroshi Sakuma<sup>2</sup>, Daisuke Noto<sup>1</sup>, Takashi Yamamura<sup>1</sup>, Sachiko Miyake<sup>3</sup>

**Purpose:** Microglia are the resident immune cells in the central nervous system, belong to the mononuclear phagocyte lineage. The mechanisms of microglial differentiation are not fully understood. Previously we reported that bone marrow lineage-negative (LN) cells co-cultured with astrocyte could differentiate into triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2)-expressing microglia-like (ML) cells. It was suggested that cell-cell contact with astrocytes is necessary for the development of ML cells, but other key factors are still unknown. Interleukin 34 (IL-34) shares colony stimulating factor 1 receptor with macrophage colony stimulating factor (M-CSF) and also acts as a proliferating factor for macrophages. However, the contribution of IL-34 to the differentiation of microglia remains to be elucidated.

**Methods:** We seeded mice LN<sup>+</sup> cells, mice monocytes, or human monocytes on astrocytes and cultured in the presence of M-CSF or IL-34. We analyzed the character of ML cells by immunocytochemistry and flow cytometry.

**Results:** Mice LN<sup>+</sup> cells and monocytes proliferated significantly in the presence of M-CSF or IL-34. TREM2-expressing ML cells expanded when cultured with IL-34 more efficiently than cultured with M-CSF. In human monocyte-astrocyte co-culture, human IL-34 treatment increased the number of ML cells with a spindle-like morphology.

**Conclusions:** IL-34 is an important factor in the induction of ML cells from hematopoietic cells and appears to play a crucial role in the development of microglia.

Pe-032-3

**Increased SOD1 by Lamotrigine Ameliorates Cell death in Status Epilepticus Mice**

Yonsei University College of Medicine, Korea

○Hyun Woo Kim, Yang-je Cho, Kyoung Heo, In Ja Cho, Byung In Lee, Won-jo Kim

**Purpose:** Reactive oxygen species after epileptic seizure has been related to neuronal death and subsequent epileptogenesis. However, the role of superoxide anion in the seizure-induced cell death has been remained unclear. We investigated the role of superoxide anion in seizure-induced cell death and the possible mechanism of neuronal protection underlying lamotrigine treatment in regard to superoxide dismutase (SOD) 1, a potent inhibitor of superoxide anion.

**Method:** Adult male C57BL/6 mice were injected pilocarpine 30 min after scopolamine treatment. Seizure was terminated by diazepam after status epilepticus (SE). Hippocampal cell death was assessed by cresyl-violet and TUNEL staining. The superoxide anion was assessed using hydroethidine (HEt). SOD1 level was analyzed by western blot and immunofluorescent staining in hippocampus. Various doses of lamotrigine (10, 30, 60 mg/kg, i.p., dissolved in 20% beta-cyclodextrin) were administrated.

**Results:** Hippocampal cell death was decreased by lamotrigine in dose-dependent manner. Superoxide anion was significantly increased in the vehicle-treated mice after 12 hours after SE; however, treatment of lamotrigine 60 mg markedly decreased superoxide anion production. In immunohistochemical staining and western blot analysis of SOD1, treatment of lamotrigine significantly increased SOD1, but not in the vehicle-treated mice.

**Conclusion:** Increased superoxide anion may contribute hippocampal cell death after prolonged seizure. Lamotrigine may inhibit superoxide anion-related cell death through increase of SOD1 in the hippocampus after SE.

Pe-032-4

**Effect of maturation on sensory axonal excitability properties in normal mice**

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, University of Tokushima  
 ○Chimegkhambanzrai, Hiroyuki Nodera, Saki Higashi, Ryo Okada, Ryuji Kaji

**Purpose:** To elucidate whether age-specific sensory symptoms are related to unique axonal excitability, sensory excitability properties in a peripheral nerve were serially recorded.

**Method:** The threshold tracking technique was used to serially measure multiple excitability indices on tail sensory nerves of five normal male mice at four time points (6th, 10th, 14th, 19th weeks of age). A separate group of four mice at 43 weeks of age was also measured.

**Results:** The latencies of the nerve action potentials became gradually shorter, reflecting maturation of myelin functions ( $P < 0.01$ ). The most notable interval changes in excitability parameters were observed by long hyperpolarization (threshold electrotonus and current-threshold relationship): threshold changes to long hyperpolarization became smaller at 10 weeks ( $P < 0.01$ ), then became greater thereafter. By long depolarization pulses, the undershoot gradually decreased up to 14 weeks ( $P < 0.001$ ), then became increased thereafter ( $P < 0.01$ ). After a single supramaximal current (recovery cycle), there were borderline greater refractoriness ( $P = 0.05$ ) and smaller superexcitability ( $P < 0.05$ ) at 19 weeks in comparison to 6 weeks. Axonal excitability was similar between at 19 and 43 weeks.

**Conclusion:** Axonal excitability of a sensory nerve is age-dependent, most significantly to long hyperpolarizing current. During maturation axo-glia junctions become more steady, resulting in smaller leakage current from the internodes. This information is important in elucidating pathophysiology and developing therapies of peripheral neuropathies.

Pe-033-1

**Neuropathic pain and glial activation related to peripheral atopic diathesis**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>2</sup>Department of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>3</sup>Department of Oral Anatomy and Cell Biology, Graduate School of Dental Science, Kyushu University  
 ○Takayuki Fujii<sup>1</sup>, Ryo Yamasaki<sup>2</sup>, Bing Wang<sup>1</sup>, Mizuho Kido<sup>3</sup>, Katsuhisa Masaki<sup>1</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1</sup>

**[Aim]** Atopic myelitis develops in patients with allergic diseases such as bronchial asthma and atopic dermatitis. It preferentially affects the dorsal horn of the spinal cord, presenting as neuropathic pain. We explored the mechanism of atopy-related neuropathic pain (ARNP). **[Methods]** We induced atopic diathesis in 6-week-old C57BL/6J mice by intraperitoneal (i.p.) injection of ovalbumin and aluminum hydroxide once a week for 3 weeks (O+A group). Phosphate-buffered saline (PBS) was injected instead of O+A in the control group (PBS group). Asthma was induced by inhalation of ovalbumin for 4 consecutive days after O+A injection (O+A+O group). We studied tactile allodynia using von-Frey filaments and examined the spinal cord immunohistochemically. Effects of minocycline preinjection (once daily from a week before O+A i.p.) were also examined. **[Results]** Compared with the PBS group, the O+A and O+A+O groups showed marked tactile allodynia and significantly greater numbers of activated microglia and astroglia in the dorsal horns of the cervical and lumbar spinal cord. Treatment with minocycline significantly diminished activation of microglia and astroglia, and partially alleviated allodynia. Microarray analysis of microglia from the mice with ARNP revealed a marked upregulation of endothelin receptor type B (EDNRB) compared with those from control mice, while serum endothelin 1 (ET1) was significantly elevated in the mice with ARNP. **[Conclusion]** Peripheral atopy can induce neuropathic pain associated with glial activation, partly through the ET1/EDNRB pathway.

Pe-033-2

**A Novel Mouse Model of Subcortical Infarcts with Dementia**

<sup>1</sup>Department of Regenerative Medicine and Tissue Engineering, National Cerebral and Cardiovascular Center, <sup>2</sup>Department of Stroke and Cerebrovascular Diseases, National Cerebral and Cardiovascular Center  
 ○Yorito Hattori<sup>1</sup>, Satoshi Saito<sup>1</sup>, Yumi Yamamoto<sup>1</sup>, Kazuyuki Nagatsuka<sup>2</sup>, Masafumi Ihara<sup>1,2</sup>

**Background:** Subcortical white matter (WM) is a frequent target of ischemic injury and extensive WM lesions are important substrates of vascular cognitive impairment (VCI) in humans. However, ischemic stroke rodent models have been shown to mainly induce cerebral infarcts in the gray matter, while cerebral hypoperfusion models show only WM rarefaction without infarcts. The lack of animal models consistently replicating WM infarct damage may partially explain why many neuroprotective drugs for ischemic stroke or VCI have failed clinically, despite success in preclinical experiments. Here, we report a novel animal model of WM infarct damage can be generated by surgical implantation of different device in each common carotid artery (CCA) in C57BL/6J mice. **Methods and Results:** Implantation of an ameroid constrictor to the right CCA resulted in gradual occlusion of the vessel over 28 days, whereas placement of a microcoil to the left CCA induced approximately 50% arterial stenosis (n=25). Arterial spin labeling showed a gradual reduction of cerebral blood flow over 28 days post-operation. Such reductions were more marked in the right, in comparison to the left, hemisphere and in subcortical, rather than the cortical, areas. Histopathological analysis showed multiple infarct damage in right subcortical regions in 81% of mice. Mice displaying such infarct damage performed significantly poorer in locomotor and cognitive tests. **Conclusion:** The current mouse model replicates the phenotypes of human subcortical VCI, including multiple WM infarcts with motor and cognitive impairment.

Pe-033-3

**Cholinergic modulation of long-term potentiation in hippocampus of adult mice**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Nagoya City University, <sup>2</sup>Laboratory of Neuropharmacology, Aichi Gakuin University  
 ○Toyohiro Sato<sup>1</sup>, Yoshiaki Ohi<sup>2</sup>, Masayuki Mizuno<sup>1</sup>, Daisuke Kato<sup>1</sup>, Akira Haji<sup>2</sup>, Noriyuki Matsukawa<sup>1</sup>

**Objective:** To elucidate the mechanism of cholinergic effect on glutamatergic neural activity, long-term potentiation (LTP), in hippocampus, we hypothesized that the effect of cholinergic regulation on LTP may be variable according to the condition of glutamatergic neural activity. **Materials and Methods:** On induction of LTP by tetanus stimuli (TS 100Hz 1sec) on Schaffer collateral, field excitatory postsynaptic potential was recorded from CA1. To form different conditions of glutamatergic neural activity, we induced LTP with either single TS (S-TS) or double TS (D-TS). Furthermore, to elucidate the molecular mechanism of cholinergic regulation, we also investigated the model mice, hippocampal cholinergic neurostimulating peptide (HCNP), which enhanced acetylcholine synthesis in medial septum, precursor protein transgenic mice (HCNP-pp Tg).

**Result:** LTP with D-TS in wild mice (WT) was significantly enhanced when compared with that with S-TS. Carbachol (CCh) may raise LTP with S-TS to equivalent level of LTP with D-TS. However, the cholinergic modulation by CCh could not facilitate LTP in D-TS. On the other hand, LTP with S-TS in HCNP-pp Tg was enhanced as high as that with D-TS in WT. This enhanced LTP with S-TS in HCNP-pp Tg was suppressed by atropine, not mecamylamine.

**Conclusion:** The cholinergic effect on LTP may be influenced by the condition of glutamatergic excitement level. The muscarinic signals may act on the mechanism of cholinergic enhance on LTP with S-TS. Moreover, HCNP may be a molecular candidate of cholinergic regulator enhancing LTP with S-TS.

Pe-033-4

**The anti-oxidative and neuroprotective effects of neurosteroids after SE in mice**

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Korea  
 ○In Ja Cho, Hyun Woo Kim, Hyun-jeong Kim, Yang-je Cho,  
 Won-joo Kim, Kyoung Heo, Byung In Lee

**Background and Purpose:** Oxidative stress resulting from neuronal hyperexcitability and excessive ROS released by seizure is related to the initiation and progression of epilepsy. The SOD is responsible for destroying free radicals, thereby keeping normal condition between ROS and antioxidant defense system. Some of neurosteroids are also known to show wide anticonvulsant effects and alter neuronal excitability. We investigated the role of ROS in prolonged seizure-induced neuronal death and the possible mechanism of neuronal protection underlying allopregnanolone.

**Method:** Adult male C57BL/6 mice were given injections of pilocarpine 30 min after scopolamine treatment. Hippocampal cell death was assessed by cresyl violet and TUNEL staining. The ROS was assessed using *in situ* detection of oxidized hydroethidine (HET) administered intravenously after SE. SOD level was analyzed by both western blotting analysis and immunofluorescent staining in hippocampus.

**Results:** A decrease in the number of neuronal cells was observed and TUNEL positive cells were increased in hippocampal CA1 and CA3 regions. In allopregnanolone group, the ROS of production, TUNEL positive cells, and oxidative DNA damage were decreased after pilocarpine-induced SE. Meanwhile, SOD expression was increased in hippocampus.

**Conclusions:** Excessive ROS clearly induces neuronal death through neuronal DNA damage in a hippocampus, and allopregnanolone has a neuroprotective effect in response to oxidative stress by altering the SOD level in brain

Pe-034-1

**Phasic dopamine release in multiple locations in the monkey striatum**

Dept. Neurophysiology, Juntendo Univ.  
 ○Kenji Yoshimi

**[Background]** We have previously detected dopamine release in the caudate of behaving Japanese monkeys using diamond microelectrodes; however it is not known whether the release pattern is the same in various areas of the striatum. Recent studies have suggested variations in the dopaminergic projections to forebrain areas. **[Methods]** In-vivo voltammetry has successfully been used to detect dopamine release in rodent brains, but its application to monkeys has been limited. In the present study, we attempted simultaneous recording at two locations in the striatum of two Japanese monkeys (*Macaca fuscata*, female, 5 to 7 kg), using fast-scan cyclic voltammetry (FSCV) on carbon fibers. **[Results]** Responses to unpredicted food and liquid rewards were detected repeatedly. The response to the liquid reward after conditioned stimuli was enhanced after switching the prediction cue. These characteristics were generally similar between the ventral striatum and the putamen. **[Conclusion]** No marked differences in dopamine release was detected between the ventral striatum and dorsal putamen, although additional recordings are awaited to reach a firm conclusion. Overall, the technical application of FSCV recording was successful in behaving primates. Further voltammetric recordings in multiple locations will expand our knowledge of dopamine reward responses.

Pe-034-2

**Toluene, Hippocampus Structure and Recognition Memory: adult and adolescent rats**

<sup>1</sup>Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia, <sup>2</sup>Iliia State University, Tbilisi, Georgia  
 ○Nino O. Pochkhidze<sup>1,2</sup>, M G. Zhvania<sup>1</sup>, M G. Dashniani<sup>1</sup>,  
 N J. Japaridze<sup>1</sup>, N Ts. Chkikvishvili<sup>1,2</sup>, L K. Gelazonia<sup>1</sup>

Toluene and toluene-containing volatile substances are the most widely abused solvents with demonstrative addictive potential in humans. Clinical and experimental studies have demonstrated that the exposure to toluene vapor leads to diverse consequences at the level ranging from the cell to the whole organism. The present study has been undertaken to determine whether toluene chronic exposure provokes immediate and/or persistent effect on the structure of hippocampus, learning and memory in adolescent and adult rats. We exposed male Wistar rats at ages P 28-32 (adolescents) and P 150-160 (adults) to 2000 ppm inhaled toluene for 40 days. The immediate and persisting effects of toluene misuse (immediately after the end of toluene chronic inhalation and 90 days after the end of toluene chronic inhalation, correspondingly) on pyramidal cell loss in the CA1 and CA3 of the hippocampus and exploratory behavior and recognition memory in the open field were evaluated. The results reveal that toluene chronic exposure affects the structure of the hippocampus, exploratory activity and recognition memory in the open field in adolescent and adult rats. In all cases the effect is age-dependent. In particular: in adolescent rats the more significant structural and behavioral alterations were observed immediately after toluene chronic exposure, while in adult rats the most considerable was persisting effect (90 days after withdrawal). Such data indicate that character of alterations depends upon the postnatal age of testing of the animals.

Pe-034-3

**Long survival of Spinal motoneuron in slice culture system**

Dept. Physiol. Teikyo Univ. Sch. Med.  
 ○Takae Ohno, Noboru Yoshioka, Noriko Isoo, Masaki Sakurai

**【目的】**運動ニューロン、とりわけ哺乳類のそれを培養で長期間生存させるのは難しく、特に生後の動物由来の培養ではその難易度が高いとされている。我々は、今までにALSを始めとする多くの神経疾患で障害を受ける皮質脊髄路の *in vitro* 再構築系を確立し、皮質脊髄路シナプス形成の研究を続けてきた。今回はこのスライス培養系での運動ニューロンの長期生存を目指し、新生マウス由来の脊髄スライスで運動ニューロンを1ヶ月間生かすことに成功した。スライス培養では細胞培養に比べ組織構築が保たれており、より生体に近い環境下での研究が可能になる。**【方法】**新生マウス由来の大脳皮質及び脊髄スライスをコラーゲン膜上の気相-液相境界面に置き静止培養した。培養液にはDMEMを用い、培養2日目までGDNF及び血清を添加した。培養28日で固定後、コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT)染色にて脊髄腹側に存在するChAT陽性大型細胞の生存を確認した。またChR2遺伝子 (EYFPを付加した) をコードしたAAVを感染させた皮質スライスをを用いることにより、皮質を光照射する事で選択的に皮質脊髄路を刺激し、運動ニューロンから反応を記録した。同時にEYFPで標識される皮質脊髄軸索の動向をlive imagingで追跡した。**【結果】**GDNF及び血清を培養初期に添加することにより、培養1ヶ月までChAT陽性的大型細胞 (運動ニューロン) の生存を確認し得た。青色光で皮質を刺激することにより、脊髄腹側的大型細胞より反応が記録出来た。**【結論】**培養初期にGDNF及び血清を添加することにより、スライス培養系で運動ニューロンを1ヶ月間生かすことが可能であることがわかり、ALSにおける上位・下位ニューロン双方の病態生理の解明に貢献することが期待される。

Pe-034-4

**Optogenetic dopaminergic stimulation in mice**

<sup>1</sup>Department of Neurology Juntendo University, School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Neurosurgery Juntendo University, School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Neurophysiology Juntendo University, School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Research and Therapeutics for Movement Disorders, <sup>5</sup>Institute for Cell Engineering and Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine  
 ○Takayuki Jo<sup>1</sup>, Genko Oyama<sup>1</sup>, Kenji Yoshimi<sup>2</sup>, Shigetomo Sato<sup>1</sup>, Ted Dawson<sup>5</sup>,  
 Asuka Nakajima<sup>1</sup>, Atsushi Umemura<sup>2,4</sup>, Yasushi Shimo<sup>1,4</sup>, Nobutaka Hattori<sup>1</sup>

Object

To establish optogenetic control system of phasic dopamine release in the striatum of mice *in vivo*.

Background

Deep brain stimulation is a therapeutic option for various movement disorders. Traditional electrical stimulation, however, spreads surrounding structures, and may excite or inhibit all affected neurons and axons. Optogenetics is a new technology to control cell activity by combining genetic and optics. By introducing lightgated ion channels such as ChR2 and Halo in the target neuron, turning specific neurons on or off rapidly in response to diverse colors of light is capable. Utilizing optogenetics may contribute to neuron-specific and less side-effect stimulation for neuromodulation.

Methods

AAV-EFla-hChR2-eYFP was injected into the substantia nigra of ThCre mouse. An optical fiber was positioned at the medial forebrain bundle (MFB) to deliver light. A carbon fiber electrode was implanted in the striatum. Optic stimulation by LED was delivered and striatal dopaminergic response was electrochemically measure. Additionally a pair of bipolar stimulating electrodes was implanted into the ipsilateral MFB and electrical stimulation was applied.

Results

Both optical and electrical stimulation induced change of striatal dopaminergic current. Response of electrical stimulation, however, was bigger than optical stimulation.

Conclusions

We demonstrated that optical stimulation induced striatal dopaminergic release, as well as electrical stimulation did. Our data suggest that optogenetics can be applied to neuromodulation instead of traditional electrical stimulation.

Pe-035-1

海外最優秀候補演題

**Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Patients with Diabetes**

<sup>1</sup>National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan, <sup>2</sup>En Chu Kong Hospital, Sanxia District, New Taipei City, Taiwan, <sup>3</sup>Master Program in Long-Term Care, College of Nursing, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan  
 ○Chung-yi C. Li<sup>1</sup>, Yu Sun<sup>2</sup>, Wen-hsuan Hou<sup>3</sup>

**Purpose:** To assess the overall and age- and sex-specific risks of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) among patients with diabetes in Taiwan.

**Methods:** The study cohort included 615,492 diabetic patients and 614,835 age- and sex-matched controls, followed from 2000 to 2008. We estimates the incidence densities of ALS, and calculated the relative hazards (HRs) of ALS (ICD-9-CM 335.20) in relation to diabetes using Cox proportional hazard regression model with adjustment for potential confounders including sex, age, geographic area, urbanization status, Charlson's comorbidity index, frequency of medical visit, and histories of hypertension, hyperlipidemia and chronic obstructive pulmonary disease.

**Results:** Over a 9-year period, 255 diabetes and 201 controls developed ALS, corresponding to an incidence density of 7.42 and 5.06 per 100,000 person-years, respectively. After adjustment for potential confounders, patients with diabetes experienced a significantly elevated HR of 1.35 (95% CI, 1.10-1.67). A higher covariate adjusted HR was noted in men (HR, 1.48, (95% CI, 1.13-1.94)) than in women (HR, 1.17 (95% CI, 0.84-1.64)), while men aged less than 65 years showed the most increased HR at 1.67 (95% CI, 1.18-2.36).

**Conclusions:** This study demonstrated a moderate but significant association of diabetes with ALS onset, and such association is not confounded by socio-demographic characteristics and certain ALS related co-morbidities. Further studies are warranted to examine whether the findings observed in our study can be replicated.

Pe-035-2

## Morphine usage in ALS patients on NPPV does not make life prognosis wors

<sup>1</sup> Kitasato University Department of Neurology, <sup>2</sup> Kitasato University East Hospital Department of Nursing  
 ○Naomi Tomimaga<sup>1</sup>, Miekko Ogino<sup>1</sup>, Makiko Nagai<sup>1</sup>, Juntaro Kaneko<sup>1</sup>, Eiji Kitamura<sup>1</sup>, Tsugio Akutsu<sup>1</sup>, Naomi Kanazawa<sup>1</sup>, Ryoko Noda<sup>2</sup>, Fuki Wake<sup>2</sup>, Kazutoshi Nishiyama<sup>1</sup>

【背景】筋萎縮性側索硬化症(ALS)の終末期では約50%の患者に呼吸苦を生じるという報告されており、各種ガイドラインでもモルヒネの使用が推奨されている。しかし、日本においてはALSにおけるモルヒネの使用は緒についたばかりであり、一般的とはいええない。その理由としてモルヒネの使用により生命予後を直接的に短縮してしまうのではないかと懸念があると推測される。【目的】モルヒネ使用が生命予後に直接影響を及ぼすかにつき後方的に検討する。【対象・方法】対象は2003/4/1~2012/4/1までの9年間に当院に入院したALS患者294例のうち、NPPVを22時間以上装着した73例中、経管栄養または胃瘻造設されている63例とした。モルヒネ使用群と非モルヒネ使用群の2群に分け、両群の平均予後日数につき比較検討した。【結果】63例中モルヒネ使用群は31例、NPPVを22時間以上装着した時から死亡までの平均日数は157.9日であった。一方、非モルヒネ群は28例で、平均予後日数は131.7日であったが2群間に有意差は認められなかった。【結論】22時間以上装着した症例のうちモルヒネ使用症例では非使用例と比し、平均予後日数に有意差を認めず、モルヒネを使用することで予後が短縮されるということとはなかった。NPPVや経管栄養を含め予後の延長がはかれるようになってきているが、それだけにその間のQOLをどのように向上するかが問題となる。呼吸苦緩和目的のモルヒネの使用はその一助となりえ、使用方法を誤らなければ生命予後を短縮する可能性は低い。それぞれの治療による将来予測されるメリット、デメリットをよく把握し、理解したうえで、治療選択をすることが重要である。

Pe-035-3

## Cortical thickness and frontal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis

<sup>1</sup>Department of Neurology, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, <sup>2</sup>Department of Biofunctional Imaging, Medical Photonics Research Centre, Hamamatsu University School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Kyoto University, <sup>4</sup>First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine  
 ○Tatsuhiko Terada<sup>1,2</sup>, Tomokazu Obi<sup>1</sup>, Kinya Yamazaki<sup>1</sup>, Jun Miyata<sup>3</sup>, Manabu Kubota<sup>3</sup>, Miho Yoshizumi<sup>3</sup>, Toshiya Murai<sup>3</sup>, Tomoyasu Bunai<sup>4</sup>, Makiko Sakao<sup>4</sup>, Yasushi Hosoi<sup>4</sup>, Takashi Konishi<sup>4</sup>, Satoshi Kono<sup>4</sup>, Hiroaki Miyajima<sup>4</sup>, Yasuomi Ouchi<sup>4</sup>, Koichi Mizoguchi<sup>1</sup>

[Background] Recent studies have linked frontal cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) to frontotemporal pathology. We examined cortical thickness in ALS, and investigated the relationship between regional cortical thickness and frontal cognitive impairment. [Methods] Twenty-three early ALS patients (mean age 65.0 ± 10.5) with MMSE > 23, normal respiratory tests (respiratory function tests and blood gas analyses) no or only slight disturbance in speech cutting food and handling utensils on the ALS functional Rating Scale (ALSFRS), and thirty-two age-matched controls underwent structural MRI. Frontal cognitive impairment was assessed using Frontal Assessment Battery (FAB). Surface-based analysis was applied to assess cortical thickness in the whole brain. The regional cortical thickness of ALS patients was compared to controls, and we investigated the correlation between cortical thickness and FAB, ALSFRS, and respiratory test. [Results] FAB was significantly lower in ALS compared to controls. The ALS group exhibited regional cortical thinning in regions including the left orbital, right parahippocampal and bilateral fusiform cortices in comparison with controls. Regional cortical thickness including the left anterior cingulate, right frontal pole, and precuneus was correlated with FAB. There was no correlation between regional cortical thickness and ALSFRS or respiratory tests. [Conclusions] These results suggested that reduction of cortical thickness in ALS would occur in the early stage. The reduction of FAB was associated with frontal cortical thickness.

Pe-035-4

## Clinical data base of Kii ALS/PDC, Japan

<sup>1</sup> Kii ALS/PDC Research Center, Mie University, Graduate School of Regional Innovation Studies, <sup>2</sup>Department of Oncologic Pathology, Mie University, <sup>3</sup>Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, <sup>4</sup>Department of Neurology and Medicine, School of Nursing Suzuka University of Medical Science  
 ○Yasumasa Kokubo<sup>1</sup>, Satoru Morimoto<sup>2</sup>, Maya Mimuro<sup>3</sup>, Shigeki Kuzuhara<sup>4</sup>

Purpose: To establish the clinical database, we collected clinical data of the patients with Kii ALS/PDC.

Subjects and Methods: We analyzed the date of the patients during 2000 to 2014 regarding the following items: clinical manifestation, sex ratio, family history, year of the birth, age of the onset, period of the onset, duration of the illness, age of the death, L-dopa responsibility and cause of the death.

Results: The data from 38 patients including 9 autopsy cases were registered at this time.

Conclusion: We will complete the database and compare them to the previous dataset.

Pe-035-5

## Follow-up study for neurodegenerative diseases in Papua, Indonesia

<sup>1</sup>Center for Southeast Asian Studies, Kyoto University, <sup>2</sup>Research Institute for Humanity and Nature, <sup>3</sup>Graduate School of Regional Innovation Studies, Mie University, <sup>4</sup>Faculty of Health Science, Suzuka University of Medical Science, <sup>5</sup>Kitaakita Municipal Hospital, <sup>6</sup>Center for International Collaboration, Kochi University, <sup>7</sup>Faculty of Medicine, Kochi University  
 ○Kiyohito Okumiyama<sup>1,2</sup>, Michiko Fujisawa<sup>1</sup>, Taizo Wada<sup>1</sup>, Yasumasa Kokubo<sup>3</sup>, Shigeki Kuzuhara<sup>4</sup>, Yutaka Hirata<sup>5</sup>, Eva Garcia Del Saz<sup>6</sup>, Yasushi Osaki<sup>7</sup>, Ryota Sakamoto<sup>1</sup>, Koza Matsubayashi<sup>1</sup>

【目的】インドネシア、パプアは、筋萎縮性側索硬化症(ALS)が通常の百倍以上の頻度で多発し、パーキンソン症候群の合併例も報告された(1970年代, Gajusekら)が、その後、十分な調査がなされていなかった。2001年より2012年までに我々は現地研究者と協力し、西ニューギニアの46症例の神経変性疾患を報告し、病型を分類した。2013-2014年には、パプア地域とともにケビ地域においてもフォローアップ調査を実施した。時代的な環境変化に伴うALSとパーキンソン症候群の頻度と病型の変遷を分析した。

【方法】パプアおよびその周辺地域とケビ地域の地域住民の検診により、神経変性疾患の種類、病型と頻度の把握を行った。possible-definite ALS、パーキンソン症候群、認知症、その他の神経疾患の有無を診断し、現地医療スタッフと協力して、新たな症例を診断、登録するとともに、前年度患者を追跡調査し、疾患の性質、疾病学分類を行った。家族内発症の有無も明らかにした。

【結果】2001年より2012年までに、1) probable-definite ALS: 17例、2) possible-definite ALSとパーキンソン症候群の合併例: 13例、3) パーキンソン症候群: 16例を認めた。2013-2014年の調査で診断し得た新たな症例は、パプアおよびその周辺地域では、1) ALS: 3例、2) ALSとパーキンソン症候群の合併例: 3例、3) パーキンソン症候群: 4例、ケビ地域では、1) ALS: 0例、2) ALSとパーキンソン症候群の合併例: 0例、3) パーキンソン症候群: 3例であった。

【結論】パプアおよびその周辺地域では、1970年代に比較して減少したものの、現在も、ALS、パーキンソン症候群、認知症の合併例が今も多発しているが、ケビ地域においては、パーキンソン症候群の発生のみであり、地域的に、病型の変遷が起こっている可能性があり、今後もフォローアップと病因の解明が必要である。

Pe-036-1

## Identification of plasma miRNA as ALS biomarker

<sup>1</sup>Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Japanese Foundation for Cancer Research  
 ○Ikuko Takahashi<sup>1</sup>, Ichiro Yabe<sup>1</sup>, Jun Utsumi<sup>1,2</sup>, Hidenao Sasaki<sup>1</sup>

[Purpose] MicroRNA (miRNA) is a small non-coding RNA molecule characterized by its secretion and single chain. It suppresses target genes by deadenylation mRNA and regulate system development including axonal and synaptic growth. It is stable in circulation as the form of binding with argonaute proteins, exosome and HDL-cholesterol. We analyzed plasma miRNA to examine the relationship between miRNA and ALS. [Methods] As a pilot study, total RNA from frozen plasma of 16 ALS patients and 10 controls and was analyzed using 3D-Gene miRNA Oligo chip system (Toray Industries, Inc.). From the fluorescence intensity, significantly increased or decreased miRNAs were deemed biomarker candidates and then quantitatively analyzed with qRT-PCR. In the extended study, subjects consisted of 50 ALS patients and 50 age- and sex- matched healthy controls. Total RNA concentration extracted from frozen plasma was measured with an Agilent Bioanalyzer 2100 (5 samples were omitted because of quality defect). After conducting reverse transcription reactions, the quantity of miRNA was determined with a Qiagen miScript SYBR Green PCR kit. [Results] In ALS patients small RNA concentrations were unstable when compared with controls, and one kind of miRNA increased and two kinds of miRNA decreased significantly irrespective of measurement method. One of the decreased miRNAs was associated with functional rating scale and site of onset. [Conclusion] We have identified miRNAs in patient plasma as potential biomarker candidates for ALS. These miRNAs may contribute to elucidate the pathophysiology of ALS.

Pe-036-2

## Elevation of serum Heat-Shock Protein (HSP) 70 and 90 in patients with ALS

<sup>1</sup>Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, <sup>2</sup>Intractable Disease Care Center, Shinshu University Hospital, <sup>3</sup>Suwa Red cross Hospital, <sup>4</sup>Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine  
 ○Daigo Miyazaki<sup>1</sup>, Akinori Nakamura<sup>1,2</sup>, Chinatsu Kobayashi<sup>1</sup>, Tomomi Kinoshita<sup>1</sup>, Akiyo Hineno<sup>3</sup>, Kunihiro Yoshida<sup>4</sup>, Shu-ichi Ikeda<sup>1</sup>

**Introduction:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a lethal neurodegenerative disease characterized by the progressive degeneration of motor neurons. Heat-Shock Proteins (HSPs) are candidate molecules those mediate protein formation essential for neuron survival. Thus, we examined whether serum levels of the representative HSPs, HSP27, 70, and 90 are altered in ALS patients. **Method:** Subjects were 78 patients with ALS and 85 healthy controls. Of the 78 patients with ALS, 55 had limb onset type ALS and 23 had bulbar onset type ALS. Serum HSP27, 70, and 90 levels were determined using ELISA methods. **Result:** Serum levels of HSP27 were not different between normal subjects and ALS patients. The level of serum HSP70 (3.47 ± 2.59 ng/mL) and HSP90 (17.79 ± 10.83 ng/mL) in ALS patients were significantly higher than those in controls (1.02 ± 0.64 ng/mL;  $P < 0.0001$  and 12.70 ± 9.23 ng/mL;  $P = 0.0038$ , respectively). Furthermore, HSP70 and 90 levels in ALS patients had a tendency to decrease along with the disease course, but both levels were not different between limb and bulbar onset type. **Conclusion:** HSP70 and 90 might be one of the serum biomarkers, regulatory molecules, or modifying factors of the disease severity in ALS.

Pe-036-3

**Asymmetric dimethyl arginine in CSF is a potential marker for ALS**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Hospital Pharmacy, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, <sup>3</sup>Department of Neurology, Jichi Medical University, <sup>4</sup>Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine, <sup>5</sup>National Hospital Organization Shizuoka-Fuji National Hospital  
 ○Kensuke Ikenaka<sup>1</sup>, Naoki Atsuta<sup>1</sup>, Masahisa Katsuno<sup>1</sup>, Yuji Hotta<sup>2</sup>, Yasuhiro Maeda<sup>2</sup>, Ryoichi Nakamura<sup>1</sup>, Kaori Kawai<sup>1</sup>, Hazuki Watanabe<sup>1</sup>, Daichi Yokoi<sup>1</sup>, Akira Taniguchi<sup>4</sup>, Mitsuya Morita<sup>3</sup>, Koichi Mizoguchi<sup>5</sup>, Kazunori Kimura<sup>2</sup>, Gen Sobue<sup>1</sup>

**[Background and Method]**

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder characterized by progressive loss of motor neurons. To develop effective therapies, it is important to establish a reliable biomarker for the disease. ADMA (asymmetric dimethylarginine), a product of protein methylation, is an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. The aim of this study is to measure the concentration of ADMA in cerebrospinal fluid (CSF) of the patients with sporadic ALS using LC-MS/MS and clarify whether the values are associated with the disease severity and progression in sporadic ALS. We evaluated the disease progression of ALS patients by a survival ratio and the ALSFRS-r, which is a clinical rating scale that assesses the activities of daily living (ADL).

**[Results]** ADMA concentration in ALS patients (n=60) was not correlated with the ALSFRS-r at the point when the CSF was obtained. However, the ADMA in CSF was strongly correlated with the change of decline in ALSFRS-R (ALSFRS-R slope) at 6 after ADMA measurement ( $r=0.536$ ,  $p=0.0023$ ). We also analyzed the relationship between ADMA concentration and survival rate. Using a Cox's proportional-hazards model, we found that ADMA is an independent predictor for the overall mortality (hazard ratio 1.225, 95% CI 1.064-1.411,  $p=0.0048$ ).

**[Conclusions]** In ALS patients, CSF ADMA is a strong and independent predictor of disease progression. These findings lend support to the hypothesis that accumulation of ADMA is an important molecular event ALS.

Pe-036-4

**Measurement of TDP43 in peripheral blood cell of ALS**

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University  
 ○Miki Hishizawa, Hirofumi Yamashita, Ryosuke Takahashi

**Introduction:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease characterized by selective loss of both upper and lower motor neurons. Most of ALS cases are classified as sporadic ALS (sALS). Recently, TAR DNA binding protein 43 (TDP-43) has been identified as major pathological protein of ubiquitinated inclusions in motor neurons of sporadic ALS. TDP43 is ubiquitously expressed and normally distributes in the nucleus. In motor neurons of ALS, TDP43 is lost in the nucleus, distributes in the cytoplasm, and accumulates as cytoplasmic inclusions. Although motor neurons are considered to be a selective target, considering the fact that TDP43 is ubiquitously expressed, abnormal distribution of TDP43 may be suggested in peripheral blood cell.

**Methods:** We measured TDP43 protein level using western blot analysis (WB) and ELISA. And we will compare the TDP43 protein level of SALS patients with age matched healthy control.

**Results:** We isolated peripheral blood cells (PBMCs), RBC and PLT from peripheral blood sample. And we separated nucleus and cytoplasm from PBMCs. We established the method for measuring of TDP43 protein level in peripheral blood cells using WB and ELISA.

**Conclusion:** ALS has yet no diagnosis/prognosis test and therapy. The lack of useful biomarkers in ALS contributes to diagnostic delay, and it may be an important factor in the failure of therapeutic trials. If we will establish TDP43 abnormality in peripheral blood as biomarker, we will accelerate the development of effective treatments.

Pe-036-5

**Impaired muscular creatine metabolism in spinal and bulbar muscular atrophy**

Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine  
 ○Yasuhiro Hijikata, Masahisa Katsuno, Keisuke Suzuki, Haruhiko Banno, Atsushi Hashizume, Shinichiro Yamada, Gen Sobue

**[Objective]** Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) has been thought to be primarily a motor neuron disease, although recent studies strongly suggest myogenic involvement in both human and model mice. Here we compared muscular creatine-creatinine metabolism in SBMA with that in other neurological disorders. **[Methods]** We included patients with SBMA (n=50), amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (n=25), myopathies (n=12) and healthy controls (n=22). Body composition was evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). We also examined the skeletal muscle creatine levels in autopsied or biopsied muscle of patients with SBMA, ALS, and myopathies. **[Results]** Serum creatinine levels correlated well with the functional parameters such as ALSFRS-R ( $r=0.319$ ,  $p=0.024$ ) and grip power ( $r=0.569$ ,  $p<0.001$ ) in SBMA. There also was a correlation between the serum creatinine levels of SBMA patients and the appendicular lean soft tissue (ALST) in DXA ( $r=0.359$ ,  $p=0.010$ ). In addition, both serum creatinine and muscular creatine levels were lower in SBMA than in ALS ( $p<0.001$  and  $0.049$ , respectively), even though these groups had similar ALST. Although not statistically significant, serum creatinine and muscular creatine levels in myopathies were also lower than those in ALS. **[Conclusion]** These results suggest that myogenic defects cause disrupted creatine-creatinine metabolism in muscle and contribute to motor dysfunction in SBMA. Given that creatine serves as an energy source in skeletal muscle, restoration of muscular creatine-creatinine metabolism is a possible therapeutic approach to SBMA.

Pe-037-1

**Impact of microglial morphologies on spinal motor neuron degeneration in ALS**

<sup>1</sup>Department of neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>2</sup>Department of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>3</sup>Geriatrics Research Institute and Hospital  
 ○Shintaro Hayashi<sup>1</sup>, Ryo Yamasaki<sup>2</sup>, Katsuhisa Masaki<sup>1</sup>, Hiroyuki Murai<sup>1</sup>, Koichi Okamoto<sup>3</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1</sup>

**Background and Objective:** Microglia in the CNS can exhibit several morphologies during activation (Vallieres L, 2003). In amyotrophic lateral sclerosis (ALS) spinal cords, massive microglial infiltrations have been observed (Hayashi S, 2001); however, significance of morphological differences on motor neuron degeneration remains unknown. This study aimed to elucidate which morphology of microglia correlates with TDP-43 pathology in the spinal motor neurons of ALS. **Methods:** Autopsied spinal cord sections of ALS cases (n=7) and non-ALS cases (n=5) were examined by immunohistochemical methods. The antibodies used were against Iba-1, CD68, SMI-31, iNOS, GDNF, and TDP-43. The numbers of immunoreactive (ir) cells in the corticospinal tracts (CST), anterolateral funicles outside the CST (ALFoc), and anterior horns (AH), axons in the CST and ALFoc, and motor neurons with TDP-43 pathology in the AH were quantified. Morphological alterations of microglia were classified into "foamy" and "non foamy (rod- or elongated-shaped; Lewis CB, 2009)". **Results:** Only Iba-1-ir cells with foamy appearance in ALFoc of ALS showed a positive correlation with TDP-43 pathology ( $r=0.673$ ,  $p=0.0060$ ). Most of these microglia were iNOS-ir, and occasionally, GDNF-ir. Otherwise there were no significant correlations between TDP-43 pathology and microglial morphology, and between axonal reductions in CST/ALFoc and TDP-43 pathology. **Conclusion:** The present study first suggested that microglia with foamy appearance in the ALFoc, not AH or CST, were correlated with TDP-43 pathology of spinal motor neurons in ALS.

Pe-037-2

**Molecular Network Analysis Suggests a Pathological Role of C9orf72 in ALS/FTD**

Dept. Bioinformatics, Meiji Pharm. Univ.  
 ○Jun-ichi Satoh, Youji Yamamoto, Shouta Kitano, Naohiro Asahina, Yoshihiro Kino

**Background:** Expanded GGGGCC hexanucleotide repeats, ranging from hundreds to thousands in number, located in the non-coding region of C9orf72 represent the most common genetic abnormality for ALS and FTD, abbreviated as C9ALS. Currently, three pathological mechanisms, such as haploinsufficiency, formation of nuclear RNA foci composed of sense and antisense repeats, and accumulation of unconventionally transcribed dipeptide-repeat proteins are proposed for C9ALS. However, at present, the central mechanism underlying neurodegeneration in C9ALS remains largely unknown. **Methods:** By using three distinct pathway analysis tools of bioinformatics, we studied molecular networks involved in C9ALS pathology by focusing on C9orf72 omics datasets, such as proteome of C9orf72 repeat RNA-binding proteins, transcriptome of iPSC-derived motor neurons of C9ALS patients, and transcriptome of purified motor neurons of C9ALS patients. **Results:** We found that C9orf72 repeat RNA-binding proteins play a crucial role in the regulation of post-transcriptional RNA processing. The expression of a wide range of extracellular matrix proteins and matrix metalloproteinases was reduced in iPSC-derived C9ALS motor neurons. The regulation of RNA processing and cytoskeletal dynamics was disturbed in C9ALS motor neurons in vivo. **Conclusions:** These results suggest that C9orf72 repeat expansions that deregulate post-transcriptional RNA processing disturb the homeostasis of cytoskeletal dynamics and remodeling of extracellular matrix, leading to degeneration of stress-vulnerable neurons in C9ALS.

Pe-037-3

**Progressive neurodegeneration in motor neuron-specific dynactin-1 knockout mice**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine

○Kaori Kawai<sup>1</sup>, Kensuke Ikenaka<sup>1</sup>, Masahisa Katsuno<sup>1</sup>, Yohei Iguchi<sup>1</sup>, Ryu Katsumata<sup>1</sup>, Fumiaki Tanaka<sup>2</sup>, Gen Sobue<sup>1</sup>

**[Objective]** Our previous studies on the motor neuron-specific gene expression profiles in patients with sporadic ALS identified *DCTN1*, a gene encoding dynactin-1, was markedly downregulated in most residual motor neurons. DCTN-1 is an axonal motor protein regulating retrograde axonal transport. To elucidate the pathogenesis of SALS, we first generated *dnDCTN1* homolog knockout *C. elegans* to evaluate neuronal degeneration due to loss of DCTN1. The knockout worms exhibited progressive motor neuron dysfunction and axonal transport deficits as seen in human SALS. We further generated motor neuron-specific *Dctn1* knockout mice by crossing *Dctn1*-flox mice with VACHT-Cre mice. **[Method]** To assess motor function, we performed rotarod test and measured grip strength weekly. We also performed histopathological analyses including immunostaining of spinal cord with antibodies against ChAT, ubiquitin, phosphorylated neurofilament, autophagic marker LC3, and glial markers to evaluate the degree and molecular mechanism of neurodegeneration. **[Result]** Motor neuron-specific *Dctn1* knockout mice exhibited progressive motor dysfunction, motor neuronal loss, ubiquitin- and LC3-positive inclusions, and phosphorylated neurofilament-positive spheroids in the ventral horn of spinal cord. M1 microgliosis occurred at an early stage, followed by astrogliosis at the end stage. **[Conclusion]** These findings mimic the essential features of human SALS, suggesting that the motor neuron-specific *Dctn1* knockout mouse is a beneficial model to understand the pathogenesis of SALS and to develop new therapies.

Pe-037-4

**Labeling of corticomotoneuronal cells by intramuscular injection of viral tracer**

<sup>1</sup> Dept. of Physiol., Teikyo Univ., Sch. of Med., <sup>2</sup> Div. of Visual Information Processing, National Institute for Physiological Sciences, <sup>3</sup> Div. of Genetic Therapeutics, Center for Molecular Medicine, Jichi Medical Univ.  
 ○Noriko Isoo<sup>1</sup>, Naoyuki Murabe<sup>1</sup>, Satoshi Fukuda<sup>1</sup>, Takuma Mori<sup>2</sup>, Hiroaki Mizukami<sup>3</sup>, Keiya Ozawa<sup>3</sup>, Yumiko Yoshimura<sup>2</sup>, Masaki Sakurai<sup>1</sup>

[Background] It was shown chiefly by electrophysiological studies that some cells in the motor-related cortices directly control muscles via spinal motoneurons (MNs) by monosynaptic connection (corticomotoneuronal (CM) cells) at least in juvenile mice as well as higher primates. However, no methods were available to determine CM cells and their distribution. Rabies virus (RV) infects neurons sequentially through synapses in a retrograde fashion. Recently, a genetically modified RV (RV-ΔG) was developed that spreads only monosynaptically. We injected them into forelimb or hindlimb muscles to label their immediate upstream CM cells. [Methods] Intramuscular injection of RV-ΔG together with adeno-associated virus encoding rabies glycoprotein into the forelimb and hindlimb muscles at early postnatal days, allowed them to infect MN terminals. The RV-ΔG spread only monosynaptically from MNs to their presynaptic neurons. We investigated the distribution pattern of the CM cells in the cerebral cortex. [Results] Nearly 200 CM cells per each animal in the sensorimotor area were labeled by forelimb muscles injection, which were localized with wider distribution in rostral two thirds of the contralateral cortex. In contrast, the CM cells transsynaptically innervated to hindlimb muscles (hindlimb CM cells) were not detected. [Conclusions] We succeeded in labeling of the forelimb CM cells by intramuscular injection of RV-ΔG. This transsynaptic labeling of the CM cells may provide a useful tool for studying neurological diseases affecting the CM cells such as amyotrophic lateral sclerosis.

Pe-037-5

**Implications for lysophosphatidylcholine in amyotrophic lateral sclerosis**

Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University  
 ○Noriyuki Shibata, Yuri Inose, Motoko Niida, Atsuko Hiroi, Tomoko Yamamoto, Tatsuo Sawada

[Objectives] We previously demonstrated overexpression of secretory phospholipase A2 group X (sPLA2-X) in neuroglial cells of spinal cords from amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients, suggesting the involvement of the sPLA2-X enzyme reaction product lysophosphatidylcholine (LPC) in ALS-related neuroinflammation. The aim of the present study was to compare immunohistochemical localization of the sPLA2-X inducer interleukin-1β (IL-1β), sPLA2-X, and the LPC receptor P2X purinoreceptor 7 (P2X7R) in ALS spinal cords. [Methods] This investigation was carried out on fresh-frozen, OCT compound-embedded or formalin-fixed, paraffin-embedded sections of spinal cords obtained at autopsy from ten sporadic ALS patients and ten age-matched control subjects. The primary antibodies were raised against IL-1β (LS-Bio), sPLA2-X (Atlas), and P2X7R (Abnova). Immunoreaction was visualized by the polymer-immunocomplex method using 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride and hematoxylin as the chromogen and the counterstain, respectively. [Results] There was no significant difference in staining results between the frozen and paraffin sections. Immunoreactivities for IL-1β, sPLA2-X and P2X7R were mainly localized in astrocytes. In addition, sPLA2-X immunoreactivity was also detected in neurons. Staining for these substances was more intense in the ALS spinal cords. [Conclusion] Our results could indicate that in ALS, astrocyte-derived IL-1β induces sPLA2-X in neurons and astrocytes, leading to LPC-activated neuroinflammation of astrocytes via P2X7R.

Pe-038-1

**Chondroitin sulfate proteoglycan receptors in an ALS rat model**

Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine  
 ○Tomomi Shijo, Hitoshi Warita, Naoki Suzuki, Kensuke Ikeda, Tetsuya Akiyama, Hiroya Ono, Masaaki Kato, Masashi Aoki

**Background & Objective:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative syndrome which causes adult-onset progressive and selective motor neuron death. Previously, we reported an increase in expression levels of chondroitin sulfate proteoglycans (CSPGs), the major extracellular inhibitor of axonal regeneration, in spinal cords of a rat model of ALS. Leukocyte common antigen-related phosphatase (LAR) and transmembrane protein phosphatase sigma (PTP σ) were recently identified as receptors for CSPGs. Here, we examined expressions of CSPG receptors in the spinal cords of ALS model rats. **Materials & Methods:** Transgenic ALS (Tg) rats with His46Arg mutant Cu/Zn superoxide dismutase and age-matched wild-type (WT) littermates (n=12) were examined. Multiple immunofluorescence staining for the CSPG receptors and cell-selective markers and immunoblotting were used.

**Results:** An aberrant expression of the receptors was occurred in reactive astrocytes in lumbar spinal ventral horns of symptomatic Tg rats as compared with WT rats. The expression levels were also confirmed by immunoblotting. **Conclusion:** Since the reactive astrocytes are reported to be the predominant source of gliosis-related CSPGs under various insults, the aberrant expression of CSPG receptors may have a role in the progressive gliosis, limiting an endogenous regenerative potential in ALS.

Pe-038-2

**Microarray analysis in Motor Neuron-Specific 26S Proteasome Conditional KO mice**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, <sup>2</sup>SK project, Medical Innovation Center, Graduate School of Medicine, Kyoto University, <sup>3</sup> Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Keio University  
 ○Tomonori Hoshino<sup>1</sup>, Hirofumi Yamashita<sup>1</sup>, Yoshitaka Tashiro<sup>2</sup>, Hidemi Misawa<sup>3</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>1</sup>

**Introduction:**

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by mislocalization and accumulation of ubiquitinated inclusions containing ALS-linked gene products in motor neurons, and finally affecting motor neuron death. Previously, we created motor neuron-specific 26S proteasome conditional knockout (Rpt3 CKO) mice, and found ubiquitin-proteasome system (UPS) has important roles in pathogenesis of ALS. However, the precise pathological mechanisms of UPS dysfunction in motor neurons remain unclear.

**Method:**

To assess the effects of UPS dysfunction, we compared microarray profiles of motor neurons between Rpt3 CKO (Rpt3<sup>Δ/Δ</sup>; VAcT-Cre) and Control (Rpt3<sup>fl/fl</sup>) mice of 6 weeks of age (respectively; n=3). The motor neurons were collected by laser micro dissection (LMD).

**Results:**

We collected 400 cells of motor neurons by LMD, and the extracted total RNA indicated good quality. We identified 222 genes associated with cell adhesion, transport, cytoskeleton, and so on (fold change >7.5).

**Conclusion:**

We will examine the spinal cord of Rpt3 CKO mice by *in situ* hybridization and immunohistochemistry, and also examine the genes affected by pharmacological protein inhibitor using cell line. We will find the treatment target for modifying gene activity in ALS.

Pe-038-3

**ZO-1 as a scaffolding protein of gap junction is impaired in ALS model mice**

Kyushu University Graduate School of Medicine, Department Neurology, Neurological Institute  
 ○Yuko Kobayakawa, Katsuhisa Masaki, Ryo Yamasaki, Jun-ichi Kira

**Objective:** Zonula Occludens (ZO) proteins (ZO-1, -2, -3) are scaffolding proteins constructing tight junctions. They also have scaffolding functions in connexin (Cx)-made gap junction channels. It has been reported that the expression level of ZO-1 mRNA is reduced in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients and ZO-1 protein in tight junction of blood-spinal cord barrier is reduced in ALS model mice. However, there is no report regarding ZO proteins as scaffolding proteins of gap junctions in neuronal or glial cells in ALS. We examined the expression of ZO proteins in neuronal and glial cells in the spinal cord of ALS model mice.

**Methods:** We performed a pathological study using spinal cords of human mutant SOD1 (SOD1<sup>G93A</sup>) transgenic (Tg) mice at each disease stage (pre-symptomatic, symptomatic, end-stage). Non-Tg littermates were used as controls.

**Results:** In the spinal cords of SOD1<sup>G93A</sup> Tg mice at pre-symptomatic stage, aggregation of ZO-1 in cytoplasm of motor neuron, especially in the areas adjacent to the cell membrane, were observed. In non-Tg mice, aggregation of ZO-1 was not detected in any age.

**Conclusion:** The expression of ZO-1 protein in motor neuron is impaired in SOD1<sup>G93A</sup> Tg mice from early stage. It is suggested that disruption of scaffolding functions of ZO-1 may lead to dysfunction of Cx-made gap junctions and contribute to motor neuron death in ALS.

Pe-038-4

**Therapeutic Hypothermia in a Mouse Model of Spinal Muscular Atrophy**

<sup>1</sup>Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, <sup>2</sup>Department of Medical Genetics, National Taiwan University Hospital  
 ○Li-kai Tsai<sup>1</sup>, Chien-lin Chen<sup>1</sup>, Wu-Liang Hwu<sup>2</sup>

**Purpose** Spinal muscular atrophy (SMA) is an inherited motor neuron disease and no curative treatment is available now. Patients lived in countries with lower national annual temperature seems to have slower disease progression, implying the impact of temperature on SMA. This study is aimed to investigate the effects of therapeutic hypothermia in SMA.

**Method** Neonatal SMA mice and control littermates were embedded in ice for 50 seconds per day or per three days since postnatal day 1 for therapeutic hypothermia. Mice with or without treatment were subjected to survival analysis, motor functional tests (righting test, hanging test, and tilting test), and pathological studies (spinal cord, limb muscles, and respiratory muscles). The expression of SMN was analyzed using quantified PCR, Western blotting, and immunohistochemistry.

**Results** Treatment with therapeutic hypothermia eliminated spinal motor neuron degeneration, increased myofiber size in hind-limbs, and increased muscle thickness in diaphragm and intercostal muscles in 7 days. Hypothermia-treated SMA mice had longer life-span, more body weight gain, and better motor function performances in comparison with untreated controls. Therapeutic hypothermia elevated SMN protein levels in spinal cord and brain. The augmented SMN was resulted from both *SMN2* promoter activation and restoration of correct splicing of *SMN2* pre-messenger RNA. **Conclusion** Therapeutic hypothermia benefits a mouse model of SMA via SMN augmentation.

Pe-038-5

**Inhibition of TGF-beta signaling induces cell-specific neurodegeneration**

Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine  
 ○Masahisa Katsuno, Kentaro Sahashi, Naohide Kondo, Madoka Iida, Hideaki Nakatsuji, Yasuhiro Hijikata, Genki Tohnai, Gen Sobue

**Background.** Our previous study showed that the polyglutamine-expanded AR protein, the causative protein of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), inhibits TGF-beta signaling and eventual cell cycle re-entry in motor neurons. Here we tested whether TGF-beta inhibition leads to motor neuron-specific degeneration. **Methods.** To investigate the effects of TGF-beta signal blockade in neurons, we treated mouse primary cortical, motor and cerebellar neurons with a TGF-beta inhibitor SD-208 and analyzed the cell viability and toxicity using WST and LDH assays, respectively. We intracerebroventricularly administered SD-208 to wildtype mice (n = 6) and performed immunohistochemistry and western blotting for cell cycle markers to assess the effects of pharmacological inhibition of TGF-beta in vivo. **Results.** SD-208 decreased cell viability and induced cell damage in motor and cortical neurons, although these detrimental effects were weak on cerebellar granule neurons. In mouse brain, SD-208 increased the expression levels of cyclins in lower motor neurons, but not in Purkinje cells or striatal neurons. **Conclusions.** The present study showed that the inhibition of TGF-beta signaling up-regulates the expression of cell cycle regulators and induces cellular damage in motor neurons but not in cerebellar or striatal neurons. This cell-specific degeneration due to the disruption of TGF-beta signaling appears to be associated with the selective neuron loss in SBMA.

Pe-039-1

**The effects of pioglitazone on spinal and bulbar muscular atrophy**

<sup>1</sup>Nagoya University Neurology Department, <sup>2</sup>University of Occupational and Environmental Health, Japan Neurology Department  
 ○Madoka Iida<sup>1</sup>, Masahisa Katsuno<sup>1</sup>, Hideaki Nakatsuji<sup>1</sup>, Hiroaki Adachi<sup>2</sup>, Naohide Kondo<sup>1</sup>, Yu Miyazaki<sup>1</sup>, Genki Tohnai<sup>1</sup>, Hirohisa Watanabe<sup>1</sup>, Gen Sobue<sup>1</sup>

[Objective] Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is a neuromuscular disease caused by the expansion of a CAG repeat in the *androgen receptor (AR)* gene. Mutant AR has been postulated to alter the expression of genes important for mitochondrial function such as peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) and induce mitochondrial dysfunction. We aimed to clarify the effects of pioglitazone (PG), an agonist of PPAR  $\gamma$  in a mouse model of SBMA. [Methods] We analyzed the effects of PG on polyglutamine-mediated cytotoxicity in NSC34 and C2C12 cells by measuring the viability, mitochondrial function and morphological changes. PG was also administered to SBMA (AR-97Q) transgenic mice (n=20) at concentrations of 0.02% in chow and the motor function of the treated mice was compared with that of the control group (n=21). [Results] The expression levels of PPAR  $\gamma$  were decreased in mouse and cellular models of SBMA. Treatment with PG improved the viability of the neuronal and muscular cells expressing polyglutamine-expanded AR. The oral administration of PG also improved the behavioral and histopathological phenotypes of the transgenic mice of SBMA. Furthermore, PG suppressed oxidative stress, nuclear factor- $\kappa$  B (NF  $\kappa$  B) signal activation and inflammation both in the spinal cords and skeletal muscles of the SBMA mice. [Conclusion] PG has direct effects on both neuronal and muscular degeneration in SBMA and NF  $\kappa$  B signaling plays an important role in the pathogenesis of this disease. Skeletal muscle is an important target for therapies that alleviate neuromuscular symptoms of SBMA.

Pe-039-2

**Epigenetic treatment of polyglutamine-induced motor neuron disease**

Nagoya University Graduate School of Medicine, Department of Neurology  
 ○Naohide Kondo, Masahisa Katsuno, Kentaro Sahashi, Hideaki Nakatsuji, Madoka Iida, Genki Tohnai, Gen Sobue

**Objective:** Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is an adult-onset neuromuscular disease caused by the expansion of a CAG repeat within the first exon of androgen receptor (AR) gene. Increasing evidence suggests that abnormal AR disrupts the transcriptional integrity in susceptible neurons of SBMA. However, the pathogenesis of transcriptional dysfunction in this disease remains unclear. DNA methylation is the primary silencing mechanism for several genes with a CpG-rich promoter. Here we show that DNA methylation inhibitor plays a protective role on the neurodegeneration of SBMA model mouse. **Method:** We administrated RG108, a DNA methyltransferase inhibitor, to the cellular model of SBMA and analyzed the cell viability using WST-8 assay. We also performed intraventricular injection of RG108 at the doses of 0.5mg/dl, 1mg/dl and 2mg/dl to the 6-week-old SBMA mice (n=20) using osmotic pump, which provide continuous infusion for 2 weeks. We then performed behavioral and biochemical analysis on the RG108-treated and DMSO-treated mice. **Result:** RG108 ameliorated the cell viability of the SBMA model cells. Intraventricular injection of RG108 mitigated the mortality and motor dysfunction of the model mice. In the RG108 treated SBMA mice, the protein level of Hsp70 in the spinal cord was up-regulated. **Conclusion:** These findings indicate that dysregulation of DNA methylation appears to play a role in the pathogenesis of SBMA and that RG108 is a therapeutic candidate for this disease.

Pe-039-3

**Expression and role of TFEB in spinal and bulbar muscular atrophy**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health  
 ○Genki Tohnai<sup>1</sup>, Hiroaki Adachi<sup>2</sup>, Masahisa Katsuno<sup>1</sup>, Naohide Kondo<sup>1</sup>, Yu Miyazaki<sup>1</sup>, Madoka Iida<sup>1</sup>, Hideaki Nakatsuji<sup>1</sup>, Ying Ding<sup>1</sup>, Gen Sobue<sup>1</sup>

(Objective) The accumulation of abnormal proteins induces a severe disturbance of cellular homeostasis in protein clearance such as autophagy. Such autophagy dysfunction occurs in various neurodegenerative diseases. To clarify the role of autophagy in the spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), caused by the CAG repeat expansion in the androgen receptor (AR) gene, we investigated the function of transcription factor EB (TFEB), a master regulator of lysosomal function and autophagy in a mouse model of SBMA. (Methods) To examine the expression levels of TFEB and lysosomal proteases in mice, we used the 16-week-old wild-type (AR-24Q) and mutant (AR-97Q) male mice (n=6). We also analyzed the effect of TFEB overexpression in NSC34 cells stably expressing AR-97Q using western blot analysis. (Results) The expression levels of TFEB and lysosomal proteases in motor neurons were lower in mutant mice than in wild-type mice. Overexpression of TFEB decreased the expression of mutant AR in the SBMA cell model. The expression of the autophagic marker LC-3 II was significantly elevated in the SBMA cell model (p < 0.01). (Conclusion) These observations suggest that an increase in TFEB promotes the clearance of mutant AR via autophagic degradation. Recovery of autophagy function is a promising therapeutic candidate for SBMA.

Pe-039-4

**Applying a droplet digital PCR for analysis of SMN gene copy number states**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, <sup>2</sup>Department of Molecular Neuroscience, Center for Bioresource-based Research, Brain Research Institute, Niigata University, <sup>3</sup>Center for Transdisciplinary, Brain Research Institute, Niigata University  
 ○Tomohiko Ishihara<sup>1,2</sup>, Akihiko Koyama<sup>3</sup>, Osamu Onodera<sup>2</sup>, Masatoyo Nishizawa<sup>1</sup>

[Objective] Survival of motor neuron (SMN) is the causative gene for childhood onset motor neuron disease, spinal muscular atrophy (SMA). There are two homologous genes of SMN, SMN1 and SMN2. The deletion of SMN1 causes SMA, and the SMN2 copy number states (CNS) modulates the phenotype of SMA. In addition, SMN1 duplications are associated with amyotrophic lateral sclerosis susceptibility (Blau, H. M. et al. Neurology, 2012). However, the SMN CNS have not been well analyzed in adult neurology department in Japan. A precious method is useful to investigate the SMN CNS. Droplet digital PCR (ddPCR) is a technology enabling more precision and reproducibility at DNA copy numbers. We investigated the usefulness for ddPCR for analysis of SMN CNS. [Methods] We used ddPCR methods using QX200 (Bio-Rad) to determine SMN1 and SMN2 CNS in 52 disease control (including 23 SMA cases) and one patient who suffered from lower motor neuron disease from 6 years old (SMA3). For control, we used DNA from SMA patient with null SMN1 and three SMN2. Primer and TaqMan probe sequences were referred as the previous report (Zhong, Q. et al. Lab Chip, 2011). [Results] The SMN CNS were correctly identified in control DNA. The patient had null SMN1 and four SMN2. The SMN CNS were compatible for the diagnosis of SMA3. In disease controls, 51 had two copies of SMN1, and 1 had three. The SMN2 CNS was zero in 1, one in 17, two in 32 and three in 2 individuals. The frequencies of each SMN CNS were similar with those in Asian population. [Conclusion] The ddPCR assay is reliable for the assessment of SMN CNS.

Pe-039-5

**Quantitative mRNA analysis from formalin-fixed human spinal motor neuron**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, <sup>2</sup> Center for Transdisciplinary Research, Niigata University, <sup>3</sup> Department of Molecular Neuroscience, Brain Research Institute, Niigata University, <sup>4</sup> Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, <sup>5</sup> Department of Pathological Neuroscience, Brain Research Institute, Niigata University  
 ○Gaku Ito<sup>1</sup>, Akihiko Koyama<sup>2</sup>, Atushi Shiga<sup>2</sup>, Yasuko Toyoshima<sup>4</sup>, Akiyoshi Kakita<sup>5</sup>, Osamu Onodera<sup>3</sup>, Masatoyo Nishizawa<sup>1</sup>

**Background**

The quantitative mRNA analysis for affected cells will open new avenue for elucidating the pathogenesis of neurodegenerative disorders. In tumor biology, several attempts have been performed to evaluate the mRNA from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissues. However, the modification and fragmentation of RNA in FFPE make it difficult to quantify the RNA. Here we report a method for quantitative mRNA analysis from FFPE human spinal motor neuron using droplet digital PCR (dd-PCR).

**Method**

FFPE human spinal cord were sectioned at 10  $\mu$ m. 100 motor neurons were captured by laser micro dissection (Leica LMD7000), and total-RNAs were purified using miRNeasy FFPE kit (Qiagen). We attempted to quantify the amount of mRNA for Optic atrophy 1 (OPA1). Therefore, OPA1 cDNA was synthesized by using OPA1 specific reverse primer. The absolute mRNA quantification was performed by dd-PCR system (Bio-Rad QX200) using EvaGreen system with OPA1 specific primers.

**Result**

The copy number of OPA1 mRNA was 50  $\pm$  40 copies/100 cells by using the primers, which amplified 50 bp products. The detected number of OPA1 mRNA was negatively associated with size of amplified product.

**Conclusion**

We detected OPA1 mRNA from FFPE spinal motor neurons. The number of mRNA was 0.5 copy / cell. We found that the size of PCR products affected the sensitivity. It has been reported that RNA was fragmented in FFPE; the size of amplified PCR products will be important. The absolute quantification of RNA from FFPE tissues will allow us to evaluate the RNA alteration on affected cells in neurodegenerative disorders.

Pe-039-6

**p150glued-Associated Disorders Are Caused by Intrinsic Apoptotic Pathway**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, <sup>2</sup>Center for Genomic and Regenerative Medicine, Juntendo University School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Research and Therapeutics for Movement Disorders, Juntendo University School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Cell Biology and Neuroscience, Juntendo University School of Medicine, <sup>5</sup>Department of Neurology, Fukuoka University School of Medicine  
 ○Kei-ichi Ishikawa<sup>1,2</sup>, Shinji Saiki<sup>1</sup>, Norihiko Furuya<sup>1,3</sup>,  
 Daisuke Yamada<sup>1</sup>, Yoko Imamichi<sup>1</sup>, Yuanzhe Li<sup>1</sup>, Sumihiro Kawajiri<sup>1</sup>,  
 Masato Koike<sup>4</sup>, Yoshio Tsuboi<sup>5</sup>, Nobutaka Hattori<sup>1,2,3</sup>

[Objects] Mutations in p150glued cause hereditary motor neuropathy with vocal cord paralysis (HMN7B) and Perry syndrome (PS). We show that both overexpression of p150glued mutants and knockdown of endogenous p150glued induce apoptosis. [Methods] We examined the effects of mutant p150glued overexpression or knockdown in HeLa Cells. [Results] Overexpression of a p150glued plasmid containing either a HMN7B or PS mutation resulted in cytoplasmic p150glued-positive aggregates and was associated with cell death. Cells containing mutant p150glued aggregates underwent apoptosis that was characterized by an increase in cleaved caspase-3 or Annexin V-positive cells and was attenuated by both zVAD-fmk (a pancaspase inhibitor) application and caspase-3 siRNA knockdown. In addition, overexpression of mutant p150glued decreased mitochondrial membrane potentials and increased levels of translocase of the mitochondrial outer membrane (Tom20) protein, indicating accumulation of damaged mitochondria. Importantly, siRNA knockdown of endogenous p150glued independently induced apoptosis via caspase-8 activation and was not associated with mitochondrial morphological changes. [Conclusions] These findings suggest that both p150glued gain-of-toxic-function and loss-of-physiological function can cause apoptosis and may underlie the pathogenesis of p150glued-associated disorders.

Pe-040-1

**Library screening to identify compounds that promote MNs generation from iPSCs**

<sup>1</sup>Department of neurology, Kyoto University, <sup>2</sup>Laboratory of Stem Cell Medicine, Department of Cell Growth and Differentiation, Center for iPSC Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, <sup>3</sup>Japan Science and Technology Agency (JST), Core Research for Evolutional Science and Technology (CREST), <sup>4</sup>Division of Gene Therapy, Research Center for Genomic Medicine, Saitama Medical University, <sup>5</sup>Institute for Integrated Cell-Material Sciences (iCeMS)  
 ○Kazuya Goto<sup>1,2</sup>, Keiko Imamura<sup>2,3</sup>, Kohnosuke Mitani<sup>1</sup>,  
 Kazuhiro Aiba<sup>5</sup>, Norio Nakatsuji<sup>5</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>1</sup>,  
 Haruhisa Inoue<sup>2,3</sup>

Purpose: Stem cell technology, using induced pluripotent stem cells (iPSCs) or embryonic stem cells (ESCs), provides us with human spinal motor neurons (MNs), which had previously been inaccessible, to investigate MN diseases including amyotrophic lateral sclerosis. However, limitations including low efficiencies remain in the currently available MN differentiation protocols that hamper the use of human iPSCs/ESCs. So, our purpose is to identify compounds that promote motor neurons differentiation from iPSCs/ESCs and to reveal the function. Method: We set up screening flows using HB9-GFP knock-in human iPSCs/ESCs based on a conventional MN differentiation protocol. iPSCs were differentiated into neural stem cells (NSCs) by inhibiting SMAD pathways. NSCs were plated in 96 well plates for screening assay and induced into MNs. MNs were counted as GFP positive cells by flow cytometry. Result & Conclusion: We identified a compound that increases the number of MNs. I will share with you our recent progress.

Pe-040-2

**Genetic correction of mutant TDP-43 iPSCs**

<sup>1</sup>Center for iPSC Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, <sup>2</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Mathematical and Life Sciences, Hiroshima University Graduate School of Science, <sup>4</sup>Core Research for Evolutional Science and Technology (CREST), Japan Science and Technology Agency  
 ○Itaru Tsuge<sup>1,2</sup>, Motoko Naito<sup>2</sup>, Shigehiko Suzuki<sup>2</sup>, Kayoko Tsukita<sup>1</sup>,  
 Tetsushi Sakuma<sup>3</sup>, Takashi Yamamoto<sup>3</sup>, Akitsu Hotta<sup>1</sup>,  
 Shinya Yamanaka<sup>1</sup>, Haruhisa Inoue<sup>1,4</sup>

Purpose: Histopathological hallmark of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is cytosolic aggregates in motor neurons. These aggregates are composed of TAR-DNA binding protein (TDP-43), an RNA binding protein. Genetic analysis of TDP-43 identified more than 20 mutations both in familial and sporadic ALS. We previously reported comparing phenotypes of motor neurons derived from ALS patient iPSCs with TDP-43 mutation and from iPSCs of control subjects. However, control donor subjects could possibly have hidden genetic diseases, and the result is highly influenced by genetic variation. Here we report generating isogenic control iPSCs from ALS patient iPSCs with TDP-43 mutation using a gene targeting strategy.

Methods: We induced a targeted double-strand break by TALEN (transcription activator-like effector nuclease) and corrected the TDP-43 mutation by homologous recombination. Using SFEBq (Serum-free Floating culture of Embryoid Bodies-like aggregates with Quick reaggregation) method, we differentiated iPSCs into neural cells.

Results: We successfully corrected the TDP-43 mutation as an isogenic control iPSCs.

We confirmed its pluripotency and ability to be differentiated into neural cells.

Conclusion: We generated isogenic control iPSCs of mutant TDP-43 by genetic correction.

Pe-040-3

**Modeling ALS motor neurons using patient iPSCs with mutant TFG**

<sup>1</sup>Center for iPSC Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, <sup>2</sup>Graduate School of Medicine, Tokushima University, <sup>3</sup>JST CREST  
 ○Nagahisa Murakami<sup>1,2</sup>, Naohiro Egawa<sup>1,3</sup>, Yuishin Izumi<sup>2</sup>, Ryuji Kaji<sup>2</sup>,  
 Haruhisa Inoue<sup>1,3</sup>

**Purpose:** Tropomyosin Receptor Kinase Fused Gene (TFG) was identified as a causative gene for hereditary motor sensory neuropathy with proximal dominance. Recently, we discovered the possibility of the pathogenic involvement of TFG mutations with motor neuron degeneration in rare cases of sporadic ALS. This evidence suggests that TFG could play a critical role in motor neuron degeneration, although the mechanism is still unclear. We aimed to reveal cellular phenotypes of motor neurons using patient-induced pluripotent stem cells (iPSCs) with mutant TFG.

**Methods:** To generate patient iPSCs, fibroblasts and lymphocytes were reprogrammed by episomal vectors. These iPSCs were differentiated into motor neurons by Serum-free Floating culture of Embryoid Bodies-like aggregates with Quick reaggregation (SFEBq) method.

**Results:** All iPSCs showed normal karyotypes, expressed embryonic stem (ES) cell markers (nanog and SSEA-4), and preserved TFG mutation. They were differentiated into spinal motor neurons by SFEBq method. There were no significant differences in differentiation efficiency into motor neurons.

**Conclusion:** We succeeded in generating iPSCs with TFG mutation and patient-derived motor neurons. These models would enable us to analyze the mechanism of motor neuron degeneration, leading to drug discovery.

Pe-040-4

**An approach for understanding the pathogenesis of SBMA by disease specific iPSCs**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Aichi Medical University, <sup>2</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Physiology, School of Medicine, Keio University  
 ○Kazunari Onodera<sup>1,2</sup>, Daisuke Shimojo<sup>1,3</sup>, Yukiko Torii<sup>1</sup>,  
 Yasuharu Ishihara<sup>3</sup>, Masahisa Katsuno<sup>2</sup>, Manabu Doyu<sup>1</sup>,  
 Hideyuki Okano<sup>3</sup>, Gen Sobue<sup>2</sup>, Yohei Okada<sup>1,2,3</sup>

Objective: Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is an X-linked lower motor neuron disease caused by a CAG repeat expansion in the first exon of the androgen receptor (AR) gene. Although the findings from mice models indicated that nuclear localization of the testosterone-dependent mutant AR protein is important for inducing neuronal cell dysfunction and degeneration, the disease phenotype of mice models is different from that of humans in onset and severity. Here we generated lines from SBMA patients to establish an exact disease specific model and investigate the disease mechanism.

Methods and Results: We generated lines from fibroblasts from four SBMA patients and three healthy controls. Genetic analyses were performed to confirm the CAG repeat number. We differentiated the iPSCs into motor neurons in efficient and short-term induction and quantitated the degree of the motor neurons. Motor neurons were cultured with either vehicle or dihydrotestosterone, and we evaluated the intranuclear inclusions, neuronal death, gene expression and alteration of intracellular signal pathways.

Conclusions: We established iPSCs from SBMA patients and differentiated into motor neurons. This patients' derived motor neuron model system provides the opportunity to evaluate the contribution of analysis of disease pathogenesis.

Pe-040-5

**Specific phenotypes of motor neurons derived from SMA patients**

<sup>1</sup>Center for iPSC Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, <sup>2</sup>JST CREST, Japan Science and Technology Agency, <sup>3</sup>Graduate School of Medicine, Kyoto University  
 ○Naohiro Egawa<sup>1,2</sup>, Kazuya Goto<sup>1</sup>, Michiko Yoshida<sup>1</sup>, Takako Enami<sup>1</sup>,  
 Kayoko Tsukita<sup>1,2</sup>, Keiko Imamura<sup>1,2</sup>, Tatsutoshi Nakahata<sup>1</sup>,  
 Ryosuke Takahashi<sup>3</sup>, Megumu Saito<sup>1</sup>, Haruhisa Inoue<sup>1,2</sup>

**(Background)** The technology using induced pluripotent stem cells (iPSCs) has enabled us to differentiate into targeted cells and examine the specific phenotypes for patient-derived cells in the culture dish. Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive disorder characterized by a loss of lower motor neurons, leading to infant mortality. SMA is caused by the loss or mutation of the *SMN1* gene and retention of *SMN2*, leading to reduced levels of ubiquitously expressed protein, survival motor neuron (SMN). The severity of symptom of SMA varies depending on the copy number of *SMN2* and clinically classified into 3 groups (type 1-3) according to the onset and severity of their presentation. **(Method)** Here we generated iPSCs from fibroblasts derived from type 1, 2 and 3 SMA patients and examine specific phenotypes of motor neurons derived from SMA patients. **(Results)** The generated iPSCs expressed human ES cell markers, carried normal karyotype and had a potential to differentiate 3 germ layers. We differentiated them into lower motor neurons using serum-free floating culture of embryoid body-like aggregates with quick reaggregation (SFEBq) methods. We identified cell-specific phenotypes related to SMN protein decrement and explored the possible machinery of selective loss of motor neuron in SMA. **(Conclusion)** We identified specific phenotypes of motor neurons using iPSCs derived from SMA patients.

Pe-041-1

**Propagation of TDP-43 and pTDP-43 in non-human primate model of ALS**

<sup>1</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, <sup>2</sup>Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, <sup>3</sup>Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, <sup>4</sup>National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry  
 ○Takuya Ohkubo<sup>1</sup>, Mio Tajiri<sup>1</sup>, Keisuke Abe<sup>1</sup>, Teruhiko Sekiguchi<sup>2</sup>, Toshiki Uchihara<sup>3</sup>, Hidehiro Mizusawa<sup>4</sup>, Takanori Yokota<sup>1</sup>

**Objectives:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a critical neurodegenerative disorder characterized by progressive motor neuron loss. We succeeded in establishing the first non-human primate model for ALS by overexpression of wild-type human TDP-43 in the spinal cord of cynomolgus monkeys, which showed a quite similar phenotype to ALS patients. The distribution of exogenous wild-type human TDP-43 in this model was shown not only at the anterior horn neurons of spinal cord injected side, but at those of the opposite side of the same level, at those injected side from the Th12 to C1 level and at the Betz neurons in the precentral area of motor cortex.

**Materials & Methods:** To elucidate the pathomechanism of exogenous TDP-43 propagation in this model, we designed new constructs using pAAV (flag-TDP-43-IRES-GFP), which could express both GFP and flag-tagged human TDP-43.

**Results:** GFP was expressed in the cytoplasm, and flag-tagged human TDP-43 was expressed mainly in the nucleus and partially in the cytoplasm of motor neurons in the spinal cord. GFP negative and exogenous TDP-43 positive motor neurons were observed not only at the injected side but at the opposite side from the upper cervical to the lower thoracic spinal cord, and also partially phosphorylated.

**Discussion:** These data might indicate that exogenous and phosphorylated TDP-43 could propagate to the both horizontal and vertical direction without AAV retrograde transport among synapses. Our new primate model can provide an available tool to investigate the propagation mechanism of sporadic ALS.

Pe-041-2

**Endogenous TDP-43 overexpression model with disrupted autoregulation**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, <sup>2</sup>Department of Molecular Neuroscience, Resource Branch for Brain Disease Research, Center for Bioresource-based Research, Brain Research Institute, Niigata University  
 ○Akihiro Sugai<sup>1</sup>, Taisuke Katō<sup>1</sup>, Masatoyo Nishizawa<sup>1</sup>, Osamu Onodera<sup>2</sup>

**Objective:** TAR DNA binding protein-43 (TDP-43) is a predominantly nuclear RNA-binding protein that regulates its own mRNA expression. Despite the function to maintain the amounts adequately, several studies reported that TDP-43 was overexpressed in patients affected by amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Overexpressed TDP-43 in transgenic mice induces neuronal loss, indicating that dysregulated TDP-43 is toxic for the cells in the central nervous system. These mouse models, however, are not physiological because induced exogenous TDP-43 suppresses endogenous TDP-43 through the autoregulation. Intrinsically increased TDP-43 must be dependent on the disruption of the autoregulatory process. Therefore, we asked for endogenous TDP-43 overexpression model with disrupted autoregulation.

**Methods:** We used morpholino antisense oligonucleotide (ASO) targeting the splicing site of the alternative intron of TDP-43, the splicing of which is critical for the downregulatory process. The ASO was introduced into Neuro2a cells or was injected intrathecally to adult mice.

**Results:** The ASO effectively inhibited the target splicing and induced overexpression of TDP-43 in Neuro2a cells (approximately twofold;  $p < 0.001$ ,  $n=4$ ) and in the spinal cords of the adult mice (1.7 fold;  $p < 0.05$ ,  $n=4$ ). Furthermore, the disrupted autoregulation induced fragmentation of TDP-43 in the spinal cords.

**Conclusion:** The endogenous TDP-43 overexpression model with disrupted autoregulation might provide further understanding of ALS pathophysiology and therapeutic strategy.

Pe-041-3

**Extreme N-terminus regulates TDP-43 aggregation and toxicity in mouse brain**

<sup>1</sup>Nakano General Hospital, <sup>2</sup>Mayo Clinic  
 ○Hiroki Sasaguri<sup>1,2</sup>

**Background:**Inclusions of Tar DNA binding protein 43 (TDP-43) are a pathological hallmark of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration with TDP-43-positive inclusions (FTLD-TDP). TDP-43 exhibits a disease-specific biochemical signature, which includes its ubiquitination, phosphorylation and truncation. Recently, we demonstrated that the extreme N-terminus of TDP-43 regulates formation of abnormal cytoplasmic TDP-43 aggregation in cultured cells and primary neurons. **Objective:**Elucidate whether this N-terminal domain mediates TDP-43 aggregation and the associated toxicity in vivo. **Methods:**We expressed a GFP-tagged, nuclear localization signal mutant form of TDP-43 (GFP-TDP-43NLSm) and another form with the extreme N-terminus truncated (GFP-TDP-4310-414-NLSm) by adeno-associated virus (AAV) vectors in mouse primary cortical neurons or mouse brain. **Results:**Compared to neurons containing GFP alone, expression of GFP-TDP-43NLSm resulted in the formation of cytoplasmic inclusions and activation of caspase-3, an indicator of cell death. Moreover, mice expressing GFP-TDP-43NLSm proteins show reactive gliosis and develop motor deficits. Deletion of TDP-43's extreme N-terminus abrogates these pathological alterations. **Conclusion:**Our study provides further evidence confirming the critical role of TDP-43's extreme N-terminus in regulating protein structure as well as the toxicity associated with its aggregation. As such, inhibition of TDP-43 extreme N-terminus activity might be a promising therapeutic strategy to treat TDP-43 proteinopathies.

Pe-041-4

**pTDP-43 staging of amyotrophic lateral sclerosis, a critical review**

<sup>1</sup> Department of Neuropathology (Brain Bank for Aging Research), Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital & Institute of Gerontology, <sup>2</sup>Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital & Institute of Gerontology, <sup>4</sup>Department of neurology, Saitama Medical University International Medical Center  
 ○Akiko Uchino<sup>1,2</sup>, Yuta Nakano<sup>1</sup>, Hiroyuki Sumikura<sup>1</sup>, Masaki Takao<sup>4</sup>, Kazutoshi Nishiyama<sup>2</sup>, Shigeo Murayama<sup>1,3</sup>

[Objective] Braak et al. proposed stages of phosphorylated (p) TDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). To analyze the distribution patterns of pTDP-43, we examined our ALS cases. [Methods] We examined 27 ALS cases from consecutive autopsy brains between August 1995 and October 2013. Sections of agranular motor cortex (Stage1), medulla oblongata (Stage2), prefrontal cortex and striatum (Stage3), hippocampus (Stage4) were immunostained with pTDP-43 antibody (pSer409/410) and the immunoreactive structures were classified into neuronal cytoplasmic inclusion (NCI) or glial cytoplasmic inclusion (GCI) and dystrophic neurite (DN). [RESULTS] Twenty cases were classified into stage0 ( $n = 1$ ), stage1 ( $n = 3$ ), stage2 ( $n = 5$ ), stage3 ( $n = 5$ ) and stage4 ( $n = 8$ ). Seven cases were unclassified. In unclassifiable cases, five cases were type1 and two cases were type2 of Nishihira. Three cases did not show pTDP-43 immunoreactive NCIs/GCIs in the agranular motor cortex, but in the striatum and/or hippocampus. Other three cases did not show pTDP-43 immunoreactivity in the medulla oblongata, but in the striatum. Another case did not show pTDP-43 immunoreactivity in the striatum, but in the hippocampus. It may be explained that pTDP-43 stages of Braak do not include DNs and our study included patients of long duration who had severe neuronal loss. [Conclusion] We found 26% (7/27) unclassifiable cases in this study. This finding suggests that there is a group taking a different distribution pattern from pTDP-43 stages of Braak.

Pe-041-5

**Relationship between the degree of the pTDP-43 NCIs and disease duration in ALS**

<sup>1</sup>Department of Pathology and Laboratory medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, <sup>2</sup>Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry  
 ○Terunori Sano<sup>1</sup>, Ayako Shioya<sup>1</sup>, Chihiro Matsumoto<sup>2</sup>, Miho Murata<sup>2</sup>, Yuko Saito<sup>1</sup>

[Purpose]

Phosphorylated (p) TDP-43 neuronal cytoplasmic inclusions (NCIs) are often found in many regions of the CNS in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Nishihira classified ALS pathology into two types, depending on whether pTDP-43 NCIs are absent (type1) or present (type2) in the hippocampal dentate gyrus. In this study, the distribution and degree of pTDP-43 NCIs, neuronal loss, and disease duration were compared among ALS patients.

[Methods]

51 consecutive autopsy cases of sporadic ALS were examined. pTDP-43(pSer409/410) immunohistochemistry was performed. Motor-related regions such as spinal anterior horn and precentral gyrus, and non-motor-related regions such as the hippocampus were examined. The degree of pTDP-43 NCIs and neuronal loss was assessed according to four stages on a semi-quantitative rating scale. [Results]

The degree of pTDP-43 NCIs was significantly negatively correlated with disease duration in the spinal anterior horn, but not in the precentral gyrus and hippocampus. The degree of neuronal loss was significantly positively correlated with disease duration in the spinal anterior horn. Some cases showed a mild pTDP-43 NCIs and mild neuronal loss.

[Conclusions]

In the spinal anterior horn, patients with longer disease duration had fewer pTDP-43 NCIs, suggesting severe neuronal loss, although some cases showed mild pathology. There was no correlation between disease duration and the presence of pTDP-43 NCIs in the precentral gyrus or hippocampus. Therefore, there are several factors involved in determining disease duration and pTDP-43 NCIs in ALS.

Pe-042-1

**Analysis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis detects a novel VCP mutation**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Sakai Hospital Kinki University Faculty of Medicine, <sup>2</sup>Department of Neurology, Kinki University Faculty of Medicine  
 ○Makito Hirano<sup>1,2</sup>, Yusaku Nakamura<sup>1</sup>, Kazumasa Sajgoh<sup>2</sup>, Hikaru Sakamoto<sup>1</sup>, Shuichi Ueno<sup>1,2</sup>, Susumu Kusunoki<sup>2</sup>

**Objective:** Most cases of Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) are sporadic, but 5% to 10% are familial (FALS). Recent reports demonstrated that more than 10% of patients with sporadic ALS (SALS) have mutations in genes causative for FALS, suggesting a genetic-based pathomechanism in such cases. Mutations in the VCP gene encoding valosin-containing protein (VCP) cause a unique syndrome, called IBMPFD, comprising inclusion body myopathy, Paget's disease of the bone, and frontotemporal dementia. This gene was later found to be causative for ALS. VCP is implicated in protein degradation, including both autophagy and ubiquitin-proteasome systems. A recent report from China failed to identify any mutations in this gene in 324 patients with SALS. In this study we analyzed the VCP gene in Japanese patients with SALS.

**Methods:** We sequenced the VCP gene in 75 Japanese patients with SALS. We constructed plasmid vectors expressing GFP-fused wild-type and mutant VCP, and transiently transfected them in neuroblastoma SH-SY5Y cells, and treated the cells with an oxidative stress inducer, l-buthionine sulfoximine (BSO).

**Results:** We found a novel mutation, p.Arg487His, in a patient. In a culture system, the newly identified mutant as well as known mutants rendered neuronal cells susceptible to oxidative stress.

**Conclusion:** The presence of the mutation in the Japanese population extends the geographic region for involvement of the VCP gene in SALS to East Asia. Our experimental findings suggested that the BSO-induced oxidative stress unmasked or enhanced mutant toxicity in neuroblastoma cells.

Pe-042-2

**Adenovirus-induced neuronal TDP-43 aggregates demonstrated by time-lapse imaging**

<sup>1</sup>Lab. for Neurodegenerative Pathology, Tokyo Metropol. Inst. Med. Sci., <sup>2</sup>Center for Basic Technology Research, Tokyo Metropol. Inst. Med. Sci., <sup>3</sup>Dept. of Pharmacology, Keio Univ. Fac. Pharmacy  
 ○Kazuhiko Watabe<sup>1</sup>, Tomohiro Ishii<sup>1,3</sup>, Emiko Kawakami<sup>1</sup>, Hiroko Yanagisawa<sup>1</sup>, Keiko Akiyama<sup>1</sup>, Kentaro Endo<sup>2</sup>, Hidemi Misawa<sup>3</sup>

Formation of TDP-43-positive cytoplasmic aggregates in neuronal and glial cells is one of the pathological hallmarks of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Impairment of protein degradation machineries has also been recognized to participate in motoneuron degeneration in ALS. We have previously demonstrated that retrograde co-infections of adenovirus encoding shRNA for protein degradation machineries with wild type and C-terminal TDP-43-expressing adenoviruses enhanced cytoplasmic aggregate formation in lower motoneurons *in vivo*, suggesting that impairment of protein degradation pathways accelerates formation of TDP-43-positive aggregates in ALS. However, the relationship between cytoplasmic aggregate formation and the cell death remains unclear. In this study, we performed time lapse imaging analysis of neuronal cells infected with adenoviruses encoding TDP-43 cDNAs under conditions of proteasome inhibition. Rat neural stem cells stably transfected with EGFP under the control of tubulin beta III promoter were differentiated by retinoic acid treatment, and the EGFP-expressing neuronal cells were infected with adenoviruses encoding DsRed-tagged human wild type and C-terminal (208-414) TDP-43 in the presence of proteasome inhibitor MG-132. Time lapse imaging analysis revealed growing DsRed-positive cytoplasmic aggregates in EGFP-positive neuronal cells followed by the cell collapse within 72 hours time course. We are also attempting to develop time lapse imaging of FUS-positive cytoplasmic aggregate formation in these differentiated EGFP-positive neuronal cells.

Pe-042-3

**Selective uptake of C-terminal fragments of TDP-43 into exosome**

Department of Neurology and Neurological Science, Graduate school of Medicine, Tokyo Medical and Dental University  
 ○Keisuke Abe, Mio Tajiri, Daishi Yui, Takuya Ohkubo, Takanori Yokota

[Purpose]

In our previous review of ALS pathology, we suggested that TDP-43 pathology could be spread by contiguous and non-contiguous propagation. In non-contiguous propagation, two possible mechanisms are supposed to exist; trans-synaptic spread among neural networks and non-synaptic remote spread. We propose a hypothesis that the toxic C-terminal fragments (CTFs) of wild-type TDP-43, rather than the full-length TDP-43, are selectively taken into exosomes and spread in blood and/or cerebrospinal fluid. Then we studied which forms of TDP-43 would be preferably taken into exosomes, which might cause TDP-43 propagation.

[Materials &amp; Methods]

Wild type and mutants of human TDP-43 (hTDP-43), and TDP-43-EGFP were transiently transfected to Neuro2a cells. Then exosome fraction were extracted from conditioned culture medium using ultracentrifugal method. Cell lysates were fractionated into Triton soluble, Sarcosyl soluble and Sarcosyl insoluble fractions.

[Result]

Using western blot analysis, we report that insoluble 25kDa and 30kDa CTFs of TDP-43 partly cleaved by caspase were selectively taken into exosome by overexpression of wild type hTDP-43. Furthermore, overexpressed exogenous hTDP-43-GFP was fragmented, insolubilized, and aggregated in the cytoplasm, and then would be taken into exosome.

[Conclusion]

There might be a specific mechanism for selective taking TDP-43 fragments into exosome in neurons, which could cause cell-to-cell propagation of TDP-43 and play a role of pathological seed in distant neurons.

Pe-042-4

**TDP-43 transports mRNA of ribosomal proteins**

<sup>1</sup> Department of Peripheral Nervous System Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, <sup>2</sup> Department of Molecular Neuroscience, Brain Research Institute, Niigata University, <sup>3</sup> Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, <sup>4</sup> Department of Cellular Neurobiology, Brain Research Institute, Niigata University  
 ○Seiichi Nagano<sup>1</sup>, Sachiko Hirokawa<sup>2</sup>, Masatoyo Nishizawa<sup>3</sup>, Kenji Sakimura<sup>4</sup>, Osamu Onodera<sup>2</sup>, Toshiyuki Araki<sup>1</sup>

**PURPOSE:** Mislocalization and deposition of TDP-43 is a hallmark in neurons of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD). TDP-43 is an RNA-binding protein that supposedly regulates transport of mRNA, and we identified mRNA of ribosomal proteins as targets transported to axons by TDP-43. To know whether the failure of target mRNA transport by TDP-43 is associated with the pathogenesis of ALS/FTLD, we aimed to clarify the effect of TDP-43 depletion for axonal formation *in vitro* and *in vivo*. **METHODS:** Axonal extension was monitored in cortical neurons where TDP-43 expression was down-regulated by lentiviral shRNA transduction or knocked-out of the gene. The constitution of cerebral white matter was also analyzed in brains of the neuronal TDP-43 knocked-out mice. **RESULTS:** Down-regulation of TDP-43 expression decreased mRNA of ribosomal proteins in axons, and disrupted axonal extension in both shRNA-transduced and the gene-knocked-out neurons. mRNA of ribosomal proteins was also reduced in the cerebral white matter of the neuronal TDP-43 knocked-out mice, and the area of the white matter and corpus callosum in the mice was apparently smaller than that in control mice (n = 3 for each group). **DISCUSSION:** The dysfunction of axonal transport of target mRNA by TDP-43 can disrupt axonal architecture to cause neurodegeneration, which might be the pathogenic mechanism in ALS/FTLD. Up-regulation of target mRNA transport in axons can be a prospective treatment strategy for ALS/FTLD.

Pe-042-5

**Identification of genes modulating TDP-43 by Drosophila ALS model**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, <sup>2</sup>Kyoto Ohara Memorial Hospital, <sup>3</sup>Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, <sup>4</sup>Department of Applied Biology, Kyoto Institute of Technology, <sup>5</sup>Insect Biomedical Research Center, Kyoto Institute of Technology, <sup>6</sup>North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine, <sup>7</sup>Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry  
 ○Yumiko Azuma<sup>1,2</sup>, Takahiko Tokuda<sup>1,3</sup>, Itaru Yamamoto<sup>4,5</sup>, Akane Kyotani<sup>4,5</sup>, Yukie Kushimura<sup>1</sup>, Tomokatsu Yoshida<sup>1</sup>, Ikuko Mizuta<sup>1</sup>, Toshiki Mizuno<sup>1</sup>, Masanori Nakagawa<sup>1,6</sup>, Nobuhiro Fujikake<sup>7</sup>, Morio Ueyama<sup>7</sup>, Yoshitaka Nagai<sup>7</sup>, Hideki Yoshiada<sup>5</sup>, Masamitsu Yamaguchi<sup>4,5</sup>

<Purpose> In humans, mutations in genes encoding two such RNA-binding proteins fused in sarcoma (FUS) and transactive response DNA binding protein 43 kDa (TDP-43) have been identified as major genetic causes in both familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS). TDP-43 and FUS are implicated in multiple aspects of RNA metabolism. Previously, we established *Drosophila* models of ALS harboring knockdown of *Cabeza* (*Caz*), the *Drosophila* orthologue of human FUS. These flies develop locomotive deficits and anatomical defects in motoneurons (MNs) at neuromuscular junctions. These phenotypes indicate that loss of physiological FUS functions in the nucleus can cause MN degeneration similar to that seen in FUS-related ALS. By using *Caz*-knockdown flies, we found genetic links between *Caz* and *ter94*, the *Drosophila* orthologue of human *Valsin-containing protein* (*VCP*). Here, we aim to explore molecules that can modulate function of *TBPH*, a *Drosophila* orthologue of human TDP-43. <Method> We crossed eye-specific *TBPH*-knockdown flies with several fly lines carrying different mutations in various ALS-causing genes, and their progenies were screened for eye phenotypes. <Results> Genetic crossing of the strongest loss-of-function allele of *ter94* with *TBPH*-knockdown fly strongly enhanced the rough-eye phenotype induced by *TBPH*-knockdown. Conversely, the overexpression of wild-type *ter94* remarkably suppressed the rough eye phenotypes. <Conclusion> *TBPH* and *ter94* appear to have some mutual interaction with each other. The detailed analyses are now underway.

Pe-043-1

**ELP3 shows different immunoreaction between motor and non-motor neurons in ALS**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Geriatric Research Institute  
 ○Yukio Fujita<sup>1</sup>, Koichi Okamoto<sup>2</sup>, Yoshio Ikeda<sup>1</sup>

**Introduction:** Elongator protein 3 (ELP3) is the catalytic histone acetyltransferase subunit of the elongator complex, which is a part of the RNA polymerase II complex involved in RNA processing. We showed that ELP3 is one of the components of TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43)-positive inclusions in the anterior horn cells of spinal cord tissue from patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis (SALS). Here, we investigated whether the TDP43-positive inclusions in non-motor neurons were also positive for ELP3. **Methods:** We examined paraffin-embedded sections of spinal cords, dentate nuclei, inferior olivary nuclei, and substantia nigra from five patients with SALS. The sections were singly or doubly immunolabeled with different anti-ELP3 and phosphorylated TDP-43 (pTDP-43) antibodies. **Results:** ELP3 immunoreactivities were primarily found in the cytoplasm of neurons. Round and skein-like ELP3-positive inclusions were noted in the cytoplasm of anterior horn cells and colocalized with pTDP-43. However, pTDP43-positive cytoplasmic inclusions in the neurons of the dentate nuclei, inferior olivary nuclei, and substantia nigra were negative for ELP3. **Conclusion:** Our results suggest that ELP3 is a novel protein in ALS pathogenesis and ELP3 may have an important role in the degeneration of motor neurons in ALS.

Pe-043-2

**Immunohistochemical analysis of T-cell infiltration in sporadic ALS**

<sup>1</sup> Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, <sup>2</sup> Department of Pathology and Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry  
 ○Chihiro Matsumoto<sup>1</sup>, Ayako Shioya<sup>2</sup>, Terunori Sano<sup>2</sup>, Yuji Takahashi<sup>1</sup>, Miho Murata<sup>1</sup>, Yuko Saito<sup>2</sup>

**[OBJECTIVE]** T cells are frequently observed in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients and are thought to be involved in non-cell autonomous pathogenesis, along with microglia. The aim of this study was to investigate T-cell infiltration in sporadic ALS (SALS) patients, and its relevance to disease duration and microglial activation. **[METHODS]** Samples (medulla oblongata, C8, Th12, L5) were obtained from 6 consecutive SALS autopsy cases (mean age, 72 ± 5.6 years; disease duration, 16-85 months) and 4 control subjects (mean age, 67 ± 9.6). Immunohistochemistry was performed on formalin-fixed, paraffin-embedded sections using CD3, CD20, and CD68 antibodies. **[RESULTS]** B cells were not found in any specimen. In the control subjects, there was no sign of T-cell infiltration or microglial activation. By contrast, T-cell infiltration and microglial activation were observed in all SALS patients, both of which were most remarkable in the lateral column and pyramid of the medulla. T-cell infiltration to leptomeninges was also observed in all SALS patients. The degree of T-cell infiltration and microglial activation varied among patients. T-cell infiltration tended to increase as the disease duration extends, whereas activated microglia were very few in the patient with the longest disease duration. **[CONCLUSION]** T-cell infiltration was present in all 6 SALS patients evaluated. The degree of T-cell infiltration might be related to disease duration, possibly independent of microglial activation.

Pe-043-3

**OPTN immunoreactivity in neuronal and glial intranuclear inclusions in NIID**

<sup>1</sup>Kansai Medical University Department of Neurology, <sup>2</sup>Mayo Clinic Jacksonville Department of Neuropathology  
 ○Masataka Nakamura<sup>1,2</sup>, Melissa Murray<sup>2</sup>, Wen-lang Lin<sup>2</sup>, Hirofumi Kusaka<sup>1</sup>, Dennis Dickson<sup>2</sup>

**Background:** Optineurin (OPTN) is a multifunctional protein involved in cellular morphogenesis, vesicle trafficking, maintenance of the Golgi complex, and transcription activation through its interactions with the Rab8, myosin 6 (MYO6), huntingtin. Recently, OPTN immunoreactivity has been reported in neuronal intranuclear inclusions (NII) of neuronal intranuclear inclusions disease (NIID). Other studies have shown that the RNA-binding protein, fused in sarcoma (FUS), is a component of NII in NIID.

**Aims:** To investigate the relationship between OPTN, its binding protein MYO6, FUS and Ubiquitin (Ub) in intranuclear inclusions of NIID.

**Methods:** Sections of hippocampus from 4 NIID and 4 control patients were analyzed immunohistochemically.

**Results:** In control subjects, OPTN and MYO6 immunoreactivity was located in the cytoplasm of neurons. In NIID patients, NII and glial intranuclear inclusions (GII) were immunopositive for MYO6 as well as OPTN. The intensity of OPTN immunostaining of neuronal cytoplasm was reduced compared to that of control subjects. Double immunofluorescence for OPTN, Myo6, FUS and Ub revealed colocalization of these proteins within NII and GII. All of the Ub positive NII was OPTN positive. The percentage of co-localization of Ub with OPTN, FUS or MYO6 in NII was 100%, 52% and 92%, respectively. Electron microscopic examination revealed both thin and thick filaments in NII were immunolabeled by Ub and OPTN.

**Conclusions:** These findings suggest that OPTN plays a central role in the pathogenesis of NIID and that OPTN may be a major component of NII.

Pe-043-4

**Phosphorylated TDP-43 in the PDC and ALS of Guam: Comparison with FTLD-TDP**

<sup>1</sup> Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health, <sup>2</sup>Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Neurology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, <sup>4</sup>Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, <sup>5</sup>Department of pathology, Brain Research Institute, Niigata University  
 ○Tomoyo Hashimoto<sup>1,2</sup>, Mineo Yamazaki<sup>3</sup>, Kuniaki Tsuchiya<sup>4</sup>, Akiyoshi Kakita<sup>5</sup>, Hitoshi Takahashi<sup>5</sup>, Hiroaki Adachi<sup>1</sup>, Kiyomitsu Oyanagi<sup>2</sup>

[Background] PDC of Chamorro population of Guam is a disease showing both massive deposition of phosphorylated (p)-TDP-43-immunopositive inclusions and neurofibrillary tangles (NFTs) in the brains (Hasegawa M, Hashimoto T et al. Brain 2007). We previously reported that the findings in the ALS of Guam were the same as those in sporadic (s) ALS of Japan, if subtracting the Guam Chamorro's background features from the Guam ALS findings (Ann Meeting Jpn Soc Neuropathol 2009). The present study aims to reveal the histopathological characters including topographic distribution and frequencies of the p-TDP-43 accumulations in the PDC and ALS of Guam through an investigation of the similarities and differences of those in the ALS/FTLD spectrum of neurodegenerative disease. [Materials and Methods] Brains of 13 PDC, 5 PDC with ALS/PDC-ALS, 7 ALS and 8 non-ALS and non-PDC of Guam Chamorro, and 4 FTLD, 4 ALS with dementia(ALS-D) and 2 sALS of Japan were examined immunohistochemically for p-TDP-43. [Results] The amount and localization of p-TDP-43 inclusions in the ALS of Guam were similar to those in sALS of Japan, and the amount was far less than those of Guam PDC, PDC-ALS and FTLD-TDP. The p-TDP-43 inclusions were remarkable in the cerebellum, dentate granule cells, and entorhinal cortex in FTLD-TDP, but evident in the internal capsule, cerebral peduncle in the PDC and PDC-ALS. The findings of PDC-ALS were the mixture of PDC and ALS of Guam. [Conclusions] The topographic distribution of p-TDP-43 inclusions in PDC of Guam is different from that of FTLD-TDP.

Pe-043-5

**Respiratory support influences on microvascular disturbance in ALS**

<sup>1</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama Hospital, <sup>2</sup>Division of Pathology, Clinical Laboratory Research, National Hospital Organization Toneyama Hospital  
 ○Misaki Yamadera<sup>1</sup>, Harutoshi Fujimura<sup>1</sup>, Kimiko Inoue<sup>1</sup>, Chiaki Mori<sup>1</sup>, Keiko Toyooka<sup>1</sup>, Hiroshi Hirano<sup>2</sup>, Saburo Sakoda<sup>1</sup>

**[Objective]** In amyotrophic lateral sclerosis (ALS), there is emerging evidence for vasculature disturbance. The aim of this study is to investigate the significance of vasculature disturbance in ALS. **[Methods]** We used immunohistochemistry to quantitatively evaluate the microvascular density (MVD) and pericyte coverage (PC) in the lumbar spinal cord of 25 ALS patients and six controls. **[Results]** In controls, MVD was almost equal in the ventral horn (VH) and dorsal horn (DH). In the VH of ALS, MVD was significantly increased, and PC was significantly decreased in comparison with the DH in ALS and the VH in controls ( $p < 0.001$ ), possibly reflecting the fact that PC is an essential requirement for the vasculature in the VH. We then investigated the parameters in ALS patients that influence the severity of aberrant angiogenesis, and found a significant relationship with the use of artificial respiratory support (ARS). **[Conclusion]** Although ARS helps to prevent aberrant angiogenesis through reduction of hypoxia, MVD and loss of PC were evident in the VH of ALS patients even when ARS had been used, suggesting that aberrant angiogenesis is a unique feature in ALS. In ALS, breakdown of the blood-spinal cord barrier due to aberrant angiogenesis with decreased PC may be responsible for the predominant neuronal death in the VH.

Pe-044-1

**Mitochondrial encephalomyopathy mimicking herpes simple encephalitis (3 cases)**

Capital Medical University, Beijing, China  
 ○Yu Tang, Guang Huang, Hailiang Wang

**Aim** To study the clinical manifestation, neuroimaging and pathological characteristic of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes(MELAS) and differential diagnosis with the simple herpes encephalitis(0). **Methods** Retrospective investigated the clinical data of three cases including patient gender, age, clinical feature, medical history and various examination, analysis misdiagnosed causes as herpes simple encephalitis (HSE). **Result** This group of patients were acute onset, clinical manifestations of recurrent episodes of limb weakness, loss of consciousness, convulsions and blurred visual, the symptoms were some extent relief after general treatment. Brain Magnetic Resonance Imaging(MRI) revealed the lesion concentrated in cortical, without the hippocampus, medial temporal lobe, insula, orbital surface of frontal lobe hyperintense signals altered. Electroencephalograph showed background activity was roughly normal without periodic high amplitude spikes release and diffuse slow wave in bilateral frontotemporal area. The muscle biopsy showed fragmentary changes with muscle fibers, which contained purple and red fine particle like substance and some eosinophilic cytoplasm. **Conclusion** The clinical and MRI of MELAS has many similar performance with the HSE. But the MELAS can recurrent, MRI has a relatively characteristic display. The lesion main in cerebral cortex that do not comply with the vascular territory and can complete recovery in MRI with clinical symptom. The ragged red fibers (RRF) can be found in muscular biopsy.

Pe-044-2

**Inflammatory cells and iron accumulation in the brain of the Zitter rat**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Dokkyo Medical University, <sup>2</sup> Department of Neuroimmunology, Medical University of Vienna, <sup>3</sup>Department of Histology and Neurobiology, Dokkyo Medical University  
 ○Taro Kadowaki<sup>1</sup>, Hans Lassmann<sup>2</sup>, Shuichi Ueda<sup>3</sup>, Cornelia Schuh<sup>2</sup>, Koichi Hirata<sup>1</sup>

**[Objective]** Neurodegenerative disease such as Parkinson's disease have excess of iron accumulation in the brain. To elucidate the pathogenesis of iron accumulation is important for solving of the neurodegenerative disease. TH-positive cells reduce with age in the brain of the Zitter rat. It has been suggested that the inflammatory cells are related to the neurodegeneration. We have evaluated the distribution of iron accumulation in the brain of the Zitter rats. Then, to investigate relationship between iron accumulation and inflammatory cells, we investigated inflammatory cells, such as CD3-positive cells and ED1-positive cells, in the brain of the Zitter rat. **[Methods]** From 7-month-old to 9-month-old of Zitter rats (n=10) and age-matched Lewis rats were used. ED1 staining, CD3 staining and Turnbull's blue (TBB) staining, were performed. We created an iron accumulation score from 0 to 3 in order to measure the degree of iron accumulation was evaluated. The density of ED1-positive cells and CD3-positive cells were measured using ImageJ densitometry. **[Results]** Iron accumulation was prominent in the cerebellum and substantia nigra (SN) in all Zitter rats. Iron deposition score of Zitter rats was significantly higher than Lewis rats in the SN and cerebellum. ED1 was not statistically significant in the SN in the Zitter rat. ED1 was statistically significant in the cerebellum in the Zitter rat. There were no significant differences in the CD3 staining. **[Conclusions]** This study supports that activated microglia proliferate in early period, before iron accumulation appearing.

Pe-044-3

**Association Between Seizure, Tumor Size, Location and Histopathological Results**

University of Santo Tomas Hospital  
 ○Lucyle Teresita D. Abrasia, Imelda S. David, Vanessa Grace M. De Villa, Carmencita V. Navarro, Maria Kristine S. Mendoza, Danilo P. Lagamay

**Objective :** The study determined the occurrence of seizures in benign versus malignant brain tumors and if seizures occurring early or later in the course of the disease can predict tumor's histopathologic findings. The study also identified the possible factors that influence seizure occurrence in patients with brain tumors. **Methods:** We performed a retrospective study of patients diagnosed with brain tumors from January 2009 to June 2013. Records were reviewed to describe demographics, tumor size, tumor location, and histopathologic findings of patients who had brain tumors. Fifty six patients were included in the study. Astrocytoma is the most common tumor type (20, 35.71 %), followed by meningioma (15, 26.8%), glioma (5, 8.9%) and pituitary adenoma (5, 8.9%). Glioblastoma multiforme (35.71 %) was the most common tumor type with seizure occurrence. There is a significant correlation between tumor location and seizures with a correlation coefficient of 0.353 and a p-value of .008. There is also a significant correlation between histopathological findings and seizures with a correlation coefficient of 0.363 and a p-value of 0.006. Based upon the results of this study, high seizure-associated tumors are GBM and meningioma. The most frequent location of brain tumor is the frontal lobe.

Pe-044-4

**Tau pathology in the brains in cases of myotonic dystrophy**

<sup>1</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, <sup>2</sup>Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, <sup>3</sup>Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, <sup>4</sup>Department of Dementia and Higher Brain Function, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

○Ayako Shioya<sup>1,2</sup>, Madoka Mori-yoshimura<sup>3</sup>, Yasushi Oya<sup>3</sup>, Miho Murata<sup>3</sup>, Masato Hasegawa<sup>4</sup>, Akira Tamaoka<sup>2</sup>, Yuko Saito<sup>1</sup>

**Objective:** We investigated the tau pathology in the brains of patients with myotonic dystrophy (MyD).

**Material and methods:** Brains were obtained at autopsy of 28 patients with MyD (18 men and 10 women). Serial sections from the medulla oblongata, midbrain, amygdala, and hippocampus were examined. Gallyas-Braak silver staining and immunostaining with anti-phosphorylated tau (AT8), 3 repeat tau (RD3), and 4 repeat tau (RD4) antibodies were performed in addition to routine staining. For two patients, western blot analysis was performed on frozen brain tissues derived from the hippocampal regions. Clinical information was retrospectively collected from medical charts.

**Result:** Clinical data revealed that the death age of the patients ranged from 39 to 74 years (mean age: 59.3 years) and the duration of the disorder was 2-45 years (mean: 25.3 years). Neuropathological study revealed neurofibrillary tangles (NFTs) in all cases examined, corresponding to Braak stage I-IV, with a mean stage of 2.3. NFTs were stained positive with RD3 and RD4. Furthermore, NFTs were abundant in the entorhinal, transentorhinal, and parahippocampal cortices. The astrocytic glial tangles were also observed in brain stem and limbic system, especially in the trochlear nucleus. Western blot results showed that 3RON and 4RON were main isoforms of tau protein.

**Discussion and conclusion:** In this study, the characteristic tau pathology in MyD cases was examined and the involvement of glia had been suggested.

Pe-044-5

**Neuroradiology-based skin biopsy of intranuclear hyaline inclusion body disease**

<sup>1</sup>Department of Neuropathology and Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital & Institute of Gerontology, <sup>2</sup>Department of Neuropathology and Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital & Institute of Gerontology

○Yuta Nakano<sup>1</sup>, Hiroyuki Sumikura<sup>1</sup>, Akiko Uchino<sup>1</sup>, Aya Tokumaru<sup>2</sup>, Shigeo Murayama<sup>1</sup>

**Background:** Our investigation of autopsy case of intranuclear hyaline inclusion body disease (IHID) showed the diagnostic importance of white matter lesion with U-fiber high intensity at diffusion-weighted image of magnetic resonance imaging (MRI). We will report current state about skin biopsy of cases suspected IHID by MRI.

**Methods:** 24 skin biopsy samples were obtained. One set of these samples were embedded in paraffin after fixed by 4% paraformaldehyde. The sections were stained by hematoxylin & eosin and immunostained by anti-ubiquitin and p62 antibodies. The others were fixed by 25% glutaraldehyde and embedded in epoxy resin for electron microscopic study.

**Results:** The samples of 20 cases with typical MRI findings showed eosinophilic intranuclear inclusions (EII) immunostained with both antibodies in the fibroblasts, sweat glands cells and adipocytes. Electron microscopically, these inclusions composed of filamentous material and had no limiting membrane. One of the 4 cases with atypical MRI findings had some EII immunostained by anti-p62 antibodies and intranuclear granules (IG) electron microscopically. In another, some small EII immunostained with both antibodies and electron microscopic IG were detected. In another, light microscopic findings were normal and there were only a few electron microscopically typical I. The last case had no abnormal pathological findings.

**Conclusions:** Our study proved the usefulness of the typical MRI findings for the diagnosis of IHID. Some cases with atypical MRI and pathological findings raise additional questions about IHID diagnosis.

Pe-045-1

**Molecular properties of TMEM240, a causative protein of SCA21**

<sup>1</sup> Department of Chemico-Pharmacological Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, <sup>2</sup> Priority Organization for Innovation and Excellence, Kumamoto University, <sup>3</sup> Program for Leading Graduate School HIGO Program, Kumamoto University

○Takahiro Seki<sup>1</sup>, Masahiro Sato<sup>1</sup>, Manami Kawahara<sup>1</sup>, Mutsumi Oshima<sup>1</sup>, Reiho Tsutsumi<sup>1</sup>, Yuki Kurauchi<sup>2,3</sup>, Akinori Hisatsune<sup>2,3</sup>, Hiroshi Katsuki<sup>1</sup>

**[Background]** Spinocerebellar ataxia type 21 (SCA21) is the autosomal dominant cerebellar ataxia, characterized by an early-onset and slowly progressive ataxia. Recently, missense and nonsense mutations of TMEM240 (transmembrane protein 240) gene have been identified as the causative gene of SCA21. TMEM240 is predicted as a membrane protein with two membrane-spanning domains, and its mRNA is ubiquitously expressed throughout brain regions. However, its function has never been demonstrated or predicted because of its low homology with any other proteins. Therefore, the elucidation of molecular properties of TMEM240 would contribute to the elucidation of the molecular mechanism in SCA21 pathogenesis.

**[Methods]** In the present study, we expressed wild-type and SCA21 mutant TMEM240 fused with HaloTag (TMEM240-HT) in HeLa cells to reveal its cellular localization and functions.

**[Results]** TMEM240-HT did not localize to the plasma membrane, but to large vesicles in cytoplasm. These vesicles colocalized with or included GFP-Rab5 and GFP-Rab7, markers of early and late endosomes, respectively. Next, we examined the localization of SCA21 mutant TMEM240-HT. Although they also localized to large vesicles, their sizes and number were reduced. In addition, they existed punctate pattern other than vesicles.

**[Conclusion]** These findings suggest that TMEM240 is related to membrane trafficking including endocytosis and autophagy. The aberrant localization of SCA21 mutants would affect the function of TMEM240 and lead to the pathogenesis of SCA21.

Pe-045-2

**HMGB1 gene therapy ameliorates phenotype of mutant ataxin-1 knock-in mice**

<sup>1</sup>Department of Neuropathology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, <sup>2</sup>Neuroscience, Faculty of Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, <sup>3</sup>Department of Pathological Cell Biology, Division of Pathophysiology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, <sup>4</sup>Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University

○Kyota Fujita<sup>1</sup>, Hikaru Ito<sup>1</sup>, Kazuhiko Tagawa<sup>1</sup>, Xigui Chen<sup>1</sup>, Hidenori Homma<sup>1</sup>, Toshikazu Sasabe<sup>1</sup>, Jun Shimizu<sup>2</sup>, Shigeomi Shimizu<sup>3</sup>, Shin-ichi Muramatsu<sup>4</sup>, Hitoshi Okazawa<sup>1</sup>

**【目的】** 私達はこれまでに、脊髄小脳失調症 (SCA1)の原因タンパクである変異型Ataxin-1 (Atxn1)が、DNAの転写や修復に必要なDNA構造変化を制御するHMGB1と結合し、その機能を障害することを報告した。本研究では、HMGB1の補充によって、変異Atxn1ノックインマウスで見られる行動障害や寿命を改善できるかどうかを検討した。**【方法】** 変異型Atxn1ノックインマウスに対し、HMGB1トランスジェニックマウスとの交配またはウイルスベクター投与によってHMGB1を遺伝子導入した。寿命比較や行動解析他、ミトコンドリアDNA修復能に関する複数の検討を行った。**【結果】** HMGB1遺伝子導入は寿命延長効果を示し、行動障害や形態学的異常の改善を示した。また、HMGB1が核でのDNA損傷修復や転写機能といった既知の機能だけでなく、ミトコンドリアDNA損傷修復能を有することを初めて明らかにした。ミトコンドリアDNA修復能は、SCA1病態と強く相関しており、HMGB1によるミトコンドリアDNAの品質管理がSCA1病態改善に重要であることを支持している。さらに、HMGB1はブルキン細胞の樹状突起やスバイン異常を改善することが分かった。HMGB1は、細胞外へ放出されると toll 様受容体や RAGE (receptor for advanced glycation end products) と結合して炎症応答に関与することが知られているが、HMGB1の細胞内増加が炎症応答をもたらすことはなかった。**【結論】** 本研究より、HMGB1遺伝子治療がSCA1発症後であっても病態改善に貢献できる有力な治療方法となること期待される。

Pe-045-3

**Analysis of gene expressions in spinocerebellar ataxia (SCA) 31**

<sup>1</sup> Department of Neurology and Neurological Science, Graduate school, Tokyo Medical and Dental University, <sup>2</sup> Departments of Neurology and Brain Bank, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, <sup>3</sup> National Center for Neurology and Psychiatry

○Kazumasa Soga<sup>1</sup>, Nozomu Sato<sup>1</sup>, Kokoro Ozaki<sup>1</sup>, Miwa Higashi<sup>1</sup>, Hiroyuki Hatsuta<sup>2</sup>, Masaki Takao<sup>2</sup>, Shigeo Murayama<sup>2</sup>, Kinya Ishikawa<sup>1</sup>, Takanori Yokota<sup>1</sup>, Hidehiro Mizusawa<sup>1,3</sup>

**[Object]** Spinocerebellar ataxia (SCA) 31 is one of the most common autosomal dominant hereditary ataxias in Japan. For understanding the disease mechanism of SCA31, we investigated the differences of gene expressions between patients with SCA31 and control subjects. **[Methods]** Total RNA samples were extracted from three different regions of the cerebellum. Namely, the upper vermis, superior and inferior hemispheric cortices. As far as the tissues were available, these three regions were separately analyzed from two SCA31 patients and eight controls without obvious neurological dysfunction prior to their death. We investigated using Affymetrix GeneChip Human Exon 1.0 ST Array in each sample and compared expression levels between SCA31 and controls using a statistical algorithm MAS5. Genes that consistently showed more than 2-fold or less than 0.5-fold changes compared to controls were considered significant. Validation was done by quantitative reverse-transcription PCR (qRT-PCR). Immunohistochemistry was further performed in some of these gene products. **[Results]** Multiple probes were found changed in SCA31 samples. The qRT-PCR analysis revealed that mRNAs of *ITPR1* and *CA8*, both the causative genes of other ataxia in human, were down-regulated. Among the up-regulated genes, we found a gene associated with schizophrenia. **[Conclusion]** The present findings suggest that the *ITPR1-CA8* pathway may be associated with the Purkinje cell dysfunction in SCA31. Further investigation of gene expressions may lead to SCA31 pathogenesis.

Pe-045-4

海外最優秀候補演題

**17-AAG Induces Degradation of Mutant Ataxin-1 in a Cellular Model of SCA1**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health

○Ying Ding<sup>1</sup>, Hiroaki Adachi<sup>2</sup>, Masahisa Katsuno<sup>1</sup>, Gen Sobue<sup>1</sup>

**Purpose:** To examine the therapeutic effects of the geldanamycin analogue 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG), a potent Hsp90 inhibitor, on the protein homeostasis of polyglutamine-expanded mutant ataxin-1 in a cultured-cell model of spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1). **Methods:** Neuro-2a cells transfected with the vector containing ataxin-1[2Q] or ataxin-1[84Q] were treated with 17-AAG at increasing concentrations or with DMSO as control for 48 h. The aggregation properties were evaluated using fluorescence microscopy. The levels of polyQ-expanded ataxin-1 and cleaved caspase-3 were analyzed by western blot. All examinations were analyzed statistically using unpaired Student's *t*-test. Differences were considered to be statistically significant at  $P < 0.05$ . **Results:** Both the number of cells containing polyQ-expanded ataxin-1 aggregates out of the total transfected cells ( $t = 5.452$ ,  $P < 0.0001$ ) and the aggregate size ( $t = 10.60$ ,  $P < 0.0001$ ) were significantly reduced after 17-AAG treatment. The levels of monomeric ataxin-1 analyzed in western blot were found decreased by the 17-AAG treatment in a concentration-dependent manner ( $t = 5.821$ ,  $P = 0.0043$ ). The level of activated caspase-3 was also decreased. **Conclusions:** 17-AAG exerted its ability to reduce the abnormal accumulation of ataxin-1 and its toxicity in neuronal cell model of SCA1, indicating that Hsp90 has potential as a novel therapeutic target in SCA1.

Pe-045-5

**The enhancement of protein degradation via autophagy in neurodegeneration**

<sup>1</sup>Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine  
 ○Hiroaki Adachi<sup>1</sup>, Zhe Huang<sup>1</sup>, Kazumasa Okada<sup>1</sup>, Keiko Ohnari<sup>1</sup>, Tomoyo Hashimoto<sup>1</sup>, Tomoko Toyota<sup>1</sup>, Yukio Iwanaka<sup>1</sup>, Gen Sobue<sup>2</sup>

**[Objective]** In chronic neurodegenerative disorders such as polyglutamine (polyQ) and Alzheimer disease (AD), commonly observed phenotypes include the abnormal accumulation of disease-causing proteins. Under pathologic conditions, the accumulated level of such misfolded and toxic proteins may exceed the protective ability of the proteolytic machinery resulting in their accumulation. Macroautophagy is a set of bulk degradation processes in which cells form double-membrane vesicles, called autophagosomes, around the portion of the cytoplasm. These autophagosomes ultimately fuse with lysosomes, resulting in the degradation of their substrates. The transcription factor EB (TFEB) has been reported to regulate autophagy by upregulating genes that belong to the coordinated lysosomal expression and regulation (CLEAR) network, thereby controlling lysosomal biogenesis. We examined the effects of the overexpression of TFEB in cultured cell models of neurodegenerative diseases.

**[Materials and Methods]** NSC34 cells were transfected using Lipofectamine 2000 with plasmids encoding mutant androgen receptor, huntingtin, ataxin-1, ataxin-3 amyloid precursor protein, and TFEB.

**[Results]** The overexpression of TFEB decreased the expression of each causative protein in the neuronal cell models ( $p < 0.01$ ). The expression of the autophagic marker LC-3 II was significantly elevated in the cells expressing TFEB ( $p < 0.01$ ).

**[Conclusion]** These findings demonstrated that the high expression of TFEB induced autophagosome formation and enhanced the degradation of the disease-causative proteins.

Pe-045-6

**Analysis of TPPP function in mitochondria using cultured HeLa cell**

<sup>1</sup> Department of Neurology, JA Toride Jeneral Hospital, <sup>2</sup> Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, <sup>3</sup> National Center Hospital, National center of Neurology and Psychiatry  
 ○Kiyobumi Ota<sup>1,2</sup>, Michi Ohkita<sup>2</sup>, Kinya Ishikawa<sup>2</sup>, Hidehiro Mizusawa<sup>2,3</sup>, Takanori Yokota<sup>2</sup>

**Introduction:**

The TPPP is recognized to play an important role in its pathogenesis. Neuropathologic studies of MSA revealed that TPPP redistributes from myelin sheath to be accumulated in cytoplasm in the oligodendroglia (ODG) devoid of obvious glial cytoplasmic inclusions (GCIs). We reported that the TPPP normally exists in the mitochondria and nucleus of ODG, whereas in MSA the mitochondria may be fragmented with the cytoplasmic accumulation of TPPP (Ota et al. Acta Neuropathol Commun. 2014). In this study, we investigate the effect of TPPP in the mitochondria using cultured cells.

**Methods:**

HeLa cells were transfected with recombinant (r) TPPP using pALC vector. A vector cloned with recombinant full-length myelin basic protein cDNA or an empty vector was transfected to cells as controls. We analyzed the localization of rTPPP in cells by western blotting after cell fractionations. A pDSRed2-Mito vector was used to observe the morphology of mitochondria with a laser-microscope, and cells were classified by three types (fragmented, normal, or intermediate) by its mitochondrial shape.

**Result and Discussion:**

Cell fractionation with western blotting showed that TPPP localized in cytosol and mitochondria, but not in the nucleus. Fragmented mitochondria were increased in cells transfected with TPPP, but not with empty- or rMBP-vector, suggesting that the accumulation of TPPP may promote mitochondrial fragmentation. This may be consistent with our previous observation of the MSA-ODG containing GCIs tend to show mitochondrial accumulation and are potentially fragmented.

Pe-046-1

**Expression of deacetylase SIRT6 in human oligodendrocytic cell line MO3.13**

Dept. Neurol., Sapporo Medical University  
 ○Shin Hisahara, Ayano Yamauchi, Hiromi Suzuki, Naotoshi Iwahara, Syuuichirou Suzuki, Akihiro Matsumura, Jun Kawamata, Shun Shimohama

**Purpose:** Previously, we performed oligodendrocyte (OLG) primary culture from mouse embryonic brain and demonstrated that small interfering RNA (siRNA) targeting protein deacetylase SIRT1 and SIRT6 resulted in promotion of morphological OLG differentiation. To investigate molecular interaction of SIRT6 in the differentiation of OLG, stable and homogenous cells are required. The purpose of this study is to examine characteristics of human oligodendrocytic cell line MO3.13 and determine the changes of the cells in inhibition of SIRT6 expression.

**Methods:** We obtained MO3.13 cell line that is immortalized by fusing human rhabdomyosarcoma with adult OLGs. We investigated mRNA expression of SIRT1 and SIRT6 by RT-PCR. We also performed immunocytochemistry, using anti-CNPase, anti-MBP, anti-SIRT1, and anti-SIRT6 antibodies. Cells were examined by confocal microscopy. We delivered several pre-designed siRNAs of SIRT1, SIRT6, and negative control using siRNA transfection reagent and examined characteristic change of the cells.

**Results:** RT-PCR revealed that human SIRT6 were expressed in MO3.13 cells. By immunocytochemical analysis, we identified expression of mature OLG markers MBP and CNPase and also detected highly expression of SIRT1 and SIRT6. Transfection of siRNA targeting SIRT6 resulted in decreased expression in the MO3.13.

**Conclusion:** MO3.13 cells express OLG markers and SIRT6. Knockdown of SIRT6 could diminish MBP expression, indicating that SIRT6 may play a role of OLG differentiation.

Pe-046-2

**Functional analysis of Notch4 in mouse experimental autoimmune encephalomyelitis**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate school of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>2</sup> Department of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate school of Medical Sciences, Kyushu University  
 ○Guangrui Li<sup>1</sup>, Ryo Yamasaki<sup>2</sup>, Katsuhisa Masaki<sup>1</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1</sup>

**Purpose:** Notch signaling pathway is known to play an important role in development and T cell biology, and we reported that the polymorphism of Notch4 gene in Japanese population is related to the resistance to multiple sclerosis (MS). We aimed to clarify the expression and function of Notch4 in the murine EAE.

**Method:** EAE was induced in C57BL/6J (N=10) and Notch4-deficient mice (N=10) with 200 µg MOG<sub>35-55</sub> peptides mixed with complete Freund's adjuvant (10 mg/ml) and inoculated subcutaneously. Pertussis toxin (500 ng/day) was administered by ip injection on days 0 and 2. Mice were sacrificed at the peak clinical stages and lumbar spinal cords as well as spleens were harvested for histological, immunohistochemical (IHC) and in-situ hybridization (ISH) analyses. **Results:** In naive C57BL/6 mice, Notch4 mRNA and protein were detected in only CD8a+ Langerin+ dendritic cells (DCs) in spleen but not in the central nervous system (CNS). In EAE mice, Notch4-positive cells were not only detected in spleen but also in the demyelinating lesions of the CNS. Notch4-deficient mice were also susceptible to EAE, but the clinical courses appeared to be different from those of wild type C57BL/6J mice.

**Conclusion:** Notch4 protein and mRNA were detected in only CD8a+ Langerin+ dendritic cells, whose major role is cross presentation. In EAE mice, Notch4-positive dendritic cells infiltrated into the CNS. These data indicate that Notch4-positive DCs may be related to the regulation of the autoimmune response.

Pe-046-3

**The active form of vitamin D modifies the blood-brain barrier properties**

Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine  
 ○Shiori Takahashi, Toshihiko Maeda, Masaaki Abe, Yukio Takeshita, Hironori Sano, Hideaki Nishihara, Yasuteru Sano, Takashi Kanda

**Purpose:** The active form of vitamin D, namely,  $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> ( $1\alpha, 25$ -D) has been reported to have protective effects for multiple sclerosis (MS). However, the precise mechanisms of this effects with activated vitamin D against MS have not been clearly understood. Particularly, the effects of vitamin D signaling on the blood-brain barrier (BBB) remain unknown. Here, we examined whether activated vitamin D directly modifies BBB properties using a human brain microvascular endothelial cell (HBMEC) line.

**Methods:** The expression of vitamin D receptor (VDR) in HBMECs were examined by RT-PCR. The expression levels of claudin-5 and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) were investigated after the treatment with  $10^7$ ,  $10^8$  and  $10^9$  M  $1\alpha, 25$ -D by western blot. The anti-inflammatory effects of  $1\alpha, 25$ -D against TNF- $\alpha$ -added HBMECs were also examined by analyzing the expression of ICAM-1.

**Results:** HBMECs were found to express VDR mRNA.  $1\alpha, 25$ -D increased claudin-5 protein amount and reduced ICAM-1 levels in a concentration dependent manner. Pretreatment of HBMECs with  $1\alpha, 25$ -D significantly attenuated TNF- $\alpha$ -induced increase of ICAM-1 expression in HBMECs.

**Conclusions:**  $1\alpha, 25$ -D up-regulates claudin-5 and down-regulates ICAM-1 in HBMECs. These results indicate that the active form of vitamin D might directly modify BBB function through restoration of tight junction and attenuation of inflamed BBB, leading to protective effect for MS.

Pe-046-4

**Eomes is genetically associated with and down-regulated in multiple sclerosis**

<sup>1</sup>Department of Neurology and Institute of Neurology, Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, China, <sup>2</sup>Department of Neurology and Institute of Neurology, First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, China, <sup>3</sup>Department of Neurology and Institute of Neurology, Huashan Hospital, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China, <sup>4</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>5</sup>Department of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>6</sup>Department of Clinical Neuroimmunology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University  
 ○Jing-cong Zhuang<sup>1,2,3,4</sup>, Zhen-xin Li<sup>3</sup>, Gui-xian Zhao<sup>3</sup>, Qi-bing Liu<sup>3</sup>, Ping-ping Cai<sup>2</sup>, Ryo Yamasaki<sup>5</sup>, Takuya Matsushita<sup>6</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1</sup>, Zhi-ying Wu<sup>1,3</sup>

**Aim:** Transcription factor eomes is a key down-regulator in Th17 and Th2 differentiation. Previous genome wide association studies (GWAS) in Caucasian population disclosed that the *Eomes* gene SNP rs1129295 is associated with multiple sclerosis (MS) susceptibility. We aimed to clarify the association of the *eomes* SNP with MS and neuromyelitis optica (NMO) in Han Chinese, and the peripheral blood expression of *eomes* in these conditions. **Methods:** We studied the *eomes* in 161 MS patients, 120 NMO patients and 349 matched controls who attended to Huashan Hospital by MassArray system, and also measured the expression of *eomes* in peripheral blood lymphocytes by real time PCR in 56 MS patients, 81 NMO patients and 48 matched controls, who were all Han Chinese and attended at Huashan Hospital and the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University from 2007 to 2013. **Results:** We found that the frequencies of TT genotype and T allele of the *Eomes* gene SNP rs1129295 were significantly higher in MS patients ( $p=0.001$  and  $p=0.001$ , respectively) than the controls while there was no significant difference between the NMO patients and controls. Compared with the controls, the expression of *eomes* in peripheral blood was dramatically decreased in MS patients ( $p=0.041$ ), but not in NMO patients. **Conclusions:** Our results indicate that the *eomes* gene SNP rs1129295 T allele is associated with MS but not NMO patients and down-modulation of *eomes* in MS patients may contribute to Th17 increase. *Eomes* could be a potential biomarker for MS. We will study the *eomes* association with MS in Japanese.

Pe-047-1

**Is NSAIDs Usage a Protective or Risk Factor of Post-stroke Epilepsy?**

Taipei Medical University, Taiwan  
 ○Li-kai Huang, Hsun-hau Lee, Hung-yi Chiou, Li-nien Chien,  
 Lung Chan

Keywords: Post-stroke epilepsy, Non-steroidal anti-inflammatory drug

**Purpose**

In this study, we aim to clarify if Non-steroidal anti-inflammatory drug(NSAID) use a risk factor or protective factor to post-stroke epilepsy since some evidence showed that brain inflammation initiates seizures.

**Methods**

This study used a nationwide case control study from the National Health Insurance Research Database (NHIRD) of Taiwan, which is a national claim-based database provided National Health Insurance Administration (NHIA).

**Results**

Patients in post-stroke epilepsy group are associated with higher rate of NSAID use(all time:HR 1.15, P value 0.003, within 90 days:HR 1.2, P value 0.001)with dosage response relationship, comparing to acute stroke patients in the control group.

**Conclusions**

NSAIDs do not lower the risk of post-stroke epilepsy but seem to be a risk factor. Higher hazard ratio if NSAID exposure was confined to period within 90 days of post-stroke epilepsy, indicating more recent use is a closer risk factor. Also, our study result shows higher cDDDs is associated with higher hazard ratio. This study offers no causal relationship but a surprising trend that NSAID is a risk factor of post-stroke epilepsy, with dose response relationship. Factors that could increase the risk of epilepsy were took as confounding factor and have been adjusted. Few case reports mentioned patients suffered from seizure attack related to NSAID use. However, further study is needed to understand the pathophysiology. More attention should be paid to epileptogenicity after ingestion of NSAID.

Pe-047-2

**A Rare Entity: Bilateral Anterior Shoulder Dislocation in Tonic Seizure**

Department of Neurology, National Taiwan University Hospital  
 ○Kang Chen Hsu

**Purpose:**

To present a rare clinical manifestation of tonic seizure-induced bilateral anterior shoulder dislocation and clarify it is the tonic phase that causes the dislocation in conditions with similar mechanism, such as tonic-clonic seizure, electric shock, electroconvulsive therapy, and electrocution.

**Methods:**

Case presentation and article review.

**Results:**

A 25-year-old man was not diagnosed as temporal lobe epilepsy until 9 spells were recorded with bilateral anterior shoulder dislocation complicated in the last 5 episodes. The first 3 spells were treated as syncope. These aforementioned 9 spells were noted in an 81-month period, with intervals of 5 to 21 months. His family witness at least 2 of those events, the duration of the earlier one was less than 10 seconds without complication, and the later more than 10 seconds complicated with bilateral anterior shoulder dislocation. Brain MRI showed mesial temporal sclerosis, and EEG with sphenoid electrodes revealed focal epileptogenicity in bilateral mesial temporal region and one subclinical seizure. The clinical course of this patient implies the possibility of such dislocation positively correlates with the progression of seizure severity.

**Conclusion:**

Bilateral shoulder dislocation is not common. Further, bilateral anterior shoulder dislocation in a seizure is even rare. By analyzing the nature course of this specific case, the power of the tonic phase muscle contraction strength is related to the occurrence of a bilateral anterior shoulder dislocation.

Pe-047-3

**Status Epilepticus Caused by Bilateral Thalamic Stroke: A Case Report**

Department of Neurology, Wan Fang Hospital, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan  
 ○Sheng Feng Lin, Chin I Chen

**Purpose** Bilateral paramedian thalamic infarction has typical presentation of altered mental status on the spectrum from difficult arousal to coma, vertical gaze paresis, and memory defects. A rare variant exists: both medial thalami were supplied from a single artery of Percheron (AOP). We present a patient with bilateral medial thalamic infarction unusually caused status epilepticus. **Methods** Description of our case and review of literature by PubMed database search. Our search includes keywords "artery of Percheron" and/or "paramedian thalamic." Then we associated the above search with indexing terms of "seizure" and/or "tonic" and/or "convulsion" and/or "epilepsy." **Results** A 65-year-old woman with imaging pattern of acute AOP stroke presented abrupt onset of fever, tonic convulsion in four limbs, and unconsciousness. The electroencephalography (EEG) showed continuous epileptiform discharges. Since combination of three antiepileptic medications (Levetiracetam, Valproate, and Phenytoin), our patient had good recovery and became able to ambulate freely. The review of literature revealed only 4 articles and included 9 cases of AOP with seizures. Activation of descending reticular formation was believed to play a crucial role in generation of convulsive seizure according to the animal study. **Conclusions** To our knowledge, our case is the first AOP infarction having ictal EEG documentation and presentation of status epilepticus. Early recognition and treatment of seizure may reverse altered mental status in AOP cases.

Pe-047-4

**A study of symptomatic epileptic seizure related to ischemic stroke**

Department of Neurology, Iizuka Hospital  
 ○Keiichiro Takase, Keisuke Toriyama, Takahiko Mukaino,  
 Norimichi Nakamura, Takahisa Tateishi, Nobuyoshi Takashima

**Background:** Symptomatic epileptic seizure after stroke is known as a rare complication. The mechanism of this symptom has been not unclear. The purpose of our study is to identify predictors investigating the detail of patients.

**Material and Methods:** In this retrospective study, we extracted patients who showed epileptic seizure when an ambulance arrived, and were identified acute ischemic stroke taken to our hospital by ambulance as a first seizure or symptomatic chronic seizure after MRI examination at our hospital. Patients were investigated their details.

**Results:** Eleven patients (0.9%) exhibiting acute symptomatic seizure, and 43 patients (3.5%) exhibiting symptomatic chronic seizure compared to 1,224 stroke patients. In symptomatic acute seizure group, most of patients showed cardiogenic infarction (45.5%). Symptoms of seizure were generalized tonic-clonic seizure (58.3%) and complex partial seizure (41.7%). Infarction in MRI had various areas where were eleven of cortices, and two of thalamus. In symptomatic chronic seizure group, most of them also showed cardiogenic infarction (65.1%). Mean duration after stroke is 2.6 years. Symptoms of seizure were generalized tonic-clonic seizure (34.1%), complex partial seizure (22.7%) and simple partial seizure (11.4%). Infarction in MRI had 26 areas of fronto-temporal cortices.

**Conclusion:** Duration after the last ischemic stroke to the first epileptic seizure was different between acute and chronic state. Area of infarctions is not only frontal lobe but also various lesions.

Pe-048-1

**Importance of very low frequency EEG to evaluate VNS therapy of epilepsy**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Research and Educational Unit of Leaders for Integrated Medical System, Kyoto University, <sup>4</sup>Department of Neurosurgery, Kinki University School of Medicine, <sup>5</sup>Department of Neurosurgery, Hiroshima University School of Medicine, <sup>6</sup>Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>7</sup>Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine

○Borgil Bayasgalan<sup>1</sup>, Masao Matsuhashi<sup>2,3</sup>, Naoki Nakano<sup>4</sup>, Koji Iida<sup>5</sup>, Masaya Katagiri<sup>6</sup>, Akihiro Shimotake<sup>1</sup>, Riki Matsumoto<sup>6</sup>, Tomoyuki Fumuro<sup>3</sup>, Takeharu Kunieda<sup>7</sup>, Amami Kato<sup>4</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>1</sup>, Akio Ikeda<sup>6</sup>

**Purpose:** Our previous study showed high correlation between the efficacy of Vagus Nerve Stimulation (VNS) treatment and positive slow cortical potential (SCP) shift of scalp EEG (Borgil et al 2014). Despite the simplicity of this analysis, recording of SCP is not a common clinical practice and therefore requires standardized procedure. Here, we investigated how the time constant (TC) setting influences the SCP waveforms and prediction accuracies for VNS response.

**Method:** We analyzed clinical routine EEGs from 23 patients with intractable epilepsy treated with VNS. These EEGs were recorded by AC coupled amplifier with hardware TC 10 sec in 9 patients and 2 sec in the remaining 14 patients. SCP of 30 sec before VNS and 34 sec during VNS were averaged in each patient to evaluate the positive shift during VNS. Also, EEGs from the TC 2 sec group were processed with digital TC recovery filter to make TC 10 sec equivalent, followed by the same analysis. Correlation with clinical outcome of VNS was calculated in each group.

**Results:** In patients recorded with TC 10 sec EEG, correlation between positive SCP and seizure reduction >50% was significant ( $p=0.048$ ), while in patients recorded with TC 2 sec EEG, the same relationship was not significant without ( $p=0.306$ ) or with TC recovery filter ( $p=0.643$ ).

**Conclusion:** For the effective prediction of VNS outcome, EEG should be recorded with sufficiently long TC. On the other hand, this study implies that digital TC recovery filter applied to the EEG recorded with shorter TC could not be an alternative for the EEG recorded with long TC.

Pe-048-2

**Clinical analysis of 6 cases with characteristic EEG finding related to cefepime**

Department of Neurology, University of Tokyo  
 ○Masanori Kurihara, Taro Bannai, Takuya Sasaki, Masashi Hamada,  
 Yasuo Terao, Shoji Tsuji

**Objective:** Case reports of neurotoxicity related to cefepime have been published since 1996. Since cefepime is mainly excreted from kidney, appropriate dose adjustment taking the residual renal function into account has been shown to be critical to avoid its adverse effects. However, we consecutively experienced cases presenting neurotoxicity despite of appropriate dose adjustment. The aim of this study was to analyze the clinical characteristics of our cases, comparing with those described in the previous literature.

**Method:** We retrospectively investigated all the patient records from Aug 2008 to Nov 2014 who had been consulted to our Department, and analyzed the clinical features of patients who developed altered mental status and/or involuntary movement with characteristic EEG findings (ex. 1-3Hz generalized periodic discharge (GPD)) after administering cefepime, followed by clinical or EEG improvement after discontinuation.

**Results:** Six cases were identified. The mean age of the cases was 84, which was relatively higher than those in previous reports. All the patients had renal impairment (creatinine clearance 4.8-25.7ml/min(mean 15.6ml/min), and showed low serum albumin (1.6-2.8g/dL(mean 2.4g/dL)). Although three cases received higher dose than those recommend in the Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2013 at some point, the other three patients developed cefepime related neurotoxicity despite of appropriate dose adjustment.

**Conclusion:** Cefepime can cause neurotoxicity even with appropriate renal dose adjustment, and probably best be avoided in high risk patients.

Pe-048-3

## Long-term Video EEG Monitoring Analysis in Senile Onset Epilepsy

<sup>1</sup>Department of Epileptology, Tohoku University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine  
 ○Yu Kitazawa<sup>1,3</sup>, Kazutaka Jin<sup>1</sup>, Kazuhiro Kato<sup>1,4</sup>, Yosuke Kakisaka<sup>1</sup>, Mayu Fujikawa<sup>1</sup>, Masaki Iwasaki<sup>2</sup>, Fumiaki Tanaka<sup>3</sup>, Nobukazu Nakasato<sup>1</sup>

**Objective:** We report the efficacy of long-term video EEG monitoring (VEEG) in senile onset epilepsy over 5 consecutive years at our epilepsy monitoring unit (EMU).

**Methods:** We examined 562 VEEG records of all patients admitted to our EMU between September 2010 and November 2014. Sixteen patients were 65 and older, constituting 3% of the total admission to the EMU. Of those, we identified 4 men and 3 women (aged 65-77) whose epileptiform abnormalities were not detected by repeated routine EEGs in previous outpatient clinic. A retrospective analysis was performed to examine seizure characteristics, interictal and ictal EEG findings, MRI, FDG-PET, and neuropsychological studies.

**Results:** Epileptic seizures were recorded in 3 of 7 cases during VEEG. In two cases, interictal epileptiform discharges were detected. In one case, intermittent rhythmic slow waves were seen, while neither interictal epileptiform discharges nor EEG seizures were recorded. Only one case showed no abnormalities in any tests during hospitalization.

**Conclusions:** In this study, VEEG resulted in definitive diagnoses in 6 of 7 cases. The frequency of detecting interictal epileptiform activities in outpatient EEG has been reported substantially lower in elderly patients with epilepsy than in the general epileptic population. Thus, repeated outpatient EEG may be insufficient to detect abnormalities. This study demonstrated VEEG is an ideal method of diagnosing senile onset epilepsy with a higher detectability and efficiency of capturing both interictal and ictal abnormalities at once.

Pe-048-4

## Vitamin D Levels among Filipino Children with Epilepsy

<sup>1</sup>University of the Philippines Philippine General Hospital, <sup>2</sup>Department of Pediatrics and Department of Neurosciences  
 ○Cheryl Anne P. Lubaton-sacro<sup>1,2</sup>, Benilda C. Sanchez-gan<sup>1,2</sup>, Marilyn A. Tan<sup>1,2</sup>

**Purpose:** The study aims to determine vitamin D levels and possible risk factors for hypovitaminosis D among Filipino children with epilepsy (CWE).

**Methods:** This is a case control study involving 45 CWE and 45 healthy controls aged 2 to 18 years old. Anthropometrics, type and number of AED, seizure type, physical activity levels and sun exposures were recorded. Levels of 25 hydroxyvitamin D, ionized calcium, phosphorus, liver and kidney function tests were measured. Levels of vitamin D were sufficiency, insufficiency and deficiency were defined based on the Endocrine Society of USA Clinical practice guidelines.

**Results:** Hypovitaminosis D (insufficiency and deficiency) was observed in 83% of the total study population. Vitamin D deficiency is higher in CWE at 35.6% than controls at 24.4%. Vitamin D insufficiency was more frequent in controls at 62.2% than in CWE at 44.4%. Duration, type and number of AED, seizure type, physical activity levels and sunlight exposure did not significantly affect vitamin D levels. Only increasing age and body mass index (BMI) were significantly associated with vitamin D deficiency. Every 1 unit increase in BMI increased the odds of hypovitaminosis D by 25%. Ionized calcium and phosphorous levels did not strongly correlate with the patients' vitamin D levels.

**Conclusion:** This study showed that there is a trend to developing vitamin D deficiency among CWE on AED therapy. Significant risk factors for hypovitaminosis D are older age and higher BMI. Vitamin D status of Filipino CWE should be monitored and vitamin D supplementation on an individual basis should be considered.

Pe-049-1

## A severe case with Benign Adult Familial Myoclonus Epilepsy

<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory, Kyoto University Hospital, <sup>2</sup>Department of Neurology, Kyoto University Hospital, <sup>3</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization, Utano Hospital, <sup>4</sup>Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine  
 ○Takefumi Hitomi<sup>1</sup>, Katsuya Kobayashi<sup>2</sup>, Masako Kinoshita<sup>3</sup>, Riki Matsumoto<sup>4</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>2</sup>, Akio Ikeda<sup>4</sup>

**【目的】**重症の良性成人型家族性ミオクローヌてんかん (benign adult familial myoclonus epilepsy: BAFME) の臨床的特徴を明らかにする。

**【方法】**発症者は61歳女性。33歳時に全般強直間代発作、36歳時に手指のふるえが出現した。父親の兄弟にてんかん患者が多く、父親もてんかんと疑われる病歴と手のふるえを有した。母方でも母親と叔母が手のふるえを有した。また息子2名ともに軽度の手のふるえを有した。上記の濃厚な家族歴を有した症例が比較的軽度のBAFME症例について、その臨床的特徴を検討した。また当方で経験したBAFME16名(51±18歳)とも比較を行った。

**【結果】**上肢の皮質振戦は中等度だが下肢にも症状を認め、全般強直間代発作は約30年間て9回と比較的頻度が多かった。脳波では全般性および多相性の棘徐波複合、体性感覚誘発電位では早期皮質成分の巨大化を認めた。頭部MRIでは軽度の大脳・小脳萎縮を認めた。当方で経験したBAFME16名と比較すると、全般強直間代発作が皮質振戦に先行する、軽度の大脳・小脳萎縮認められるなどの特徴を有した。一方、巨大体性感覚誘発電位の振幅は通常BAFME群としては年齢相応だった。

**【結論】**本例では、全般強直間代発作が皮質振戦に先行し、下肢振戦と軽度の大脳・小脳萎縮認められる特徴を有した。病歴上ホモ接合の可能性も考慮され、その場合は大脳・小脳萎縮については、過去にもハプロタイプ解析でホモ接合と考えられる症例で報告されている(高橋ら2001, 学会抄録)。中高年で進行性ミオクローヌてんかんを臨床的に疑う場合には、ホモ接合などの要因による重症のBAFMEの可能性も考慮する必要がある。今後症例を蓄積し、臨床症状と遺伝子の検討を行うことが病態解明上必要と考えられる。

Pe-049-2

## Long-term clinico-electrophysiological correlates in Unverricht-Lundborg disease

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Neurology, Sapporo Medical University, <sup>5</sup>Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>6</sup>Department of Neurology, Tenri Hospital, <sup>7</sup>National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders  
 ○Katsuya Kobayashi<sup>1</sup>, Takefumi Hitomi<sup>2</sup>, Riki Matsumoto<sup>3</sup>, Takayuki Kondo<sup>1</sup>, Takeyo Sakurai<sup>1</sup>, Jun Kawamura<sup>4</sup>, Masao Matsuhashi<sup>5</sup>, Shuji Hashimoto<sup>6</sup>, Hitoshi Ikeda<sup>7</sup>, Yasumichi Koide<sup>7</sup>, Yushi Inoue<sup>7</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>1</sup>, Akio Ikeda<sup>3</sup>

**【目的】**Unverricht-Lundborg disease (ULD) は進行性ミオクローヌてんかんの一種だが、欧州では中年以降に発症の進行がほぼ停止する病態が報告された (Maguiness et al. 2006)。ULDでは皮質誘発電位の巨大体性感覚誘発電位 (Giant somatosensory evoked potential: 巨大SEP) を呈する。ULDにおけるSEP振幅と臨床症状との相関を明らかにする。

**【方法】**対象は遺伝子診断されたULD7例 (初回検査時年齢17-42歳、平均27.6歳)。対側中心部から、正中神経刺激による短潜伏SEPを記録した。巨大SEPはP25振幅>63 μVまたはN35振幅>98 μVと定義した (Ikeda et al. 1995)。SEP振幅と臨床症状について、6例では長観測点で平均期間13.2年 (範囲1-17年)、また1例では年経率的に脳波所見を含めて、経時的変化を検討した。

**【結果】**全例経過中巨大SEPを呈した。2位で経時的変化を観察した6例では全般発作は著減し、ミオクローヌスは4例で2変、2例で軽度悪化した。6例のSEP振幅の平均に関して、巨大SEPの指標であるP25、N35ともに低下した。経年的に観察した1例では、8年間で全般発作はないもののミオクローヌスは増悪傾向で、SEP振幅は顕著に増悪傾向。また脳波でも両側頭部後頭部でてんかん性放電の出現がみられた。2位で経時的変化を観察した6例は、SEP振幅の低下から一次体性感覚野皮質の退縮性が長期に同程度であると推測され、病状の進行が不安定ないし軽度悪化に留まっていることとの相関が示唆された。詳細に経年的に観察した1例では、SEP振幅の増悪傾向から皮質退縮性の増大が示唆され、ミオクローヌスの増悪傾向と相関した。

**【結論】**経年的観察を含む、長期フォローしたULD7例で、臨床症状とSEP振幅は相関傾向を示した。SEP振幅はULDの病態のbiomarker候補となる可能性が示唆された。

Pe-049-3

## A long-term follow-up of 3 ADLTE families after genetic diagnosis

<sup>1</sup>Department of Neurology, Minami-Okayama Medical Center, <sup>2</sup>Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine  
 ○Naohiro Fumoto<sup>1,2</sup>, Katsuya Kobayashi<sup>3</sup>, Akihiro Shimotake<sup>3</sup>, Takashi Inoue<sup>2</sup>, Riki Matsumoto<sup>3</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>2</sup>, Akio Ikeda<sup>3</sup>

【目的】

遺伝子診断された常染色体優性外側頭部てんかん (ADLTE) 家系における長期経過を調査・検討する。

【方法】

ADLTEと遺伝子診断されフォローアップしている3家系5名について特に遺伝子診断後の5-9年間の長期経過を治療薬・発作型・発作頻度等の観点から調査・検討した。なお、今回調査した3家系のうち少なくとも2家系は異常ILG11蛋白が非分泌型であった。

【結果】

今回調査した家系・症例と経過は以下の通り。

家系1: 1名。パニック発作と誤診されていた。複雑部分発作・単純部分発作が頻発していたが、現在は殆ど落ち着いており仕事にも従事している。

家系2: 3名。2名は当初バロプロ酸で治療されていたがカルバマゼピンに変更し、その後は10年以上発作を認めていない。1名は現在妊娠中で治療薬を減量しており auditory aura がまれに出現している。

家系3: 1名。抗てんかん薬3剤 (ラモトリギン、レベチラセタム、カルバマゼピン) で治療。その後は auditory aura が月0-1回のみで、複雑部分発作は2年以上なく運動も可能な状態である。

【結論と考察】

今回調査したADLTE家系の症例では、診断前に難治の1例を含めいずれも長期的なてんかん発作のコントロールは長期的に良好となった。本疾患は脳波でてんかん性放電は極めて出現しにくくパニック発作と誤診されていることが少なくない。遺伝子検査で診断後に適切な抗てんかん薬で治療することで病態の進行はない。少なくとも2家系は異常ILG11蛋白が非分泌型であり、長期的に神経細胞内蓄積での細胞障害の進行の停止あるいは軽減の可能性が示唆された。

Pe-049-4

## Olfactory dysfunction in mesial temporal lobe epilepsy patients

<sup>1</sup>Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Medical Science and Technology, International University of Health and Welfare, Fukuoka School of Health and Welfare, <sup>3</sup>Fukuoka Sanno Hospital  
 ○Tomoko Toyota<sup>1</sup>, Naoki Akamatsu<sup>2,3</sup>, Yukio Iwanaka<sup>1</sup>, Tomoyo Hashimoto<sup>1</sup>, Keiko Ohonari<sup>1</sup>, Kazumasa Okada<sup>1</sup>, Hiroaki Adachi<sup>1</sup>

**Objective:** The importance of temporal lobes in human olfactory function has been recognized since 19th Century and some reports have revealed olfactory dysfunction in temporal lobe epilepsy patients. In this study, we aimed to investigate the factors influencing olfactory function in mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) patients.

**Method:** Forty-seven MTLE patients (twenty-seven male, 20 female, mean age ± SD: 39.0 ± 10.0 years) underwent the odor stick identification test for Japanese (OSIT-J) both in the right and left nose respectively. All patients were diagnosed by history and electroencephalogram according to the classification of International League Against Epilepsy. Seizure onset, epilepsy duration, history of epilepsy surgery, laterality of MTLE, type of seizure, 3T magnetic resonance imaging, etiology, and antiepileptic drugs were also reviewed.

**Result:** OSIT-J score (total score is 12) was 7.1 ± 2.5 (mean ± SD) in the right nose, 7.9 ± 2.5 in the left, and 15.0 ± 4.1 in the total. In the next, we categorized them into the two groups: severe dysfunction group (total OSIT-J score; 11 ± 2.8, n = 18) and mild dysfunction group (total OSIT-J score; 17.4 ± 2.4, n = 29). Statistically, there were any significant differences between the two groups in the variables of gender, age, seizure onset, epilepsy duration, history of epilepsy surgery, laterality, the number of antiepileptic drugs, type of seizures, and etiology.

**Conclusion:** In this study we could not reveal the variables associated with olfactory dysfunction in MTLE patients. Further investigations are needed.

Pe-049-5

**Long-term outcome of smoldering autoimmune encephalitis**

<sup>1</sup>Dept. Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Dept. Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Takeda General Hospital  
 ○Riki Matsumoto<sup>1</sup>, Kyoko Kanazawa<sup>2,3</sup>, Jumpei Togawa<sup>2</sup>, Ryota Hikiami<sup>2</sup>, Takeshi Inoue<sup>2</sup>, Katsuya Kobayashi<sup>2</sup>, Akihiro Shimotake<sup>2</sup>, Nobukatsu Sawamoto<sup>2</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>2</sup>, Akio Ikeda<sup>1</sup>

**【目的】** くすぶり型自己免疫性脳炎(VGKC複合体・GAD抗体陽性)の長期転帰を臨床・画像所見から明らかにする。

**【方法】** 本院神経内科でてんかん外来にて1年半以上フォローしている本症群の臨床経過・治療内容・画像所見(MRI・FDG-PET)を後方的に検討した。

**【結果】** 5例のVGKC複合体抗体陽性脳炎(男性3例, 範囲 38-71歳, 中央値 67歳), 3例のGAD抗体陽性脳炎(3例女性, 21-34歳)患者が, 中央値60ヶ月(範囲21-96ヶ月)間でフォローされていた。

VGKC複合体抗体陽性脳炎では, 4例で辺縁系脳炎を呈した。3例では両側性の所見(海馬・扁桃体の軽度腫脹, 代謝亢進)がみられ, 抗体滴度の1例では左扁桃体の軽度腫脹・代謝低下が持続した。辺縁系脳炎群では, てんかん発作はまれ(なし~強直間代発作全経過で4回)で, 精神症状は易怒性を2例に, 前頭側頭型認知症様精神症状を1例に認めた。抗体弱陽性例以外の4例でWMSR遅延再生の低下がみられるものの, 1例を除き大きなQOLの支障をきたしていない。ステロイド加療にもかかわらず, 強陽性3例では辺縁系の高代謝が持続(46-60ヶ月)し, 両側海馬の萎縮・高信号に移行した。1例では, 経過21ヶ月で辺縁系脳炎を発生せず, 様々なたてんかん発作(含faciobrachial dystonic seizure)のみを呈し, 抗てんかん薬のみで寛解した。

GAD抗体陽性脳炎では, 1例で画像上辺縁系脳炎がくすぶり, 6年の経過で両側海馬の萎縮・高信号に移行し, 遅延再生障害と月単位の複雑部分発作が持続した。2例では, 画像上辺縁系に異常を認めないものの, 難治側頭葉てんかんを呈し(週単位以上の発作), 遅延再生低下が持続した。全例, 辺縁系由来の精神症状を認めず, 免疫治療は著効しなかった。

**【結論】** いずれの抗体陽性群とも長期にわたるくすぶり型脳炎の像を呈した。GAD抗体陽性患者群において, 臨床症状(特にてんかん発作)の難治化, 各種症状の治療抵抗性がより顕著にみられた。

Pe-050-1

**Comparative Effectiveness of Antiepileptic Drugs in Adult Patients with Epilepsy**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Tainan Sin Lau Hospital, Tainan, Taiwan, <sup>2</sup>Institute of Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Science, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan, <sup>3</sup>Department of Pharmacy Administration, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA, <sup>4</sup>Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan  
 ○Cheng-yang Hsieh<sup>1</sup>, Edward Chia-cheng Lai<sup>2</sup>, Yea-huei Kao Yang<sup>2</sup>, Swu-jane Lin<sup>3</sup>, Chin-wei Huang<sup>4</sup>

**Purpose:** We aimed to compare the effectiveness of antiepileptic drugs (AEDs) including carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentin, lamotrigine, topiramate, valproic acid and phenytoin in adult patients with epilepsy.

**Methods:** A retrospective cohort study was conducted by using Taiwan's National Health Insurance Research Database. Adult patients with epilepsy and newly prescribed AEDs between 2005 and 2009 were included. The effectiveness was defined as AED persistence. Inverse probability weighting (IPW) with high-dimensional propensity score (hdPS) was used to adjust for differences between groups, where the hdPS was generated by estimating the probability of patients being selected for carbamazepine. Cox models were used to estimate risk of non-persistence with AED.

**Results:** 13,061 new users of single AED with mean age of 58 years, 60% men, were analyzed. The mean treatment durations were ranged from 218.8 (gabapentin) to 273.9 (oxcarbazepine) days in the first treatment year. After adjustment with hdPS-IPW, the persistence of patients receiving oxcarbazepine (hazard ratio [HR]: 0.76; 95% CI: 0.72-0.80), valproate (HR: 0.92; 95% CI: 0.88-0.95), lamotrigine (HR: 0.71; 95% CI: 0.63-0.79), and topiramate (HR: 0.92; 95% CI: 0.85-1.00) were significantly better than carbamazepine. Phenytoin (HR: 1.09; 95% CI: 1.05-1.12) and gabapentin (HR: 1.05; 95% CI: 1.00-1.11) users were less persistent than carbamazepine users were.

**Conclusion:** Oxcarbazepine, valproic acid, lamotrigine, and topiramate were more effective, but phenytoin and gabapentin were less effective than carbamazepine.

Pe-050-2

**Effect of counseling on anti-epileptic drug adherence in Penang, Malaysia**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Penang Hospital, Penang, Malaysia, <sup>2</sup> Medical Faculty, Universiti Kebangsaan Malaysia Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia, <sup>3</sup>Department of Neurology, Kuala Lumpur Hospital, Kuala Lumpur, Malaysia, <sup>4</sup>Department of Medicine, Penang Medical College, Penang, Malaysia, <sup>5</sup>Department of Pharmacy, Penang Hospital, Penang, Malaysia, <sup>6</sup>Medical Faculty, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia  
 ○Kenny Tan<sup>1</sup>, Mohd Hanip Rafiq<sup>3</sup>, Raymond Azman Ali<sup>2</sup>, Samuel P E Easaw<sup>4</sup>, Gaik Bee Eow<sup>1</sup>, Phei Ching Lim<sup>5</sup>, Yng Jye Chung<sup>5</sup>, Pek Lian Kee<sup>5</sup>, Beng Yee Poh<sup>5</sup>, Chong-Tin Tan<sup>6</sup>

**Purpose:** To evaluate the impact of education towards patients' knowledge on epilepsy and anti-epileptic drugs and factors contributing to non-adherence.

**Method:** A prospective cohort study was conducted among epilepsy patients in Penang. Interviewer-administered questionnaires were used to obtain demographic data and assess patients' knowledge (name, dose, frequency and side effects of anti-epileptic drugs) and adherence to anti-epileptics. Initial serum drug level was taken. Patients were then counseled by doctors and pharmacists regarding epilepsy, anti-epileptics and advised on adherence. The same set of questions were asked after 1 month and a second serum drug level was repeated.

**Results:** Fifty-six epilepsy patients participated (59% male; 41% female); 61% were Chinese, 23% Malay and 16% Indian. Patients' knowledge improved significantly after counseling with mean knowledge scores increased from 254 to 364 (p<0.01). Majority of the patients (96%) reported to be more adherent to anti-epileptics (p=0.02) after counseling and there was positive correlation (r=0.30) of reported adherence with the therapeutic level. More patients (61%) significantly achieved therapeutic drug levels after counseling (p<0.01). Factors contributing to non-adherence were forgetfulness, busy schedule, side effects and travelling.

**Conclusion:** Patient education significantly improved patients' knowledge and adherence. Our study shows that communication and counseling of patients is of utmost importance despite time constraints as this will ultimately improve adherence and seizure control.

Pe-050-3

**PIRACETAM FOR CORTICAL MYOCLONUS: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROL TRIALS**

The Medical City

○April Ariane R. Sanchez, Ramon Miguel Carlos L. Alemany

**Background:** Cortical myoclonus is commonly encountered in our clinical practice. Its treatment remains an important challenge. Piracetam's success as a monotherapy or in combination with other anticonvulsants in cortical myoclonus has been reported in several studies.

**Objectives:** The main objective of this study is to determine the efficacy of Piracetam versus placebo or in combination with existing anticonvulsant treatment on cortical myoclonus.

**Methodology:** This study included randomized control clinical trials on Piracetam for cortical myoclonus, involving patients of any gender and age. The outcomes used for analysis are the myoclonus rating indices. The studies are evaluated using the Review Manager 5.3 software.

**Results:** Both international and local databases were sought which yielded eight studies specific for "Piracetam + Cortical Myoclonus" + "Randomized-controlled trials". A total of two trials were included in the final analysis. We found significant and clinically relevant improvement in the mean sum score of the myoclonus rating scale on both studies, particularly in the functional disability index and visual analog scale.

**Conclusion:** Cortical myoclonus is usually difficult to control, with tendency for attending physicians to use polytherapy. In this meta-analysis, Piracetam significantly manages cortical myoclonus of the patients with good tolerability and minimal adverse effects. However, there is a need to include for clinical trials that have large sample size. A head-to-head study with other anti-epileptic medications is also recommended.

Pe-050-4

**Anti-epileptic Drugs on Control of Late-Onset Post-stroke Epilepsy in Taiwan**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Taipei Medical University-Shuan-Ho Hospital, Taiwan, <sup>2</sup>School of Health Care Administration, College of Public Health and Nutrition, Taipei Medical University  
 ○Yao-hsien Huang<sup>1</sup>, Yi-chun Kuan<sup>1</sup>, Nai-fang Chi<sup>1</sup>, Li-nien Chien<sup>2</sup>

**Purpose:** To assess the efficacy of various anti-epileptic drugs (AEDs) for controlling post-stroke epilepsy (PSE).

**Methods:** This nationwide cohort study assessed data from 2004 to 2008 on new occurrence of PSE obtained from the National Health Insurance Research Database of Taiwan. The examined AEDs were phenytoin (PHT), valproic acid (VPA), carbamazepine (CBZ), and new AEDs. Recurrent seizures requiring either emergency room (ER) visits or hospitalization were used to measure the efficacy of seizure control. Kaplan-Meier failure curve and Cox proportional hazard regression analyses were used to compare the risk of seizure recurrence in patients with various AEDs.

**Results:** We selected 3622 late-onset PSE patients. Overall, 1.05 and 0.70 recurrent seizure incidences occurred per 100 person-month based on ER visits (95% confidence interval [CI]: 0.95-1.15) and hospitalizations (95% CI: 0.62-0.78), respectively. The incidences of ER visits for patients using different AEDs were 1.26, 0.70, 0.43, and 0.38 per 100 person-months for PHT, VPA, CBZ, and new AEDs, separately. Compared with patients using PHT, the adjusted hazard ratios (HRs) for ER visits were 0.63 (95% CI: 0.45-0.87; P < .01), 0.61 (95% CI: 0.31-1.18; P = .14), and 0.38 (95% CI: 0.2-0.75; P < 0.01) for patients using VPA, CBZ, and new AEDs. The HRs of hospitalizations for seizure recurrence was similar.

**Conclusion:** This large nationwide, population-based study demonstrated late-onset PSE patients using VPA and new AEDs have better seizure control than PHT demonstrated by lower risks of ER visits and hospitalizations.

Pe-050-5

**Postoperative improvement of attention in temporal lobe epilepsy patients**

National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders  
 ○Keiko Usui, Kiyohito Terada, Naotaka Usui, Kazumi Matsuda, Takayasu Tottori, Tadahiro Mihara, Yushi Inoue

**【Objectives】** To examine the influence of temporal lobe epilepsy (TLE) on the ability of attention in adult patients, and to investigate the effects of surgery on the condition of attention.

**【Methods】** The subjects were 128 adult patients with TLE. The hemisphere of selective amygdalohippocampectomy (AHE) was decided based on presurgical evaluation that included WADA test, prolonged video-EEG monitoring, and imaging examination. Ability of attention was characterized using the Attention/Concentration Index (ACI) in Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R; Wechsler, 1987).

**【Results】** Seizure was well-controlled in more than 90% of the patients. Preoperative evaluation showed relatively low average ACI of 89 in the left AHE group whereas better average scores of 92 in the right AHE group. Postoperative ACIs were higher in both hemispheres. Improvement in the left AHE group was 7.0 (p<0.01) whereas that in the right AHE group was 3.8 (p<0.01).

**【Conclusion】** The results indicated mild impairment of the attention capability due to TLE. This study revealed that AHE not only controlled seizures but also improved the ability of attention for both AHE groups. The improvement was demonstrated to be a result of surgery because the same anti-epileptic drugs were administered before and after surgery. Although medically intractable TLE affects various cognitive functions, studies other than language and memory were insufficient. The influence of TLE and the improvement of attention are new findings concerning the characteristics of adult TLE patients and benefits of the selective AHE.

ポスター  
(日本語)

5月22日(金)



P-087-1

回旋性椎骨動脈閉塞の評価はアトラスループの動脈解離の検出と経過観察に有用である

<sup>1</sup>NTT東日本関東病院 脳卒中診療科, <sup>2</sup>日本医科大学 脳神経外科, <sup>3</sup>NTT東日本関東病院 脳神経外科  
○山岡由美子<sup>1</sup>, 市川靖充<sup>1</sup>, 森田明夫<sup>2</sup>, 川合謙介<sup>3</sup>

【目的】頭部回旋に伴う一過性の椎骨動脈閉塞はアトラスループ (V3部) で最も起こりやすく, これにより生じる血管圧迫の反復が椎骨動脈解離 (VAD) を引き起こす可能性が示唆されている。頭蓋内MRA (V4部の観察) と通常の頸動脈超音波検査 (V1-2部の観察) が正常である場合に, V3部の椎骨動脈解離の見落しが起こりえる。我々は, 通常の頸動脈超音波検査に頭部回旋を加える事が, V3部の椎骨動脈解離発見に役立つか検討した。

【方法】対象は, 後方循環系脳虚血症を発症した7例のVAD患者 (V4部2例, V3-4移行部1例, V3部3例, V1-2部1例), 7.5mHzのリニアプローブを用い, 頭部を被験血管の反対側に最大限回旋した時に, 第6-4頸椎レベルの椎骨動脈の拡張期血流が途絶するか (回旋性閉塞が生じるか) を, 急性期と慢性期に観察した。

【結果】V3部のVADを発症した3例の急性期の解離側椎骨動脈にのみ, 回旋性閉塞が観察された。

【結論】後方循環系脳虚血症で椎骨動脈解離が疑われる症例に対して, 通常の頸動脈超音波検査に頭部回旋を加える事は, V3部の解離の検出や慢性期のフォローを行う上で簡便で有用な検査法である。

P-087-2

脳梗塞患者における中大脳動脈と椎骨動脈での卵円孔開存検出の感度特異度の比較

東京慈恵会医科大学病院 神経内科  
○小松鉄平, 佐々木正之, 宮川晋治, 作田健一, 寺澤由佳, 平井利明, 三村秀毅, 河野 優, 豊田千純子, 井口保之

【目的】卵円孔開存(PFO)検索のため経頭蓋カラードップラー断層法(TC-CFI)を行うが, 中大脳動脈水平部(MCA)の評価は日本人では困難なことが多い。TC-CFIによるPFO検出に対して, 椎骨動脈(VA)評価がMCAの代用となるかを検討した。

【方法】本研究は後ろ向き研究である。2012年10月から2014年11月に当院神経内科に入院し, 経食道心エコー(TEE)を施行した脳梗塞患者を対象とした。全例にTC-CFIを用いてMCAとVAで右左シャントを検索した。右左シャント検索時間は造影剤注入5秒後にValsalva負荷(VM)を行い, 90秒間観察した。検索回数はMCAおよびVAでVMなしでそれぞれ1回, VMありでそれぞれ3回, 計8回実施した。TC-CFIで血流波形上にcontrast microembolic signalsを1つでも認めれば陽性とした。MCAとVA共に観察可能であった例のPFO検出の感度特異度を比較した。

【結果】72例(女性20名, 平均60歳)を対象とした。TEEでPFOを認めた症例は31例(43%)。TC-CFIで十分な血流を描出し評価出来た例はMCAで60例(83%), VAで66例(91%)。MCAとVA共に観察可能であった59例(82%)のPFO検出の感度特異度は同程度であった(感度: 29% vs 25%, 特異度: 90% vs 100%)。

【結論】TC-CFIでの血管評価はMCAよりVAでの観察が容易であり, PFO検出の感度特異度は, MCAとVAで同程度であるため, MCAで評価出来ない場合はVA評価で代用出来る。

P-087-3

rt-PA投与患者におけるASPECTとASPECT DWIの比較と頭蓋内出血の合併についての検討

北里大学病院 神経内科  
○柴小英弘, 金子淳太郎, 永井俊行, 久保敦子, 碓井 遼, 大沼広樹, 中村幹昭, 井島大輔, 北村英二, 増田 励, 飯塚高浩, 阿久津二夫, 西山和利

【背景】rt-PA (組織プラスミンノーゲン・アクティベーター) 投与前の画像検査で早期虚血症変化が広がるほど症候性頭蓋内出血の危険が増すとされ, 広範な早期虚血症変化を認める患者にはrt-PA療法は推奨されない。しかし「広範」の基準は明記されていない。最近発症早期のMRI撮影が普及し, ASPECT DWIも汎用されるが, ASPECTよりも点数が低くなる事が多く, 両者の使い分けについて不明点が多い。【目的】ASPECTとASPECT DWIの差についての検討に加え, ASPECT DWIと症候性頭蓋内出血との関連について検討する。【対象・方法】対象は2012年8月~2014年11月に, 当院でrt-PAを投与した脳梗塞患者のうち, 内頸動脈系の病巣で, 投与前にMRIが撮影されていた13例(男性8例 女性5例 平均年齢68歳, 年齢の中央値74歳)。診療録を用い, 後方視的に調査した。ASPECT, ASPECT DWIは脳卒中専門医が判定した。ASPECT DWIは, ASPECTとASPECT DWIを比較する際には白質を含まない10点満点で評価し, 病巣の範囲を評価する際には白質も考慮して11点満点で評価した。【結果】発症からrt-PA投与までの平均時間は2時間39分, 中央値は2時間50分であった。病型は10例が心原性脳塞栓症, 3例がアテローム血栓性脳梗塞であった。rt-PA投与前にCTとMRIいずれも撮影された症例は10例あり, ASPECTは平均値7.3点(中央値7.5点, 7点以下5例), ASPECT DWI (10点満点) は平均値5.4点(中央値5点, 7点以下8例)であった。ASPECT DWI (11点満点) の平均は6.5点(2~10点, 中央値7点)であった。rt-PA施行後の画像でのfollow up期間は平均15.7日(1日~44日, 中央値13日)であり, 無症候性頭蓋内出血は6例に認めたが, 症候性頭蓋内出血を呈した症例はいなかった。【結論】ASPECTに比べASPECT DWI(10点満点)は約1.9点低く, 脳梗塞の範囲がより広範と判断された。ASPECT DWIが7点以下の症例を含めrt-PA投与後に症候性頭蓋内出血を合併した患者はいなかった。

P-087-4

rt-PA静注症例におけるMRI-CASL画像の検討

<sup>1</sup>福井大学医学部附属病院 神経内科, <sup>2</sup>福井大学医学部 放射線科  
○林 浩嗣<sup>1</sup>, 北崎佑樹<sup>1</sup>, 山口智久<sup>1</sup>, 遠藤芳徳<sup>1</sup>, 岸谷 融<sup>1</sup>, 白藤法道<sup>1</sup>, 松永晶子<sup>1</sup>, 山村 修<sup>1</sup>, 山元龍哉<sup>2</sup>, 木村浩彦<sup>2</sup>, 濱野忠則<sup>1</sup>

【目的】Continuous arterial spin labeling (CASL) 画像は磁化ラベルした血流を内因性トレーサーとし, ラベル画像とコントラクション画像をサブトラクションして作成されるMRI灌流画像である。磁化ラベルした血流を内因性トレーサーとして利用し, 造影剤を用いずに灌流(局所脳血流)画像を作成でき, 通常のMRI撮影時に容易に追加可能である。我々の施設では, rt-PA静注療法症例を含めた脳血管障害症例についてCASL画像を撮像している。rt-PA静注療法前に閉塞血管を認めた症例について, 治療後の脳血流改善の有無について, CASL画像で評価できるか検討した。【方法】2012年8月から2014年11月までの期間で, 発症4.5時間以内にrt-PA静注療法による血栓溶解療法を施行した症例で頭部MRIの拡散強調画像(diffusion weighted image, DWI), FLAIR, MRA, CASL画像を撮像した連続15例(男性13名, 女性2名, 73.7±15.2歳)を対象とした。ただし, rt-PA静注療法前に施行した頭部MRIで新鮮梗塞巣はあるが閉塞血管を認めなかった症例, 体動でCASL画像が評価できない症例を除外した。rt-PA静注療法前と発症7日以内に頭部MRIはDWI, FLAIR, MRA, CASL画像を撮像した。また, 患者背景, 脳梗塞病型, 閉塞血管, 再開通の有無, 脳血流改善の有無などについて検討した。【結果】脳梗塞病型は, アテローム血栓性脳梗塞, 心原性脳塞栓症, その他の脳梗塞で, それぞれ7例, 5例, 3例であった。入院時NIHSSは11.1±6.3であった。15例中10例に再開通を認めた。再開通を認めた症例では10例ともCASL画像で脳血流改善を認めた。【結論】CASL画像は短時間で撮像でき, rt-PA治療前後の脳血流の評価に有用と考えられた。

P-087-5

Microbleedsを伴う急性期脳梗塞患者に対するrt-PA後の出血性合併症のリスク検討

岡山医療センター 神経内科  
○高橋義秋, 柚木太淳, 奈良井恒, 大森信彦, 真邊泰宏

【目的】Microbleeds(MBs)の有無と, rt-PA療法後の出血性合併症との関係は明確にされていない。今回, rt-PA療法を施行したMBsを伴う急性期脳梗塞患者の出血性合併症について評価した。

【方法】2007年9月から2014年3月までに当院でrt-PA静注療法を施行した急性期脳梗塞患者のうち, MRI T2\*強調画像を施行した82例(平均年齢75歳, 男性52例, 女性30例)を対象とした。MBsの有無で2群に分け, rt-PA後の出血性合併症の頻度を比較した。

【結果】MBsを認めたのは, 82例中26例(31.7%, 平均MBs数 2.2 ± 2.2)であった。症候性頭蓋内出血はMBs(+群)で26例中3例(11.5%, 平均MBs数 3.7 ± 2.3), MBs(-群)で56例中1例(1.8%)であった。MBs(+群)で症候性頭蓋内出血を来した3例のうち2例は, MBs数が5個以上であった。MBsの有無で, rt-PA療法後の出血性合併症は, 症候性, 無症候性ともに有意な差は認めなかった。

【結論】MBsの存在は, 症候性, 無症候性いずれにおいてもrt-PA療法後の出血のリスク増加と重要な関連は認めなかった。しかしMBs数で更に検討する事により, 今後, MRI T2\*強調画像でのMBsの評価が, rt-PA療法後の出血性合併症の予測に役立つ可能性が示唆された。

P-088-1

Predictors of reduced CVR as measured by SPECT in cerebral angiographic study

関西医科大学附属枚方病院 神経内科  
○國枝武伸, 三宅浩介, 岩崎優子, 飯田 慎, 井谷公美, 森勢 諭, 隠岐光彬, 柘植彩子, 中村正孝, 藤田賢吾, 和手麗香, 金子 鋭, 日下博文

**Purpose:** Although reduced cerebrovascular reactivity (CVR) is associated with cerebral hyperperfusion after carotid revascularization, little is known about the correlation between CVR and cerebral angiographic appearances though cerebral angiography is frequently performed before the procedure. The aim of this study was to determine significant predictors of reduced CVR in cerebral angiographic examination.

**Methods:** A retrospective analysis of 42 patients with unilateral severe carotid stenosis who underwent cerebral angiography and acetazolamide-challenged single-photon emission computed tomography (SPECT) of the brain were performed. Reduced CVR was defined as less than 30%, and severe reduced CVR was defined as less than 10%. Angiographic collateralization was classified into three types: circle of Willis (type 1), extracranial-intracranial (type 2), leptomeningeal (type3). The degree of stenosis at the origin of the internal carotid artery (ICA) was also calculated.

**Results:** Leptomeningeal collaterals were noted more frequently in patients with reduced CVR than in patients without reduced CVR (73% versus 16%, P=0.02). Logistic regression analysis demonstrated that leptomeningeal collaterals was the only significant independent predictor both of reduced CVR (OR, 13.867; 95% CI, 2.700-71.204) and severe reduced CVR (OR, 12.444; 95% CI, 1.227-126.179).

**Conclusion:** Since the presence of leptomeningeal collaterals in cerebral angiography is associated with reduced CVR in patients with unilateral ICA stenosis, the accurate evaluation of CVR using SPECT is recommended.

P-088-2

## 内頸動脈狭窄症例におけるSE法を用いたMRプラークイメージングの臨床的検討

横浜労災病院 神経内科

○松田俊一, 小玉 聡, 赤谷 律, 杉山雄亮, 中原淳夫, 北村美月, 中山貴博, 今福一郎

【目的】内頸動脈狭窄症例における血栓性イベントの発症リスクには狭窄の程度だけでなく、狭窄病変の性状も関連していると考えられている。狭窄病変の画像検査としてspin echo (SE) 法を用いたMRプラークイメージングは汎用性が高く、プラークの不安定成分である出血/脂質の識別能が高いと考えられており、その画像所見と血栓性イベント発症の関連について検討した。

【方法】当院でSE法を用いたMRプラークイメージング（脂肪抑制SE法T1強調画像：TR 600ms, TE 13ms, 脂肪抑制T2強調画像：TR 4500ms, TE 90ms）を施行した内頸動脈起始部狭窄症例34例（男性/女性：32/2例, 1.5T/3.0T：23/11例）を検討した。頸動脈プラーク内部の信号強度を胸鎖乳突筋の信号強度と比較し、T1/T2強調画像で高/等/低信号のいずれかに分類した。このMRプラークイメージング所見、危険因子である高血圧/脂質異常症/糖尿病の有無と血栓性イベント（脳梗塞/一過性脳虚血発作）発症の有無との関連を調べた。

【結果】血栓性イベントを発症した症候性患者は19例（脳梗塞12例, 一過性脳虚血発作7例）、無症候性患者は15例であった。両群（平均±標準偏差：症候性 vs 無症候性）の年齢（歳）（73.5±9.1 vs 70.9±4.1）、頸部血管超音波での狭窄率（area法：%）（81.9±12.5 vs 79.7±15.7）に有意差を認めなかった。症候性患者では、頸動脈プラークがT1強調画像で高信号を示す率が有意に高かった（ $p=0.001$ ；カイ2乗独立性の検定）。頸動脈プラークのT2強調画像で高信号、高血圧/脂質異常症/糖尿病の有無は、血栓性イベント発症と有意な関連を認めなかった。

【結論】内頸動脈狭窄症例における脂肪抑制SE法T1強調画像での高信号所見が、血栓性イベント発症の危険性予測に役立つ可能性がある。

P-088-3

## 中大脳動脈水平部高度狭窄を有するアテローム血栓性梗塞の頸動脈波形

<sup>1</sup>獨協医科大学病院 神経内科 脳卒中部門, <sup>2</sup>獨協医科大学 超音波センター, <sup>3</sup>獨協医科大学 神経内科

○西平崇人<sup>1</sup>, 竹川宏英<sup>1,2</sup>, 岩崎晶夫<sup>1</sup>, 岡村 穂<sup>1</sup>, 浅川洋平<sup>1</sup>, 鈴木圭輔<sup>3</sup>, 平田幸一<sup>3</sup>

【目的】内頸動脈(ICA)または中大脳動脈水平部(M1)の閉塞を来した心原性脳塞栓症では、病変側における総頸動脈の拡張末期血流速度(EDV)が低下することが知られている。また、ICA閉塞例において側副血行路が発達している例では、閉塞側のCCA-EDVがより一層低下することも報告されている。そこでM1の高度狭窄または閉塞を呈したアテローム血栓性梗塞における頸動脈のバルトド波形に変化があるか検討した。

【方法】アテローム血栓性梗塞23例を対象とし（平均年齢71.5歳, 男性5例）、MR angiographyで梗塞側のM1に高度狭窄または閉塞の有無を確認した。頸動脈エコー検査で、CCAおよびICAの最大収縮期血流速度(PSV)、EDV、平均血流速度(TAMV)を測定した。得られた血流速度からそれぞれ収縮期と拡張期血流速度比(S/D)を算出し、ICA S/D、CCA S/Dを求めた。また、TAMV比(ICAのTAMV/同側CCAのTAMV)、EDV比(ICAのEDV/同側CCAのEDV)およびPSV比(ICAのPSV/同側CCAのPSV)も算出した。狭窄群と非狭窄群に分類し、得られたパラメータの差についてマン・ホイットニーのU検定を行った。なお、本検討は当院倫理委員会の承認を得た。

【結果】M1に高度狭窄または閉塞を認めたのは8例であり、狭窄群8血管、非狭窄群38血管であった。狭窄群のICA S/D、CCA S/D、TAMV比、EDV比、PSV比はそれぞれ、2.98、4.55、0.991、1.23、0.730で、非狭窄群は2.66、4.45、1.16、1.35、0.925であり(中央値)、統計的に明らかな有意差は認めなかった。

【結論】心原性脳塞栓症との鑑別に苦慮するM1病変では、左右の頸動脈波形に差がないことが補助診断に有用となる可能性がある。

P-088-4

## 穿通枝梗塞と頭蓋内血管抵抗の関連についての検討

東京慈恵会医科大学病院 神経内科

○寺澤由佳, 佐々木正之, 小松純平, 宮川晋治, 作田健一, 平井利明, 三村秀敏, 河野 優, 豊田千穂子, 井口保之

【背景】穿通枝梗塞では梗塞巣の拡大に伴い神経症候の悪化を認める。現在まで病巣拡大や神経症候悪化と関連する因子について様々な報告があるが、一定の見解がない。

【目的】穿通枝梗塞患者において最終梗塞巣の大小に関与する因子を経頭蓋超音波検査所見を含め検討した。

【方法】本研究は後ろ向き研究である。2012年11月より2014年11月まで当院に急性期脳梗塞で入院した患者のうち、レント上穿通枝梗塞と診断した患者を対象とした。頭部MRIにて最終梗塞巣を計測し、1.5cm以上もしくは3スライス以上に及ぶLarge群(L群)とそれ以下のSmall群(S群)に分類し背景因子および経頭蓋超音波所見を比較検討した。

【結果】68例(平均年齢68歳, 男性44例)を対象とした。L群は17例(25%)、S群は51例(75%)であった。入院時NIHSSの中央値はL群で3、S群で2( $p=0.017$ )であり、入院後進行を認めたのはL群で41%、S群で8%( $p=0.004$ )であった。背景因子では両群間に差を認めず、全身の動脈硬化の評価としてのCAVI( $9.77 \pm 2.73$  vs  $9.85 \pm 1.18$ ,  $p=0.192$ )や頸動脈超音波maxIMT( $0.91 \pm 0.13$  vs  $0.98 \pm 0.29$ ,  $p=0.45$ )も両群間に差を認めなかった。経頭蓋超音波検査ではpulsatility index (PI)がL群で有意に高く( $1.03 \pm 0.22$  vs  $S群0.86 \pm 0.18$ ,  $p=0.019$ )、resistance index (RI)もL群で高い傾向を認めた(L群 $0.62 \pm 0.07$  vs  $S群0.57 \pm 0.07$ ,  $p=0.051$ )。

【結論】穿通枝梗塞で最終梗塞巣が大きい患者では経頭蓋超音波検査における頭蓋内血管抵抗が高い。

P-088-5

## The relation between CCA-IMT and Ao-IMT in elderly with cerebral infarction

<sup>1</sup>東京都健康長寿医療センター 神経内科, <sup>2</sup>東京都健康長寿医療センター 循環器内科, <sup>3</sup>東京都健康長寿医療センター 臨床検査科, <sup>4</sup>国立病院機構 東京病院 神経内科

○森本 悟<sup>1</sup>, 田中 旬<sup>2</sup>, 桜山千恵子<sup>3</sup>, 小宮 正<sup>4</sup>, 仁科裕史<sup>1</sup>, 原田和昌<sup>2</sup>, 金丸和富<sup>1</sup>

【Aim】The aim of our study was to estimate the relation between CCA-IMT (cervical carotid artery-intima media thickness) and Ao-IMT (aorta-intima media thickness), and the degree of atherosclerosis in elderly with cerebral infarction (CI) by using transesophageal echocardiogram (TEE) and carotid duplex ultrasonography (CDU).

【Methods】A series of 35 consecutive patients (mean age 77.8±7.0 years, gender 18 females) was diagnosed CI by neurological examinations and head MRI. All the patients underwent CDU and TEE to examine CCA-IMT and Ao-IMT. We defined hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia as the atherosclerotic risk factors.

【Results】CCA-IMT was significantly higher in male or having at least one of the atherosclerotic risk factors. Ao-IMT was significantly higher in male. Mean CCA-IMT was co-related weakly with max Ao-IMT ( $r^2=0.207$ ,  $p=0.0068$ ). Interestingly both CCA-IMT and Ao-IMT did not co-relate with age in elderly. If Max CCA-IMT is less than 1.1 mm, we may exclude mobile or ulcerative plaques on aorta (AUC 0.84, sensitivity 100%, specificity 67%).

【Conclusions】Our study revealed the relevance of atherosclerosis on cervical artery and aorta in elderly with CI. Although it is desirable to estimate the atherosclerotic conditions by both CDU and TEE, if impossible to use TEE, only CDU may be able to exclude severe atherosclerotic lesions on aorta as mobile or ulcerative plaques.

P-089-1

## 後拡張を行わない頸動脈ステント留置術(CAS)施行3ヶ月後のステント外径の変化の検討

湘南鎌倉総合病院 脳卒中診療科

○丹野雄平, 森 貴久, 岩田智則, 青柳慶憲, 笠倉至言, 吉岡和博

【目的】Carotid artery stenting(CAS)施行時に後拡張を行わなくても自己拡張的にステント外径が拡大しうるのであるかを後見的に明らかにする。【対象・方法】対象は、1)2012年1月～2014年8月の間に後拡張を行わずに待機的CASを受け、2)術後3ヶ月の血管造影を受けた患者。患者基本情報、CAS直後とCAS3ヶ月後(CAS3M)の側面像でのステント最小外径を計測し、ステント外径の変化とステントの種類との関連について解析した。【結果】対象は68例(71病変)(平均年齢74.8才, 女性11例)。使用したステントはClosed型53病変(Carotid Wallstent53病変)、Open型18病変(PRECISE 15病変, PROTEGE 3病変)、ステント最小外径の中央値はCAS直後で3.27mm (3.06-3.68；四分位範囲(IQR))、CAS3Mは3.99mm (3.58-4.3；IQR)と有意に拡張していた( $p<0.0001$ )。CAS直後のステント外径(中央値)はOpen型：3.59 mm, Closed型：3.22 mm ( $p<0.05$ )、CAS3Mのステント外径(中央値)はOpen型：4.05 mm, Closed型：3.86 mm ( $p<0.05$ )とどちらの時期もOpen型ステントの方が外径は大きかったが、3ヶ月後の拡張の程度(中央値の差)はOpen型：0.46 mm, Closed型:0.64 mmとClosed型の方が大きい傾向にあった。【結論】CAS施行時に後拡張を行わなくても3ヶ月後に約0.55mm拡張する。拡張の程度にステントによる違いはなかったが、Closed型の方が大きい傾向があった。3ヶ月時のステント外径はOpen型の方が大きかった。

P-089-2

## 当院の急性期脳梗塞に対する血管内治療-神経内科と放射線科のコラボレーション-

<sup>1</sup>熊本赤十字病院 神経内科, <sup>2</sup>熊本赤十字病院 放射線科, <sup>3</sup>熊本大学大学院 生命科学 研究部 神経内科学分野

○和田邦泰<sup>1</sup>, 菅原志志<sup>2</sup>, 松原崇一郎<sup>1</sup>, 平原智雄<sup>1</sup>, 寺崎修司<sup>1</sup>, 安東由喜雄<sup>3</sup>

【目的】本邦でrt-PA静注療法(IV-tPA)が認可され10年程が経ち、急性期脳梗塞の治療法として定着した。一方で、カテーテルを用いた機械的血栓回収(血管内治療)の技術の進歩も著しく、IV-tPAを補充する治療法として浸透しつつある。ただし、血管内治療は、「日本脳神経血管内治療学会専門医またはそれに準ずる経験を有する医師が施行」と規定されている。ところが、当県には専門医を育成できる施設は乏しく、脳血管内治療学会専門医は10人に満たず、当院には在職していない。そのような中で、当院では脳卒中専門の神経内科チームが主治医となり、IV t-PAをはじめとする内科治療、術前後管理を行い、血管内治療はIVR (Interventional Radiology) 専門の放射線科医と連携して行う体制を構築してきたので、その経験を報告する。【方法】2005年10月から2014年9月の間に、Cincinnati Prehospital Stroke Scaleで脳卒中が疑われ、発症から3時間(2012年9月以降は4.5時間)以内に来院した連続1598例(t-PAモード症例)を登録したデータベースを元に血管内治療を施行した患者を後ろ視的に調査した。【結果】期間中の脳血管内治療は、26例。臨床病型は心原性脳塞栓症が22例、塞栓源未確定の脳塞栓症が3例、アテローム血栓性脳梗塞が1例。IV t-PA後に血管内治療施行したのが15例、血管内治療単独が11例。2009年のウロキナーゼ動注に始まり、2010年からはMERCRI Retriever、更にはPenumbra, Solitaire, Trevoを導入して治療した。治療成績は、TICI grade 0が7例、1が1例、2aが2例、2bが8例、3aが8例、3bが8例。3ヶ月後のmRSは、0-1が7例、2-3が10例、4-5が8例、6が1例であった。【結論】脳血管内治療専門医不足を神経内科と放射線科の協力により補完出来る可能性を示した。

P-089-3

## 急性脳塞栓症に対する血栓除去術中の機械的血栓破砕術の役割

<sup>1</sup>京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科, <sup>2</sup>京都第一赤十字病院 救急科, <sup>3</sup>京都第一赤十字病院 脳神経外科, <sup>4</sup>国立循環器病研究センター 脳血管内科  
<sup>1</sup>今井啓輔<sup>1</sup>, 濱中正嗣<sup>1</sup>, 山田丈弘<sup>1</sup>, 山崎英一<sup>1</sup>, 山本敦史<sup>1</sup>, 傳和真<sup>1</sup>, 中村拓真<sup>1</sup>, 竹上徹郎<sup>2</sup>, 梅澤邦彦<sup>2</sup>, 池田栄人<sup>2</sup>, 徳田直輝<sup>4</sup>

【目的】急性脳塞栓症に対する血栓除去術中の機械的血栓破砕術の役割を明らかにする【方法】2010年11月から2014年11月までに当施設で血栓除去装置にて血栓捕捉回収術(PenumbraではRAT/ADAPT併用例のみ)を実施した急性脳塞栓症例中、再開通が得られた例(TICI2B3)を対象とした。対象を機器やガイドカテにて回収血栓を視認できなかった例(血栓破砕群:MCD群)と視認できた例(血栓除去群:MTB群)の二群に分類。両群で背景因子、治療内容、臨床経過を比較した【結果】血栓除去術58例で再開通を得たのは47例(81%)あり、MCD群12例、TBM群34例であった。平均年齢、術前平均NIHSS、閉塞部位(ICA-M1近位部-M1遠位部-M2-BA近位部-BA遠位部)、発症から手術までの平均時間は、MCD群/TMB群にて75/73歳、19/22分、0-15-40-2/14-8-5-5-1-1例、299/323分であり、MCD群でM1遠位部、M2、BA遠位部の3部位での閉塞例が多かった(3部位閉塞の合計:MCD群11例(92%), TMB群11例(32%))。使用機器(Merci-Penumbra-Solitair-TREVO)、線溶薬併用(IVtPA or IA-UK)、手術時間は、MCD群/TMB群にて2-8-2/0-9-14-9-2例、8(67%)/9(27%)、74/83分であり、MCD群で線溶薬併用が多かった。頭蓋内出血、症候性頭蓋内出血、3ヶ月後予後良好例(MRS0-2)は、MCD群/TMB群にて3/7、0/2、8(67%)/13(38%)であり、MCD群で予後良好例が多かった【結論】血栓除去術中の機械的血栓破砕術の役割は、M1遠位部、M2、BA遠位部の閉塞例において線溶薬併用時に大きく異なる。

P-089-4

## 経皮的脳血管形成術におけるステント留置不要例を予測するmodified Mori分類

<sup>1</sup>京都第一赤十字病院 急性期脳卒中センター 脳神経・脳卒中科, <sup>2</sup>東京新宿メディカルセンター 脳神経血管内治療科, <sup>3</sup>国立循環器病研究センター病院 脳血管内科, <sup>4</sup>京都第一赤十字病院 急性期脳卒中センター 救急科  
<sup>1</sup>濱中正嗣<sup>1</sup>, 今井啓輔<sup>1</sup>, 山田丈弘<sup>1</sup>, 山崎英一<sup>1</sup>, 傳和真<sup>1</sup>, 山本敦史<sup>1</sup>, 中村拓真<sup>1</sup>, 猪岡徹也<sup>1</sup>, 武澤秀理<sup>2</sup>, 徳田直輝<sup>3</sup>, 竹上徹郎<sup>4</sup>, 池田英人<sup>4</sup>

【目的】経皮的脳血管形成術(PTCBA)の術前評価として当施設ではMori分類を改訂したmodified Mori分類を用いている。MM分類では病変長、狭窄率、屈曲度、石灰化、偏在性に、PTCBA中にステント追加が必要となる可能性が低い形態をtypeA/B1、高い形態をtypeB2/Cとしている。今回、術前MM分類でPTCBA中のステント留置不要例を予測できているのかを明らかにする【方法】2006年4月から2014年11月までの当施設におけるPTCBA(ステント留置を含む)連続例を対象。対象を脳虚血発作の再発予防目的の待機的手術群(E群)、脳血徴候の改善目的の緊急手術群(R群)の二群に分類。各群において、術前MM分類typeA/B1例と術中ステント留置不要例の適合率を求めた【結果】PTCBA連続88例中、E群50例(男性35例;年齢中央値69歳)、R群38例(男性25例;年齢中央値75歳)であった。E群における術中ステント不要例は、typeA/B1の27例(70%)、B2/Cの23例(66%)であった。一方、R群における術中ステント不要例は、typeA/B1の5例(100%)、B2/Cの33例(84%)であった。R群ではステントを極力留置しない治療方針のため、術前typeA-B1例と術中ステント留置不要例の適合率はE群よりR群で高かった。【結論】MM分類でのtypeA/B1例では70%以上がPTCBA術中のステント留置は不要である。MM分類はPTCBAを安全に実施するためには有用である。

P-089-5

## 緊急血栓回収療法での閉塞部位別の治療成績

関西医科大学 神経内科  
 ○三宅浩介, 國枝武伸, 岩崎優子, 飯田 慎, 井谷公美, 森勢 諭, 柘植彩子, 中村正孝, 藤田賢吾, 金子 鋭, 日下博文

【背景と目的】血栓回収デバイスは、再開通率の向上と再開通時間の短縮が期待される。2011年より保険収載され、本邦でも血栓回収術がはじまった。ただし、デバイスの構造上、血管解剖が治療成績を左右することが知られている。そこで我々は、血栓回収療法の閉塞部位別(中大脳動脈と内頸動脈)の治療成績について自験例で検討を行った。【方法】対象症例は当院にデバイスが導入された2012年1月~2014年11月に血栓回収術を施行した超急性期脳梗塞例16例のうち中大脳動脈(MCA)閉塞および内頸動脈(ICA)閉塞をきたした15例。閉塞部位によりMCA群、ICA群にわけ、2群において再開通率、再開通時間(Puncture to Reperfusion time: P2R)、追加治療の必要性、予後、合併症について検討を行った。【結果】MCA群(すべてM1閉塞)11例、ICA群4例。用いたデバイスはMCA群/ICA群の順で、Merci retriever 3/1例、Penumbra system 7/3例、Solitaire FR 2/1例、TICI 2Bの再開通を得たのはMCA群で3例(27%)、ICA群は全例(100%)であった。(p=0.02)。P2Rの平均は、MCA群135分、ICA群66分であり、有意差は認めなかったが、ICA群が早い傾向にあった(p=0.33)。同一血管への追加治療は、MCA群で2例(17%)、ICA群で1例(25%)であった。mRS2以上の予後良好例はMCA群3例(27%)、ICA群2例(50%)であった(p=0.56)。症候性出血性変化は両群ともにみられず、無症候性脳出血はMCA群で3例、ICA群で2例認められた(p=0.56)。穿孔によるSAHがMCA群で2例見られた。【結論】血栓回収療法は、ICA閉塞例と比較して、手術時間が短く、再開通率も高くなる傾向にあった。出血性合併症の頻度には差は見られなかったものの、MCA群では手技による合併症がみられた。血栓回収療法はICA閉塞では完成度の高い手技と思われるが、MCA閉塞では再開通率・合併症とも十分な結果とは言えず、今後の工夫が必要であろう。

P-090-1

## 心原性塞栓症急性期血管再建術例における画像所見の検討

聖マリアンナ医科大学病院 東横病院 脳卒中科  
 ○高石 智, 徳浦大樹, 深野崇之, 萩原悠太, 吉江智秀, 宮下史生, 野越慎司, 高田達郎, 植田敏浩

【目的】2014年本邦でもstent retrieverを用いた血栓回収が認可され、従来使用されてきたデバイスに加え、急性期血管再建における治療法の選択肢が多様化している。本研究では心原性塞栓症に対しstent retrieverを用いた血栓回収術後を施行した症例における術後画像所見及び、その他のデバイスを用いた症例との比較検討を行った。

【方法】対象は2010年4月~2014年9月までに急性期血管再建術を施行した内頸動脈~中大脳動脈に塞栓子を認め、TICI2b以上の血流再開が得られた心原性脳塞栓症33症例。術後出血性梗塞の合併、血液脳関門の障害を示唆すると思われるCTでの脳実質への造影剤の漏出所見の有無について検討、加えてMRI所見の経時的変化について検討を行った。【結果】stent retrieverを用いた症例は5例(14.2%)、Merci1例、penumbra16例、局所線溶療法11例であった。rtPA静注療法は23例に施行した。術後出血性梗塞の合併は17例(51.5%)に認め、うちstent retriever使用2例(40%)、penumbra使用10例(62.5%)、Merci1例、局所線溶療法4例(36.3%)であった。術後、脳実質への造影剤漏出像は26例(78.8%)に認められ、うちstent retriever使用4例(80%)、penumbra使用13例(81.3%)、Merci0例、局所線溶療法9例(81.8%)に認められた。デバイス間での有意な差は認められなかった。Stent retriever症例のうち、1例では再開通後拡散強調像における高信号域の顕著拡大を認め、1例では高信号域の軽度減少が認められた。【結論】デバイスによる出血性梗塞、造影剤漏出像の出現頻度に有意な差は認められなかった。一方、血管再建に伴う過灌流障害や血液脳関門の破綻が影響したと思われる、顕著な拡散強調像での高信号拡大を認める症例を認めた。

P-090-2

## アルゴトロバン高用量療法で出血なく再開通した内頸動脈閉塞症の2例

岩手県立中部病院 神経内科  
 ○田村乾一, 名取達徳, 大和豊国, 石橋浩明

【背景】内頸動脈閉塞症はt-PA療法では治療無効例が多いことが常識となり、血管外科の技術を要する多くのスタッフと高度施設を必要とする血管内治療が挑戦する傾向になってきている。我々はアルゴトロバン高用量療法でトロンビンを完全に抑制すると発症から数日間に治療を開始しても出血なく血管が再開通し著明な効果があった脳塞栓症を含む脳梗塞の多数例を報告してきた。【目的】生体反応を利用した間接的t-PA療法とみられるアルゴトロバン高用量療法は理論的にトロンビンの関与する全ての血栓症に効果があると考えられ内頸動脈閉塞症にも適応するかどうかを検討すべきと考えた。【方法】内頸動脈閉塞症2例にアルゴトロバン高用量療法を行った。【結果】発症から7時間後と13時間後にアルゴトロバン高用量療法を施行し2例共出血なく血管が再開通し臨床効果も認められた。【結論】アルゴトロバン高用量療法は発症から10時間以上経過した内頸動脈閉塞症にも有効と考えられ、t-PA療法に勝ることは明らかで血管内治療をも上回る可能性が高いと考える。アルゴトロバン高用量療法最大の利点は出血なく血管が再開通することであり、2例共発症から治療開始までの時間短縮をはかり最適な治療量治療時間を検討すれば臨床効果がより向上し理想に近い治療法になると考えられ、今後症例を増やし検証を試みるべきと考える。

P-090-3

## 神経内科医による虚血性脳血管障害に対する急性期血管内治療の検討

東海大学 神経内科  
 ○大貫陽一, 植杉 剛, 水間敦士, 本間一成, 瀧澤俊也

背景・目的:我々は急性期虚血性脳血管障害に対して血管内治療を含めた治療を基本的に神経内科単科で行っており、rt-PA静注の認可前まではrt-PA 動注、Merciが認可されて以降はMerci、PENUMBRA、ステントリトリバー、必要に応じて緊急頸動脈ステント留置を施行している。2014年度にステントリトリバーが導入され、多彩なデバイスを適宜使用できる環境となったため、Merci導入以降に当科での急性期血管内治療施行症例の後方的解析から治療法の有効性について検討した。

方法:当院にMerciが導入された2011年以降に虚血性脳血管障害症例に対して急性期血管内治療を当科で行った21例を後方的に解析し、再開通や機能予後について検討した。

結果:デバイス別ではMerci単独が7件、PENUMBRA単独が6件、頸動脈ステントとPENUMBRAの併用が2件、TREVO、Solitaire単独は1件ずつ、TREVOとPENUMBRA併用が1件、MerciとPENUMBRAの併用が1件、バルーンPTAが1件、バルーンガイディングカテーテルからの吸引が1件であった。再開通に関してはTICI分類IIa以上が14/21例、Merci単独では4/7例、PENUMBRA単独では3/6例、デバイスの併用例では2/4例と再開通を示したが、明確な差はなかった。rt-PA静注の併用は9/21例でTICI分類IIa以上は6/9例でrt-PA併用では8/12例と有意差はなかった。

考察:今回の検討ではMerciとPENUMBRAの使用例の検討が主となったが、デバイスの単独使用では再開通率に差はなかった。経時的にみるとMerciはLearning curveの立ち上がりが遅い傾向があり、PENUMBRAはその傾向は少なく、症例数は少ないもののステントリトリバーではその傾向はない可能性があった。結論:神経内科単科(単独術者)による虚血性脳血管障害患者に対する急性期血管内治療を再開通の観点から検討した。これまでデバイスとrt-PA静注併用の有無では明確な差はなかったが、今後ステントリトリバーによる再開通率と機能予後の改善が期待される。

P-090-4

## 当院における緊急血栓回収療法の治療成績の変化

関西医科大学 神経内科

○岩崎優子, 三宅浩介, 國枝武伸, 飯田 慎, 井谷公美, 森勢 諭, 植穂彩子, 中村正孝, 藤田賢吾, 金子 鋭, 日下博文

【目的】2011年にMerci Retrieverが保険収載され本邦でも血栓回収術がはじまった。現在までに4つの血栓回収デバイスを用いることができるようになり治療戦略の選択肢が増えたことに加え、ADAPT techniqueなど手技の面においても向上を認める。これら3年間での変化は、血栓回収術の治療成績にどのような影響を与えたか、自験例から考察した。【方法・対象】当院にデバイスが導入された2012年1月以降に血栓回収術を施行した16例。ADAPT technique導入前を前期、導入後を後期とし治療成績を比較した。前期7例、後期9例。患者背景として、年齢は前期65±18歳・後期73±5.9歳、男性は前期3例・後期8例。病型は前期に心原性脳塞栓症6例、NBTE1例、後期に心原性脳塞栓症8例、アテローム血栓性脳梗塞1例。閉塞部位は前期ICA1例・MCA6例、後期ICA3例・MCA5例・BA1例。NIHSS前期17点・後期21点(中央値)。用いたデバイスは、Merci Retriever前期4例・後期0例、Penumbra system前期3例・後期8例、Solitaire FR前期0例・後期4例。【結果】発症から穿刺までの時間は、前期288分・後期168分。TICI2B以上の再開通率は前期43%(3/7)・後期55%(5/9)であり、穿刺から再開通までの時間は前期143分・後期85分(p=0.04)であった。mRS2以上の予後良好例は前期1例(14%)、後期5例(55%)であった。【考察】当院で血栓回収術が始まって以降、主とする血栓回収デバイスの変更と術者の習熟、ADAPT techniqueの導入など手技の向上があった。その結果、手技時間が約60分も短縮し再開通率が向上するという治療成績の変化を認めた。これらは患者の予後向上に寄与していると考えられる。

P-091-1

## 悪性腫瘍による急性期多発性脳塞栓症診断のポイント：D-dimerの有用性

藤田保健衛生大学医学部 脳神経内科学教室

○伊藤信二, 村手健一郎, 福井隆男, 廣田政古, 引地智加, 石川等真, 島さゆり, 水谷泰彰, 植田晃広, 木澤真努香, 朝倉邦彦, 武藤多津郎

【目的】急性期多発性脳塞栓症は成因として心房細動(Af)以外の基礎疾患、即ち悪性腫瘍や静脈血栓症などを有することが多い。成因の鑑別にD-dimerが有用であるが、基礎疾患別のcut-off値やその後の変化はよく知られていない。D-dimer値を多数例で検討した。【方法】stroke care unitに入院した脳梗塞841例のうち、MRI拡散強調画像で急性期多発性脳梗塞を認め、かつ脳動脈主幹部狭窄病変を有しない81例(男性46例、女性35例、年齢72.8±12.5歳)について病態を解析した。1)基礎疾患、2)梗塞巣の分布(左/右内頸動脈/椎骨-脳底動脈の3領域に分類)、3)最大病巣の大きさ(微小:5mm未満、小:5mm以上15mm未満、中:15mm以上1/3脳葉未満、大:1/3脳葉以上)、4)D-dimer。【結果】1)基礎疾患はAf36例(44%)、悪性腫瘍19例(24%)、慢性心不全12例(15%)、下肢静脈血栓症4例、その他10例。2)梗塞巣の分布は、複数血管領域47例(58%)、単一血管領域34例(42%)。3)最大病巣の大きさは、微小23例(28%)、小29例(36%)、中以上29例(36%)。4)D-dimer( $\mu\text{g/ml}$ )はA単独例では $1.43 \pm 0.17$ だが、悪性腫瘍例では $8.91 \pm 2.45$ と高値で有意差(p<0.001)を認め、両者を鑑別するcut-off値は2.00(感度79.0%、特異度77.8%)であった。抗凝固療法により悪性腫瘍以外の基礎疾患を有する例ではD-dimerは有意に低下したが、悪性腫瘍例では上昇を認めた。【結論】急性期多発性脳塞栓症において、D-dimer $2.0 \mu\text{g/ml}$ 以上は心房細動以外の基礎疾患を示唆する有力な根拠となり、特に悪性腫瘍例においては抗凝固療法施行後も上昇し、他の基礎疾患との鑑別上重要な所見と考えられた。

P-091-2

## 悪性腫瘍を合併した多発性脳梗塞患者の臨床的特徴の検討

1新発田病院 神経内科, 2新発田病院 脳神経外科, 3新発田病院 血液内科

○小池佑佳<sup>1</sup>, 福高隆男<sup>1</sup>, 佐野正和<sup>2</sup>, 山下慎也<sup>2</sup>, 相場豊隆<sup>2</sup>, 関 義信<sup>3</sup>, 牧野邦吉<sup>1</sup>

【目的】悪性腫瘍患者において、血液凝固の異常を伴った多発性脳梗塞を合併した場合、Trousseau症候群の一つとされるが、明確な診断基準はない。当院において、悪性腫瘍を合併した多発性脳梗塞患者の臨床経過を検討し、臨床的特徴及び画像所見、血液検査所見の特徴を明らかにする。

【方法】2009年から2014年にかけて当院の神経内科及び脳神経外科で診療された、悪性腫瘍合併の脳梗塞患者のうち、頭部画像上、異なる血管領域に複数の梗塞巣を認めた26例(平均年齢は74.2±9.4歳、男性14例、女性12例)を対象に、臨床的特徴、画像所見及び血液検査所見を後方視的に比較・検討した。

【結果】全26例中、悪性腫瘍が先行した症例が20例。脳梗塞を契機に悪性腫瘍が発見された症例が6例であった。腫瘍は肺癌8例、胃癌6例、大腸癌5例、胆管細胞癌2例と消化器系腫瘍が多かった。26例中17例が当院で死亡したが、その内11例が脳梗塞発症から4週以内の死亡であった。梗塞部位は皮質及び皮質下の両者に病変を認めた症例が26例中23例であった。血液中のFDP値、D-Dimer値、トロンピン・アンチトロンピン複合体値、プラスミン・a2プラスミンインヒビター複合体値を測定した患者では、各々19/26例、25/25例、8/8例、7/7例で基準値より高値であった。発症4週以内の死亡例とそれ以外の症例に関して比較すると、前者の方がFDP値、D-Dimer値ともより高値を示す傾向があった。

【結論】今回検討した、悪性腫瘍合併の多発性脳梗塞症例の多くは、血液凝固の亢進が関与した、いわゆるTrousseau症候群と考えられた。Trousseau症候群を発症した場合は、生命予後不良であることが多いが、FDP、D-Dimer等の血液凝固マーカーは病勢を反映し、予後と関連すると考える。

P-091-3

## 急性期脳梗塞において新規に悪性腫瘍を診断された症例の特徴について

1岡山赤十字病院 脳卒中科, 2崎崎医科大学 脳卒中医学

○山下 陸<sup>1</sup>, 岩永 健<sup>1</sup>, 八木田佳樹<sup>2</sup>

【目的】担瘤患者に合併する脳梗塞の原因として、非感染性血栓性心内膜炎(nonbacterial thrombotic endocarditis: NBTE)が挙げられるが、実臨床の場面で心臓弁に疣贅を確認できることはそれほど多くない。急性期脳梗塞患者のうち新規に悪性腫瘍を診断された症例について、その経血道心エコー所見および臨床的特徴を検討した。

【方法】2012年10月から2014年8月までの期間に急性期脳梗塞で岡山赤十字病院に入院され、経血道心エコー検査を行った患者94例(年齢69±10歳、男性66例)のうち、悪性腫瘍の既往のある例を除外し84例について検討を行った。

【結果】84例のうち6例が新たに悪性腫瘍と診断された。新規悪性腫瘍診断群6例(年齢70±18歳、男性3例)と対照群78例(年齢70±9歳、男性58例)に分けて検討を行った。両群の年齢・性別、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、心房細動、喫煙の有無、入院時のD-DimerやBNPでは有意差を認めなかった。新規悪性腫瘍診断群では対照群に比し、貧血(Hb $\leq 120\text{mg/ml}$ )の合併が有意に多く(新規発見群3例(50%)、対照群3例(3.8%); p<0.0001)、ラクナ梗塞は認めなかった(p=0.083)。経血道心エコー検査の所見としては、心臓弁に疣贅を認めた症例はなく、大動脈複合粥腫や可動性プラークの有無については両群で有意差を認めなかった。経過中の再発は新規悪性腫瘍診断群で対照群に比し有意に多かった(新規発見群、2例(33%)、対象群5例(6%); p<0.022)。

【結論】急性期脳梗塞で加療中に新規に悪性腫瘍と診断された症例において心臓弁に疣贅を認めることはまれであると考えられる。一方で貧血の合併例では悪性腫瘍の存在を念頭に置く必要があると考えられる。更に担瘤患者は発症早期の再発率が高く、慎重な観察が重要である。

P-091-4

## 当院における腫瘍関連性脳梗塞の検討

豊田厚生病院 神経内科

○宇佐美恵子, 山本真理, 富田 稔, 服部直樹

【目的】悪性腫瘍により神経症状を生じる傍腫瘍性症候群の1つにTrousseau症候群があり、我々の施設より多数例の報告を行なった。その後の症例の蓄積により、長期のフォローアップや良性腫瘍などの観点を含め詳細な検討をおこなった。

【方法】2009年3月~2014年12月までに当院に入院した脳梗塞連続1610例(男性950例、女性660例、平均年齢74.2歳)の中から腫瘍に関連した脳梗塞を抽出し、1)臨床所見:発症年齢、男女比、発症様式、運動機能、悪性腫瘍の発症時期、発症部位、病理、2)頭部MRI検査:病型、発症部位、3)血液所見(4)リスクファクター、5)予後について各々後方視的検討を行なった。

【結果】

- 1)腫瘍関連性脳梗塞は95例であり、全脳梗塞の5.9%で認められた。
  - 2)男女比では男性68例、女性27例であった。
  - 3)腫瘍関連性脳梗塞の平均年齢は73.4歳であり、全脳梗塞に比べ有意差はなかった。
  - 4)腫瘍の種類では、悪性腫瘍では、血液疾患では、良性腫瘍ではであった。
  - 5)発症様式では脳梗塞発症前に腫瘍の診断がしていたものが42例、入院加療中に腫瘍を認めた症例が21例、慢性期に発症した例が32例であった。
  - 6)血液検査所見ではDダイマーの有意な上昇を認めた。
  - 7)脳梗塞発症部位ではMCA領域に多かった。
  - 8)病型では塞栓性71例、アテローム血栓性14例、ラクナ梗塞性10例であった。
  - 9)リスクファクターは少なかった。
  - 9)予後は脳梗塞発症発症後3ヶ月で45例が死亡しており、腫瘍の診断がなされていた症例が優位に多かった。
- 【考察】腫瘍に関連する脳梗塞は全脳梗塞の5.9%で認められ、そのうち44.2%が先行し、回復期に腫瘍を認めた症例が55.8%であった。従来の報告と同様、生命予後は決して良くはないが、リスクファクターが少ない脳梗塞患者をみた場合、腫瘍関連性脳梗塞を念頭に置く必要がある。腫瘍に対する早期治療介入が予後に有効であるかは今後多数例での検討が必要であると考える。

P-092-1

## 頭部放射線照射後のsmall vessel diseaseの検討

1国立病院機構熊本医療センター, 2熊本大学大学院生命科学部神経内科学分野

○三浦正智<sup>1</sup>, 中島 誠<sup>2</sup>, 賀来泰之<sup>3</sup>, 河野隆幸<sup>3</sup>, 渡邊聖樹<sup>2</sup>, 倉津純一<sup>3</sup>, 安東由喜雄<sup>2</sup>

【背景】頭頸部放射線照射による脳血管障害として主幹動脈狭窄症が知られているが、近年、ラクナ梗塞やcerebral microbleeds (MBs)などのsmall vessel diseaseも注目されている。今回我々は、脳腫瘍(胚細胞腫瘍)に対して放射線照射を受けた患者において、頭部MRI上のsmall vessel diseaseおよび脳血管イベントの頻度を後方視的に調査した。【方法】1980年から2000年までの期間に、胚細胞腫瘍に対する全脳または局所放射線照射を受けた長期生存例で、経時的に頭部MRIで評価されている患者のうち、TIWI, T2WI, FLAIR, T2\*WIによって撮像された症例を対象とした。診療録と画像データを用いて、small vessel diseaseとしてラクナ梗塞(症候性/無症候性)、MBs、白質病変を評価し、さらに虚血性および出血性脳卒中の頻度を調べた。【結果】放射線照射を受けた患者102例中、12例(男性8例、年齢34±12歳)が対象となった。フォローアップ期間は19.8±9.7年、放射線照射量は52.3±8.5 Gy(全脳照射:9例)であった。12例中、MBsは11例に認められ、平均19.7(範囲0-47)個、ラクナ梗塞(症候性/無症候性)は8例に認められ、平均2.3(0-9)個であった。5例が症候性脳卒中(ラクナ梗塞4例、被殻出血1例)を発症し、うち3例が高血圧を有していたが、脳卒中非発症例はいずれも高血圧を有していなかった。【結論】脳腫瘍(胚細胞腫瘍)に対する頭部放射線照射後には、small vessel diseaseの評価が必要であり、脳卒中予防のためには血圧管理が重要である。

P-092-2

## A rating system for assessing severity from brain MRI findings for CARASIL

<sup>1</sup>新潟大学脳研究所神経内科学分野, <sup>2</sup>新潟大学 医学部 保健学科, <sup>3</sup>亀田メディカルセンター 神経内科, <sup>4</sup>慶応大学 神経内科, <sup>5</sup>鹿島労災病院 脳神経内科, <sup>6</sup>太田熱海病院 神経内科, <sup>7</sup>飯田市立病院 神経内科, <sup>8</sup>春日井市民病院 神経内科, <sup>9</sup>長岡西病院 神経内科, <sup>10</sup>新潟大学 脳研究所 分子神経疾患資源解析学分野  
○関根有美<sup>1</sup>, 野崎洋明<sup>2</sup>, 福武敏夫<sup>3</sup>, 西本祥仁<sup>4</sup>, 下江 豊<sup>5</sup>, 白田明子<sup>6</sup>, 柳川宗平<sup>7</sup>, 平山幹生<sup>8</sup>, 田村正人<sup>9</sup>, 西澤正豊<sup>1</sup>, 小野寺理<sup>10</sup>

## Objective:

Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL), a hereditary form of cerebral small vessel disease, is characterized by early adult-onset dementia, accompanied by spondylosis deformans and alopecia. Hypertensive lesions on T2-weighted MR images of the white matter and the basal ganglia have been reported as characteristic findings in CARASIL. However, the quantitative evaluation for these findings has not been established. The objective of this study is to prepare a semi-quantitative rating system for MRI findings throughout the course of CARASIL patients.

## Design/Methods:

We developed a rating scale to evaluate abnormal hyperintensities on brain MR images by modifying the Scheiters rating scale. We focused on white matter and infratentorial hyperintensities and added items for evaluating brain atrophy. Seven CARASIL patients carrying *HTRA1* mutations, representing 6 Japanese families, were enrolled in this study. The findings from 18 brain MR images of 7 patients were reviewed using the scale by two neurologists in a blinded fashion.

## Results:

The intraclass correlation coefficient was 0.89 (95% CI 0.73-0.96). Positive correlations were found between disease duration and total score ( $r = 0.955, p < 0.001$ ), signal score ( $r = 0.963, p < 0.001$ ), and atrophy score ( $r = 0.818, p < 0.05$ ) in the last follow-up MR images of each patient.

## Conclusions:

We establish a rating system for assessing severity from brain MRI findings for CARASIL.

P-092-3

## The pattern and the influencing factors of progression of MRI changes in CARASIL

<sup>1</sup>新潟大学, <sup>2</sup>亀田メディカルセンター, <sup>3</sup>慶應義塾大学, <sup>4</sup>鹿島労災病院, <sup>5</sup>太田熱海病院, <sup>6</sup>飯田市立病院, <sup>7</sup>春日井市民病院, <sup>8</sup>長岡西病院  
○野崎洋明<sup>1</sup>, 関根有美<sup>1</sup>, 福武敏夫<sup>2</sup>, 西本祥仁<sup>3</sup>, 下江 豊<sup>4</sup>, 白田明子<sup>5</sup>, 柳川宗平<sup>6</sup>, 平山幹生<sup>7</sup>, 田村正人<sup>8</sup>, 西澤正豊<sup>1</sup>, 小野寺理<sup>1</sup>

## Objective:

Hypertensive lesions on T2-weighted MR images of the white matter and the basal ganglia have been reported as characteristic findings in CARASIL. However, the patterns of progression of MRI abnormalities, and the factors influencing the progression in CARASIL have not been evaluated. The objectives of this study are to clarify these issues.

## Design/Methods:

We applied a modified rating scale for 18 MR images from 7 CARASIL patients. To investigate the progression of abnormal hyperintensities and atrophy, we divided the images into 3 stages based on scores by the rating scale (early stage: <25, middle stage: 25 and <35, late stage: 35, figure 3). To investigate the factors that influence the progression seen from MRI findings, we performed a stepwise linear regression analysis.

## Results:

White matter hyperintensity was predominant in frontal lobe in the early stage. In middle stage, the hypertensive lesions became evident in the putamen, thalamus, internal capsule, and midbrain. In the late stage, infratentorial hyperintensities were evident. The atrophy advanced, followed by white matter lesion progression. A stepwise linear regression analysis for total score indicated that scores were positively influenced by the time since the onset of dementia, but negatively influenced by an *Arg370* genotype.

## Conclusions:

The atrophy becomes evident, followed by white matter lesion progression. MRI abnormalities are positively influenced by the disease duration, but negatively influenced by an *Arg370* genotype.

P-092-4

## CADASILとCADASIL類縁疾患の臨床像, 家族歴, 画像所見の比較

熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野  
○植田明彦, 永利聡仁, 植田光晴, 中島 誠, 渡邊聖樹, 安東由喜雄

【目的】CADASILは、臨床像、家族歴、画像所見などの臨床所見により総合的に診断されるが、CADASIL例とCADASILに類似した臨床所見を認める疾患との鑑別が容易ではない。本検討では、皮膚生検および遺伝子検査で診断が確定したCADASILの発端者（CADASIL群）と臨床情報からCADASILが疑われたものの皮膚生検でCADASILが否定された発端者（CADASIL類縁疾患群）の臨床所見を比較し、両者の鑑別点を明らかにすることを目的とした。

【方法】1998年から2014年の間に当院で皮膚生検もしくは遺伝子検査を行ったCADASIL群46例（51.7 ± 9.3歳、男性24例）とCADASIL類縁疾患群33例（54.2 ± 10歳、男性24例）を対象とし、両者の臨床所見を比較した。

【結果】CADASIL群とCADASIL類縁疾患群で脳梗塞の有病率（70% vs 48%）および発症年齢（49.4 ± 9.6歳 vs 48.9 ± 7.5歳）、側脳室周囲白質病変の程度PVH grade III以上（50% vs 70%）に差を認めなかった。片頭痛の有病率（35% vs 9%,  $p = 0.008$ ）、60歳未満発症の脳梗塞の家族歴（50% vs 15%,  $p = 0.0014$ )はCADASIL群に有意に多かった。また、頭部MRIにおける側頭極白質病変はCADASIL群に陽性率が高かった（73% vs 19%,  $p = 0.001$ ）。

【結語】片頭痛、60歳未満の脳梗塞の家族歴、側頭極白質病変がCADASIL群に特異性が高く、若年発症の脳梗塞で広範な白質病変を認める症例において、これらの臨床所見がCADASILとCADASIL類縁疾患との鑑別点と考えられた。

P-092-5

## Laser MicrodissectionとLC-MS/MSを組み合わせたCADASILの血管構成成分解析

熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野  
○永利聡仁, 植田明彦, 植田光晴, 井上泰輝, 田崎雅義, 安東由喜雄

【目的】Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)はNOTCH3遺伝子変異によって起る脳小血管病であり、血管平滑筋細胞基底膜周囲には電子顕微鏡でgranular osmiophilic material (GOM)が凝集物として沈着する。本凝集物の主要成分としてはNOTCH3蛋白の細胞外ドメインが考えられているが、病態形成には他の共存蛋白質が重要な役割を担っている可能性もあり、近年注目されている。本研究の目的はCADASIL患者組織から血管壁に存在する蛋白分子を解析し、病態との関連を明らかにすることである。

【方法】CADASIL患者2例（いずれも62歳男性、R133C, R49C）の剖検脳組織からLaser Microdissectionで血管壁の組織を採取し、LC-MS/MSを用いて構成成分の解析を行った。また対照群として他の疾患で死亡した5症例の剖検脳組織を用い、検出蛋白質の比較を行うとともに、候補蛋白質の免疫組織学的解析を行った。

【結果】CADASIL患者の剖検脳血管からNOTCH3蛋白を含む約200種類の蛋白質が検出された。対照群と比較してペリオオステチンなどの複数の蛋白質が増加しており、本蛋白質の免疫組織化学染色においても血管壁での存在が確認された。

【結論】CADASILの血管組織から、病態関連と考えられる複数の蛋白質が検出された。これらの蛋白質の病態に対する役割についても検討中である。

P-093-1

## 超急性期脳主幹動脈閉塞における無侵襲混合血酸素飽和度監視システムの検討

昭和大学江東豊洲病院 脳神経内科  
○大中外洋平, 渡辺大士, 山岸慶子, 藤田和久, 栗城綾子, 神谷雄己

【目的】無侵襲混合血酸素飽和度監視システムは、近赤外線分光法を用いて組織酸素飽和度( $rSO_2$ )をモニタリングすることにより、局所の灌流状態や代謝を評価することが可能である。脳血管領域では臨床的に頸動脈内膜剥離術や頸動脈ステント留置術などに利用されており、装着するのに手間がいらず、非常に簡便であるのが特徴の一つである。前方循環脳主幹動脈閉塞超急性期患者においては、病側の $rSO_2$ が低下していることが予測される。今回我々は、脳卒中超急性期患者において、無侵襲混合血酸素飽和度監視システムにより前方循環脳主幹動脈閉塞が検出可能であるかを検討した。【方法】2014年5月から2014年11月までに当院に搬送された発症24時間以内の脳卒中対応患者で、搬送直後に $rSO_2$ を計測した29例を対象とした。脳 $rSO_2$ のモニタリングはコヴィディオエンシスのINVOS™ 5100Cを用い、両側前額部2チャンネルで行った。平均5分間のモニタリングを施行し、症例毎にチャンネル毎の中央値を算出した。前方循環脳主幹動脈閉塞（内頸動脈閉塞もしくは中大脳動脈M1閉塞）、脳主幹動脈閉塞以外の前方循環脳梗塞、被殻・視床出血の3群を抽出し、健側に対する病側脳 $rSO_2$ の低下数値を比較検討した。【結果】29例中、①前方循環脳主幹動脈閉塞3例、②脳主幹動脈閉塞以外の前方循環脳梗塞12例、③被殻・視床出血6例を診断した。健側に対する病側脳 $rSO_2$ の低下は平均で、①3.3%(0~6%)、②1.13%(11~17%)、③0.08%(5~8%)であった。【結論】症例数が少なく有意差のある解析は得られていないが、前方循環脳主幹動脈閉塞で健側に対する病側脳 $rSO_2$ は低下している傾向がみられた。しかし、症例毎の値のばらつきが大きく、個々の症例で詳細な検討が必要であると考えられた。今後継続して症例を積み重ねると同時に、症例毎にもさらなる検討を行っていく予定である。

P-093-2

## 脳梗塞/TIA例において耐糖能異常を効率よく診断するためのOGTT施行基準の検討

広南病院 脳血管内科  
○矢澤由加子, 板橋 亮, 川田健太, 古井英介

【背景】糖尿病の合併のない脳梗塞例において耐糖能異常の合併は少なくなく、耐糖能異常が脳梗塞のリスクであると報告されている。しかしながら、脳梗塞全例に経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）を施行し耐糖能異常を診断することは困難である。【目的】糖尿病合併のない脳梗塞/TIA例において耐糖能異常合併を効率よく診断するため、患者背景をもとにしたOGTT施行基準を検討する。【方法】対象は2008年2月から2011年1月に入院した脳梗塞/TIAのうち、糖尿病の既往がなく、入院時HbA1c < 6.2%（NGSP）で発症から3ヶ月後のmRS ≤ 3が見込まれた連続481例。急性期脳梗塞治療終了後に75gOGTTを施行した。耐糖能異常の有無により2群にわけて患者背景を比較し、2群間で差があったパラメーター数によりスコア化し、各スコアにおける耐糖能異常の頻度を算出した。【結果】481例中、耐糖能異常群は280例、正常群は201例だった。単変量解析で2群間に有意差があったパラメーターは高血圧（ $p = 0.0011$ ）、糖尿病家族歴（ $p = 0.0399$ ）、HbA1c（ $p = 0.0008$ ）、BMI（ $p = 0.0339$ ）であった。ROC解析によりカットオフ値をHbA1c 5.9%、BMI 24.0と算出した。前述の4因子に年齢、性別を加えた多変量解析でも高血圧、糖尿病家族歴、HbA1c ≥ 5.9%、BMI ≥ 24.0が独立して耐糖能異常と関連した。これら4因子に各1点を配分しスコア化すると、耐糖能異常がある割合は0点が40%、1点が50%、2点が60%、3点が71%、4点が80%であった。【結論】糖尿病合併のない脳梗塞/TIA例において、高血圧、糖尿病家族歴、HbA1c ≥ 5.9%、BMI ≥ 24.0の4因子を満たす症例では積極的にOGTTを施行すべきである。

P-093-3

血流下血栓形成能解析システム (T-TAS) による血小板増多を伴う脳梗塞の血栓形成能評価

1鹿児島医療センター 脳血管内科, 2鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 システム血栓制御学(メディボリス連携医学), 3鹿児島大学大学院医歯学総合研究科血管代謝病態解析学
○山下ひとみ1, 中島隆宏1, 伊藤隆史2, 濱田祐樹1, 大山徹也1, 脇田政之1, 永里朋香2, 橋口照人3, 丸山征郎2, 松岡秀樹1

【背景】血小板増多症には12.39%に血栓症が合併しその治療にアスピリン, 化学療法が用いられるが, その病態や治療効果の客観的評価方法は少ない。マイクロチップ式血流下血栓形成能解析システム (T-TAS: Total Thrombus-formation Analysis System) は血流下で血栓が形成される過程を定量的に解析するシステムであり, 生体内での血栓形成過程に近い条件下での評価が可能である。【目的】T-TASを用いて血小板増多を伴う脳梗塞患者の血栓形成能や薬効を評価する。【方法】血小板増多を伴う脳梗塞3例の抗血小板薬内服下における血栓形成能をT-TASで評価した。【結果】症例1は70歳女性, 10年前に真性多血症と診断された。血小板数上昇中に脳梗塞を発生しアスピリン, 化学療法で治療された。第20病日(血小板203万/μL), 第71病日(血小板82.1万/μL)の2回T-TAS測定した。血小板機能評価に特化したT-TAS (PL) では閉塞なかった(アスピリン内服下では健常人も閉塞しない)が, 血小板と凝固因子の総合的血栓形成 (AR) で閉塞時間 (T80) が高ずり4分49秒と健常人 (高ずり8分10秒±1分35秒) と比し短縮した。症例2: 60歳男性。脳梗塞発生時に血小板増多を指摘されアスピリン内服中。発症4か月後(血小板77.4万/μL)でT-TAS測定。PLで閉塞がみられ, AR (低ずり7分18秒, 高ずり6分13秒) では健常人より早く閉塞した。症例3: 79歳男性。再発性脳梗塞でクロピドグレル内服中。最終発症より2か月後(血小板60.6万/μL)でT-TAS測定した。PL, ARともに早期閉塞がみられた。アスピリンに変更後再検(3か月後, 血小板67.1万/μL)したが著変なかった。【まとめ】血小板増多を伴う脳梗塞症例の血栓形成能をT-TASで評価した。血小板凝集能が抑制されながらも血栓形成能は亢進している症例や, 血小板凝集能, 血栓形成能ともに亢進した症例が存在した。血小板増多症の病態や治療効果の判定に有用である可能性があると考えた。

P-093-4

主幹脳動脈および頸動脈病変でのHMGB1蛋白の局在意義-続報-

1東京医科歯科大学病院 高齢診療科, 2東京都医学総合研究所 脳病理形態
○馬原孝彦1, 内原俊記2, 廣瀬大輔2, 深澤雷太1, 平尾健太郎1, 清水聡一郎1, 羽生春夫1

【目的】High Mobility Group Box (HMGB1)蛋白はDNA結合蛋白質で, 壊死細胞の核内から受動的に分泌されるが, 活性化マクロファージでの能動的細胞外分泌も指摘されている。機能は, 樹状突起の成長, DNAと結合しその安定化, 転写制御である。また, サイトカインとして「炎症の転移」を促進する機能も有する。局所では組織修復機能を有し, 一方で遠隔組織を障害する。動脈硬化の進展因子で, 脳梗塞, くも膜下出血での治療応用が報告されている。しかし主幹脳動脈および頸動脈病変でのHMGB1局在の検討は限られていた。脳卒中治療応用の基礎的検討を行ってきたが, 今回は脳動脈硬化果内のCD68陽性細胞の形態変化に伴うHMGB1発現の程度を検討した。【方法】剖検例主幹脳動脈(正常例3例, 動脈硬化例10例)ホルマリン固定標本を用いた。また頸動脈内膜剥離術施行12例(共同研究:脳神経外科)の頸動脈プラーク標本を用いた。組織染色として, HE・EVG染色を行った。免疫組織化学として, 抗HMGB1蛋白を一次抗体とし, ABC法にてDAB発色とした。細胞成分の同定のため, マクロファージマーカー抗CD68抗体 (KPI), 平滑筋細胞のマーカー抗α-smooth muscle cell actin (SMA)抗体を用い, 蛍光免疫二重染色を施行し, 共焦点レザ-顕微鏡にて両者の局在を検討した。【結果】検体数を増加させたが, 「主幹脳動脈では血管内膜に浸潤した平滑筋細胞の細胞質でHMGB1は陽性, 肥厚内膜の少数のCD68陽性マクロファージはほぼ全てHMGB1陽性」と, 「頸動脈プラーク内のCD68陽性細胞では染色性には差があるが全細胞でHMGB1陽性」の所見は同様の結果だった。CD68はマクロファージが大きくなるほど高発現となり, HMGB1は50-150 μmのマクロファージ(中間大)で最も発現していた。【結論】50-150 μmのマクロファージが集積するプラーク性状がHMGB1を最も多く頸動脈血中に放出し脳への影響が大きいと推測された。

P-093-5

一過性全健忘における臨床症候とグルタミン酸の検討

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科
○鈴木理人, 杉本恒平, 宮内敦生, 鈴谷真由美, 田中 覚, 石塚慶太, 齋藤あかね, 原 渉, 田島孝士, 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

【目的】一過性全健忘 (TGA) は, 発症原因について明らかになっていない。発症原因についてグルタミン酸を検討し, 臨床症候とグルタミン酸の関連を検討する。【対象・方法】当センターにTGA発作中に来院した患者5症例(女5例, 年齢57-65歳)を対象とし, ラクナ梗塞患者 (CI) (n=7) および健常対照 (HC) (n=7) において血清グルタミン酸濃度を測定し, 各群間において比較検討した。TGAの臨床症候として, ①発作回数(初発群, 再発群), ②精神的ストレスの有無, ③持続時間, ④MRI異常 (DWIでの海馬病変)の有無, ⑤脳血管障害リスク (HT, HL) を検討した。またTGA全例においてグルタミン酸濃度の経過を確認した。血清グルタミン酸はGlutamate Colorimetric Assay Kit (abcam社製)を用いELISAにて測定した。【結果】グルタミン酸濃度 (pmol/μL): TGA群178.6±50.5, CI群162.1±53.9, HC群159.7±43.7であった。各群間において有意差を認めなかった。臨床症候とグルタミン酸濃度: ①初発群143.2±4.1, 再発群231.9±27.1。②なし142.4±5.5, あり202.8±53.8。③10時間未満142.4±5.5, 10時間以上202.8±53.8。④なし203.4±52.9, あり141.6±4.3。⑤HT197.9±75.2, HL165.8±40.7。グルタミン酸濃度の経過: 発作中178.6±50.5, 発作後(day2)722.4±53.9。【結論】TGA群とCI群およびHC群ではグルタミン酸濃度の有意差を認めず, 今後は局所でのグルタミン酸濃度の検討を必要とする。

P-094-1

Heart failure is a factor of poor prognosis in acute ischemic stroke patients

昭和大学藤が丘病院 脳神経内科
○杉江正行, 飯塚奈都子, 岩波弘明, 板谷一宏, 清水裕樹, 井上 学, 市川博雄

Background: About 50% cases of heart failure (HF) have normal ejection fraction (EF), termed as HF with preserved EF (HFpEF), in contrast to the HF with reduced EF (HFrEF). It is shown that previous stroke episode is a factor associated with poor prognosis in HFpEF. In our study, we investigate the correlation between prognosis in acute stroke cases and patients' clinical background including HFpEF. Method: We study 163 acute ischemic stroke patients being recorded serum brain natriuretic peptide (BNP) and cardiac ultrasonography (CUS). Based on modified ranking scale (mRS) at discharge, dividing all patients into 2 groups with poor prognosis (mRS=5 or 6, n=23) and not (mRS=0-4, n=140). We compare the patients' backgrounds including laboratory data and the frequency of HF. HF is defined as a case with clinical symptoms of HF or level of BNP>100 pg/mL. HF patients are further classified into 2 cases: HFrEF being cases with EF<50%, or HFpEF with EF>50% and E/e'>15 or E/e'>8 plus left atrial volume index >40 mL/m2. E/e' ratio has a correlation with left ventricular diastolic dysfunction. Result: Our results show that independent factors associated with poor prognosis are the case with HFrEF (OR 9.8, 95%CI 1.8-55, p<0.01), the case with HFpEF (OR 8.5, 95%CI 1.7-43, p<0.01), and D-dimer > 2.8 pg/mL (OR 5.5, 95%CI 1.6-18, p<0.01). Conclusion: The case with HFpEF is an independent factor associated with poor prognosis among acute stroke patients, as well as HFrEF. To investigate left ventricular diastolic dysfunction is important to predict prognosis of acute stroke patients.

P-094-2

血管性危険因子とバイオマーカーを用いた橋内側梗塞の早期進行予測

1中部ろうさい病院 神経内科, 2中部ろうさい病院 糖尿病内分泌内科, 予防医療センター, 3名古屋大学医学部 神経内科
○梅村敏隆1, 金子雄紀1, 下野哲典1, 松本慎二郎1, 上條美樹子1, 亀山 隆1, 河村孝彦2, 祖父江元2

目的:橋側を含む正中橋動脈領域梗塞は急性期進行例が多いが, 橋内側梗塞の進行予測因子に関する詳細な検討は限られている。血管性危険因子 (vascular risk factors: VRFs) とバイオマーカーを用いて橋内側梗塞の早期神経症状進行 (END) の予測因子を検討した。方法:発症24時間以内に入院した橋内側梗塞65例を paramedian pontine infarcts: PPIs (n=37) と small deep pontine infarcts: SDPIs (n=28) に分類した。心房細動, 高度弁膜疾患, 炎症性疾患および高度腎機能障害 (Cr>1.5mg/dl) を有する症例は除外した。年齢, 性, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症, 慢性腎臓病, 喫煙, 入院時の血圧値, 血糖値, HbA1c, eGFR, アルブミン尿 (ACR) ≥30 mg/g Cr, hs-CRP, D-dimer を測定し, END との関連を検討した。END は入院後NIHSS ≥2点の悪化を認めた場合と定義した。結果:平均年齢71.3±10.9歳, 男性38例(58.5%)。ENDはPPIsの18例(48.6%), SDPIsの2例(7.1%)に認められた。初回DWIで責任病巣が確認できなかったのは6例(9.2%)であった (PPIs 5例, SDPIs 1例)。PPIs 5例のうち4例がENDを示した。椎骨脳底動脈の50%以上狭窄はPPIsで多く認められた。VRFsによる検討ではEND(+ )で糖尿病の頻度が有意に高く (60.0% vs 31.1%, P<0.05), 高血圧や慢性腎臓病の頻度には有意差を認めなかった。バイオマーカーによる検討ではEND(+ )で入院時血糖およびACRが有意に高値を示した (177 vs 138mg/dl, 51 vs 26 mg/g Cr, P<0.05 respectively)。ROC解析によるENDの予測能は, 入院時血糖166mg/dlで感度58%, 特異度83%, AUC=0.71, ACR32mg/g Crで感度68%, 特異度66%, AUC=0.65であった。糖尿病(+ )かつアルブミン尿(+ )は糖尿病(+ )かつアルブミン尿(- )と比較してENDに対するオッズ比は8.3(1.7-40.5)と有意に高値であった。結論:入院時に糖尿病の有無, 血糖値, アルブミン尿を包括的に評価することは, 橋内側梗塞の早期進行を予測する指標となること示唆された。

P-094-3

アテローム血栓性脳梗塞を発生した頸動脈病変を有する患者における全身合併症管理

1小樽市立病院 神経内科, 2小樽市立病院 脳神経外科
○井原達夫1, 牧田圭弘1, 新谷好正2, 川堀真人2, 岩崎素之2, 井戸坂弘之2, 馬淵正二2

【目的】動脈硬化性の血管病変は全身性の疾患であることが強調されている。症候を呈した局所の治療のみならず, 全身のアテローム血栓症に注意が必要であることは当然といえる。動脈硬化性の頸動脈病変加療のための入院期間中に発生した全身合併症を検討してその実態を明らかにする。【方法】対象は2007年より2014年にかけて頸動脈病変と同側のアテローム血栓性脳梗塞を発生した頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy:CEA)目的に入院となった136例(平均年齢74.7歳), 同時期に無症候性頸動脈病変に対してCEAが施行された134例(平均年齢72.8歳)を対象として比較検討を行った。【結果】全身合併症の発症は脳梗塞発症群で7例, 対照群に1例であり, 前者で有意に多く発生した (P=0.033)。具体的内容は, 心原性心疾患3例, イレウス, 胆嚢炎, 消化管出血, 胸水, 廃用症候群が各1例であった。いずれも動脈硬化症自体は直接の背景因子とはならない疾患であった。手術合併症の発生は両群とも2.2%で差を認めなかった。既往歴としては, 虚血性心疾患がアテローム血栓性脳梗塞発症群で31%, 対照群で33%, 高血圧は81%, 77%, 糖尿病35%, 28%, 高脂血症は35%, 28%にそれぞれ見られたが有意差はみられなかった。また両群間の平均年齢に差は認められなかった (P=0.91)。【結論】症候性の頸動脈病変を有する症例では, 無症候性のもとは異なり, 当然予想される全身血管病変以外の合併症を来すリスクが高い。したがって予後を引き上げる上では, 幅広い全身管理が極めて重要である。また頸動脈病変の周術期には抗凝固療法の中絶に伴う心原性塞栓症の発症が全体のおよそ3%にみられたため注意を要する。

P-094-4

慢性腎臓病が心房細動を有する脳梗塞の長期予後へ与える影響 Fukuoka Stroke Registry

<sup>1</sup>社会医療法人財団白十字会 白十字病院 脳血管内科・神経内科, <sup>2</sup>九州大学大学院医学研究院 医療経営・管理学, <sup>3</sup>九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学

○石川英一<sup>1</sup>, 熊井康敏<sup>1</sup>, 松尾 龍<sup>2</sup>, 吾郷哲朗<sup>3</sup>, 鴨打正浩<sup>3</sup>, 北園孝成<sup>3</sup>

【目的】慢性腎臓病と心房細動は共に脳卒中発症の危険因子である。いずれも高齢者に有病率の高い疾患で重複率も高い。今回心房細動を有する脳梗塞患者について抗凝固療法後の長期予後に慢性腎臓病が与える影響を検討した。

【方法】福岡脳卒中データベース研究(Fukuoka Stroke Registry:FSR)から、退院時抗凝固薬を服用し歩行可能(mRS0-3)で心房細動を有する脳梗塞患者920例を対象とした。慢性腎臓病はeGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>あるいは尿蛋白を有するものとし、維持透析やeGFR<15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>の症例は除外した。慢性腎臓病と退院後の脳卒中再発、総死亡との関連を、Kaplan-Meier法、交絡因子で調整したCox比例ハザードモデルで評価した。

【結果】慢性腎臓病は414例(45%)、6ヶ月~5年間(平均約2.5年)観察した。慢性腎臓病群は非慢性腎臓病群に比べて有意に高齢、女性・心不全・高血圧・血管病・認知症・抗血小板薬内服・RAS系阻害薬内服・スタチン内服の頻度が高く、喫煙の頻度が低かった。Kaplan-Meier曲線では慢性腎臓病群は非慢性腎臓病群と比べて脳卒中再発(92例 vs 84例,  $p < 0.005$  Log-rank test)、総死亡(103例 vs 71例,  $p < 0.0001$ )の頻度が有意に高かった。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析の結果、慢性腎臓病群で脳卒中再発のHazard ratio (HR)1.33(95%CI 0.97-1.83,  $p=0.07$ )、総死亡のHR 1.67(95%CI 1.20-2.34,  $p < 0.005$ )と慢性腎臓病は総死亡を有意に増加させた。

【結論】抗凝固療法後の心房細動を有する脳梗塞患者において、慢性腎臓病は脳卒中再発よりも総死亡に強い関連を示した。

P-094-5

イコサペント酸エチル投与による血清炎症マーカーの検討

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野, <sup>2</sup>慶應大学病院 脳神経外科, <sup>3</sup>美原記念病院 神経内科, <sup>4</sup>美原記念病院 脳神経外科, <sup>5</sup>美原記念病院 脳卒中部門

○鈴木健太郎<sup>1</sup>, 須田 智<sup>1</sup>, 高橋里史<sup>2</sup>, 木村浩晃<sup>3</sup>, 狩野忠滋<sup>4</sup>, 赤路和則<sup>4</sup>, 神澤孝夫<sup>5</sup>, 美原 盤<sup>3</sup>, 木村和美<sup>1</sup>

【目的】

n-3系多価不飽和脂肪酸摂取による心血管イベント発症抑制効果が疫学、介入試験に報告されているが、詳細なメカニズムは明らかにされていない。

高感度CRPやIL6, IL18などの血清炎症マーカーは、心血管イベント発症予測因子としてだけでなく、イベント発症後の予後規定因子や動脈硬化進展との関連が報告されている。本研究では、慢性期脳梗塞患者におけるEPA製剤投与による血清炎症マーカーの変化および頸動脈内膜肥厚に与える影響を検討した。

【対象及び方法】

2012年7月から外来通院中の脳梗塞発症より3ヶ月以上経過した慢性期脳梗塞患者(アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞)のうち、本研究の同意を取得できた患者を対象とした。コンピュータを用い無作為にEPA製剤投与群と非投与群の2群に分け、投与前と投与6ヶ月後の脂肪酸分画(EPA, DHA, DGLA, AA)、血清炎症マーカー(高感度CRP, IL6, IL18, 酸化LDL)、頸動脈内膜中膜複合体厚(Max-IMT)を評価した。

【結果】

89例(年齢70±10, 男性60例(67%))が登録された。39例がEPA投与群であり、50例が非投与群であった。EPA投与群では、非投与群と比較してEPA/AA比の低下(0.39±0.28 vs 1.39±0.58,  $p < 0.01$ )及びIL6の低下(1.47±0.83 vs 2.19±1.95,  $p=0.04$ )を認めたが、頸動脈プラークの退縮は認めなかった。

【考察】

EPA投与によりEPA/AA比が上昇し、血清炎症マーカーの低下を認めた。6ヶ月の観察期間では頸動脈硬化の進展抑制効果は認めなかったが、炎症マーカーの低下はEPAの動脈硬化抑制を示す多面的作用の一つを示しているものと思われる。今後さらに観察期間を延長し効果を検討したい。

P-095-1

若年性脳梗塞のうち40才以下発症群は40才以降発症群に比べ臨床像がかなり異なる

沖縄県立中部病院 神経内科  
○城之園学, 吉田 剛, 金城正高

【目的】若年性脳梗塞の実態を明らかにすること。【方法】過去5年間に当院に入院した脳梗塞症例から40才未満発症のグループを抽出し、40~44才発症のコントロール群と比較した。【結果】2009年4月1日~2014年3月31日の5年間に当院入院した脳梗塞症約1400例のうち40才未満発症群が10例(26~38才:中央値35才, 男性=5例), 40~44才発症群が10例(40~44才:中央値42才, 男性=8例), 40才未満発症群10例のうちアテローム血栓性脳梗塞またはラクナ梗塞0例, 心原性脳塞栓症0例, その他の脳梗塞10例, 後方循環の病変が7例, 糖尿病などの危険因子を持つものは2例のみ, また女性5例のうち3例は出産後に発症, 1例はループスアンチコアグulant陽性, これに対し40~44才発症群10例のうちアテローム血栓症4例, ラクナ梗塞3例, 心原性脳塞栓症の疑い1例, その他の脳梗塞2例, (うち1例は脳動脈解離)前方循環の病変が9例, 糖尿病や高血圧などの危険因子を持つものは8例。【結論】若年性脳梗塞と言っても40才未満発症例と40才以上発症例では臨床像がかなり異なる。40才未満発症の脳梗塞は原因不明のものが多く、脳動脈解離, 血管攣縮, 卵円孔奇異性塞栓症, ループスアンチコアグulantなどの凝固異常などがベースになっているものと思われる。40才以上発症例では若年性の動脈硬化に伴う病変が多い。

P-095-2

院外発症と院内発症脳梗塞の超急性期治療施行までの時間経過の比較

北里大学医学部 神経内科学  
○久保敦子, 阿久津二夫, 染小英弘, 碓井 遼, 金子淳太郎, 北村英二, 増田 励, 飯塚高浩, 西山和利

【目的】院外発症脳梗塞(out-of-hospital ischemic stroke:OHIS)と院内発症脳梗塞(in-hospital ischemic stroke:IHIS)の発症から超急性期治療施行までの時間経過とその特徴を検討する。【方法】対象は2013年1月から2014年11月までに院外または院内で発症しtPA治療または血管内治療を施行した脳梗塞21症例である。入院診療録より年齢、性別、臨床病型、発症から治療までに要した時間、初期診療が脳卒中担当医か他科か、他科の場合には発症から脳卒中担当医に依頼があるまでに要した時間についてOHISとIHISの2群を比較し超急性期治療を速やかに施行する要因を検討した。【結果】OHISは18名(平均年齢75±8.4歳, 男性13名, 女性5名),IHISは3名(平均年齢66±25歳, 男性2名, 女性1名)であった。OHISの病型は心原性が13例, アテローム性が4例, 不明が1例であった。IHISは心原性が2例, アテローム性が1例であった。OHISの発症から超急性期治療までに要した時間は平均160±38.3分であり, IHISは平均250±59.6分であった。OHISで初期診療が脳卒中担当医であったのは8例, 他科は10例であり, そのうち診療録上で依頼時間を確認できたのは7例であった。発症から脳卒中担当医に依頼があるまでに要した時間はOHISで平均112±42.8分であり, IHISでは平均156±30.5分であった。【結論】IHISはOHISに比較し, 依頼および治療までに時間を要する傾向にあった。背景には, 脳梗塞症状の認知の遅れや主治医を介した脳卒中担当医への連絡体制が初期対応の遅延につながっていると考えられた。脳卒中スケールの使用や脳卒中ホットラインの活用などの院内システムの構築と普及が必要であると考えられた。

P-095-3

脳梗塞における施設間差についての検討: 済生会脳卒中データベースでの検討

<sup>1</sup>東京都済生会中央病院 神経内科, <sup>2</sup>福岡県済生会みずみ病院 脳神経外科, <sup>3</sup>済生会脳卒中研究グループ

○足立智英<sup>1</sup>, 星野晴彦<sup>1</sup>, 高木 誠<sup>1</sup>, 藤岡正導<sup>2</sup>, 済生会脳卒中研究グループ<sup>3</sup>

【目的】脳梗塞の病型は、人口構成、ライフスタイルの差などにより地域によって差があることが予想される。今回、我々の脳卒中研究グループで登録した脳卒中データベースから各地域の中核病院と考えられる施設間で脳梗塞病型の違いについて検討した。【方法】2013年4月から1年間に登録された発症から7日以内の脳梗塞症例3192例を対象とした。全症例の年齢、性別、臨床病型、診療科、治療、予後について各施設で登録した。その内、脳梗塞の病型が不明の症例、および登録症例数が50未満の施設を除いた15施設2864例について解析した。集積されたデータについて登録施設毎に脳梗塞症例の年齢、性別、病型、主診療科について比較検討した。【結果】解析対象症例の平均年齢73.4±12.2才, 男性1733例:71.0才, 女性1131例:76.9才と男性が有意に若年だった。施設間では69.6才から77.9才と有意差を認めた。男女比についても施設間で差を認めた。脳梗塞の病型は、全体でアテローム血栓性 31.6%, ラクナ梗塞 15.3%, 心原性脳塞栓 27.1%だった。施設間ではアテローム血栓性14.144.4%, ラクナ 13.037.8%, 心原性脳塞栓11.838.1%と有意差を認めた。主診療科別に見ると脳神経外科 vs. 神経内科で、アテローム36.1 vs. 26.5%, ラクナ32.2 vs. 19.9%, 心原性18.8 vs. 30.2%と大きく異なっていた。施設別に主診療科と比較すると、脳神経外科, 神経内科, 両科診療で分けると、それぞれアテローム38.1, 24.1, 30.5%, ラクナ29.7, 21.6, 27.2%, 心原性19.5, 29.7, 24.7%の割合であった。【結論】脳梗塞症例の施設間差について検討した。各施設間で脳梗塞の様相は異なり、病型には大きな差を認めた。主診療科によっても異なることが明らかになった。各地域全体での調査とともに、データベース登録研究において診断基準の再確認が必要と考えられる。

P-095-4

神経内科外来における抗凝固薬の使用状況と臨床的特徴~大学病院と市中病院の比較~

<sup>1</sup>奈良県立医科大学 神経内科, <sup>2</sup>医療法人 新生会 高の原中央病院  
○泉 哲石<sup>1</sup>, 齊藤守重<sup>2</sup>, 上野 聡<sup>1</sup>

【目的】大学病院と市中病院の神経内科外来では、患者背景が異なることが予想される。そこで、大学病院と市中病院の神経内科外来における抗凝固薬の使用状況とその臨床的特徴について比較検討した。

【方法】奈良県内の大学病院と市中病院において、神経内科外来で抗凝固薬が処方されている患者を対象とした。各病院において、総外来患者に占める抗凝固薬処方割合、外来の抗凝固薬処方による新規抗凝固薬の割合について比較検討した。また、抗凝固薬が処方されている症例について、年齢、CHADS<sub>2</sub> score, modified Rankin Scale, 血清Cr値、年間外来受診回数、年間血液検査回数を算出し、それぞれの病院において新規抗凝固薬群とワルファリン群に分けて比較検討した。

【結果】大学病院の外来患者における抗血栓薬の処方率は全体の12.1%。抗凝固薬の処方率は1.7%であったのに対し、市中病院ではそれぞれ44.3%, 7.4%であった。抗凝固薬処方による新規抗凝固薬の割合は、大学病院で43.7%, 市中病院で36.6%であった。大学病院における年間血液検査回数は新規抗凝固薬群で1.80±3.20, ワルファリン群で6.31±8.90, 市中病院ではそれぞれ2.72±3.41, 7.91±10.3であり、いずれも新規抗凝固薬群で有意に少なかった。

【結論】大学病院と市中病院では患者背景は異なるが、両施設における抗凝固薬処方に占める新規抗凝固薬の割合はこれまでの報告と比べて高く、新規抗凝固薬は従来のワルファリンに代わる治療として浸透しつつあると考えられる。また、新規抗凝固薬群ではワルファリン群と比べて年間血液検査回数が有意に少なく、血液検査に伴う患者負担が軽減されていることが示された。

22日(金)ポスター「日本語」

P-095-5

## 新規抗凝固薬 (NOAC)、抗血小板薬と脳出血

<sup>1</sup>伊那中央病院 神経内科, <sup>2</sup>伊那中央病院 脳卒中センター, <sup>3</sup>伊那中央病院 脳神経外科  
 ○清水雄策<sup>1,2</sup>, 永松清志郎<sup>1,2</sup>, 吉田拓弘<sup>1,2</sup>, 小林秀企<sup>2,3</sup>, 小山淳一<sup>2,3</sup>, 栢沼勝彦<sup>1</sup>, 佐藤 篤<sup>2,3</sup>

【目的】2011年3月に最初の新規抗凝固薬 (NOAC) が発売され、3年余が経過した。今回我々は、NOAC発売により、抗血小板薬との関係を含め脳出血の発症が変化したか検討した。

【対象・方法】2007年4月～2014年11月までに、当院を受診された脳出血患者747例。前記の患者の各年度別発症数、脳卒中中の病型別割合について検討し、2009年4月以降の患者に関しては、抗凝固剤の内服の有無に関して検討した。

【結果】脳出血発症数および脳卒中中の病型別割合ともに、2008年に一度ピークがあり、2011年に再度ピークを迎えた後、変動はありが減少傾向になった。脳出血の抗血小板療法あるいは抗凝固療法を行っている患者の占める割合は、2009年が20%余であったものが、2011年に38.2%のピークを迎え、その後減少傾向になり、2014年は35.9%に再上昇しているがピークには達していない。抗凝固療法を行っている患者の占める割合は、やはり、2011年の19.1%をピークに2014年は10.9%まで低下している。一方、抗血小板剤は20～30%の高い割合を維持したままである。【考察】NOAC発売以後、脳出血、抗凝固薬内服中の脳出血患者は減少してきている可能性が高い。これは、2011年まで主流であったワルファリンが複数の抗凝固因子を阻害するのにに対し、NOACは抗トロンピン剤、あるいは抗Xaのみを阻害することによると考える。

実際、NOAC発売以降に脳出血を発生したのは4例のみである。一方で、抗血小板剤内服中の患者に対しては問題が残る。

【結論】NOACの使用により、脳出血は減少している可能性が高い。

P-096-1

## 発作性心房細動による心原性脳塞栓症の臨床的検討

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】心原性脳塞栓症において発作性心房細動と持続性心房細動との臨床的差異について検討する。【方法】2012年1月～2014年11月に当センターにて入院加療を行った非弁膜症性心房細動 (NVAF) による急性期心原性脳塞栓症193例を対象とした。発作性心房細動62例 (pAF群) と持続性心房細動131例 (cAF群) の2群間で性別、年齢、危険因子 (高血圧、脳梗塞既往、心不全既往)、入院前CHA2DS2スコア、入院時NIHSS、入院時検査値 (血糖、PT-INR、BNP、Dタイム)、閉塞血管、経胸壁心エコーによる左房径、退院時mRSについて後ろ向きに検討した。【結果】pAF群/cAF群で、性別 (男性): 35例 (56%) / 57例 (43%)、年齢: 79.1±8.3歳 / 79.5±10.1歳、入院前CHA2DS2スコア: 2.1±1.1 / 2.4±1.2、入院時NIHSS: 14.0±11.5 / 14.6±10.7、退院時mRS: 3.3±1.9 / 3.4±1.9であり、何れも両群間で差を認めなかった。閉塞血管、危険因子も両群間で差がみられなかった。入院時検査値ではPT-INRが1.10±0.51 / 1.31±0.20と有意差がみられた (p<0.001) が、pAF例にて入院前のワルファリン投与率が少数であったことが原因と考えられた。血糖、BNP、Dタイムは両群間で差を認めなかった。経胸壁心エコーによる左房径は44.7±6.3cm / 47.8±8.7cmと両群とも拡張を示し、さらに有意差がみられた (p<0.01)。【結論】心原性脳塞栓症においてpAF例とcAF例とで重症度や予後に差はみられなかった。pAF例でも左房拡大を認めており、入院時洞調律であっても左房拡大があればpAFの存在を疑い対処することが重要と思われる。

P-096-2

## 脳静脈洞血栓症12例の検討

埼玉医科大学国際医療センター 脳卒中心科・神経内科  
 ○長嶺唯斗, 加藤裕司, 水野諭見, 堀内陽介, 福岡卓也, 丸山 元, 佐野博康, 出口一郎, 林 健, 高尾昌樹, 棚橋紀夫

【目的】脳静脈洞血栓症の臨床的特徴を明らかにする。

【方法】2007年4月から2014年10月までに急性期脳梗塞を発生し当院に入院した全患者2761人のなかで、脳静脈洞血栓症の患者12例 (0.4%、女性6例、37-80歳、平均55歳) を対象とした。原因、初発症状、CT・MRI所見での病変、MR Venographyでの閉塞静脈、凝固系マーカー、退院時予後を検討した。

【結果】原因は特発性5例、周産期3例、悪性腫瘍2例、乳突炎1例、特発性好酸球増多症1例であった。初診時の症状は10例に頭痛がみられた。両側性病変が5例に、出血性病変が8例にみられ、そのうち2例はくも膜下出血がみられた。閉塞静脈は横静脈洞4例、上矢状静脈洞3例、直静脈洞2例、深部静脈洞1例であった。凝固系マーカーでは、全例D-dimerの上昇がみられた。退院時mRS4以上の予後不良例が2例であった。

【結論】初診時の症状は多彩であるが、頭痛が最も多かった。画像所見も様々であったが、確定診断にはMR Venographyが有用であり、凝固系マーカー(D-dimer)が診断の補助となった。

P-096-3

## 脳梗塞とたこつぼ型心筋症を合併した16症例の検討

公立陶生病院 神経内科  
 ○間所佑太, 小栗卓也, 加藤秀紀, 湯浅浩之, 三竹重久

【目的】脳梗塞にたこつぼ型心筋症(takotsubo cardiomyopathy: TCM)を合併した症例の患者背景、経過、治療について検討し、その特徴、問題点を抽出する。【方法】当院で過去7年間に、脳梗塞で入院後にTCMを合併した症例をA群、TCMで入院後に脳梗塞を合併した例をB群、初診時から脳梗塞とTCMを合併していた例をC群として (Kato, et al.: Clin Neurol 2009;49の分類に準拠)、その特徴について検討した。【結果】A群6名、B群4名、C群6名を解析した。従来報告通り、A群ではB群と比べて、高齢女性が多く、無症候性TCMが半数を占め、MCA領域に梗塞巣がある例が100%と高率であった。島を含む病変も50%と高率に見られたが、失語症のある例が83.3%とより高率であった。C群の病型は全例が塞栓源不明の脳塞栓症であったが、塞栓源として主治医がTCMを考慮している例はなかった。抗凝固療法の施行率はA群で16.7%、B群で0%、C群で66.7%であった。死亡退院率はそれぞれ33.3%、50%、50%であった。【結論】失語症とTCMの関連について述べられている文献は、我々が渉猟しうる範囲では見られない。失語症患者のうち病や自殺の合併率の高さを指摘する多数の報告を勘案すると、A群で失語症の合併率が高かったことは、TCMの病態機序として従来から考えられてきた脳梗塞による中枢自律神経線維網の直接的な損傷以外に、失語症に伴う精神的なストレスがTCMの誘因となる可能性を示唆するかもしれない。また、C群の全例が塞栓源不明の脳塞栓症であり、入院後もTCMの塞栓源としての可能性にふれられていないことは注目すべき結果であった。TCMでは抗凝固療法が推奨されている中でC群での抗凝固療法施行率が0%であったことも含めて、TCMが塞栓源となりうることを再認識すること、さらにこれらの症例でTCM改善後も継続的な抗凝固療法が必要であるかを再検討することが肝要であると考える。

P-096-4

## 脳梗塞における椎骨脳底動脈拡張の臨床的特徴

東京慈恵会医科大学病院 神経内科  
 ○河野 優, 小松鉄平, 宮川晋治, 作田健一, 寺澤由佳, 平井利明, 三村秀毅, 豊田千純子, 井口保之

【目的】椎骨脳底動脈拡張 (Vertebrobasilar Dolicoectasia; VBD) は椎骨脳底動脈が著明に拡張する稀な病態である。その有病率、臨床的意義や原因に関しては未だに明らかではない。今回、我々は脳梗塞患者におけるVBDの有病率とその臨床学的特徴に関する検討を行った。【方法】2013年1月から2014年10月まで発症24時間以内の脳梗塞にて入院加療し、入院時に頭部MRI、MRA評価を行った連続157症例を対象とした。VBDの診断に関しては、頭部MRAにて脳底動脈最大径が4.5mm以上の症例を陽性とした。さらに対象症例を脳梗塞の病巣をもとに前方循環系梗塞と後方循環系梗塞に分類した。VBDまたは病巣別に分類した2群間で年齢、性別、NIHSS、脳梗塞危険因子、脳梗塞病型(TOAST分類)を比較・検討した。【結果】対象症例は男性103例、女性54例、年齢中央値68歳 (60-80歳)。VBD陽性例は9例 (6%)。VBD陽性例では心原性脳塞栓症は認められなかった (陽性群: 0例 (0%)、陰性群: 47例 (32%)、p=0.037) が、他の因子に差はなかった。後方循環系梗塞ではVBD陽性例が有意に多かった (VBD陽性例: 前方循環系梗塞: 1例 (1%)、後方循環系梗塞: 8例 (16%)、p=0.000)。【結論】脳梗塞症例においてVBDの有病率は約6%前後であること、また心原性脳塞栓症以外の後方循環系梗塞にVBDの頻度が高かった。この結果はVBD陽性症例における脳梗塞の発症機序や再発予防治療薬の選択の一助になると考えた。

P-096-5

## 経管栄養を必要としたラクナ梗塞の3例

済生会福岡総合病院 神経内科  
 ○吉村 基, 林 史恵, 森慎一郎, 中垣英明, 川尻真和, 山田 猛

【目的】ラクナ梗塞で重度の嚥下障害を生ずることは少ない。経管栄養を必要としたラクナ梗塞の特徴を調べた。【方法】2012年7月～2014年8月に当科で入院治療したラクナ梗塞症例で入院中に経鼻胃管あるいは胃瘻による栄養を必要とした症例を抽出し、病歴、神経所見、画像所見、経過を調べた。【結果】169名のうち3名が該当した。症例1は81歳女性。72歳で右被殻出血のため左不全片麻痺あり。意識障害、言語障害のため入院。JCS3、顔面を含む左片麻痺、構音障害、嚥下障害を認め、歩行不能であった。頭部MRI DWIで右内包後脚に急性期梗塞、FLAIRで両側基底核に陳旧性ラクナ梗塞、T2で両側被殻に陳旧性出血の所見を認めた。深部白質のT2延長病変は高度であった。入院2日目から経鼻胃管による栄養を開始した。53日後に多発脳梗塞を再発し、15日後に胃瘻を造設した。症例2は61歳男性。52歳で右視床出血のため左不全片麻痺あり。言語障害のため入院。右顔面麻痺、構音障害、嚥下障害を認めた。頭部MRI DWIで左放線冠に急性期梗塞、T2で右視床に陳旧性出血を認めた。入院翌日から経鼻胃管による栄養を開始し、発症43日後に経鼻胃管を抜去した。症例3は60歳男性。57歳で右前頭葉脳梗塞、後遺症なし。言葉が出なくなり入院。発声不能だが書字は可能。嚥下困難を認めた。頭部MRI DWIで左内包後脚に急性期梗塞、FLAIRで右前頭葉弁蓋部に陳旧性梗塞を認めた。入院日から経鼻胃管挿入し、3日目には経鼻胃管を抜去した。9日目には普通食摂取可能で自宅に退院した。【結論】陳旧性脳梗塞あるいは陳旧性脳出血があり、錐体路を含む内包後脚あるいは放線冠にラクナ梗塞を発症し、偽性球麻痺による重度の嚥下障害をきたしたものと考えられる。若年で既往の錐体路障害が軽度であれば、回復の可能性が高い。

P-097-1

内包後脚病変により構音障害のみを呈した5症例の検討

帝京大学ちば総合医療センター 神経内科  
○野村 誠, 栗田 正

【目的】内包後脚病変では多くの症例で片麻痺を合併するため構音障害のみを呈した報告はきわめてまれである。そこで構音障害のみを呈した内包後脚梗塞5例について検討した。【結果】症例1は60歳代男性。主訴は構音障害。平成22年10月買い物中に構音障害を指摘され入院。神経学的所見では構音障害を認めるのみであった。頭部MRIではDWIで右内包後脚に一致して高信号域がみられた。症例2は60歳代男性。平成24年2月に妻と会話中に呂律が回らなくなり入院となった。神経学的所見では構音障害を認めるのみであった。頭部MRI上DWIで左内包後脚に一致して高信号域を認めた。症例3は80歳代女性で主訴は構音障害。平成23年5月朝食後から呂律が回らなくなり入院となった。神経学的所見では構音障害を認めるのみであった。頭部MRI上DWIで左内包後脚に一致して高信号域が認められた。症例4は50歳代男性。主訴は構音障害。平成25年8月起床時から構音障害が認められ当院入院となった。神経学的所見では構音障害を認めるのみであった。頭部MRI上DWIで左内包後脚に一致して高信号域が認められた。症例5は60歳代の男性。主訴は構音障害。平成26年11月起床時から構音障害が認められた。神経学的所見では構音障害を認めるのみであった。頭部MRI上DWIで左内包後脚に一致して高信号域が認められた。症例1~5での構音障害の原因は内包後脚に限局した脳梗塞によるものと考えられた。【結論】構音障害は皮質延髄路が障害されることにより生じ、解剖学的に皮質延髄路は内包膝部を走行するといわれている。しかし、症例1~5とも内包後脚の障害により構音障害が認められており、本5例にみられた構音障害の発症メカニズムとして皮質延髄路は内包膝部のみならず内包後脚内も走行し、その部分の限局された障害により構音障害のみを呈したと考えられた。本5例は構音障害の解剖学的機序を考察するうえで貴重な症例であると考えられた。

P-097-2

単独動眼神経障害

<sup>1</sup>横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 神経内科, <sup>2</sup>横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 血管内治療科  
○天野 悠<sup>1</sup>, 工藤洋祐<sup>1</sup>, 桔梗英幸<sup>1</sup>, 今関良子<sup>1</sup>, 甘利和光<sup>2</sup>, 山本正博<sup>1</sup>, 城倉 健<sup>1</sup>

【背景】中脳の限局性障害では、動眼神経束が単独で障害されて動眼神経麻痺を呈することがある。【目的】動眼神経束の障害パターンを原因別に比較検討する。【方法】他の神経症候を伴わない単独動眼神経麻痺を来した限局性中脳梗塞6例、限局性中脳出血1例、髄外動眼神経障害（眼筋麻痺性片頭痛）1例を対象とし、解剖学的な動眼神経束のtopographyを基にして、瞳孔や外眼筋の障害から動眼神経束の障害部位を判定した。【結果】梗塞による動眼神経束障害では、上直筋、上直筋、下斜筋が障害され、下直筋と瞳孔は保たれた。一方、出血による動眼神経束障害では、下直筋と瞳孔のみ障害された。髄外動眼神経障害では、動眼神経が完全に障害された。【考察】髄内動眼神経束は中脳において、脳表から深部に向かい、瞳孔、下直筋、内直筋、上眼筋、上直筋、下斜筋の順に各外眼筋への成分が配列しているため、虚血では穿通動脈の末梢部にあたる脳の深部に位置する上眼筋、上直筋、下斜筋が障害され易い可能性がある。一方、出血では、脳表に近い側の動眼神経束の部分障害を来すこともあり、髄外病変では動眼神経が完全に障害された。【結語】中脳梗塞による動眼神経束障害では、瞳孔と下直筋が障害を脱がれる傾向がある。

P-097-3

橋中・上部におけるascending graviceptive pathwayの局在

<sup>1</sup>東京都保健医療公社豊島病院, <sup>2</sup>がん・感染症センター都立駒込病院 脳神経内科  
○石原正樹<sup>1</sup>, 藤原基裕<sup>1</sup>, 金田俊雄<sup>1</sup>, 藤田知子<sup>1</sup>, 田中こずえ<sup>2</sup>, 津田浩昌<sup>1</sup>

【緒言】Body lateropulsion (BL) とは筋力が保たれているにもかかわらず、一側に身体が不随意に倒れてしまう症候である。BLの責任病巣の一つであるascending graviceptive pathway (GP) は、延髄の前庭神経核に始まり橋下部で正中交叉し、対側の中脳カハール間質核へと至るが、その正確な局在は未解明である。我々はBLに付随した神経症候からGPの局在を同定するのに有用であった、橋上部梗塞3例と中部梗塞1例を報告する。【症例】症例1は84歳女性。左方へのBL。左) 三叉神経領域全体の温度覚・痛覚の低下、共働型斜位を発症した。頭部MRIで右) 橋上部被蓋傍正中部に小梗塞が検出された。症例2は80歳男性。左方へのBL。右) 枝間性眼筋麻痺、左) 三叉神経第二、三枝領域の温度覚・痛覚の低下を発症した。頭部MRIで右) 橋上部被蓋傍正中部に小梗塞が検出された。症例3は56歳男性。右方へのBL。左) 左眼の共働型斜位、交代性外斜視を伴わない左) 非麻痺性橋性外斜視を発症した。頭部MRIで左) 橋上部被蓋傍正中部に小梗塞が検出された。症例4は53歳女性。右方へのBL。右腕の異常知覚を発症した。頭部MRIで左) 橋中部被蓋傍正中部に小梗塞が検出された。【考察】共働型斜位は脳幹、小脳、視床のいずれの障害でもおこりうる症候である。交代性外斜視を伴わない非麻痺性橋性外斜視は、内側縦束の高度障害と傍正中橋網様体束の部分障害で発症するとされている。症例1・2より橋上部においてGPは、内側縦束と腹側三叉神経根路の間を走行すると推定された。症例3より橋上部においてGPは、内側縦束と傍正中橋網様体束の近傍に位置すると考えられた。症例4の対側上肢感覚障害は内側毛帯の障害が原因である。ゆえに橋中部ではGPは、内側毛帯の近傍に位置すると推定された。【結語】GPは橋上部では、内側縦束と腹側三叉神経根路の間で、かつ、傍正中橋網様体束の付近で、橋中部では内側毛帯近傍を走行する。

P-097-4

くしゃみ反射の異常を呈した延髄外側症候群の臨床的検討

愛媛県立中央病院 神経内科  
○鴨川賢二, 二宮怜子, 近藤総一, 奥田真也, 松本雄志, 富田仁美, 岡本憲省, 奥田文悟

【目的】くしゃみの機序はまだ明らかにされていないが、延髄内にその反射中枢の存在が想定されている。延髄外側症候群(lateral medullary syndrome: LMS)では多彩な症状をきたしうるが、くしゃみの異常を呈した報告は稀である。【方法】2004年1月から2014年3月までに当科を受診し、経過中にくしゃみ反射の異常を呈したLMSの4例(全例男性)を対象とした。くしゃみの性状と経過、随伴する神経症候、MRI所見(DWI, T2WI)を検討した。【結果】4例ともアレルギー性鼻炎や精神疾患、てんかんの既往はなかった。いずれの症例も発症直後に5~10回程度の連続した激しくくしゃみが1~3回/日出現し、随意的な制止は困難であった。第2病日以降は、くしゃみの衝動は生じるにもかかわらずその後の一連の反射は消失していた。くしゃみ反射に類似した意図的動作が可能であったが、吸気相から呼気相への移行はみられなかった。鼻腔粘膜の触覚は保たれていたが、病変と同側鼻腔の刺激では完全なくしゃみは誘発できなかった。対側の鼻腔刺激ではくしゃみ反射の誘発閾値の上昇と呼気相の減弱がみられた。随伴症候として、病変と同側顔面を含む解離性感覚障害と疼痛、ホルネル症候群、嚥下障害、吃逆、嘔声が認められた。MRIでは、4例とも左延髄の梗塞で、病巣は背外側から内側に及ぶ傾向がみられた。1例で椎骨動脈解離が認められた。いずれの症例もくしゃみ反射は3週間~6か月以内に正常化した。【結論】くしゃみ反射の異常は見逃されやすい症候であるが、LMSの特徴的な症状に先行して出現しうる。延髄病変においてくしゃみ反射の異常を呈しうることは局在診断上留意すべきである。

P-097-5

両側性の垂直性眼球運動障害を主症状とした中脳病変例の臨床的検討

東京医科大学病院 神経内科  
○齊藤智子, 小林万希子, 菊野宗明, 福田友里愛, 石村洋平, 伊藤 傑, 井上 文, 加藤陽久, 赫 寛雄, 井戸信博, 増田眞之, 相澤仁志

【目的】脳幹にみられる脳血管障害に伴って出現する眼球運動障害は、その神経機構と血管支配の多様性から多彩な徴候が出現し得る。今回、中脳病変によって出現した神経徴候のなかで両側性垂直性眼球運動障害を呈した2例について、その発現機序を考察した。【方法】2013年11月から2014年10月までの1年間に当科入院患者のうち、重症筋無力症並びに筋疾患を除く眼球運動障害が認められた新規入院患者は総計24名であった。内訳は脳梗塞4名、多発性硬化症3名、Fisher症候群5名、動脈瘤圧排2名、悪性腫瘍1名、糖尿病性1名、その他原因不明8名であった。そのうち、中脳病変に起因した両側性垂直性眼球運動障害を呈した症例は2例であった。その2症例に対し、1) 眼位(正中視)・眼球運動障害、2) その他の神経学的所見、3) MRI所見を比較検討した。【結果】症例1: 46歳女性。多発性硬化症。1) 右眼上転位、両側全方向性の眼球運動障害2) 両側対光反射減弱、四肢体幹失調、3) 両側中脳水道から赤核。症例2: 67歳男性。脳梗塞。1) 左眼上転位、両側全方向性の眼球運動障害2) 左瞳孔散大、左眼瞼下垂、右不全麻痺、3) 中脳の左傍正中部に視床内見。【考察】2症例共に両側性垂直性眼球運動障害を認めた。臨床症状及び画像所見から、症例1では両側の動眼神経核性麻痺が、症例2では内側縦束物側介在核に病巣が波及している可能性が考えられた。中脳病変による両側性垂直性眼球運動障害は多様な機序によって生じるものと思われた。

P-098-1

認知症予測における嗅覚同定機能評価の有用性

東京女子医科大学 神経内科  
○飯嶋 陸, 吉澤浩志, 内山由美子, 内山真一郎, 北川一夫

【目的】Mild cognitive impairment (MCI)の一部は認知症に進展するとされ、Alzheimer disease (AD)では早期から嗅覚障害を認める。MCIからADへの進展予測因子として嗅覚同定機能評価の有用性を検討する。【対象】物忘れを主訴に受診し、年齢が50歳から85歳未満、Mini-Mental State Examination (MMSE)が24点以上を対象とした。除外基準は鼻疾患、頭部画像検査で血管病変、認知症をきたす疾患、パーキンニズムを有する患者とした。【方法】嗅覚同定機能は12種類の嗅素からなるOdor stick identification test (OSIT)により評価した。高次脳機能検査としてRey聴覚性(RAVLT)、Rey視覚性記名力検査(ROCF)、FABを施行した。3年間の経過観察で合併症併発例を除外し、CDRが1以上を認知症の発症とした。本研究は本大学倫理委員会の承認を得て施行した。【結果】初回検査を施行した80例中、上記の基準を満たした3年間追跡した45例で、認知症発症(D)群は17例、MCI(M)群は28例であった。平均発症年齢はD群75歳、M群68歳とD群が有意に(p<0.01)高齢で、初回検査時のMMSEはD群25.8点、M群28.0点(p<0.0001)、OSITの正解数はD群4.6点、M群8.6点(p<0.0001)、RAVLT、ROCFおよびFABはD群で有意な低下(p<0.05)を認めた。また、OSITの正答数とMMSEとの間に有意な正相関(p<0.001)を認めた。【結語】MCI患者において嗅覚同定機能の評価は認知症の予測に有用と考えられた。

P-098-2

## 認知症患者の嗅覚障害に関する検討

<sup>1</sup>東海大学大磯病院 神経内科, <sup>2</sup>東海大学病院 診療技術科  
○梁 正淵<sup>1</sup>, 森谷祐介<sup>1</sup>, 大貫知英<sup>1</sup>, 吉井文均<sup>1</sup>, 尾中啓枝<sup>2</sup>

【目的】認知症ではその初期から嗅覚が障害されることが報告されている。嗅覚検査と神経心理検査を同日に施行し、嗅覚障害と神経心理検査の結果およびその下位項目との関連性について検討する。【方法】対象は認知症の精査を希望して受診した56例(男性15例, 女性41例, 平均年齢: 80±8歳)。嗅覚検査はスティック型嗅覚同定能力検査法(OSIT-J)を用いて行い、神経心理検査としてはADAS-Jcogを施行した。OSIT-Jの点数とADAS-Jcogの総点およびその下位項目の得点を対比した。なお、同年齢健常者33例(平均年齢: 76±4歳)のOSIT-Jcogの平均点は7.7±2.0であり(文献値)、この結果と比較した。【結果】「OSIT-J」の総点数は3.9±3.5点(12点満点)で、同年齢健常者の得点と比べると有意に低値であった。各におい項目のうち、正解数の多いものは上から蒸れた靴下・汗臭い(46.4%)、カレー(41.1%)、炒めたにんにく(39.3%)であった。墨汁、みかん、家庭用のガスについては正解率が23.2%、25.0%、25.0%と低値であった。ADAS-Jcogの平均点は13.9±6.4点であった。OSIT-Jの総点数とADAS-Jcogの得点との間には、 $r = -0.485$ ,  $p < 0.01$ で有意な相関が認められた。ADAS-Jcogの下位項目との間には単語再生( $r = -0.622$ ,  $p < 0.01$ )、口頭命令に従う( $r = -0.283$ ,  $p < 0.05$ )、見当識( $r = -0.503$ ,  $p < 0.01$ )の項目で有意な相関が認められた。【結論】認知症患者ではOSIT-Jで調べた嗅覚は健常者と比べて明らかな低下がみられた。また、この嗅覚低下と関係するADAS-Jcogの下位項目としては単語再生、口頭命令に従う、見当識があり、これについては検査項目の特性と認知症における嗅覚低下の責任病巣との関係が示唆される。

P-098-3

## 新しいBPSDスコア(阿部式BPSDスコア=ABS)の開発と評価者間信頼性の検討

岡山大学病院 神経内科  
○阿部康二, 菱川 望, 松岡構祐, 中野由美子, 佐藤恒太, 太田康之, 出口健太郎, 山下 徹

目的: 多忙な認知症の診療やケア業務の中で比較的簡易にBPSD状態を把握できるスコアを開発し、併せて評価者間の信頼性についても検討した。

方法: 2011年に「認知症の人と家族の会」会員129名へのアンケート調査を実施し、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、その解析データを元に新しいBPSDスコアを作成した(阿部式BPSDスコア=ABS)。この阿部式BPSDスコア(ABS)を用いて、新たに70例のアルツハイマー病患者について、主介護者と従介護者に同時にスコアを付けてもらい、評価者間の再現性についても検討した。

結果: アンケート調査対象認知症患者は年齢81.6 ± 9.9歳(男性29.5%, 女性70.5%)で、主介護者は年齢65.2 ± 11.5歳(男性24.4%, 女性75.6%)であった。複数回答によるBPSD10項目の頻度としては、食排進行異常が43.6%と最も多く、次いで徘徊38.5%、幻覚妄想38.5%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、次いで食排進行異常21.8%、幻覚妄想16.7%の順であった。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、予め頻度と重症度で重み付けした簡易BPSDスコアとした。主介護者と従介護者の同時評価は、ほぼ一致したが $R = 0.964$ ,  $p < 0.01$ 。両者の関係は $y = 0.877x$ とやや主介護者で重めの評価であることも明らかとなった。

結論: 日本における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予め重み付けを付けた新しいBPSDスコア(ABS)を作成した。このABSを用いることで、多忙な日常業務の中で比較的簡易にBPSDスコアを得ることができ、臨床応用にも役立つ可能性が示唆された。評価者間のばらつきも少なく、信頼性のある新しいBPSD尺度になりうる事が判明した。

P-098-4

## MoCA Score Correlates with Regional Cerebral Blood Flow in Post-stroke Patients

<sup>1</sup>京都大学医学研究科 臨床神経学, <sup>2</sup>大津赤十字病院 神経内科, <sup>3</sup>京都大学医学研究科附属 脳機能総合研究センター, <sup>4</sup>国立循環器病研究センター 脳血管内科, <sup>5</sup>国立循環器病研究センター 再生医療部  
○中奥由里子<sup>1,2,5</sup>, 長谷佳樹<sup>2</sup>, 大石直也<sup>3</sup>, 真部建郎<sup>2</sup>, 長谷麻衣<sup>2</sup>, 三枝隆博<sup>2</sup>, 松井 大<sup>2</sup>, 長束一行<sup>4</sup>, 福山秀直<sup>3</sup>, 猪原匡史<sup>4</sup>

Purpose: Stroke is associated with an increased risk of subsequent dementia, but the risk factors have not been fully elucidated. Therefore, more reliable estimates of the risks of post-stroke dementia and its predictors are needed. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) has been considered a superior screening test to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for patients with vascular cognitive impairment. In this study, we sought to determine whether MoCA-J/MMSE scores are related to regional cerebral blood flow (rCBF) in the subacute phase of cerebral infarction.

Methods: 28 patients (average 72.6 ± 9.6 years old) with acute cerebral infarction on magnetic resonance imaging (MRI) were enrolled. The Japanese version of MoCA (MoCA-J), MMSE and 123I-IMP SPECT were performed approximately at 15 days after the onset of stroke. Voxel-based correlation analyses between rCBF and MoCA-J/MMSE scores were performed by SPM.

Results: The score of MoCA-J was significantly lower than that of MMSE (MoCA-J, 20.7 ± 6.4 vs. MMSE, 24.8 ± 5.4;  $p < 0.001$ ). The MoCA total score significantly correlated with the rCBF in widespread brain regions, including the prefrontal cortex, the cingulate cortex, and the caudate nucleus and the thalamus.

Conclusion: Cognitive performance assessed with MoCA-J was positively correlated with rCBF in prefrontal-subcortical circuit. MoCA is helpful in detecting post-stroke brain dysfunction and cognitive impairment and may contribute to the prediction of long-term cognitive and functional outcome.

P-098-5

## 磁気センサー型指タッピング計測装置を用いた認知機能障害評価

<sup>1</sup>国立循環器病研究センター脳神経内科, <sup>2</sup>日立製作所中央研究所  
○西村拓哉<sup>1</sup>, 本山りえ<sup>1</sup>, 木下康正<sup>1</sup>, 神島明彦<sup>2</sup>, 佐野佑子<sup>2</sup>, 溝口崇子<sup>2</sup>, 宮下光太郎<sup>1</sup>, 長束一行<sup>1</sup>

【目的】認知機能障害を客観的に評価する手段として手指運動計測が有用か否かを検討する。【方法】対象は両手に運動、感覚、協調運動の障害のない、無作為に抽出した認知症と診断されていない60歳以上の入院患者40例(ラクナ梗塞、頸動脈狭窄症、意識消失発作、めまい症などを含む、男性23例)。磁気センサー型指タッピング計測装置(日立コンピューター製UB-1)を用いて指タッピング(母指・示指の開閉)運動を利き手一側、両側同時、両側交互、及び2Hzのメトロノームに合わせて施行した。また、それぞれの患者においてMini-mental State Examination (MMSE)スコア、及びFrontal Assessment Battery (FAB)スコアも評価し、指タッピングの運動を構成する44のパラメーターとMMSE、FABとの関係を検討した。【結果】MMSEスコアとの間には、両側同時指タッピングのタスクにおいて利き手側で多くのパラメーター(距離の最大振幅、速度の最大振幅、加速度の最大振幅、総エネルギー値など)と相関がみられ、FABスコアとの間には、両側交互指タッピングのタスクにおいて利き手、非利き手ともに多くのパラメーター(平均タッピング間隔、タッピング間隔の標準偏差など)で相関がみられた。【結論】MMSEでは両手同時指タッピング、FABでは両手交互指タッピングが認知機能障害の重症度と相関することが判明した。これにより前頭葉機能を含む認知機能障害の早期診断、フォローアップのための簡便で客観的な評価が可能となる事が推察された。

P-099-1

## MCIに対するシロスタゾール療法の多施設共同二重盲検試験: Protocol of COMCID study

<sup>1</sup>国立循環器病研究センター 再生医療部, <sup>2</sup>国立循環器病研究センター 脳神経内科  
○齊藤 聡<sup>1</sup>, 猪原匡史<sup>2</sup>

背景・目的: PDE3阻害剤であるシロスタゾールは血管拡張作用や脳血流増加作用など多様な臨床効果が知られている抗血小板剤であるが、近年神経細胞でのAβ産生の抑制効果や、血管平滑筋に作用し、Aβクリアランスを促進させる効果が非臨床試験に示され、認知症への臨床応用が期待されている。複数の観察研究でADおよびMCIに対するシロスタゾールの有効性が示されているが、大規模試験の報告はない。我々はMCI患者へのシロスタゾールの臨床効果と安全性について、多施設共同医師主導試験にて検討することとした。

方法: 本試験はスタディーパートナーを有する55歳以上84歳以下のMCI患者を対象に行う多施設共同二重盲検比較試験である(Cilostazol for prevention of Conversion from MCI to Dementia study: COMCID study)。MCIはCDRやMMSEスコアを参考に、NIA-AA core clinical criteriaを用いて診断する。被験者はシロスタゾール錠100mg/日もしくはプラセボ錠を内服する。各群はそれぞれ100症例であり、投与期間は96週である。主要評価項目はMMSEスコアを用いてシロスタゾールの臨床効果を評価する。他に副次評価項目として、CDR-SB、ADAS-JCog(ADAS-14)、WMS-R(Logical memory)、ADCS-MCI-ADL、EQ-5Dを評価する。一部の症例でMRIを撮像し、海馬萎縮の変化量等を評価する。更に探索的項目として、血清アルブミンAβ複合体の濃度を測定する。本試験は前期第Ⅱ相試験に相当し、平成27年4月開始である。

考察: 本研究はMCI患者を対象とした本邦初のAD疾患修飾薬の多施設共同医師主導試験である。シロスタゾールは既に抗血小板剤として臨床応用されている薬剤であり、Drug Repositioningに位置される。

P-099-2

## 健常人におけるロスマリン酸の薬物動態と安全性

<sup>1</sup>金沢大学医薬保健研究域医学系 脳老化・神経病態学(神経内科学), <sup>2</sup>高崎健康福祉大学 健康福祉学部 健康栄養学科, <sup>3</sup>東京大学大学院 農学生命科学研究科 食の安全研究センター  
○篠原もえ子<sup>1</sup>, 小野賢二郎<sup>1</sup>, 浜口 毅<sup>1</sup>, 岩佐和夫<sup>1</sup>, 永井俊匡<sup>2</sup>, 小林彰子<sup>3</sup>, 山田正仁<sup>1</sup>

【目的】我々はこれまで*in vitro*, *in vivo*における、天然フェノール化合物の抗アミロイド効果及びアミロイドβ蛋白凝集抑制効果を報告してきた。天然フェノール化合物はアルツハイマー病を含む認知症の予防に有用である可能性が示唆されている。天然フェノール化合物の一種である、レモンバーム抽出ロスマリン酸(RA)を、健常人に一回投与した場合の、安全性、忍容性および薬物動態(絶食下・摂食下)を検証する。

【方法】健常人(n=11)を絶食下試験および摂食下試験に無作為に割り付けをした。血清RA濃度はクロマトリックス電気化学検出液体高速クロマトグラフィーで測定した。

【結果】絶食下試験において、RA 500 mg 内服後1時間後血清RA濃度は最高血中濃度(162.2 nmol/L)に達した。RA血中濃度-時間曲線下面積(AUC)は831.6 nmol・hour/Lであった。摂食下試験では、絶食下と比べてAUCの増加と最高血中濃度到達時間の延長をみとめた。RA内服により肝機能、腎機能および血算検査に影響はなかった。また、RA内服により有害事象は生じなかった。

【結論】健常人へのRA 500mg単回投与は安全性および忍容性が高いと考えられた。摂食によりRAの血中濃度がより維持されることが分かった。

P-099-3

## ADに対するリバスチグミン貼付剤の9mg, 18mgの2段階増量法の検討

日本鋼管病院 神経内科  
○吉井康裕

【背景】日本以外の各国ではリバスチグミン貼付剤は9mg, 18mgの2段階増量法を行っている。前期第II相試験において開始用量9mgにおける有害事象の発現率が高かったため、本邦においてのみ開始用量が4.5mgに設定された。【目的】薬剤部による採用薬剤数の制限のため、当院で処方できるリバスチグミン貼付剤が9mgと18mgしか存在しない。当院における9mg, 18mgの2段階増量法による使用経験を報告する。【方法】当院においてリバスチグミン貼付剤で治療されたアルツハイマー型認知症患者61名を後ろ向きに検討した。患者及び介護者へ貼付剤の使用法をパンフレットを用いて説明した。全ての患者へ保湿剤と外用ステロイドを予防的に処方した。リバスチグミン貼付剤を9mgから18mgまで増量できた症例や使用中止に至る症例の割合を調べ、使用中止に至った原因を検討した。【結果】患者の平均年齢は82±6 (SD)、女性が59%を占めた。平均体重は53.3kg (BMI 21.8)。平均MMSE 18.7±5.5、平均HDS-R 16.2±7であった。来院時にアパシーを39名 (64%)、うつ症状を30名 (49%) で認め、SPECTにて30名 (49%) で前頭部の血流低下を認めた。53名 (86.9%) がリバスチグミン貼付剤を18mgまで増量し、副作用により5名が9mgに減量した。38名 (62%) が6ヶ月以上薬剤を継続可能であった。皮膚症状は15名 (25%) で認めた。中止原因の内訳は、BPSD増悪6名、皮膚症状4名、転院及び入院せず4名、病識なし4名、他疾患で死亡2名、施設入所2名、薬価の問題1名であった。唾液増加、軟便によりリバスチグミン貼付剤の18mg から9mgへの減量が1例ずつあったが、消化器症状での中止例はなかった。【結論】リバスチグミン貼付剤9mg, 18mgの2段階増量法でも中止に至るほどの消化器症状は少ないようであった。使用中止群の背景について多変量解析を行っている。

P-099-4

## AD患者におけるリバスチグミン治療効果に対する脳血流の検討

東京医科大学病院  
○廣瀬大輔, 清水聡一郎, 平尾健太郎, 深澤雷太, 金高秀和, 櫻井博文, 羽生春夫

目的: 日常診療において、リバスチグミン著効例をしばしば経験する。リバスチグミンの効果の差による脳血流パターンの特徴を検討した。  
方法: 当科物忘れ外来受診中AD患者のうち、リバスチグミン18mgで加療している62例 (男性: 27例, 女性: 35例, 平均年齢: 78.6歳±3.6歳, 初診時MMSE: 22.4±3.2) を対象とした。治療開始6ヶ月後のMMSE変化により、著効群 (≥2) 20例, 不変群 (1≥MMSE変化≥-1) 20例, 悪化群 (-2≥) 22例と分類した。脳血流パターンは、IMP-SPECTを使用し、3D-SSPにて解析した。3群において、治療前脳血流パターンの特徴と、各群の血流変化の特徴を検討した。  
結果: 3群間に年齢, 性差, 罹病期間, 教育歴, 初診時MMSEに有意差を認めなかった。治療前SPECTでは、3群において後部帯状回, 側頭頭頂葉の血流低下を認めた。著効群において、前頭葉, 頭頂葉の血流低下が軽度の傾向であった。治療前後の脳血流変化では、著効群, 不変群において後部帯状回の血流上昇を認めた。  
考察: 脳血流パターンにより、リバスチグミンの効果と予想できると考えられた。

P-099-5

## 認知症の行動・心理症状に対する抑肝散とメマンチンの併用効果

海老名メディカルサポートセンター 内科  
○石田和之

背景: 認知症の周辺症状であるbehavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) に対して抑肝散の有効性が報告されている。しかし、抑肝散を投与された症例の増加とともに、低カリウム血症などの副作用の報告も増加した。  
目的: 抑肝散の副作用を防止する目的で、抑肝散とメマンチンを併用し、低用量の抑肝散でもBPSDの抑制が可能かどうかを観察した。  
方法: 大腿骨骨折術後の回復期リハビリテーション目的で当院へ入院した認知症患者で、BPSDを呈する患者4名 (年齢94, 90, 84, 84) に対し、抑肝散加減皮半夏エキスとメマンチンを併用し、効果を観察した。今回は超高齢のため抑肝散よりも虚弱体質向けである抑肝散加減皮半夏を選択した。  
結果: 4例で観察されたBPSDは不穏, 攻撃性, 暴力, 不眠などであった。これら症例には既にゾルピデム, プロチゾラム, リスベリドン, チアプリドなどが投与されていたが、BPSDの抑制は不十分であった。最終的に抑肝散加減皮半夏2.5g, メマンチンは3例に10mg, 1例に5mgを投与してBPSDを抑制することができ、向精神薬はすべて中止1例, ゾルピデム併用2例, ラメルテオンとゾルピデム併用1例であった。  
考察: 抑肝散の副作用出現率は43%と報告されており、その半数は構成生薬である甘草に由来すると推察される浮腫や低カリウム血症であった。また、副作用を呈した患者の8割以上が65歳以上の高齢者で、用量別の副作用出現頻度はエキス剤2.5g/日以下と比較し、2.5g超では約6倍増と報告されている。今回の症例のみで有効性を判定することはできないが、メマンチンと抑肝散のいずれもグルタミン酸系神経伝達抑制が作用機序であることから、両薬剤の相乗効果により、少量投与であってもBPSDの改善効果が得られたのではないかと推察された。  
結論: 少量の抑肝散とメマンチンの併用は、副作用の出現を抑えつつBPSDの治療に有用と考えられた。

P-100-1

## アルツハイマー病患者におけるガラタミンの効果と、有効症例の特徴の検討

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, 順天堂大学大学院認知症診断・予防・治療学講座  
○須田晃充<sup>1</sup>, 中山茶千子<sup>1</sup>, 佐々木美悠子<sup>1</sup>, 森 聡生<sup>1</sup>, 中島明日香<sup>1</sup>, 田中亮太<sup>1</sup>, 久保紳一郎<sup>1</sup>, 本井ゆみ子<sup>2</sup>, 服部信孝<sup>2</sup>

目的: Allosteric Potentiating ligand (APL) 作用を有するガラタミン臭化水素酸塩は認知機能および行動障害スケールを改善することが示されている。本研究は、ガラタミンの効果を検討し、ガラタミンにより改善効果を示すレスポンドの臨床的・画像的特徴を明らかにすることを目的とする。

方法: 対象は過去に抗コリンエステラーゼ阻害薬内服の既往がない当院外来通院中の軽〜中等度のアルツハイマー病患者で、男性20名と女性30名の計50名 (76.9±5.8歳) である。開始時のMMSEは20.0±3.7点であった。ガラタミン臭化水素酸塩を1日8mg内服から開始し、4週後1日16mgまたは24mgに漸増、開始時および12週目とNeuropsychiatric Inventory (NPI) にて評価した。NPI改善に寄与する投与前の下位項目を、重回帰分析により推定した。また、MMSEおよびNPIそれぞれについて4点以上の改善を認めた群をレスポンドとし、認めなかった群を非レスポンドとした。この両群について、開始時に<sup>123</sup>I-IMP SPECTにて撮影した脳血流シンチグラフィ像をiSSP4.0 (Nihonmed-Physics Corporation) を用いZスコア2.0をカットオフして群比較した。

結果: NPIは0週6.9±7.8, 12週5.9±6.5 (P=0.18) であり、MMSEは0週20.0±3.7, 12週20.2±4.0 (P=0.32) であった。NPI下位項目については不安が有意に改善し (P<0.05)、異常行動が有意に増悪した (P<0.05)。また投与前の易刺激性の存在が、NPI総スコアの改善に最も寄与した (P<0.05)。NPIレスポンドは非レスポンドと比較して両側側頭葉内側の血流低下を、MMSEレスポンドは非レスポンドと比較して左側側頭葉外側の血流低下を認めた。

結論: 易刺激性および側頭葉内側の血流低下が、ガラタミンレスポンドの予測因子と考えられた。

P-100-2

## アルツハイマー型認知症におけるガラタミンの臨床的効果

三宿病院 神経内科, 東邦大学医療センター大森病院 神経内科  
○清塚鉄人<sup>1</sup>, 澤田雅裕<sup>1</sup>, 長澤潤平<sup>1,2</sup>, 山田立子<sup>1</sup>, 仲村敬和<sup>1</sup>, 岩本康之介<sup>1</sup>, 池田 憲<sup>2</sup>, 岩崎泰雄<sup>2</sup>

【はじめに】新規抗認知症薬としてガラタミンが上市されて3年が経過した。最近、認知機能に対する効果だけでなく、BPSDに対して効果の報告も散見されるようになった。  
【目的】ガラタミンの認知機能, BPSD, 日常生活機能動作について介護者からの聴取を中心に検討をおこなった。【方法】2011年5月1日から2014年11月30日までの間でDSM-IVおよびNINCDS-ADRDAに基づいた診断基準でADと診断し、Functional Assessment Staging (FAST) の4または5の軽度から中等度のAD患者のうち、6ヶ月以上診療継続できたものを対象とした。認知機能の評価は長谷川式簡易認知機能検査 (HDS-R), Mini-mental state examination (MMSE)、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), やる気スコア, vitality index (VI), Geriatric Depression Scale (GDS) 簡易版を評価した。投与1年までは3か月毎, 以後は6か月毎に最長2年間評価した。投与開始時のベースラインからの変化を検討した。【結果】対象は28例, 平均年齢80.3 (SD) (6.6) 歳であった。投与開始時の各平均スコアはHDS-R 17.7 (6.0), MMSE 21.4 (3.8), やる気スコア 20.8 (7.9), VI 8.5 (1.6), GDS 6.3 (6.6), NPI 6.3 (6.8), CMAI 37.5 (10.4), MENFIS 20.7 (12.5), DAD 70 (0.2) であった。3ヶ月目のVIは8.5 (1.6) (P<0.05) と有意に改善を示していたが、その他は統計学的には有意差はでなかった。統計学的には有意でないがHDS-RやMMSEは2年にわたりベースラインを維持しVIややる気スコアは投与1年間改善する傾向があり、DAD, MENFIS, NPI, CMAIは2年間維持する傾向があった。【考察】ガラタミンは投与初期は意欲の改善を来し、長期にわたってはBPSDの悪化を妨げ生活機能動作を維持する働きがあることが示唆された。

P-100-3

## 脳血流SPECTを用いたアルツハイマー病患者に対するガラタミン治療の反応予測

東邦大学医療センター大橋病院 脳神経外科, 筑波大学医学医療系精神医学, 東邦大学医療センター大橋病院 放射線部, 東京都健康長寿医療センター 高齢者プレインバンク, 医療法人社団こだま会 こだまクリニック  
○平田容子<sup>1</sup>, 根本清貴<sup>2</sup>, 岩瀬 聡<sup>1</sup>, 石井 匡<sup>1</sup>, 谷真理子<sup>1</sup>, 濱崎千裕<sup>3</sup>, 沼田悠梨子<sup>1</sup>, 佐野 保<sup>4</sup>, 尾中航介<sup>1</sup>, 安田順子<sup>5</sup>

【目的】アルツハイマー病 (AD) の臨床的に重要な改善の指標としてADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale) の3-4ポイント以上の改善が報告されている。コリンエステラーゼ阻害剤での治療では30-40%の患者では前述の改善を示すが (反応者), 認められない患者もいる (非反応者)。したがって、治療反応性を予測することが臨床的に重要である。我々は脳血流SPECTを治療前に先行治療効果が予測可能か検討した。【方法】対象は、当センター物忘れ外来を受診しADと診断されガラタミンで治療された患者28名である (女性18名, 男性10名, 平均年齢79歳)。観察期間は1年間で、MMSEおよびADAS-j cogを経時的に測定した。ガラタミンに対する治療反応は、LOCF法によってベースラインよりもADAS-j cogの点数が3点以上改善した場合を反応者とした。全例に対して、ベースラインでTc-99m ECD脳血流SPECTを施行し、SPM8を用いて反応群と非反応群の群間比較を行った。【結果】ガラタミン反応群は28名中10名であった。ベースラインでのMMSEには群間差を認めなかったが、ベースラインでのADAS-j cogは反応群が非反応群に比べて有意に成績が悪かった (反応群16.1±6.4, 非反応群10.1±3.1)。その一方、ベースラインでの脳血流SPECTでは、反応群は、非反応群に比べて帯状回後部の血流が保たれていた。【結論】反応群は臨床症状では臨床症状と画像所見の乖離を示し、後部帯状回の血流が保たれている事、すなわちADの病理学的変化が軽度である事が治療後を規定している可能性が示された。臨床症状だけにとらわれず、画像所見も参考にすることで、ガラタミンに対する治療効果の予測ができる可能性が示唆された。

P-100-4

## 発症前アルツハイマー病に対するコリンエステラーゼ阻害剤使用開始の最適時期の検証

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科)  
○三條伸夫, 伊藤陽子, 日熊麻耶, 横田隆徳

【目的】アルツハイマー病 (AD) はアミロイドβのオリゴマー産生やフィブリル形成に始まり、約15年の無症候期があり、軽度認知障害期 (MCI) を経て認知症を発症するとされている。早期のコリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI) 投与によるMCIからADへの転化に対する抑制効果のエビデンスはない。当院におけるamnestic MCI患者を対象として、ChEI投与の記憶力低下への影響を評価し、投与開始の最適時期を検討した。

【方法】当院の物忘れ外来を2007年4月から2012年6月の間に受診し、初診時のMMSEが24点以上、かつ2年以上の観察期間を有している40例を、MMSEの点数により3群(24-26, 27-28, 29-30)に分け、改訂版ウエクスラー記憶力検査(WMS-R)の各項目の年間低下量をChEI投与群と非投与群間で後方視的に解析した。

【結果】登録症例の平均年齢は72歳であった。Amnestic MCI全38例中、24点未満へ低下したのは17例 (45%) で、24点以上のままが21例 (55%) であった。MMSE24-26群では、MMSE (-1.0 vs. -3.8; p=0.03) は有意に、WMS-Rの遅延再生 (-3.1 vs. -7.3; p=0.09) は有意ではないものの、ChEI投与群の年間低下量が少なかった。MMSE27-28群ではWMS-Rの視覚再生の各項目と遅延再生で、ChEI投与群の有意さを持ってMMSEに有効性を認めたが、amnestic MCIの本質である記憶力障害への効果は明かではなかった。27点以上の症例では投与の有効性は認められず、この時期まではアセチルコリンの供給が保たれていることが推測された。

P-100-5

## メマンチンの投与量とアルツハイマー病に伴う認知症への長期的影響

東海大学病院 内科学系神経内科学  
○馬場康彦, 瀧澤俊也

【目的】メマンチンはアルツハイマー病 (AD) に伴う中等度以上の認知症に対して改善効果を示す薬剤である。一方、メマンチンの投与量と認知症への長期的な影響についての詳細な報告は少ない。本研究ではメマンチンの投与量における違いとADに伴う認知機能障害と行動・心理症状 (BPSD) への長期的な影響について検討を行う。

【方法】中等度以上の認知症を伴うAD症例をメマンチンの維持量投与群 (5もしくは20mg/日) と低用量投与群 (5もしくは10mg/日) に振り分け、ベースラインから投与後24週と48週におけるAD評定尺度日本語版 (ADAS-J cog) と精神神経目録 (NPI) の変化量を両群間で比較した。

【結果】投与後48週において低用量投与群では維持量投与群と比較してADAS-J cogの有意な悪化が示された (p=0.020)。一方、NPIの変化量は観察期間において両群間に有意差を認めなかった。

【結論】メマンチンによって認知症の長期かつ全般的な改善を得るためには、忍容性に問題がない限り20mgまでの漸増と維持投与が望ましいと考えられた。

P-100-6

## 在宅看取りをされた神経疾患患者の認知機能について

<sup>1</sup>城西神経内科クリニック, <sup>2</sup>コーラルクリニック, <sup>3</sup>順天堂大学医学部脳神経内科○本多あん奴<sup>1</sup>, 石垣泰則<sup>1,2</sup>, 森川奈美<sup>3</sup>, 中島明日香<sup>3</sup>, 王子 悠<sup>3</sup>, 黒木卓馬<sup>3</sup>, 佐藤栄人<sup>3</sup>, 狩野允芳<sup>3</sup>, 服部信孝<sup>3</sup>

神経内科疾患、特に神経難病を自宅において穏やかに最期を看取することは様々な困難を伴う。さらに、身体障害に加え認知症を合併した場合、在宅療養継続が難しく、施設入所を余儀無くされる場合も多い。この度、2011年4月から2014年3月に至る3年間で静岡市と東京都内の2診療所が在宅で看取ることができた50例の神経疾患患者の認知症の程度について調査し、神経疾患の看取りの実態を報告する。

自宅で見取った患者において、看取りの直近の介護保険認定調査の医師意見書では80%以上が認知症の日常生活自立度2以上の重度認知症を呈していた。

神経疾患を自宅で看取る際には、疾患のマネジメントの他、緩和ケア、認知症対策、介護者のケア等包括的かつ全人的医療提供が必要である。神経内科専門医が在宅医療にコミットする重要性が顕彰され、在宅医療現場における神経内科専門医の存在意義が認識された。

P-101-1

## パーキンソン病患者におけるアパシーならびにうつと姿勢反射障害の相関

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】本邦パーキンソン病(PD)患者において、アパシー、抑うつなどの非運動症状と姿勢反射障害の相関を明らかにする。

【方法】対象は当院パーキンソン病外来に通院中の患者で、UKPDS脳バンク診断基準を満たし、質問紙法による非運動症状の評価を困難ならしめる明らかな認知機能障害が無く、かつ文書により同意が得られた患者49名ならびに患者の伴侶であり、かつ通院同伴者であり、かつ文書による同意が得られた対照26名。アパシーはLARSにより、うつはBDI-IIにより、姿勢反射障害は日本語版UPDRS item30を用いた。

【結果】患者の平均年齢は67.2歳、対照群は69.1歳で有意差を認めなかった。来院時の平均H&Yは2.3LEDDは999.0で中等症の患者の割合が多かった。患者群のLARSは平均4.2で対照群と比較して有意に高かった。平均のBDI-IIは14.1、UPDRS item30は0.6であった。LARSとBDI-II、LARSとUPDRS item3、BDI-IIとUPDRS item30の間に有意な相関を認めた。しかしLARS>6をアパシー群、それ以下を非アパシー群としたとき、ならびにBDI-II≥14を抑うつ群、それ未満を非抑うつ群としたとき、いずれも両群間で年齢、罹病期間、H&Yに有意差を認めなかった。

【結論】アパシー、抑うつ、姿勢反射障害は相互に有意な相関を認めた。アパシーと抑うつについては共に前頭葉、とりわけ前頭前野の関与が想定されているが、姿勢反射障害についてはその局在論について議論がある。今後このようにクラスターを形成する症候はPDを分類するうえで有用かもしれない。解剖学的局在論にとらわれず構造が解析され、分子病態メカニズムと連結されることが期待される。

P-101-2

## パーキンソン病の気分障害とhealth-related quality of life

<sup>1</sup>秋田県立脳血管研究センター神経内科診療部, <sup>2</sup>難治性脳疾患研究部, <sup>3</sup>リハビリテーション診療部○前田哲也<sup>1,2</sup>, 篠田智美<sup>2</sup>, 村岡玲奈<sup>2</sup>, 菅原美紀<sup>2</sup>, 高野大樹<sup>1</sup>, 山崎貴史<sup>1</sup>, 藤巻由美<sup>3</sup>, 佐藤雄一<sup>3</sup>, 長田 乾<sup>1</sup>

【目的】パーキンソン病 (PD) には気分障害が高頻度に合併することが知られている。運動症状による生活の質 (health-related quality of life; HRQOL) の低下と同様に、気分障害がHRQOLには必ずしも影響もまた少なくないものと想定される。本研究では質問表を用いてこれらの関係について調査し統計学的に関連性を検討する。

【方法】外来通院可能なPD患者を対象とした。HRQOLをPD questionnaire-39 summary index (PDQ39SI) を用いて調査した。気分障害をBeck's depression inventory version 2 (BDI2)、Apathy scale (AS)、Snaitch-Hamilton pleasure scale (SHAPS)、睡眠障害をParkinson's disease sleep scale (PDSS)、rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ)を用いて調査し、各々との関係、また発症年齢や罹病期間、臨床重症度等との関係について統計学的に検討した。臨床重症度をmodified Hoehn and Yahr stage (mH&Y)とunified PD rating scale (UPDRS)で評価した。

【結果】対象はPD患者109例 (女性62例, 男性47例, 平均年齢70.7歳)、罹病期間、mH&Y、UPDRSは各々平均82.6ヶ月, 2.4, 30.9であった。PDQ39SIは平均37.4であった。またBDI2, SHAPS, ASは各々平均13.2, 0.2, 2.5であった。PDSS, RBDSQは各々平均6.5, 3.9であった。スピアマン順位相関でBDI2とPDQ39SI (p<0.01) には有意な相関を認め、SHAPS (p=0.97), AS (p=0.30) には認めなかった。BDI2は他にUPDRS1, 2, 4 (p<0.01), PDSS (p<0.01), RBDSQ (p=0.04) にも有意な相関を認めた。多変量解析ではBDI2 (r=0.24, 95%CI 0.11-0.85, p=0.01) により高い、また年齢 (r=0.20), mH&Y (r=0.21) にも有意な相関を認めた。SHAPS, ASはPDQ39SIの変動を説明する因子には検出されなかった。

【結論】PDの気分障害は独立してHRQOLを障害する因子となりうる。HRQOL改善には気分障害の把握、治療が有効と考えられる。

P-101-3

## 認知機能低下はパーキンソン病患者に対する入院リハビリテーション効果に影響するか

<sup>1</sup>埼玉県総合リハビリテーションセンター 神経内科, <sup>2</sup>埼玉県総合リハビリテーションセンター リハビリテーション科, <sup>3</sup>埼玉県総合リハビリテーションセンター 理学療法科○日詰正樹<sup>1</sup>, 橋本祐二<sup>1</sup>, 堀 匠<sup>2</sup>, 文村優一<sup>1</sup>, 笠井健治<sup>3</sup>, 市川 忠<sup>1</sup>

【目的】認知機能低下がパーキンソン病 (PD) 患者の入院リハビリテーション (入院リハ) 効果に与える影響について検討する。【方法】当院で入院リハを施行したPD患者64例 (男性34例, 女性30例, 平均年齢69.2±7.9歳, Hoehn-Yahr重症度3.8±0.9, 入院期間48.8±29.8日) を対象として、認知機能低下群 (MMSE 23点以下もしくはHDS-R 20点以下, 16例) と認知機能正常群 (MMSE 24点以上もしくはHDS-R 21点以上, 48例) に分け、それぞれの群に対する入院リハ効果を比較した。効果判定項目は、身体機能 (ROM, MMT), 基本動作 (寝返り, 起き上がり, 立ち上がり, 立位保持), 移動能力 (歩行, 階段昇降) とし、それぞれの項目につき効果判定結果を改善1点, 不変0点, 低下-1点と点数化した。統計学的検定はMann-Whitney testを用い、p<0.05を有意差ありとした。【結果】認知機能低下群 vs 認知機能正常群での入院リハ効果は、ROM (0.31 vs 0.53, p=0.34), MMT (0.07 vs 0.35, p=0.06), 寝返り (0.13 vs 0.12, p>0.99), 起き上がり (0.06 vs 0.12, p=0.67), 立ち上がり (0.20 vs 0.23, p>0.99), 立位保持 (0.29 vs 0.12, p=0.15), 歩行 (0.67 vs 0.76, p>0.99), 階段昇降 (0.50 vs 0.43, p>0.99) であり、認知機能低下群において認知機能正常群と比して入院リハ効果が劣るということはなかった。【結論】認知機能の低下したPD患者に対する入院リハ効果は認知機能が保たれているPD患者に対する入院リハ効果に劣らない。

P-101-4

## Parkinson病に対するリハビリテーションの効果とその評価項目についての検討

<sup>1</sup>済生会神奈川病院 地域神経内科, <sup>2</sup>くにもとライフサポートクリニック  
○飯島昭二<sup>1</sup>, 井本奈緒子<sup>1</sup>, 黒野裕子<sup>1</sup>, 佐藤 勝<sup>1</sup>, 國本雅也<sup>2</sup>, 原 一<sup>1</sup>

**【目的】** Parkinson病PDに対するリハビリテーションはガイドラインでも推奨されているが, その実際の方法などについてはエビデンスを集積する必要があるとされる。今回Unified parkinson's disease rating scale(UPDRS), その他の運動機能の評価項目を用いてPDに対するリハビリテーションの効果, 評価項目を解析した。

**【方法】** 平成23年8月以降に当院にてPDで入院リハビリテーションを行ったHoehn-Yahr(H-Y)2-4の症例を, 後方視的にリハビリテーション前後でのUnified parkinson's disease rating scale(UPDRS), Function independence measure(FIM), Simple test evaluating hand function(STEF), Functional balance scale(FBS)を比較, 検討した。リハビリテーションはROM訓練, ストレッチ, 筋力増強, バランス訓練, 立位歩行訓練などの一般的な理学療法, 作業療法を施行した。

**【結果】** 症例は24例(男性11例, 女性13例), 年齢62-84歳(平均73.6歳), 平均H-Y 2.7, 平均罹病期間は3年8カ月, 平均入院期間は21日であった。リハビリテーション前後で, 平均UPDRS(total)35.4→34.7, 平均UPDRS(part 3)26.1→22.5, 平均FIM 112.3→116, 平均STEF(左右の平均)84.3→87.5, 平均FBS 46.2→50.6といずれも軽度だがスコアの改善を認めた。

**【結論】** PDでは比較的短期間であってもリハビリテーションの効果はあると考えられた。また, 運動機能の評価としてUPDRSの他に, 一般的なFIM, STEF, FBSもリハビリテーションの評価項目として有用と考えられた。

P-101-5

## パーキンソン病の主要症候に対するMDS-UPDRS評価とBarthel indexの関連性の臨床的検討

<sup>1</sup>順天堂大学医学部リハビリテーション医学, <sup>2</sup>順天堂大学医学部脳神経内科  
○伊澤奈々<sup>1,2</sup>, 羽鳥浩三<sup>1</sup>, 服部信孝<sup>2</sup>, 長岡正純<sup>1</sup>

**【目的】** パーキンソン病(PD)の総合的な評価指標にはMDS-UPDRS(UPDRS)があるが, リハビリテーション(リハ)領域では主にADLの標準的な評価法としてBarthel index(BI)がPDを含めた他の神経疾患に対しても用いられている。これはPDの主要4大症候各々に特化したリハはなく, これらに起因するADLの低下がリハの対象になるためと考えられる。今回BIが主要症候とどのように関連するかを評価するためにBIとUPDRSの関連について臨床的検討を行った。

**【対象】** 入院にてリハを実施したPD患者で, 認知症がなく, 説明と同意の得られた患者18名(男性5名, 女性13名), 年齢67.8±6.6歳, 罹病期間12.4±5.1年, Hoehn-Yahr重症度(Yahr)2.8±0.9, Levodopa equivalent dose(LED)1114.1±410.4であり, 全例で症状の日内変動を認めた。BIは72.5±23.5であった。臨床評価はon時に施行し, Yahr 5は除外した。

**【方法】** UPDRSのPart IIおよびPart IIIとBIの相関を検討し, さらにUPDRSのPart IIIより4大症候に対応する項目を抽出し, 各々について相関を求めADLとの関連を検討した。

**【結果】** ①BIはUPDRSのPart II(p<0.0001), Part III(p=0.002)と有意な逆相関を認めた。②BIはUPDRSのPart IIIにおける静止時振幅(p=0.219)および固縮(p=0.815)と相関がなく, 動作緩慢(p=0.0008)や姿勢反射障害(p=0.0008)と有意な逆相関を認めた。

**【結論】** ①BIはUPDRSと同様にPDのADLを評価する尺度として有用であり, かつより簡便な評価方法と考えられる。②BIは動作緩慢および姿勢反射障害においてADL評価の観点から密接に関連することが明らかとなった。これらの結果はPDの廃用症候群など二次障害およびL-dopa不応の症候についても関連があると考えられ症例の集積検討を継続している。

P-101-6

## パーキンソン病のハイハイ(四つ這い動作)・寝返りにおける左右差の検討

<sup>1</sup>聖隷浜松病院 神経内科, <sup>2</sup>聖隷浜松病院 リハビリテーション部  
○内山 剛<sup>1</sup>, 山本大介<sup>1</sup>, 仲山知宏<sup>2</sup>, 高嶋浩嗣<sup>1</sup>, 杉山崇史<sup>1</sup>, 佐藤慶史郎<sup>1</sup>, 清水貴子<sup>1</sup>, 渥美哲至<sup>1</sup>, 大橋寿彦<sup>1</sup>

**【目的】** パーキンソン病(PD)において脳幹下行する投射の障害は, 嚥下・ハイハイ(四つ這い動作)など生得的な運動に関わる, 上肢先行の自発性の寝返りにも, 中脳ロコモーション領域から歩行運動系の脊髄への投射の発達が必要とされ, ハイハイ・寝返りを用いてPDにおける体幹機能の左右差を検討した。

**【方法】** Yahr分類3度以下の左右差を示すPD 30例(平均年齢: 69±8.3歳, 罹病期間: 4.3±3.0年, L-dopa服用: 270±200mg/日)を対象に, 下肢先行および膝を抑制しての上肢先行の寝返りにおいて, 床側になる肩甲骨下縁触知を指標に左右差を評価し, ハイハイは動作の速さ・歩幅にも着目した。

**【結果】** 全例中20例は, 四肢優位側のハイハイが困難で, 通常発達でみられる足背の床接地を呈さず, 足趾が浮き, つま先立する例もあった。この20例中17例は, 四肢優位側の寝返りが困難で, 健側の肩甲骨下縁触知が優位に困難であった。残り3例では, 四肢健側での足趾の床接地困難が目立ち, うち6例の寝返りで四肢優位側の肩甲骨下縁触知が困難となり, 四肢と体幹の症状優位側が必ずしも一致しなかった。

**【結論】** PDのハイハイ・寝返りは体幹機能の左右差を評価し得る可能性がある。脊髄内の歩行リズム・パターン生成器制御にも影響し得, Ldopa反応性について検討を加えた(同学会で当院山本報告)。

P-102-1

## Sleep disturbances in Parkinson's disease and related disorders

<sup>1</sup>獨協医科大学病院神経内科, <sup>2</sup>獨協医科大学看護学部看護医科学(病態治療), <sup>3</sup>獨協医科大学越谷病院神経内科  
○鈴木圭輔<sup>1</sup>, 沼尾文香<sup>1</sup>, 渡邊悠見<sup>1</sup>, 藤田裕明<sup>1</sup>, 宮本雅之<sup>2</sup>, 宮本智之<sup>3</sup>, 鈴木紫布<sup>1</sup>, 作田英樹<sup>1</sup>, 平田幸一<sup>1</sup>

**Objective:** Sleep disturbances are one of important problems, affecting the quality of life of a significant number of patients with Parkinson's disease (PD) and related disorders. However, thorough assessment for nocturnal symptoms in PD-related disorders with the use of validated tools has not been performed. In this study, we evaluated nocturnal symptoms in PD-related disorders such as PD, multiple system atrophy (MSA) and progressive supranuclear palsy (PSP) using PD Sleep Scale (PDSS-2).

**Methods:** A total of 61 PD patients (69.2±9.2 years), 14 MSA patients (67.5±6.2 years) and 9 PSP patients (73.1±8.5 years) were included in this study. PDSS-2 was administered to all patients. Disease severity was rated by Hoehn and Yahr stage. All patients were assessed by Unified PD rating scale (UPDRS) part III for motor function. UMSA rating scale (UMSARS) part II was also performed in MSA patients.

**Results:** PDSS-2 scores were 17.4±11.7, 13.9±9.2 and 16.7±10.3 in PD, MSA and PSP patients, respectively. Poor sleepers, defined as PDSS-2 =>15, were observed as follows: PD, 54.1%; MSA, 50.0% and; PSP, 66.7%. PDSS-2 scores correlated positively with UPDRS part III score and UMSARS part II score in patients with PD and MSA, respectively. In PSP, no correlation was found between PDSS-2 and UPDRS part III scores.

**Conclusion:** In our study a great number of patients show sleep disturbances as evaluated by PDSS-2. We suggest that PDSS-2 is a useful screening tool for evaluating nocturnal symptoms in not only PD but also its related disorders.

P-102-2

## パーキンソン病における早朝症状についての検討

<sup>1</sup>大阪医科大学病院 神経内科, <sup>2</sup>洛西シミズ病院 内科, <sup>3</sup>藍野病院 内科  
○石田志門<sup>1</sup>, 宇野田喜一<sup>1</sup>, 山根一志<sup>1</sup>, 細川隆史<sup>1</sup>, 中嶋秀人<sup>1</sup>, 木村文治<sup>1</sup>, 藤原真也<sup>2</sup>, 杉野正一<sup>3</sup>

**【目的】** パーキンソン病(PD)において, 体の動きが低下しやすい早朝起床時の運動症状について検討した。**【方法】** ①対象は外来通院中のPD患者170例(男性77例, 女性93例, 平均年齢73.4歳, 平均Yahr重症度2.6)。②外来診察時に, 早朝症状についてのアンケート調査をおこなった。主な内容は次の通り。1)起床時は, 昼間と比べて動きが悪いか。2)夜は眠れているか。3)起床時刻と何時から動けるか。4)早朝ジストニアとこむら返りの有無。③起床時の体の動きが, 悪いと返答した群(A群)と, 昼間と同じかよいと返答した群(B群)に分けて, 背景因子について検討した。④不安・抑うつはHospital Anxiety and Depression Scale(HADS)を, 睡眠はPittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-I)を評価スケールとして用いた。**【結果】** ①起床時に体の動きが悪い患者は82例(48%)であった。②起床時刻は5時42分まで, 動けるまでの平均所要時間は31分であった。③夜よく眠れている患者は90例(52%)。早朝ジストニアは56例(33%)。こむら返りは69例(40%)であった。④A群(82例)はB群(88例)に比べ, 日中のYahr重症度が高く(p=0.0093), 罹病期間が長く(p=0.009), 早朝ジストニアが多く(p=0.0033), 睡眠障害の程度が大きい(p=0.00237)傾向が認められ, 不安・抑うつに相関はなかった。**【結論】** 起床時のPD運動症状は, 罹病期間, 運動症状重症度, 睡眠障害の程度と関連が認められた。

P-102-3

## Parkinson病の夜間・早朝症状の評価における質問表の有用性

<sup>1</sup>岩手県立二戸病院 神経内科, <sup>2</sup>岩手医大内科学講座(神経内科・老年科分野)  
○村田隆彦<sup>1</sup>, 川嶋雅浩<sup>1</sup>, 米澤久司<sup>2</sup>, 寺山靖夫<sup>2</sup>

パーキンソン病(PD)では, 運動症状のほかに, 非運動症状であるうつ, 認知機能障害, 睡眠障害, 嗅覚障害が高率に合併し, ベッドサイドで施行可能である睡眠障害の評価方法として, Parkinson's disease sleep scale (PDSS)やその改訂版であるPDSS-2が広く用いられている。**【目的】** PDSS-2を参考に15項目からなる簡易な質問表を作成し, Parkinson病における夜間・早朝の症状の評価におけるその有用性について検討した。**【対象・方法】** 2013年1月より2013年12月の間に当科外来を受診した睡眠障害に対する投薬治療を行っていないParkinson病患者24例(平均年齢74.5±7.2歳, 罹病期間4.1±2.5年, Yahr's stage 2.9±0.6)と神経疾患を有さない正常対照群39例(平均年齢73.6±4.7歳)を対象とし, 質問表を用いてParkinson病における夜間・早朝の症状について評価した。さらに, 通常の内服加療を行った約1年後に, 再度Parkinson病患者に対して質問表を用いて夜間・早朝の症状について評価し, 質問表の有用性について検討した。**【結果】** 1)何らかの所見が正常対照群36例中27例(75.0%)に認めただけで, Parkinson病群では全例に見られた(P<0.005)。2)15項目のうち10項目で正常対照群に比してParkinson病群で有意に多く選択された(P<0.05)。3)初回評価Parkinson病群に比して再評価Parkinson病群で選択項目数が有意に少なかった(P<0.05)ただし, 個々の症例で検討すると, 必ずしも有意な変化を抽出できなかった。**【結論】** Parkinson病の診療において, PDSS-2を参考に作成した15(16)項目からなる簡易な質問表は, 夜間・早朝の症状の評価に有用であるが, 症状の変化や治療効果の評価に関する有用性はさらなる検討が必要と思われる。

P-102-4

## パーキンソン病におけるRestless legs syndrome/leg motor restlessnessの臨床経過

<sup>1</sup>鳥取大学病院 脳神経内科, <sup>2</sup>東京医科大学睡眠学講座  
 ○野村哲志<sup>1</sup>, 田中健一郎<sup>1</sup>, 井上雄一<sup>2</sup>, 中島健二<sup>1</sup>

【目的】パーキンソン病 (PD) に合併するRestless legs syndrome (RLS) は0~21.9%と報告されているが、ドパミン製剤内服の影響も関連がありえる。最近、RLSの診断を満たさないleg motor restlessness (LMR) とPDの関連を示唆する報告もある。今回、PDのRLS、LMRの有病率を行い、PDとの経過との関連を検討した。【方法】当院外来通院中のPD患者82人に2011年、2013年調査を行った。Pittsburgh sleep quality index (PSQI), Epworth sleepiness scale (ESS), REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSSQ) で睡眠を評価すると共にRLS診断基準に従い、RLSの診断を行い、下肢に動かしたい衝動を駆除する異常感覚のみを有する患者をLMRとして有病率を評価すると共に臨床経過を比較した。【結果】2011年RLSは16人(17.9%)、LMR26人(31.7%)、2013年RLS9人(11.0%)、LMR19人(23.2%)であった。RLS、LMRとも症状の変動があり、PDの治療過程で出現、軽快する例もあったが、新たに出現する例もあった。RLS、LMR症状と年齢、性別、罹病期間、PD重症度、睡眠障害には関連がみられなかった。しかし、2年間無症状の症例は眠気が少なく、RLS症状が持続する症例はwearing offやRBD症状を有する例が多かった。【結論】RLS/LMRはPDでの合併が多く、経過と共に変動する症状であり、PDの感覚障害の一部分症状の可能性もあると考えられ、RLS症状はwearing offやRBDとの関連が示唆され、PDの増悪因子である可能性も考えられる。

P-103-1

## パーキンソン病におけるメディカルボールウォークの効果

<sup>1</sup>獨協医科大学病院 神経内科, <sup>2</sup>足利赤十字病院 神経内科  
 ○松原健朗<sup>1</sup>, 岩波久成<sup>1,2</sup>, 伊澤直樹<sup>1,2</sup>, 五十棲一男<sup>2</sup>, 小松本悟<sup>2</sup>, 平田幸一<sup>1</sup>

【目的】メディカルボールウォークは両手に持ったストックを地面につきながら歩く運動である。最近では糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病や変形性膝関節症などの整形外科疾患への効果も期待されている。我々はパーキンソン病患者にメディカルボールウォークを実施し、歩行障害や腰曲りに対してどのように影響し、また治療の一助になりうるかを検討した。【方法】対象はメディカルボールウォークの方法を正確に理解し、実施が可能で、腰曲りのあるパーキンソン病患者19例(男性9例、女性10例、年齢69.2±7.2歳、UPDRS17.9±7.4、H-Y3.0±0.6、罹病期間4.4±3.7年)、脳血管障害性パーキンソンズム患者8例(男性4例、女性4例、年齢80±5.1歳)、正常対象9例(女性7例、男性2例、年齢79.6±8.4歳)。方法はメディカルボールウォーク実施前後で5m歩行での歩数、体幹屈曲の角度を比較検討した。【結果】メディカルボールウォーク実施前後の5mの歩数は、パーキンソン病患者が18.7±7.3歩から13.1±3.7歩と有意に減少したが、脳血管障害性パーキンソンズム患者や正常対象では変化はなかった。体幹屈曲の角度は、パーキンソン病患者が24.5±17.1度から9.0±9.2度と有意に改善、脳血管障害性パーキンソンズム患者が12.5±8.4度から6.5±4.9度に改善。正常対象は11.1±1.0度から4.4±1.3度に改善した。【考察】パーキンソン病患者でメディカルボールウォーク導入後に歩数が減少した理由は、ストックが外的cueとしてkinesie paradoxaleが生じ、小刻み歩行を改善させたと考えた。パーキンソン病の腰曲りの病態生理はまだまだ不明だが、病態がジストニアに関連するといわれており、本研究で腰曲りが改善した理由は、ストックの感覚入力の結果的に感覚トリックに近い病態を生じたものと考えた。【結論】メディカルボールウォークはパーキンソン病患者の運動療法に有効な可能性があり、今後の臨床応用が期待される。

P-103-2

## パーキンソン病における栄養評価の検討

<sup>1</sup>独立行政法人国立病院機構う根山病院神経内科, <sup>2</sup>独立行政法人国立病院機構う根山病院栄養管理室  
 ○松井未紗<sup>1</sup>, 頃安倫代<sup>2</sup>, 遠藤卓行<sup>1</sup>, 藤村真理子<sup>2</sup>, 藤村晴俊<sup>1</sup>, 佐古田三郎<sup>1</sup>

【目的】海外においてはパーキンソン病(PD)患者がアイスクリームやチョコレートなどのスイーツを多く摂取する傾向にあることは既に報告されており、砂糖消費とドパミン報酬制度の関連が議論されている。PD患者における食事内容の摂取量を聞き取り調査し、主にスイーツ消費とドパミン投与量、罹病期間、病型などとの関連を探る。【方法】当院通院中のパーキンソン病患者52例(女性21例、男性31例)に対して、栄養士が食物摂取頻度調査票FFQgを用いてアンケート調査を行い栄養成分・量を解析した。一方、パーキンソン病患者の臨床症状・内服薬・重症度などを調査する。対照として当院整形外科などに通院中の食事制限をしていない患者・家族41例に同様の聞き取り調査を行った。【結果】PD患者では、対照群に比し菓子パンやチョコレートなどの甘い食べ物を好む傾向にあり、特にウエディングオフのある患者ではよりその傾向が強く見られた。【結論】PD患者は甘い食べ物を好む傾向にあるという結果は既報告と一致した。ウエディングオフとの関連性が疑われたのは本研究が初めてである。

P-103-3

## 間接熱量計を用いた進行期パーキンソン病患者のエネルギー消費量の推定に関する検討

<sup>1</sup>国立病院機構新潟病院 内科, <sup>2</sup>国立病院機構新潟病院 NST, <sup>3</sup>国立病院機構新潟病院 神経内科

○田中陽平<sup>1,2</sup>, 長澤裕美<sup>2</sup>, 河内 梢<sup>2</sup>, 柴原典子<sup>2</sup>, 原 義隆<sup>2</sup>, 三吉政道<sup>2</sup>, 今里 真<sup>2</sup>, 金谷 洋<sup>2</sup>, 遠藤寿子<sup>3</sup>, 池田哲彦<sup>3</sup>, 大田健太郎<sup>3</sup>, 会田 泉<sup>3</sup>, 米持洋介<sup>3</sup>, 中島 孝<sup>3</sup>

【目的】パーキンソン病患者のエネルギー消費量は筋固縮や振戦のため健康人より多いとよくいわれるが実際のところ一定の見解は得られておらず、栄養管理をする場合の程度エネルギーが必要か推定するのに難渋する場面が多い。今回我々は進行期のパーキンソン病(PD)患者の必要エネルギーを、間接熱量計を用いた安静時消費エネルギー(REE)から推定し、かつハリスベネディクト(HB)の式や必要エネルギー簡易推定式により推定される必要エネルギーを算出し、比較検討を行った。【方法】当院で2012年9月から2014年8月までに間接熱量計を施行した全症例のうち、7例のPD患者について、間接熱量計から算出される必要エネルギー(REE×活動係数)を算出し、HBの式や必要エネルギー簡易推定式(体重×25~30kcal)からも必要エネルギーを算出した。間接熱量計はエアロモニタAE-310S(株)ミナト医科学を使用した。【結果】検討した7症例における年齢、身長、体重の平均値±SDはそれぞれ77.9±5.0歳、157.4±10.7cm、56.1±25.9kgであった。3例がHoehn & Yahr重症度分類でステージ4、4例がステージ5であった。3例がPEGを造設しており、1例がPTTEGを造設していた。1例は高度肥満でありその症例のみ計算に理想体重を使用し残りの症例は実測の体重を使用した。1例はCOPDを合併しており必要エネルギーの算出に考慮した。間接熱量計から算出された必要エネルギーの平均値±SDは1143.5±411.0kcal、HBの式と簡易式から推定される必要エネルギーの平均値はそれぞれ1381.9±377.0kcal、1259.5±347.9kcalであった。簡易式の方が間接熱量計から算出される必要エネルギーとより強い相関を認めた。【結論】今回の検討結果では進行期PDにおいて間接熱量計から算出される必要エネルギーはHBの式による必要エネルギーより少なかった。必要エネルギー簡易推定式を用いた方が間接熱量計の測定結果により強い相関を認め、適切に用いれば有用である可能性が示唆された。

P-103-4

## パーキンソン病におけるサルコペニアの検討

富山大学病院 神経内科  
 ○田口芳治, 高嶋修太郎, 道具伸浩, 温井孝昌, 小西宏史, 吉田幸司, 林 智宏, 山本真守, 田中耕太郎

【目的】サルコペニアは骨格筋量および筋力の低下を特徴とする症候群で、身体的な障害や生活の質の低下、および死などの有害な転帰と関連している。サルコペニアは加齢と関連し、老年症候群の一つであるが、パーキンソン病におけるサルコペニアの報告はなく、その関連は不明である。今回、パーキンソン病におけるサルコペニアの頻度および関連する因子について検討した。

【方法】当科外来に通院中でサルコペニアの精査を行ったパーキンソン病42例(平均年齢70±9歳、男性26例)を対象とした。サルコペニアの診断は二重エネルギーX線吸収測定法(DXA)で四肢筋肉量を測定し、握力計で筋力の評価を行い、EWGSPの診断基準に準じた。栄養状態の評価はMini Nutrition Assessment (MNA)、BMI、血清アルブミン、リンパ球数、トランスフェリンなどの測定を行った。骨粗鬆症の評価はDXAで骨密度を測定し、骨代謝マーカーとして血清TRACP-5b、PINPを測定した。また既存の脆弱性骨折の有無を評価した。パーキンソン病の重症度はHoehn-Yahr分類とUPDRSで評価した。背景因子を含めたこれらの因子についてプレサルコペニア(筋量低下のみ)、サルコペニア(筋量低下+筋力低下)に関連する因子の検討を行った。

【結果】プレサルコペニアは18例(43%)に認められた。単変量解析ではMNA低値(p<0.01)、BMI低値(p<0.01)、骨粗鬆症(p<0.05)、脆弱性骨折(p<0.05)がプレサルコペニアと関連していた。サルコペニアは6例(14%)に認められ、単変量解析では年齢(p<0.05)、MNA低値(p<0.05)、骨粗鬆症(p<0.05)がサルコペニアと関連していた。多変量解析ではMNA低値(p<0.05)、BMI20未満(p<0.05)が有意にプレサルコペニアと関連していた。

【結論】パーキンソン病患者においてプレサルコペニアは43%に認められた。低栄養状態とBMI低値が関連しており、サルコペニアの予防のためには栄養管理が重要である可能性がある。

P-103-5

## パーキンソン病における体重減少: Body mass indexと自律神経系との関連

宮崎大学 内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野  
 ○望月仁志, 海老原由佳, 石井信之, 谷口晶俊, 塩見一剛, 中里雅光

【目的】パーキンソン病 (PD) における体重減少の原因として消化器系の自律神経障害の可能性も示唆されている。昨年度のPD患者54名での我々の検討では、Body mass index (BMI) とMIBG心筋シンチグラフィ (MIBG)、R-R間隔変動係数 (CVRR) の関連の検討では有意な相関は見いだせなかったが、今回は多数例で検討した。【方法】不整脈、糖尿病、心不全には罹患していない、診断が確定しているPD患者170名(男77、女93;年齢(mean±SD)、68+/-9歳;平均罹病期間、41ヵ月)について、年齢、BMI(体重kg/(身長m)<sup>2</sup>)、MIBGにおける早期(15分後)・後期(4時間後)像のH/M(心臓/縦隔)比と、安静臥位時に測定したCVRRとの関連を分析した。【結果】BMIは年齢とは、有意な相関(r=0.015, p=0.850)はなかったが、罹病期間、早期・後期H/M比、CVRRの全てと有意な負の相関(罹病期間 r=-0.185, p=0.016; 早期H/M r=-0.223, p=0.004; 後期H/M r=-0.170, p=0.027; CVRR r=-0.215, p=0.012)を示した。【結論】PDにおけるBMIは、罹病期間が長くなるとともに低下するが、心筋MIBGとCVRRにおける自律神経系との関連については、自律神経系の障害があるほどBMIは有意に高いことが示された。

P-104-1

## パーキンソン病における便秘症の臨床調査

トヨタ記念病院 神経内科  
○西田 卓, 岩田麻衣, 守吉秀行, 小倉 礼, 中井紀嘉, 伊藤泰広, 安田武司

【目的】パーキンソン病患者の便秘症につき、排便状況、緩下剤の服用状況、患者意識などの実態を明らかにし、その傾向を分析する。

【方法】定期外来治療中のパーキンソン病患者から無作為に40例(男性20例, 女性20例, 平均年齢67.6歳, 平均罹病期間7.6年)を選択し、排便日誌を用いて28日間の有排便日数、排便回数、便の性状、腹部症状の有無、緩下剤の服用状況を調査した。また、排便に困っているか否か、排便状況に満足しているか否か、緩下剤の入手方法などを聞き取り調査し、傾向を分析した。

【結果】38例が記入した排便日誌が詳細に評価可能で、平均有排便日数18.0日、平均排便回数23.3回、最も排便が少なかった症例は7日8回であった。良好な便を排泄していた症例は11例で、10例は硬便の傾向があり、16例は便の性状が安定していなかった。

32例(80%)が「便秘症」と回答したが、内13例(41%)は緩下剤を服用していなかった。一方、「便秘症」でないと回答した中には有排便日数が15日や18日の例が含まれていた。緩下剤を服用していた18例のうち、10例は定期的に服用(1種類6例, 2種類4例)し、8例は頓用(1種類7例, 2種類1例)していた。緩下剤は10例が自科外来の処方、5例は他院や他科の外来で処方され、4例は市販薬を購入していた。

28例(70%)が排便に困っていないと回答したが、内12例(43%)は現在の排便状況に満足していなかった。排便に困っている群と困っていない群の有排便日数や排便回数に差はなかったが、排便時のいきみや腹部症状(残便感や不快感など)が強い症例や、便の性状が安定しない症例は、排便に困ったり満足していない傾向があった。

【結論】パーキンソン病における便秘症の有病率は高いが、緩下剤を服用していない患者や困っていない患者も多いことが明らかになった。排便に困ったり満足しない要因には、排便回数が少ないことより、排便時のいきみや腹部症状が強いことが関係している可能性が考えられた。

P-104-2

## パーキンソン病患者における精神性発汗の低下

<sup>1</sup>沼津リハビリテーション病院 神経内科, <sup>2</sup>沼津リハビリテーション病院 検査室, <sup>3</sup>ライフケア技研株式会社  
○塚本哲明<sup>1</sup>, 北野嘉美<sup>2</sup>, 横井秀輔<sup>3</sup>【目的】交感神経活動が手掌部経皮膚水分喪失量(transdermal water loss, TEWL)を測定することで推定できることが知られている。TEWLは簡便に測定できるよう開発された皮膚貼付パッチで測定できるので、それを用いてパーキンソン病の自律神経障害が精神性発汗に反映されているかどうかを調べた。【方法】簡易型発汗量測定パッチを精神性発汗に関与する手掌に貼付して、午前10時から12時の2時間、入院中のパーキンソン病患者の精神性発汗量を測定した。糖尿病や神経疾患のない大腿骨頭部骨折でリハビリテーションのため入院している患者と、病院職員とを対照として、同時刻に測定した。【結果】パーキンソン病患者の30人の2時間平均発汗量は3.56mg/cm<sup>2</sup> (0-10.5)、平均年齢は74.6歳、H-Yの平均は3.53 (2-5)であった。骨折患者の32人の平均値は5.53mg/cm<sup>2</sup> (0.9-15)、平均年齢は82.1歳、職員の30人の平均値は9.95mg/cm<sup>2</sup> (1.5-15)、平均年齢は36.8歳であった。パーキンソン病患者では他の対照グループに比して有意に精神性発汗量の低下がみられた(P<0.01)。【結論】交感神経活動が手掌部の精神性発汗量と相関し、年齢と共に低下することはすでに報告されている。本研究においてパーキンソン病患者は、より高齢の非神経疾患患者の精神性発汗量よりもさらに有意に低下していることが示された。パーキンソン病では発汗という現象においても交感神経の障害が反映されていることが明らかとなった。また、簡易型発汗量測定パッチは簡便に交感神経活動に伴う精神性発汗量を測定できるので、パーキンソン病をはじめ、他の交感神経障害が疑われる疾患にも応用できる。

P-104-3

## パーキンソン病における流涎と鼻水

<sup>1</sup>松阪中央総合病院 神経内科, <sup>2</sup>三重大学 神経内科  
○川田憲一<sup>1</sup>, 大達清美<sup>1</sup>, 水谷あかね<sup>1</sup>, 石川英洋<sup>2</sup>

【目的】近年、パーキンソン病(PD)における非運動症状に関心が集まっている。その中でも流涎は頻度も高く生活に影響する症状である。また鼻水はあまり注目されていないが、PDでその頻度が高いという報告がある。今回PDにおける流涎と鼻水の頻度およびそれらの症状を認める症例の特徴について検討した。【対象】当科で診療中のパーキンソン病患者85例。男性45例, 女性40例, 年齢52~86歳(72.8±7.7)、罹病期間6か月~10年(6.4±4.5年)、Yahr1度:7例, Yahr2度:28例, Yahr3度:33例, Yahr4度:10例, Yahr5度:7例を対象とした。【方法】運動障害の程度はUPDRSのパート3を用いて評価した。そしてUPDRSのパート2で取り上げられている流涎の有無とその評価、質問紙による鼻水の有無とその評価を行い、流涎を認める例および鼻水を認める例についてその頻度、特徴を検討した。【結果】流涎は53.0%の例でみられ、罹病期間が長いほど有意に認められ、また運動障害が重度なものほど有意に認められた。鼻水は25.9%の例でみられ、罹病期間および運動障害の程度とは有意な関連はみられなかった。さらに流涎がみられる例と鼻水がみられる例の間には有意な関連は認めなかった。【結語】これまでの報告通り、流涎はPDで頻度の高い非運動症状であり、PDの罹病期間、運動障害の重症度と関連がみられた。鼻水は流涎ほどではないがPDではまれではない非運動症状であり、罹病期間や運動障害とは関連がなく流涎とも関連がみられなかった。

P-104-4

## パーキンソン病患者の流涎に対する院内調剤スコポラミン軟膏の有効性

松阪中央総合病院 神経内科  
○大達清美, 水谷あかね, 川田憲一

【目的】パーキンソン病(以下PD)患者やその介護者にとって、流涎は心理的、社会的にストレスを与え、ADLやQOLに影響を及ぼす症状のひとつである。流涎の原因として、PDの自律神経症状による唾液分泌過多だけでなく、嚥下障害、口唇の閉鎖不全や頸部の姿勢障害などの影響が考えられている。酔い止めとして海外で使用されるスコポラミンパッチは、唾液量を減らすことから、流涎に対する治療薬としての報告が散見される。本邦では、販売されていないため、一部の施設で調剤軟膏として使用されてきた。我々は、流涎を自覚しているPD患者に、院内調剤スコポラミン軟膏を使用し、流涎に対する有効性と安全性について検証した。

【対象】MDS-UPDRS患者質問票の「2.2. 唾液とよだれ」でスコア1から4を選んだPD患者(外来通院)で、文書で同意を得た13人(男10人, 女3人, 平均年齢74歳, 平均罹病期間105か月)。

【方法】スコポラミン軟膏を絆創膏に塗布し、両側乳様突起部に貼付し、毎日貼付かえた。貼付前と貼付2週間後の唾液量をcotton rollで測定し、流涎量および流涎による困難感を10cm-Visual Analogue Scale (以下VAS)を使用して患者が自己評価した。使用前後の評価は食後2時間以内で時間帯を統一するようにした。統計は唾液量をpaired t testで、VASをWilcoxon testで行った。

【結果】1人は5日目に動悸を訴えたため中止したが、12人は特に有害事象なく2週間貼付できた。唾液量の平均値(±標準偏差)は前1.8±1.3g, 後1.3±1.1g, VAS流涎量は前5.4±2.8, 後3.9±2.9, VAS困難感は前6.2±2.0, 後4.9±2.8で、統計ではVAS困難感で有意差を認めた。

【結論】院内調剤スコポラミン軟膏は、PDの流涎に有効である可能性が示唆された。

P-104-5

## パーキンソン病(PD)における嚥下機能と認知機能の評価

伊月病院  
○西田善彦, 日指志乃布, 福光涼子, 野寺敦子, 石田光代, 北村弘子, 堀江貴浩, 細井恵美子, 三橋信次, 坂東智子, 山野利尚, 伊月豊度

【目的】パーキンソン病(PD)の予後に関係する重要な因子に嚥下機能と認知機能がある。今回我々は軽度ないし中等症のPDについて嚥下機能障害の特徴と認知機能障害の関連について報告する。

【方法】対象は、PD患者17例(男性6例, 女性11例, 年齢52~83歳(67.8±8.4歳)、罹病期間2-22年(9.9±6.6年)、Yahr 1-4度(1度1例, 2度4例, 3度7例, 4度5例)、UPDRS 5-59(26.7±16.1))で、嚥下機能の評価として嚥下造影(VF)とパーキンソン病の嚥下障害を早期に発見するための日本語版 嚥下質問票(SDQ-J1.1)を、認知機能の評価としてMMSE、HDS-R、FABを行った。

【結果】VFによる嚥下の評価では嚥下の準備期の障害は17例中1例のみ、口腔期は11例、咽頭期は16例とほぼ全例に障害が認められた。これに対してSDQ-J1.1では0.5-20.5点であり、11点以上で障害ありと判定された例は2例のみであり、PDの嚥下障害を早期に検出することは困難であった。一方、認知機能に関しては、MMSEは19-30点(平均27.1)、HDS-Rは15-30点(平均27.2)、FABは10-18点(平均13.8)であった。

年齢とFABの間には負の相関がみられ、罹病期間とYahr、UPDRS、VFにおける咽頭期の障害の間には正の相関が認められた。また嚥下障害と認知機能障害の間には相関関係は認められなかった。

【結論】PDにおける嚥下障害の出現は、予想よりも早期に咽頭期から始まっており、四肢体幹機能が比較的軽度な場合でも嚥下機能障害の併発に注意する必要がある。また質問表による嚥下機能スクリーニングでは検査感度が低くて検出できない例が多くみられた。PDでは認知機能障害として前頭葉機能が障害されやすく、理解力や認識力の低下なども考慮する必要があるものと思われた。

P-105-1

## パーキンソン病における排尿障害と臨床症状の関連性の検討

札幌病院 神経内科  
○水戸泰紀, 田島康敬, 矢口裕章

【目的】パーキンソン病(PD)における排尿障害は高頻度で主に過活動膀胱を呈しQOL低下の大きな原因となっている。今回我々は未治療のPDの排尿障害と他の臨床症状との関連を考察し、その特徴を検討した。【対象・方法】当科通院中で未治療のPD25例(男8例, 女17例; 平均年齢70.56±7.6歳, Hoehn-Yahr重症度2.3±0.7)を対象とし全例に過活動膀胱症状質問票(Overactive Bladder Symptom Score:OABSS)により排尿障害を評価し、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、Mini-Mental State Examination(MMSE)、Frontal Assessment Battery (FAB)を用いた臨床症状との関連性を検討した。【結果】未治療のPDにおいてOABSSはUPDRSⅢ・すくみ足と有意な相関を認めた。【結論】PDにおける排尿障害は未治療であってもすくみ足と関連している可能性が示唆された。従来の我々の報告とも合わせ文献的考察を加えて報告する。

P-105-2

## 末梢血管収縮不全はパーキンソン病の起立性低血圧の予測因子となるか

名古屋大学神経内科

○中村友彦, 鈴木将史, 岡田暁典, 鈴木淳一郎, 平山正昭, 祖父江元

【目的】パーキンソン病の起立性低血圧においては起立時の末梢血管収縮不全はその主要な要因とされる。逆に起立時の末梢血管収縮不全の存在は、起立性低血圧がみられなくてもその重要な予測因子となると考えられる。そこで今回、起立性低血圧を伴わないパーキンソン病患者において、どの程度、起立時の末梢血管収縮不全を来す例が存在するかといった点やその臨床的特徴を検討した。

【方法】ヘッドアップティルト試験を行い起立性低血圧を認めなかったパーキンソン病患者で、MIBG-心筋シンチH/M比後期像1.7以下の66例(年齢66.3±7.7才、罹病期間5.8±4.8年)を対象とした。インピーダンス法によって測定した末梢血管抵抗がティルト0°に対して60°で増加した群(収縮群)と減少した群(収縮不全群)において各種臨床データを比較した。

【結果】収縮群は39例、収縮不全群は27例であった。ヘッドアップティルト試験における血圧変化は収縮群0.9±10.8mmHgに対し収縮不全群-5.7±7.6mmHgで、有意な差を認めた(p<0.01)。2群間において年齢、罹病期間、HY重症度、OSIT-Jによる嗅覚認知機能、心電図CVR-R、安静時脈拍数、安静時血漿ノルアドレナリン濃度及びそのヘッドアップティルト後の変化率には差がなかった。しかし収縮不全群の方が安静時の末梢血管抵抗が高く、ノルアドレナリン負荷試験における血圧上昇も有意に高かった。さらにバルサルバ負荷試験では、収縮不全群において収縮群に比しII相における血圧低下は有意に大きく、IV相における血圧上昇は有意に小さかった。

【結論】パーキンソン病では起立性低血圧を認めなくても起立時に末梢血管収縮不全を来す例が多数例存在した。これらの例ではバルサルバ負荷試験、ノルアドレナリン負荷試験で異常がみられることが多く、将来的に起立性低血圧を呈する可能性が高いと考えられ、注意深い観察が必要と思われる。

P-105-3

## パーキンソン病における起立性および食事性低血圧単独合併例の自律神経機能異常の比較

<sup>1</sup>津島市民病院 神経内科, <sup>2</sup>名古屋第二赤十字病院 神経内科, <sup>3</sup>中部大学生命健康科学部

○新美由紀<sup>1</sup>, 山名知子<sup>1</sup>, 長谷川康博<sup>2</sup>, 古池保雄<sup>3</sup>

【目的】パーキンソン病(Parkinson disease; PD)では食事性低血圧(postprandial hypotension: PPH)が高頻度でみられ、ときに起立性低血圧(orthostatic hypotension: OH)に先行するなど、PPHの機序はOHと異なることがあるといわれている。本研究ではPDのOH単独合併例とPPH単独合併例の2群間において自律神経機能異常について比較し、その異同を明らかにする。【対象・方法】PD100例(男/女52/48例, 年齢72±8歳, 罹病期間5.6±5.5年)に5分間の能動的起立試験と75g経口ぶどう糖負荷試験を行い収縮期血圧(BP)、心拍数(HR)を測定した。起立試験前後で血漿noradrenaline(NA)とarginine-vasopressin(AVP)を測定した。【結果】起立前/後、BP125±20/121±26mmHg, HR70±13/80±14拍/分。ΔBP≤-20mmHgのOH25例, ΔBP≥20mmHgの起立性高血圧(orthostatic hypertension: OHT)15例, -20<ΔBP<20mmHgの正常(N)60例であった。糖負荷前/後、BP126±18/109±20mmHg, HR71±13/74±14拍/分, ΔBP≤-20mmHgのPPH40例であった。PPH単独合併20例, OH単独合併8例, 両試験正常は40例であった。OH単独合併群ではPPH単独合併群と比較して、NAの基礎値は低値で起立時反応性増加は低下し、起立時AVP増加は保たれる傾向にあった。PPH単独合併群ではNA基礎値は正常範囲で起立時反応性も保たれていたが、起立時AVP増加は乏しかった。【結論】PDでは、OH単独合併では交感神経節後線維優位の障害が示唆され、PPH単独合併では交感神経節後線維の機能は保たれ、圧受容器反射中枢の機能異常などが示唆された。

P-105-4

## レヴィー小体型認知症のコリンエステラーゼ阻害剤による心臓自律神経への影響

<sup>1</sup>東京女子医科大学附属成人医学センター 神経内科, <sup>2</sup>東京女子医科大学 神経内科

○松村美由起<sup>1,2</sup>, 北川一夫<sup>2</sup>

【目的】

コリンエステラーゼ阻害剤(ChEI)は徐脈の副作用により投与困難な場合がある。レヴィー小体型認知症(DLB)では心臓交感神経障害が認められるが、ChEIによる徐脈はアルツハイマー病(AD)に比して多いのであろうか。DLBとAD患者で、ChEI投与前後での心電図を比較し、DLBでのChEIに対する心臓自律神経系への影響を検討した。

【対象と方法】

対象はDLB11例, AD24例。いずれも心刺激伝導系に影響する薬剤の投与はなく、全例ChEIが投与されている。ChEI投薬前後で心電図検査を行い、HR、PR時間、QRS時間、QT時間を計測し、投薬前後の差について両群間で比較検討した。

【結果】

ChEI前後での心拍数差の平均値ΔHRはDLB群-9±13/min, AD群-2±5.7/min, 投薬前後のPR時間差の平均値ΔPRはDLB群15±21.3ms, AD群1.7±11.9msとDLB群でAD群に比して統計学的に有意に心拍数低下とPR時間の延長を認めた(p<0.05)。

【考察と結語】

DLBに対するChEI治療は心臓自律神経機能障害が存在する上に投薬することから、ADに対するより心臓刺激伝導系に与える副作用が顕著に表れると考えられた。DLBでは、ChEI投薬にあたり事前の心電図検査のみならず投薬後の定期的な心電図検査による観察が必要と考えられた。

P-105-5

## レヴィー小体型認知症の血圧変動-ホルター血圧計を用いたアルツハイマー病との比較検討-

公立学校共済組合関東中央病院 神経内科

○北園久雄, 平田浩聖, 佐々木美幸, 吾妻玲欧, 高橋 真, 稲葉 彰, 織茂智之

【目的】レヴィー小体型認知症(DLB)はアルツハイマー病(AD)に次いで多い変性性認知症疾患である。DLBはADと比べ、自律神経障害を合併する認知症であり、患者のquality of life(QOL)に大きな影響を与える。今回我々は自律神経障害の一つである血圧変動に注目し、ホルター血圧計を用いてその有効性を検討した。【方法】当院通院中のDLB患者38名(AD合併患者3名を含む、平均年齢79歳)、AD患者6名(平均年齢83歳)を対象とし、2013年3月から2014年11月の間にホルター血圧計を施行し生活症状日記を記載してもらった。血圧変動、起立性低血圧(orthostatic hypotension:OH)、食後性低血圧(postprandial hypotension:PPH)、臥位高血圧(supine hypertension:SH)を評価した。「最大収縮期(拡張期)血圧-最低収縮期(拡張期)血圧」を収縮期(拡張期)血圧変動値とした。OHは「立位後3分以内に収縮期血圧が20mmHg以上もしくは拡張期血圧が10mmHg以上低下」とした。PPHは「食後平均血圧-食前平均血圧≤-20mmHg」とし、SHは「OHがあり、かつ臥位収縮期血圧が150mmHg以上もしくは臥位拡張期血圧が90mmHg以上」とした。【結果】平均収縮期(拡張期)血圧変動値は、DLB群では86.37(54.61)mmHg, AD群では88.17(64.83)mmHgであった。OH有患者はDLB群では62.50%(15人/24人)でAD群では0%(0人/1人)であった。PPH, SHの基準を満たしたのはそれぞれDLB群では62.86%(22人/35人)、35.71%(10人/28人)で、AD群では33.33%(2人/6人)、0%(0人/4人)であった。AD群が少なく、それぞれ両群で有意差を認めなかったが、DLB群はAD群より、OH, PPH, SH有患者が多かった。PPHがあると食事中に意識障害となり誤嚥する危険があり、SHは脳血管障害や心筋梗塞の危険因子となり得る。よって、PPHとSHの有無を確認しておくことが非常に重要である。【結論】ホルター血圧計を用いてDLB患者とAD患者の血圧変動を評価し、DLB群でAD群よりOH, PPH, SH有患者をより多く認めた。

P-106-1

## パーキンソン病におけるSEP高周波振動とSEP回復曲線の異常はL-DOPA投与で改善しない

宮崎大学 医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野

○石井信之, 望月仁志, 塩見一剛, 中里雅光

【目的】パーキンソン病(PD)におけるSEP高周波振動(HFO)とSEP回復曲線(SEP-R)は、前者では後期成分が大きくなり、後者では大脳皮質感覚野の抑制効果が弱くなることで知られている。しかし、L-DOPA投与によってそれらが改善するかどうかは報告されていない。そこで我々はL-DOPA投与前後のHFOとSEP-Rを測定し、L-DOPAが大脳皮質機能に及ぼす影響について評価した。【方法】PD患者5名における治療前とL-DOPA単剤治療後で検討した。正中神経を手首部で刺激し、対応する大脳皮質感覚野でHFOとSEP-Rを分析した。単発刺激に加え、2発刺激ではいくつかの刺激間隔(ISI 20-200 ms)で実施し、N20/N20-P25/P25-N33のそれぞれについて解析した。【結果】L-DOPA投与前後でUPDRSのスコアは有意に改善した(平均44→27, P=0.04)が、HFOおよびSEP-Rの変化には有意差は認められなかった。【結論】L-DOPAの投与は運動症状を改善させるものの、大脳感覚系の白質・皮質の機能異常は改善させなかった。

P-106-2

## パーキンソン病患者と難治性疼痛患者の痛み関連電位を用いた検討

<sup>1</sup>兵庫医科大学 内科学 神経・脳卒中科, <sup>2</sup>はりま病院 整形外科, <sup>3</sup>西宮協立脳神経外科病院 神経内科

○武田正明<sup>1</sup>, 岡田文明<sup>2</sup>, 立花久大<sup>3</sup>, 笠間周平<sup>1</sup>, 渡邊将平<sup>1</sup>, 木村 卓<sup>1</sup>, 梶山幸司<sup>1</sup>, 芳川浩男<sup>1</sup>

【目的】パーキンソン病(PD)患者における痛みは非運動症状のひとつで、生活の質を著しく低下させる。今回我々はAδ線維を選択的に刺激できる表皮内電気刺激法を用いて痛み関連電位を測定し、電気生理学的にPD患者および難治性疼痛患者の病態について検討した。【方法】対象は痛みを伴うPD患者15例(64.3歳)、痛みがないPD患者8例(63.4歳)、脊椎手術後で薬物療法などに抵抗性の難治性疼痛患者6例(63.0歳)と健康者12例(59.6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randomに刺激し、誘発電位(Cz-A1A2誘導)を記録した。【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、このN1とP1成分の頂点潜時と頂点間振幅(N1/P1振幅)を測定した。N1/P1振幅は、痛み有りPD群で上肢25.2±9.9μV, 下肢24.5±9.8μV, 痛みなしPD群で上肢23.2±7.7μV, 下肢20.2±8.2μV, 難治性疼痛群で上肢19.5±7.1μV, 下肢20.0±7.5μV, 健康群は上肢35.8±12.4μV, 下肢31.2±9.8μVであった。痛み有りPD群、痛みなしPD群および難治性疼痛群で、健康群に比し有意にN1/P1振幅は低下していた(いずれもP<0.01)。痛み有りPD群、痛みなしPD群と難治性疼痛群間では差はなかった。N1, P1潜時はすべての群で差はなかった。【考察】N1/P1振幅は、前部帯状回や島皮質に由来する活動電位を表すと考えられている。PDおよび難治性疼痛患者では、この痛みの情報処理過程に障害があると考えられた。痛みがないPD患者においても難治性疼痛患者と同様に情報処理過程の障害は強いことが示唆された。

P-106-3

## パーキンソン病、進行性核上性麻痺と脊髄小脳失調症のsmooth-pursuitと脳血流の比較

<sup>1</sup>札幌市の上病院 神経内科, <sup>2</sup>札幌市の上病院 放射線科, <sup>3</sup>札幌市の上病院 臨床脳神経研究施設  
○伊藤規絵<sup>1</sup>, 竹井秀敏<sup>2</sup>, 小林信義<sup>1</sup>, 千葉 進<sup>1</sup>, 井上聖啓<sup>1</sup>, 福島菊郎<sup>3</sup>, 巖 建夫<sup>1</sup>

【背景と目的】適切なsmooth-pursuitの実行には、予測を含めた高次脳機能が関わる。cue情報の作業記憶と運動準備・実行を時間的に乖離させた記憶追跡課題を用い、私達はPDのsmooth-pursuit機能を調べ、作業記憶は正常であったが、運動の準備不全と実行機能障害があることを報告した。さらに同一課題を用いてPSPとSCA患者でも調べた結果、多くのPSPと一部のSCAで運動準備・実行障害に加えて、cue情報の作業記憶障害があることを報告した。今回は、これら患者群の課題遂行機能が、脳血流とどのような対応があるか、特に、cue情報の作業記憶機能の患者群による差異が、前頭葉血流とどのように対応するかを調べるため、脳血流SPECT検査を行い、比較した。【方法】PD25名、SCA7名(SCA1,1 SCA2,2 SCA3,1 SCA6,2 type不明)PSP6名、健常者(以下NC)14名を対象とした。記憶追跡課題-静止spotの固視中に2種類のcueを提示し、それぞれ遅延時間をおいた。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smooth-pursuitをする・しないを判断し、運動開始指示で3個のspotから正しいspotを選択し実行した。SPECT検査、<sup>123</sup>I-IMP SPECTを使用し血流低下率を解析した。【結果】(1)PDの課題正答率は、NCと差がなかったが、PSPで低下した。SCA7名の正答率はNCと比べて有意差は認めなかったが(P=0.14),7名中4名の正答率はNCの平均±2SD以下であった。(2)SPECTでは、PDの前頭葉血流はNCに比し、20~25%の低下を認めた。PSPでは30~35%、特に上前頭で低下した。SCAでは、正答率の有無に拘らず、前頭葉血流は20~25%低下した。【考察】以上の結果より、PSPでは前頭葉機能不全が作業記憶機能障害に関与している可能性が示唆された。SCAでは症例数を増やす必要がある。

P-106-4

## 初期進行性核上性麻痺(PSP)が疑われた3症例の電気眼振図(ENG)検討

<sup>1</sup>天草病院 神経内科, <sup>2</sup>順天堂大学脳神経内科, <sup>3</sup>銀座内科・神経内科クリニック  
○横田淳一<sup>1,2,3</sup>, 霜田里絵<sup>2,3</sup>

【目的】昨年、本学会に於いて進行性核上性麻痺(PSP)臨床型3例の電気眼振図(ENG)検査所見を検討し報告した。3例とも経過・臨床症状は異なるがENG所見は(1)square wave jerks(2)水平・垂直smooth pursuitともsaccadic pursuit(特に垂直で顕著)(3)水平・垂直二点交互はsaccade方向でhypermetric又はhypoなど、共通した3特徴を認めた。中でも、1例は経過2年以内の初期例でENG所見は上記3特徴以外に特に有意な所見は認められなかった点が注目された。そこで、今回、初期PSPが疑われた3症例でENG検査を行い責任病巣中心に検討したので報告する。【方法】起立・歩行時のふらつき、易転倒性、構音障害、垂直眼運動制限、左右注視眼振など認められ発症後数か月以内の初期PSPが疑われた3例(全て男性; 51,57,58歳)につきENG検査を行った。【結果】3例のENG所見はいずれも水平注視眼振や上記3特徴が認められた一方、視運動性眼振、温度眼振、Visual suppressionなどは保たれていた点など共通して認められた。【結論】今回の3症例は発症初期と思われるが、既にENG所見は共通して上記3特徴が認められた。自覚的に眼症状の顕著でない時期から、ENG検査ではsaccade及びsmooth pursuitの障害、しかも垂直のみならず水平記録でも障害が認められた。病理学的には、PSPでは視床下核・淡蒼球・黒質・上丘・歯状核など中心に多彩な部位に病変が認められるが、眼球運動障害に関しては発症初期段階から既に小脳神経回路に障害が生じていると考えられた。その責任病巣としては、前回も報告した通り、saccade及びsmooth pursuit双方に関与する虫部後葉(lobulusVI, VII)及び室頂核尾部などの神経回路の障害が考えられた。

P-107-1

## カフェインの反復単相性四連発磁気刺激法(QPS)による長期効果への影響

<sup>1</sup>北里大学医学部神経内科学, <sup>2</sup>東京大学医学部神経内科, <sup>3</sup>福島県立医科大学神経内科  
○堤 涼介<sup>1,2</sup>, 田中信用<sup>2</sup>, 清水崇宏<sup>2</sup>, 寺尾安生<sup>2</sup>, 宇川義一<sup>3</sup>, 花鳥律子<sup>1,2</sup>

【目的】ヒトの一次運動野(M1)に対して反復単相性四連発磁気刺激(QPS)を行うと、長期増強(LTP)や長期抑圧(LTD)様の変化がみられることが知られている。QPSによるLTP様作用は、パーキンソン病(PD)において減弱し、L-dopa治療により回復する。カフェインはアデノシン受容体の阻害剤であり、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体がPDの病態機序に関連すると考えられていることから、カフェインがQPSによるLTP様作用を変化させると仮説した。そこで本研究では、カフェインの内服の有無によりQPSによるM1に対するLTP様効果が変化するかどうかを調べることを目的とした。

【方法】12名の健常被験者(男女6名ずつ、平均44.8歳、SD 14)に対し、二重盲検クロスオーバー法を施行した。被験者は無水カフェイン(200 mg)もしくはプラセボを単回内服し、2時間後にQPSを行った。QPSは左M1に対し、5 msの刺激間隔で単相性の経頭蓋磁気刺激を4連発で与え、それを5秒ごとに30分間繰り返した。QPS前後に左M1への単発磁気刺激による運動誘発電位(MEP)を安静にした右の第一背側骨間筋より記録した。10回のMEP記録を平均し、MEP振幅比=(QPS後のMEP)/(QPS前のMEP)を各個人で計算した。カフェイン群とプラセボ群の差につき、対応のあるt検定をおこなった。

【結果】QPS後の平均のMEP振幅比が1以下の被験者をnon-responderと定義すると、8名がresponderであり、4名がnon-responderであった。MEP振幅比はカフェイン群においてプラセボ群より有意に小さかった(p=0.038)。

【結論】Responderにおいては、アデノシン受容体阻害剤であるカフェインがQPSによるLTP様作用を減弱させた。これは、A<sub>2A</sub>受容体阻害により運動感覚野や海馬、線条体におけるLTPが減弱するという動物実験での既報告と合致するものであった。

P-107-2

## Prevalence and Clinical Characteristics of Golfer's Yips in Japan

<sup>1</sup>大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学, <sup>2</sup>大阪大学大学院医学系研究科 健康スポーツ科学, <sup>3</sup>整形外科河村医院  
○権 泰史<sup>1</sup>, 三原雅史<sup>1</sup>, 河村慎人<sup>3</sup>, 中田 研<sup>2</sup>, 望月秀樹<sup>1</sup>

【Background and Purpose】The yips is a phenomenon characterized as intermittent motor disturbance affecting skilled movement especially in sports. Although the term "yips" is common in golfers, its clinical characteristics is not clear. The aim of this study was to clarify the epidemiological aspects of the yips in Japan.

【Methods】We carried out a questionnaire survey targeting highly skilled amateur golfers in collaboration with the Kansai Golf Union (KGU). The questionnaire consists of golfer's history, musculoskeletal status and clinical manifestations of the yips, and the survey was conducted through the monthly meeting and tournaments.

【Results】Questionnaires were received from all the 131 attendants who accepted our project. Of these, 85 were male and 123 were right handed. The mean age, golfing careers and handicap were 46.9 ± 8.9 years, 22.6 ± 9.6 years, and 2.6 ± 3.4, respectively. Almost all (99.2%) golfers have known about the yips, and 45 (34.3%) had an experience of the yips. Average golfing career was 16.0 ± 9.1 years before onset of the yips. Subjective description of the yips symptom were as jerk (40.0%), spasm (37.7%), tremor (6.6%) and other (22.2%). Various situations including putting (51.1%), driving (35.5%), and approaching (28.9%) were related to the yips. Longer golfing career was significantly associated with an experience of the yips, but daily practice time did not associated with it.

【Conclusion】Our study revealed the prevalence of the yips in highly skilled amateurs and association of golfing career with onset of the yips.

P-107-3

## Westphal現象の神経生理学的分析

<sup>1</sup>順天堂大学医学部附属順天堂医院 内科系大学院リハビリテーション医学, <sup>2</sup>東大和病院神経内科  
○長岡正範<sup>1</sup>, 角田尚幸<sup>1,2</sup>

【目的】パーキンソン病(PA)の筋固縮は無動や姿勢調節障害にも関連する重要な症状である。この筋固縮はShimazuruの報告(1962)以来、緊張性伸張反射(Tonic Stretch Reflex, TSR)の亢進状態と考えられている。我々は筋固縮における筋運動系との働きを研究する一環としてPA患者の筋固縮におけるTSRの関与について検証した。結果は予想に反して、TSRの亢進より筋運動系の短縮時の不随意的収縮Westphal現象(逆説性収縮, WP)が高頻度に観察されることを第52回本学会において報告した。WPの出現機序はよく分かっていないが、健常者の筋筋活動記録時にWPが観察されることがある。今回は健常者にみられるWPの分析を通じてPAにみられるWPの機序を考察した。

【対象と方法】健常被験者13名(男8, 女5名, 年齢26~50歳)。安楽椅子に座り、DCトルクモーターに接続したハンドルに左手を固定し、手関節を角速度5~40deg/secで伸展・屈曲した。短腕側手根伸筋(ESRB)の表面筋電図を記録し筋伸張反射を検索した。左上腕部で複脊神経に経皮的にタングステン微小電極を刺入し、ESRB由来の筋筋活動の単一神経活動を記録した。

【結果】6名の健常被験者の7個の筋筋活動(IaII)記録時にWPが観察された。WPはESRBが短縮している状態でも出現するが、7個の筋筋活動はすべて発火を停止しているか、安静時の発火頻度より低下していた。

【考察】筋筋活動は、α運動ニューロンに興奮性作用をきたす。健常人のWPに関する観察から、PAにみられる受動的短縮時のWPにおける筋活動は、α運動ニューロンに興奮性入力を受けず筋筋活動と関連がないことが示唆される。Adamsは、PAではα運動ニューロンの興奮性が元来亢進していると指摘している。PAにWPが高頻度にみられることはα運動ニューロンの興奮性を反映していると考えられる。

P-107-4

## 小脳への反復経頭蓋磁気刺激による頭位眼振

<sup>1</sup>横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 神経内科, <sup>2</sup>横浜市立脳卒中・神経脊髄センター血管内治療科  
○城倉 健<sup>1</sup>, 天野 悠<sup>1</sup>, 工藤洋祐<sup>1</sup>, 桔梗英幸<sup>1</sup>, 今関良子<sup>1</sup>, 甘利和光<sup>2</sup>, 山本正博<sup>1</sup>

【背景】小脳が障害されると、方向交代性向上性眼振が出現することがある。【目的】小脳への反復経頭蓋磁気刺激により、頭位眼振を誘発することが可能か否かを検証する。【方法】健常成人3名を対象とし、ダブルコイルを用いて、外後頭隆起の2 cm下方を80%後頭孔運動閾値で間欠的theta-burst stimulation (tBS)を600発施行した。tBS前後で、右下および左下頭位での眼振を、ビデオ眼振計により記録した。また同時に、半規管眼反射(aVOR)、前庭誘発筋電位(VEMP)、saccade, smooth pursuitの刺激前後での変化を定量的に検討した。【結果】小脳へのtBS後に、刺激前にはみられなかった方向交代性下向性眼振が誘発された。tBSによりaVORのゲインは低下し、VEMPの振幅は上昇し、smooth pursuitのゲインは上昇した。【考察】小脳病変による方向交代性向上性眼振は、耳石器眼反射系の抑制破綻が原因と推測されている。従って小脳tBS後の方向交代性下向性眼振の機序は、小脳の興奮性増加による耳石器眼反射の過抑制と考えられる。aVORゲイン低下とsmooth pursuitゲイン上昇も小脳の興奮性増加で説明可能だが、VEMP振幅上昇は脳幹の同時刺激効果などを考慮する必要がある。【結論】小脳へのtBSは、小脳障害による方向交代性向上性眼振とは逆に、方向交代性下向性眼振を誘発する。

P-107-5

## 当科における神経障害性疼痛に対する反復磁気刺激の応用について (第二報)

旭川医科大学病院 第一内科

○片山隆行, 鹿野耕平, 浅野日明日香, 高橋佳恵, 齋藤 司, 澤田 潤, 長谷部直幸

【目的】当科における神経障害性疼痛に対する反復磁気刺激 (rTMS) の応用について報告する。(方法) 本学の倫理委員会の承認のもと、薬剤療法に抵抗性を示す神経障害性疼痛の患者7名 (脳血管障害6名, ニューロパシー1名) について書面にて同意を得て反復磁気刺激を実施した。Magstim Rapidおよび8の字コイルを使用し、刺激は対応する体肢の一次運動野上で行い、5Hz・1500発までとした。刺激強度は80% AMTとし、1回/週・4週間実施した。(結果) 刺激前の Visual analogue scaleは72.4±19.2、刺激後は53.3±22.1と低下傾向がみられた。有害事象はみられなかった。(結論) rTMSは薬剤抵抗性の神経障害性疼痛においても症状改善効果を発揮することがあり、難治例では試みる価値があると思われた。刺激の効果量については個人差があるが、脊髄電気刺激療法などの導入前には試みてよい方法かもしれない。刺激パラメーターについては今後更に検討の余地があると思われた。

P-108-1

## ALS患者における超音波上の頸神経根と上肢末梢神経幹断面積変化に相関する因子の検討

<sup>1</sup>国立病院機構箱根病院神経筋・難病医療センター 神経内科, <sup>2</sup>帝京大学医学部神経内科

○渡辺大祐<sup>1</sup>, 塚本 浩<sup>2</sup>, 阿部達哉<sup>1</sup>, 小森哲夫<sup>1</sup>

【はじめに】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) において神経超音波画像上の頸部神経根と上腕部末梢神経幹の断面積 (Cross Sectional Area: CSA) は健常者よりも縮小していることが示されている。【目的】超音波でALS患者の上記部位のCSAを測定し、その変化と臨床的評価項目の相関について検討する。【方法】対象はALS患者5名 (男性2名, 女性3名, 57±15歳)。頸神経根 (C5・6・7) と上腕部末梢神経幹 (上腕中点の正中神経と尺骨神経) のCSAを、初回超音波検査後から数ヶ月間隔で最長10ヶ月後まで経時的に測定した。各回の超音波検査時にBMI, %FVC, ALSFRS-R, Norris(Limb + Bulbar)Scaleも経時的に評価した。それぞれ初回測定結果の値を100%として2回目以降の増減を初回からの経過月数と共に記録した。各々の測定部位でCSA増減と臨床的評価項目の変化に相関があるか検討した。【結果】頸神経根と上腕部尺骨神経ではCSAと経過月数に負の相関を認めた (C5: P<0.05, C6:P<0.005, C7:P<0.05, 尺骨神経:P<0.001)。C6のCSAとBMIの変化では正の相関を認め (P<0.005), C5・C6のCSAとNorris Scaleの変化にも正の相関を認めた (C5:P<0.05, C6:P<0.05)。CSAと%VC・ALSFRS-Rの変化にも相関を認めなかった。【考察】過去の報告で健常者のCSAとBMIに正の相関を認めたものがあるが、ALSではBMI減少よりも発症からの経過時間の方がCSAの縮小に関連している可能性が考えられた。【結語】ALSにおける神経超音波検査による経時的観察において、頸神経根と上腕部尺骨神経のCSAは経過とともに縮小傾向であり、C5・C6神経根のCSAの縮小はNorris Scaleの減少とも相関した。

P-108-2

## 神経筋疾患における横隔膜エコー検査と横膈神経伝導検査の有用性の検討

<sup>1</sup>神戸大学大学院医学研究科神経内科学, <sup>2</sup>神戸市立医療センター中央市民病院  
○野田佳克<sup>1</sup>, 関口兼司<sup>1</sup>, 幸原伸夫<sup>2</sup>, 上田健博<sup>1</sup>, 鷲田和夫<sup>1</sup>, 久我 敦<sup>1</sup>, 古和久朋<sup>1</sup>, 菊田典生<sup>1</sup>, 戸田達史<sup>1</sup>

【目的】神経筋疾患の呼吸機能評価にはスパイロメトリーによる評価が一般的であるが、寝たきりや認知症の患者には正確に評価することが困難であった。神経筋疾患の呼吸機能の客観的な評価のため、横隔膜エコー検査と横膈神経伝導検査の有用性を検討する。【方法】神経筋疾患の患者40例 (筋萎縮性側索硬化症を含む運動ニューロン病18例, ミオパシー7例, ニューロパシー7例, control 8例) を対象とした。横隔膜エコー検査は臥位, 前腋窩線正中部の第7, 8, 9肋間の高さで呼吸終末時の横隔膜の厚み (Diaphragm thickness) を測定した。横膈神経伝導検査は、胸鎖乳突筋後縁で最大上電気刺激を行い、剣状突起から5cm上に陰極 (G1), G1から肋骨縁に沿って16cmに陽極 (G2) をおいて、横膈膜CMAP振幅を陰性、陽性頂点間で測定した。また、呼吸機能検査にてFVC, %FVCも測定した。【結果】神経筋疾患において、両側の横膈神経刺激によるCMAPの振幅とDiaphragm thicknessを比較したところ相関を示した。また、Diaphragm thicknessは通常の呼吸機能検査におけるFVC・%FVCとも、横膈膜CMAP振幅と同様に強い相関を示した。また、Diaphragm thicknessは%FVCよりもFVCのほうが、相関が高く、性別や体格の影響を受けることが示唆された。【結論】横隔膜エコー検査でのDiaphragm thicknessの測定は横膈膜CMAP振幅、呼吸機能検査の%FVCと相関した。横膈膜CMAP振幅とともに横膈膜エコー検査によるDiaphragm thicknessの測定は非侵襲的で患者の協力を必要としないため、寝たきりや認知症の症例に対してベッドサイドで簡便に施行することが可能で、呼吸機能を把握する上で有用である。

P-108-3

## 小児神経筋疾患の診断における表面筋電図の定量解析法 (Clustering Index法) の有用性

<sup>1</sup>東京都健康長寿医療センター 神経内科, <sup>2</sup>帝京大学医学部神経内科, <sup>3</sup>国立精神・神経医療研究センター小児神経科, <sup>4</sup>東京大学医学部神経内科, <sup>5</sup>札幌脳生脳神経外科病院神経内科, <sup>6</sup>国立精神・神経医療研究センター神経内科  
○東原真奈<sup>1</sup>, 園生雅弘<sup>2</sup>, 石山昭彦<sup>3</sup>, 長島 優<sup>4</sup>, 上杉春雄<sup>5</sup>, 森まどか<sup>6</sup>, 村田美穂<sup>6</sup>, 村山繁雄<sup>1</sup>, 小牧宏文<sup>3</sup>

【背景】針筋電図は神経筋疾患の診断に有用だが、疼痛が強く、小児においては評価が困難である。一方で、我々は先行研究において表面筋電図 (surface electromyography, SEMG) の定量解析法である、Clustering Index (CI)法を開発し、成人の神経筋疾患における鑑別診断に有用であることを報告してきた。

【目的】小児神経筋疾患の鑑別診断におけるCI法の有用性について検討する。

【方法】臨床所見, 病理検査, 遺伝子検査により確定診断がなされた神経筋疾患の患児39名 (神経原性疾患15名, 筋疾患24名, 年齢8.8±4.1歳) を対象とした。本研究に際しては、両親および患児に対し十分な説明のもとに参加への同意を取得した。表面筋電図の記録においては前脛骨筋に記録電極を配置し、指示や足の逃避運動により足関節を背屈してもらって、様々な収縮強度の随意収縮活動を記録した。安定した強度の1秒間の随意収縮活動記録 (epoch) を1名につき20~50個記録し、10msのwindow幅を用いてCIおよびareaを算出した。

【結果】神経原性疾患から得られた836 epochと筋疾患から得られた992 epochを解析した。それぞれのepochについて、判別分析から得られた判別関数を算出し、判別関数の平均値を個々の患者を代表するパラメータとして用いた。他群の上下限値でカットオフを設定すると、神経原性疾患15名のうち7名, 筋疾患24名のうち14名を正確に弁別することができた。特に、脊髄性筋萎縮症患者では7名中4名, デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者では12名中9名を正しく鑑別できた。ただし、両者の間には重複も認められた。

【結論】CI法は小児神経筋疾患において、侵襲性が低く、かつ神経原性疾患と筋疾患との鑑別に有用な方法である。特に、針筋電図に伴う疼痛による侵襲が大きい患児においては、針筋電図検査の代替手段として期待できる。

P-108-4

## 当院における末梢神経伝導検査の院内基準値作成の試み

福岡大学病院 神経内科

○米良英和, 津川 潤, 小倉玄陸, 深江治郎, 坪井義夫

【目的】末梢神経伝導検査は、神経・筋神経疾患に限らず整形外科疾患などの診断や治療評価として広く用いられている。検査手技や条件が施設によって異なるため、基準値は各施設ごとに作成することが望ましいとされている。当院では本検査を臨床検査技師と神経内科医がそれぞれで行っており、検査手技が統一されていなかった。そのため、当院における末梢神経伝導検査の手技を統一し、施設基準値の作成を行うこととした。【方法】健康人ボランティア18名 (年齢24.1±1.5歳, 男性9名, 女性9名) を対象とした。神経伝導検査は、標準的な方法を用いて、正中神経, 尺骨神経, 橈骨神経, 腓骨神経, 浅腓骨神経, 脛骨神経, 腓腹神経を測定した。測定機器は、Viking Select (Nicolet社) を使用した。得られた結果の平均値±標準偏差を基準値とした。【結果】正中神経 (MCV:60.6±3.8 m/s, SCV:57.2±5.1 m/s), 尺骨神経 (MCV:54.2±4.5 m/s, SCV:54.5±4.9 m/s), 橈骨神経 (MCV:58.4±8.4 m/s, SCV:54.3±6.1 m/s), 腓骨神経 (MCV:50.0±2.2 m/s), 浅腓骨神経 (SCV:44.5±1.3 m/s), 脛骨神経 (MCV:49.3±4.0 m/s), 腓腹神経 (MCV, SCV:52.0±7.6 m/s) 【結論】今回の結果は先行研究における基準値と同等の結果であり、今後当院における基準値として活用していく方針である。

P-108-5

## 感覚障害を欠くが、下肢体性感覚誘発電位 (SEP) から腰部に局在診断できた3症例

<sup>1</sup>杏林大学病院 第一内科 (神経内科), <sup>2</sup>帝京大学病院 神経内科, <sup>3</sup>帝京大学病院整形外科, <sup>4</sup>藤枝平成記念病院 脊髄脊椎疾患治療センター, <sup>5</sup>独立行政法人国立病院機構埼玉病院 神経内科

○大石知瑠子<sup>1</sup>, 園生雅弘<sup>2</sup>, 時村文秋<sup>3</sup>, 花北順哉<sup>4</sup>, 篠江 隆<sup>5</sup>, 千葉厚郎<sup>1</sup>

【目的】脊髄円錐障害, 腰部脊神経根狭窄症などが、感覚障害に乏しく筋力低下・筋萎縮などの運動優位の症候を呈することが稀にある。このような症例は運動ニューロン疾患などの鑑別が問題になることが多い。我々はそのような感覚障害を欠如する例で、下肢脛骨神経刺激体性感覚誘発電位 (SEP) によって、腰部に病変局在ができ、診断に役立った3例を経験したので報告する。

【方法】症例は3症例 (男性3例: 61, 80歳)。臨床症候とSEPの結果を後方視的に検討した。脛骨神経SEPでは、N80, P15, N21の各潜時・潜時差と、各成分の振幅を検討した。

【結果】症例1, 2は下垂足。症例3はふらつきを主訴としており、感覚障害はいずれの例も自覚的にも他覚的にも欠如していた。症例1は腓骨神経麻痺として、症例2は脊神経根狭窄はあるが感覚障害がなく診断に疑問があるとして紹介された。脛骨神経SEPでは、症例1, 2で明確なP15-N21潜時差の延長とN21振幅低下を認めた。症例3ではN80潜時とP15潜時に異常は見られなかったが、N21潜時の延長を認め、N80-N21潜時時間の延長が見られた。以上から、全症例で腰部に病変を局在できたので、腰椎MRIの再評価ないし新規撮影を行った。症例1では、以前は見逃されていたT10-12の黄色靭帯骨化症が原因病巣と診断、同部の開放術が施行された。術後臨床症候・SEP所見とも軽度の改善がみられた。症例2では前医でも指摘されていたL3/4の高度脊神経根狭窄が原因でよいと考えた。症例3では新たに撮影された腰部MRIで、L4/5脊神経根狭窄が見つかった。

【結論】下肢脛骨神経SEPが、感覚障害を欠如する症例において、潜在的な腰部病変を検出できることが示された。感覚障害が欠如しない軽微な症例でも積極的に下肢SEPを施行することで、病変が局在できて正しい診断を下すのに有用であると考えられた。

P-109-1

## 筋萎縮性側索硬化症における持続血糖測定による血糖モニタリング

国立病院機構大牟田病院 神経内科

○菅原三和, 渡邊暁博, 荒畑 創, 河野祐治, 笹ヶ迫直一, 大八木保政, 藤井直樹

【目的】骨格筋量の少ない筋萎縮性側索硬化症患者の中には高血糖をきたし、インスリンの持続投与を必要とする患者や、低血糖をきたす患者が少なからず見られ、潜在的糖代謝障害の患者がいることが予想される。従来の血糖測定法による検討では一日を通しての経時的な変化を総合的に捉えることは困難である。更に筋萎縮性側索硬化症の患者は自覚症状を訴える事が困難である事が多く、血糖の異常を早期に捉える事が困難である。持続血糖測定 (CGM) は既にインスリン治療中の糖尿病患者においてHbA1cでは反映されない血糖値の逸脱、特に夜間低血糖や食後高血糖などの異常の検知に有用とされている。既に2型糖尿病において、血糖の変動は酸化ストレスや血管内皮機能と相関する事が示唆されており、合併症等のリスク管理を行う上で重要と考えられている。しかしながら、筋萎縮性側索硬化症患者における疾患特異的な検討の報告例はまだ無い。今回筋萎縮性側索硬化症患者に対して持続血糖測定器による血糖モニタリングを行い、血糖推移の傾向の検討を行った。【方法】筋萎縮性側索硬化症と診断され、従来の血糖測定法やHbA1c値により糖尿病と診断、治療を行っている患者3例を対象とした。持続血糖測定器により連続3日間の血糖測定を行い、同時に簡易血糖測定器により定点血糖測定を行った。【結果】身長 163.0~171.5cm (平均 168.2cm)、体重 44.4~56.8kg (平均 48.8kg)、BMI 15.37~19.65 (平均 17.24)、HbA1c 4.5~6.5 (平均 5.63)、血糖値 47~165mg/dl (平均 106.2mg/dl) であった。【結論】正確な血糖モニタリングにより、筋萎縮性側索硬化症患者のフォローを行う上で糖尿病の診断・評価、合併症予防のための管理方法、治療方針の選択などに有用となる可能性があると考えられる。

P-109-2

## 夫婦間発症筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の女性患者の心理的変化に関する研究

新潟県立中央病院 神経内科

○酒井直子, 田部浩行

【目的】ALSの夫の介護と看取りを経験し、その後自身がALSを発症した女性患者とその息子にインタビューを行い、患者と介護者の心理状態の変化について検討した。【方法】これまでの経過を①夫がALSと診断され死亡するまで、②患者本人の発症から病名告知まで、③自殺未遂を起した時期、④その後の自宅療養の4つの時期に分けて、それぞれの時期の心理状態について患者本人と息子に半構造化インタビューを行った。【結果】①では、当初は患者本人、息子ともに初めて聞く病気で実感がわかなかったという感想を述べている。寝たきりの状態となり胃瘻造設を行い、家族が24時間体制で介護を行い心身ともに疲弊し限界を感じていた。②では、患者は「まさか、自分が夫と同じ病気とは。そんな試練が与えられるものか。自分が何をした」という気持ちになった。息子もまたALSと認めたくないという気持ちであった。③では、患者本人は周りに迷惑をかけたくないという気持ちが強くなり、睡眠薬を過量内服し自殺未遂を図った。息子は、父親の闘病経験から母親の行動は理解できたという。④では、本人は、病気に対する葛藤と受容の気持ちが入り混じっており、「しかたないと思ったり、以前、登山が趣味だったことを思い出したりしている。現段階で、患者本人は、胃瘻、人工呼吸器の希望がなく、息子は母親の意志を尊重したいと考えている。【結論】E・キューブラー・ロスはその著書「死ぬ瞬間」で200人以上の末期患者にインタビューを行い、否認、怒り、取引、抑うつ、受容の5段階からなる死の受容のプロセスを述べている。本例は、これにほぼ一致して心理的変化を認めた。また、夫がALSを発症し何度も病状説明が行われたにも関わらず、進行するまでALSという疾患の特徴を理解することができなかったと語っており、神経難病の患者や家族に対して、丁寧に具体的な説明と心理的なサポートが肝要であると考えられた。

P-109-3

## 当院における筋萎縮性側索硬化症患者に対する胃瘻造設に関する検討

群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学

○長嶋和明, 古田夏海, 牧岡幸樹, 藤田行雄, 池田将樹, 池田佳生

背景

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が選択的に変性、脱落するため、四肢筋力低下、球麻痺、呼吸筋麻痺を呈し得る。嚥下障害に対して胃瘻を選択されることが多いが、その適応、造設時期などについては本邦ガイドラインでも明確な基準はない。

目的

当院で胃瘻造設を施行されたALS患者について後方視的に検索し、胃瘻造設に伴うリスク要因の検討を行った。

対象

当科開設から2014年11月までに入院歴があるALS患者359名のうち、当院で胃瘻造設を施行された84名を対象とした。

方法

対象患者に対して、胃瘻造設時年齢、性別、ALSの臨床型、重症度、胃瘻造設までの罹病期間、胃瘻造設時の呼吸・栄養状態、胃瘻造設後の病状の変化の有無などを診療記録から抽出し検討を行った。

結果

当院で胃瘻造設が行われたALS患者は84名で男性49名、女性35名であり初発部位は上肢型30名、下肢型18名、球麻痺型36名だった。胃瘻造設時の年齢は24歳から88歳 (平均62.86歳) だった。胃瘻造設後1ヶ月以内に有害事象を認めた症例は19名で、内訳は出血5例、感染6例、嚥下機能の増悪2例、呼吸状態の悪化6例だった。呼吸状態の悪化を呈した患者はすべて50歳以上で全例気管切開施行もしくは死亡となった。年代別の有害事象発現率は50歳代5.9%、60歳代3.0%、70歳代9.5%、80歳代67.0%と70歳代以上で多かった。呼吸不全を認めた症例では他に比べ術前のALSFRS-Rスコア低値で、術前に経口摂取がほとんどできていない症例の割合が高かった。

考察

胃瘻造設後の有害事象は30歳代から80歳代まで幅広く認められたが、重篤な呼吸不全は70歳以上の患者に多かった。術前のALSFRS-Rスコア低値、経口摂取不能は胃瘻造設のリスクになる可能性が示唆された。

結論

ALS患者に胃瘻造設を検討する際には、年齢、術前のALSFRS-Rスコア、経口摂取の状態に注意を払う必要がある。

P-109-4

## Brachial amyotrophic diplegia/Flail arm syndromeの臨床像

トヨタ記念病院 神経内科

○守吉秀行, 岩田麻衣, 小倉 礼, 中井紀嘉, 西田 卓, 伊藤泰広, 安田武司

【目的】Brachial amyotrophic diplegia/Flail arm syndrome (以下BAD/FAS) は、両上肢近位および肩甲帯に有意な筋力低下、筋萎縮を呈するALSの一亜型とされる。しかしながら臨床像や合併症、転帰などについては報告はすくない。当院におけるBAD/FASの臨床的特徴を明らかにする。【対象と方法】対象は2002年3月から2014年11月まで当院神経内科で加療した筋萎縮性側索硬化症 (以下ALS) 63例のうち、BAD/FASと診断した患者13例。発症年齢、性別、初発症状、経口摂取期間、人工呼吸器の有無、生存期間、死因、合併症 (転倒や外傷の有無を含む) 等を検討した。【結果】BAD/FASは全ALS患者のうち20.6%で認め、発症年齢は36~84才で平均64.2歳。男性11例、女性2例であった。初発症状は右上肢が7例、左上肢が6例。死亡例は9例で、主な死因は呼吸不全であった。(1例は転院のため観察終了) 平均生存期間は45.3ヶ月であるが、3例 (うち生存例2例) では10年以上人工呼吸器を装着することなく経過した。胃瘻造設を要したのは3例、気管切開施行は2例、人工呼吸器はNIPPV装着が1例のみで、TPPV装着例はなかった。嚥下機能と発語機能は、呼吸不全を呈しても保たれている例が多かった。11例で転倒歴があり、10例は頭部を受傷した。外傷性にも眼皮下出血、輸血を要する裂創、歯牙破折といった重症例も認められた。【考察】当院でのBAD/FASの頻度は既存の報告より高く、ALSの病型に地域差がある可能性がある。男性に多く、進行が緩徐で臨床経過が高い傾向にある。臨床的には、両上肢の麻痺に比べ、発語、嚥下機能は末期まで良く保たれ、呼吸不全がむしろ先行して悪化進行する場合が多い。また歩行も比較的長期間可能であるが、下肢の筋力低下が出現した際は、軽微な膝折れで転倒し、上肢による防衛ができず直接頭部を受傷し、重篤化するケースが多く、療養上注意を要する。

P-109-5

## ドーパミントランスポートタンパク質異常を呈する筋萎縮性側索硬化症の臨床的特徴

<sup>1</sup>国立病院機構 大牟田病院 神経内科、<sup>2</sup>国立病院機構 大牟田病院 放射線科  
○笹ヶ迫直一<sup>1</sup>, 菅原三和<sup>1</sup>, 渡邊暁博<sup>1</sup>, 荒畑 創<sup>1</sup>, 熊淵洋幸<sup>2</sup>, 河野祐治<sup>1</sup>, 大八木保政<sup>1</sup>, 藤井直樹<sup>1</sup>

【目的】黒質神経細胞の減少を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS)の報告がある。ドーパミントランスポートタンパク質グラフィー(DAT scan)を用いて、ドーパミン作動性神経の異常が示唆されるALS患者の臨床的特徴を探索する。

【方法】当科に当院中あるいは入院中のALS患者で、DAT scanを施行した連続12例の発症時年齢、罹病期間、初発症状、認知症の有無、経管栄養開始時期、人工呼吸器管理開始時期、頭部MRI所見について後方視的に調査。DAT scan画像はQSPECT®で全脳を対照として線条体の取り込み率を解析、cut-off4とし、取り込みの低下した群(低下例)と正常であった群(正常例)に分けた。

【結果】頭部MRにて基底核領域に梗塞巣を示した1例を除く全11例で検討した。DAT scan低下例は5例、正常例は6例であった。低下例、正常例の平均発症時年齢はそれぞれ73.2歳、58.7歳、平均罹病期間はそれぞれ31ヶ月、83ヶ月であった。低下例では4例が、正常例では2例が球状で発症していた。認知症合併は低下例、正常例とも2例ずつであった。経管栄養は4例低下例、3例正常例で施行、それぞれ発症後平均14ヶ月、62ヶ月で開始されていた。人工呼吸器管理は5例低下例全員(うち1例は、人工呼吸器管理相当)、2正常例で施行、それぞれ発症後平均18.4ヶ月、22ヶ月で開始されていた。

【結論】DAT scanで集積低下を示すALSは、高齢、球状で発症、罹病期間は短く、早期に経管栄養管理、人工呼吸器管理が必要になる傾向にあった。認知症合併の差は明らかでなかった。

P-110-1

## 球脊髄性筋萎縮症患者における呼吸機能-筋萎縮性側索硬化症との比較

名古屋大学 神経内科

○山田晋一郎, 勝野雅央, 鈴木啓介, 橋詰 淳, 土方靖浩, 祖父江元

【目的】球脊髄性筋萎縮症(SBMA)は緩徐進行性の四肢筋力低下及び球麻痺を主症状とする遺伝性下位運動ニューロン疾患である。本疾患は誤嚥性肺炎や呼吸不全で死亡することが多いが、呼吸機能に関するまとまった報告はない。本研究では筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者と比較することでSBMA患者における呼吸機能検査の特徴を明らかにし、運動機能との相関についても検討する。【方法】2013年6月から2014年11月までの期間に当院を受診し、遺伝子検査にて診断が確定し、臨床研究参加の同意を得た上で呼吸機能検査を行ったSBMA患者59例 (平均年齢53.5±10.1歳、平均CAGリピート数47.6±3.7、平均罹病期間9.3±6.2年; 平均±標準偏差) とALS患者26例 (平均年齢64.2±8.8歳、平均罹病期間1.4±1.1年; 平均±標準偏差) における各種呼吸機能とALSFRS-Rのスコア、定量的運動機能との相関を検討した。【結果】%VC(肺活量)はSBMA 91.4±16.7%、ALS 99.2±19.7%でFEV1.0%(G)(1秒率)はSBMA 102.5±12.9%、ALS 107±14.8%であり、有意差は見られなかった。PEF(最大呼吸速度)はSBMA 82.0±21.3%、ALS 97.0±28.2(p=0.008)でSBMA群において有意に低下していた。%PEFはALSFRS-R総点及び体幹関連項目と相関を示した (相関係数0.39, 0.42) が、呼吸関連項目や球麻痺関連項目及び上肢関連項目とはいずれも有意な相関を示さなかった。また、SBMA群ではALS群と比較してALSFRS-Rの各項目に差は見られなかったが、握力や舌圧が有意に低下しており、%PEFと握力、舌圧の間にも相関がみられた (相関係数0.49, 0.40)。【結論】SBMAにおける呼吸障害は%PEFの低下が特徴的であり、腹筋群の筋力低下に伴って呼吸障害をきたすためであると考えられる。さらに、%PEFは握力や舌圧とも相関することから、SBMAの筋ではfast type fiberが優位に障害され、それが%PEF低下として反映されている可能性がある。

P-110-2

## Clinical characteristics of dysarthria in SBMA

<sup>1</sup>姫路獨協大学 医療保健学部 言語聴覚療学科, <sup>2</sup>名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科, <sup>3</sup>愛知学院大学 心身科学部 健康科学科  
 ○田中誠也<sup>1</sup>, 坂野晴彦<sup>2</sup>, 勝野雅史<sup>2</sup>, 鈴木啓介<sup>2</sup>, 橋詰 淳<sup>2</sup>, 土方靖浩<sup>2</sup>, 山田晋一郎<sup>2</sup>, 山本正彦<sup>3</sup>, 祖父江元<sup>2</sup>

## Objective

SBMA is a neuromuscular disease characterized by progressive muscular weakness and atrophy in bulbar and limb muscles. We investigated influences of bulbar involvement on communication efficiency measured as subjective difficulty of speech and objective perceptual assessments in SBMA.

## Methods

Twenty-four patients with genetically confirmed SBMA were included in this study. We evaluated the motor function related to speech using general screening test such as tongue protrusion. Nasometer was used to assess objective degrees of velopharyngeal insufficiency. Subjective dysarthria and objective overall speech intelligibility were assessed using speech domain of SWAL-QOL and audiological perceptual evaluation, respectively.

## Results

Dysfunctions of posterior tongue movement and velopharyngeal insufficiency were strongly correlated with ALSFRS-R ( $r_s=0.456$ ,  $p=0.025$  and  $r_s=0.580$ ,  $p=0.003$ , respectively). Velopharyngeal insufficiency, but not posterior tongue movement, was correlated with disease duration ( $r_s=0.495$ ,  $p=0.014$ ). There was a strong correlation between subjective difficulty of speech and dysfunction of posterior tongue ( $r_s=0.535$ ,  $p=0.012$ ), while objective perceptual assessment was correlated with the degree of velopharyngeal insufficiency ( $r_s=0.469$ ,  $p=0.021$ ).

## Conclusion

Both dysfunction of posterior tongue movement and velopharyngeal insufficiency deteriorated with the progression of a disease. These factors appear to differently contribute to subjective and objective aspects of communication efficiency.

P-110-3

## 球脊髄性筋萎縮症患者における筋量と臨床症状との関連

<sup>1</sup>名古屋大学 神経内科, <sup>2</sup>リハビリテーション病院さらしな, <sup>3</sup>岡崎市民病院 神経内科, <sup>4</sup>春日井市民病院 神経内科  
 ○鈴木啓介<sup>1</sup>, 勝野雅史<sup>1</sup>, 須賀徳明<sup>2</sup>, 橋詰 淳<sup>1</sup>, 眞野智生<sup>1,3</sup>, 荒木 周<sup>1,4</sup>, 土方靖浩<sup>1</sup>, 山田晋一郎<sup>1</sup>, 祖父江元<sup>1</sup>

【目的】球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は成人発症の遺伝性運動ニューロン疾患であり、脊髄や脳幹の下位運動ニューロンおよび骨格筋の変性によって、四肢の筋力低下・筋萎縮、球麻痺が緩やかに進行する。SBMAを含む神経変性疾患では、疾患の状態や病勢の進行を客観的に判定するバイオマーカーの開発が進んでおらず、臨床試験における評価項目などが定まっていない現状がある。二重エネルギーX線吸収測定法 (DEXA法) で測定された筋量は筋萎縮を反映するバイオマーカーとして筋萎縮性側索硬化症 (ALS) において利用されることもあるもののSBMAでの検討は少ない。そこで我々はこの筋量がSBMAにおいてもバイオマーカーとなりうるかを検証するため、各種臨床症状との関連について解析を行った。【方法】遺伝子検査で診断が確定している55例のSBMA患者 (平均年齢51.2歳) を対象とした。DEXA法によって測定される除脂肪筋量 (lean mass) を筋量と判断し、左右上下肢の筋量に加え、体幹・頭部の筋量も計測した。年齢・CAGリピート数・経過年数などの背景因子に加え、ADLを評価するALSFRS-R・Limb Norris Score・Norris Bulbar Score、運動機能を評価する握力・徒手筋力テスト (MMT)・QMGスコアのほか、球麻痺を反映すると考えられる舌圧などの臨床症状を評価した。【結果】筋量と背景因子との相関は乏しかったものの、上肢の筋量は隣発力を反映すると考えられる握力やMMTと高い相関を示し、特に握力との相関が高かった (右:  $r=0.519$ , 左:  $r=0.490$ )。一方、持続力を反映すると考えられるQMGスコアとの相関は低かった。下肢の筋量は臨床症状との関連が乏しかった。また、舌圧は頭部の筋量 ( $r=0.462$ ) や体幹の筋量 ( $r=0.429$ ) との関連が認められた。【結論】DEXA法によって測定される筋量はSBMA患者における運動機能を反映するバイオマーカーとして有望であり、今後、介入試験における評価項目としても応用可能と考えられる。

P-110-4

## VHLとCUL2:TDP-43の凝集を促進するVHLと分解を促進するCUL2

<sup>1</sup>京都大学大学院医学研究科臨床神経学講座, <sup>2</sup>滋賀医科大学分子神経研究センター神経難病治療学分野, <sup>3</sup>和歌山県立医科大学神経内科, <sup>4</sup>徳島大学医学部大学院器官病態修復医学講座人体病理学分野

○内田 司<sup>1</sup>, 小代明美<sup>1</sup>, 玉木良高<sup>1</sup>, 辰己新水<sup>1</sup>, 守村敏史<sup>2</sup>, 綾木 孝<sup>3</sup>, 伊東秀文<sup>3</sup>, 坂下直実<sup>4</sup>, 高橋良輔<sup>4</sup>, 漆谷 真<sup>1</sup>

【目的】TAR DNA binding protein 43 (TDP-43) は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの神経変性疾患で出現するユビキチン陽性細胞質内封入体の主要構成蛋白質であり、この蛋白質の異常な蓄積が病態進行に関与していることが示唆されている。本研究はTDP-43の封入体形成の分子機構の解明を目的としている。【方法】*in vitro* ubiquitination及びジスルフィド架橋剤によりクロスリンク後、免疫沈降により複合体として回収し質量分析によりTDP-43に対するE3リガーゼの同定を行った。TDP-43野生型及び様々な変異型との培養細胞を用いた一過性強制発現系及びヒトALS症例組織染色を用いて解析を行った。【結果】TDP-43のユビキチン化に伴い結合する蛋白質としてHIF-1αのE3リガーゼ複合体として回収されているCullin-2 (CUL2) を同定した。CUL2複合体の基質結合蛋白質であるvon Hippel-Lindau (VHL) と野生型TDP-43及び各ドメイン欠損変異体を共発現系において、RRM2ドメイン欠損変異体では両者の結合の低下が認められた。更なる解析でRRM2内でVHLの結合部位を同定した。TDP-43とVHLは共発現時においてTDP-43の凝集体形成が促進し、また両者共に分解が抑制されたが、TDP-43とCUL2共発現時はTDP-43の35kDa断片の分解促進が認められた。培養細胞において野生型TDP-43過剰発現時に形成されるTDP-43陽性封入体において内因性VHLは局在が認められ、またヒトALS症例組織においても、TDP-43陽性封入体でのVHLの局在が一部で確認できた。【結論】我々はTDP-43のユビキチン化に伴い結合する蛋白質としてCUL2複合体を同定し、基質認識蛋白質であるVHLとともにTDP-43との結合を確認した。培養細胞における共発現系においてVHL及びCUL2はTDP-43の凝集及び分解に影響し、TDP-43とともにALS発症に関与していることが示唆される。

P-111-1

## 筋萎縮性側索硬化症における非侵襲的陽圧換気導入後の臨床経過

<sup>1</sup>医王病院 神経内科, <sup>2</sup>医王病院 呼吸器内科

○本崎裕子<sup>1</sup>, 池田篤平<sup>1</sup>, 池田芳久<sup>1</sup>, 高橋和也<sup>1</sup>, 田上敦朗<sup>2</sup>, 石田千穂<sup>1</sup>, 駒井清暢<sup>1</sup>

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の非侵襲的陽圧換気 (NIPPV) による呼吸管理例の臨床経過を検討する。

【方法】X年~X+3年に診療したALSについて、人工呼吸器導入の有無、および種類について調査し、NIPPVにて管理された例について調査した。NIPPV開始時の開始時を導入時とし、導入後の経過、予後、臨床的特徴について検討した。【結果・考察】対象のALSは計81例で、うち42例は呼吸器使用がなく、21例は気管切開人工呼吸器管理 (TPPV)、18例はNIPPV管理であった。NIPPV例のうち、外傷にて死亡した1例を除いた17例について検討した。死亡例は7例で、NIPPV導入後1年以内に死亡した例 (予後不良群) は5例、1年以上生存した例 (長期生存群) は2例であった。生存例のうち、長期生存群は9例で、観察期間が1年未満であった例は1例であった。死亡例・生存例の長期生存群計11例のうち、8例は3年以上観察し得た (最長92か月)。発症からNIPPV導入までの期間は、予後不良群では14.8±11.1か月、長期生存群では49.7±17.3か月で、予後不良群で有意に期間が短かった (Mann-Whitney U test,  $P<0.01$ )。ただし、予後不良群のうち1例では、嚥下障害があるが経管栄養は導入されず、予後に影響した可能性があった。予後不良群では、2例 (40%) が球麻痺症状で発症したが、長期生存群では、球麻痺症状で発症した例は認めなかった。

【結語】呼吸筋麻痺を呈するALSは、NIPPVの導入によって、長期間の生存が可能である。しかし、導入後1年以内に死亡する例も存在し、発症からNIPPV導入までの期間が短いことが特徴である可能性がある。

P-111-2

## 我が国のALS患者に対する換気補助療法の現状と予後: 多施設共同ALSコホートの解析から

<sup>1</sup>名古屋大学 神経内科, <sup>2</sup>徳島大学 神経内科, <sup>3</sup>自治医科大学 神経内科, <sup>4</sup>三重大学 病態内科, <sup>5</sup>ビハラ花の里病院 神経内科, <sup>6</sup>東邦大学医療センター大森病院 神経内科, <sup>7</sup>国立病院機構静岡富士病院 神経内科, <sup>8</sup>岡山大学 脳神経内科, <sup>9</sup>千葉大学 神経内科

○渡辺はづき<sup>1</sup>, 熱田直樹<sup>1</sup>, 平川晃弘<sup>1</sup>, 中村亮一<sup>1</sup>, 横井大知<sup>1</sup>, 渡辺宏久<sup>1</sup>, 伊藤瑞規<sup>1</sup>, 勝野雅史<sup>2</sup>, 和泉唯信<sup>2</sup>, 森田光哉<sup>3</sup>, 谷口彰<sup>4</sup>, 織田雅也<sup>5</sup>, 狩野修<sup>6</sup>, 溝口功一<sup>7</sup>, 阿部康二<sup>8</sup>, 桑原聡<sup>9</sup>, 梶龍児<sup>2</sup>, 祖父江元<sup>1</sup>, Jacals<sup>1,2,3,4,5</sup>

【目的】ALSの換気補助療法にはtracheostomy positive pressure ventilation (TPPV) / noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) がある。これらの治療介入はALSの経過予後に大きな影響を与える。ALSの換気補助療法は、国ごとの実情が異なり、TPPV導入率が欧米の約10%に対し本邦では概して20%であるなど、我が国はALS患者のTPPV導入が多い国と認識されている。しかし、これまで我が国のALSの換気補助療法の多施設前向き縦断的検討はなく、世界的にも検討は少ない。以上を踏まえ、我が国のTPPV/NPPV導入患者の臨床的実情、導入後の生命予後、合併症と身体機能、導入後の予後を左右する因子を多施設共同ALS患者コホートの解析から明らかにする。【方法】解析対象は、2006年2月~2011年9月に登録され、TPPVの解析では登録時にTPPV未導入のALS患者440例、NPPVの解析では、登録時にNPPV未導入のALS患者405例、経過を通じて導入した患者、導入しなかった患者の背景を比較した。TPPV導入後の生存期間、NPPV導入からTPPV導入もしくは死亡までの期間をKaplan-Meier法で解析し、生存に影響する因子をMultivariate Cox解析により探索した。【結果】登録後に死亡・TPPV導入に至った310例において、TPPV導入割合は23.2% (72例) / TPPV導入までの平均罹病期間は3.61年、TPPV導入後4年生存率は70.2%、発症年齢が若いほどTPPV/NPPV共導入が高率で ( $p=0.031$ ,  $p=0.012$ ) / NPPV、胃瘻を経た患者でTPPV導入が高率 ( $p<0.001$ ,  $p=0.014$ ) / TPPV導入後の生命予後は、TPPV導入直前のALSFRS-R呼吸項目 (12点満点が高い患者は) 不良 (HR: 1.194, 95% CI: 1.059-1.347,  $p=0.009$ )、登録時にNPPV導入に至った104例の生存解析では、NPPV導入~死亡・TPPV導入までの期間中央値は120ヶ月 (95% CI: 7.95-16.0)。【結論】本研究結果は、我が国のALS患者に対する換気補助療法の現状として、診療現場におけるインフォームドコンセント取得の際に、患者・家族へ提示できる情報として有用と思われる。

P-111-3

## 人工呼吸器管理下の筋萎縮性側索硬化症患者における気道内圧の経時変化

<sup>1</sup>広島大学病院 脳神経内科, <sup>2</sup>国立病院機構 柳井医療センター 神経内科

○神原智美<sup>1,2</sup>, 竹田育子<sup>1</sup>, 山崎雅美<sup>2</sup>, 上利美智子<sup>2</sup>, 福場浩正<sup>2</sup>, 宮地隆史<sup>2</sup>, 丸山博文<sup>1</sup>, 松本昌泰<sup>1</sup>

【目的】長期の人工呼吸器管理下では無気肺の増加や肺・胸郭コンプライアンス低下により気道内圧は上昇する。そこで我々は人工呼吸器管理を要した筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) 患者において、その気道内圧の変化と死亡との関連性について解析した。【方法】2009年~2014年に人工呼吸器管理を要したALS死亡患者13人 (平均年齢71.4歳) を対象とし、死亡日より12ヶ月前から3ヶ月前に1週間分の最高気道内圧の平均を記録し、t検定を用いた統計解析を行った。【結果】人工呼吸器装着年数は8.4±2.6年、人工呼吸器のモードはAssist/Controlが61.5%、Synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV) が38.5%であり、換気様式は従量式が61.5%、従圧式が38.5%であった。対象患者の中で最も多い死亡原因が肺炎 (61.5%) であり、次いで中心静脈カテーテル感染 (15.4%) であった。最高気道内圧は死亡12ヶ月前 (23.1±7.6 cmH<sub>2</sub>O) と比較し、6ヶ月前 (24.3±7.7 cmH<sub>2</sub>O)、3ヶ月前 (25.0±7.3 cmH<sub>2</sub>O)、死亡時 (31.3±11.7 cmH<sub>2</sub>O) において有意な上昇を認めた ( $p=0.008$ ,  $p=0.018$ ,  $p=0.0003$ )。【結論】人工呼吸器管理下にあるALS患者では、死亡する6ヶ月前より最高気道内圧の上昇傾向を示しており、無気肺の増加や肺コンプライアンス低下が肺炎などの死亡原因にならなかの影響を与えていたと考えられる。今後は機械的陽圧陰圧療法などの呼吸リハビリテーションの介入により喀痰排出補助を行うことで肺炎の予防や気道内圧の上昇を防ぐことが、人工呼吸器管理下にあるALS患者の生命予後の改善につながる可能性がある。

P-111-4

## 人工呼吸器を装着した筋萎縮性側索硬化症進行例における腎機能の検討

<sup>1</sup>熊本再春荘病院 神経内科, <sup>2</sup>熊本大学大学院生命科学研究部脳神経科学講座神経内科学分野  
○西田泰斗<sup>1</sup>, 長尾洋一郎<sup>1</sup>, 堀 寛子<sup>1</sup>, 岡崎敏郎<sup>1</sup>, 石崎雅俊<sup>1</sup>, 上山秀嗣<sup>1</sup>, 今村重洋<sup>1</sup>, 安東由喜雄<sup>2</sup>

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)進行例では全身の骨格筋量が著しく減少しているため、クレアチニン(Crnn)値は低値となり腎機能の指標として用いることができず、筋量に影響されないシスタチンC(CysC)値を用いて糸球体濾過量を推算する(eGFR)。ALS進行例においてeGFRを推算すると、eGFR低値を示す症例が多く認められた。今回、人工呼吸器装着ALS進行例での腎機能および腎機能に影響する要因を検討した。【方法】平成23年~26年に当院入院し、CysC値を用いてeGFRを推算した人工呼吸器装着ALS患者について、生化学検査、尿路結石の有無、抗菌薬の使用、罹病期間等を検討した。【結果】人工呼吸器装着ALS患者23名中、13名に尿蛋白検査で1+以上の尿蛋白を認め、15名(71%)がeGFR 59以下の慢性腎臓病(CKD)ステージ3以下であり、その内7名(33%)はeGFR 29以下のステージ4以上であった。Crnn、罹病期間はeGFRとの相関は認めなかった。血中尿素窒素(BUN)とeGFRは相関が認められ、尿酸(UA)上昇群ではeGFRは有意に低下していた。尿路結石は10名の患者に認め、eGFRの低下に影響を及ぼす傾向があり、抗菌薬の投与日数はeGFRの低下と相関を認めた。【結論】高尿酸血症や尿路結石による複雑性尿路感染症もeGFR低下の一因と考えられるが、尿路結石を認めない症例で蛋白尿を来している症例も多い。人工呼吸器装着ALS患者においては、肺炎や尿路感染症等により抗菌薬を投与する機会も多い。抗菌薬の投与日数とeGFR低下には相関関係が認められ、ALS患者においてCysC測定は、慎重な抗菌薬投与量設定のためにも重要と考えられる。

P-111-5

## 当施設における筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の人工呼吸器選択について

<sup>1</sup>札幌医科大学病院 神経内科, <sup>2</sup>砂川市立病院  
○川又 純<sup>1</sup>, 山本大輔<sup>1</sup>, 鈴木秀一郎<sup>1</sup>, 津田笑子<sup>1</sup>, 山内理香<sup>2</sup>, 齊藤正樹<sup>1</sup>, 久原 真<sup>1</sup>, 下濱 俊<sup>1</sup>

【目的】ALS患者の人工呼吸器導入決定に及ぼす影響について検討した。【方法】当院に2010年1月から2014年10月までに入院した人工呼吸器装着前のALS患者75名を対象とし、そのうち当院において同意の元で人工呼吸器装着された患者および人工呼吸器装着について事前指示書(一部明白な口頭での意思表示を含む)を作成した患者計36例について、意思の決定に関与する因子について検討した。因子として、発症年齢、性別、同居家族の人数、病型(古典型、進行性球麻痺型)、家族歴の有無、発症時期から人工呼吸器装着又は事前指示書作成までの期間、NIV装着の有無、胃瘻造設の有無などについて、解析を行った。【結果】同意の元で人工呼吸器装着となった患者および事前指示書を作成した患者の総計は36例であり、そのうち人工呼吸器装着の意思があったのは6例、装着の意思がなかったのは30例であった。男女比は前者が男5:女1、後者が男12:女18と差を認めた。発症年齢は前者が平均54.5歳、後者が65.2歳であり前者が有意に低かった。発症から意思の表明までの期間は前者が平均4.5年、後者が2.7年であった。家族歴のある2例はともに人工呼吸器装着を希望した。その他の要因については、特に統計学的に有意差は明らかとならなかった。【結論】これまでの報告に比して、当院での人工呼吸器装着の意思のある患者の比率(17%)が低かった。人工呼吸器装着の意思に影響を及ぼしている因子としては、性別や発症時の年齢などの関与が疑われた。

P-112-1

## TPPVを選択しないALS患者の経腸栄養の選択状況と問題点

神経内科クリニックなんば  
○難波玲子, 高橋幸治

【目的】TPPVを選択せずに死亡した在宅ALS患者における経腸栄養選択の状況と問題点を検討した。【方法】2003年6月~2014年11月の間にTPPVを選択せずに死亡したALS患者123名(男性69名, 女性54名; 発症年齢・平均罹病期間は各62.3歳・6.9年, 64.6歳・4.3年)を対象に、経口摂取可能例と拒否例、経鼻栄養例、PEG施行後悪化例、胃瘻不使用例について分析した。【結果】経口摂取可能2名, 胃瘻38名(不使用4名), 経鼻栄養22名, 経静脈栄養1名であった。最期まで経口摂取可能が62名中43名、経腸栄養が必要にも関わらず拒否19名であった。経口摂取可能43名の終末期の嚥下状態はALS-FRS-Rで4が7名, 3が17名, 2が19名, NPPV17, NPPV中止10, 呼吸補助なし16名, 呼吸筋麻痺発症が13名であった。(123名中呼吸筋麻痺発症は17名)。経鼻栄養22名中9名はNPPV中に呼吸筋麻痺が進行しPEG困難なため施行した。PEG施行38名中4名は胃瘻を使用せず、PEG後急速な症状悪化が5名あった。【結論】TPPVを希望しない例において、最期まで経口摂取可能は、123名中経口摂取可能43名(35%)、経腸栄養拒否19名(15%)と約半数を占めた。経口摂取可能例は球麻痺がないか軽度の例であるが、呼吸筋麻痺発症が30%あった。胃瘻不使用例、胃瘻後発症の急速な悪化例が、各4.5名あった。呼吸筋麻痺が進行すると危険なためPEGを早く行うことが推奨されているが、TPPVを希望しない患者において、最期まで経口摂取可能および経口摂取に固執する患者が多数存在すること、胃瘻不使用例やPEG後急速に症状が悪化する例が散見されることから、個々の患者の状態と希望を考慮して経腸栄養を選択することが重要であり、TPPVを選択せず呼吸筋麻痺が進行し予後が限定している患者には経腸栄養を見直すことが必要と考える。

P-112-2

## 排痰補助装置は筋萎縮性側索硬化症の生命予後を延長するか?

(医)拓海会 神経内科クリニック 神経内科  
○藤田拓司

【目的】呼吸筋障害により咳嗽が弱くなるALSなどの疾患では排痰補助装置(Mechanical In-Exsufflator: MIE)導入が推奨されている。平成22年度診療報酬改定で人工呼吸器を行っている在宅患者を対象に診療報酬が設定されたこともあり当院では本格的に導入した。その経験からMIEを使うことで「気道感染症の頻度が減少した」「これまで治らなかつた肺炎が治るようになった」との印象を持っていた。MIEの効果を示した先行研究が少ないこともあり、この印象が正しいものであるかを検証している。【方法】対象は当院で平成26年11月までに診療を担当したALS患者のうちNPPV、TPPVを導入したケース、NPPV導入し、TPPV導入しなかった群をA群、NPPV導入後にTPPVへ変更した群をB群、NPPV導入せずにTPPV導入した群をC群としている。カルテよりデータを抽出した後ろ向きコホート研究である。【結果】対象は88人(A群 55人, B群 18人, C群 15人)。排痰補助装置の使用は(使用群)A群 15人, B群 16人, C群 7人。A群のNPPV期間は使用群 24.9ヶ月, 未使用群 18.2ヶ月であり有意差はなかった。特に球麻痺で発症した群では差はなかった。B+C群でのTPPV期間は使用群で121.9ヶ月, 未使用群で55.5ヶ月であり、使用群の方が有意に長かった。88人中42人に気道感染症を認め、その頻度はNPPV期間 46回/670カ月(うち入院が必要であったもの12回), TPPV期間 62回/1605カ月(同 8回)であった。MIE使用時の方が気道感染症の頻度は低かったが有意差はなかった。入院が必要な気道感染症の頻度は低かった。直接の死亡原因が気道感染症であったものはA群で6人(使用群 2人, 未使用群 4人)、B, C群ではなかった。【結論】①MAC使用はALS患者のTPPV期間を有意に延長するが、NPPV期間は延長しない。②MAC使用は、気道感染症の頻度は減じないが、重症化を予防している可能性がある。

P-112-3

## 神経難病に対するオピオイド使用経験と課題

<sup>1</sup>医王病院 神経内科, <sup>2</sup>医王病院 呼吸器内科  
○駒井清暢<sup>1</sup>, 石田千穂<sup>1</sup>, 高橋和也<sup>1</sup>, 田上敦朗<sup>2</sup>, 本崎裕子<sup>1</sup>, 池田篤平<sup>1</sup>, 池田芳久<sup>1</sup>

【目的】神経 変性疾患などによる障害者医療に特化した施設でのオピオイド使用を概観し、オピオイド使用の意義と課題を検証する。【方法】当院の2008年から2013年の入院診療録からオピオイド使用歴のある神経難病57例(筋萎縮性側索硬化症ALS 53例, 多系統萎縮症MSA 4例)を抽出し、投与されたオピオイドの種類、使用目的、開始時期と継続期間、初回投与量、効果等を後方視的に集計分析する。【結果】投与されていたオピオイドは全例モルヒネ塩酸塩であり、使用目的は呼吸苦緩和が最も多かった。各年次で新規にオピオイドを開始される例は7-11例であり、継続期間は1ヶ月未満が最も多かった。調査期間中に死亡したALS37例では、継続1ヶ月未満が57%、1から3ヶ月が22%だったが、年次毎により長い期間処方される例が増えていた。ALSの病型と病期におけるオピオイド開始時期では、下肢型では発症3年以降に開始されていたが、球麻痺型はより早期に開始され、上肢型では早期から晩期まで広く分布していた。初回オピオイド1日投与量は、1mg 以下が最も多く、次いで3.1~4.0mgだった。オピオイド維持量は約9割で100mg/日以下だった。一部の例では併用薬としてプレガバリンやSSRIが用いられていた。効果判定は、VASやフェイススケール、主観的訴えで行われていた。【結論】神経難病を対象とした緩和医療やオピオイド使用には、十分なエビデンスが構築されていない。今回の検討ではALSやMSAにおける呼吸苦や疼痛緩和を目的に処方され、オピオイド使用の目的は概ね達成されたと判断されていた。しかし開始量や維持量、導入時期にばらつきがあり、定量的・定性的効果判定は十分でなかったことから、導入や増量のプログラムを作成し検証する必要がある。

P-112-4

## 当院における筋萎縮性側索硬化症患者へのモルヒネの使用経験

<sup>1</sup>高崎総合医療センター 神経内科, <sup>2</sup>桐生厚生総合病院 神経内科  
○石黒幸司<sup>1</sup>, 金井光康<sup>1</sup>, 櫻井篤志<sup>1</sup>, 大塚 真<sup>2</sup>

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者における終末期における苦痛症状の緩和に対して塩酸モルヒネが有効とされている。当院におけるALS患者の塩酸モルヒネの使用状況を調査し、ALS患者へのモルヒネの適切な使用方法について検討した。【対象と方法】2011年1月から2014年11月までに当院に入院されたALS34例のうちで、塩酸モルヒネを使用した4例を対象として診療録を後方視的に調査し、導入時期、使用量、効果などについて検討した。【結果】2014年12月の時点でモルヒネを使用した4例中3例は死亡されていた。発症からモルヒネ導入までの期間は2年~8年であった。モルヒネ導入の理由は、呼吸苦4例、身体の痛み2例、不安感4例、身の置き所のなさ2例、であった。モルヒネ導入時には、胃瘻は全例で造設されており、2例で気管切開下陽圧換気(TPPV)療法を実施しており、2例で非侵襲的陽圧換気(NPPV)療法を行っていた。モルヒネ使用前にベンゾジアゼピン系抗不安薬と選択的セロトニン再取り込み阻害薬が全例に投与されていた。一部の症例ではさらに抗精神病薬が投与されていた。モルヒネは全例で頓用で開始し、初回の使用量は1.0~2.5mg/回として1日1~2回の投与から開始した。維持期には2~12mg/日の量で使用した。副作用として、便秘(1例)、眠気(4例)を認めた。モルヒネの使用期間は3ヶ月~12ヶ月で、死亡された3例では死亡時まで使用していた。【結論】今回の検討例では、モルヒネの投与で苦痛症状の緩和が得られた。特にTPPV装着例においては長期にわたって有効かつ安全にモルヒネの使用が可能であり、症例ごとに積極的に使用を検討されるべき治療と考えられた。

P-112-5

## 気管切開による人工呼吸器装着ALS患者におけるhyperventilationの臨床像

都立神経病院

○池田雅子, 菅谷慶三, 磯崎英治

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) は、呼吸筋麻痺により人工呼吸器管理が選択されることがある。気管切開下人工呼吸器装着 (Tracheostomy positive pressure ventilation : TPPV) ALS患者では、動脈血液ガス分析が良好であるにもかかわらず、自覚症状として強い呼吸苦を訴えることがよくみられる。結果としてhyperventilationがTPPV-ALS患者に起きていることが予想される。【方法】過去10年間における抽出した当院入院歴のあるALS患者約212名のうち、気管切開下人工呼吸器装着者66名について、動脈血液ガス分析での二酸化炭素値(pCO<sub>2</sub>)とpHを後ろ向き研究で検討した。【結果】pCO<sub>2</sub>が35 mmHg以下15.56%, 30mmHg以下7.07%, pHではアルカレミア (pH > 7.45) 14.15%を認め、TPPV-ALS患者ではhyperventilationが高率に起こっていることが示唆された。【結論】血液検査で電解質異常の影響も否定し切れないが、TPPV-ALS患者のhyperventilation下では、しびれや急性的変化はなく、慢性的に過換気になる経過をたどる。hyperventilationにより脳血管障害が収縮を起し、特に辺縁系が虚血性変化を起こすことが報告させている。TPPV-ALS患者に見られる、自律神経障害とhyperventilationとの関連について現在検討中である。

P-113-1

## 当院での筋萎縮性側索硬化症患者の直接死因についての検討

南岡山医療センター 神経内科

○坂井研一, 麓 直浩, 原口 俊, 田邊康之, 井原雄悦

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)は予後が不良な疾患である。患者の選択には大きく分けて3つの群がある。気管切開しての呼吸器管理(TPPV)施行群、非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)施行群、TPPVもNPPVも施行しない群である。当院での2008年から2013年までの死亡例で発症から死亡までの期間と直接死因を検討した。

【方法】2008年から2013年に当院で死亡確認されたALS患者38名(男性23名, 女性15名)を(1)TPPV施行群11名, (2)NPPV施行群11名, (3)呼吸器非装着群16名に分け、発症から死亡までの期間と直接死因を検討した。TPPV施行群は、1983年から2007年までの当院死亡確認27例と比較した。

【結果】ALS患者38名は平均死亡時年齢72.2歳。発症から死亡までの期間は平均6.6年。群別では、それぞれが(1)TPPV施行群は70.2歳, 12.3年(2)NPPV施行群は70.8歳, 3.7年(3)呼吸器非装着群は74.6歳, 4.7年であった。直接死因で多いのは、(1)呼吸器非装着群は呼吸不全10名, 肺炎2名, (2)NPPV施行群は肺炎6名, 呼吸不全4名, (3)TPPV施行群は肺炎4名, 循環器系疾患2名, 突然死2名などであった。

【結論】発症が早い患者の方がTPPVを選択し、高齢者ではTPPVもNPPVも施行しない傾向があった。TPPV施行例では多くが10年以上の生存が見込まれる。呼吸器非装着群やNPPV施行群に比べて有意に生存期間が延長している。呼吸器非装着群やNPPV群では、呼吸不全や肺炎により亡くなる人が多い。TPPV群では、肺炎や循環器疾患により死亡することが多いが突然死もみられる。

P-113-2

## 当院におけるALS診療

医療法人徳洲会ALSケアセンター

○大隅悦子, 今井尚志

目的 当院は昭和61年から救急病院として機能してきたが、平成25年4月から筋萎縮性側索硬化症 (以下ALS) 診療を開始した。それまでALS患者を受け入れた経験のない病棟におけるALS患者の入院状況と問題点などを報告する。

方法 診療録から

入院患者数と実施した医療的処置、その転帰などを分析した。

結果 病棟はALS患者の「じりつ」を育む療養支援を目標として入院を受け入れており、平均入院日数は概ね40日前後である。受け入れ開始から1年6か月間にALSで入院した患者は79名 (男性50名, 女性29名) で、経過中侵襲的人工呼吸器 (以下TPPV) を導入した患者は21名 (男性12名, 女性9名) で、年代別では40歳以下1名 (男性1名), 40代0名, 50代2名 (女性2名), 60代10名 (男性6名, 女性4名), 70代8名 (男性5名, 女性3名) であった。死亡した患者は13名で、うちTPPVを使用しており合併症で死亡した患者は4名で、すべて他院でTPPVを導入した患者であった。他の9名はTPPVを希望せず呼吸不全で死亡したが、その内わけは気管切開のみ施行2名、非侵襲的人工呼吸器 (以下NPPV) のみ施行2名、どちらも希望せず死亡した患者は5名であった。経過中呼吸不全を生じた患者はTPPVを導入した21名+呼吸不全で死亡した9名を合わせた30名で、TPPV導入率は7割となった。TPPV導入患者の男女比は12:9で女性が4割以上となった。20年前筆者らが千葉県の国立病院機構で行った同様の調査では、TPPVを希望した患者は3割で、男女比は9:1であった。

結論 筆者らは20年以上前から「病初期から繰り返し告知を行い、正しい病状理解の下で患者自身が医療的処置の選択を行う」という診療方針を変えていないが、TPPV導入率が増加し女性の比率が増加した。その原因としては在宅療養環境整備が整いつつあることが考えられた。

P-113-3

## ALSのALSFRS-Rスコアの経時的変化とアクティグラフによる運動量の検討

<sup>1</sup>東京医科大学病院 神経内科, <sup>2</sup>東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 臨床医工学部門, <sup>3</sup>国際医療福祉大学 臨床医学研究センター ○相澤仁志<sup>1</sup>, 加藤陽久<sup>1</sup>, 郭 伸<sup>2,3</sup>

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)のALSFRS-Rの経時的変化を明らかにすることと、同時に測定したアクティグラフによる運動量の臨床的有用性を明らかにすることを目的とした。

【方法】対象は21例のALS (平均年齢64.6±12.8, 男9名, 女12名)。発症から測定開始までの期間は平均17.4±11.3ヵ月、測定期間は1~18ヵ月間。2例は寝たきりで、3例が呼吸症状で発症、6例が球症状で発症した。ALSFRS-Rは診察時に評価した。随時計測のAMI社製RC型アクティグラフを原則として24時間、約4週間装着した。4週間の朝9時から17時までの身体活動数平均値を求めた。健常対照として15例 (平均年齢41.7±11.0, 男9名, 女6名) でアクティグラフを用い、身体活動数平均値を測定した。

【結果】寝たきりの2例を除く19例の検討では、測定開始時のALSFRS-Rの平均は41.4±4.2で、その後の変化は平均-0.87/月であった。アクティグラフによる身体活動数平均値は、健常対照で2123±28.6、ALSの測定開始時が191±38で、ALSでは経過とともに平均-5.0/月の変化を示した。アクティグラフによる身体活動数平均値とALSFRS-Rには正の相関を認めた (相関係数0.737)。ALSFRS-Rが33以下になるとアクティグラフの身体活動数が健常者の平均-2SDを超えて低下した。

【結論】対象のALSではALSFRS-Rが平均0.87/月で低下したが、多数例および病型に分けた検討が必要である。アクティグラフによる身体活動数平均値は日常生活におけるALSの活動度の評価に有用であると考えられた。

P-113-4

## 孤発性ALSに対して発症年齢が自然歴に与える影響

<sup>1</sup>名古屋大学, <sup>2</sup>徳島大学, <sup>3</sup>自治医科大学, <sup>4</sup>三重大学, <sup>5</sup>ビハーラの花の里病院, <sup>6</sup>岡山大学, <sup>7</sup>静岡富士病院, <sup>8</sup>東邦大学医療センター大森病院, <sup>9</sup>千葉大学 ○横井大知<sup>1</sup>, 熱田直樹<sup>1</sup>, 渡辺はづき<sup>1</sup>, 中村亮一<sup>1</sup>, 平川晃弘<sup>1</sup>, 伊藤瑞規<sup>1</sup>, 渡辺宏久<sup>1</sup>, 和泉唯信<sup>2</sup>, 森田光哉<sup>3</sup>, 谷口 彰<sup>4</sup>, 織田雅也<sup>5</sup>, 阿部康二<sup>6</sup>, 溝口功一<sup>7</sup>, 狩野 修<sup>8</sup>, 桑原 聡<sup>9</sup>, 梶 龍児<sup>2</sup>, 祖父江元一<sup>1</sup>, Jacals<sup>1,2,3,4,5</sup>

【目的】孤発性ALSでは発症年齢が高齢であるほど生命予後が悪いことが知られているが、詳細な機能予後や神経症状の経過について発症年齢が与える影響は明らかでない。今回我々は多施設共同ALS患者コホート研究より発症年齢が自然歴に与える影響について検討した。

【方法】30施設が参加し、2006年から登録を行っている多施設共同ALS患者コホートの解析を行った。2014年5月までに942例のALS患者を登録された。そのうち家族歴のある41例、既知の遺伝子異常があった58例、登録時El Escorial診断基準がsuspectedの101例、発症年齢含めデータ不十分の7例を除外し、73例を対象とした。発症年齢は50歳未満122例, 50-59歳179例, 60-69歳282例, 70-79歳172例の4群に分類した。各年齢群において、①初発症状の割合、②死亡もしくは呼吸器装着までの期間、嚥下機能や四肢機能廃絶など日常生活活動度上重要な転帰までの期間、③発症から5年後までのALSFRS-Rのスコア推移を解析した。

【結果】初発症状は高齢であるほど球症状で発症する割合が多かった (構音障害発症: 50歳未満15.8%, 70歳以上31.4%)。発症年齢が高齢であるほど生命予後だけでなく、球症状や四肢機能廃絶までの機能予後も悪かった。しかし球症状廃絶までの期間の方が四肢機能廃絶までの期間よりも発症年齢が与える影響が強く、発症年齢による生存期間中央値の差も大きかった (発症~嚥下不能: 50歳未満96ヶ月, 70歳以上36.1ヶ月, 発症~上肢機能廃絶: 50歳未満49.1ヶ月, 70歳以上34.1ヶ月)。一方ALSFRS-Rの低下の速度を各機能別に解析したところ、球症状のみで発症年齢の影響が強みられた (50歳未満対70歳以上 Valuefor2.17 p<0.0001生存期間とのjoint modelling)

【結論】孤発性ALSにおいて発症年齢が高齢であるほど球症状で発症する割合が多く、球症状廃絶までの進行が速い。発症年齢は四肢機能よりも球症状廃絶までの予後に強く影響している。

P-113-5

## 当院で経験した筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の臨床像に関する後方視的検討

<sup>1</sup>信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, <sup>2</sup>信州大学病院難病診療センター

○小林千夏<sup>1</sup>, 中村昭則<sup>2</sup>, 宮崎大吾<sup>1</sup>, 木下朋実<sup>1</sup>, 日根野晃代<sup>1</sup>, 池田修一<sup>1</sup>

【目的】過去15年間に当院に入院したALS患者の臨床像の変遷について検討した。

【方法】2000年から2014年に当院に入院したALS患者141名 (男性90名, 女性51名) について後方視的に検討した。【結果】ALS患者全体の発症年齢は33歳~90歳、平均62.62±11.65歳 (男性33歳~90歳, 平均61.78±11.87歳, 女性33歳~83歳, 平均64.15±11.21歳) であり、ともに60歳代にピークがあった。各表現型の男女比は、bulbar onset type男/女 14/19名, limb onset 男/女 76/32名であり、bulbar onset typeは女性に多い傾向がみられた (p=0.0065)。また、各表現型の発症年齢を比較すると、bulbar onset type 67.07±10.02歳, limb onset type 61.25±11.82歳 (p=0.0162) とbulbar onset typeがより高齢発症であった。発症年を2000-2004年, 2005-2009年, 2010-2014年で区切ると、発症者数はそれぞれ28名, 71名, 42名, 年齢は62.60±8.75歳 (48~76歳), 63.04±10.89歳 (33~83歳), 64.71±14.29歳 (33~90歳) であり、徐々に高齢化する傾向がみられた。また、各期間におけるALS症例のbulbar onsetの比率はそれぞれ17.4%, 25.8%, 27.8%であり、徐々にbulbar onsetの割合が増加する傾向がみられた。【結論】ALSの発症年齢は近年高齢化する傾向があり、特に、bulbar onsetの増加が起っていた。また、bulbar onset typeは高齢女性の増加が起きていることがわかった。

P-113-6

## Characteristics of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset

国際医療福祉大学病院 神経内科

○手塚修一, 田川朝子, 小川朋子, 大塚美恵子, 橋本律夫, 加藤宏之

**Aim:** Respiratory failure is common in the advanced stages of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and is the major cause of morbidity. In contrast, it is rare that ALS presents with respiratory failure as the sole initial manifestation. It is difficult to diagnose those patients as ALS at early stage compared to other ALS phenotypes. Thus, we investigated characteristics of ALS patients with respiratory onset.

**Methods:** We conducted a retrospective review and evaluated clinical manifestations of three ALS patients having respiratory failure as the sole initial manifestation in our 63 clinical records for patients with ALS seen between 2004 and 2013.

**Results:** All of three patients were male. Onset of age was 72, 65 and 49 years respectively. They gradually developed exertional dyspnea before their admission to our hospital. Two of these patients diagnosed as restrictive lung disease had been admitted at other hospital. All of them did not have the main presentations of ALS including limb-onset ALS with upper and lower motor neuron signs in the limbs (muscle weakness and atrophy and others). The mean time from onset to diagnosis is 14 months. But, these patients had signs that body weight loss (mean; about 9.6kg) and paraspinal muscle atrophy before the abovementioned presentation.

**Conclusion:** ALS patients with respiratory onset are rare as phenotypes. Because delayed diagnosis influences those ALS patient's afterlife, early diagnosis is of great importance. In our study, we may indicate diagnostic factors that are body weight loss and paraspinal muscle atrophy for those patients.

P-114-1

## 脳幹病変を有する多発性硬化症 (MS)/視神経脊髄炎 (NMO) と類縁疾患の臨床的特徴

東京医科歯科大学医学部付属病院 神経内科

○浅見裕太郎, 西田陽一郎, 大久保卓哉, 石橋 哲, 三條伸夫, 石川欽也, 横田隆徳

**【目的】** 一般的にMSはテント上に病変が多く、NMOは脊髄に病変が多いといわれている。しかし少なからず脳幹に病変が存在する症例を認めるため、それらの特徴を検討する。**【方法】** 2009年1月から2014年11月までに当院で治療歴のあるMS 41人、NMO 13人、類縁疾患 (CLIPPERS: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) 1人についてMRIでの病変部位や再発頻度などを調べた。**【結果】** 平均発症年齢はMS 31.4±12.8歳、NMO 48.4±11.7歳、男女比はMS 男女:14:27、NMO 男女:2:11であった。経過中に一度でもMRIで脳幹に病変を認めたのはMS 24例、NMO 6例、CLIPPERS 1例であった。脳幹病変のあるMS (BSMS) の14/24例 (58%)、脳幹病変のあるNMO (BSNMO) の4/6例 (67%) がperiaqueductal lesionであった。脳幹病変に急性期造影増強効果があったものはMSで2例、CLIPPERSで1例のみであった。年間再発率 (ARR: annualized relapse rate) は脳幹病変のないMS (NBSMS) に比較してBSMSにおいて有意に高かった (0.40±0.21 vs. 0.79±0.74, p<0.05)。脳幹に限ったARRはBSMSに比べてBSNMOで優位に高かった (0.42±0.32 vs. 0.94±0.57, p<0.05)。BSMSでは全再発回数 (平均7.33±8.56回) の中で平均2.8±2.5回目に脳幹病変が再発し、BSNMOでは全再発回数 (平均3.33±4.78回) のうち平均1.83±1.86回目に脳幹病変が再発していた。BSMSで初発時に脳幹病変を認めたものは10/24例 (42%)、BSNMOでは5/6例 (83%) であった。**【結論】** MS、NMO等における脳幹病変は少なくなく、初回から脳幹病変を合併することもある。脳幹病変が特徴的なCLIPPERSの存在に注意が必要である。また、BSMSはNBSMSに比べて再発回数が多かった。今後脳幹に病変を認めるMS/NMOの臨床的特徴を更に検討することで診断・治療への一助となる可能性がある。

P-114-2

## 多彩な臨床像と画像所見を呈する抗アクアポリン4抗体関連疾患

<sup>1</sup>長岡赤十字病院 神経内科, <sup>2</sup>新潟大学脳研究所 神経内科○梅田麻衣子<sup>1</sup>, 梅田能生<sup>1</sup>, 笠原 壮<sup>1</sup>, 今野卓哉<sup>1</sup>, 柳村文寛<sup>1</sup>, 河内 泉<sup>2</sup>, 小宅睦郎<sup>1</sup>, 藤田信也<sup>1</sup>

**【目的】** 抗アクアポリン (AQP4) 抗体は視神経脊髄炎 (NMO) の特異的診断マーカーであるが、抗体陽性例でもNMOの診断基準を満たさない症例があり、NMO spectrum disorder (NMOsd) や、抗AQP4抗体関連疾患と呼ばれている。抗AQP4抗体陽性例はNMOと同一の病態を背景とすると考えられているが、その臨床像は多彩である。当院における抗AQP4抗体陽性症例について検討した。**【方法】** 2010年3月から2014年9月までに当院に入院した抗AQP4抗体陽性の8例について、臨床像とMRI所見を検討した。**【結果】** 症例は、16歳~80歳、女性7例、男性1例であった。脊髄障害と視力低下を呈した症例が3例、脊髄障害のみの症例が3例、視力低下のみが1例、吃逆と嘔吐のみが1例であった。インフルエンザ罹患後に発症した症例が1例あり、再発して初めて抗AQP4抗体陽性が判明した症例が2例あった。1例は当初は脳梗塞と診断されており、もう1例は過去に多発性硬化症と診断されていて、約30年ぶりに再発した。髄液検査では細胞数は1~224/mm<sup>3</sup>で、オリゴクローナルバンドは1例のみ陽性だった。脊髄障害を呈した6例ではいずれも3椎体以上の連続する脊髄病変を認め、視力低下のみの症例では視交叉部に病変を認め、吃逆と嘔吐のみの症例では病変は指摘できなかった。1例は自然経過で軽快し、6例はステロイド治療で後遺症は残るものの改善がみられた。1例はステロイド治療に加えてアザチオプリン、血漿交換療法も行ったが症状の改善はみられなかった。**【結論】** NMOの診断基準を満たす症例が3例、脊髄炎または視神経炎のみでNMOsdの診断に合致する症例が3例、抗AQP4抗体は陽性であるがいずれの診断基準も満たさない症例が1例であった。抗AQP4抗体陽性症例の臨床像は多彩であり、長大な脊髄病変を有する場合や難治性吃逆などがある場合には、抗AQP4抗体の測定も考慮することが重要である。

P-114-3

## Atypical presentations in elderly male patients with NMOsd

<sup>1</sup>群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学, <sup>2</sup>老年病研究所○古田夏海<sup>1</sup>, 柴田 真<sup>1</sup>, 牧岡幸樹<sup>1</sup>, 長嶋和明<sup>1</sup>, 池田将樹<sup>1</sup>, 岡本幸子<sup>2</sup>, 池田佳生<sup>1</sup>

**【Purpose】** Clinical and radiological features of very late-onset male cases who were finally diagnosed as neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOsd) with atypical MRI findings were investigated in this study. **【Methods】** Two elderly male cases who were uncovered to have serum anti-aquaporin4 (AQP4) antibody or NMO-IgG antibody were clinically evaluated by neurological examination and neuroradiological studies. **【Results】** Case1: An 84-year-old Japanese male presented left hemiplegia and dysarthria. Cerebral MRI revealed diffuse high signal intensities in the pons, mimicking central pontine myelinolysis. He did not present hyponatremia, and was improved by intravenous immunoglobulin therapy. Case2: A 79-year-old Japanese male developed weakness of all limbs, right-side-dominant sensory disturbance, and vesicorectal dysfunction. Cerebral MRI exhibited short, discontinuous, and lateralized spinal lesions with varying sizes at the C3, C4, and C5/6 vertebral levels. His symptoms were slightly improved by methylprednisolone pulse therapy. There were neither longitudinally extensive spinal cord lesions nor optic neuritis in both cases. **【Conclusion】** These MRI findings were uncommon in NMOsd so that they may cause diagnostic delay and unsuccessful treatment. Measurement of serum anti-AQP4 antibody is strongly recommended when encountered these atypical MRI findings even in the elderly male patient.

P-114-4

## 間質性肺炎および高CK血症を呈した視神経脊髄炎関連疾患に関する検討

<sup>1</sup>熊本大学大学院生命科学部 神経内科学分野, <sup>2</sup>独立行政法人国立病院機構 熊本南病院神経難病センター 神経内科, <sup>3</sup>西日本病院神経内科○高松孝太郎<sup>1</sup>, 倉富 晶<sup>1</sup>, 長尾洋一郎<sup>1</sup>, 中原圭一<sup>2</sup>, 菅 智宏<sup>3</sup>, 三隅洋平<sup>1</sup>, 前田 壺<sup>1</sup>, 安東由喜雄<sup>1</sup>

**【背景】** 視神経脊髄炎関連疾患 (NMOsd) は、視神経および脊髄に脱髄が起こる自己免疫疾患である。水チャンネルであるアクアポリン4 (AQP4) に対する抗体 (抗AQP4抗体) が、NMOsdの病態に関与している。これまでNMOに先駆けて高CK血症を呈した症例が報告されており、骨格筋に存在するAQP4に対する抗AQP4抗体の関与が示唆されているが、中枢神経外に発現しているAQP4に対する抗AQP4抗体の影響は不明な点が多い。**【目的】** 高CK血症および間質性肺炎を呈したNMOsdの自検例2例と文献症例の臨床的特徴を比較した。**【結果】** 症例1は50歳、男性。頸髄C7から胸髄Th9に10椎体におよぶ脱髄病変、高CK血症、間質性肺炎を認めた。症例2は77歳、男性。左視神経炎、頸髄C2から胸髄Th12にかけて20椎体におよぶ脱髄病変、高CK血症、間質性肺炎を認めた。2症例ともに抗AQP4抗体が陽性であった。NMOに高CK血症を呈した既報告症例と同様に、筋炎症状は認めず、ステロイドパルスにより高CK血症は速やかに改善した。神経症状はともに重篤であり、ステロイドパルスに対する反応性に乏しく、免疫吸着療法を要した。**【結論】** これまでもNMOに高CK血症が合併する症例が報告されており、9症例中3症例で間質性肺炎を合併していた。また高CK血症は呈さないものの、NMOに間質性肺炎を合併した症例報告もある。AQP4は健康者では肺に発現が高く、抗AQP4抗体が間質性肺炎の原因となりうるということが示唆された。

P-114-5

## 視神経脊髄炎における長大な脊髄病巣の進展様式に関する神経画像的・神経病理学的研究

<sup>1</sup>九州大学大学院医学研究院神経内科学, <sup>2</sup>九州大学大学院医学研究院神経治療学, <sup>3</sup>九州大学大学院医学研究院神経病理学○林田翔太郎<sup>1</sup>, 眞崎勝久<sup>1</sup>, 米川 智<sup>1</sup>, 松下拓也<sup>2</sup>, 山崎 亮<sup>2</sup>, 鈴木 諭<sup>2</sup>, 岩城 徹<sup>3</sup>, 吉良潤一<sup>1</sup>

**【目的】** 視神経脊髄炎 (NMO) の脊髄病変は主に中心灰白質を侵すとされる。今回3例のMRI撮影症例と剖検症例で詳細な病変分布を検討した。

**【方法】** 画像的検討ではNMO/NMOsd15例 (全て抗AQP4抗体陽性) とMS16例の長大な脊髄病巣を、病理学的検討ではNMO/NMOsd剖検11例から抽出した50の脊髄病巣を、前角、中心部、後角、側索、後索に分け病変分布を評価した。**【結果と考察】** MRI病巣の横断面での分布は、AQP4抗体陽性・陰性例で前角7/15 (46.7%)・7/16 (43.8%)、中心部14/15 (93.3%)・13/16 (81.3%)、後角14/15 (93.3%)・13/16 (81.3%)、前索3/15 (20.0%)・3/16 (18.8%)、側索8/15 (53.3%)・9/16 (56.3%)、後索12/15 (80.0%)・15/16 (93.8%) だった。病理学的検討では、AQP4脱落・保持群で前角13/27 (48.1%)・7/23 (30.4%)、中心部12/27 (63.0%)・8/23 (34.7%)、後角15/27 (55.6%)・8/23 (34.7%)、前索13/27 (48.1%)・9/23 (39.1%)、側索17/27 (63.0%)・15/23 (65.2%)、後索17/27 (63.0%)・14/23 (60.8%) だった。白質の孤立性血管周囲性病巣を4/11 (36.3%) で認め、初期病変の可能性が示唆された。髄膜直下白質が保たれた横断性病巣を3/11 (27.2%) で認め、前脊髄動脈虚血性病巣の分布と類似していることから、病変進展への虚血性機序の寄与が形態学的に示唆された。

**【結論】** 後角や中心部は抗体陽性例とAQP4脱落群で障害されやすく、概ねAQP4の発現分布に従う。NMOの脊髄病変では中心部、後角、後索が障害されやすく、病変進展に虚血の関与が示唆された。

P-115-1

**視神経炎、脊髄炎を欠き脳腫瘍様の画像所見を呈した視神経脊髄炎関連疾患の49歳女性**

千葉大学病院 神経内科  
 ○内田智彦, 森 雅裕, 鶴沢顕之, 増田冴子, 武藤真弓, 橋田大生, 桑原 聡

【目的】視神経炎、脊髄炎を欠き、脳腫瘍様の画像所見を呈した視神経脊髄炎(NMO)関連疾患49歳女性例の診断、治療過程を提示し、同様症例の診療の参考となること。

【方法】上記患者の診療経過を診療録から収集するとともに、MRI所見について経時的に観察し、臨床経過と画像的な変化を提示した。経過中に行われた患者血清の抗AQP4抗体測定と脳生検組織の免疫組織化学的検査も合わせ提示した。

【結果】症例は49歳女性。X年Y月に発熱、右下肢脱力で発症。頭部MRIで脳梁、右大脳白質、大脳基底核にT2WIで異常所見を認めた。1ヶ月後には右不全片麻痺に進展し、MRIで新たに左内側、側頭葉白質に異常所見を認めた。さらに1ヶ月後に左不全麻痺を、その1週間後に改善していた右不全麻痺が再発。頭部MRIで右側頭葉～後頭葉、左側頭葉に、一部に造影効果を伴う広範なT2WIでの異常信号(Extensive hemispheric lesions)を認め脳腫瘍も鑑別に考え脳生検を施行した。その後、血液学的に血清抗AQP4抗体が判明し、病理学的にAQP4、GFAP、MBPなどの染色を行ったところ、GFAP染色性・AQP4染色性が低下し、MBP染色性は保たれる病変を認め視神経脊髄炎関連疾患と診断した。いずれの再発においてもメチルプレドニゾロンパルスを行い治療反応性は良好であり後遺症なく経過している。

【結論】脳病変に限局した症例でも特徴的画像所見を有する際には視神経脊髄炎関連疾患の可能性を考慮し抗AQP4抗体の検索を行うことが重要である。

P-115-2

**Efficacy of tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders**

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター病院多発性硬化症センター、<sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部、<sup>3</sup>国立精神・神経医療研究センター病院神経内科  
 ○荒木 学<sup>1</sup>, 松岡貴子<sup>1,2</sup>, 村田美穂<sup>3</sup>, 山村 隆<sup>1,2</sup>

OBJECTIVE: Neuromyelitis optica (NMO) is an autoimmune disease associated with anti-aquaporin 4 (AQP4) autoantibodies. We previously described clinical efficacy of tocilizumab (TCZ), humanized anti-IL-6R monoclonal antibody, in patients with NMO (Araki, et al. 2014). The focus of this study is to explore the efficacy of TCZ in the patients with NMO spectrum disorders (NMOSD), who are refractory to standard immunotherapy.

METHODS: Six patients with NMO and three patients with NMOSD were given monthly TCZ for 12 months. We independently evaluated the annualized relapse rate (ARR), expanded disability status scale (EDSS), Numeric Rating Scale (NRS) as representative pain scale and fatigue severity scale before and after starting TCZ. The numbers of PB (CD19<sup>+</sup>CD27<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup>CD180<sup>+</sup> cells) and the lymphocyte subsets in the peripheral blood were also analyzed.

RESULTS: The ARR after TCZ treatment was reduced in both NMO and NMOSD compared to that before TCZ treatment (NMO 22±0.3 to 0.3±0.3, P<0.005; NMOSD 30±1.0 to 0, p<0.05). Meanwhile, there was a difference on improvement of EDSS was shown between NMO (5.5±0.6 to 4.3±0.8 at 12 months) and NMOSD (3.2±0.2 to 3.0 at 12 months) (p<0.001). The numbers of PB before and after initiating TCZ tends to be variable in both NMO and NMOSD. The numbers of conventional CD56<sup>low</sup> NK cells were increased after TCZ therapy.

CONCLUSION: TCZ led to stable remission in both NMO and NMOSD. However, the clinical improvement was limited in patients with NMOSD, suggesting that the pathogenesis of NMOSD would be different from that of NMO.

P-115-3

**抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎におけるタクロリムスによる再発抑制効果の検討**

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科  
 ○小島美紀, 杉本恒平, 田中 寛, 古谷真由美, 宮内敦生, 石塚慶太, 鈴木理人, 齋藤あかね, 久保田昭洋, 田島孝士, 成川真也, 原 渉, 伊崎祥子, 吉田典史, 王子 聡, 三井隆男, 深浦彦彰, 野村恭一

【目的】視神経脊髄炎(Neuromyelitis optica(NMO))の再発抑制治療においてはプレドニゾロン(PSL)が第一選択とされるが、PSL単独では再発を抑制できない場合もある。当科ではPSL単独では再発抑制が困難だった症例や、PSL長期内服による副作用の軽減のためにタクロリムス(TR)を併用し、臨床的に経過良好となった症例を多く経験した。抗アキアポリン4抗体(AQP4-Ab) NMO及びNMOSD spectrum disorder(NMOSd)におけるTR併用治療による再発抑制効果について検討した。

【方法】当科通院中のTR内服を継続している数年以上の長期間観察しえたNMO及びNMOSdの38例を対象とし検討した。【結果】対象症例は全AQP4陽性38例(NMO18例, NMOSd20例)。そのうち4例は発症からTCR投与前の間にINFβ1b皮下注、2例はアザチオプリン内服、1例はINFβ1b及びメトトレキサート内服歴を認めた。PSL単独の治療期間の平均年間再発率は1.21±1.35回/年、観察期間は3.8±3.7年であるのに対し、TR併用治療後において平均年間再発率は0.24±1.01回/年、観察期間は4.5±2.6年であり、平均年間再発率は明らかに低下した(p<0.0008)。また、NMO群においてはTR併用前後の平均年間再発率を比較するとTC併用前0.24±1.01回/年、TC併用後0.15±0.13回/年と明らかにTR併用後は低下し(p>0.0001)、NMOSd群においてもTC併用前1.09±1.31回/年、TC併用後0.32±1.04回/年と低下した(p>0.05)。しかしNMOSd例はTR投与後も再発を繰り返した。【結論】抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎におけるTR併用治療にて再発抑制効果が認められた。またNMO群とNMOSd群でTR併用治療効果に違いを認めた。

P-115-4

**特発性球後視神経炎自験例における治療経過**

岩手医科大学病院 神経内科・老年科  
 ○大浦真央, 水野昌宣, 鈴木真紗子, 寺山靖夫

【目的】抗アキアポリン(AQP4)抗体の発見以降、それに伴う球後視神経炎に関して視覚障害の予後、急性期治療、再発予防は大きく変わってきた。一方、抗AQP4抗体陰性の球後視神経炎に関しては十分な治療指針はなく施設で対応が異なる。今回、当科外来通院中の特発性球後視神経炎の治療状況を調査検討した。

【方法】2014年11月時点で当院外来通院中の特発性球後視神経炎患者に関して再発の有無、脳および脊髄MRIにおける新規病変の有無、再発予防の内容、ステロイドパルス療法や免疫吸着療法など急性期治療の施行状況や反応性に関して検討した。対象例は全例、初診時の抗AQP4抗体は陰性でMRIで脳脊髄に脱髄巣を認めていない。

【結果】①対象症例は12例、男:女=1:3、平均年齢40.5±13.7歳であった。②ほとんどの症例でステロイドパルスの反応は良好で、免疫吸着まで併用した症例は3例のみであった。また、ステロイドパルス療法、免疫吸着療法を併用するも症状は軽快せず1年以上にわたってMRI上視神経に造影増強効果を認めた症例を経験した。その後プレドニゾロン5mg隔日+ミゾリピン150mg連日で服用するも再燃し、抗AQP4抗体の陽転化を認めた。③初発症以降にMRIで脳脊髄に脱髄巣が出現した症例が2例みられた。④8症例で再発予防目的に少量のプレドニゾロン単剤ないしミゾリピンやタクロリムスの併用をした。4例はプレドニゾロンを数年かけ漸減中止する。

【結論】①自験例の多くは免疫抑制剤を維持継続した。②視神経脊髄炎関連疾患の除外は抗体検査だけでは困難であり、特に治療抵抗性で重篤な視覚障害を初発症状認めた症例は慎重な対応が必要である。

P-116-1

**当院におけるNMO及びNMOSDの現状について (第2報)**

東海大学医学部内科学系神経内科  
 ○湯谷佐知子, 永田栄一郎, 瀧澤俊也

<目的>NMOによる視神経炎の場合、失明に至るような重症例も少なくない。また、脊髄炎は一度の再発で重度の後遺症を残すこともあるため、急性期治療及び長期的な再発予防療法が重要である。さらに近年抗MOG抗体が発見され、その臨床的特徴についての報告も散見される。NMOの脊髄炎はMRIで3椎体以上に及び中心灰白質を侵す長い横断性脊髄炎を呈することが特徴とされるが、脊髄炎の病変レベルについての報告は少ない。そこで、当院におけるNMO及びNMOSDの脊髄炎の病変レベルについて今回検討を行った。<方法>Wingerchukらの診断基準(2006年)に則って、2008年1月から2014年9月にかけてNMOまたはNMOSDと診断され入院加療を行った26例を対象として、脊髄炎のMRIでの病変レベルについて検討を行った。<結果>NMO17例(男性4例, 女性13例), NMOSD9例(男性1例, 女性8例)であった。初発時平均年齢は43歳±13歳であった。26例中、抗AQP4抗体陽性は24例であった。抗AQP4抗体陰性の2例中、1例は抗MOG抗体が陽性であった。各症例の全経過における脊髄炎の病変レベルを検討すると、頸髄病変を呈したものが18例/26例、胸髄病変を呈したものが22例/26例、腰髄病変を呈したものが2例/26例であった。頸髄病変を呈した2例中、1例が抗MOG抗体陽性であり、女性で初発症状は下肢脱力及び排尿障害であった。<結論>NMO及びNMOSDにおける脊髄炎の病変レベルとしては頸髄及び胸髄が多く、腰髄病変を呈することは極めて稀であると考えられた。一方、抗MOG抗体陽性例においては腰髄病変も呈しており、抗AQP4抗体陽性例とは脊髄病変の分布が異なっていた。今後症例数を追加し、抗MOG抗体陽性症例の更なる集積と臨床的特徴の検討を予定する。

P-116-2

**視神経脊髄炎の脊髄病変における再発MRI所見の検討**

<sup>1</sup>東京医科歯科大学医学部附属病院 研修センター、<sup>2</sup>東京医科歯科大学医学部附属病院 神経内科  
 ○福島明子<sup>1</sup>, 浅見裕太郎<sup>2</sup>, 鈴木基弘<sup>2</sup>, 西田陽一郎<sup>2</sup>, 石橋 哲<sup>2</sup>, 三條伸夫<sup>2</sup>, 横田隆徳<sup>2</sup>

【目的】視神経脊髄炎(NMO)は脊髄の造影増強効果を伴う長大病変を特徴とするが、今回、再発時の脊髄MRIでの病変部位や造影効果の特徴について検討した。

【方法】過去8年間、当院においてWingerchukの診断基準にてNMOと診断され、初発時及び2回目発症時(初めての再発時)の脊髄造影MRIを有し、1年以上経過を追っている症例についてMRI所見、病変の長さ、髄液所見を比較した。病変長は脊髄内の病変の長さの合計とした。また、再発時のデータは2回目発症時のデータを用い、初発時との比較を行った。【結果】12人(女性8人)が基準を見たし、発症年齢は50.5±10.1歳、12例のうち9例が血清AQP4抗体陽性、4例が「視神経炎を有しており、10例でVEPの延長を認めた。初発群MRIでは、主に頸髄～胸髄に病変を認め、平均6.5±5.2椎体の長さで、12例中10例に造影増強効果を認めた。一方、12例中6例に臨床的再発を認め、再発までの期間は平均3.2±2.2年、MRIでは初発時と同じ椎体レベル内に再発したものが6例中5例であった。初発群と比較し再発群脊髄MRIでは、有意に造影増強効果陽性例の減少(91.7% vs. 33%, P<0.05)、病変長の減少(4.8±3.1 vs. 2.8±2.0, p<0.05)を認めた。髄液検査では初発群の平均は14.25/μlであり、再発群の平均は3.67/μlだった。IgG indexは初発群の平均は1.00に対し、再発群の平均は0.56であり、再発時に低下する傾向にあった。【結論】NMOでは初発時病変内に再発病変が出現するケースが多いが、初発時と比較して病変長は短く、脳血管門の破綻、炎症反応が乏しかった。これらのバイオマーカーの違いを検討することで、再発時の病態解明の手がかりになると考えられた。

P-116-3

## Early frequent relapseを認める視神経髄膜炎 (NMO) の臨床的検討

東京医科歯科大学病院 神経内科

○新宅 洋, 西田陽一郎, 大久保卓哉, 石橋 哲, 石川欽也, 横田隆徳

【目的】視神経髄膜炎(NMO)は多発性硬化症と並ぶ代表的な中枢神経脱髄性疾患で、病変や再発の評価が治療や予後に大きくかわる疾患である。NMOにおけるearly frequent relapseと臨床経過との関連を調べ、治療や予後予測に役立てる。【方法】2009年1月から2014年9月の間に当院入院歴があり、長期経過をフォローしえた患者のうち、初発から4年以上経過している12例を対象とした。Early frequent relapse (早期頻回再発)を初発から2年以内に3回以上再発と定義し、早期頻回再発患者群とそれ以外の患者対照群とで初発から4年および現在までの年間再発率(ARR)、現在のEDSS、視神経炎とlong spinal cord lesion (3椎体以上の脊髄病変)の頻度、免疫抑制剤の使用について比較検討した。【結果】早期頻回再発群は4例(男1,女3)で、対照群は8例(男1,女7)であった。初発年齢と罹病期間に有意差は認めなかった。4年目までのARRは早期頻回再発群で1.44、対照群で0.5であり、現在までのARRはそれぞれ1.03/0.35といずれも再発群で有意に高くなっていた。EDSSはそれぞれ4.5/3.75で有意差は認めなかった。視神経炎とlong spinal cord lesionは早期頻回再発群の全例でみられ、対照群ではほとんどの4例で見られた。全例で早期治療としてステロイドパルスと後療法、またはステロイド高用量内服が施行されていた。免疫抑制剤は早期頻回再発群で全例アザチオプリン(AZA)を導入して導入後再発があり、対照群は5例にAZAが投与され2例で再発が見られた。【結論】NMOにおいて初発から2年以内に3回以上再発する患者は対照群と比較して、その後の2年間もそれ以降も優位に再発の頻度が高い傾向が見られた。一方、両群で治療に明らかな差はなく、EDSSにも有意差が見られないことから、early frequent relapseは長期予後には大きく影響しない可能性はあるものの、再発が多いことに対するDMDの工夫が必要となることが示唆された。

P-116-4

## 視神経髄膜炎、多発性硬化症における脊髄萎縮と臨床的特徴の検討

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)

○小野大介, 三條伸夫, 西田陽一郎, 石川欽也, 横田隆徳

【目的】視神経髄膜炎(NMO)、多発性硬化症(MS)における脊髄萎縮のパターンと程度を検討し、臨床的特徴との関連を明らかにする。【方法】2001年1月から2013年12月に当科に入院したNMOおよびMS症例のうち、脊髄炎を認め脊髄MRIで経時的追跡が可能な症例の背景、臨床経過、入院後初回検査所見を後方視的に検討した。NMO、MSはそれぞれWingerchuk(2006)、McDonald(2010)の診断基準を用いて診断した。脊髄MRIにて経時的に病変部での前後径および横径を測定し、脊髄萎縮と臨床的特徴や髄液所見との相関解析を行った。【結果】NMO6例(女性6)、MS14例(男性4,女性10)のうち、それぞれ平均年齢は53.5歳と53.3歳、平均罹病期間は10.6年と12.2年、平均再発回数は5.3回と2.9回であった。NMOは全例で抗アザチオプリン抗体陽性であった。脊髄の前後方向の萎縮はMSの方がNMOより強い傾向にあり、横方向の萎縮はMSの方が有意に少なかった。前後径/横径の治療前後の比はMSの方が小さい傾向にあった。MSでは前後方向の脊髄萎縮と治療前後の蛋白、albumin leakage(AL)に弱い正の相関があり、横方向の萎縮とIgG indexに弱い正の相関があった。NMOでは前後方向の萎縮と再発回数、Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)、IgG indexに強い正の相関があり、横方向の萎縮とALに正の相関があった。【結論】NMOではMSと比較し脊髄は前後方向に加え横方向にも萎縮する傾向があった。また、NMOはMSと比較し髄液蛋白、IgG index、ALなど髄液所見に強い相関を認めた。NMOとMSにおける脊髄萎縮のパターンや髄液所見との相関の違いは、液性免疫を介して星状膠細胞の脱落をきたすNMOと炎症性脱髄が主体であるMSという両疾患の病態の違いを反映している可能性がある。

P-116-5

## 視神経髄膜炎／視神経髄膜炎関連疾患症例の臨床的特徴および再発予防に関する検討

横浜労災病院 神経内科

○赤谷 律, 杉山雄亮, 中原淳夫, 松田俊一, 北村美月, 中山貴博, 今福一郎

【目的】視神経髄膜炎(NMO)、NMO関連疾患(NMOSD)は視神経炎や脊髄炎を呈する。長期観察した症例の臨床経過および再発予防法について調査し、その特徴を検討した。【方法】2005年4月から2014年11月の期間に外来通院または入院歴のある多発性硬化症関連疾患128例のうち、WingerchukのNMOの診断基準(2006)またはNMOSDの診断基準(2007)を満たす症例15例について、その特徴(病型、年齢、再発頻度、再発時の治療)を後方視的に検討した。【結果】NMOの診断基準を満たすものが8例、NMOSDの診断基準を満たすものは7例だった。全例が女性で、平均初発年齢は27(26)歳であった。抗AQP4抗体は14例に陽性であった。経口ブレドニゾン(PSL)を使用したことがない例は3例あり、この内1例は精神症状のため使用できず、1例はNMOの診断基準が提唱される以前の症例でホスホジエステラーゼ阻害薬を使用、1例は初発の視神経炎のみで後療法を行わなかった。免疫抑制剤のアザチオプリン(AZP)の単独使用例が1例あったが再発は完全に抑制されなかった。AZPとPSL併用例が1例あった。観察期間中に8例が再発し、再発回数は合計34回だった。そのうちPSLを内服中に4例(合計7回)が再発し、PSLの用量は10mg未満が2例(2回)、15mg以上は2例(5回)であった。急性期治療後の再発例1例(1回)あった。PSL未使用で7例(26回)が再発した。PSL未使用の理由は、初回の視神経炎または脊髄炎のみの症例で再発予防を受けていなかった症例が6例(6回)、ステロイド漸減中止後2年以降で再発した症例が1例(NMO診断基準提唱以前)であった。【結論】視神経炎または脊髄炎後数年経過しても再発する例があり、患者に説明し再発時には受診するよう伝える必要がある。PSL飲み忘れて再発する例があることからPSL内服継続が重要で、症例数は少ないがAZP単独では再発を抑制できない可能性がある。PSL 15mgでも再発する例があり、また急性期治療直後の再発もある。

P-117-1

## 当院での多発性硬化症/視神経髄膜炎に対する血液浄化療法の実態について

福井大学病院 神経内科

○遠藤芳徳, 北崎佑樹, 山口智久, 岸谷 融, 白藤法道, 松永晶子, 林 浩嗣, 山村 修, 濱野忠則

【目的】当院での多発性硬化症 (MS) / 視神経髄膜炎 (NMO) に対する血液浄化療法の実態を明らかにする。【方法】当院診療録 (2010年1月より2014年12月) を確認した。【結果】計6人のMS/NMO患者に対して血液浄化療法を行った。症例1: 28歳女性、MS、左視神経炎で発症し、mPSLパルスを2クール行い症状やや改善するものの症状残存しているため、二重膜濾過血漿交換を7回施行した。症例2: 42歳女性、MS、17歳時に右視神経炎で発症。42歳時に両視神経炎のため、mPSLパルスを2クール行うも視力低下が進行したため、二重膜濾過血漿交換5回とmPSLハーパルス2クールを施行した。症例3: 36歳女性、NMO、左視神経炎で発症し、mPSLパルス2クール行うものの症状改善しないため二重膜濾過血漿交換とmPSLパルス2クールを施行した。症状改善しないため、さらに単純血漿交換1回、二重膜濾過血漿交換4回とmPSLハーパルス4回を施行した。症例4: 57歳女性、MS、43歳時に両下肢のしびれで発症した。57歳時に両下肢脱力が出現しmPSLハーパルス施行するも症状改善しないため、血漿吸着療法を3回施行した。症例5: 76歳女性、NMO、46歳時に左指のしびれで発症した。mPSLパルス施行されるも、両下肢筋力低下が残存した。76歳時に両下肢脱力が悪化したためmPSLパルス3クール施行したが症状改善不十分のため、二重膜濾過血漿交換を2回施行した。症例6: 72歳男性、MS、47歳時に両下肢しびれ、筋力低下、臍周囲のしびれで発症した。徐々に歩行状態が悪化したため、72歳時に血漿吸着療法を合計13回施行した。血漿浄化療法の結果、治療の反応を認めた症例が4例、反応を認めなかった症例が2例であった。【結論】ステロイド治療が不十分なMS/NMO症例に対して血液浄化療法を考慮すべきである。

P-117-2

## 脱髄性疾患における当院での血液浄化療法の検討

東京医科大学病院 神経内科

○井戸信博, 相澤仁志, 増田真之, 田口丈士, 石村洋平, 齊藤智子

【目的】神経内科の脱髄性疾患 (多発性硬化症: MSと視神経髄膜炎: NMO) の治療である血液浄化療法に関して、2010年のガイドラインでは、有効性を認めているのは単純血漿交換療法 (PE) のみとされているが、実際の臨床では二重膜濾過法 (DFPP) や免疫吸着療法 (IAPP) が施行されることが多い。当院で2014年に血液浄化療法を施行した症例を後方視的に検討し、その有効性、臨床的意義を明らかにすることを目的とした。【方法】2014年に当院で入院した脱髄性疾患で血液浄化療法を施行した10症例を対象とした。内訳はMSが6症例、NMOが4症例。男性2名、女性8名、全体の平均年齢は28.4歳であった。【結果】10症例のうちDFPPを施行したのが8症例で、2症例はIAPPを施行した。DFPPの内訳はMS、NMOがそれぞれ4症例であり、NMOに対しては全例DFPPを施行した。MSの4症例のうち再発例は2例で、いずれもIFN-βを投与していないかった。MSの6例は再発した症例であった。再発時の症状としては感覚障害が5例と最も多く、その他に視力障害、運動障害を認めた。血液浄化療法施行前のステロイドパルス療法はいずれも1~2回で、特にDFPPの場合、8例中5例がパルス療法を1回施行したのちにDFPPを施行した。浄化療法の回数はすべての平均が4.6回であった。入院時のEDSSは平均2.75±1.0069SD、退院時のEDSSは1.950±0.9560SDで有効性を認めp=0.006であった。【結論】全体として治療の有効性を認め、当院ではIAPPよりDFPPを施行した症例が多かった。特にNMOの場合、全例DFPPを施行しておりIAPPとは比較できなかった。今後は前方視的にIAPPとDFPPと比較して治療効果で有意差があるか検討していく必要がある。

P-117-3

## 視神経髄膜炎および多発性硬化症に対する血漿浄化療法の有効性についての検討

<sup>1</sup>富士市立中央病院 神経内科, <sup>2</sup>東京慈恵会医科大学付属病院 神経内科○森田昌代<sup>1</sup>, 河野 優<sup>2</sup>, 井口正之<sup>2</sup>

【目的】視神経髄膜炎 (NMO) では多発性硬化症 (MS) に比較して重症かつステロイドパルス療法 (IVMP) に低反応を示し、血漿浄化療法 (PP) が有効である症例を少なからず経験する。当院で施行されたNMOおよびMSに対するPPの治療経験について後方視的に検討する。【方法】4例の抗AQP4抗体陽性NMO、1例のMS症例に対して単純血漿交換療法 (PE)、二重膜濾過血漿交換療法 (DFPP)、血漿吸着療法 (PA) を施行し、治療前後のEDSSおよびMRI所見の変化について評価した。【結果】対象は発症年齢平均44.4歳 (26歳~78歳) の女性5例。NMO3例では2~3回IVMP施行後も症状の増悪ないし効果不十分がみられたため、PPを併用した。その方法については各症例の重症度、忍容性に依りて選択した。1例のMS例はIVMP使用不能なためPEを行った。初回PP施行までの罹病期間は7か月~10年と長く、全経過を通じて再発回数は2~3回、最重症例のみ20回以上であった。EDSSはPP前平均5.1 (2.0~9.0) からPP後4.2 (2.0~8.0) と改善した。頭部および脊髄MRI所見はPP前後で縮小~消失が3例、不変が1例、増悪が1例であった。画像の増悪例では、横断性脊髄炎症状が重度であったが、IVMPの副作用経験からDFPP単独治療から開始し、効果判定後大量γグロブリン療法 (IVIg) を追加した。その結果症状の増悪は停止し、EDSSも2.0改善した。最重症例はPP前より車椅子使用のADLで視力障害に対しての治療であったが、視力の改善は認められ、EDSSは8.5から8.0へ変化した。PAは1例に1回のみ行ったが、徐脈など循環器系の副作用が出現したため、以降は施行していない。【結論】NMO/MSの増悪期にPPは有効と考えられた。重症度や忍容性が異なるため、オーダーメイド治療戦略が望まれる。

P-117-4

NMO患者における血漿交換療法後の増悪因子の検討

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神経研究所 免疫研究部
○小松奏子1, 林 幼偉1, 岡本智子1, 山村 隆2, 村田美穂1

【目的】視神経脊髄炎(以下NMO)患者の再発治療において血漿交換療法(以下PP)後に症状が増悪する患者を時に経験する。NMO患者でPP後増悪した例と改善/不変例を比較し増悪のリスク因子を検索した。

【方法】2011年4月~2014年8月に当科でPP施行したNMO30例(51件)を「増悪群」「改善/不変群」に分類し、各群の臨床的背景、MRI所見、前後の血清IgG濃度について後ろ向きに比較検討した。

【結果】増悪群は7例9件(女性7例, 平均年齢47.5歳, 平均罹患年数6.3年)で, 増悪したのは全て視神経炎だった。改善/不変群は23例42件(女性20例, 42.6歳, 8.6年)。PP回数は増悪群は3.4±1.3回目で増悪し中止。不変/改善群は5.3±1.7回施行した。PP前の急性期治療は増悪群はパルス7件, PPで治療開始が2件で改善・不変群はパルス23件, PPで治療開始19件だった。慢性期治療は増悪群はステロイド8件, 免疫抑制剤4件, 不変/改善群はステロイド34件, 免疫抑制剤22件(重複あり)。MRI所見は増悪群では頭蓋内病変8件(造影効果あり0件), 視神経7件(2件), 脊髄1件(1件)で, 改善・不変群では頭蓋内22件(1件), 視神経15件(0件), 脊髄33件(3件)であった。PP前の平均血清IgG濃度は増悪群/改善不変群で619.0/845.8mg/dl(p=0.009), 施行後は283.1/429.5mg/dl(p=0.04), 減少率は53.5/44.0%(p=0.25)だった。施行前/後のIgGカットオフ値を641.5/422.5 mg/dlとした時, 感度0.88/0.63, 特異度0.67/0.88, 陽性的中率45.5/56.3%, 陰性的中率91.9/93.8%だった(p=0.002/0.04)。

【結論】血清IgG低値のNMO患者のPPは慎重にIgGの経過を見ながら実施すべきである。

P-118-1

糖尿病性神経障害の最小痛覚閾値測定法と電気生理学的重症度分類(馬場分類)との相関

1青森県立中央病院 神経内科, 2弘前大学医学部分子病態病理学講座
○鈴木小恵子1, 馬場正之1, 今 智矢1, 船水章央1, 上野達哉1, 羽賀理恵1, 西馬春生1, 新井 陽1, 布村仁一1, 富山誠彦1, 八木橋操六2

背景・目的

糖尿病性神経障害(DPN)の重症度は, 身体所見や自覚症状で決められるが, より客観的な指標の確立が望まれる。我々は, DPNで小径線維の障害がはじめに生じることに着目し, Aδ線維を選択的に刺激できる表皮内刺激電極を用いた最小痛覚閾値測定法の早期診断の有用性について報告してきた。大径有線線維の機能を反映する神経伝導検査(NCS)は, 従来DPNの評価に汎用されていたが, 2013年馬場により, NCSが正常なものを0度~高度異常をIV度とした5段階評価の新たな電気生理学的重症度分類が発表された。今回我々は, 馬場分類と最小痛覚閾値と小径線維の客観的指標として確立されている表皮内神経密度(Intraepidermal nerve fibre density: IENFD)との相関について検討を行った。

対象・方法:

II型糖尿病患者62名に, NCS(脛骨神経, 腓腹神経), 最小痛覚閾値検査(表皮内刺激電極を短趾伸筋上に設置, 刺激装置:PNS-7000(日本光電), 皮膚生検(右下腿で施行しIENFDを計測)を行った。

結果・考察:

最小痛覚閾値は, 馬場分類0度で, 平均0.045mA, I度:0.11mA, II度:0.077mA, III度:0.27mA, IV度:0.50mAであり, I度とII度では差はなかったが, それ以外では, 重症度があるとともに, 最小痛覚閾値は上昇した。IENFDは, 馬場分類0度では8.27/mm, I度:7.79, II度:4.49, III度:2.85, IV度:0であり, 重症度が高いほど, 表皮内神経の脱落が高度だった。以上よりDPNではNCSに反映される大径有線線維の異常と, 小径線維の異常が平行して生じていると考えられる。一方, NCSで異常のない馬場分類0度で, 最小痛覚閾値, IENFDはいずれも当施設の正常値から外れており, 早期DPNの異常の検出は, NCSよりも最小痛覚閾値やIENFDの方が鋭敏であると考えられた。今後これらの検査とNCSを組み合わせた新たな重症度分類の作成が望まれる。

P-118-2

1型及び2型糖尿病における運動・感覚神経軸索特性

1国立病院機構 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
○磯瀬沙希里1, 三澤園子2, 渡辺寛介2, 関口 緑2, 別府美奈子2, 三津間さつき2, 岩井雄太2, 網野 寛2, 大森茂樹2, 小出瑞穂1, 伊藤喜美子1, 吉山谷正1, 新井公人1, 桑原 聡2

【目的】

糖尿病性末梢神経障害の機序には不明の点も多く, 2型糖尿病では複合的因子が関与するが, 1型糖尿病では高血糖・インスリン欠乏が直接病態機序に関与し, 機序が両者で異なる。軸索機能検査法は非侵襲的に軸索のイオンチャネル機能を評価できる指標であり, 器質的障害に至る以前の機能障害の時点での異常検出や病態評価に有用な可能性がある。1型糖尿病における高血糖による代謝異常に基づく軸索特性の変化を, 2型糖尿病との比較の観点から検討する。

【方法】

1型糖尿病患者16例(男性6例, 平均年齢47歳), 2型糖尿病患者16例(男性9例, 平均年齢57歳), 正常対照14例(男性5例, 平均年齢45歳)を対象とした。1型糖尿病患者の平均罹病期間は13年, 平均HbA1cは8.2%, 2型糖尿病患者では平均11ヶ月, 平均7.9%であった。神経伝導検査は一側上下肢で評価した。軸索機能検査は正中神経手首部で行い, 運動・感覚神経軸索をそれぞれ評価した。

【結果】

糖尿病患者は1型・2型とも全例で糖尿病性神経障害の診断基準(糖尿病性神経障害を考える会, 2002年)を満たさず, 神経伝導検査所見においても, 健常群と比較し1型・2型糖尿病群とも有意な差はなく無症候性と考えられた。軸索機能検査では, 正常群と比較して, 1型糖尿病群で有意な回復曲線の上方偏倚及び電気緊張法でflaming-inの所見を認め, 軸索膜の脱分極が疑われた。2型糖尿病群では同様の傾向を示したが有意差はなかった。また, 上記の変化は1型で2型糖尿病群と比較してより強かった。

【結論】

1型糖尿病患者の末梢神経では, 神経伝導検査所見に先行して, 運動・感覚神経ともに軸索膜の脱分極を示唆する生理学的所見が認められ, その傾向は2型糖尿病群における所見より強く, 高血糖によるNa/Kポンプ機能の異常による可能性が考えられた。1型糖尿病の神経障害の早期診断・病態評価における軸索機能検査の有用性が示唆された。

P-118-3

脛骨神経CMAP振幅と腓腹神経SNAP振幅は糖尿病性多発神経障害の評価に役立つ

横浜市立大学市民総合医療センター 総合診療科
○長谷川修, 奈良典子

【目的】糖尿病性神経障害の評価には, 脛骨神経と腓腹神経を用いることが妥当であると述べてきたが, その裏付けを補強する。【対象および方法】2310名の糖尿病患者で行った神経伝導検査データを用いて, 脛骨神経CMAP振幅または腓腹神経SNAP振幅と, 各種伝導検査指標あるいは臨床症候との関係につき, 検討した。対象者の内訳は, 男性1,369名・女性941名, 年齢60.3±14.1(SD)歳, 罹病期間10.9±9.5年であった。CMAPは陰陽頂点間, SNAPは基線-陰性頂点間で測定した。

【結果】脛骨神経のCMAP振幅で17mVは健常者平均値の62%に相当し, 17mV未満は1,099名(糖尿病患者の48%)であった。腓腹神経SNAP振幅で10μVは健常者平均値の59%に相当し, 10μV未満は1,106名(糖尿病患者の48%)であった。この脛骨神経CMAP振幅が17mV未満, かつ腓腹神経SNAP振幅が10μV未満の両方を満足する患者は758名(33%)いたが, この条件で上下肢4感覚神経それぞれで測定したSNAP振幅を健常者平均と比較し, さらに平均した値の58.1%(全糖尿病患者の平均値に相当する)未満であることへの感度は56%, 特異度は96%となった。臨床症候も伝導検査指標と並行して低下した。最も異常が目立つのがアキレス腱反射。次いで振動覚と短趾伸筋萎縮で, しびれがもっとも目立たなかった。【結論】2310名の糖尿病患者で行った神経伝導検査データを用いて, 脛骨神経CMAP振幅(頂点間)で17mV未満, かつ腓腹神経SNAP振幅で10μV未満の両方を満たす場合に, 糖尿病患者の中で強い方の神経障害を持つことの感度56%, 特異度96%となった。両条件を満たす33%の患者は, 糖尿病患者の中で平均以上の神経障害をもつことが強く示唆された。

P-118-4

糖尿病性神経障害における軸索特性の変化

千葉大学大学院医学研究院神経内科学
○渡辺慶介, 三澤園子, 澁谷和幹, 関口 緑, 三津間さつき, 別府美奈子, 網野 寛, 磯瀬沙希里, 大森茂樹, 桑原 聡

【目的】糖尿病性神経障害における軸索特性については神経障害の重症化に伴う脱分極変化, 高血糖による軸索Na電流低下等の可能性が過去に報告され, 器質的変化(軸索変性・脱髄)と高血糖による代謝的変化が重層した複雑な病態が推測される。今回我々は, これまで報告されてきた神経障害の重症度と血糖コントロールが軸索特性に与える影響を, より多数例において検討した。

【方法】2000-2014年にかけて, 関値追跡法にて正中神経手首部における運動神経軸索特性を評価した糖尿病連続208例から, 高度手根管病変・カリウム漏異常を有する例, イオンチャネル作動薬を内服している例, 複数の合併症を有する例を除外した150例を対象とした。Total neuropathy scoreに基づく神経障害重症度及び検査時のHbA1cに基づく血糖コントロールが, 強さ・時間曲線時定数(SDTC)・回復曲線(RC)・閾値電気緊張法(TE)・Latent addition(LA)法における各指標に与える影響について検討した。

【結果】重症神経障害例では軽症例と比較し, TEd10-20msの下方偏倚・TEh90-100msの上方偏倚・Supernormalityの上方偏倚・Late subnormalityの下方偏倚が認められた。また, 血糖コントロール不良群(HbA1c7%以上)は良好群(HbA1c7%未満)と比較し, SDTC及びLA法での0.2msecにおける閾値変化は有意に低かった。

【考察】今回の検討により, 糖尿病性神経障害における神経障害の重症化に伴う脱分極変化及び高血糖によるNa電流低下を, より多数例において確認できた。糖尿病性神経障害の軸索機能には器質的変化と代謝的変化の両者を考慮する必要がある。

P-118-5

糖尿病多発神経障害診断における高齢者の振動覚評価-基準値設定の試み-

1和歌山県立医科大学病院紀北分院 神経内科, 2和歌山県立医科大学病院紀北分院 内科
○山根木美香1, 中西一郎1, 栗栖清悟2, 小河健一2, 田中寛人2, 佐々木秀行2, 有田幹雄2

【目的】糖尿病(DM)性多発神経障害(DPN)の簡易診断基準では, 両内振の振動覚低下が条件項目であるが, 高齢者の基準値はない。健診受診の非DM者で振動覚時間(VT)を測定し, 高齢者での基準値を検討(検討1), さらにDM患者において従来の基準(10秒基準)および検討1の新基準の妥当性を比較・検討(検討2)。

【方法】検討1: DM歴がなくHbA1c<6.5%の健診受診者のうち, 両側ATRが正常かつ両足に感覚異常のない247例(男性189, 平均年齢62.0歳)を対象とし, 年齢で5歳刻みの7群に分け, 内訳VTをアルミ製128Hz音叉で測定, 下位5 percentile値, 対数変換後(正規分布化)の平均2SDのVTを求め, 新基準を設定した。検討2: 8個の定量的神経機能検査(正中神経の前腕SCV, 手掌SCV, SNAP, 尺骨神経のMCV, CMAP, FCV, 深呼吸時心電図R-R間隔変動係数, Head-up tilt試験)を行ったDM患者433名(男性271, 女性162, 平均年齢54.8歳)を対象とし, 新基準と10秒基準の神経機能との整合性を検討した。次にそれぞれを用いて簡易診断基準によりDPNを診断した場合に, Toronto Consensusのconfirmed DPNを判別する感度, 特異度, 陽性的中率, 偽陽性率を比較した。統計学的検討にはカイ二乗検定と分散分析を用いた。

【結果】検討1: 7階級の各年代のVT(秒)は有意な加齢変化を認めた。各年齢階級の低位5 percentile値(秒)および平均2SD値より新基準は50歳未満: 10秒以下, 50-59歳: 9秒以下, 60-69歳: 8秒以下, 70歳以上: 7秒以下と考えられた。

検討2: 2つの基準で判別したVT正常群と異常群の間で定量的検査成績を比較すると, 新基準では8項目中6項目で, 10秒基準では5項目で有意差がみられた。Confirmed DPNを診断する感度/特異度は, 新基準で25%/87%, 10秒基準で36%/78%であった。陽性的中率/偽陽性率は, 新基準で67%/12%, 10秒基準で61%/22%であった。

【結論】年代別の振動覚異常の新基準はDPN診断の偽陽性率を下げる可能性がある。

P-119-1

## BSCL2変異を認めた遺伝性ニューロパチーの臨床的特徴

<sup>1</sup>鹿児島大学 神経内科・老年病学, <sup>2</sup>東京大学 神経内科  
 ○石原 聡<sup>1</sup>, 田邊 肇<sup>1</sup>, 吉村明子<sup>1</sup>, 樋口雄二郎<sup>1</sup>, 袁 軍輝<sup>1</sup>, 橋口昭大<sup>1</sup>,  
 岡本裕嗣<sup>1</sup>, 石浦浩之<sup>2</sup>, 三井 純<sup>2</sup>, 辻 省次<sup>2</sup>, 高嶋 博<sup>1</sup>

【目的】BSCL2は常染色体劣性遺伝形式のCongenital generalized lipodystrophy type 2(CGL2)の原因遺伝子として知られているが、常染色体優性遺伝形式ではdistal hereditary motor neuropathy type V(dHMN-V)やSilver syndrome/Spastic parapregia 17(SPG17)などの原因となることから明らかになっている。BSCL2に関連した遺伝性ニューロパチーは同一変異・同一家系内でも幅広い臨床像を呈することが報告されている。当科でこれまで行ったCharcot-Marie-Tooth病(CMT)をはじめとする遺伝性ニューロパチーの網羅的遺伝子診断の結果から、BSCL2変異を認めた症例の臨床像をまとめ報告する。

【方法】対象は全国の医療機関より当科へ依頼のあったCMT疑い症例(PMP22重複を認めるCMT1A患者は除外)のうち、遺伝子スクリーニング検査で原因同定に至らざエクソーム解析を行った407例である。BSCL2に変異を認めた症例に関してはSanger法で変異を再確認した。新規変異を認めた症例ではsegregation analysisにより病的意義の有無を検証した。検査依頼時に提供された臨床情報をもとに各症例の臨床経過、家族歴、神経学的所見、電気生理検査所見、神経生検所見などについてまとめた。

【結果】ヘテロ接合性のBSCL2変異を5例で認めた。既知の変異であるN88Sが1例、S90Lが2例、これまで報告がなく新規変異であると考えられたN88TとS140Aが1例ずつであった。筋萎縮はN88Sの症例で上肢優位であったが、S90LおよびN88Tの症例では下肢優位であった。またN88T変異の症例は既知の変異を認める症例と比べ発症時期が早く、声帯不全麻痺や呼吸障害などを伴っており重症であった。S140A変異の病的意義に関しては不明であった。

【結論】本邦におけるBSCL2変異を有する遺伝性ニューロパチー症例の遺伝的・臨床的特徴について報告した。臨床像が多形でdHMNやSPGの典型例と異なる症例もあり、診断における遺伝子検査の重要性が示唆された。

P-119-2

## 中年期に発症し重症度に性差を認めたdistal hereditary motor neuropathy家系

徳島大学病院 神経内科  
 ○大崎裕亮, 宮本亮介, 野寺裕之, 瓦井俊孝, 和泉唯信, 梶 龍児

【目的】常染色体優性遺伝性distal hereditary motor neuropathy (dHMN) で症状に性差を有した1家系を報告する。【方法】3世代7人(男性3人全員罹患, 女性4人うち2人罹患)の臨床像を評価した。【結果】発端者は大分県出身の62歳男性, 同胞4人で第4子次男である。青年期までスポーツマンだった。52歳時に足関節の筋力低下を自覚した。起立に上肢の補助を要する。左右対称性に下腿の筋萎縮と高度筋力低下を認めた。上肢と下肢近位筋の筋力低下はわずかで、球麻痺、呼吸筋麻痺、感覚障害、錘体路徴候、協調運動障害は認めなかった。tibial NCSでCMAPは誘発されず、sural NCSで振幅がわずかに低下し、median NCSは正常範囲だった。針筋電図検査では四肢に、下肢優位かつ遠位筋優位に活動性除神経所見を認め、線維束自発電位が散見された。父と同胞3人全員に類症があったことからdHMNと診断し、家系調査を行った。父は50歳代で歩行障害が発現し、76歳時に心筋梗塞で急死した。長姉は71歳で、60歳時に歩容の異常を指摘された。歩行に補助を要さない。前脛骨筋の軽度筋力低下を認めたが萎縮はなかった。長兄は67歳で、40歳時に下肢筋力低下による歩行困難を自覚した。自力で起立動作ができず、歩行に補助を要する。左右対称性に下腿の筋萎縮と高度の筋力低下を認めた。次姉は65歳で、60歳時に登山が困難になり筋力低下を自覚した。歩行に補助を要しない。下腿に軽度の筋萎縮と筋力低下を認めた。長姉の長女と発端者の長女には筋力低下を認めなかった。家系内の5人に発症し、いずれも中年期発症だが、男性は女性より早期発症かつ重症だった。【結論】今回報告したdHMNでは家系内の罹患患者で発症年齢および重症度に性差を認めた。今後、遺伝子解析を行う予定である。

P-119-3

## エクソーム解析による常染色体劣性遺伝型CMTの新規原因遺伝子の同定

<sup>1</sup>鹿児島大学 神経内科・老年病学, <sup>2</sup>東京大学医学部 神経内科  
 ○樋口雄二郎<sup>1</sup>, 橋口昭大<sup>1</sup>, 袁 軍輝<sup>1</sup>, 石原 聡<sup>1</sup>, 田邊 肇<sup>1</sup>, 吉村明子<sup>1</sup>,  
 中村友紀<sup>1</sup>, 岡本裕嗣<sup>1</sup>, 石浦浩之<sup>2</sup>, 三井 純<sup>2</sup>, 辻 省次<sup>2</sup>, 高嶋 博<sup>1</sup>

【目的】

Charcot-Marie-Tooth病(CMT)は臨床的にも遺伝的にも多様な疾患であり、これまで40以上の原因遺伝子が同定されているが、これらの変異陽性率は半数以下であり、未知の原因遺伝子が多数存在すると考えられている。我々は、原因未同定のCMT患者を対象に大規模なエクソーム解析を実施し、常染色体劣性遺伝型CMT(AR-CMT)の新規原因遺伝子を同定したと報告する。

【方法】

CMTもしくはその疑い症例544例を対象にマイクロアレイ法で28個のCMT既知原因遺伝子の変異解析を実施し、陰性であった原因未同定の症例304例を対象にエクソーム解析を行った。次に、304例の中から、家族歴をもとにARもしくは孤発例の症例161例を選出し、複数の症例間で共有する新規のホモ接合性変異を抽出することでAR-CMTの候補遺伝子を絞り込んだ。

【結果】

304例のエクソーム解析で88例に病的変異を同定した。さらに原因未同定161例のエクソーム解析の変異データから、2症例以上で共有する3つの遺伝子異常を抽出した。この3つの新規遺伝子A, B, Cはそれぞれ5家系, 2家系, 2家系ずつ遺伝子異常を共有していた。さらに驚くべきことに、3つの遺伝子異常を有する症例は、それぞれ共通の特徴的な表現型をもつことからAR-CMTの新規原因遺伝子と考えられた。

【結論】

大規模な数のエクソーム解析から、3つのAR-CMTの新規原因遺伝子を同定した。これらの遺伝子の機能はそれぞれ、異常タンパク質の処理、軸索形成・神経突起の伸長、ミトコンドリア機能に関与していることが分かっており、CMTの分子病態のさらなる理解に寄与する。

P-119-4

## Charcot-Marie-Tooth病の包括的遺伝子検査でのアミノアシルtRNA合成酵素遺伝子変異

鹿児島大学病院 神経内科・老年病学  
 ○橋口昭大, 樋口雄二郎, 中村友紀, 岡本裕嗣, 松浦英治, 高嶋 博

【目的】

年間200例に及ぶCharcot-Marie-Tooth病(CMT)包括的遺伝子検査において、アミノアシルtRNA合成酵素(ARSase)遺伝子変異と臨床像を明らかにする。

【方法】全国の医療施設からのCMT遺伝子検査の依頼でかつ患者より書面で同意の得られた症例を対象とした。脱離型CMTにおいてはFluorescence in situ hybridization (FISH)法でPMP22遺伝子重複によるCMT1Aと診断のついた症例は対象から除外した。DNAは患者末梢血より抽出した。2005年から2013年4月まではCMT診断DNAチップを作成し、その中に8つのARSase遺伝子を組み込みmicroarray技術でtarget resequencingを施行した。2013年5月からは、20のARSase遺伝子を対象にillumina社Miseq<sup>®</sup>でtarget resequencingを施行した。

【結果】

760例の依頼検体を検査した結果、5例の既報告CMT原因遺伝子における変異を認めた。また、dbSNP, 1000genome データベースにも多型登録が無く、Polyphen2及びSIFTといったin silico解析で変異によるアミノ酸置換が病的と判断されながらもsegregation studyが施行できずに病原性の有無に着いて判断できない症例も複数見られた。

【結論】

ARSase遺伝子ではAARS, GARS, YARS, KARSがCMTの原因遺伝子として報告がある。また、HARS, DARS, MARS, QARSは他の神経疾患での原因遺伝子報告が見られる。アミノアシルtRNA合成酵素は他にも多数あり、様々な神経疾患の原因遺伝子として発見、報告される可能性がある。

P-120-1

## Charcot-Marie-Tooth病2F/hereditary motor neuropathy 2Bの臨床的検討

<sup>1</sup>鹿児島大学病院 神経内科・老年病学講座, <sup>2</sup>東京大学神経内科  
 ○田邊 肇<sup>1</sup>, 吉村明子<sup>1</sup>, 石原 聡<sup>1</sup>, 樋口雄二郎<sup>1</sup>, 袁 軍輝<sup>1</sup>, 橋口昭大<sup>1</sup>,  
 岡本裕嗣<sup>1</sup>, 石浦浩之<sup>2</sup>, 三井 純<sup>2</sup>, 辻 省次<sup>2</sup>, 高嶋 博<sup>1</sup>

【目的】Charcot-Marie-Tooth病(以下CMT)の原因遺伝子は多岐に渡るが、一部はhereditary motor neuropathy(以下HMN)の原因遺伝子と重複することが知られている。Heat shock protein 27の由来遺伝子HSPB1は、その変異部位によりCMT2FあるいはHMN2Bの表現型を取り得る。HSPB1変異によるCMT2F/HMN2Bは各国から報告されているが、本邦での報告例は極めて少ない。我々は、次世代シーケンサー(以下NGS)を用いた遺伝子解析により、HSPB1変異を有する症例を多数同定し得たので、臨床的特徴について検討した。【方法】全国の施設からCMTの遺伝子解析の依頼を受けた544例につき、マイクロアレイ法を用いてCMTの既知遺伝子28種について網羅的解析を行い、変異が認められなかった症例について、NGSによるターゲットシーケンシングならびにエクソーム解析を施行した。【結果】既知のHSPB1変異が11家系、新規変異が1家系に同定され、いずれもヘテロ接合性のミスセンス変異であった。10家系は常染色体優性遺伝形式、2家系は孤発例であった。発症年齢は51.5±14.8歳(mean±SD)と比較的高齢で、男女比は10:2と男性優位の傾向がみられた。臨床所見は運動障害が主体で、全例下肢遠位部優位の筋力低下が認められた。耐糖能異常が6例にみられ、一般人口の罹患率と比べて高い傾向であった。表現型がHMNであっても、電気生理学的に軽度の感覚障害が示唆される症例が6例中4例に認められた。【結論】男性に多く、かつ耐糖能異常を高率に有する傾向が見出された。また、HMNであっても潜在的に感覚障害が示唆される症例が多く、CMT2FとHMN2Bの病態はオーバーラップしていることが示唆された。

P-120-2

## 石川県におけるCharcot-Marie-Tooth病/hereditary motor sensory neuropathy

金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)  
 ○柴田修太郎, 浜口 毅, 山口浩輝, 中村桂子, 高橋良一, 能登大介,  
 池田芳久, 赤木明生, 佐村木美晴, 小野賢二郎, 若佐和夫, 山田正仁

【目的】Charcot-Marie-Tooth病(CMT)/hereditary motor sensory neuropathy(HMSN)は緩徐に進行する末梢神経障害を主徴とする遺伝性変性疾患で、多くの場合、末梢神経を構成する蛋白の遺伝子に異常が認められ、現在までに40種類以上の原因遺伝子が同定されている。石川県におけるCMT/HMSNの特徴を検討した。

【方法】2010年から2014年までの5年間に当科に入院しCMT/HMSNと診断した6例について、臨床症候、検査所見、遺伝子変異を後ろ向きに検討した。

【結果】全例が石川県出身で、発症年齢は29.3±26.0歳(5-57歳)で男性5名、女性1名であった。6例中1例に家族歴があり、遺伝形式は常染色体優性遺伝であった。6例中5例で運動優位の障害を認め、電気生理学的には6例中5例が軸索障害、1例が混合性障害を示した。遺伝子検査は4例で施行、うち2例でRab7遺伝子、GJB1遺伝子の変異を認めた。

【結論】石川県のCMT/HMSNは孤発性で軸索障害型の運動ニューロパチーを呈する例が多い。

P-120-3

## 脳梁膨大部に一過性異常信号を認めた新規遺伝子変異のX連鎖性Charcot-Marie-Tooth病

<sup>1</sup>都立神経病院 脳神経内科, <sup>2</sup>都立神経病院 神経放射線科  
○井上智之<sup>1</sup>, 小澤忠嗣<sup>1</sup>, 飛澤晋介<sup>1</sup>, 宮本和人<sup>1</sup>, 柳下 章<sup>2</sup>, 磯崎英治<sup>1</sup>

## 【目的】

頭部MRI拡散強調画像にて脳梁膨大部に一過性の異常信号の出現を認め、新規connexin32遺伝子変異を有するX連鎖性Charcot-Marie-Tooth病(CMTX)を経験した。過去の報告を含め、臨床的検討を行った。

## 【方法】

脳梁に一過性異常信号を認めたCMTX患者の臨床所見、頭部MRI所見、電気生理学的検査所見、神経病理学的所見をまとめ、既報告例との比較検討を行った。

## 【結果】

症例は50代男性。2年前に四肢遠位部のしびれ感で発症した。両足先のしびれ感は徐々に上行し膝下まで達した。1年前より易転倒性が出現し、両下腿の筋萎縮を自覚した。

当科入院時、四肢腱反射減弱、四肢遠位筋萎縮、四肢の手袋靴下型の感覚、温度覚低下、両下肢振動覚低下を認めた。脳脊髄液検査では蛋白の増加を認めた。腰椎造影MRIでは異常増強効果を伴う馬尾神経の肥厚を認めた。頭部MRIでは拡散強調画像で脳梁膨大部、半卵円中心に左右対称性の高信号域を認め、造影T1強調画像では異常増強効果を認めなかった。再検時にはこの病変は軽快していた。末梢神経伝導検査では四肢は脛骨神経を除いて導出されなかった。脛骨神経では振幅低下、潜時延長、伝導速度の低下を認めた。針筋電図では下肢末梢筋位の神経原性変化を認めた。右腓腹神経生検では慢性脱髄性ニューロパチーの所見を認めた。CMTXの患者の中で、頭部MRIで脳梁膨大部に一過性の異常信号を認める症例が報告されているため、CMTXの遺伝子検索を行ったところ、connexin32 exon2 c54 A>Gp.Asn54Aspの変異を認めた。

## 【結論】

これまで報告されている症例の特徴として脳梁腫大を認めない、脳梁病変は自然軽快する、大脳白質病変を合併しうる。などがあり、本例も同様であった。脳梁膨大部に一過性の異常信号を認めた場合、CMTXも鑑別に挙げることが必要と考えられた。

P-120-4

## 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーを合併したCharcot-Marie-Tooth病 1Aの検討

名古屋市立大学病院 神経内科

○宅間裕子, 松川則之, 大喜多賢治, 川嶋将司

【目的】 Charcot-Marie-Tooth病 (CMT) は最も頻度の高い遺伝性運動感覚ニューロパチーであり、大部分は10~20代の若年発症で、緩徐に進行する。しかし、まれに小児期に気づかれず診断に至らない例や、壮年期 (40~50代) に亜急性の経過で発症する例がある。今回、我々の経験したCMT患者のうち、亜急性に神経症状の増悪した3例における臨床的特徴をあきらかにする。【方法】 2004年1月~2014年3月までに当院通院歴のあるCMT15 症例中、亜急性に症状が悪化した、2010年EFNS/PNS診療ガイドラインにおける慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) の電気/臨床診断基準を満たした3例について臨床的特徴を後ろ向きに検討した。【結果】 CMT患者3/15例、15%でCIDPを合併した。3例の診断時平均年齢は50.3±3.9歳。男性2例、女性1例であった。1例は10代に両下肢の軽度感覚障害を認めていたが診断に至らず、45歳に亜急性に神経症状が悪化した。他2例は50代で亜急性の経過で発症した。全例IVIgを施行して、部分的に症状の改善が得られた。【結論】 CIDPを合併した3例全て、PMP22遺伝子重複を有するCMT1Aであった。CMT1A患者の中には、経過中にCIDPを合併する場合があります。神経症状の急激な悪化時には、IVIgを主体とした免疫学的治療介入が有効である可能性が示唆された。

P-121-1

## Incidence and risk factors of stroke associated with myotonic dystrophy type 1

<sup>1</sup>奈良県立医科大学病院 神経内科, <sup>2</sup>奈良県総合リハビリテーションセンター 神経内科  
○杉江和馬<sup>1</sup>, 杉江美穂<sup>2</sup>, 江浦信之<sup>1</sup>, 岩佐直毅<sup>1</sup>, 小原啓弥<sup>1</sup>, 泉 哲石<sup>1</sup>, 尺岡博史<sup>1</sup>, 上野 聡<sup>1</sup>

## Background

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is an autosomal dominant, multisystem disorder. Some patients have diabetes mellitus, dyslipidemia, and/or arrhythmias, which are risk factors for stroke. However, the mechanism of stroke is poorly understood in DM1 patients. We studied the incidence and risk factor profiles of stroke with DM1.

## Patients and Methods

We studied 77 Japanese DM1 patients (44 males and 33 females, mean age 50 years, range 9 to 84 years). We evaluated various risk factor profiles on the basis of clinical histories and examination results. Moreover, the clinical features of patients who had stroke were analyzed.

## Results

Twenty-six patients (34%) had dyslipidemia, 16 (21%) had diabetes, and 10 (13%) had coagulopathy. Arrhythmias were diagnosed in 46 patients (60%), including 8 (11%) with atrial fibrillation (Af) and 6 (8%) with conduction defects. Echocardiographic abnormalities were found in 28 patients (36%). A pacemaker was implanted in 4 patients (6%). Neuroimaging revealed atherosclerosis of intracranial arteries in 6 patients (8%). We identified 2 patients with acute cerebral infarction. Both patients had hemiparesis due to extensive infarction of the middle cerebral artery territory. One had paroxysmal Af and sick sinus syndrome and the other had cardiac dysfunction with an ejection fraction of 35% and dyslipidemia.

## Conclusion

We identified 2 patients (3%) with cardiogenic embolism among 77 DM1 patients. Stroke is a relatively rare complication of DM1. To prevent stroke, it is important to manage risk factors, especially arrhythmias and cardiac function.

P-121-2

## 国内筋ジストロフィー専門入院施設における筋強直性ジストロフィーの病状と死因

<sup>1</sup>国立病院機構刀根山病院 神経内科・小児神経内科, <sup>2</sup>国立病院機構刀根山病院 神経内科  
○齋藤利雄<sup>1</sup>, 松村 剛<sup>2</sup>, 藤村晴俊<sup>2</sup>, 佐古田三郎<sup>2</sup>

【緒言】筋ジストロフィー研究班では、1999年度から全国27筋ジストロフィー専門施設の10月1日時点での入院中患者の情報と、年度ごとの死亡例数、死亡原因の情報のデータベースを作成している。本検討では1999~2014年度の筋強直性ジストロフィー(DM)症例の情報を後方視的に検討した。

【方法】登録されたDM症例数の年度ごと変化、性別、人工呼吸器装着状況、平均年齢、栄養管理法を経年的に解析した。死亡例は、調査期間を2000~2004年度、2005~2009年度、2010~2013年度の3群に分け、例数、死亡時年齢、原因を検討した。また、人工呼吸器使用の有無別に、生存期間を評価した。

【結果】1999年度のDM患者入院数は331例で、2005年度まで経年的に増加していたが、その後はほぼ一定で推移し、2014年度は366例になった。男女比は男性50%強、女性40%弱で推移していたが、徐々に女性患者数の割合が増加した。人工呼吸器装着率は、1999年度の19.9%から経年的に増加し、2014年度は61.0%となった。入院患者の平均年齢は、1999年度は51.0歳であったが、2013年度には53.5歳となった。1999年度の経口摂取可能率は86.1%であったが、経年的に減少し、2014年度には53.8%となった。2000~2004年度の死亡例数、死亡時平均年齢はおのおの169例、56.7歳、2005~2009年度では220例、59.4歳、2010~2013年度では211例、59.4歳であった。死亡原因は、いずれの期間でも呼吸不全・呼吸器感染が最も多く全体の半数を占め、次いで心不全であった。死亡をエンドポイントとし、登録症例1150例中自発呼吸のみ群594例、人工呼吸療法導入群556例で生存期間を評価したところ、自発呼吸群平均61.5歳(SE0.4)、人工呼吸群63.0歳(SE0.5)であった(Log Rank(Mantel-Cox)p<0.05)。

【結論】筋ジストロフィー病棟入院中のDM患者は、高齢化、重症化している。

P-121-3

## 筋強直性ジストロフィーの呼吸障害 —経皮PCO2/SpO2モニタリングによる検討—

<sup>1</sup>徳島病院 神経内科, <sup>2</sup>徳島病院 内科○橋口修二<sup>1</sup>, 有井敬治<sup>1</sup>, 柏木節子<sup>2</sup>, 齋藤美穂<sup>2</sup>, 川井尚臣<sup>2</sup>, 足立克仁<sup>2</sup>

【目的】筋強直性ジストロフィー (MyD) の呼吸障害の病態は複雑であり、死因として呼吸不全が多い。我々は進行期MyDにおける経皮PCO<sub>2</sub>/SpO<sub>2</sub>モニタリングの有用性と呼吸障害の病態を検討した。

【方法】対象は、当院入院中の進行期MyD患者12例 (症例1・2・3は呼吸管理なし、症例4・5は酸素吸入のみ、症例6・7・8は終夜NIV(non-invasive ventilation)、症例9・10は気管切開のみ、症例11・12は終夜TIV(tracheal intermittent ventilation)である。10か月連続で経時的に、経皮PCO<sub>2</sub>/SpO<sub>2</sub>モニタリング (1回/月、日中の2時間、連続モニタリング) を実施した。動脈血ガス分析、終夜経皮的動脈血酸素飽和度 (終夜SpO<sub>2</sub>) を適時実施した。嚥下障害の重症度、モニタリング中の意識状態 (覚醒・傾眠) と体位 (座位・臥位) による影響を検討し、リスク評価を行った。

【結果】症例2 (歩行可能) は終夜SpO<sub>2</sub>が低下、座位でPCO<sub>2</sub>が改善した。症例3 (歩行可能) は、傾眠中にPCO<sub>2</sub>が上昇、重症の睡眠時無呼吸が確認された。症例4は座位でPCO<sub>2</sub>が上昇した。症例5はミニトラック挿入により、PCO<sub>2</sub>が80以下で呼吸停止なく、長期生存した。症例3・8は嚥下障害が軽度でもかかわらず、PCO<sub>2</sub>が上昇した。症例9は、経時的モニタリングによりPCO<sub>2</sub>上昇が確認され、終日TIV管理となった。症例10は終夜SpO<sub>2</sub>低下がみられたが、認知症のため人工呼吸器装着が困難であった。症例11・12では人工呼吸器の口中離脱中のPCO<sub>2</sub>上昇が認められなかった。

【結論】経皮PCO<sub>2</sub>/SpO<sub>2</sub>モニタリングにより、睡眠時無呼吸と呼吸不全の悪化が確認できた。体位 (座位・臥位) とPCO<sub>2</sub>変動の関連は明らかでなかった。嚥下障害が軽度で歩行可能な患者でも呼吸管理が必要であり、特に傾眠状態でのリスクが高かった。終夜NIV・終夜TIVの患者は、人工呼吸器の口中離脱のリスクが低かった。進行期MyDの呼吸管理に、経時的な経皮PCO<sub>2</sub>/SpO<sub>2</sub>モニタリングは有用である。

P-121-4

## 生体インピーダンス法を用いたDuchenne型筋ジストロフィー患者の筋量評価

<sup>1</sup>鈴鹿病院 神経内科, <sup>2</sup>横浜労災病院 神経内科, <sup>3</sup>タニタ体重研究所, <sup>4</sup>東京女子医大小児科, <sup>5</sup>名古屋市立大学小児科  
○久留 聡<sup>1</sup>, 中山貴博<sup>2</sup>, 内山朋香<sup>3</sup>, 石垣景子<sup>4</sup>, 村上てるみ<sup>4</sup>, 服部文子<sup>5</sup>

## 目的

進行性筋ジストロフィーに対する治療法の開発が進み治療もすでに開始されており、骨格筋量の評価法の必要性が高まっている。今回われわれは、多周波生体インピーダンス法 (MFBI) を用いたDuchenne型筋ジストロフィー(DMD) 患者の骨格筋量を評価し有用性の検討を行った。

## 方法

対象はDMD患者27名 (10.5 ± 3.8 歳: 2~17)、健常男児46名 (9.2 ± 3.7 歳: 0~16)。インピーダンス測定器 (BCA-100, タニタ社製) を用いて、両上腕、大腿、下腿のインピーダンス (Z) を計測した。新規指標として muscle density index (MDI: 1-Z<sub>50</sub>/Z<sub>5</sub>) および muscle cross-sectional area index (MCAI: L/Z<sub>50</sub>, Lは電極間距離) を考案し使用した。同時に撮影した骨格筋CTから% MVIを算出し、MDIおよびMCAIとの相関を調べた。さらに測定時点における機能評価スケール (上肢はBrooke, 下肢はVignos) との相関も調べた。

## 結果

MDIは、乳児期は健常とDMDで差がみられないが、健常では成長とともに増加するのに対し、DMDでは減少した。MCAIは8歳頃までは健常、DMDともに増加し差がみられないが、それ以降は健常では増加するのに対し、DMDでは低下傾向となった。MDIと%MVIの間には有意な相関 (p<0.001, r=0.79) がみられた。MDIは全部で機能評価スケールとの間に有意な相関がみられ、MCAIは大腿でのみ相関がみられた。これまでにDMDの骨格筋においては細胞外液が増加することが報告されているが、年齢に応じた変化までは調べられていない。本研究の結果では細胞内液の割合を反映すると考えられるMDIが年齢とともに減少することが示された。さらに、CTや機能評価スケールとも有意な相関がみられており、MDIはDMDの骨格筋評価において有用な指標になり得ると考えられた。

## 結論

MFBIはDMDの骨格筋評価法として有用であることが示された。

P-121-5

Duchenne型筋ジストロフィー (DMD) の脊柱側弯・胸郭変形例の右下葉肺炎

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科, <sup>2</sup>リハビリテーション科, RST  
○大矢 寧<sup>1</sup>, 早乙女貴子<sup>2</sup>, 小林庸子<sup>2</sup>

【目的】DMD患者では非侵襲的肺圧換気(NIV)や排痰補助機器の使用により肺炎は減少傾向だが、現状での問題を明らかにする。

【方法】DMDの当科患者での最近5年の肺炎併発では、脊柱側弯・胸郭変形の右下葉肺炎と、気胸・プラに合併した肺炎例が抽出された。右下葉肺炎について検討した。

【結果】下記3例を認めた。

症例1 23歳, NIV導入。右気胸が僅かにみられた。NIV開始1年後のX線写真(Xp)で病変はなかったが、翌年CT, Xpで右下葉肺炎あり、仰臥位で水平線を形成していた。日中に座位になるが、1日NIVを18時間行っていた。病変部に小結節を26歳時に一過性に認めた他は、胸部CT所見は5年ほぼ不変。

症例2 17歳 NIVを少しずつ開始。18歳と20歳にむせて苦しくなったことがあり、22歳 NIVや吸引も可能になった。23歳 無症候だが、右下葉に症例1と同様の病変を認めた。NIVの吸引圧を上げた後、病変は消失した。24歳に排痰補助機器に慣れた。25歳レスパイト入院。無症候だが、CTで3か月前になかった右下葉肺炎が再発していた。排痰補助の圧を上げた後に、改善した。

症例3 十歳代からNIV。21歳と22歳の2回、右下葉肺炎で経口摂取できず体重減少、胃瘻造設。23歳, NIV終日要した。24歳と25歳各1回、発熱で右下葉肺炎。胃瘻からの抗生剤投与で軽快した。その後、患者外出で少し疲労していて、夜間の体位調整も通常通りだったが、朝に親が短時間外出中に死亡した。就寝前に電源に関する会話を忘れていて、交流電源に接続されていず、バッテリー切れで呼吸器が停止していた。発熱もなかったが、右下葉の肺炎を生じていた。

【結論】右下葉は、誤嚥も生じやすいが、右凸側弯で換気は不十分で、肺炎でも症候が乏しいことがある。右下葉は気管支も変形し、分泌物は出しにくい、積極的な排痰促進で治ることがある。また終日人工呼吸器患者で、肺炎により呼吸器の電源への注意が低下すると、電源切れから死因になりうる。

P-122-1

Duchenne型筋ジストロフィー患者の母親に関する実態調査

<sup>1</sup>国立病院機構熊本再春荘病院, <sup>2</sup>国立病院機構あきた病院, <sup>3</sup>国立病院機構徳島病院, <sup>4</sup>国立病院機構刀根山病院, <sup>5</sup>国立精神神経医療研究センター, <sup>6</sup>熊本大学医学部付属病院

○石崎雅俊<sup>1</sup>, 堀 寛子<sup>1</sup>, 岡崎敏郎<sup>1</sup>, 西田泰斗<sup>1</sup>, 上山秀嗣<sup>1</sup>, 今村重洋<sup>1</sup>, 小林道雄<sup>2</sup>, 足立克仁<sup>3</sup>, 松村 剛<sup>4</sup>, 木村 円<sup>5</sup>, 安東由喜雄<sup>6</sup>

【目的】Duchenne型筋ジストロフィー (DMD)の女性保因者は一定の割合で骨格筋症状や心症状が出現することが知られ、症候性保因者と呼ばれている。加えて、患児の母親は、介護などの身体的負担、遺伝性疾患である点に対する精神的負担を負うことが多く、母親の医療管理は重要な問題である。本検討では、DMD患者の母親を対象に臨床症候の有無、保因者の診断状況、実際に受けている医療などを調査し、問題点を明らかにすることを目的とする。【方法】DMD患者の母親22名(平均年齢 56.1歳)に、医師との対面形式でアンケート調査を行った。【結果】(1)54.6%が定期的な医療機関を受診していた。自覚症状として筋痛、筋力低下が14.3%のみられ、18.1%が心疾患を指摘されていたが、DMD保因者として加療されていた例はなかった。妊娠中合併症として、妊娠高血圧症候群が18%のみられたが、出産時の合併症はみられなかった。(2)「現在の生活に満足、概ね満足」と回答したのは86.4%であったが、68.2%が「将来について不安がある」と回答した。(3)遺伝カウンセリング、遺伝子検査を受けたことがある母親はそれぞれ、22.7%、13.6%であり、「今後も遺伝カウンセリングや遺伝子検査を希望しない」と回答した例が多かった。「女性家族が保因者となり得る可能性があることを知っている」と回答したのは85.7%であったが、「女性でも発症する可能性があることを知っている」と回答したのは45.5%にすぎなかった。【結論】2施設にてDMD患者の母親に対する実態調査を行った。医療者側、患者側とも保因者についての発症についての認識、遺伝情報の提供が不足していると考えられた。今後、遺伝支援体制構築、ピアサポート体制の充実を図った上で、全国的な調査を予定している。

P-122-2

Duchenne型筋ジストロフィーの保因者対策について

<sup>1</sup>徳島病院内科, <sup>2</sup>徳島病院神経内科, <sup>3</sup>徳島大学循環器内科学, <sup>4</sup>徳島大学医療教育学, <sup>5</sup>徳島大学放射線医学  
○足立克仁<sup>1</sup>, 齊藤美穂<sup>1</sup>, 柏木節子<sup>1</sup>, 川井尚臣<sup>1</sup>, 橋口修二<sup>2</sup>, 岩瀬 俊<sup>3</sup>, 佐田政隆<sup>3</sup>, 赤池雅史<sup>4</sup>, 高尾正一郎<sup>5</sup>, 原田雅史<sup>5</sup>

【目的】Duchenne型筋ジストロフィーの女性保因者には、しばしば骨格筋病変や心病変がみられ、これらは症候性保因者といわれている。これらの中には心不全により死亡した例の報告もあることから、本症保因者の心機能を中心とした検診を行ってきた。今回検診等の保因者対策について考察する。【方法】対象は本症患者の母親43名(初回検診年齢34~61歳)のうち、経過観察ができた確実な保因者の28名(65%)である。これらについて心エコー等の各種検査を行い、このうちの7名には心臓MRIガドリニウム遅延造影(LGE)を施行した。これら検診結果を詳細に検討し、問題点を整理した。【結果】確実な保因者の64%に左室短縮率の低下がみられ、この低下の前からLGEが検出された例がみられた。また、確実な保因者のうちの2名は経過観察中に心不全で死亡した。【結論】本症保因者には死亡する例が少なからずみられるが、一般に本症保因者は病者ではないとされており、この事実の一部の医師にしか知られていない。本症保因者が軽症者のみならず保因者の問題も説明しておくことが必要であり、さらに広く、かかりつけ医に対してもこのことに注意を払うよう情報発信の必要がある。病名についても、症候性保因者では疾病を表していないと思われる。本症保因者を軽症者が病者の要素があると考え、息切れ等の自覚症状はなくとも、定期的に心臓に対する検診を行い、心機能障害の早期発見が重要と思われる。これにはLGEが有用であった。心機能障害を早期に捉えたら、心臓の自覚症状が出現する前から、先ずRAS抑制薬、さらにはβ遮断薬の併用投与が必要と考えている。

P-122-3

DMD/BMDのナショナルレジストリー - Remedyが進める臨床研究基盤

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター, <sup>2</sup>国立病院機構東埼玉病院, <sup>3</sup>筋ジストロフィー臨床研究 登録Remedy班  
○木村 円<sup>1</sup>, 中村治雅<sup>1</sup>, 三橋里美<sup>1</sup>, 森まどか<sup>1</sup>, 竹内美実<sup>1</sup>, 小牧宏文<sup>1</sup>, 西野一三<sup>1</sup>, 川井 充<sup>2</sup>, 武田伸一<sup>1</sup>  
筋ジストロフィー臨床研究 登録Remedy班<sup>3</sup>

目的: 難治性神経・筋疾患の診断や患者ケアの均てん化と新たな治療法開発のための研究基盤として、国際協調に基づく疾患レジストリーが推進されている。国立精神・神経医療研究センターがジストロフィー異常症を皮切りに、全国の患者・家族、専門医、患者支援団体と協力して進めてきた神経・筋疾患患者情報登録Remedyは、臨床研究基盤の整備と治療法の開発研究を促進することを目的とし、希少疾患全体への展開を企図している。

方法: 2009年7月より日本におけるナショナルレジストリーとしてRemedyの運用を開始し、TREAT-NMD global patient registryとも協調して順調に運用している。6年目を迎えたジストロフィー異常症登録の現状と成果を中心に報告し、今後の展開について考察する。

結果: 2014年10月31日現在、全国391の臨床医(211施設)の協力を得、1,332名の登録依頼を受けている。登録のために必要な遺伝子解析サービスを提供し、国内外の研究者・臨床開発企業に対してTREAT-NMDなども通じて情報開示を行い、筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク MDCTNの基盤として、登録者が臨床開発研究や医療等にかかる情報を提供する一方、登録データの解析をおこなう診療のために有用な疫学・自然歴等に関する情報を提供している。線取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (GNEミオパチー)、筋強直性ジストロフィーについてもそれぞれの登録がナショナルレジストリーとして順調に運用されている。さらに2014年11月からRemedy Web登録システムが稼働し、希少な難治性疾患への展開を円滑に進めることが可能になった。

結語: 希少疾患の治療開発を促進するためには患者・支援団体・医療者・研究者・開発企業・規制当局等の関係者の協調が必要である。患者登録制度と疾患に応じた臨床研究ネットワークはこれのために極めて重要なツールであり、RemedyとMDCTNはこのプロトタイプとして応用可能なモデルを提供している。

P-122-4

ベッカー型筋ジストロフィー患者と精神疾患

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター 神経内科, <sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部, <sup>3</sup>国立精神・神経医療研究センター神経研究学術研究第三部, <sup>4</sup>国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科, <sup>5</sup>国立精神・神経医療研究センター病院 精神科, <sup>6</sup>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, <sup>7</sup>国立精神・神経医療研究センター神経研究学術研究第一部門, <sup>8</sup>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 臨床開発部

○水野由輝郎<sup>1</sup>, 森まどか<sup>1</sup>, 吉田寿美子<sup>2,5</sup>, 南 成祐<sup>2</sup>, 服部功太郎<sup>3</sup>, 大谷 寧<sup>4</sup>, 小牧宏文<sup>4</sup>, 大町佳永<sup>5</sup>, 藤井 猛<sup>5</sup>, 竹下絵里<sup>4</sup>, 関口正幸<sup>6</sup>, 西野一三<sup>7,8</sup>, 村田美穂<sup>1</sup>

【目的】ベッカー型筋ジストロフィー (以下BMD) 患者の10~25%に知的障害 (IQ75未満)を合併するが、精神疾患の合併は知られていない。当院BMD患者の精神疾患の頻度、精神疾患合併BMD患者の背景 (精神疾患と知的障害、運動機能、特定の遺伝子変異)について検討した。【方法】当院に受診した男性dystrophia myotonia患者で、臨床的にDMDが否定され、16歳以上で受診歴がある集団を対象とした。カルテで精神疾患の既往や合併の有無、知的障害、歩行の可否、遺伝子変異を調査した。【結果】69名のBMD患者が該当し、11名に精神疾患を認めた【神経症性障害8名 (遺伝性障害6名、全般性不安障害1名、強迫性障害1名)、統合失調症3名、双極性感情障害1名]。うち知能検査を施行した6名の平均IQは71.0 (50~86, IQ75未満は3名)であった。11名中10名(90.9%)では精神症状発症時は歩行可能であり、ジストロフィー遺伝子検査結果が利用できる9名中、欠失7名 (EX45-47 3名, EX45-48 1名, EX45-53 1名, EX26-44 1名, EX48-51 1名)、点変異2名であった。hot spot(EX45-55)変異は6名、intron44を含む変異6名 (66.6%)だった。精神疾患の既往のない58名では、検査を施行した2人のIQは39.6, 62、歩行可能39名(67.2%)、ジストロフィー遺伝子検査結果が判明した44名のうち欠失42名、点変異2名、重複1名で、30名 (68.1%)がintron44を含んでいた。【結論】BMDでは神経症性障害(遺伝性障害)と統合失調症を多く発症する可能性があり、発症時歩行可能な割合が高く、運動障害の重症度と精神疾患の発症は関連しないと考えた。精神疾患の有無と特定の変異との関連は明らかではなかった。

P-122-5

Duchenne型/Becker型筋ジストロフィー保因者の現状: 全国アンケート調査から

<sup>1</sup>あきた病院 神経内科, <sup>2</sup>熊本再春荘病院 神経内科, <sup>3</sup>徳島病院 四国神経筋センター, <sup>4</sup>刀根山病院 神経内科  
○小林道雄<sup>1</sup>, 畠山知之<sup>1</sup>, 小原講二<sup>1</sup>, 阿部エリカ<sup>1</sup>, 和田千鶴<sup>1</sup>, 石原傳幸<sup>1</sup>, 石崎雅俊<sup>2</sup>, 足立克仁<sup>3</sup>, 松村 剛<sup>4</sup>, 豊島 至<sup>1</sup>

【背景】Duchenne型/Becker型筋ジストロフィー (DMD/BMD)は、ジストロフィーの異常を原因とする筋疾患でX染色体連鎖遺伝形式をとる。女性保因者も骨格筋症状や心症状などを有することがあるとされているが、のぞましい健康管理法は確立していない。【目的】DMD/BMDの母親及び保因者の遺伝相談・健康管理の実態を明らかにする。【方法】全国遺伝子医療部門連絡会議に加盟する104施設に、遺伝カウンセラーを対象とした郵送によるアンケート調査を行った。【結果】48施設より回答が得られた(回収率46%)。2013年4月1日から2014年3月31日までの期間に、DMD/BMDの遺伝カウンセリングは、17施設で計107名、遺伝子診断は14施設で計69名に行われていた。保因者の遺伝カウンセリングは21施設で計57名に、遺伝子診断は15施設で37名に行われていた。遺伝カウンセリングが行われていた施設のうち、保因者の健康問題・発症リスクについては87%の施設で説明されていて、その内容は骨格筋症状95%、血清CK高値70%、心筋症・心不全70%、中枢神経症状10%であった。保因者の妊娠出産について特別な注意を払うようにアドバイスしていた施設は32%。ほとんどが出生前診断について話で、心筋症の管理や麻酔の注意などを説明しているという回答はなかった。保因者の定期検診などの健康管理についてのアドバイスは、61%の施設で行われており、そのうち36%が専門機関を受診を勧めていた。

【結論】保因者の健康問題については、多くの施設で説明されていたが、妊娠・出産での合併症のリスクや、専門機関でのfollow upにまで言及されていることは少なく、今後の課題と考えた。

22日(金)ポスター「日本語」

P-123-1

## 筋強直性ジストロフィーにおける中枢神経系スプライシング異常と各部位での制御

<sup>1</sup>大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学, <sup>2</sup>兵庫医科大学 内科学講座 神経・脳卒中科, <sup>3</sup>国立病院機構 兵庫中央病院 神経内科, <sup>4</sup>国立病院機構 刀根山病院 神経内科

○古田 亮<sup>1,2</sup>, 木村 卓<sup>2</sup>, 末永浩一<sup>2</sup>, 中森雅之<sup>1</sup>, 陣内研二<sup>3</sup>, 藤村晴俊<sup>4</sup>, 望月秀樹<sup>1</sup>, 高橋正紀<sup>1</sup>, 芳川浩男<sup>2</sup>

**【目的】**筋強直性ジストロフィー1型(DM1)はDMPK遺伝子の非翻訳領域に存在するCTGリピートの異常伸張が原因の多臓器疾患である。転写された異常RNAはスプライシング制御蛋白であるMBNL1, MBNL2の凝集・隔離を介してスプライシング異常を引き起こし, その事が本疾患の症状発現と強く関わっている。DM1患者の病理学的異常の程度やCTGリピート数は中枢神経の各部位で異なることとされており, それとスプライシング異常との関連を明らかにする。

**【方法】**Mbnl2ノックアウトマウスと健康マウスの脳でsplicing-sensitive microarrayを用いて比較することで, 制御される候補遺伝子を同定した。得られた候補遺伝子について, 患者剖検脳の各部位に対するRT-PCRでスプライシング異常の程度の差異を確認した。同時に各部位でのCTGリピート数についても解析を行った。

**【結果】**MBNL2によってスプライシング制御される候補遺伝子は10個得られた。それらについて患者剖検検体とコントロールで, 前頭葉, 側頭葉, 小脳にわたってスプライシング異常の程度を比較したところ, 全部で異常が見られる遺伝子, 前頭葉と側頭葉のみで異常が見られる遺伝子, 側頭葉のみで異常が見られる遺伝子に分かれた。ただ患者剖検脳でMBNL1/2の発現量やCTGリピート数の分布は前頭葉と側頭葉とは差がないことも示された。

**【結論】**MBNL2関連のスプライシング異常が, ヒトDM1患者の脳でも起こっていることが示された。その異常の程度は中枢神経の各部位によって異なっているが, CTGリピート数の差だけではない別の要素が関与している可能性がある。

P-123-2

## 先天性筋強直性ジストロフィー症の筋未熟性とCpGメチル化異常

<sup>1</sup>大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学, <sup>2</sup>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, <sup>3</sup>東京医科大学 病態生理学

○中森雅之<sup>1</sup>, 濱中耕平<sup>2</sup>, 林由起子<sup>3</sup>, 西野一三<sup>2</sup>, 高橋正紀<sup>1</sup>, 望月秀樹<sup>1</sup>

**【目的】**筋強直性ジストロフィー (myotonic dystrophy, DM) は, 異常に伸長したリピートをもつtoxic RNAによるスプライシング異常症とされている。しかし, 生下時より重篤な症状を呈する先天性 (congenital myotonic dystrophy, CDM) については, まったく分子病態の解明が進んでいない。CDMは単に成人型DMの重症例というだけでなく, 筋線維の未熟性や精神発達遅滞がみられるほか, CTGリピートの著明な伸長, リピート周囲のCpGメチル化などの特徴をもつ。このことから, CDMには成人型DMにない特有の病態機序が存在することが疑われる。本研究の目的は, こうしたCDM特有の分子病態を解明することである。

**【方法】**CDM由来骨格筋および疾患対象群として脊髄性筋萎縮症 (SMA) 由来骨格筋を用い, CTGリピート長(Southern blot), 筋線維の未熟性(組織学的スコア, type 2C fiber比率), DMでみられるスプライシング異常(RT-PCR), CpGメチル化 (次世代シークエンサー), 遺伝子発現 (マイクロアレイ) につき網羅的に検討した。**【結果】**CDMで特徴的にみられる筋未熟性は, CTGリピート長や, リピート上流にあるCTCF結合領域のCpGメチル化異常と相関がみられた。しかし, 成人型DMで筋力低下に相関するといわれている既知のスプライシング異常は, CDMの筋未熟性とは相関しないことがわかった。

**【結論】**CDMの筋未熟性はスプライシング異常だけではなく, 著明なリピート伸長によるCpGメチル化など, エピジェネティックな要因が関与している可能性が示唆された。

P-123-3

## 筋強直性ジストロフィー患者の嚥下障害のスクリーニング

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

○山本敏之, 森まどか, 大矢 寧, 村田美穂

**【目的】**日本語版嚥下障害質問票 (SDQ-J) は嚥下障害に関する15の質問で構成された自己回答型質問紙で, 障害が強いほど点数は高くなり, 総点は0.5~44.5点になる。本研究はSDQ-Jによって筋強直性ジストロフィー (DM1) 患者の嚥下障害をスクリーニングできるかを検討した。

**【方法】**2011年1月から2014年10月までの間に当院で嚥下造影検査 (VF) を実施したDM1患者のうち, 日常の食事を経口摂取していた51人 (年齢中央値 45歳, 男 31人, 女 20人) を対象とした。VF実施前, すべての患者にSDQ-Jを回答させた。VFでは患者を座位側面から透視し, 液体バリウム 10mlの嚥下を30フレーム/秒で記録した。咽頭残留や誤嚥がある場合を嚥下障害と判定した。受信者動作特性曲線 (ROC曲線) によってSDQ-JからVFでの嚥下障害を判定するカットオフ値を求めた。そして, そのカットオフ値で嚥下障害をスクリーニングした場合のSDQ-Jの妥当性を検定した (カイ2乗検定)。

**【結果】**VFで嚥下障害を認めた患者は41人 (80.4%) で, そのうち14人に誤嚥を認めた。SDQ-Jの総点の中央値は, 嚥下障害を認めた患者は7.5点, 嚥下障害を認めなかった患者は4.5点で2群に有意差はなかった (Mann-Whitney U検定)。ROC曲線では, SDQ-Jのカットオフ値を5.5点としたとき, 嚥下障害を判定する感度 0.61, 特異度 0.81であった。そして, このカットオフ値の時, SDQ-Jは陽性適中率 92.3%, 陰性適中率 33.3%で有意にDM1の嚥下障害を判定した (p = 0.02)。

**【結論】**VFで嚥下障害を認めたDM1患者のSDQ-Jの総点は, 嚥下障害を認めない患者のそれと違いがなかった。また, SDQ-JはDM1患者の嚥下障害を有意にスクリーニングしたが, カットオフ値は低く, 陰性適中率も低かった。DM1患者は嚥下障害を合併しても自覚が乏しいことが示唆された。DM1では嚥下障害の合併頻度が高いことから, 患者の自覚によらず, 嚥下障害の合併を疑って評価する必要があると考えた。

P-123-4

## シスタチンCによる筋強直性ジストロフィーの腎機能評価

国立病院機構青森病院 神経内科

○高田博仁, 今 清寛, 小山慶信, 木村珠喜

**【目的】**近年, 筋萎縮を呈する疾患における腎機能評価の指標として, 栄養状態や運動により変化しやすい血清クレアチン (Cr) ではなく, 筋量の影響を受けない血清シスタチンC (CC) を用いた報告がみられる。筋強直性ジストロフィー type 1 (DM1) も, 筋萎縮をきたす疾患であるが, CCを用いた腎機能障害についての検討はみあたらない。本研究では, CrとCCによるDM1の腎機能評価に関する検討を行った。

**【方法】**DM1患者34例 (女性15例・男性19例, 年齢中央値51歳, CTGリピート数中央値1200) を対象とした。対象例の運動機能レベルは, 支持歩行7例・車いす18例・ベッド上9例であり, 甲状腺機能障害例およびステロイド・シクロスポリン使用例はいなかった。Cr・CC・BUN・HbA1c・Hbを測定し, 推算糸球体濾過量を, Crから改訂MDRD簡易式を用いて (Cr-GFR), CCからHoekの式を用いて (CC-GFR), 各々算出した。

**【結果】**DM1の82%でCrが低値を呈した。Crが高値を示した例はなかった。一方, CCは59%で軽度であるが高値を呈し, 低値を示した例はなかった。CCとBUNの間には有意な正の相関が認められた。CCとCTGリピート数, HbA1c, Hbとの間に, 有意な相関は認められなかった。Cr-GFRは62%が異常高値を呈し, 低値を示した例はなかった。CC-GFRは, 高度低値を示した例は2例だけだったが, 中央値が71.6ml/min/1.73m<sup>2</sup>と低下, 79%が低値を示した。CC-GFRと年齢の間には有意な負の相関が認められた。

**【結論】**今回の検討は中等度~高度運動機能障害を呈しているDM1例が対象だった。このようなDM1例においては, CCを用いた腎機能評価では6割以上に軽度ながらも腎機能障害が疑われることと, 8割でCrが正常値以下の値を呈し, Crを腎機能評価の指標として用いるには問題があることが示唆された。

P-123-5

## Myotonic dystrophy type 1の妊娠中に全身のmyalgia, 高CK血症を認めた2例

首都大学東京 大学院 人間健康科学研究科

○木下正信, 廣瀬和彦

**【目的】**妊娠中のmyotonic dystrophy type 1 (DM1) 症例に, 全身のmyalgia, 高CK血症を示し, 分娩後, 速やかに改善する極めて稀な症例を経験したので報告する。

**【方法】**対象はDM12例。

**【結果】**症例1は, 21歳頃よりgrip myotoniaを自覚。妊娠28週頃より全身のmyalgiaとともに高CK血症 (3295 IU/L) を示し, 分娩時までこの状況は持続し, 分娩後, 速やかにCK値 (253 IU/L) もmyalgiaも改善した。大腿直筋の筋生検像は筋線維周囲の血管周囲を中心としたリンパ球浸潤を認め, 分娩直後と約1ヶ月後の大腿部MRI T2強調画像の高信号は改善した。症例2は, 15歳頃よりgrip myotoniaを自覚。妊娠27週頃より全身のmyalgiaとともに高CK血症 (1593 IU/L) を認め, 妊娠後期には5375 IU/Lまで上昇し, 分娩と同時にmyalgiaもCK値 (300 IU/L程度) に改善した。症例1, 2ともCTGリピートの異常伸長を示した。

**【結論】**この2例の現象の機序は, 現時点では特定できないが, DM1症例の妊娠において注意を払うべきかと思う。

P-124-1

## 呼吸不全を伴う神経筋疾患に対するPEGの安全性—当院における10年間の手術成績—

<sup>1</sup>新潟病院 脳神経内科, <sup>2</sup>新潟病院 外科, <sup>3</sup>新潟病院 内科

○会田 泉<sup>1</sup>, 遠藤寿子<sup>1</sup>, 池田哲彦<sup>1</sup>, 大田健太郎<sup>1</sup>, 米持洋介<sup>1</sup>, 中島 孝<sup>1</sup>, 金谷 洋<sup>2</sup>, 三吉政道<sup>2</sup>, 今里 真<sup>3</sup>, 田中陽平<sup>3</sup>, 高原 誠<sup>3</sup>, 小澤哲夫<sup>3</sup>

**【背景と目的】**

進行期の神経筋疾患の症例では, 経管栄養の導入にはPEGを造設することが最も一般的である。しかし嚥下障害と呼吸不全を伴うALSや筋ジストロフィーなどの神経筋疾患患者では, 呼吸不全に対する危険のために胃瘻造設を断念する機会が少なくない。代表的な疾患であるALSの2009年米国神経学会ALSガイドラインによれば, %FVCの低下に伴いPEGの危険性も高度となっている。当院では2005年から細径の上部消化管内視鏡を用いた安全なPEGの術式を確立している。ALSの症例のみにとどまらず栄養障害, 嚥下障害および呼吸不全を伴う多様な神経筋疾患の患者においても安全に短時間に経皮内視鏡的に胃瘻を造設できることを確認する。

**【方法】**

2004年5月から2014年12月まで, 脳血管障害を除く神経筋疾患患者206名に対しPEGを行った。術前の呼吸機能検査で, %FVCが50%以下の症例は45名であった。術式のポイントは, ①呼吸不全を悪化させる可能性のある静脈麻酔や全身麻酔は行わず, 局所麻酔のみで苦痛なく行うこと, ②標準タイプの内視鏡に比べて呼吸・循環動態に影響の少ない細径の経鼻上部消化管内視鏡を経鼻, あるいはNPPV管理下に経口で用いること, ③イントロデュースー法あるいはイントロデュースー変法を用いること, ④鉗子式胃壁固定具を用いた胃壁固定を2~3カ所行うこと, ⑤誤穿刺の合併症を回避するため, 指サインなどに加えて手術灯による透視像 (逆リミネーションサイン) を内視鏡で確認すること, などである。

**【結果】**上記の方法により, 術前の%FVCが50%以下の神経筋疾患患者45名を含め, 全て合併症なく安全に胃瘻チューブを留置可能であった。(17名は鼻マスクによるNPPV管理下に経口で細径内視鏡を挿入しPEG造設を行った。)

**【結論】**呼吸不全を伴う多様な神経筋疾患の症例に対しても, 栄養障害の緩和目的に安全で短時間にPEG造設が可能であることが確認できた。

P-124-2

## 当院入院患者における首下がり症候群(dropped head syndrome)の検討

<sup>1</sup>鹿児島大学大学院神経病学講座 神経内科・老年病学, <sup>2</sup>恒心会 おぐら病院 神経内科  
○平松 有<sup>1</sup>, 嶋山佑介<sup>2</sup>, 中村友紀<sup>1</sup>, 吉村道由<sup>1</sup>, 橋口昭大<sup>1</sup>, 高嶋 博<sup>1</sup>

【目的】首下がり症候群(dropped head syndrome)は種々の疾患を背景に発症する。当科で経験した首下がり症候群の原因疾患とその臨床的特徴についてretrospectivelyに検討した。

【方法】当科にて過去7年間(2007年4月~2014年3月)入院した症例の中から、首下がりの記載がある症例を抽出し検討した。

【結果】35例(男性16例, 女性19例 平均年齢67.6歳)に首下がりの記載があり, 16例が首下がり症を主訴としていた。35例の最終診断は重症筋無力症6例, 筋炎6例, 筋萎縮性側索硬化症5例, パーキンソン病3例, ミトコンドリア病3例, ジストニア3例, Lewy小体を伴う認知症2例, Lambert-Eaton症候群1例, 脊髄小脳変性症1例, 特発性正常圧水頭症1例, 診断未確定のミオパチー1例の他, 自然軽快など診断がつかなかったものが3例あった。28例(80%)で頸部の筋力低下がみられ, 7例では首の筋強剛や筋過緊張があった。22例(63%)で何らかしの治療による改善がみられた。罹病期間と治療効果については明らかな相関は認めなかった。

重症筋無力症6例のうち, 5例は抗AChR抗体陽性で, 1例は抗AChR抗体と抗MuSK抗体は陰性であったが, Tensilon testは陽性で, 反復刺激試験は陰性も後頭筋単線維筋電図で異常がみられた。筋炎6例のうち3例は入院時のCKが正常であり, 2例は採血で炎症反応の上昇もなかったが, 針筋電図では全例で被検筋にshort duration, low amplitudeの運動単位電位(MUP)がみられ, 筋生検にて炎症細胞の浸潤が確認された。ミトコンドリア病3例は筋生検にてragged-red-fiberとcytochrome c oxidaseの部分欠損が確認されたが, そのうち2例はパーキンソン症候群の合併が疑われた。L.アルギニン, ユビデカロンなどの治療にて2例で改善がみられた(1例は既報告)。

【結論】首下がり症候群には治療可能な疾患も多く含まれ, 様々な鑑別を念頭においた診断が必要である。疾患毎の特徴については今後更に症例数を増やした解析が必要と考えられる。

P-124-3

## 肢帯型筋ジストロフィー2A型の心肺機能に関する検討

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター 神経内科, <sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター病院 循環器科, <sup>3</sup>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, <sup>4</sup>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  
○森まどか<sup>1</sup>, 瀬川和彦<sup>2</sup>, 南 成祐<sup>3</sup>, 西野一三<sup>3,4</sup>, 大矢 寧<sup>1</sup>, 村田美穂<sup>1</sup>

【目的】肢帯型筋ジストロフィー2A型(以下LGMD2A)は心・呼吸障害を比較的生じにくい筋ジストロフィーと考えられているが, 心筋障害や呼吸障害を呈した症例報告を散見する。確定診断されたLGMD2A患者での呼吸筋および心筋障害の頻度を明らかにする。

【方法】1979年7月~2014年9月に当センターを受診し, 遺伝子検査にて確定診断されたLGMD2A患者43家系46名(男性26名, 女性20名)についてカルテ調査を行った。呼吸機能(% forced vital capacity; %FVC), 心電図, 心機能(心エコー, ejection fraction; EF)と性別, 発症年齢, 罹病期間, 臨床病型, CK値, 歩行障害について検討を行った。

【結果】年齢42.3±14.4歳(20~79歳), 発症年齢22.5±7.6歳(10~46歳), 罹病期間198±122年(3.54年), 歩行不能12名(%), 2名が死亡。死因は心筋梗塞と呼吸不全であった。38名中9名に呼吸機能低下(%FVC<80)を認め, 全員歩行不能であった。うち3例で非侵襲的人工呼吸器を使用, 1名は呼吸療法を拒否し死亡した。呼吸機能障害が高度の4例はいずれも70歳以上, うち2例は軽度の陳旧性肺結核による肺病変を認めた。%FVCは罹病期間( $\rho=0.662, p<0.001$ ), CK値( $\rho=0.554, p=0.001$ )と有意に相関した。心電図でのQRS延長は39例中1例に認めただけであった。心エコー検査29例中ごく軽度のEF低下が1名に見られ, 5名は軽度の弁逆流を認めた。

【結論】高齢で歩行不能のLGMD2A患者では呼吸機能障害の可能性があるため, 定期的な呼吸機能検査が必要である。肺結核の既往のあるLGMD2A患者では呼吸不全が悪化しやすい可能性があると考えた。一方この検討では疾患特異的な心機能障害を唆する所見は乏しく, 症例の蓄積が必要と考えた。

P-124-4

## 人工呼吸器を導入した顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの検討

<sup>1</sup>国立病院機構 西別府病院 神経内科, <sup>2</sup>大分大学医学部 神経内科  
○中村憲一郎<sup>1,2</sup>, 石川知子<sup>1</sup>, 高崎里恵<sup>1</sup>, 後藤勝政<sup>1</sup>, 花岡拓哉<sup>2</sup>, 松原悦朗<sup>2</sup>

【目的】顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD)では一般的に呼吸筋麻痺の頻度は少ないとされている。人工呼吸器を導入したFSHDの症例の特徴を解析する。

【対象と方法】2014年の時点で入院あるいは通院中の臨床的にFSHDと診断された8例(7家系)を対象とし, 人工呼吸器を導入した群4例と人工呼吸器を導入していない群4例を比較検討した。検定はMann-Whitney U検定を行った。

【結果】発症年齢は, 人工呼吸器を導入していない群の1例が38歳と高かったが, 7例は20歳以下であり, 人工呼吸器を導入した群と導入していない群の間で有意な差は認めなかった( $p>0.9999$ )。人工呼吸器を導入した群では, 導入していない群に比べて, 2014年時点の罹病期間(人工呼吸器を導入した群: 導入していない群 = 中央値52年, 45~59年; 中央値28年, 19~30年)が有意に長かった( $p=0.0209$ )。人工呼吸器を導入した年齢の中央値は62歳(46~76歳), 罹病期間の中央値は49.5年(37~56年)であった。人工呼吸器を導入した群では1例は電動車椅子で移動できたが3例は寝たきりであった。人工呼吸器を導入していない群では2例が車椅子であった。車椅子が必要になった年齢は, 人工呼吸器を導入した群(中央値47歳, 36~73歳)に比べて, 導入していない2例(13歳, 18歳)は早かった(検定なし)。人工呼吸器を導入していない群において車椅子の2例は呼吸機能検査で拘束性換気障害を認めた。

【結論】FSHD(臨床診断)において人工呼吸器を導入した症例は長期の経過で進行した症例である。

P-124-5

## 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの遺伝学的解析2015

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第一部, <sup>2</sup>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臨床開発部  
○後藤加奈子<sup>1,2</sup>, 三橋里美<sup>1,2</sup>, 濱中耕平<sup>1,2</sup>, 西野一三<sup>1,2</sup>

【目的】顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症(FSHD)は常染色体優性遺伝形式をとる, 頻度の高い遺伝性筋疾患である。多くのFSHD患者は, 4番染色体長腕サテライトに位置するマクロサテライトリピート(D4Z4)の短縮により発症する(FSHD1)。近年, D4Z4リピートが短縮していないにもかかわらず, SMCHD1の遺伝子変異によりD4Z4のメチル化が低下しているFSHD患者(FSHD2)が報告された。本研究では, 本邦で初めてFSHD2の同定を試みるとともに, 日本のFSHDの実態を把握し, 今後の診断方法について提言を行う。

【方法】臨床的にFSHDと診断された患者において, サザンブロット法により, D4Z4リピートの長さを解析する。D4Z4リピート短縮がみられない日本人FSHDにおいて, パイロシーケンス法を用いて, D4Z4リピート部位のDNAメチル化を測定。その結果, DNAメチル化が低下していた例において, SMCHD1のシーケンスを行う。

【結果】臨床的にFSHDと診断された915例についてサザンブロット法によるD4Z4リピート数の解析を行ったところ, 2/3の症例がFSHD1であったのに対して, 1/3の症例がリピート数の短縮がみられず, D4Z4メチル化解析の対象となった。そのうち, 6.6%の患者でD4Z4メチル化の低下がみられた。D4Z4メチル化低下例のうち, 11家系13例に新規のSMCHD1の変異を見いだした。

【結論】本邦で初めてSMCHD1に変異をもつFSHDを見いだした。本研究により, FSHDの診断には, サザンブロットによるD4Z4リピート長の測定に加えて, パイロシーケンスを用いたDNAメチル化の測定, SMCHD1の遺伝子シーケンスが有用であると考えられた。

P-125-1

## Tubular aggregate myopathyにおける新規STIM1変異と筋芽細胞に及ぼす影響

<sup>1</sup>帝京大学病院 神経内科, <sup>2</sup>東京大学神経内科  
○大熊秀彦<sup>1</sup>, 三井 純<sup>2</sup>, 大森亜希<sup>2</sup>, 肥田あゆみ<sup>2</sup>, 畑中裕己<sup>1</sup>, 松村喜一郎<sup>1</sup>, 清水 潤<sup>2</sup>, 辻 省次<sup>2</sup>, 園生雅弘<sup>1</sup>, 斎藤史明<sup>1</sup>

【目的】優性遺伝を示すtubular aggregate myopathy(TAM)においてstromal interaction molecule 1(STIM1)の遺伝子変異が報告された。一方我々はSTIM1の細胞質ドメインに新規変異を有するTAM家系を経験した。本研究の目的は本変異が筋細胞にどのような影響を及ぼすか検討することである。【方法】病理学的に確認されたTAM家系に対してSanger法によりSTIM1遺伝子配列の解析を行った。そしてsite-directed mutagenesis法により野生型STIM1に同変異を導入した。これら野生型STIM1と変異STIM1をC2C12筋芽細胞に遺伝子導入して細胞の形態変化を観察した。【結果】発端者は42歳男性。母親に類症がある。40歳頃より四肢の筋力低下が出現・進行した。生検筋の光学, 電子顕微鏡によりtubular aggregateを確認した。遺伝子解析の結果発端者と母親にSTIM1の新規変異p.I484RfsX21(c.1451\_1452 insGA)を認めた。本変異STIM1と野生型STIM1をC2C12細胞に遺伝子導入したところ, 野生型STIM1は細胞質内にびまん性に局在するのに対して変異STIM1はaggregate様の分布を示し細胞質は収縮した。また変異STIM1発現細胞は野生型STIM1発現細胞に比べて減少していた。【結論】我々の見いだしたSTIM1変異はC2C12筋芽細胞に対して毒性を発揮しているものと推測された。同変異は既に報告された管腔内ドメインではなく細胞質側のCTIドメインに存在している。この部位は細胞表面のORAI1チャネルを介したCa<sup>2+</sup>流入を抑制している部位であることから, 同変異の結果ORAI1の脱抑制によりCa<sup>2+</sup>の過剰流入が生じて筋芽細胞に障害が生じた可能性が考えられた。

P-125-2

## TTN遺伝子変異を認めたミオパチー2症例の検討

<sup>1</sup>弘前大学医学部附属病院 神経内科, <sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター  
○中村琢洋<sup>1</sup>, 瓦林 毅<sup>1</sup>, 若佐谷保仁<sup>1</sup>, 仲田 崇<sup>1</sup>, 東海林幹夫<sup>1</sup>, 漆葉章典<sup>2</sup>, 西野一三<sup>2</sup>

【目的】myofibrillar myopathy(MFM)は病理所見上特殊な封入体と, 筋線維へのdesmin, actin, gelsolin, dystrophin, sarcoglycanなどの沈着がみられる筋疾患である。MFMの原因遺伝子とその表現型はいくつか報告されているが, 近年MFMの病理像を呈するhereditary myopathy with early Respiratory failure(HMERF)において, titin(TTN)の変異が同定されている。当科にて経験したTTNの変異を認めたミオパチーの2例を報告する。

【方法】遺伝学的検査でTTNの遺伝子変異の認められたミオパチーの2例について臨床症状, 検査所見, 病理所見を比較した。

【結果】症例1は42歳女性。両側下肢近位筋位の筋力低下を認めた。検査ではCKの軽度上昇が認められた。CT scanでは腸腰筋, 大腿四頭筋, 大腿屈筋, 前脛骨筋の変性を認めた。右前脛骨筋の筋生検で筋線維内の線取り空隙を認めた。遺伝学的検査でTTN遺伝子のexon 343にc.90212G>A(p.Cys30071Tyr)の新規変異を認めた。

症例2は54歳男性。両側前脛骨筋に選択的な筋力低下を認め, 採血上明らかな異常所見はなし。下肢MRIにて前脛骨筋に非常に選択的に強い脂肪変性を認めた。右上腕二頭筋の筋生検でごく軽度な筋線維の大小不同を示すのみであった。遺伝学的検査でTTNのexon343にHMERFの原因として知られている変異c.87431G>A(p.Cys29144Tyr)を認めた。

【結論】国内においてTTNに変異を認めるHMERFが十数例報告されているが, 臨床所見は多岐にわたる。今回経験した2例においても, 臨床所見はそれぞれ異なるものであった。

P-125-3

## 血清KL-6値はGNE-myopathyの補助診断マーカーになり得る

<sup>1</sup>県立広島病院 脳神経内科, <sup>2</sup>広島大学大学院医歯薬保健学研究院脳神経内科学, <sup>3</sup>広島市民病院神経内科  
<sup>4</sup>倉重毅志<sup>1,2</sup>, 高橋哲也<sup>2</sup>, 永野義人<sup>2</sup>, 上利 大<sup>3</sup>, 山脇健盛<sup>3</sup>, 時信 弘<sup>1</sup>, 丸山博文<sup>2</sup>, 松本昌泰<sup>2</sup>

【目的】 GNE-myopathyは、臨床的には遠位筋優位の筋力低下を示し、筋病理では緑取り空胞(RV)形成を特徴とする遺伝性筋疾患である。シアル酸合成酵素をコードするGNE (UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase / N-acetylmannosamine kinase)の変異によるシアル酸生成の減少が基本的な病態である。我々は、これまでGNE-myopathyでは、シアル酸などにより糖鎖修飾されるムチン(一種であるMUC1や、MUC1の糖鎖であるKL-6の発現が減少していることを報告した。そこで、KL-6の診断有用性について検討するため、筋疾患患者での血清KL-6値を検討した。

【方法】 2002年以降に当科及び主要関連病院で筋生検を施行された連続380例のうち、治療開始前の血清CK、血清LDH、血清KL-6の採血結果が参照できる39例を後方視的に検討した。

【結果】 封入体筋炎群(n=10)、多発筋炎群(n=13)、神経原性変化群(n=10)と比較して、GNE-myopathy群(n=6)の血清KL-6値は有意に低値であった(p<0.01)。GNE-myopathy群は全例、過去の健常対照群による基準範囲内(105~401IU/l)であったが、過去の健常対照群に対しても有意に低値であった(p<0.05)。しかしながら、血清KL-6と血清CK、血清LDHの間には明らかな相関関係は認められなかった。

【結語】 血清KL-6値はGNE-myopathyの補助診断マーカーになり得ると考えられる。

P-125-4

## 骨髄間質細胞 (MSC) の液性因子が筋衛星細胞に与える影響

熊本大学大学院生命科学研究部脳神経科学講座神経内科学分野  
<sup>1</sup>米持康寛, 中城雄輝, 前田 寧, 安東由喜雄

【目的】 骨髄間質細胞 (MSC) は間葉系幹細胞で、多分化能を有し再生治療用の細胞ソースとして期待されている。我々は、MSCは間葉系幹細胞であるため、骨格筋再生を修飾する能力を有すると仮定し、この仮説を検証するために、常に骨格筋に壊死・再生が生じているジストロフィン/ユートロフィン2重欠失 (double ko: dko) マウスへMSCの腹腔内移植を行った。解析の結果、骨格・筋量・運動量の改善、寿命の延長などの効果を認め、組織学的にはfiber splittingや横隔膜の線維化の抑制、さらに、Pax7陽性細胞の増加傾向を認めた。in vitroの実験でMSCと共培養を行った結果も、筋管長の延長、Pax7陽性細胞の増加傾向でありin vivoの実験結果を反映するものであった。今回我々は、MSCと筋衛星細胞の関係をさらに明らかにするために、MSCとの共培養を認めた。in vitroの実験としてCXCL12、OPN、CSF-1の3因子の強い発現を確認した。これらの因子が筋ジストロフィーの病態と関連があるか確認するため、患者血清でELISAを用いて測定した結果、すべての因子で上昇を認めた。in vitroの実験としてCXCL12、OPN、CSF-1の3因子を用いてマウスの筋衛星細胞の培養を行い、筋管の形成の違い、筋衛星細胞の数などを検討した。【方法】 C57BL/6jマウスの下腿筋を摘出し、0.25% コラゲナーゼ処理を行い、セルストレーナーを用いて粗大な組織を除去した後FACSを行った。FACSではintegrin  $\alpha$ 7とCD34両陽性細胞をソーティングし培養を行った。【結果】 CXCL12を含む培養において、細胞数の減少、Pax7陽性細胞の比率の上昇、筋管形成の抑制を認めた。【結論】 MSCと共培養することで、筋管長の延長、Pax7陽性細胞の増加傾向を認めた。CXCL12を含む培養では、Pax7陽性細胞の比率の上昇はあるが細胞数の減少、筋管形成の抑制を認めた。CXCL12は筋衛星細胞のPax7発現の維持、増殖の制御、筋芽細胞の融合の抑制などに影響を及ぼしていると考えられた。

P-125-5

## 骨髄間質細胞 (MSC) がもたらす筋衛星細胞内シグナルの影響

熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野  
<sup>1</sup>中城雄輝, 前田 寧, 米持康寛, 田中一仁, 安東由喜雄

【目的】 骨格筋の組織幹細胞である衛星細胞の再生には間葉系幹細胞が作る環境が重要である。我々は、骨髄由来間葉系幹細胞 (Bone marrow derived mesenchymal stem cell: Bm-MSC) を筋ジストロフィーマウスに投与すると、再生筋の肥大化、Pax7陽性衛星細胞の増加を誘導し、筋量・運動量・寿命を改善させた。また衛星細胞とBm-MSCとの共培養では、Pax7陽性細胞の増加も認めた。これらの結果は、Bm-MSCが産生する因子が衛星細胞に影響することを示す。我々は、Bm-MSCが高発現するCXCL12、OPN、CSF-1が衛星細胞に与える影響を明らかにするために、Bm-MSCとの共培養や、上記因子の添加培養を行い、シグナル伝達系に与える影響を解析した。また、Duchenne型筋ジストロフィー (DMD) 患者血清を用い、上記因子を測定した。【方法】 C57BL/6jマウス下腿筋をコラゲナーゼ処理して、衛星細胞を回収した。5日間MSCとの共培養、因子群の添加培養にて、p38、p44/42、p-STAT3の抗体を用い、ウェスタンブロット法で解析した。ELISA法では、DMD患者血清と健常コントロール血清を用い、CXCL12、OPN、CSF-1の値を測定した。【結果】 共培養ではp38の発現が低下し、p44/42、p-STAT3の発現が上昇した。また、CXCL12の添加培養では、p38の発現は1.8倍、p44/42では2.1倍低下、p-STAT3では3倍の発現抑制を示した。患者血清中における3因子の値は、健常コントロールと比較して有意に上昇した。【結論】 MSCは衛星細胞内のシグナル伝達に多様な変化をもたらす。特にCXCL12単独では、p38、STAT3、ERKの発現を抑制した。過去の報告では、p38やSTAT3の活性化は衛星細胞の静止期からの逸脱と分化誘導をもたらす。衛星細胞プールの消耗へつながると考えられている。我々の結果は、CXCL12は上記の細胞内シグナル伝達を抑制し、衛星細胞プールを維持させる重要な因子であることを示している。これら3因子はヒト筋疾患との関連も示された。

P-126-1

## アデノ 随伴ウイルスベクターを用いた変異Matrin 3発現マウスモデルの作成

<sup>1</sup>熊本大学神経内科, <sup>2</sup>北里大学神経内科

○松尾圭将<sup>1</sup>, 山下 賢<sup>1</sup>, 道鬼つかさ<sup>1</sup>, 西上 朋<sup>1</sup>, 俵 望<sup>1</sup>, 前田 寧<sup>1</sup>, 安東由喜雄<sup>1</sup>, 永井真貴子<sup>2</sup>

【目的】 Matrin-3 (MATR3) 遺伝子は、声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチー (VCPDM) および遺伝性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因遺伝子として報告されたが、その病態機序は未解明である。本研究の目的は、変異MATR3が運動神経および骨格筋障害を引き起こす病態を解明するための生体モデルを作成することである。【方法】 1) 野生型および変異型 (S85C) MATR3を発現するアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を作成する。2) マウス骨格筋に野生型および変異型 (S85C) MATR3発現AAVを接種後、骨格筋におけるMATR3発現を経時的に評価する。3) AAVの逆行性軸索輸送により、脊髄運動神経におけるMATR3発現を経時的に確認する。【結果】 接種骨格筋においてMATR3の発現が確認された。さらにAAVの逆行性軸索輸送により、脊髄運動神経においてもMATR3の発現が見られた。【結論】 AAVの骨格筋接種により、野生型および変異型MATR3を注入骨格筋および脊髄運動神経に導入可能であった。本モデルはMATR3変異を有するVCPDMおよび遺伝性ALSの病態解明への有用性が期待できると考えられる。

P-126-2

## 変異型PABPN1過剰発現マウスの表現型の解析

<sup>1</sup>熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野, <sup>2</sup>熊本大学生命資源研究・支援センター 疾患モデル分野, <sup>3</sup>江南病院 神経内科, <sup>4</sup>熊本託麻台リハビリテーション病院 神経内科

○道鬼つかさ<sup>1</sup>, 山下 賢<sup>1</sup>, 西上 朋<sup>1</sup>, 松尾圭将<sup>1</sup>, 俵 望<sup>1</sup>, 前田 寧<sup>1</sup>, 日野洋健<sup>3</sup>, 宇山英一郎<sup>4</sup>, 荒木喜美<sup>2</sup>, 安東由喜雄<sup>1</sup>

【目的】 眼咽頭筋ジストロフィー (OPMD) は、poly(A) binding protein, nuclear 1 (PABPN1) 遺伝子のアラニンの伸長を原因とする疾患である。眼輪筋、咽頭筋、四肢近位筋が障害されるとされてきたが、近年では遠位筋優位の筋力低下や認知機能低下などの多彩な症候が報告されている。本研究の目的は、変異型PABPN1を過剰発現させたトランスジェニックマウスの表現型を解析し、OPMDのモデルマウスとしての妥当性を検討するとともに、骨格筋以外の障害の有無を検討することである。【方法】 GCN 13リポーターをCAGプロモーターを用いて、過剰発現するトランスジェニックマウスにおいて、体重、生存率、運動機能などを同腹仔と比較した。また、複数部位の骨格筋や心臓などの他臓器について解析を行った。【結果】 トランスジェニックマウスは離乳以前から同腹仔と比較して低体重となり、6週までの早期に死亡する個体もみられた。早期死亡マウスは心臓が拡大傾向にあった。筋病理学的には10週齢のマウスでは下肢筋に軽度の筋線維の大小不同や脂肪浸潤がみられ、眼輪筋では顕著に再生像を伴う筋原性変化がみられた。17週齢には下腿筋に空胞変性を伴う筋原性変化も確認された。【結論】 本マウスは、眼輪筋や下肢筋を中心に、OPMDを再現する筋原性変化が確認され、骨格筋障害を来すOPMDのモデルマウスとして妥当であると考えられた。一方でヒトでは稀な心機能障害を合併する可能性があり、変異型PABPN1は、骨格筋のみならず他臓器にも障害を来す可能性があり、更なる検討が必要と考えられる。

P-126-3

## 筋特異的TDP-43トランスジェニックマウスの変性筋内蛋白の網羅的解析

熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

○山元康寛, 山下 賢, 川上賢祐, 俵 望, 田崎雅義, 西上 朋, 道鬼つかさ, 松尾圭将, 安東由喜雄

【目的】 近年、孤発性封入体筋炎 (sIBM) の筋線維内に高頻度にTAR DNA binding protein of 43 kDa (TDP-43)の凝集体が蓄積することが報告されている。しかし、TDP-43の異常凝集が筋変性の一次的原因であるのか、あるいは二次的結果であるのかは未解明である。本研究の目的は、筋特異的な野生型TDP-43の過剰発現による筋変性の有無を解明することによって、sIBMの病態におけるTDP-43の病因論的意義を追求することである。【方法】 1) 筋特異的なクレアチンキナーゼプロモーターを用いて、野生型TDP-43を骨格筋に過剰発現するマウスを構築し、生化学的、筋病理学的に表現系を解析した。2) レザーマイクロイメージングおよび液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計を用いて、変性筋の筋原質および凝集における蛋白発現への影響を解析した。【結果】 1) 筋特異的野生型TDP-43マウスでは、18月齢において血清クレアチンキナーゼや乳酸脱水酵素などの筋逸脱酵素の上昇と、筋線維の大小不同に加えて、空胞変性とTDP-43の凝集を特徴とする筋病理変化を認めた。2) 変性筋の筋原質においてミトコンドリア関連蛋白群やユビキチンプロテアソーム系関連蛋白群の発現上昇がみられ、凝集体内ではミスフォールディング蛋白を認識する抗体とともに、sIBM患者血清で検出される自己抗体の標的蛋白であるcytoplasmic 5'-nucleotidase 1A (NT5C1A)が見出された。【結論】 筋特異的TDP-43発現マウスはsIBM患者における筋病変の一部を再現し、TDP-43の過剰発現が一次的に筋毒性をもたらすことが示された。TDP-43の過剰発現は、凝集体の中にNT5C1Aを動員することで、抗原提示に追従する炎症反応を惹起する可能性が推測された。

P-126-4

ラット骨格筋の実験的筋再生過程における抗酸化剤の効果

1筑波大学医学医療系 神経内科, 2東京大学生命環境科学系, 3筑波技術大学保健科学部
○石井亜紀子1, 吉田瑞子2, 大越教夫3, 玉岡 晃1

目的: 近年, 進行性筋ジストロフィーの筋変性過程において急性・慢性炎症に対する酸化ストレスの関与の重要性が明らかになったため, 酸化ストレスの軽減が新たな治療戦略として考えられる。フラーレンはダイヤモンドと同じ炭素の同素体で, この水溶性フラーレンが生体に有害なフリーラジカル・活性酸素を分子レベルで消去吸収して無害化すると報告され, 医薬品への応用が期待される。前回, 我々は3種類の水溶性フラーレンを用い, ラット実験的骨格筋再生モデルにおいて, 水溶性フラーレンが保護的効果を持つことを明らかにした。今回我々はFITCをラベルした水溶性フラーレン (FITCF) とエダラボンを用いてその骨格筋再生効果を検討した。

方法: FITCF(水酸基9)とエダラボンを各群3匹ずつ用いた。ラット前脛骨筋の実験的骨格筋再生過程に, FITCFとカルジオトキシンと同時に筋注した。エダラボンはカルジオトキシン筋注30分前に腹腔内投与した (0.6mg/kg)。経時的に凍結標本を作成し, 蛍光顕微鏡下での観察とともにH&E染色, 抗FITCF抗体染色を行った。

結果: カルジオトキシンのみ群と比較し, FITCF群, エダラボン群は投与後28日目の再生筋の筋直径が有意に大きかった。FITCF群とエダラボン群ではFITCF群のほうが再生筋直径は有意に大きかった (FITCF群:34.7±8.2, エダラボン群:30.8±9.3)。FITCは細胞外に染色され, 骨格筋内での発現は認められなかった。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およびエダラボンは保護的に作用する。エダラボンより水溶性フラーレンのほうが筋再生過程により効果的であることが明らかになった。

P-126-5

Schwartz-Jampel 症候群の原因遺伝子, パールカンの筋オートファジーへの関与

1順天堂大学大学院医学研究科 神経学, 2順天堂大学大学院医学研究科 老人性疾患病態治療センター, 3順天堂大学大学院医学研究科 運動障害疾患病態研究・治療講座
○平澤恵理1,2, 寧 亮2, 古屋徳彦1,3, 野中里紗2, 服部信孝1,2

【目的】 Schwartz-Jampel 症候群 (軟骨異栄養性筋強直症) の原因遺伝子であるパールカンは筋に対する種々の生物学的活性を持つ。我々は, パールカン欠損におけるメカニカルストレス負荷は, 対照筋に比べ有意に運動筋が肥大すること, マイオスタチンシグナルに関与することを報告したが, 運動筋については負荷による肥大がなく, 筋変性が観察された。メカニカルストレスの受容を介する筋の維持機構が運動筋と異なることが示唆された。本研究では, 運動筋の負荷モデルにおける筋萎縮とオートファジーの関連に着目した。

【方法】 軟骨以外でパールカンを欠損する13週齢雄マウスとコントロールマウス各4匹を対象として, 腱切断術を行い, 2週間後にヒラメ筋および足底筋を採取した。オートファジー可視化マウス (GFP-LC3マウス) との交配により, パールカン欠損ヒラメ筋の萎縮におけるオートファジーの関与を観察した。採取した筋は湿重量を測定した後, 凍結横断組織切片を作製し免疫染色を行い, オートファゴソームを標識するGFP-LC3の発現と局在を観察した。オートファジー関連因子 (Akt, p70S6K, p62, LC3-II) につきWestern blot (WB)法で解析した。

【結果】 パールカン欠損筋では, 免疫実験にて運動筋であるヒラメ筋において筋の萎縮率が有意に高く, オートファゴソームが蛍光顕微鏡及び電子顕微鏡解析で増加していた。また, WB解析でLC3-IIが増加, オートファジーによる分解の指標であり, オートファジーの基質の一つであるp62の発現レベルが有意に低下した。オートファジー抑制剤として働くmTORC1の上流であるAktと下流であるp70S6Kのリン酸化が低下した。

【結論】 以上の結果より, パールカンはAkt/mTORC1シグナル経路の制御を介してオートファジーを抑制していると考えられた。オートファジーの阻害が, 運動筋であるヒラメ筋の萎縮を防ぐ可能性が示唆された。

P-127-1

先天性ミオトニアの包括的分析と創始者効果

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大勝病院
○迫田俊一1, 袁 軍輝1, 吉村明子1, 樋口雄二郎1, 岡本裕嗣1, 有村由美子1, 有村公良2, 高嶋 博1

【目的】 先天性ミオトニアはnon-dystrophic myotoniaの代表的疾患であり, 欧米を中心に200を超える遺伝子変異が報告されている。我々は2000年から遺伝子解析を始め, これまでに27家系の遺伝子変異を同定した。この27家系を包括的に分析して本邦における先天性ミオトニアの特徴を明らかにする。【方法】 国内18施設から依頼された先天性ミオトニアの遺伝子解析を2012年にサンガー法から次世代シークエンサー-MiSeqに変更して, CLCN1遺伝子とSCN4A遺伝子の全エクソンを調べた。また, 過去にサンガー法で調べた症例も全てMiSeqで調べ直した。各症例の臨床情報と遺伝子変異を内外の文献を収集して包括的に分析した。【結果】 CLCN1遺伝子に計15個の変異を認め, 5個が新しい変異であった。これらの変異のうち2個にそれぞれ6症例が集中していたため, ハプロタイプを調べたところ1個に創始者効果を認めた。27家系のうち3家系はSCN4A遺伝子にも変異を認めたが, 臨床症状との程度関与しているかの判断は難しかった。残りの24家系は孤発例が10例, 優性遺伝が13例, 不明1例であった。孤発例10例の内訳は男性遺伝変異が4例, 優性遺伝変異の突然変異が1例, 優性遺伝変異が5例と複雑であった。【結論】 欧米では女性遺伝のベッカー病が多いが, 本邦では優性遺伝のトムセン病が多く, 創始者効果を1個の変異に認めた。また, 孤発例も半数超が優性遺伝変異であった。

P-127-2

Dysferlin遺伝子診断への次世代シークエンサーの活用と日本人の遺伝子変異の特徴

1国立病院機構仙台西多賀病院神経内科, 2東北大学大学院医学系研究科神経内科, 3東北大学大学院医学系研究科遺伝病, 4国立病院機構仙台西多賀病院臨床検査科
○高橋俊明1, 井泉瑠美子2,3, 八木沼智香子4, 加藤昌昭2, 島倉奈緒子2, 鈴木直輝2, 新堀哲也3, 青木洋子3, 谷口さやか1, 大泉英樹1, 田中洋康1, 吉岡 勝1,4, 武田 篤1, 青木正志2

目的

Dysferlin遺伝子の変異は常染色体劣性遺伝形式で三野型遺伝型筋ジストロフィー (MMD) および散在型筋ジストロフィー2型 (LGMD2B) を主要表現型とし, dysferlinopathyという概念も確立した。同遺伝子はエクソンが55からなる大きな遺伝子のためSanger法では遺伝子解析が困難であり, 次世代シークエンサーによる解析を試みた。

方法

インフォームドコンセントを得た後に, ゲノムDNAからのdysferlin遺伝子の全エクソンを近傍のイントロンを含めPCRした。Single strand conformation polymorphism (SSCP) 法でスクリーニングし, Sanger法にて直接塩基配列決定した。変異の見つからなかった症例58人と新規の症例12人を次世代シークエンサーでターゲットシーケンシングし, 見出した変異をSanger法で確認した。スタックアップの出現する変異以外は正常100%塩基に存在しないことを確認した。

結果

SSCP法でスクリーニング診断が確定しなかった症例中人と新規の10人に変異を見出した。次世代シークエンサーで陽性のもももあった。これらも含め157家系に62種類の變異を見出した。82家系が単一変異, 66家系が複合ヘテロ変異であった。9家系の発症者は17例しか変異を見出せなかった。変異は遺伝子全体に広く分布し, 16種類のナンセンス変異, 16種類のフレームシフトをきたす微小欠失や挿入, 29種類のミスセンス変異, 10種類のミスセンス変異部位の変異であった。c.2997G>T (p.W999C) 変異がアルル単位で24.2%, c.1568C>G (p.T522I) 変異が10.5%, c.4997delC変異が7.8%, c.3373delC変異が6.2%と日本人に多い変異であった。c.2907C>T変異はLGMD2Bに多く見られた。一変異c.3373delC変異はLGMD2Bには1人しか認めなかった。

結論

次世代シークエンサーはdysferlin遺伝子検査に有用である。陽陰性や劣力およびコストの面も考慮する必要がある。今後も次世代シークエンサーを含めた他方法を合わせた同遺伝子変異検出法の検討を行いたい。

P-127-3

次世代シークエンサーを用いた成人ミトコンドリア病の解析

1鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学, 2鹿児島大学医学部 保健学心理学療法学 神経内科
○岡本裕嗣1, 吉村明子1, 袁 軍輝1, 平松 有1, 石原 聡1, 田邊 肇1, 樋口雄二郎1, 樋口昭大1, 樋口逸郎2, 高嶋 博1

【目的】 次世代シークエンサー (NGS) を用いて, ミトコンドリア病が疑われた症例における, mitochondrial DNA (mtDNA) deletionの頻度を明らかにする。さらにmtDNAに異常を認めなかった症例に対して, ミトコンドリア病関連核遺伝子について探索する。また病態メカニズムが未だ不明の Mitochondrial myopathy with episodic hyper-creatinemia (MIMECK) も同様にmtDNA欠失の頻度と核遺伝子との関連を評価した。

【方法】 1992年から2014年, 臨床的にミトコンドリア病と診断され, 筋病理でミトコンドリア異常を確認した53例についてNGSを用いて解析した。欠失の頻度により, 5-30%の低頻度群と30%以上の高頻度群として抽出した。Exome-sequencingは, MIMECKを中心に検索した。方法として, 過去の報告をもとに, ミオパシー/横紋筋融解に関連遺伝子40個のfirst panelを調べ, 陰性についてミトコンドリア関連遺伝子127個のsecond panelを調べた。抽出された変異は, Polyphen, SIFTなど複数のソフトを用いて病的意義について検討した。

【結果】 mtDNA欠失は検出の感度をあげるにより, 約45%にmtDNAの欠失が同定された。そのうち79%は低頻度欠失群であった。核遺伝子の検討ではfirst panelでRRM2B, DGUOK, SUCLG1, CPT2などが検出されたが, RRM2Bが唯一原因遺伝子であると考えられた。Second panelでも8個の遺伝子が候補として導出されたが, 病的遺伝子と同定されるまでにはいかなかった。MIMECKに共通にみられる核遺伝子異常は同定されなかった。

【結論】 低頻度のmtDNA 欠失は従来の方法では欠失がないとされていたものである。ミトコンドリア病におけるmtDNA欠失の影響については, 今後検討を要す。Exome sequencingではRRM2Bに変異を認めた。またMIMECKがmtDNAに伴う疾患であることを確認した。確定診断に至らなかった変異の中には, 病的意義が疑われる変異もあり, さらなる症例の蓄積を要す。

P-127-4

次世代シークエンサーを用いた遺伝性筋疾患の遺伝子解析

1国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部, 2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 臨床開発部
○三橋里美1,2, 西野一三1,2

(目的) 臨床的に遺伝性筋疾患が疑われ, 診断を目的に筋生検を受けた症例について, 筋疾患遺伝子パネルを用いた, 次世代シークエンサー-IonPGM™による変異検索の有用性を検討する。

(方法) 臨床症状および筋病理学的所見より, 筋ジストロフィー (MD), 先天性ミオパシーおよび先天性筋無力症 (CMPCMS), 代謝性ミオパシー (MM), 筋原線維性ミオパシーおよびrimmed vacuoleを特徴とするミオパシー (MFMRV) の4種類にわけ, 原因となる既知の遺伝子について, IonTorrent™用のプライマー設計ソフトウェア Ion AmpliSeq™ Designerを用いて, IonAmpliSeq™カスタムプライマーを設計した。IonAmpliSeq™ library kit™によって, ライブラリを作成し, Ion Chef™を使用してテンプレート増幅と, 半導体チップ318Chipへのローディングを行った。Ion PGM™によりシークエンシング解析を行った。Callされたバリエーションは, ANNOVARによってannotationを行い, エクソン・イントロン領域において, 同義変異を含まない, データベース上でアリール頻度が0.01未満のバリエーションを抽出した(使用データベース:1000genome, ESP6500, HGVB)。

(結果) MD, CMPCMS, MM, MFMRVいずれのパネルにおいても, 95%以上のカバー率でプライマーをデザインすることが可能であり, 平均98%の領域でX20以上の良好なシークエンスが得られた。DYSF, LAMA2, POMT2, NEB, RYR1, PYGM, TTNなど多くの遺伝子に, 原因と考えられる遺伝子変異を同定することが可能であった。IonPGM™によって同定された変異は, ほほ全てサンガーシークエンサーでも確認することが可能であった。

(結論) 従来の筋病理診断に加えて, IonPGM™筋疾患遺伝子パネルを用いて, 遺伝性筋疾患の遺伝子解析を効率的に行うことが可能である。

22日(金) ポスター (日本語)

P-128-1

## 脾機能低下あるいは機能的無脾症を背景に細菌性髄膜炎を発生した3例

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属柏病院 神経内科, <sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属柏病院 感染制御部, <sup>3</sup>埼玉県済生会栗橋病院 神経内科  
 ○山崎幹大<sup>1</sup>, 加藤哲朗<sup>2</sup>, 村上善勇<sup>3</sup>, 谷口 洋<sup>1</sup>

## 【目的・方法】

脾機能が低下している症例では肺炎球菌やインフルエンザ菌b型(Hib)などにより重症感染症に陥ることが知られている。それぞれ異なる原因による脾機能低下を背景として細菌性髄膜炎を発生した3例を経験したので報告する。

## 【結果】

症例1: 64歳女性。61歳時に胃癌に対して胃全摘および脾摘を施行した。その後、化学療法中に、発熱、水様性下痢、軽度の意識障害、項部硬直を認め、髄液培養にてインフルエンザ菌が検出された。抗菌薬、副腎皮質ステロイドの点滴投与により上記症状は改善したが、左感音性難聴と両下肢筋力低下が残存した。

症例2: 40歳男性。半年前に大動脈解離から脾梗塞を罹患した既往がある。意識消失し失禁しているところを発見され、緊急入院となった。発熱、項部硬直およびケルニッ徴候陽性、左瞳孔散大、左眼瞼下垂、左眼は全方向で眼球運動制限を認めた。髄液培養は陰性だが、血液培養で肺炎球菌が検出された。腹部CTでは脾臓が著明に萎縮しており、末梢血塗抹標本で脾機能低下を反映するHowell-Jolly小体を赤血球に認めた。抗菌薬、副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンの点滴投与により後遺症なく退院した。

症例3: 45歳男性。33歳時に細菌性髄膜炎の既往がある。発熱、意識障害で救急受診し、髄液培養で肺炎球菌が検出された。抗菌薬、副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンの点滴投与で発熱、意識障害は軽快したが、両側の高度難聴が残存した。細菌性髄膜炎の再発であることから精査したところ、腹部CTで内臓逆位を伴わない脾欠損を認め先天性単独型無脾症が考えられた。Howell-Jolly小体は陰性。3例とも肺炎球菌ワクチンおよびHibワクチンの接種歴はなかった。

## 【結論】

外傷、悪性腫瘍、血液疾患などで脾摘した場合は、肺炎球菌ワクチンの予防接種が推奨されている。脾梗塞や先天性無脾症でも髄膜炎をはじめとする重症感染症のリスクがあると考えられ、注意を要する。

P-128-2

## 脾臓摘出後数十年経過して発症した細菌性髄膜炎の2症例

青梅市立総合病院 神経内科

○佐野百合子, 西季依子, 田尾 修, 高橋眞冬

【目的】厚生労働省によれば平成16年度から4年間で、特発性血小板減少性紫斑病の患者総数は約2万人であり、新たに毎年約3000人が罹患すると考えられている。脾摘前に肺炎球菌ワクチンを接種することが励行されるが、中には未接種で数十年経過したのちに肺炎球菌などの髄膜炎に罹患する患者もいる。今回当院で過去1年間に経験した、脾摘後の髄膜炎罹患患者2症例につき検討する。

【方法】2013年12月より2014年12月までに髄膜炎で入院し、かつITPで脾摘した患者2名の髄液・血液検査、画像評価を行った。

【結果】症例1は30代女性、症例2は60代女性で各々29年前、34年前に脾臓摘出を行った。両者は看護師、介護職であり髄膜炎発症前に感冒症状のある高齢者と接触した。症例1は発熱、頭痛、項部硬直を認め、髄液細胞数は3900/μl、髄液糖17mg/dl、多核球74%であった。症例2は境界型糖尿病の既往があり、発熱、悪寒戦慄、項部硬直、意識障害を認め、髄液細胞数は60/μl、髄液糖59mg/dl、多核球43%で、DICも認められた。両症例とも血清CRPは高度上昇を認めた。症例1は前医加療後に当院搬送となり培養検査は陰性であったが、症例2と共にCTRX、VCM、ABPCで加療を開始した。症例2からは血清型23A型肺炎球菌が検出された。症例2はDIC加療後、critical illness polyneuropathyを呈し、リハビリ転院した。両症例ともその後自力歩行可能となった。

【考察】両症例とも肺炎球菌ワクチン未接種で医療職に従事していた。脾臓は特異的免疫応答、オプソニン産生を行っており、overwhelming postsplenectomy infection (脾臓摘出後重症感染症)に陥りショックやDICの状態となると致死率は50%以上である。このため予防的肺炎球菌ワクチン接種が勧められる。

【結論】患者のみならず、家族を含む周囲へのワクチン接種啓蒙や体系立てた医療システムが望ましい。

P-128-3

## 当科における成人細菌性髄膜炎の臨床的背景と予後因子の検討

石川県立中央病院 神経内科

○林 幸司, 松本泰子, 山口和由

【目的】当科で経験した細菌性髄膜炎症例について背景疾患や予後因子などを後方視的に検討し明らかにする。【方法】2006年1月～2014年3月に当科で細菌性髄膜炎と診断した症例について、基礎疾患、起炎菌、ステロイド使用や血液・髄液所見などの予後因子を検討した。【結果】全24例(男性12例、女性12例、平均52.2歳(24～80歳))について検討した。基礎疾患は糖尿病5例、髄液漏3例、副鼻腔炎・乳突蜂巣炎3例、副鼻腔骨欠損2例、脾臓摘出後2例、歯科感染症2例、ステロイド内服1例であった。培養陽性例は17例で、起炎菌は64歳以下:S.pneumoniae 6例、Listeria 2例、S.agalactiae 1例、MSSA 1例、65歳以上:S.pneumoniae 3例、MSSA 2例、Listeria 1例、Clostridium 1例であった。易感染者はListeria 3例(糖尿病2例、PSL内服中)、S.pneumoniae 3例(脾摘後2例、糖尿病)、MSSA 2例(糖尿病2例)であった。死亡3例、後遺症残存3例、治癒18例あった。再発例は2例あり、いずれも副鼻腔骨欠損であった。予後因子の検討では、ステロイドは有意に死亡率を低減し(p=0.04)、死亡例ではCRPが有意に高く(p=0.02)、血小板が有意に低かった(p=0.03)、白血球数・髄液所見に有意差はなかった。後遺症残存率は治療前に比し入院期間が有意に長かった(p=0.01)が、発症から治療開始までの期間は予後に関係がなかった。【考察】年齢別起炎菌は概ね既報告と一致したが、65歳以下でも易感染者はListeria、MSSAを認めた。脾摘後2例はS.pneumoniaeが起炎菌であったため、脾摘後はワクチンが重要と思われる。死亡の予後因子はステロイド、血小板、CRPと相関があったが、死亡例が少数のため今後検討が必要と考えられた。【結論】血小板、CRPは予後因子となり、ステロイドは死亡率を低減する。脾摘後患者は肺炎球菌ワクチンが必要である。易感染者はListeria、ブドウ球菌を考慮しABPC、VCMの併用が必要である。再発例は副鼻腔骨欠損も念頭に置くべきである。

P-128-4

## 副鼻腔炎関連頭蓋内感染症でみられた稀な合併症

JAとりで総合医療センター

○小林 禪, 赤座実穂, 板谷早希子, 上田泰弘, 岸川正大, 中村裕之, 太田浄文, 富満弘之, 新谷周三

【目的】副鼻腔炎関連頭蓋内感染症でみられた稀な合併症(気脳症、内頸動脈瘤)を報告する。【方法】2例の患者の臨床経過、画像所見を検討した。【結果】症例1は10歳代の男性。頭痛で発症し、発症3日後の頭部CTで左上顎洞、左篩骨洞、左前頭洞に軟部影を、前頭蓋窩にair densityの陰影を認めた。骨折線は明らかではなかった。発症4日後に入院し、髄液細胞増多を認め、副鼻腔炎関連頭蓋内感染症および気脳症と診断した。抗菌薬およびデキサメサゾンを投与するとともに、左上顎洞篩骨洞前頭洞根治術を施行した。発症5日後のMRIでは頭蓋内硬膜下膿瘍が明らかになった。発症7日後に開頭ドレナージ術を施行し、その後の経過は良好であった。血液培養ではPeptostreptococcus micros, 副鼻腔膿からPeptostreptococcus micros, Streptococcus intermedius/milleri, 硬膜下膿瘍からStreptococcus intermedius/milleri, 嫌気性グラム陰性桿菌(菌種不明)が検出された。症例2は60歳代の女性。頭痛と食欲低下で発症し、発症9日後に入院し、髄液検査にて肺炎球菌性髄膜炎と診断した。同時に、頭部MRIおよび鼻内視鏡より急性蝶形骨洞炎が判明した。保存的治療(抗菌薬およびデキサメサゾンの投与)により髄膜炎は軽快したが、発症19日後に右動眼・外転神経麻痺が出現し、CTアンギオグラフィーにより右海綿静脈洞部内頸動脈瘤を確認した。転院し、コイル塞栓術が施行され、瘤破裂には至らなかった。【結論】気脳症は副鼻腔炎の炎症の頭蓋内進展のサインになりうること(症例1)、蝶形骨洞炎関連髄膜炎では内頸動脈瘤を合併しうること(症例2)を報告した。

P-128-5

## 肺炎球菌性髄膜炎における集学的治療の必要性

<sup>1</sup>京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科, <sup>2</sup>京都第一赤十字病院 救急科○山田丈弘<sup>1,2</sup>, 今井啓輔<sup>1</sup>, 濱中正嗣<sup>1</sup>, 山崎英一<sup>1</sup>, 傳 和真<sup>1</sup>, 山本敦史<sup>1</sup>, 中村拓真<sup>1</sup>, 池田栄人<sup>2</sup>

【目的】細菌性髄膜炎では適切な治療を行っても、未だに死亡例や後遺症を残す例がみられる。なかでも起炎菌が肺炎球菌であることは予後不良因子の一つであり、しばしば集中治療室(ICU)での呼吸、循環管理を要する。当施設での肺炎球菌性髄膜炎における集学的治療の必要性を明らかにする。

【方法】2011年4月から2014年10月に当科で入院治療した細菌性髄膜炎連続例のうち、髄液から肺炎球菌が検出されたものを対象とした。患者背景、臨床像、抗菌薬による治療、ICUへの入室期間、集学的治療の内容、合併症、転帰を後方視的に検討した。

【結果】細菌性髄膜炎24例中、対象は7例(29%)であった。年齢中央値は66歳(54-88歳)。男性3例、転院例は4例。慢性消耗性疾患を有するものが4例、他臓器の感染症の併存が6例あった。初診時、意識障害はGCS中央値10(4-14)、項部硬直を全例に、全身性痙攣を2例にみとめた。髄液検査所見は初圧220mmH<sub>2</sub>O(140-350)、細胞数165/mm<sup>3</sup>(36-32137)、タンパク709mg/dl(496-1267)、糖1mg/dl(0-2)、であった。発症から初回の抗菌薬投与までは23時間(4-131)、24時間以内に治療を開始できたものは4例であった。全例でガイドラインに準拠した抗菌薬を選択しており、6例でステロイドを併用していた。5例がICUに入室しており、期間は7日(6-20)、人工呼吸管理4例、カテコラミンによる循環管理2例、腎代替療法1例、DIC治療5例であった。合併症は急性腎障害4例、脳梗塞5例、視力障害1例、感音性難聴1例にみられた。転帰としては、後遺症なく退院したものが2例、難聴を残したものが1例、植物状態で転院したものが2例、死亡例2例あった。入院期間は47日(7-116)であった。

【結論】肺炎球菌性髄膜炎はより予後の不良な疾患であるが、後遺症なく救命できる例もある。発症早期の診断と適切な抗菌薬による治療のみでなく、多数がICUでの集学的治療を要する。

P-129-1

## 髄膜炎患者の在院日数に影響する因子の検討

東邦大学医療センター大橋病院 神経内科

○今村友美, 紺野晋吾, 小林茉莉, 佐々木美幸, 布施彰久, 萩原 渉, 井上雅史, 北園久雄, 村田真由美, 杉本英樹, 藤岡俊樹

【背景】髄膜炎は年齢を問わず発症し、生産年齢層の罹患による傷病休暇や療養休暇は社会的損失となる。重症例では確実な治療、軽症例では早期退院が望まれるが、髄膜炎患者の入院期間に影響する因子の報告は少ない。

【目的】髄膜炎患者における在院日数に影響する因子を検討する。

【対象・方法】過去2年6ヶ月の期間に当科で入院治療を受けた髄膜炎患者35人(男性20例、女性15例、平均年齢40.4±15.2歳)。診療録をもとに入院時所見、検査結果、治療内容について検討した。

【結果】髄膜炎の分類は細菌性5例、無菌性17例、結核性1例、不詳2例。在院日数の中央値11.0日を基準に短期群(n=19)と長期群(n=16)に分けた。2群間の比較で専門医診察時の体温(37.8±0.95 vs. 38.9±1.1℃, p=0.003)、Kernig's sign陽性率(10% vs. 50%, p=0.03)、jolt accentuation of the headache (JAH)陽性率(37% vs. 75%, p=0.02)、抗生剤と利尿剤の使用(32% vs. 81%, p=0.01, 37% vs. 75%, p=0.02)に差があった。多変量ロジスティック解析では長期入院に対して体温(℃)(Odd: 6.5, 95%CI: 1.2-35, p=0.02)、JAH陽性率(Odd: 22.2, 95%CI: 1.2-300, p=0.04)利尿剤の使用(Odd: 14.5, 95%CI: 1.2-174, p=0.04)が有意な因子であった。

【考察】起炎菌によらず、発熱の程度が高く、入院当初から利尿薬で髄液圧亢進の是正が必要な例では在院日数が長期であった。またJAHは髄膜炎の診断だけでなく改善までの期間を予測できる可能性がある。

P-129-2

## 当科における髄膜炎29例の検討

東京通信病院 神経内科

○日出山拓人, 内尾直裕, 前川理沙, 椎尾 康

【目的】髄膜炎は、common diseaseであるが、様々な原因により生じ、適切な対応をしないと重大な後遺症を残し、生命に関わる疾患である。当科で経験した髄膜炎29例の特徴を明らかにする。【方法】当科において2012年11月から2014年11月までの2年間(総入院 327±15.6人/年 (mean±SD, 以下同))で髄膜炎刺激症状、髄液異常或いは画像上から髄膜炎と診断された29例の特徴を年齢、性別、臨床徴候、採血・髄液検査結果、画像診断などから検討した。【結果】男女比は、18:11と男性に多く、年齢は51.5±16.3歳、死亡例は無く、古典的三徴候のうち、全て揃った症例は28%であった。原因が判明したのは41.4%であり、水痘帯状疱疹ウイルス4例、風疹ウイルス2例、他は単純ヘルペスウイルス、HIV、リステリア、神経梅毒、大腸菌、薬剤性、自己免疫性疾患などであった。発症から入院までは9.8±13日、入院期間は31.3±25.8日であった。24.1%が10月に発症し、既往歴は糖尿病が28%と最も多かった。髄液検査では細胞数増多(245.6±666.6/μl、リンパ球数 106.4±175.5/μl (74.5±31.7%))、タンパク増加(172.2±219.3mg/dl)、β2MG上昇(7.0±6.2 mg/dl)、糖程度低下(64.7±31 mg/d (髄液糖/血糖比 0.49±0.14) Na(147.8±2.3 mg/dl)、Cl(122.2±7.4 mg/dl)であった。採血では白血球増多(7879±3059/μl)、CRP上昇(2.2±3.7 mg/dl)を認めた。造影頭脳MRIで髄膜炎増強効果は41.4%に見られた。無菌性髄膜炎のうち、原因不明群(15例)と判明群(12例)間では、後者はリンパ球優位の細胞増多が顕著であり(66.1±34.3% vs 89.9±14.4%(Mann-Whitney U検定 p<0.05))、糖尿病合併、髄膜炎増強効果例が少ないという傾向があった。【結論】髄膜炎は、原因に対する特異的な治療が予後に大きく影響し、迅速な診断が重要である。しかし、無菌性髄膜炎は、入院時の検査からは予後予測が困難で原因が判明しないことも少なくなく、慎重な経過観察が必要である。

P-129-3

## 当院および関連施設における結核性髄膜炎28例の検討

<sup>1</sup>日本大学医学部附属病院板橋病院 内科系神経内科学、<sup>2</sup>川口市立医療センター神経内科、<sup>3</sup>川口市立医療センター脳神経外科  
○秋本高義<sup>1</sup>、石川晴美<sup>1</sup>、森田昭彦<sup>1</sup>、原 誠<sup>1</sup>、齋藤磨理<sup>1</sup>、高橋恵子<sup>1</sup>、南 正之<sup>1</sup>、荒木俊彦<sup>2</sup>、三木健司<sup>2</sup>、古市 眞<sup>3</sup>、亀井 聡<sup>3</sup>

【目的】結核性髄膜炎(TBM)は活動性結核の約1%に合併し、その死亡率は11-16%とされている。本邦での結核性髄膜炎についての多数例の報告はない。今回、我々は当院および関連施設での成人28例のTBMについて検討した。【方法】1981年~2013年の自施設TBM 24例(21~76歳、男女=11:13)と2009年~2011年の関連施設TBM 4例(24~75歳、男女=3:1)について後方視的に検討を行った。①結核菌が中枢神経系から証明されたもの(髄液培養陽性、single PCR陽性、nested PCR陽性、病理解剖所見)、②臨床・脳脊髄液・画像・中枢神経外結核の所見からMaraisらの診断クライテリアを満たしたものをTBMとした。入院時重症度をstage I:意識清明、神経学的所見なし、stage II:GCS10-14もしくは局所神経症状を有するもの、stage III:GCS<10もしくは多発神経症状を有するものに分類した。退院時のmodified Rankin Scale (mRS)により良好群をmRS 0-3、不良群をmRS 4-6として予後不良要因についてMann-WhitneyのU検定を行った。【結果】全例で後天性免疫不全症候群の合併はなかった。慢性消耗性疾患合併例は36%(10/28例)であった。死亡率は18%(5/28例)、粟粒結核の合併は25%(7/28例)に認められた。予後不良群では来院時の重症度が高く(p=0.001)、初期治療開始までの期間が長く(p=0.014)、経過中に水頭症を合併した(p=0.000)。【結論】TBMは初診時に確定診断を行うことは困難である一方、受診までの時間が長いほど重症度が高く、重症度が高い症例や、水頭症合併例では予後不良であると報告されており我々も同様の結果であった。臨床・脳脊髄液・画像所見などからTBMを疑った場合には早期に治療を開始することが望ましい。

P-129-4

## 当院における結核性髄膜炎症例の検討

公立陶生病院 神経内科

○鈴木健悟、足立謙一、間所佑太、小栗卓也、加藤秀紀、湯浅浩之、三竹重久

【目的】結核性髄膜炎の診断において、各種抗酸菌検査の感度は高くなく、早期診断に難渋することがある。当院において結核性髄膜炎と診断し治療が行われた症例につき、診断の根拠と臨床的特徴を検討した。【方法】2008年11月~2014年10月までに当院で結核性髄膜炎と診断された9例を対象とした。【結果】診断根拠として肺結核合併例は5例、髄液の抗酸菌培養陽性例は1例、抗酸菌塗抹陽性例およびPCR陽性例は0例であった。インターフェロン-γ遊離試験陽性例は3例であった。髄液中ADA値上昇(≥8.0IU/l)のみられた症例は8例で、このうち診断の手がかりが本所見のみであった症例は3例であった。これら3例のうち抗結核薬投与が臨床的に有効であった症例は2例であった。【結論】結核性髄膜炎の診断において髄液中ADA値の上昇が手がかりになることがある。

P-130-1

## 当院における成人MERS9例の検討

トヨタ記念病院

○岩田麻衣、今井和憲、守吉秀行、小倉 礼、中井紀嘉、西田 卓、伊藤泰広、安田武司

【目的】頭部MRI拡散強調画像(DWI)にて、脳梁膨大部に可逆性に高信号を呈する脳炎/脳症はmid encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion: MERSと呼ばれている。小児に比べ成人例は稀とされるが、その頻度および臨床像の詳細は不明である。当院で経験した成人MERS9症例について検討する。【方法】2004年1月~2014年11月の11年間に当院に入院した髄膜炎/髄膜炎183例のうちMRIが撮像可能であった連続154症例を後ろ向きに検討した。脳梁膨大部のDWI高信号領域は形状からround, triangle, extendedの3型に分類した。【結果】MERSは9例(男性7例、女性2例)、全体の5.8%であった。通常髄膜炎/髄膜炎(nonM群)の年齢に比し、MERS(M群)では若年の傾向があった(M群、nonM群:24.4歳、41歳)。一方、遷延性意識障害(2例)、難治性吃逆(1例)、SIADH(1例)、Elsberg症候群(1例)を呈する例もあった。脳梁膨大部のDWI高信号領域の形状はround 6例、triangle 2例、extended 1例だった。全例とも後遺症なく回復したが、起病原因の多くは不明であった。髄液検査の結果は、細胞数(M群、nonM群:636/μl,1279/μl)、蛋白(M群、nonM群:120mg/dlvs131mg/dl)で、M群がnonM群に比し上昇は軽度であった。膨大部の局在的特異的な症候は認められなかった。4例に一過性の低ナトリウム血症を認めたが、有意差は得られなかった(M群、nonM群:135mEq/l,136mEq/l)。【考察】成人MERSは稀ではない。基本的には予後良好な疾患群だが、意識障害や膀胱障害などの症候を合併する点が特異的であった。

P-130-2

## ツツガムシ病の臨床像一稀に病初期から髄膜炎や意識障害を呈する一

長岡赤十字病院 神経内科

○藤田信也、今野卓哉、笠原 壮、梅田能生、梅田麻衣子、小宅陸郎

【目的】ツツガムシ病は、すべての都道府県で年間約400人発生している。ツツガムシの幼虫に刺された後、約1-2週間後に発熱や頭痛で発症する。病原体の*Tsutsugamushi*は偏性細胞内寄生細菌で、血管内皮細胞やマクロファージ内で増殖し、全身諸臓器に微小血管炎を起こす。重症化すると髄膜炎や播種性血管内凝固症候群(DIC)をおこし、多臓器不全に陥り致死的となる。発熱・刺し口・皮疹が3徴で、野外活動の間診から特徴的な刺し口を発見すれば診断は容易であるが、ツツガムシ病を疑わなければ診断が遅れる。ツツガムシ病を見逃さないために、その臨床像を検討する。【方法】2000年以降に当院に入院し、血清学的にツツガムシ病と診断した22例について、入院時の臨床症状・検査値と転帰を検討した。【結果】発症は、5月と11月に多く7割を占めた。CRPは全例で陽性。3徴候のひとつである紅斑性の皮疹は、15例(77.5%)に見られ、肝機能障害が21例(95.5%)、血小板減少(12万/μl以下)が15例(68.2%)に見られた。これら3つの所見のうち2つを認めたものが86%であった。初診医がツツガムシ病を疑った例は7例(32%)で、平均入院日数は、15.2日であった。死亡例が1例、DICを合併した症例が3例、多臓器不全をきたした症例が2例あった。髄膜炎で発症して神経内科に入院した症例が1例、卵巣腫瘍の術後に発熱と意識障害をきたして神経内科にコンサルトされて診断された症例が1例あった。【結論】発熱と頭痛で発症することが多いが、初期から髄膜炎や意識障害を呈することは少ない。秋・春(積雪のある地方)の発症で、野外活動歴があり、血球増加が少ないわりにCRP上昇が強く、肝機能障害と血小板減少がある場合は、ツツガムシ病を疑って刺し口をくまなく探すことが重要である。

P-130-3

## 脳膿瘍の自験2症例の臨床的検討

福井県済生会病院 神経内科

○榎本崇一、山手康司、神澤朋子

【目的】脳膿瘍は、画像診断および抗菌薬の向上により死亡率は大幅に改善したが種々の程度の後遺症を残す疾患である。自験例の臨床的特徴や経過を検討し治療の有効性を検討する。【方法】2014年1月から2014年11月までに当院で治療を行った脳膿瘍(術後感染症を除く)の患者を対象とした。【結果】(症例1)50歳代男性。X5日より右手の麻痺を自覚。徐々に中枢部に拡大し、X日当院紹介。発熱なく、右上肢の単麻痺を認め、頭部MRIで左前頭葉皮髄境界に腫瘍を認めた。髄液検査では細胞数・蛋白正常、IgG index 0.72であった。メロペナム(MEPM)とバンコマイシン(VCM)で治療開始するも、麻痺は進行し膿瘍は増大した。内科的治療の効果は乏しいと判断し、X+6日穿刺排膿術を施行。培養で*Eikenella corrodens*を検出し、口腔内からの移行が疑われた。X+57日に抗菌薬を終了し、X+68日リハビリテーション目的に転院した。歩行可能だが入院時よりも高度な右上肢麻痺が後遺した。(症例2)70歳代女性。Y-1日より左上肢の麻痺を自覚し、Y日当院初診。発熱なく、左不全片麻痺を認め、頭部MRIで右放射線冠に腫瘍を認めた。入院後、発熱、髄膜炎刺激徴候が出現し、髄液検査では多核球優位の細胞数増多、蛋白上昇を認め、IgG indexは0.64であった。MEPMおよびVCMで治療を開始するも、麻痺は進行し膿瘍は増大して脳室突破し脳室炎を併発した。内科的治療の効果は乏しいと判断し、Y+10日穿刺排膿術を施行。検鏡では連鎖球菌が疑われたが、培養は陰性であった。抗菌薬をY+57日まで継続する方針とし、Y+55日リハビリテーション目的に転院した。左不全片麻痺は入院時よりも悪化した状態で後遺し、画像上は脳室炎を来たした周囲の脳萎縮を認めた。【結論】内科的治療に反応が乏しく症状が悪化していく場合、後遺症の軽減を図るために、外科的治療を速やかに検討した方がよいのではないかと考える。

P-130-4

## 頭蓋内膿瘍を合併した細菌性髄膜炎3例の臨床的検討

済生会福岡総合病院神経内科

○森慎一郎, 吉村 基, 林 史恵, 中垣英明, 川尻真和, 山田 猛

【目的】細菌性髄膜炎は重篤な神経疾患でしばしば予後不良であり、局所神経徴候を認める場合には頭蓋内膿瘍の合併を考慮する必要がある。頭蓋内膿瘍を合併した細菌性髄膜炎の診断・治療について検討した。

【方法】当院で2012年4月～2014年12月に入院治療した細菌性髄膜炎7例のうち、硬膜下膿瘍あるいは脳膿瘍を合併した成人3症例の臨床像を調べた。

【結果】症例1は63歳男性。硬口蓋に膿瘍・潰瘍がみられ、軽度の左半側空間無視を認めた。髄液検査にて細胞数191/ $\mu$ l(多核球80%)、糖41mg/dl、細菌培養陰性。頭部MRIで右頭頂葉に脳膿瘍と硬膜下膿瘍を認めた。穿頭ドレナージ術施行し、S constellatus/milleriが分離された。ABPC 2g $\times$ 6/日を22日間、LVFX 0.5g/日を13日間投与し、髄膜炎と硬膜下膿瘍は改善した。症例2は40歳女性。右中耳炎の加療中であつた。入院時項部硬直を認めた。髄液検査にて細胞数598/ $\mu$ l(多核球88.2%)、糖48mg/dl、髄液培養よりS pneumoniaeが分離された。入院時の頭部MRIでは異常所見はなかったが、7日目頃より左上肢の一過性麻痺が出現し、頭部MRIで右前頭・頭頂葉に硬膜下膿瘍を認めた。中耳炎に関しては排膿を行い、ABPC 2g $\times$ 6/日を22日間、LVFX 0.5g/日投与を継続し、改善した。症例3は28歳男性。左膿瘍の治療を中断していた。髄液検査で細胞数1424/ $\mu$ l(多核球54%)、糖28mg/dl、細菌培養陰性。頭部MRIで左前頭葉皮質下に脳膿瘍、右側脳室に脳室上炎の所見を認めた。CTで左下胸部に膿瘍を認め、ドレナージ術施行し、排液からS intermedium/milleriが検出された。MEPM 2g $\times$ 3/日とVCM 1g $\times$ 3/日を13日間、ABPC/SBT 3g $\times$ 4/日投与し、髄膜炎と膿瘍は改善した。

【結論】頭蓋内膿瘍の診断には造影MRI検査が有用であった。硬膜下膿瘍合併例は頭蓋内の細菌感染に続発し、脳膿瘍合併例は膿瘍に続発していた。いずれも連鎖球菌属が起炎菌として疑われた。抗生剤治療と外科的処置により予後は良好であった。

P-130-5

## 脳膿瘍症例の予後関連因子の検討

東京医科歯科大学医学部付属病院

○天野永一朗, 三條伸夫, 小野大介, 石橋 哲, 横田隆徳

【目的】脳膿瘍症例において、生存例と非生存例の患者背景、臨床経過、各種検査所見を比較解析し、予後関連因子を明らかにする。【方法】2006年4月から2014年12月までに当院当科で入院加療した脳膿瘍患者8例の患者背景、入院後初回の検査所見、臨床経過を、生存群および非生存群の2群間で後ろ向きに検討した。【結果】症例は全8例(男性3、女性5)で、生存群の1例以外は原発性マクログロブリン血症やサルコイドーシスなどの全身性の基礎疾患を有していた。平均発症年齢は生存群55.6歳、非生存群73.3歳であった。起因菌は生存群でNocardia例、結核菌1例、不明3例に対し非生存群ではMRSE1例、Fusobacterium1例、不明1例であった。統計学的有意差は認めなかったが、各種検査の生存群と非生存群の平均値は、それぞれ脳MRI病巣数が7.2と1.6、髄液初圧が14.3と22.0(cmH<sub>2</sub>O)、髄液細胞数が2605と2260、髄液蛋白が156.4と337.0(mg/dl)、IgG indexが0.87と1.15、髄液糖/血糖比が0.52と0.19、血清CRP値が1.01と8.75(mg/dl)であった。生存群は入院時意識障害を全例認めなかったのに対し、死亡群では2例で認めた(GCS 9と11)。臨床所見と経過の比較では、髄膜刺激症状が2/5例と2/3例、脳神経障害合併率が2/5例と2/3例であった。入院から治療開始までの期間が3.6と1.7日、ステロイド使用例が2/5例と2/3例、グリセロール使用例が3/5例と0/3例であった。【結論】脳膿瘍では起因菌の同定や薬剤感受性の評価が難しかった。非生存群では入院時の髄液蛋白値、髄液初圧、血清CRP値が高く、髄液糖/血糖比は低く、症状も重症となる傾向があり、そのような症例においては治療早期より強力な抗菌薬を選択すべきであると考えられる。

P-131-1

## プリオン病患者に対する胃瘻造設

1愛知医科大学 加齢医学研究所 神経病理部門, 2小山田記念温泉病院 神経内科

○岩崎 靖<sup>1</sup>, 森 恵子<sup>2</sup>, 伊藤益美<sup>2</sup>, 赤木明生<sup>1</sup>, 三室マヤ<sup>1</sup>, 吉田眞理<sup>1</sup>

【目的】プリオン病患者が経口摂取困難に至った場合、本邦では経管栄養が施行される症例が多いが、胃瘻よりも経鼻経管栄養が選択される症例が多い。そこで、プリオン病患者に対する胃瘻造設について、経鼻経管栄養との比較も含めて自験例を用いて検討した。【対象と方法】当院で入院加療したプリオン病患者で、胃瘻造設を施行した症例について、患者背景、臨床所見や胃瘻造設に至った経過と予後等について後ろ向きに検討した。【結果】プリオン病患者は17例の入院があり(孤発性CJD 12例、GSS 1例、遺伝性CJD 4例)、無動性無言状態に至ってからは全例で経管栄養が施行された。胃瘻造設を施行した症例は3例で(17.6%)、いずれもV180I変異を伴う遺伝性CJDであった。3例とも胃瘻造設に伴うトラブルや合併症はなく、経管栄養施行に伴う合併症や胃瘻導入後の肺炎の発症はなかった。症例1は78歳時に意識障害で発症し、発症3ヶ月後に胃瘻造設を施行し、全経過33ヶ月で呼吸不全のため死亡した。症例2は76歳時に行動異常で発症し、発症38ヶ月後に胃瘻造設を施行した。症例3は69歳時に言語障害で発症し、発症14ヶ月後に胃瘻造設を施行した。症例2と3はそれぞれ発症54ヶ月後、発症26ヶ月後も安定した状態で経管栄養を継続している。1例目の胃瘻造設で使用した内視鏡をプリオン病患者専用とし、2例目、3例目は同一の内視鏡を使用した。使用した内視鏡の洗浄は手洗い洗浄後に、通常の洗浄法で対応した。【結論】V180I CJDは比較的緩徐な進行を呈し、長期経過例が多いことも、家族が胃瘻造設を希望した理由として考えられた。経鼻経管栄養と比較して、胃瘻は肺炎や点滴を要する合併症の頻度が少ない傾向があった。プリオン病患者に対する胃瘻造設の施行に当たっては感染対策と家族への十分な説明が重要であるが、対症療法の選択肢として考慮してもよいと考えられた。

P-131-2

## V180I変異遺伝性Creutzfeldt-Jakob病の病理学的、生化学的特徴解析の解析

1東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科), 2横須賀共済病院 神経内科, 3東北大学大学院医学系研究科病態神経学, 4金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科), 5国立精神・神経医療研究センター病院

○古川迪子<sup>1,2</sup>, 三條伸夫<sup>1</sup>, 日詰正樹<sup>1</sup>, 小林篤史<sup>3</sup>, 北本哲之<sup>3</sup>, 山田正仁<sup>4</sup>, 水澤英洋<sup>5</sup>, 横田隆徳<sup>1</sup>

【目的】V180I変異遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の脳における免疫染色性の低下、異常プリオン蛋白(PrP<sup>Sc</sup>)の検出率の低下の原因を明らかにする。

【方法】プリオン蛋白遺伝子検査でコドン180のバリンからイソロイシンへの変異を認めるプリオン病患者7例の剖検脳ホモジュネートと8例の脳切片を解析対象とした。V180I症例と孤発性CJD、および他の遺伝性CJD症例の剖検脳のホモジュネートをプロテイナーゼKで処理したものと、N-グリコサセ処理したものを電気泳動後に膜に転写し、プリオン蛋白109-112にエビトープをもつ3F4抗体、及び215-219にエビトープをもつカルボキシル基(C)端抗体で標識した。脳切片はHE染色、及び上記2種類の抗体を用いて免疫染色を行い、各脳葉ごとに染色性やPrP<sup>Sc</sup>の分布パターンを解析した。

【結果】HE染色では海綿状変化の融合性が強く、脳回毎に変性の程度が異なり、免疫染色では3F4抗体の染色性が強い傾向を認めた。海馬でシナス型のPrP沈着の検出率が高く、一部にブランク様の空泡周囲型沈着も認めた。ウェスタン・ブロットではPrP<sup>Sc</sup>は全例で確認されたが3F4抗体に対する免疫反応性が低下しており、diglycosylated型のバンドは認識されなかった。C端抗体ではC端断片である11-12kDaのmonoglycosylated型(PrP11-12)の反応性が、孤発性CJDや他の遺伝性CJDと比較して非常に強く、泳動距離はタイプ2よりわずかに短い傾向が認められた。

【結論】V180I変異を有する異常プリオン蛋白は、異常化による免疫反応性の低下、複数の脳沈着パターン、断片化の促進、糖鎖修飾の制限などの生化学的特徴を有することが判明した。これらが、免疫反応性の低下や髄液中の検出率低下の原因である可能性が示唆された。

P-131-3

Creutzfeldt-Jakob病では発症4ヶ月より $\alpha$ B-Crystallin陽性神経細胞が出現する

1愛知医科大学 加齢医学研究所, 2金沢大学大学院 医学系研究科 脳医学専攻 脳病態医学講座 脳老化・神経病態学

○赤木明生<sup>1,2</sup>, 三室マヤ<sup>1</sup>, 岩崎 靖<sup>1</sup>, 吉田眞理<sup>1</sup>

【目的】

Creutzfeldt-Jakob病(CJD)では末期には高度の神経細胞脱落が生じるが、その時間的経過は明確ではない。 $\alpha$ B-Crystallinはsmall heat shock proteinの1つであり、種々の神経疾患で発現の上昇が知られている。CJDではbaldoned neuronやreactive astrocyteに $\alpha$ B-Crystallinが発現していることが報告されており、神経細胞脱落が生じる過程で発現する蛋白の一つであると考えられている。我々は、CJD9例で $\alpha$ B-Crystallinの発現を時間的、空間的に検討し、CJDの神経細胞脱落の経過を考察した。

【方法】

症例は当研究所で病理学的検討を行ったCJD9例(男4例、女5例、60歳-82歳)と対照1例(女、56歳、死因は突然死)の計10例である。CJDは、全症例で遺伝子検査と病理診断を行い、MM1と確定診断されている。また、全症例で老人性変化は軽度である。CJDの罹病期間はそれぞれ1、2、3、4、5、6、12、24ヶ月であり、各症例で $\alpha$ B-Crystallinの発現の時間的観察を行った。そして、罹病期間5ヶ月の症例で $\alpha$ B-Crystallinの発現の空間的観察を行った。

【結果】対照例では神経細胞に $\alpha$ B-Crystallinの発現はみられなかった。時間的観察では、罹病期間が3ヶ月以下では神経細胞に $\alpha$ B-Crystallinの発現はみられなかった。しかし、4ヶ月で内体細胞層に、5ヶ月で外体細胞層の神経細胞にもそれぞれ $\alpha$ B-Crystallin陽性神経細胞の出現を認めた。12ヶ月、24ヶ月では高度の神経細胞脱落を認めるが、内体細胞層の残存神経細胞には $\alpha$ B-Crystallin陽性細胞を認めた。空間的観察では皮質神経細胞以外の神経細胞には $\alpha$ B-Crystallinの発現は認められなかった。

【結論】CJDでは発症4ヶ月より $\alpha$ B-Crystallin陽性神経細胞が内体細胞層に出現する。内体細胞層は皮質下核へ線維を投射する大脳皮質の出力層であり、発症4ヶ月から同層に $\alpha$ B-Crystallin陽性神経細胞が出現することは、同時期から出現するCJDの第2期発症と関連する可能性が考えられる。

P-131-4

## MM2皮質型孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床診断基準案の作成

1金沢大学病院 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), 3自治医科大学公衆衛生, 4東北大学大学院プリオン蛋白研究部門, 5東京都健康長寿医療センター研究科老年病理学研究チーム・神経病理学, 6長崎大学医薬学総合研究センター, 7徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野, 8国立精神・神経医療研究センター

○浜口 毅<sup>1</sup>, 坂井健二<sup>1</sup>, 野崎一郎<sup>1</sup>, 篠原もえ子<sup>1</sup>, 三條伸夫<sup>2</sup>, 中村好一<sup>3</sup>, 北本哲之<sup>4</sup>, 村山繁雄<sup>5</sup>, 佐藤克也<sup>6</sup>, 原田雅史<sup>7</sup>, 水澤英洋<sup>8</sup>, 山田正仁<sup>1</sup>

【目的】WHOの孤発性Creutzfeldt-Jakob病(sCJD)診断基準(1998)では診断が困難な、MM2皮質型sCJDの臨床診断基準案を作成する。

【方法】CJDサーベイランス委員会に登録された、プリオン蛋白遺伝子や脳の異常プリオン蛋白のタイプ、脳病理所見によって病型まで確定され、臨床症状と頭部画像所見が得られた71例のsCJD(うちMM2皮質型5例)と、PrP遺伝子コドン129多型と臨床症状、頭部画像所見が得られたプリオン病否定例402例を対象として検討した。

【結果】5例のMM2皮質型sCJD症例中2例は、死亡するまでWHOのsCJD診断基準(1998)ではsCJDと診断出来ず、残りの3例も、発症後7-22ヶ月と診断までに時間が必要であった。MM2皮質型sCJDのサーベイランス委員会診断基準(進行性認知症、頭部MRI拡散強調画像で皮質にのみ高信号、PrP遺伝子変異がなく、コドン129多型がMM)では、MM2皮質型は5例とも診断可能(感度100%)で、MM2皮質型否定例468例中77例がMM2皮質型と診断された(特異度83.5%)。サーベイランス委員会診断基準に、「発症6ヶ月後の時点で、1. ミオクロス、2. 錐体路/錐体外路症候、3. 視覚異常/小脳症候、4. 無動無言、の4項目中2項目以上の症候を認めない」を加えたところ、MM2皮質型の診断感度は100%(4/4例)で、特異度は98.2%であった。

【結論】以下のMM2皮質型sCJDの診断基準案を提案する。1)突然発症でなく、進行性の認知症、2)PrP遺伝子に変異を認めず、コドン129多型がMM、3)頭部MRI拡散強調画像にて、大脳皮質にのみ高信号を認め、4)発症6ヶ月後の時点で、1. ミオクロス、2. 錐体路/錐体外路症候、3. 視覚異常/小脳症候、4. 無動無言、の4項目中2項目以上の症候を認めない。

P-132-1

副鼻腔アスペルギルス症による眼窩先端症候群の検討

安城更生病院 神経内科
○横井克典, 安藤哲朗, 川上 治, 杉浦 真, 加藤博子, 加藤康康, 都築雨佳, 原田陽平

【目的】

眼窩先端症候群は眼窩先端部を經由するII, III, IV, V1, VI神経が障害される症候群である。アスペルギルスが原因の場合、予後不良な転機を辿ることが多い。診断・治療に難渋する例が多く、自験例をもとに文献的考察を含めて検討する。

【方法】

自施設で経験した眼窩先端症候群のうち副鼻腔アスペルギルス症が原因の3症例について検討した。

【結果】

1例目は73歳男性。既往に糖尿病。複視で発症。第24病日に眼窩先端症候群の診断で入院。髄液、採血で培養、アスペルギルス抗原、β-Dグルカン以下真菌検査とする陰性。第28病日にステロイドパルス施行も改善なく、眼窩先端部病変の増大を認め、2回の副鼻腔生検でアスペルギルス陽性確認。その後AMPHB使用も改善乏しく脳膿瘍へ進展。VRCZへ切り替えたが、発症から6か月で死亡。
2例目は83歳男性。既往に糖尿病。左眼の視力低下、頭痛で発症。発症2か月目の頭部MRIで診断。真菌検査陰性。副鼻腔生検陰性。VRCZ使用も症状改善認めず。4か月目にステロイドパルス施行も増悪。真菌検査の陽性確認。10か月目に紹介。MRIで膿瘍確認し入院。VRCZに加えてAMPHB開始。入院後11病日に膿瘍ドレナージ施行も18日目で増悪確認。AMPHB中止。Caspofungin開始も発症から16か月で死亡。
3例目は51歳女性。主訴は複視。左眼痛。既往にANCA関連血管炎。慢性腎不全。維持透析。内服はPSL2mg。第1病日に左眼痛。第2病日に左眼が強い緊急入院。頭部MRIで左蝶形窩洞内に腫瘍を認め、真菌検査陰性も第2病日に副鼻腔生検でアスペルギルス確定。第13病日よりAMPHB、第17病日よりVRCZの経口内服へ変更で症候は軽快し第42病日に退院。上記3症例で検討した。

【結論】

眼窩先端症候群は予後不良の疾患であり早期診断が重要である。免疫抑制状態の患者においては積極的に生検を繰り返すことが重要と考えられる。治療についてはVRCZが第一選択だが、効果不十分な場合の治療の検討が必要である。

P-132-2

マウスサイトメガロウイルス胎盤内感染モデルを用いた大脳発達障害機構の解析

1浜松医科大学病棟 第一内科, 2浜松医科大学 再生感染病理学講座, 3浜松医科大学 分子イメージング先端研究センター
○坂尾万幾子1,2, 武内智康1, 細井泰志1, 寺田達弘1,3, 小西高志1, 河野 智1, 河崎秀陽2, 岩下寿秀2, 宮嶋裕明1, 小杉伊三夫2

【目的】 胎脳期における異常な炎症・免疫反応が神経発達障害を生ずる要因として注目されている。昨年度、マウスサイトメガロウイルス(MCMV)胎盤内感染モデルを確立し、胎の限局した部分に生じたウイルス感染が、感染局所のみならず、広範囲に、異常なマクロファージ/ミクログリア反応を誘発し、大脳原基に影響を与える可能性を報告した。今回は、この実験モデルを用い、神経幹・前駆細胞(NSPC)や大脳皮質形成への影響を実証し、その機構を解析した。

【方法】 麻酔下で妊娠13.5日C57BL/6マウス胎盤内に、MCMV-Smith株またはMCMV-GFPを1μl(10^6PFU)、対照は不活化ウイルスを接種し、1, 3, 5日後に胎盤・胎児を採取し、免疫組織学的解析, RT-PCR, FACS, マイクロアレイ解析を行った。

【結果】 ①免疫組織学的解析により、MCMV感染胎では、非感染部を含む大脳皮質上層の広範囲でプロモドキシウリジン(BrdU)標識神経細胞数の減少を認め、大脳皮質II, III層のマーカーであるPOU-homeodomain transcription factor(Pou3f2)の発現低下をみとめた。②RT-PCRにより、MCMV感染大脳全体及びFACSにて採取したCD133+ Cd45-CD146-Ter119細胞では、NSPCの維持, 分化に関する遺伝子(Hes1, PAX6, SOX2, Oct4, Pou3f2等)に変動をみとめた。③マイクロアレイにより、MCMV感染胎及びMock感染胎間で、発現量の比がfold change>2, p<0.05である53遺伝子を同定し、主には免疫反応に関係したものであった。

【結論】 胎生期胎へのMCMV感染は、NSPCへの感染による直接的作用のみならず、間接的作用により、NSPCの維持, 分化, 大脳皮質形成へ広範な影響を与えることを示した。

P-132-3

髄液JCV-PCR陰性で脳生検で確定診断した進行性多巣性白質脳症2症例の検討

1信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, 2国立感染症研究所 感染病理部, 3国立感染症研究所 ウイルス第一部
○池田淳司1, 松嶋 聡1, 小平 農1, 石井 亘1, 関島良樹1, 高橋健太2, 長谷川秀樹2, 中道一生3, 西條政幸3, 池田修一1

【目的】 進行性多巣性白質脳症(PML)の診断において、PCR法を用いた髄液中のJCVウイルス(JCV)DNA遺伝子検査は有用な検査の1つである。しかし、髄液JCVが陰性であってもPMLの可能性は否定できず、脳生検でPMLと確定診断される症例も存在する。今回我々は当科で経験した症例を通して、PMLの診断における脳生検の必要性を検討した。

【方法】 当科に入院しPMLと診断された患者のうち、髄液検査でJCV陰性であったが脳生検で確定診断に至った患者2名について、その診断と治療の経過を診療録から後方視的に検討した。

【結果】 症例1:7歳時にKostmann型先天性好中球減少症と診断された。19歳時に四肢の舞踏病様不随意運動を認め、頭部MRIで小脳萎縮を認めた。22歳時に突然左不全片麻痺が出現。頭部CTで右大脳半球を中心に広範な白質病変を認め、髄液JCVは陰性であったが脳生検でPMLと診断した。メフロキンの投与が開始されたが白質病変は拡大し、PML発症から約6ヵ月後に死亡した。症例2:27歳時に全身性エリテマトーデスと診断された。32歳時にループス腎炎に対しエンドキサソバルス療法が施行された後、突然右片麻痺と失語が出現。頭部MRIで散在性の大脳白質病変を認めた。髄液JCVは2回検索されたがいずれも陰性。脳生検でPMLと診断された。メフロキンとミルタザピンで治療し、右片麻痺と失語は改善した。

【結論】 PMLの診断において髄液JCV検査の特異度は約99%と高いものの、感度は約80%に止まりPMLの診断除外には適さない。PMLは未だ確立された治療法がない疾患であるが、HAART療法、メフロキン、ミルタザピンなどの薬剤の有効性を示す報告もあり、診断の遅れは致命的となる。PMLが疑われる場合には、まず髄液JCV遺伝子検査を実施すべきであるが、髄液JCVが陰性であった場合には脳生検を積極的に検討することが重要である。

P-132-4

急激に高度のびまん性脳浮腫を呈した急性脳症の臨床病理学的検討

1岐阜大学医学部附属病院神経内科・老年内科, 2新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学分野
○竹腰 顕1, 林 祐一1, 柿田明美2, 清家尚彦2, 瀬川 一1, 安西将大1, 吉倉延亮1, 原田斉子1, 香村彰宏1, 木村暁夫1, 犬塚 貴1

【目的】 感冒様症状出現後に急激に発症し、高度のびまん性脳浮腫を呈した急性脳症自験例2例について報告する。【方法】 症例1:20歳代女性。感冒様症状を認め、翌日朝に高度の意識障害(JCS III-300)、左上下肢間代性痙攣、呼吸不全を認めた。インフルエンザ陰性、髄液は正常で、血清IL-6の上昇(435pg/mL)、頭部MRIで高度のびまん性脳浮腫を認めたが、MRAでは血管が正常に描出された。右前頭葉から脳生検施行し、小出血と血漿成分の漏出、有線維維のfragmentation, perineuronal space開大、血管外脳実質にprealbumin漏出を認め、急性の壊死性、浮腫性病変を認めた。一方で血管内血栓やウイルス感染を示唆する所見は明らかではなかった。低体温療法、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法、ICPモニター下低浮腫薬の投与を行った。2週間後には脳浮腫は改善し、人工呼吸器から離脱、立位歩行が可能まで改善した。症例2:40歳代女性。1週間前より発熱があった。入院日夕方、高度の意識障害(JCS III-300)が急激に出現し搬送された。インフルエンザは陰性で、全ての脳幹反射は消失し、自発呼吸も微弱だった。頭部MRIにて高度のびまん性脳浮腫、MRAでは血管の描出不良を認めた。人工呼吸器管理、ステロイドパルス療法、抗浮腫薬投与を行ったが改善せず、入院26日目に死亡した。【結果】 症例1, 2の共通点として感冒様症状を契機として発症に発症、発症時には高度の意識障害とびまん性脳浮腫を呈していた。症例1では病理所見から急性の壊死性、浮腫性病変が確認され、炎症性サイトカインの過剰な産生との関連が疑われた。【結論】 このように感冒様症状後に急激なびまん性脳浮腫を呈する急性脳症の一群が存在し免疫療法が有効と考えた。

P-133-1

頭部MRIを施行した感染性心内膜炎患者22例における臨床的特徴の検討

名古屋医療センター 神経内科
○神原健二, 平野聡子, 若林由佳, 渡部真志, 高谷美和, 林 直毅, 原田祐三子, 久保あゆ香, 小林 麗, 岡田 久, 奥田 聡

【目的】 感染性心内膜炎(IE)患者では、約20-40%で全身性塞栓症をきたし、その60-70%を占める中枢神経系塞栓症は死亡率が高いとされる。本研究はIE患者における脳病変の臨床的特徴を検討することを目的とした。

【方法】 2009年7月~2014年11月に、当院にて臨床的にIEと診断された35例中、入院中MRIを施行した22例を対象とした。脳病変の有無で脳病変陽性群・脳病変陰性群に、脳病変陽性群を神経学的所見の有無でさらに有症候群・無症候群に分け、臨床的特徴を後方視的に検討した。

【結果】 平均年齢は60.9歳、男性12例であった。脳病変陽性群は11例(50%)、脳病変陰性群は11例(50%)であった。脳病変陽性群のうち、有症候群は7例で、無症候群は4例(36.3%)であった。脳病変は脳梗塞10例(7.3)、脳出血4例(3.1)、くも膜下出血4例(3.1)、脳膿瘍3例(2.1)、脳動脈瘤3例(2.1)を認めた(有症候群:無症候群)。脳動脈瘤のうち1例は、治療経過中に瘤が消滅した。T2\*強調画像が撮像された有症候群4例中3例、無症候群1例で、脳内出血とくも膜下出血の合併を認めた。髄膜炎は有症候群で2例、脳病変陰性群で1例認められた。疣贅は脳病変陽性群で10例(90.9%)、脳病変陰性群で7例(63.6%)に認めた。自宅退院は有症候群で1例(14.2%)のみであったが、無症候群は4例(100%)、脳病変陰性群は7例(63.6%)であった。死亡例はなかった。

【結論】 IE患者の半数にMRI上の脳病変を認め、その36.3%は無症候性であった。無症候の脳内出血、くも膜下出血合併も存在した。IE患者では無症候性脳病変を有している可能性が高く、病態の評価に一律にT2\*強調画像を含めたMRI撮影が必要であると考えられる。また、中枢神経系塞栓症を生じた例の自宅復帰は少なかったが、死亡例はなかった。

P-133-2

破傷風の急性期抗痙攣コントロールに対する筋電図検査の有用性

栃木県済生会宇都宮病院 神経内科
○大島壯生, 富保和宏, 松崎圭一, 今井 明

【目的】 破傷風は神経救急疾患であり集中治療管理が必要となる事が多い。その際の痙攣コントロールを如何に適切に行うかが課題である。筋電図所見を急性期痙攣治療の指標として活用し、適切な集中管理をし得た症例を報告する。【方法】 当院にて2007年4月から2014年3月までの期間で破傷風と診断し、集中治療室による入院加療を実施した6名のうち、入院後自発放電を咬筋・体幹筋/四肢筋を確認し、抗痙攣薬の量/抗痙攣薬の種類に筋電図を活用した5名を解析の対象とした。筋電図所見として針筋電図による安静時自発放電の有無、局在の確認、定性的頻度評価を行った。Mg大量治療時には上肢F波と下肢H波の情報を追加して適切なMgの投与量を決定するための判断情報とした。【結果】 男性2名、女性3名で、年齢35歳-78歳。治療はテタノブリン・ベンジシリンG・ジアゼパムを共通の初期治療とした。内服・静注のジアゼパム投与にて自発放電がコントロール困難な症例4名は気管内挿管/人工呼吸器管理のもとミタゾラム持続静注で自発放電が抑制されるまで増量コントロールした。ミタゾラムの持続にても自発放電がコントロール困難と判断された2例についてはMg大量療法の併用もしくは単独投与にてコントロールを実施した。高Mg血症による不整脈、心停止を回避するため、Mgの持続投与量はH波が消失する最小投与量とした。全ての症例において、急性期加療を適切に管理する事が可能であった。リハビリテーション中に大動脈瘤破裂で死亡された1症例を除いて、2-3ヶ月の入院期間の後、4名は自定/自宅退院となった。【結論】 集学的な治療を要する重症破傷風において、診断確定のみならず、適切な抗痙攣薬の選択、投与量の決定、副作用回避に筋電図情報を活用する事が肝要であり、急性期痙攣コントロールにおける神経内科医の果たす役割は大きいと考える。

22日(金)
ポスター
(日本語)

P-133-3

## 本邦発症の進行性多巣性白質脳症に関する疫学調査と塩酸メフロキンの効果に関する検討

<sup>1</sup>都立駒込病院 脳神経内科, <sup>2</sup>初石病院 神経内科, <sup>3</sup>国立感染症研究所, <sup>4</sup>東京医科歯科大学大学院脳神経病態学, <sup>5</sup>佐賀中部病院 神経内科, <sup>6</sup>金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学, <sup>7</sup>国立精神・神経医療研究センター病院  
○三浦義治<sup>1</sup>, 岸田修二<sup>2</sup>, 中道一生<sup>3</sup>, 西條政幸<sup>3</sup>, 三條伸夫<sup>4</sup>, 雪竹基弘<sup>5</sup>, 浜口 毅<sup>6</sup>, 水澤英洋<sup>7</sup>, 山田正仁<sup>6</sup>

【目的】最近の本邦におけるPML発症者の疫学調査を行ってその特徴を明らかにし、さらに塩酸メフロキンの有効性について検討する【方法】2010年6月以降に国立感染症研究所への髄液中JCVPCR検査依頼書をもとに、PML情報センターに寄せられた症例相談情報に加えてPML患者情報を収集した。【結果】51例の本邦発症のPML症例情報と17例のメフロキン使用症例情報が収集された。51例の本邦発症PML症例の内訳は男性26例、女性25例で平均年齢58.7歳であった。臨床症状は認知機能障害(23例, 45.1%), 構音障害(19例, 37.3%), 片麻痺(17例, 33.3%)が多かった。脳病変は43例(84.3%)で大脳白質病変, 14例(27.5%)が小脳病変, 11例(21.6%)が脳幹病変であり, 41例(80.4%)で両側左右対称性病変であった。大脳萎縮は14例(27.5%), ガドリニウム増強効果を示したものは4例(7.8%)であった。髄液蛋白上昇が23例(45.1%), 細胞数増加が8例(15.7%)であった。基礎疾患としては悪性腫瘍/血液疾患が21例(41.2%), 膠原病/自己免疫疾患が16例(31.4%), HIV感染症が11例(21.6%)であった。発症誘発剤としてはプレドニゾロン使用22例, ビンクリスチン13例, シクロフォスファミド11例, ドキソルビシン7例, リツキサン7例であった。塩酸メフロキン使用症例は17例で, 7例では臨床症状の改善を認めた。【結論】最近の本邦におけるPML発症者は, 基礎疾患は非HIVが増加してきている。臨床症状では認知機能障害と構音障害が目立ち, 脳画像では一部で大脳萎縮があり, また髄液異常の頻度が増えている。また一部のPML症例では塩酸メフロキンが有効である可能性が示唆された。

P-133-4

## 磁化率強調画像はヘルペス脳炎の診断及び非ヘルペス性辺縁系脳炎との鑑別に有用か？

<sup>1</sup>柳川リハビリテーション病院 神経内科, <sup>2</sup>柳川リハビリテーション病院 脳神経外科, <sup>3</sup>柳川リハビリテーション病院 内科, <sup>4</sup>福岡山王病院 放射線診断科  
○小池文彦<sup>1</sup>, 光武里織<sup>1</sup>, 村岡範裕<sup>2</sup>, 迫 香織<sup>3</sup>, 宇都宮英綱<sup>4</sup>

【目的】MRIによる磁化率強調画像は微小脳出血の検出に優れていることが報告されている。今回我々は、組織学的に出血と壊死を起こしてることが特徴的なヘルペス脳炎で、磁化率強調画像を用いた微小脳出血の有無を調べると共に、非ヘルペス性辺縁系脳炎との鑑別に役立つか検討した。【方法】回復期の加療目的で入院してきた2例のヘルペス脳炎患者と奇形腫関連や抗NMDA抗体陽性例を含む非ヘルペス性辺縁系脳炎患者8例を対象とした。前者は78歳男性と71歳女性。後者は年齢36.6±15.0歳(19~65歳)。男2人・女6人。撮像には1.5T MRI装置(GE社SIGNA HD)を用い、頭部のルーチン撮像に加えphase-sensitive MR imaging(PSI法)による磁化率強調画像を撮像した。ただし非ヘルペス性辺縁系脳炎の2例のみは磁化率変化に鋭敏とされるT2\*強調画像(T2\*WI)を行った。撮像は発症後5.4±5.4ヶ月(2~18ヶ月)に行った。尚、両群間の検定にはFisherの直接確率計算法を用いた。【結果】ヘルペス脳炎2例中2例に、FLAIR像で高信号域の異常が見られる一部に一致してPSI法にて比較的粗大な低信号域を認めた。尚、この2例は急性期に施行した頭部CTにて出血性病変を認めない。非ヘルペス性辺縁系脳炎では8例中1例に点在する低信号域を認めたのみであったが、両群間で有意差には至らなかった。【結論】CTで検出できなかった微小脳出血を検出しており、ヘルペス脳炎の診断にはphase-sensitive MR imaging(PSI法)などの磁化率強調画像は有用であり、回復期・慢性期に撮像しても役立つと考えられた。また少数例のためか有意にはいかなかったが、ヘルペス脳炎と非ヘルペス性辺縁系脳炎の鑑別に磁化率強調画像が役に立つのではないかと印象は残った。今後症例数を増やし、また急性期での撮像を増やしていく必要があると思われる。

P-133-5

## ヘルペス脳炎と初回脳波所見の臨床的相関

倉敷中央病院 神経内科  
○藤井大樹, 森 仁, 進藤克郎

## Introduction

Herpes simplex encephalitis (HSE) is a severe life threatening disease. Although acyclovir has significantly improved the outcome, mortality rate and risk of neurological sequela remain high. Quick diagnosis and treatment are inevitable. HSE shows various types of electroencephalogram (EEG) findings, but the relationship between EEG findings and prognosis is obscure.

## Methods

We retrospectively identified HSE patients admitted in our hospital between December 2004 and September 2014. We assessed clinical courses, modified Rankin scale at discharge, initial EEG findings, brain imagings, and cerebrospinal fluid (CSF) findings. EEG findings were classified into four categories as follows, 1) burst suppression, 2) bilateral periodic lateralized epileptiform discharges (bPLEDs), 3) PLEDs, and 4) intermittent slow waves (IS).

## Results

9 patients were enrolled. 5 were men, and mean age was 53.7 years old. 4 patients were diagnosed by positive CSF HSV PCR, and 5 by rising titer of CSF HSV antibody. All patients showed abnormalities on brain MRI. One patient showed burst suppression, and mRS at discharge was 5. 2 showed bPLEDs, and mRS was 4 and 4. 3 showed PLEDs, and mRS was 3, 3, and 1. 3 showed IS, and mRS was 1, 0, and 0.

## Conclusions

Abnormal EEG findings tend to indicate bad outcomes. Initial EEG findings may be an independent prognostic factor of HSE.

P-134-1

## 片頭痛患者の臨床的特徴と領域別QOL阻害の検討

<sup>1</sup>帝京大学医学部附属溝口病院神経内科, <sup>2</sup>横浜市立大学医学部神経内科  
○田中麻衣子<sup>1</sup>, 黒川隆史<sup>1</sup>, 藤野公裕<sup>1</sup>, 黒岩義之<sup>1</sup>, 馬場泰尚<sup>1</sup>, 田中章景<sup>2</sup>

【背景】片頭痛患者のQOLは健康人に比べて身体面、心理面、社会的機能などにおいて有意に阻害されていることが知られている。片頭痛患者の臨床的特徴とQOLの関連性を領域ごとに検討する。

【方法】国際頭痛分類第3β版に基づき、前兆のない片頭痛(MO)、もしくは前兆のある片頭痛(MA)と診断した症例を対象とした。薬物乱用性頭痛や躁うつ病などの精神疾患を伴った症例は除外した。片頭痛のタイプ、年齢、性別、罹病期間、アロディニア・光過敏・音過敏の有無、疼痛過敏性のある有無、Beck Depression Inventory (BDI)、Headache Impact Test (HIT-6)と36-Item Short-Form Health Survey version 2 (SF-36v2)のPhysical Component Summary (PCS)、Mental Component Summary (MCS)、下位尺度としてBodily Pain (BP)、Social Functioning (SF)との関連性を検討した。疼痛過敏性は線維筋痛症(FM)圧痛スコアで評価し、健康人のスコア+2SD以上を疼痛過敏性ありとした。統計学的解析にMann-Whitney検定、Spearmanの相関係数を用い、P<0.05を統計学的に有意とした。

【結果】対象は男性14人、女性27人、38.6±13.2歳、MO34人、MA7人であった。アロディニア(+群)でPCSが有意に低値であった。光過敏(+群)、音過敏(+群)でBPが有意に低値であった。音過敏(+群)でSFが有意に低値であった。HIT-6とPCS、BP、SFは有意に逆相関した。

【考察】アロディニア、光過敏、音過敏などの中枢感作を伴う片頭痛ではQOLがより強く障害されていた。HIT-6はSF-36の領域別スコアと良く逆相関した。

P-134-2

## 診断基準の構造から考察した片頭痛の簡易診断法

東京医科大学茨城医療センター 神経内科  
○高木健治, 小林映仁, 野島 逸, 菱田良平, 山崎 薫

【目的】国際頭痛分類の片頭痛の診断基準は頭痛専門医には慣れ親しんだものであるが、一般医や患者には必ずしも簡単なものとは言えない。今回国際頭痛分類における片頭痛と緊張型頭痛の診断基準の論理的特徴から片頭痛の診断基準のC、D項目の8項目(片側性、拍動性、運動増悪、頭痛強度中等度から重度、悪心、嘔吐、光過敏、音過敏)を並立させて、そのうち4項目以上該当した場合片頭痛と診断する簡易診断法について検討した。【対象・方法】2007年4月から2007年12月まで頭痛外来に来院した頭痛患者101名(男性30名、女性71名、平均年齢43.9歳)のうち、疑い例を含む片頭痛と緊張型頭痛を対象としこの簡易診断法でどの程度正確に診断が可能かを後ろ向きに検証した。ただし、A、B、Eの項目については的確に診断されていると仮定した。【結果】ICHD 3-βに基づいた正確な診断では前兆のない片頭痛44名、前兆のある片頭痛2名、前兆のある片頭痛疑い8名、前兆のない片頭痛疑い1名、緊張型頭痛14名であった。緊張型頭痛14例は全例とも簡易診断法で正しく診断された。片頭痛と片頭痛疑い例の55例のうち7例が緊張型頭痛と誤って診断された。この簡易診断法での片頭痛診断の特異度は100%、感度は87%であった。【考察】片頭痛ではさまざまなスクリーニング検査が用いられているが、8項目並立で該当項目を数える方法は診断基準に沿った方法であり、合理的な方法と考えられ、かつ、正確に診断基準を当てはめて診断するより簡便で、一般医や患者にも解りやすい、偽陰性となった片頭痛症例の該当項目数は全例で3であり、3となったケースに注意を払えば、更に診断的精度は向上すると考えられた。【結論】ICHD 3-βにおける片頭痛の診断基準のC、D項目の8項目を並立させて、そのうち4項目以上該当した場合片頭痛と診断する簡易診断法は片頭痛診断にとって有効で一般医や患者にも解りやすいのではないかと考えられた。

P-134-3

## 片頭痛患者の光過敏におけるipRGCの関与

<sup>1</sup>獨協医科大学 神経内科, <sup>2</sup>横浜国立大学大学院環境情報学府, <sup>3</sup>横浜国立大学大学院環境情報研究院  
○辰元宗人<sup>1</sup>, 山川昌彦<sup>2</sup>, 岡崎克典<sup>3</sup>, 平田幸一<sup>1</sup>

【目的】錐体、杆体が障害されているが内因性光感受性網膜神経節細胞(ipRGC)は保たれている片頭痛患者に光過敏を行ったところ頭痛発作が誘発されたことより、片頭痛の光過敏にipRGCが関与していることが報告されている。しかし、視覚が正常な片頭痛患者については明らかになっていない。そこで本研究は、視覚が正常な片頭痛患者の光過敏にipRGCが関与しているかを明らかにすることを目的とした。【対象と方法】対象は視覚が正常な片頭痛患者30例。正常対照30例の女性とした。被験者は暗室内で、ipRGCの作用量が異なるブルーライトの4つのLED光源に対する不快グレアを評価した。光源1の錐体作用量をS:100, M:100, L:100, ipRGC作用量を100とした場合、光源2および光源3の錐体作用量はそれぞれS:102, M:99, L:100およびS:101, M:99, L:99とほぼ一定、ipRGC作用量はそれぞれ80, 62に設定した。光源4の錐体作用量はS:185, M:107, L:95と光源1と異なる設定で、ipRGC作用量は光源1の作用量と同水準の102とした。輝度値は7段階に設定し、評価尺度はまぶしさの5段階評価とした。【結果】光源1~4とも片頭痛と正常対照間において、不快グレアの差はみられなかった。片頭痛の光源別では、光源4が光源1より低輝度(1200, 2000, 2300 cd/m<sup>2</sup>)において不快グレアが高かった。また、光源4は光源2より低輝度(2000 cd/m<sup>2</sup>)において不快グレアが高かった。正常対照の光源別では、光源3と4が光源2より低輝度(1200 cd/m<sup>2</sup>)で不快グレアが高かった。【結論】本研究では、視覚が正常な片頭痛患者の光過敏にipRGCの関与を示す結果は得られなかった。

P-134-4

本邦における片頭痛患者の卵円孔開閉の頻度に関する検討

<sup>1</sup>獨協医科大学大学院 神経内科 脳卒中部門, <sup>2</sup>獨協医科大学 超音波センター, <sup>3</sup>獨協医科大学 神経内科  
 ○岩崎晶夫<sup>1</sup>, 竹川英宏<sup>1,2</sup>, 高嶋良太郎<sup>3</sup>, 鈴木綾乃<sup>3</sup>, 鈴木圭輔<sup>3</sup>, 鈴木紫布<sup>3</sup>, 平田幸一<sup>3</sup>

【目的】前兆のある片頭痛では卵円孔開閉 (PFO) の合併が多いと報告されている。その合併頻度は40~50%とされており、一般人口の10~20%程度よりも高率である。しかしながら日本人においての正確な頻度は知られていない。【方法】国際頭痛分類第2版にて片頭痛と診断し、本研究に同意が得られた連続29例を対象とした。PFOおよび肺動静瘻といった右左シャントの診断は、バイオニア社製TC-8080の2MHzの探触子を用い、側頭骨ウィンドウから右中大脳動脈の血流波形を同定し、右肘静脈よりValsalva負荷を行なった後に生理食塩水9mlと空気1mlを攪拌したコントロール剤を注入し行なった。右中大脳動脈で微小栓子シグナルがValsalva負荷解除後すみやかに観察された場合にPFOと診断した。統計は、前兆のある片頭痛 (MWA) 群および前兆のない片頭痛 (MWOA) 群に分類し、患者背景 (年齢、性別、片頭痛家族歴) およびPFOの合併頻度について、カイ二乗検定、Mann-WhitneyのU検定を用い検討した。なお、本検討は当院倫理委員会の承認を得た。【結果】MWA群の年齢の中央値は40歳、女性が100%であり、片頭痛の家族歴は55.6%に認められた。MWOA群の年齢の中央値は37歳で、女性が90.9%、家族歴は72.7%に存在した。それぞれの項目に統計学的有意差はなかった。一方、PFOの合併率は、全体 (29例) では37.9% (11例) であり、MWA群 (18例) が50% (9例)、MWOA群 (11例) が18.2% (2例) と、MWA群でPFOが多い傾向が得られた (p=0.092)。【結論】前兆のある片頭痛では、PFOの併存が多いが、前兆のない片頭痛においても2割程度はPFOを有している。

P-134-5

片頭痛患者における「冷え症」の合併頻度の性差に関する検討

<sup>1</sup>甲南病院 神経内科, <sup>2</sup>愛仁会千船病院 産婦人科, <sup>3</sup>中村記念病院 神経内科, <sup>4</sup>牧田産婦人科医院, <sup>5</sup>立岡神経内科  
 ○横田一郎<sup>1</sup>, 北村重和<sup>1</sup>, 阿部和夫<sup>1</sup>, 小倉 純<sup>1</sup>, 稲垣美恵子<sup>2</sup>, 仁平敦子<sup>3</sup>, 牧田和也<sup>4</sup>, 立岡良久<sup>5</sup>

【目的】我々は、「冷え症」に関するアンケート調査から、女性片頭痛患者の約7割に「冷え症」を合併しており、その比率は対照に比して有意に高いことを報告してきた。一方片頭痛でも「身体が冷え」を感じる者は少なくないと言われているが、その実態についての報告はきわめて少ない。今回我々は、男性片頭痛患者に対して同様の「冷え症」のアンケート調査を施行し、その合併頻度に性差があるか否かを検討したので報告する。【方法】対象は頭痛外来を有する3つの医療機関に通院する12~68歳の男性片頭痛患者 (片頭痛群) 139例 (平均30.3歳) と対照群としての片頭痛以外で通院する13~69歳の男性患者 (非片頭痛群) 105例 (平均40.5歳) である。寺澤捷手が提唱する「冷え症」に関する19症状とその診断基準を取り入れた「冷え症に関するアンケート調査」への記入を依頼した。女性片頭痛患者との比較は、過去の研究で対象とした16~77歳の女性片頭痛患者160例 (平均41.4歳) の結果を用いた。【結果】「自分が「冷え症」だ」と回答した者は、男性片頭痛群の56例 (40.3%)、非片頭痛群の31例 (29.5%) であり、この2群間では有意差を認めた (p<0.05)。『自分が「冷え症」だ」と回答した症例に対して、「冷え症」に関する19症状の中で該当するものを選択してもらい、その結果から各群の症例毎に診断したところ、片頭痛群の33例 (23.7%)、非片頭痛群の18例 (17.1%) が「冷え症」の診断基準を満たした (有意差なし)。過去に検討した女性片頭痛患者では、「自分が「冷え症」だ」と回答した者の割合は77.5%。最終的に「冷え症」の診断基準を満たした者の割合は68.8%であり、いずれも男性片頭痛患者群と比較して、有意に高率であった (p<0.05)。【結論】今回の調査結果から、片頭痛患者における「冷え症」の合併は、女性に優位な現象であることが判明した。

P-135-1

家族性片麻痺性片頭痛におけるSPECT画像の検討

<sup>1</sup>群馬大学大学院 神経内科, <sup>2</sup>国立病院機構水戸医療センター, <sup>3</sup>群馬大学大学院保健学研究所  
 ○牧岡幸樹<sup>1</sup>, 田代裕一<sup>2</sup>, 塚越設貴<sup>1</sup>, 笠原浩生<sup>1</sup>, 山崎恒夫<sup>3</sup>, 池田佳生<sup>1</sup>

【目的】家族性片麻痺性片頭痛 (FHM) は片頭痛に伴い、家系内に同症を有するまれな疾患である。FHMにおいてはCACNA1A遺伝子、ATPIA2遺伝子などの原因遺伝子が同定されているが、その発症機序については不明な点も多い。そこで発作時における<sup>99m</sup>Tc-ECD-SPECT、<sup>123</sup>I-IMZ-SPECTでの変化を観察し、FHM発作の発症機序の解明につなげる。【方法】CACNA1A遺伝子のT666M変異を有する女性例 (母)、男性例 (息子)、原因遺伝子が明らかとなっていない女性例における、発作中と症状改善後において<sup>99m</sup>Tc-ECD-SPECT、<sup>123</sup>I-IMZ-SPECTを施行し評価した。【結果】FHMでは、<sup>99m</sup>Tc-ECD-SPECTを用いた検討で経時的に脳血流が変化する (急性期には過灌漑が生じ発作とともに改善) ことが知られているが、既報同様に出現した麻痺と対側の脳に広範な過灌漑をみとめた。その同時期に施行した<sup>123</sup>I-IMZ-SPECTでは、同部位の集積の低下を認めた。これらの<sup>99m</sup>Tc-ECD-SPECT、<sup>123</sup>I-IMZ-SPECTの変化は、片頭痛消失時には改善していた。【まとめ】<sup>99m</sup>Tc-ECD-SPECTを経時的に観察した報告はあるが、<sup>123</sup>I-IMZ-SPECTを用いた報告はない。<sup>123</sup>I-IMZは脳中枢性ベンゾジアゼピン受容体に結合し、<sup>123</sup>I-IMZ-SPECTの集積像はベンゾジアゼピン受容体の脳内分布を反映していると考えられている。<sup>123</sup>I-IMZ-SPECTにおける一過性の集積の低下は、FHMの発作時に何らかの原因でベンゾジアゼピン受容体の減少、もしくは神経細胞の機能障害に伴ってベンゾジアゼピン受容体のIMZに対する結合能の低下が生じている可能性が示唆された。

P-135-2

片頭痛患者における頭部MRI脳白質病変の部位および年齢分布に関する検討

<sup>1</sup>東海大学八王子病院 神経内科, <sup>2</sup>東海大学医学部 神経内科  
 ○安田高志<sup>1</sup>, 小寺佑佳<sup>1</sup>, 飯嶋一樹<sup>1</sup>, 飯嶋恵理<sup>1</sup>, 徳岡健太郎<sup>1</sup>, 大熊壮尚<sup>1</sup>, 野川 茂<sup>1</sup>, 北川泰久<sup>1</sup>, 瀧澤俊也<sup>2</sup>

目的: 片頭痛患者では若年者であっても頭部MRIにおいてしばしば白質病変をきたし、従来の報告では特に後方循環を中心とし、稀に脳梗塞を合併することが知られている。今回われわれは片頭痛患者での白質病変の頻度と好発部位について検討し、また動脈硬化リスクとの関連についても検討した。対象および方法: 対象は2002年3月から2013年12月までに当院に受診した45歳までの片頭痛患者で頭部MRIを撮影し、かつ高血圧、高脂血症、高尿酸血症などの動脈硬化リスクの有無を精査した208例 (男性53例、女性155、平均年齢33±8.4歳) である。前兆のある片頭痛は74例、ない片頭痛は134例であった。白質病変の評価はFazekas分類 (側脳室周囲PVH、深部白質DWMH) を用い、前方循環と後方循環に分け年齢別に検討した。結果: 片頭痛患者のうち明らかな症候性脳梗塞は認めなかった。白質病変を有する片頭痛患者は78例で全体の37.5%であり、25歳以降で増加が認められた。前兆の有無に関しては有する群は24/78 (31%)、有さない群で50/80 (38%) 有意差は認めなかった。Fazekas分類gradingはPVHは前方0.06、後方0.17、DWMHは前方0.33、後方0.09で、白質病変は前方循環では深部白質に多く、後方循環では側脳室周囲に多い傾向がみられた。白質病変を認めた症例と白質病変を認めない症例の比較検討では、年齢が上がるにつれて白質病変を有する群が増えてきたが、高血圧・糖尿病・高脂血症などの頻度に有意差は認められず、片頭痛に起因する白質病変と考えられた。結語: 片頭痛を有する患者では、他の動脈硬化リスクの有無にかかわらず若年より白質病変を合併しやすく、片頭痛の病態が関与しているものと思われた。

P-135-3

前兆ある片頭痛患者における脳梗塞の検討

<sup>1</sup>太田記念病院 神経内科, <sup>2</sup>埼玉医科大学国際医療センター, <sup>3</sup>埼玉精神神経センター  
 ○門前達哉<sup>1</sup>, 蛭谷征弘<sup>1</sup>, 白吉孝匡<sup>1</sup>, 林 健<sup>2</sup>, 坂井文彦<sup>3</sup>

【目的】前兆ある片頭痛患者に発症した脳梗塞の病態につき検討する。【方法】2014年4月から10月の間に、前兆ある片頭痛患者が前兆様の視野異常や片頭痛様の頭痛の最中に脳梗塞をきたしたと考えられる3症例に対して、血液検査にて凝固異常等を、頭部MRI/MRA/MRV検査にて血管狭窄、静脈血栓を含めた血管異常等を、脳超音波検査にてPFOの有無を確認し、その結果について検討した。【結果】症例1: 29歳女性。高校生より視覚前兆ある片頭痛。経口避妊薬の過去1年間使用なし。喫煙10本/日。拍動性頭痛出現。1時間後より構音障害、左半身脱力出現。頭部MRI検査では、右DWI異常所見なく、被殻から放射冠にかけてT2WIhighを認めた。翌日同部位にDWIhighを認めた。ヘパリン持続点滴にて、3日後より症状改善傾向、8日後、後遺症なく退院。MRVでは信号不均一はみられるが閉塞するような静脈洞血栓なし。症例2: 44歳女性。小学生より前兆ある片頭痛。右視野にチカチカとした前兆症状が出現し、30分後に左眼の奥から頭痛が出現。2日後同様の前兆症状が出現、30分後に左眼の奥から頭痛が出現。頭痛は改善傾向も、頻度が多いとのことで受診。4日後頭部MRI検査にて、左頭頂葉にDWIhighを認めた。症例3: 68歳女性。27歳頃より前兆ある片頭痛。67歳時一過性黒内障発作。高血圧症、脂質異常症あり。光が見える前兆が出現。鎮痛薬内服し就寝。8時間30分後光がまだ見え、頭痛が残存しているため鎮痛薬内服。視野の異常が続き、5日後頭部MRI検査で右後頭葉にDWIhighを認めた。MRVでは上矢状静脈洞、直静脈洞、大脳静脈洞の信号低下あり。【結論】血液検査で凝固異常なく、右左シャントも認めなかった。静脈洞のvariationは多く判断は難しいが、今後、静脈系血栓の関与についても検討すべきと考えた。

P-135-4

呉茱萸湯が奏効する片頭痛患者の臨床的特徴

<sup>1</sup>帝京大学医学部附属溝口病院 神経内科, <sup>2</sup>横浜市立大学医学部 神経内科  
 ○黒川隆史<sup>1</sup>, 田中麻衣子<sup>1</sup>, 藤野公裕<sup>1</sup>, 黒岩義之<sup>1</sup>, 馬場泰尚<sup>1</sup>, 田中章景<sup>2</sup>

【目的】片頭痛患者で呉茱萸湯が有効な症例と無効な症例がある。呉茱萸湯が奏効する症例の特徴を検討する。【方法】国際頭痛分類第3β版に基づき、前兆のない片頭痛 (MO)、前兆のある片頭痛 (MA) と診断し呉茱萸湯を投与した症例を対象とした。薬物乱用性頭痛は除外した。呉茱萸湯の有効性は全般改善度で軽度以上の症例とした。呉茱萸湯の有効群、無効群に分けて、片頭痛のタイプ、年齢、性別、罹病期間、アロディニア、光過敏・音過敏の有無、疼痛過敏性の有無、Beck Depression Inventory (BDI)、Headache Impact Test (HIT-6)、36-Item Short-Form Health Survey version 2 (SF-36v2) のPhysical Component Summary (PCS)、Mental Component Summary (MCS)、下位尺度のBodily Pain (BP)、Social Functioning (SF) を比較した。疼痛過敏性は線維筋痛症 (FM) 圧痛点スコアで評価し、健康人のスコア+2SD以上を疼痛過敏性ありとした。統計学的解析にFisherの正確確率検定、Mann-Whitney検定を用い、P<0.05を統計学的に有意とした。【結果】対象は男性8人、女性19人、39.6±15.1歳、MO19人、MA8人であった。呉茱萸湯は16人 (59.3%) で有効であった。副作用は認めなかった。呉茱萸湯の有効群では年齢が有意に高く、HIT-6が有意に低値で、BPが有意に高値であった。またアロディニアの割合が少なくPCSが高値の傾向を示した。MAは8例中7人が有効であった。【考察】呉茱萸湯は約6割の症例に有効で安全に使用できた。年齢が比較的高い症例や、MAで有効性を示しやすかった。一方、重症の片頭痛でQOLがより強く障害されている症例では呉茱萸湯は効きにくかった。

22日 (金) ポスター 日本語

P-135-5

## アジルサルタンを用いた片頭痛予防効果

<sup>1</sup>秋葉原駅クリニック、<sup>2</sup>東京医科歯科大学脳機能病態学  
○大和田潔<sup>1,2</sup>、横田隆徳<sup>2</sup>

【目的】アジルサルタンによる片頭痛予防効果を確かめること

【方法】高血圧を有する片頭痛患者をアジルサルタンで治療を行い、投与前後の片頭痛を頭痛インパクトテスト (Headache Impact Test: HIT6) を用いてスコア化し比較を行う。

【結果】59名の患者に施行を行った。来院や内服の中断など16名の脱落例を認めたため、43名の解析を行った。うち3名はカンデサルタンから、2名はオルメサルタンから、2名はアムロジピンなどの降圧剤からの変更だった。アジルサルタン投与前後にHIT6は、62.1から45.1へと優位差をもって大きく改善した。片頭痛がほとんど起こらなくなった患者も2名認め、他降圧剤からの変更にても改善を認めた。

【結論】アジルサルタンは、高血圧を有する患者の片頭痛を予防および改善させた。

【考察】ARB(Angiotensin II AT1-receptor antagonists)は片頭痛予防効果が報告されているが、片頭痛の頻度が激減した患者も存在し、アジルサルタンは片頭痛予防効果は高いと考えられた。アジルサルタンの脳動脈移行性や、片頭痛予防のメカニズムについて若干の考察を加えた。

P-136-1

## 低髄液圧による頭痛23例の臨床像について

<sup>1</sup>新潟市民病院 脳神経内科、<sup>2</sup>新潟市民病院 ベイクリニック外科  
○佐藤 晶<sup>1</sup>、若杉尚宏<sup>1</sup>、畠山公大<sup>1</sup>、関谷可奈子<sup>1</sup>、新保淳輔<sup>1</sup>、五十嵐修一<sup>1</sup>、傳田定平<sup>2</sup>

【目的】低髄液圧による頭痛の臨床像を把握し補助検査の意義を明らかにする。【方法】国際頭痛分類第3版β版を参考に、明らかな起立性頭痛と画像異常を伴った23例(うち女性15例)について、既往症、画像所見、経過について後方視的に観察した。画像は、平成22年厚生労働省研究班のまとめた「脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準」(以下厚生労働省基準)に準じて判定した。【結果】外傷性は8例(女性6例)、特発性は15例(女性9例)であった。外傷性のうち2例(25%)、特発性のうち10例(67%)が元々頭痛持ちであった。特に特発性の女性9例に限ると7例(78%)が元々頭痛持ちで6例は片頭痛、他1例もその可能性があった。外傷性8例のうち4例が交通外傷、2例は整体後の発症であった。特発性15例のうち5例に1~20年前の交通外傷の既往があった。23例全例で頭部MRIが施行され、妊婦1例を除きGd造影を行ったが、びまん性硬膜造影は12例(55%)にみとめられ、厚生労働省の「強い疑い」該当が12例、「疑い」が3例であった。脊髄MRIは21例に施行し全例造影剤は用いていない。厚生労働省基準で「強い疑い」が4例、「疑い」が15例であった。髄液圧は18例20回測定され9回において6cm水柱未満であった。脳槽シンチは17例で施行され、脳脊髄液漏出症の「強い疑い」9例、「疑い」4例であった。ミエロCTは3例に行われ全てで「確定」所見が得られた。検査を組み合わせて診断すると脳脊髄液漏出症の「確定」3例、「確実」6例、「疑い」14例であり、低髄液圧症については「確定」6例、「確実」8例、「疑い」2例であった。硬膜外自己血注入術(うち4例は2回)施行し全例で有効であったが、脳脊髄液漏出症が「確実」以上の例は6例であった。【結論】特発性低髄液圧内圧性頭痛においては片頭痛の有病率が高い。厚生労働省基準で「強い疑い」以下でも国際頭痛分類第3版β版に準じて診断される例では硬膜外自己血注入術が有効な症例が少なからず存在する。

P-136-2

## 頭痛を主訴に受診し副鼻腔炎と診断された患者の特徴

<sup>1</sup>東邦大学医療センター大橋病院 神経内科、<sup>2</sup>東邦大学医療センター大橋病院耳鼻咽喉科  
○井上雅史<sup>1</sup>、小林茉莉<sup>1</sup>、佐々木美幸<sup>1</sup>、萩原 渉<sup>1</sup>、布施彰久<sup>1</sup>、今村友美<sup>1</sup>、北園久雄<sup>1</sup>、村田真由美<sup>1</sup>、紺野晋吾<sup>1</sup>、中野浩志<sup>1</sup>、杉本英樹<sup>1</sup>、吉川 衛<sup>2</sup>、藤岡俊樹<sup>1</sup>

【背景】国際頭痛分類において副鼻腔炎に伴う頭痛は、2次性頭痛に分類され前頭部痛と他部位の疼痛があり副鼻腔炎の治療によって改善するものと定義されているが、診断基準を満たさない症例も経験する。【目的】副鼻腔炎が頭痛の原因と考えられた患者の特徴を検討する。【対象と方法】過去2年半に当科に頭痛を主訴に受診し、副鼻腔炎が疑われ耳鼻科で精査を行った70名、診療録を元に臨床症状、画像所見、治療などについて検討した。【結果】副鼻腔炎と診断されたのは16例(男性7例、女性9例、平均年齢47.4±25.4歳)、頭痛発症から初診までは中央値4.日(最短3時間、最長21日)、頭痛の部位(重複あり)は、眼窩周囲・眼の奥の痛み11例、頭部全体6例、前頭部痛4例、項頸部痛2例、片側性が9例で両側性は2で前者は全て副鼻腔炎が確認された側と一致していた。頭痛の性状は締め付け感4例、頭重感2例、拍動性頭痛2例、頭部膨脹感・眼球突出感・起床時の増強が各1例、副鼻腔炎の既往は5例、随伴症状は鼻閉5例、後鼻漏・鼻汁2例、耳痛2例、発熱2例・吐き気1例であった。発熱の1例は髄膜炎刺激症状があり腰椎穿刺が施行されたが異常は認めなかった。画像検査はCTが10例、MRIが6例で施行され、副鼻腔炎部位(重複あり)は、上顎洞炎8例(右3例、左5例、両側1例)、前頭洞炎6例(右2例、左4例)、篩骨洞炎6例(右2例、左4例)、右蝶形骨洞炎1例、汎副鼻腔炎2例。治療は抗生剤投与が14例、内視鏡的副鼻腔手術1例、手術予定1例。診断基準により診断可能であったのは3例であった。【考察】副鼻腔炎による頭痛の性状は多彩であるが、既往歴や鼻症状を手がかりに画像検査を追加することで診断に至ることが多く注意が必要と思われる。

P-136-3

## 市中病院救急外来を受診した頭痛患者の診断の評価

島根県立中央病院 神経内科  
○豊田元哉、卜蔵浩和、青山淳夫、上村祐介

【目的】当院は三次救急を担う地域の拠点病院であり、年間に救急外来を受診する患者は約26000人、救急車3800台、ドクターヘリ600件である。このうち頭痛を主訴に救急外来を受診した患者の初期診断と最終診断について検討した。

【方法】対象：2013年4月1日~2014年3月31日の1年間に救急外来を受診した頭痛患者、方法：頭痛の分類は国際頭痛分類第3版beta版を用い、カルテに記載されている内容より行った。【結果】当院救急外来を受診した頭痛患者の総数は937人(男性453人、女性484人、平均年齢35.8歳)であった。内訳は、全身性感染症による頭痛44.3%、片頭痛11.0%、ホメオスターシス障害による頭痛8.7%、詳細不明の頭痛8.4%、頭頸部血管障害による頭痛6.8%、頭部外傷・傷害による頭痛6.7%、その他14.1%であった。初期診断と最終診断が不一致だったケースは152例あった。初期診断で最も多かったのが「頭痛」であった。その最終診断は、片頭痛が43%と最も多かった。次に多かった初期診断は緊張型頭痛であった。対応する最終診断では片頭痛が67%と最も多かった。【考察】初期診断で単なる「頭痛」と診断されたものは、頭痛の鑑別がされていなかった症例と考えられた。初期診断で緊張型頭痛と診断されたものの中に、片頭痛が多かった。これらは肩こりがあるだけで緊張型頭痛と診断されたものや「拍動性頭痛だから緊張型頭痛だ」と間違った認識で診断されたものが目立った。最終診断で「詳細不明の頭痛」と診断したものは、カルテ上の記載が少なく情報が足りなかったものである。誤診断されたものと「詳細不明の頭痛」を合わせたものは全体の24.7%に達した。頭部外傷・傷害による頭痛は発症起点が明瞭なため、誤診は認めなかった。頭頸部血管障害による頭痛も誤診はほとんどなかったが、1例のみも膜下出血が見落とされていた。【まとめ】救急外来では、頭痛、特に一二次性頭痛の鑑別が十分なされていないと思われる。

P-136-4

## 東日本大震災被害地域の岩手県沿岸における頭痛研究 2013年調査 (1)

<sup>1</sup>岩手医科大学 神経内科・老年科、<sup>2</sup>岩手医科大学衛生学公衆衛生学、<sup>3</sup>岩手医科大学  
○石橋靖宏<sup>1</sup>、工藤雅子<sup>1</sup>、米澤久司<sup>1</sup>、米倉佑貴<sup>2</sup>、坂田清美<sup>2</sup>、寺山靖夫<sup>1</sup>、小林誠一郎<sup>3</sup>、小川 彰<sup>3</sup>

【目的】東日本大震災前後における頭痛合併頻度と頭痛との関連因子の変化を検討する。【方法】厚生労働科学研究費補助金「岩手県における東日本大震災被災者の支援を目的とした大規模コホート研究」班では被災者の健康に関する追跡調査を行っている。この研究の一環として、頭痛に関する問診を2012年(震災一年後：以下一年後)と2013年(震災二年後：以下二年後)に行い、頭痛に関連する因子を検討した。対象地域は岩手県で最も被害が大きかった山田町、陸前高田市、釜石市下平田地区である。回答が得られた4952名について震災前、一年後、二年後において頭痛を持つ群と持たない群の間で年齢、性別、既往歴、喫煙、飲酒習慣を比較した。一年後と二年後については震災による心的外傷後ストレス障害(PTSD)関連因子、住居関連因子(避難所や仮設住宅居住経験など)、BMI、精神的因子(ストレス、緊張、易疲労感、睡眠障害、K6)、運動習慣についても比較した。【結果】頭痛有病率は震災前では22.7%、一年後で25.2%、二年後には20.1%であった。いずれの時期においても低年齢、女性、高血圧や糖尿病を合併しないこと、飲酒量が少ないことが頭痛を持つことに関連していた。痛風を合併しないこと、脂質異常症を合併することは一年目には関連を認めたが、二年後には関連を認めなくなった。震災によるPTSD関連因子を持つこと、住居関連因子を持つこと、精神的因子を持つことは一年目、二年目ともに頭痛合併に関連していた。一年後では運動習慣は頭痛合併を減少させるが二年後には影響を認めなかった。【結論】頭痛の頻度は一年後に増加し、二年後に減少した。頭痛をもつことに関連する因子の多くはいずれの時期にも同様に認められたが、生活習慣病と運動習慣の影響は一年後に比し二年後に減少していた。

P-136-5

## 東日本大震災被害地域の岩手県沿岸における頭痛研究 2013年調査 (2)

<sup>1</sup>岩手医科大学 神経内科・老年科、<sup>2</sup>岩手医科大学 衛生学公衆衛生学、<sup>3</sup>岩手医科大学  
○工藤雅子<sup>1</sup>、石橋靖宏<sup>1</sup>、米澤久司<sup>1</sup>、米倉佑貴<sup>2</sup>、坂田清美<sup>2</sup>、寺山靖夫<sup>1</sup>、小林誠一郎<sup>3</sup>、小川 彰<sup>3</sup>

【目的】東日本大震災の1年後に頭痛を有していた被災者における2年後の頭痛の有無と影響を与えた因子について検討する。【方法】厚生労働科学研究費補助金「岩手県における東日本大震災被災者の支援を目的とした大規模コホート研究」班では被災地区において被災者の健康に関する追跡調査を行っている。この研究の一環として、震災1年後の2012年(以下1年後)と震災2年後の2013年(以下2年後)に頭痛に関する問診を行った。被験者4952名のうち震災1年後の頭痛あり群は1247人(25.2%)、2年後の頭痛あり群は997人(20.1%)であった。1年後あり群のうち507例(40.7%)が2年後には頭痛を認めなかった。1年後と2年後にそれぞれ年齢、性別、既往歴、喫煙・飲酒習慣、運動習慣、震災による心的外傷後ストレス障害(PTSD)関連因子、住居関連因子(避難所や仮設住宅居住経験など)、BMI、精神的因子(ストレス、緊張、易疲労感、睡眠障害、K6)を調査し、1年後頭痛あり群の2年後の頭痛の有無に影響を与えた因子について検討した。【結果】2年後の頭痛なし群はあり群と比較して有意に高年齢で男性が多くBMIが高かった。また、頭痛なし群では高血圧の合併と飲酒習慣を持つ人が有意に多く、その他の生活習慣病や心・脳血管障害の有無とは関連がなかった。震災によるPTSD関連因子や住居関連因子はあり群となし群で有意差はなく、なし群はあり群と比較していろいろ、緊張、易疲労性、中途覚醒が有意に少なくK6の点数も有意に低かった。運動習慣は関連がなかった。【結論】東日本大震災から1年後の調査で頭痛を有し2年後の調査で頭痛がなかったことに関連する因子として高齢、男性、飲酒習慣などがあり、一方2年後の調査でも頭痛があった群には精神的因子の影響が考えられた。

P-136-6

## Client-server型システムにおける網羅的頭痛問診票および診断分類提案システムの試み

札幌山の上病院 神経内科

○古山裕康, 中山智央, 森アツティラ, 田中真悟, 大久保由希子, 小林信義, 千葉進, 井上聖啓, 森 建夫

【目的】国際頭痛分類第3版beta版 (ICHD-3β) 準拠の電子化網羅的問診票を作成し、更にその収集データに基づく診断名提案システムを構築する。【方法】ICHD-3βの全診断基準項目(312基準)を分析して質問 (3002項目) を抽出し、また診断基準項目外の質問 (112項目) を追加した。对患者質問項目としては561項目となり、これを118の設問に集約した。既報告のiPadによる問診票同様、患者満足度とデータ再利用性を考慮して、網羅的/随時中断可能/データ自動集積の要件を備えたと共に、従来のstand alone型を改めclient-server型のシステムとした。同時にclient側の機種制約を可能な限り排除するため、汎用的なweb browser上で動作する形態とし (webサーバはApacheを使用)、アプリケーションにはPHP+JAVAScriptを使用、データベースにはMySQLを用いる3層構成とした。Session管理を厳密に行い、従来同様情報保護に配慮した。また、CSSにてデザインを最適化する事で、ユニバーサルリティも考慮した。さらに患者回答結果および医療者側の入力データを解析し、全コードについて個別に患者パラメータとの適合度を判定し診断分類コードを提案するシステムを構築した。二次性頭痛の原因と頭痛の発現の因果関係判断 (すなわち、二次性頭痛の一般診断基準C.) は医療者の判断となるため自動化は行わない事とした。【結果】Client-server型とすることで実査、結果集積が容易となりデータの再利用性も向上した。診断名提案については現状においては各項目間に重み付けを行えないため単純な項目適合数での判断に留まったが、ICHD-3βの膨大な診断コードの中より、症候から関連を考慮すべき診断コードの想起欠落を防止することが可能となった。【考察】今後、診断基準該当項目に加えてそれ以外の支持項目、否定的項目、治療反応性、副作用等も加味した上で、それらの項目間の重み付けも考慮した実装とすべきと考えられた。

P-137-1

## 特発性レム睡眠行動異常症における心血管自律神経機能

<sup>1</sup>獨協医科大学大学院 神経内科・看護学部 看護医科学, <sup>2</sup>獨協医科大学越谷病院 神経内科, <sup>3</sup>獨協医科大学内科学 (神経)

○宮本雅之<sup>1</sup>, 宮本智之<sup>2</sup>, 鈴木圭輔<sup>3</sup>, 平田幸一<sup>3</sup>

【目的】特発性レム睡眠行動異常症 (IRBD) において、心臓交感神経異常、便秘などの自律神経障害がみられる。本学会の第55回学術大会において、我々はSOCOPA-AUT日本語版を用いて、IRBDにおける自律神経障害の実態を調査した結果、消化器関連の異常が他の自律神経症候よりあらわれることを報告した。しかし、IRBD患者の中には、めまいや立ちくらみなど起立症状を有する例も存在する。今回、起立症状の訴えがあったIRBDに対し自律神経機能検査を施行し、心血管自律神経機能の評価を行った。

【方法】当院に通院中のIRBDの男性4例 (59~74歳) を対象に、安静時と深呼吸時の心拍変動 (CVRR)、起立負荷試験、バルサルバ試験、寒冷昇圧試験を行った。なお、4例全例とも心筋MIBGシンチグラムにて早期像と後期像ともにMIBGの取り込みの低下がみられた。

【結果】

1) CVRRは安静時で低下傾向を認め、安静時と深呼吸時ともに低下を認めた例が1例あった。

2) 起立負荷試験では1例で起立性低血圧を認めたが、3例では起立負荷直後に血圧の低下が著明であったものの1分後には回復した。

3) 寒冷昇圧試験では2例で寒冷昇圧反応を認めなかった。

4) バルサルバ試験では第IV相でovershootを認めず、反射性頻脈がみられなかった。

【結論】

IRBDにおいて心臓交感神経機能異常とともに、個人差はあるものの交感神経迷走心路 (血管運動神経) や副交感神経系の障害が存在することが示唆された。

P-137-2

## 特発性レム睡眠行動異常患者におけるDATシンチグラフィの検討

<sup>1</sup>調和会記念病院 神経内科, <sup>2</sup>調和会記念病院 脳神経センター

○谷口晶俊<sup>1</sup>, 早稲田真<sup>1</sup>, 中尾紘一<sup>1</sup>, 鶴田和仁<sup>1</sup>, 八木和広<sup>2</sup>

【目的】

近年、パーキンソン病やレヴィー小体型認知症を含む様々な神経変性疾患の前駆症状として、レム睡眠行動異常症 (RBD) があることが知られてきている。RBD患者が全てこれらの変性疾患に移行するわけではないが、RBDが数十年後にパーキンソン病を発症する症例もあり、RBD患者における神経変性疾患発症予測マーカーについての研究が盛んに行われている。一方、2014年本邦においてDATシンチグラフィが行えるようになった。パーキンソン病患者におけるDATシンチグラフィの集積値については、運動症状発現の数年前から低下することが報告されている。特発性RBD患者における黒質線条体前ドパミン機能を評価するため、DATシンチグラフィを用いて健常者と比較した。

【方法】

当院通院中の特発性RBDの患者12人と健常者5人に対してDATシンチグラフィを施行し、その集積値と集積パターンについて評価した。集積値の評価方法としてはDATview, QSPECTの両者とも用いた。

【結果】

患者群ではDATシンチグラフィの集積値はDATview, QSPECT共に正常群と比較して優位に低下していた。12人の患者のうち5人では集積パターンに左右差を認め、そのうちひとりに軽微な神経所見を認めた。

【結論】

RBD患者では健常人と比較して黒質線条体前ドパミン機能は低下していた。集積パターンの左右差の有無と、集積値の関連があるとは断定できないが、集積パターンに左右差があり、神経所見がみられる症例ではパーキンソン病発症が予想された。RBDの病態生理等についての文献的考察も加えて報告する。

P-137-3

## レストレスレッグス症候群に対するα2δリガンド治療の検討

<sup>1</sup>久米クリニック, <sup>2</sup>名古屋臨床神経薬理研究所

○久米明人<sup>1,2</sup>, 久米英明<sup>1</sup>

【目的】レストレスレッグス症候群(RLS)に対するα2δリガンド治療は適合する患者と不適合の患者が明確に分かれる傾向がある。同治療が有用な患者の特徴を明らかにして安全で確実なα2δリガンドの使用法を見つけることが目的。【方法】①2012年から2014年までにRLSと診断した患者の中で、α2δリガンドが処方され、その後1回以上の来院がある薬効評価の可能な患者を抽出した。②α2δリガンド処方の理由、用法、用量、RLSに対する効果、その他の症状に対する効果、副作用を後ろ向きに調査した。③薬効はリスクベネフィットの観点からA:著効またはかなり有効、B:効果があり効果が副作用に勝る、C:効果はあるが副作用の方が勝る、D:副作用で服薬継続できない、のいずれかに判定し4群に分類した。④各群について臨床像、用法用量を要約し比較した。【結果】該当する患者は38例(年齢平均58歳SD16歳、女性28例、罹病期間平均12.8年SD14.6年)。α2δリガンド処方理由はDAアゴニスト効果不十分17例、augmentation 3例、その他DAアゴニスト副作用3例、疼痛10例、不安不眠その他4例。治療薬はgabapentin enacarbil (GEN) 32例、pregabalin 6例(疼痛型RLSまたは神経障害性疼痛合併例)、リスクベネフィット判定はA:12例、B:11例、C:2例、D:13例。A群は年齢平均53歳SD17歳、女性83%、合併症有り12例中9例(感情障害4例、疼痛4例、下肢深部覚障害1例)、GEN初用量300mg 4例/600mg 6例。D群は平均56歳SD17歳、女性62%、合併症13例中6例(腎不全2例、心不全、切除胃、糖尿病、前立腺肥大症各1例)、GEN初用量300mg 3例/600mg 9例。【結論】α2δリガンド治療は疼痛、不安、不眠などの自覚症状が前景に立つ合併症のある女性RLS患者に対して、少量から開始して鎮静作用等の副作用に留意しながら徐々に維持量まで増量すると安全で有用な治療になると考えられた。

P-137-4

## ルーチン脳波による閉塞性睡眠時無呼吸スクリーニングの有用性

<sup>1</sup>京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学, <sup>2</sup>京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学, <sup>3</sup>京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学, <sup>4</sup>京都大学大学院医学研究科臨床神経学

○井内盛遠<sup>1</sup>, 人見健文<sup>2</sup>, 松本理器<sup>3</sup>, 高橋良輔<sup>4</sup>, 陳 和夫<sup>1</sup>, 池田昭夫<sup>3</sup>

【目的】閉塞性睡眠時無呼吸(obstructive sleep apnea: OSA)は、睡眠中に閉塞性の無呼吸または低呼吸を繰り返す病態であり、頻回の覚醒による睡眠分断が日中の傾眠などを引き起こす。通常、終夜睡眠ポリソムノグラム(PSG)検査により診断されるが、外来で施行可能なルーチン脳波による比較的規則的な反復性の覚醒反応の出現が、OSAのスクリーニングに有用であるかを検討する。

【方法】当院神経内科で過去5年間に施行したルーチン脳波の報告書において、比較的規則的に頻回の覚醒反応により睡眠時無呼吸の疑いありと記載された症例を後方視的に、電子カルテの症状記載を含めて検索した。このうち、PSG検査を行なった症例を対象として、最終的にOSA(無呼吸低呼吸指数が5以上、夜間パルスオキシメータ測定のみ施行例では3% oxygen desaturation index<math>3\%</math>ODIが5以上)と診断された症例数を解析した。

【結果】脳波報告書にOSA疑いと記載があったものは65例 (17から87才、平均 47.5才)であった。このうち、23例は、臨床的にいびき、無呼吸の目撃あるいは昼間の眠気があり、以下の睡眠時無呼吸の検査がなされ、78.2%がOSAと診断された。

PSG検査を行なった13例のうち、10例をOSA (軽症3例、中等症4例、重症4例)、2例を情動脱力発作を伴わないナルコレプシー、1例を正常範囲と診断した。そのうち、ルーチン脳波と同時記録のビデオでいびき、再呼吸を認めた7例は全てOSAと診断された。5例は外来で夜間パルスオキシメータ測定のみ施行し、うち4例をOSAと診断、残る5例はすでにOSAの診断・治療を受けていた。

【結論】ルーチン脳波で比較的規則的な反復性の頻回の覚醒反応を認める場合、病歴上臨床症状を伴うと高率にOSAが指摘される。



ポスター  
(英語)

5月22日(金)



Pe-051-1

**Stroke Risk and Outcome in Patients with Epilepsy: Two Nationwide Cohort Studies**<sup>1</sup>School of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, <sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Taipei Medical University Hospital  
○Chien-chang Liao<sup>1</sup>, Ta-liang Chen<sup>2</sup>**Background:** The association between epilepsy and stroke as not completely understood. This study evaluated whether patients with epilepsy have an increased risk of stroke or post-stroke mortality.**Methods:** Using Taiwan's National Health Insurance Research Database, we conducted a retrospective cohort study of 3,284 patients with new-diagnosed epilepsy and 13,136 persons without epilepsy between 2000 and 2004. The risk of stroke was compared between 2 cohorts through December 31, 2008. Another nested cohort study was conducted included 135,220 hospitalized patients with newly diagnosed stroke between January 1, 2005, and December 31, 2008. The post-stroke in-hospital mortality and complications were compared between stroke patients with and without previous epilepsy.**Results:** The epilepsy cohort had an increased stroke risk (hazard ratio [HR] 2.18; 95% CI 1.87-2.54). Among patients with stroke, those with a history of epilepsy had a higher risk of post-stroke mortality compared with those without epilepsy (odds ratio 1.26; 95% CI 1.17-1.36). Epilepsy was also associated with post-stroke pneumonia (odds ratio 1.52; 95% CI 1.44-1.62) and urinary tract infection (odds ratio 1.48; 95% CI 1.39-1.56). The association between epilepsy and stroke risk remains significant in every age group (20-39, 40-49, 50-59, 60-69, >=70) and both sexes.**Conclusions:** Epilepsy was associated with risk of stroke and post-stroke pneumonia, urinary tract infection and mortality. This research shows the importance of prevention, early recognition, and treatment of stroke in epileptic population.

Pe-051-2

**Seven-days heart rate monitoring for detection of paroxysmal atrial fibrillation**<sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, <sup>2</sup>Department of Neurology, Kumamoto Red Cross Hospital, <sup>3</sup>Department of Neurology, Stroke Center, Saiseikai Kumamoto Hospital○Makoto Nakajima<sup>1</sup>, Masatomo Miura<sup>1</sup>, Akiko Fujimoto<sup>1</sup>, Akihiko Ueda<sup>1</sup>, Masaki Watanabe<sup>1</sup>, Tadashi Terasaki<sup>2</sup>, Toshiro Yonehara<sup>3</sup>, Yukio Ando<sup>1</sup>**Purpose:** Detection of potential paroxysmal atrial fibrillation (PAF) is crucial for prevention of embolic stroke. We investigated the safety and feasibility of a novel 7-days heart rate monitoring device and software (Nihon Kohden, Tokyo) that was specialized for detection of PAF.**Methods:** Patients admitted due to acute ischemic stroke, transient ischemic attack, or asymptomatic brain infarction underwent 7-days heart rate monitoring using the novel device. Patients who demonstrated atrial fibrillation on admission were excluded. Age, sex, background characteristics, stroke subtype, laboratory data, 7-days monitoring findings, and complications related to a long-term monitoring were investigated.**Results:** Between April and November in 2014, 12 patients (median 67 years, 3 women) underwent 7-days heart rate monitoring. Of 9 patients with acute ischemic stroke (median NIHSS score, 6), etiology was determined in 6 and was not in the other 3. Seven-days monitoring identified PAF in one patient, which was detected also in stroke unit monitoring. Another one whose PAF had been diagnosed prior to the index stroke did not demonstrate PAF during the monitoring. Complications related to the long-term monitoring such as contact dermatitis occurred in none of them.**Conclusion:** A novel 7-days heart rate monitoring device was safe and feasible in ischemic stroke patients. Further prospective study is warranted to confirm the superiority of the new system to ordinary ones in detection of PAF.

Pe-051-3

**Use of the FOUR score in routine neurocritical monitoring of acute stroke cases**The Medical City  
○Rosemarylin L. Or, Joanne B. Robles, Artemio Jr. A. Roxas**Background:** While the Glasgow coma scale (GCS) is the most commonly used tool in neurologic monitoring, it still remains unreliable in capturing distinct details of the neurological examination. The Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) score includes the measurement of brainstem reflexes, eye opening, motor responses and breathing, and has been validated in various settings.**Purpose:** The primary objectives of this study are to compare the reliability of the FOUR score and GCS in the assessment of acute stroke cases admitted in Neurology critical care units and to compare their respective utility in predicting outcome.**Method:** 78 adult acute stroke patients in the Neurocritical care units from April 2014 to July 2014 were recruited into the study. Hourly monitoring using GCS and FOUR score were done from admission until discharge from the unit. Outcomes at hospital discharge were rated using the modified Rankin scale.**Result:** GCS and FOUR score both have a low sensitivity and high specificity for predicting poor outcome. The trend was the same when subanalyzed based on location and type of stroke. The FOUR score has a low sensitivity for predicting poor outcome in anterior circulation stroke and high sensitivity in posterior circulation stroke. A change in score occurred simultaneously in the two scales in majority of the population.**Conclusion:** The FOUR score is comparable to GCS in neurologic assessment and it has a relative sensitivity for posterior circulation strokes. Its use may be recommended in the monitoring of acute stroke cases in neurocritical care units.

Pe-051-4

**The Risk of Stroke among Migraine Patients with Antidepressant Medication**Department of Neurology, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University  
○Hsun-hau Lee, Chan Lung, Chaur-jong Hu, Li-kai Huang, Chien Li-nien**Purpose**

Migraine is a common disease. According to the previous guideline, patients with migraine can be treated by prophylactic with beta-blockers, calcium channel blockers, antiepileptic drugs and antidepressant. We synthesized the evidence if a migraine patient is safe for using selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and other antidepressant. We analysis the type of antidepressant (SSRI and non-SSRI) used and outcome of different stroke type. Therefore, the objective of this study was to examine the risk of antidepressants on stroke among patients with migraine.

**Methods**

The data were from the National Health Insurance Research Database of Taiwan. Of 11449 patients newly diagnosed with migraine, 241 patients occurred stroke with a mean of 4.25 year follow-up. We analysis the type of antidepressant (SSRI and non-SSRI) used and outcome of different stroke type.

**Results**

The incidence of overall stroke were 2.63 per 1000 person-month (95% confidence interval (CI) 2.21-3.13) among patients with migraine. As considering the type of antidepressant medication, patients prescribed both SSRI and non-SSRI had the highest rate of stroke (the incidence of 7.10 per 1000 person-y), with an adjusted hazard ratio (HR) of 2.08 (95% CI = 1.48-2.91) compared to the patients with no medication.

**Conclusions**

This population-based study showed that patients received both SSRI and non-SSRI associated higher risk of stroke after adjusting all potential risks. Combined used of SSRI and non-SSRI increased the risk of ischemic stroke. Our research stated that the stroke risk increase only when excessive used of antidepressant.

Pe-052-1

**Clinical characteristics and problems of in-hospital onset ischemic stroke**Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine  
○Hidetaka Mitsumura, Masayuki Sasaki, Teppei Komatsu, Shinji Miyagawa, Kenichi Sakuta, Yuka Terasawa, Toshiaki Hirai, Yu Kono, Chizuko Toyoda, Yasuyuki Iguchi**【目的】**急性期脳梗塞診療体制は、院外発症脳梗塞への対応を中心に整備されてきているが、院内発症脳梗塞 (In-hospital onset ischemic stroke; IOS) については、高齢で脳梗塞危険因子を有する患者の入院が多いにも拘らず診療体制が確立していない。本研究の目的は、当院における院内発症脳梗塞の実態を調査し問題点を抽出することである。**【方法】**2014年2月から11月の期間に当科コンサルトのあったIOSを対象とした。脳梗塞発症前の入院疾患、脳梗塞発症機序、急性期治療法、発症から脳梗塞を疑うまでの時間 (Onset to recognition time; ORT)、脳梗塞を疑い画像検査で確定診断を得るまでの時間 (Recognition to diagnosis time; RDT)、急性期治療 (アルテプラザー静注療法および血管内治療) を行なった場合は診断から治療開始までの時間 (Diagnosis to treatment time; DTT) を後方視的に解析した。**【結果】**21例 (男性14例, 平均年齢69.7歳) のIOSを解析した。入院の契機となった疾患は、心血管疾患11例, 悪性腫瘍4例, 骨・関節疾患2例, その他4例であった。発症機序は、抗凝固薬休薬もしくは効果不十分による心原性脳塞栓症7例, 手術・検査操作に伴う脳梗塞4例, アテローム血栓性脳梗塞4例, 非細菌性血栓性心内膜炎2例, その他の原因4例であった。急性期治療は、アルテプラザー静注療法2例, 血管内治療2例, 抗凝固薬投与12例, 一般治療のみ5例であった。時間評価の中央値 (25~75パーセンタイル) はORT 120 (27.5~94.5) 分, RDT 45 (31~155) 分, DTT 36 (35~78) 分であった。**【結論】**IOSの原因は抗凝固薬休薬に伴う心原性脳塞栓症が多く、ORTとRDTは院外発症脳梗塞と比べ延長していた (院外発症ORT中央値110分, RDT中央値29分)。IOSに対する院内啓発と治療開始時間短縮のための診療体制構築が必要である。

Pe-052-2

**Acute bilateral medial medullary infarction**Roiet hospital  
○Yada Sritumrongsawat**Purpose:** To describe a rare stroke syndrome, bilateral medial medullary infarction.**Methods:** A 70 years old male patient who had no underlying disease came with progressive weakness and numbness both arms and legs, and also developed dysphagia and dysarthria within 1 day. Finally he developed a respiratory failure and was intubated in 4<sup>th</sup> day of disease. MRI/MRA brain was performed. Acute bilateral medial medullary infarction was confirmed by a heart-shaped area of restriction pattern on Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (DW-MRI), and Apparent Diffusion Co-efficient (ADC). The acute stroke management was performed, with aspirin (325mg), clopidogrel (75mg), and atorvastatin (20mg).**Results:** Acute bilateral medial medullary infarction was diagnosed. 3 months after acute stroke onset, a weaning of ventilator does not success. He was on ventilator and rehabilitation.**Conclusions:** A bilateral medullary infarction is a rare case of stroke. The clinical can present like AIDP and also has poor outcome.

Pe-052-3

**Gallstone Disease as a True Risk Factor for Stroke**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Chang Bing Show Chwan Memorial Hospital, Changhua County, Taiwan, Republic of China. <sup>2</sup>Department of Exercise and Health Promotion, College of Education, Chinese Culture University, Taipei, Taiwan, Republic of China. <sup>3</sup>Graduate Institute of Health Care, Meiho University, Pingtung County, Taiwan, Republic of China. <sup>4</sup>Management Office for Health Data, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan, Republic of China. <sup>5</sup>Departments of Public Health, China Medical University, Taichung, Taiwan, Republic of China. <sup>6</sup>Digestive Disease Center, Show Chwan Memorial Hospital, Changhua County, Taiwan, Republic of China. <sup>7</sup>Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan, Republic of China. <sup>8</sup>Graduate Institute of Clinical Medical Science, China Medical University, Taichung, Taiwan, Republic of China  
 ○Cheng-yu Wei<sup>1,2</sup>, Tieh-chi Chung<sup>3</sup>, Che-chen Lin<sup>4</sup>, Fung-chang Sung<sup>5</sup>, Woon-man Kung<sup>6</sup>, Chien-hua Chen<sup>6</sup>, Yung-hsiang Yeh<sup>6</sup>, Chia-hung Kao<sup>7</sup>, Chung Y. Hsu<sup>8</sup>

**Purpose:** Gallstone disease (GD) and stroke are common diseases worldwide. A relationship between the GD and stroke had been documented in our previous studies. For further proving the true causal relationship, we conducted a nationwide population-based and retrospective study to evaluate the stroke risk in GD patients with and without cholecystectomy.

**Method:** Data were obtained from the Taiwan National Health Insurance Research Database. A total of 156,613 GD patients with cholecystectomy and 119,769 GD patients without cholecystectomy were included to assess the risk of stroke using Cox proportional hazard regression.

**Results:** During the study period (2000-2009), 12,906 (826/10,000 person-years) strokes occurred among the GD patients without cholecystectomy, and 8,885 (536/10,000 person-years) among the GD patients with cholecystectomy. After gallstone removal, the GD patient was significantly associated with decreased risk of overall stroke (HR=0.62, 95% CI=0.60-0.64), ischemic stroke (HR=0.63, 95% CI=0.62-0.65) and hemorrhagic stroke (HR=0.56, 95% CI=0.52-0.60). After stratification by age, gender or comorbidities including hypertension, diabetes, hyperlipidemia, coronary artery disease or atrial fibrillation, the GD patients with cholecystectomy also had lower risk respectively for overall stroke (all  $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** In this population-based longitudinal follow-up study, the GD patient with cholecystectomy was associated with decreased risk of stroke. The GD must be regarded as a true stroke risk factor.

Pe-052-4

**Surgical treatment of pituitary apoplexy associated with hemispheric infarction**

Fujian Medical University Union Hospital

○Zhangyu Zou, Changyun Liu, Chunhui Che, Huapin Huang

**Purpose:** Stroke is a rare complication of pituitary apoplexy. We aim to review the clinical features, pathophysiological mechanism, management and outcome of stroke following pituitary apoplexy.

**Methods:** We report a case of pituitary apoplexy in whom stroke developed secondary to vasospasm. An extensive literature review was performed, including all previously reported cases of pituitary apoplexy leading to stroke.

**Results:** Thirty-five cases of stroke associated with pituitary apoplexy were identified. The commonest symptoms during the pituitary apoplexy attack were decreased consciousness level, signs of intracranial hypertension, motor deficit, visual disturbance, ophthalmoplegia, and meningismus. Twenty four cases were shown to have non watershed stroke, and 5 cases had watershed infarction. ICA, ACA and MCA involvement was demonstrated in 20, 14 and 11 patients, respectively. Mechanical compression of the intracranial vessels, cerebral vasospasm, and hypotension was supposed to be the pathophysiological mechanisms of pituitary apoplexy related stroke in 22, 15 and 3 patients. Neurological deficits were completely recovered in 2 patients, greatly improved in 14 cases, moderately alleviated in 5 cases. Four patients had severe neurological deficits and 11 patients died.

**Conclusions:** Stroke following pituitary apoplexy is associated with a much poorer prognosis. Early surgical decompression should be performed in patients with severe or progressive neurological deficits, and less severe cases may be treated with delayed selective surgery or conservatively.

Pe-052-5

**Cerebral atrophy and functional recovery after inpatient stroke rehabilitation**

<sup>1</sup>Hoshigaoka Medical Center, Department of Stroke Medicine, Stroke Center, <sup>2</sup>Hoshigaoka Medical Center, Rehabilitation Unit, <sup>3</sup>Hoshigaoka Medical Center, Department of Neurology

○Makiko Tanaka<sup>1</sup>, Taiji Ito<sup>1,2</sup>, Ayako Nakanaga<sup>1</sup>, Shiro Sugiura<sup>1</sup>, Yoshiomi Shimizu<sup>1</sup>, Kenji Yoshikawa<sup>3</sup>, Tsutomu Takahashi<sup>1</sup>

**Purpose:** Functional recovery after stroke is predicted to be unfavorable in patients with dementia. However, it is difficult sometimes to estimate the cognitive function before onset of stroke. This study aims to investigate the association between cerebral atrophy and the functional recovery following intensive rehabilitation after stroke. **Methods:** The study included patients who were moved to a rehabilitation unit within 2 months after onset of ischemic stroke. The patients with rehabilitation periods between 1 and 3 months and without diagnosed dementia were selected. As indicators of cerebral atrophy, the medial-temporal lobe atrophy (MTA) was graded visually and the bicaudate ratio (BCR) was calculated as the minimum intercaudate distance divided by brain width along the same line on brain MRI. Functional status was measured with the Functional Independence Measure (FIM) at baseline and at the time of discharge. Functional recovery was quantified by the change in FIM score (FIM gain). We retrospectively investigated the association between brain atrophy and FIM gain. **Results:** In a total of 292 patients, both MTA and BCR were significantly associated with baseline and discharge FIM score ( $P < 0.0001$ ). In patients with baseline FIM score between 30 and 90 ( $N=181$ ), MTA was independently associated with FIM gain after adjusting for age, sex, stroke severity, rehabilitation periods, and functional status before stroke ( $P=0.02$ ). **Conclusion:** In patients without apparent dementia, MTA was an independent predictor of low functional outcome and poor recovery after ischemic stroke.

Pe-053-1

**Is the SVS on 3-T MR T2\*-WI useful to predict recanalization by tPA?**

Department of Clinical neuroscience, Tokushima University  
 ○Nobuaki Yamamoto, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the independent factors associated with the absence of recanalization approximately 24 hours after IV tPA. The previous studies have been conducted using 1.5-tesla magnetic resonance imaging (MRI). We studied whether the characteristics of 3-tesla MRI findings were useful to predict outcome and recanalization after IV tPA. **Method:** Patients with internal carotid artery (ICA) or middle cerebral artery (MCA) (horizontal portion, M1; Sylvian portion, M2) occlusion and treated by IV tPA were enrolled. We studied whether the presence of susceptibility vessel sign (SVS) at M1 and low clot burden score on T2\*-weighted imaging (T2\*-CBS) on 3-tesla MRI were associated with absence of recanalization. **Result:** Forty-nine patients were enrolled (27 men; mean age, 73.9 years). MR angiography obtained approximately 24 hours after IV tPA revealed recanalization in 21 (42.9%) patients. Independent factors associated with absence of recanalization included ICA or proximal M1 occlusion (odds ratio, 69.6; 95% CI, 5.05-958.8,  $p = 0.002$ ). **Conclusion:** In this study, an independent factor associated with the absence of recanalization may be proximal occlusion of the cerebral arteries rather than SVS in the MCA or low T2\*-CBS on 3-tesla MRI.

Pe-053-2

**The Role and Effectiveness of Noninvasive Ventilation in Acute Ischemic Stroke**

National University Hospital

○Amanda C. Chan, Hock Luen Teoh, Vijay K. Sharma

**Purpose:**

In patients with acute ischemic stroke (AIS) with proximal arterial occlusions, cerebral autoregulation is hampered. They are prone to developing cerebral steal phenomenon in which the unaffected vessel "steals" the blood away from the diseased vessel, and further aggravates the ischemia in the affected territory. This phenomenon is also known as the "Reverse Robin Hood Syndrome" (RRHS). Obstructive and central sleep apneas occur in 50-70% of AIS patients, leading to fluctuations in oxygen and carbon dioxide concentrations in the blood which are key stimulating vasodilators in cerebral autoregulation. Hence, cerebral autoregulation may be impaired causing hypercapnia, cerebral steal phenomenon, and infarct expansion.

Noninvasive ventilation (NIV) had previously been found to be safe and well-tolerated during the acute phase of ischemic stroke. We aim to study its effectiveness in AIS patient with RRHS. We retrospectively study and report 4 patients with AIS and proximal occlusions who had been treated with NIV.

**Method:**

4 patients who qualified as having acute ischemic stroke with proximal arterial occlusions and excessive somnolence were identified and treated with NIV for 3-5 days. NIHSS and imaging with ultrasound or CT perfusion were performed.

**Results:**

NIV was found to show clinical and radiological improvement in all 4 patients.

**Conclusion:**

NIV is effective in AIS patients with proximal arterial occlusions by minimizing, and possibly preventing hypoperfusion and cerebral steal phenomenon.

Pe-053-3

**Administration of NOAC in patient with acute cardioembolic stroke: K-PLUS**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kumamoto University, <sup>2</sup>Department of Neurology, NHO Kumamoto Medical Center, <sup>3</sup>Department of Neurology, Stroke Center, Saiseikai Kumamoto Hospital, <sup>4</sup>Department of Neurology, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital, <sup>5</sup>Department of Neurology, Kumamoto Rosai Hospital, <sup>6</sup>Department of Neurology, Minamata City General Hospital and Medical Center, <sup>7</sup>Department of Neurology, Kumamoto City Hospital, <sup>8</sup>K-PLUS Investigators

○Takaomi Sing<sup>1,4,8</sup>, Makoto Nakajima<sup>1,8</sup>, Masatomo Miura<sup>1,8</sup>, Akiko Fujimoto<sup>1,8</sup>, Akihiko Ueda<sup>1,8</sup>, Masaki Watanabe<sup>1,8</sup>, Tomohiro Takita<sup>2,8</sup>, Toshiro Yonehara<sup>3,8</sup>, Tadashi Terasaki<sup>4,8</sup>, Shoji Honda<sup>5,8</sup>, Fumio Yamamoto<sup>6,8</sup>, Yoichiro Hashimoto<sup>7,8</sup>, Yukio Ando<sup>1,8</sup>

**[Purpose]**

The appropriate timing for administration of novel oral anticoagulants (NOAC) remains to be elucidated. We investigated the safety and risk of bleeding in patients with cardioembolic stroke who received NOAC in the acute phase.

**[Method]**

Retrospectively, we reviewed a multicenter database from April 2013 to March 2014. Cardioembolic stroke patients within 7 days of onset, and who received NOAC for the first time were included. We classified the patients into three groups by drug. We investigated sex, age, severity of stroke, vascular risk factors, vascular events during acute phase hospitalization and a duration of hospital stay.

**[Result]**

Of 468 patients, 86 were prescribed NOAC (dabigatran, 12; rivaroxaban, 58; and apixaban, 16). Two of them (2.3%) received both NOAC and an antiplatelet agent. Of all the patients, 60% patients were male. Patients in dabigatran group (mean 66.6 years old) were younger than those in the other 2 groups (76.8 and 78.4 years old;  $p = 0.0013$ ). Median pre-stroke CHADS<sub>2</sub> score was 3 (2-4), pre-stroke CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc score was 3 (2-4), and NIHSS on admission was 45 (2-14). Nine patients (10.5%) received thrombolytic therapy. Median length of hospital stay was 13 (9-15) days, NIHSS at discharge was 2 (1-6.5) and mRS at discharge was 2 (1-4). In those factors, we did not find any significant differences among the groups. No severe hemorrhagic or ischemic events were observed during hospitalization.

**[Conclusion]**

NOAC was used in relatively mild cardioembolic stroke. In this survey, we observed no significant hemorrhagic or ischemic events.

Pe-053-4

**Amelioration project in Post-Acute Care of Cerebrovascular Diseases in Taiwan**

<sup>1</sup>Chang Gung University, Taiwan, <sup>2</sup>Yang Ming University, Taiwan, <sup>3</sup>Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan, <sup>4</sup>Linko Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan, <sup>5</sup>Amelioration Project Of Pac-cvd Taiwan  
 ○Ku-chou Chang<sup>1,3</sup>, Tsong-hai Lee<sup>1,4</sup>, Hsuei-chen Lee<sup>2</sup>, Ching-yi Wu<sup>1</sup>, Yu-ching Huang<sup>2</sup>, Amelioration Project Of Pac-cvd Taiwan Investigators<sup>5</sup>

**Purpose:**

This project assures the quality of 'Post-Acute Care of Cerebrovascular Diseases' (PAC-CVD) demonstration program in Taiwan, a health care reform to reimburse PAC.

**METHODS:**

Demonstration program transfer stroke patients with modified Rankin scale (mRS) 2-4 suitable for rehabilitation within 30 days after onset to receiving hospitals, by Function-related group (FRG) 1 offering rehabilitation program three-five times a day and FRG-2 less than three times a day.

The duration is 6 weeks with other optional 6 weeks to maximize the recovery.

Amelioration project organized 6 training programs and 12 monitor programs for quality of the demonstration program pre-specified by disabilities measured by 13 scales in 13 domains and 6 quality indicators.

**Results:**

From January to October 2014, 39 coordinated groups participated the program with 19 medical centers, 56 regional hospitals and 76 area hospitals.

38 stroke instructors along with 1216 stroke professionals contributed 6 training program, with a better post-test and satisfaction of 80.3%.

73% coordinated groups got the best rating in the monitor programs.

Among 1164 patients enrolled, 76%, 18%, 6%, 0% mRS 4, 3, 2, 1, with 90% FRG 1 and enrolled 15.7 days after stroke.

Among 900 patients completed, 37%, 33%, 21%, 81% mRS 4, 3, 2, 1, with mean PAC 337 days and total medical cost 8221 thousand JPY.

Readmission rate was 123%, 16.9% in 14 and 30 days with mortality 0.68%.

**Conclusion:**

The amelioration project verifies the effects of PAC-CVD in Taiwan.

Further reimbursed PAC programs will assist patients with disability from all causes.

Pe-053-5

**The Effects of CKD and High Phosphate on Cerebral White Matter and Small Vessels**

<sup>1</sup>Taipei Veterans General Hospital, <sup>2</sup>Kaohsiung Veterans General Hospital, <sup>3</sup>Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School  
 ○Chih-ping Chung<sup>1</sup>, Chin-sern Yong<sup>1</sup>, Tsong-shi Lu<sup>3</sup>, Po-tsang Lee<sup>2</sup>

**Purpose:** Chronic kidney disease (CKD) has been shown clinical associations with cerebral small vessel disease (CSVD). The aim of this study was to prove their causal relationship and the effects of high phosphate, a key feature of CKD, on cerebral small vascular endothelial cells (CSVECs)

**Methods:** CKD animal model was established by a modified 5/6 nephrectomy on 8-week-old female C57BL/6 mice. Human brain microvascular endothelial cell (HBMEC) was used for *in vitro* study.

**Results:** The results showed that CKD mice (n = 10) had decreased myelin basic protein (MBP) expression in the corpus callosum and cortex region, myelinated fiber loosening in the corpus callosum, and increased Collagen IV expression in CSVs. Our CKD mice also showed significant elevated serum phosphate levels compared with control mice. Treatment of HBMECs (n > 3) with 5mM but not 2mM phosphate decreased cell viability and increased caspase-3 mediated apoptosis. We further showed that HBMEC increased its Collagen IV expression after phosphate treatment in a dose-dependent response.

**Conclusions:** The present study is the first to demonstrate cerebral white matter and CSV abnormalities in the CKD mice model. These findings support renal failure as a causal factor of CSVD. Our data further suggest that high phosphate might be involved in the pathophysiology of CKD-related CSVD.

Pe-054-1

**Immunohistochemical localization of HAX-1 and PARL in Lewy bodies in PD and DLB**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Rukusaishimizu Hospital, <sup>2</sup>Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kyoto University, <sup>3</sup>Department of Neurology, Wakayama Medical University  
 ○Yasuhiro Kawamoto<sup>1,2</sup>, Shinsui Tatsumi<sup>2</sup>, Makoto Urushitani<sup>2</sup>, Hidefumi Ito<sup>3</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>2</sup>

[Background] Some mutations in the gene encoding HtrA2 have been found in patients with sporadic Parkinson's disease (PD), and HtrA2 is designated as PARK13. HS-1-associated protein X-1 (HAX-1) and presenilin-associated rhomboid-like protein (PARL) play an important role in the processing of HtrA2/Omi to the activated form in the mitochondrial intermembrane space. The aim of this study is to investigate the immunohistochemical localization of HAX-1 and PARL in brains with PD and dementia with Lewy bodies (DLB). [Methods] We selected autopsied brains from 8 normal subjects, 10 patients with PD and 5 patients with DLB, and all brains were fixed in 10% neutral formalin. Several paraffin-embedded tissue blocks, including the frontal and temporal cortices, midbrain and upper pons, were prepared and cut into 6-μm-thick sections on a microtome. We then performed immunohistochemical studies on HAX-1 and PARL in deparaffinized sections from all cases using the avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) method. [Results] Neuronal somata and processes were immunopositive for HAX-1 and PARL in both normal and diseased brains. In addition, brainstem-type and cortical Lewy bodies were immunoreactive for HAX-1 and PARL. The peripheral portion of some brainstem-type Lewy bodies were intensely immunostained, and the central cores of the other brainstem-type Lewy bodies were strongly immunolabeled. [Discussion] Our results suggest that an abnormal accumulation of HAX-1 and PARL may occur in brains with PD and DLB, and that HAX-1 and PARL may be associated with the pathogenesis of PD and DLB.

Pe-054-2

**Immunohistochemical study of the cardiac sympathetic nerves in Lewy body disease**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Saitama Prefectural Rehabilitation Center, <sup>2</sup>Department of Neurology, Nakano General Hospital, <sup>3</sup>Department of Pathology, Nakano General Hospital, <sup>4</sup>Department of Neurology, Kanto Central Hospital, <sup>5</sup>Laboratory of Structural Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science  
 ○Yuichi Fumimura<sup>1,5</sup>, Tadashi Ichikawa<sup>1</sup>, Shuta Toru<sup>2</sup>, Takayoshi Kobayashi<sup>2</sup>, Katsuiku Hirokawa<sup>3</sup>, Satoshi Orimo<sup>4</sup>, Toshiaki Uchihara<sup>5</sup>

**Objectives:**

To evaluate the most distal axons of the cardiac sympathetic nerves and reveal the earliest degenerative process in Lewy body disease (LBD).

**Methods:**

We immunostained cardiac tissues and brains from 5 patients without Lewy body (LB)-related pathology as controls and 15 patients with LB-related pathology at different stages. Free-floating sections with a thickness of 30 μm were incubated with monoclonal antibodies as follows: phosphorylated neurofilament (SMI-31), tyrosine hydroxylase (TH), and phosphorylated α-synuclein (p α syn).

**Results:**

Cardiac sympathetic nerves could be visualized in all cases at different LB stages. In incidental LBD (ILBD), p α syn-positive fibers with swollen appearance were already observed in the cardiac nerve fascicles from subendocardial area to epicardium with decreased TH-positive axons. In LBD, p α syn-positive structures were observed in the nerve fascicles with severe depletion of TH-positive axons. TH-positive axons tended to gradually decrease as they closed to the subendocardial area.

**Conclusions:**

We could pursue the cardiac sympathetic nerves from the epicardium to the subendocardium including axonal terminals equivalent to the most distal site. Cardiac sympathetic nerves tended to be perceptively affected in the subendocardial area. Sympathetic nervous system has distinguishable orientations. Therefore, the analyses of cardiac sympathetic nerve fibers have possibilities to reveal the earliest changes and pathological mechanism underlying a common degenerative process in LBD.

Pe-054-3

**Three-dimensional study of cortical Lewy bodies and senile plaques in DLB**

<sup>1</sup>Laboratory of Structural Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, <sup>2</sup>Department of Neurology, Sensoji Hospital, <sup>3</sup>Department of Pathology, Nakano General Hospital  
 ○Nobuatsu Nomoto<sup>1,2</sup>, Tadahide Kuroda<sup>2</sup>, Ayako Nakamura<sup>1</sup>, Katsuiku Hirokawa<sup>3</sup>, Toshiaki Uchihara<sup>1</sup>

Triple labeling of brainstem Lewy bodies and neurites has demonstrated a shared three-layered structure with ubiquitin (Ub) at the core, neurofilament (NF) at the periphery with α-synuclein (αSyn) in between (Brain Pathol 2008;18:415-422). To examine whether similar structure is shared with αSyn deposits (Lewy bodies, Lewy neurites and those in senile plaques) in the cerebral cortex, thick floating sections were containing abundant αSyn deposits were obtained from four cases of dementia with Lewy body (DLB). Three-dimensional observation of cortical Lewy body on confocal demonstrated similar three-layered structure. Although colocalisation of αSyn and NF was extremely rare on axons, NF-positive segments were sometimes in continuity with αSyn-positive segments or Lewy bodies or with Ub-positive swelling in the senile plaques. Such axonal connections with αSyn and Ub were more abundant in the senile plaques, which provides structural and functional link of these proteins in the cortex of DLB.

Pe-054-4

**Preclinical PSP and CBD - immunochemical and molecular pathological study**

<sup>1</sup>Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital & Institute of Gerontology, <sup>2</sup>Department of Neurology, Nippon Medical School, <sup>3</sup>Department of Neurology, Chiba Hokusoh Hospital, Nippon Medical School, <sup>4</sup>Department of Laboratory Medicine, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry, <sup>5</sup>Department of Neuropathology and Cell Biology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, <sup>6</sup>Department of Molecular Genetics, Center for Bioresources, Brain Research Institute, Niigata University, <sup>7</sup>Department of Neurology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, <sup>8</sup>Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital & Institute of Gerontology  
 ○Akane Nogami<sup>1,2</sup>, Mineo Yamazaki<sup>3</sup>, Yuko Saito<sup>4</sup>, Masato Hasegawa<sup>5</sup>, Hiroyuki Hatsuata<sup>1</sup>, Takeshi Ikeuchi<sup>6</sup>, Yoshio Sakiyama<sup>7</sup>, Masaki Takao<sup>1</sup>, Yasuo Katayama<sup>2</sup>, Kazumi Kimura<sup>2</sup>, Shigeo Murayama<sup>1,8</sup>

[Purpose] To elucidate the molecular pathological features of possible preclinical stage of PSP and CBD, we screened consecutive aged autopsy cases. [Method] 324 consecutive autopsy patients from a general geriatric hospital (age mean ± SD = 82.5 ± 8.7 years) were employed for the study. A section of the midbrain was obtained at autopsy, fixed in 4% paraformaldehyde, embedded in paraffin and serial sections were stained with ATR, RD3 and RD4. The cases were selected as midbrain 4R tauopathy that contained RD4 (+) & RD3 (+) neurofibrillary tangles (NFTs) and pretangles (PTs) as well as astrocytic tangles (ATs) which mimicked tufted astrocytes or astrocytic plaques. Electrophoresis and immunoblotting were performed with frozen brain using anti-tau antibody T46 to detect the N-terminally cleaved tau fragments that distinguish PSP from CBD (33kDa in PSP and 37kDa doublet in CBD). Clinical information was retrospectively obtained from the medical charts. [Result] 34 out of the 324 cases had RD4 (+) & RD3 (+) NFTs and ATs and defined as midbrain 4R tauopathy; 8 cases that did not have other significant tauopathies were defined as pure midbrain 4R tauopathy. Western blot analysis of tau in the pure cases demonstrated 3 cases with PSP pattern, one with CBD pattern. There were no cases that showed veracity ophthalmoplegia or extrapyramidal sign. [Conclusion] Independent neuropathological examination of the pure cases reached 3 cases as preclinical PSP including immunoblot-confirmed and one case as preclinical CBD with immunoblot-confirmation.

Pe-054-5

**The relationship between Lewy body and mitochondrial dysfunction in PLAN**

<sup>1</sup>Dept. of Neurol. Osaka Univ., <sup>2</sup>Inst. for Med. Sci. of Aging, Aichi Med. Univ., <sup>3</sup>Dept. of Neurol. Nagoya Daiichi Red Cross Hosp., <sup>4</sup>Dept. of Neuropathol. Tottori Univ., <sup>5</sup>Dept. of Neurol. Toneyama Hosp.  
 ○Hisae Sumi-akamaru<sup>1</sup>, Goichi Beck<sup>1</sup>, Yuichi Riku<sup>2,3</sup>, Mari Yoshida<sup>2</sup>, Shinsuke Kato<sup>4</sup>, Harutoshi Fujimura<sup>5</sup>, Saburo Sakoda<sup>5</sup>, Hideki Mochizuki<sup>1</sup>

PLA2G6 gene mutation causes PLA2G6 associated neurodegeneration (PLAN) which is primary neuroaxonal dystrophy. Previously, we reported that the abnormal mitochondria with degenerated inner membrane cause slowly progressive axonal degeneration in PLA2G6 knockout mice neurons. To clarify the relationship between the formation of Lewy bodies and mitochondrial dysfunction in PLAN brain, we immunohistochemically compared Lewy bodies in PLAN with those in Parkinson disease (n=5). Both of alpha synuclein and phosphorylated alpha synuclein distinctly marked Lewy bodies and Lewy neurites in both diseases. In double immunohistochemistry using the antibodies of the mitochondrial marker and alpha synuclein or phosphorylated alpha synuclein, it was demonstrated that Lewy bodies and Lewy neurites in PLAN were strongly stained by mitochondrial outer membrane marker (Tom20), but little by mitochondrial inner membrane marker (cytochrome c oxidase, CCO). In most of the case in Parkinson disease, tiny dots, which were positive for Tom20 or CCO, were observed in Lewy bodies and Lewy neurites. These suggests that abnormal mitochondria, which inner membrane protein is diminished, accumulates in Lewy bodies and Lewy neurites in PLAN.

Pe-054-6

**Clinicopathological reevaluation of Richardson syndrome and PSP-parkinsonism**

<sup>1</sup>Departments of Neuropathology Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>2</sup>Departments of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>3</sup> Department of Neurology, Neuro-Muscular Center, National Omuta Hospital  
 ○Norihisa Maeda<sup>1,2</sup>, Hiroyuki Honda<sup>1</sup>, Satoshi Suzuki<sup>1</sup>, Jun-ichi Kira<sup>2</sup>, Naoki Fujii<sup>3</sup>, Toru Iwaki<sup>1</sup>

(Object) Progressive supranuclear palsy (PSP) is clinically subclassified into Richardson's syndrome (RS) and PSP-parkinsonism (PSP-P). We reevaluated their clinicopathological features of eight autopsy cases with special reference to the imaging study and tauopathy. (Method) From 2005 to 2013, eight patients were clinically diagnosed PSP and then pathologically confirmed as PSP by postmortem examination. The clinical diagnosis of PSP adopted Tolosa group criteria. The NINDS-SPSP and Yuasa group diagnostic criteria were also used as references. Based on the Williams group report, eight cases were subdivided to four cases of RS and four cases of PSP-P. (Results) Four patients with RS were younger age at onset and their symptoms developed more rapidly than PSP-P. Additionally, MR parkinsonism index (MRPI) for the diagnosis of PSP ( $\geq 13.55$ ) was calculated. The MRPI of RS was high ( $E(x)=20.4$ ,  $\sigma(x)=1.44$ ), while the index of PSP-P was variable ( $E(x)=14.1$ ,  $\sigma(x)=15.9$ ). Pathologically, RS showed widespread and strong brainstem lesions of phosphorylated tau(p-tau), especially in the pons and medulla oblongata when compared to PSP-P. (Conclusion) In the result of clinicopathological retrospective study, it is possible to distinguish RS and PSP-P by combining several clinical symptoms and MRI image. On the contrary, PSP-P of the MRI image is uneven in early stage, and it is necessary to examine it including investigation such as MIBG scintigraphy. We will continue to examine the pathological differences on the basis of the clinical laboratory findings of both in the future.

Pe-055-1

**Dopamine-mediated oxidation of methionine 127 in alpha-synuclein**

<sup>1</sup>Div. Medical Biochemistry, Tottori Univ Fac of Med., <sup>2</sup>Div. Neurology, Tottori Univ Fac of Med  
 ○Kazuhiro Nakaso<sup>1</sup>, Yosuke Horikosh<sup>1</sup>, Satoru Ito<sup>2</sup>, Kenji Nakashima<sup>2</sup>, Tatsuya Matsuura<sup>1</sup>

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by the selective loss of dopaminergic (DA) neurons and the presence of Lewy bodies. However, it is not well understood why PD-related pathogenesis occurs selectively in DA neurons. We investigated the interaction between DA and alpha-synuclein (asyn) with regard to cytotoxicity. We generated PC12 cells expressing human asyn, as well as several asyn mutants using a Tet-OFF system. Overexpression of wildtype asyn decreased cell viability in long-term cultures, while an inhibitor of tyrosine hydroxylase blocked this vulnerability, suggesting that asyn-related cytotoxicity is associated with DA metabolism. The vulnerabilities of all mutant cell lines were lower than that of wildtype asyn-expressing cells. Moreover, asyn containing DA-mediated oxidized methionine (Met(O)) was detected in our cell lines. Met(O) was lower in methionine mutant cells, especially in the M127A mutant cells. Co-incubation of DA and the 125YEMPS129 peptide enhanced the production of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, which may oxidize methionine residues and convert them to Met(O). Y125- or S129-lacking peptides did not enhance the DA-related production of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Our results suggest that M127 is the major target for oxidative modification by DA, and that Y125 and S129 may act as enhancers of this modification. Furthermore, knockdown of Met(O) reductase MsrA was enhanced DA-mediated toxicity of asyn. These results may describe a mechanism of DA neuron-specific toxicity of asyn and a protective role of MsrA against DA-mediated toxicity of asyn in the pathogenesis of PD.

Pe-055-2

**alpha-synuclein oligomers enhance functional coupling of SK, VDCC and IP3R**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Utano National Hospital, <sup>2</sup>Clinical Research Center, Utano National Hospital  
 ○Kenji Yamamoto<sup>1,2</sup>, Hideyuki Sawada<sup>1,2</sup>

[Purpose] We examined the action and the mechanism of  $\alpha$ -synuclein oligomers on neuronal excitabilities of pyramidal neurons in mouse prefrontal cortical slices. [Methods] For whole cell recording, we applied the pipette solution including  $\alpha$ -synuclein incubated with dopamine for 3 days ( $\alpha$ -SN+DA), which had higher order oligomer in comparison with  $\alpha$ -synuclein-containing solution without dopamine ( $\alpha$ -SN), or the solution including dopamine without  $\alpha$ -synuclein (DA). [Results] Intracellular application of  $\alpha$ -SN+DA significantly suppressed spike firing during current injection compared with  $\alpha$ -SN or DA.  $\alpha$ -SN+DA prolonged the duration of spike afterhyperpolarization (AHP) and increased AHP current charge ( $I_{AHP}$ ), both of which were inhibited by small conductance  $Ca^{2+}$ -activated K channel (SK) blocker apamin. Voltage-dependent  $Ca^{2+}$  channel (VDCC) blocker nifedipine, apamin, intracellular  $Ca^{2+}$  chelator BAPTA-AM, ER  $Ca^{2+}$  store depletor cyclopiazonic acid, and IP<sub>3</sub> receptor (IP3R) blocker low molecular weight heparin, blocked the effect of  $\alpha$ -SN+DA on spike firing and AHP current charge. In contrast, large conductance  $Ca^{2+}$ -activated K channel (BK) blocker paxilline and ryanodine receptor blocker ruthenium red, failed to block the action of  $\alpha$ -SN+DA. [Conclusions]  $\alpha$ -synuclein oligomers suppress spike frequency by enhancing functional coupling of SK, VDCC and IP3R. This mechanism may lower neocortical activities and underlie the cellular basis of impaired executive functions in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies.

Pe-055-3

**SOCE dysfunction enhances alpha-synuclein cytotoxicity.**

<sup>1</sup> Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, <sup>2</sup>Division of Medical Biochemistry, Department of Pathophysiological and Therapeutic Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University  
 ○Satoru Ito<sup>1</sup>, Kazuhiro Nakaso<sup>2</sup>, Kenji Nakashima<sup>1</sup>

SOCE mechanism via transient receptor potential canonical type 1 (TRPC1) channel is important to the maintenance of endoplasmic reticulum function. In recent years, a decreased expression level of TRPC1 was shown in the autopsied brain of Parkinson's disease (PD) patients. However, the details have not been elucidated how  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -syn) is related to the dysfunction of SOCE. We investigated association SOCE mechanism and  $\alpha$ -syn pathology. We constructed PC12 cell line which overexpressed human  $\alpha$ -syn with tetracycline-regulated system. At first, we investigated whether neurotoxins affected TRPC1 expression in the PC12 cell line by Western blot, and we examined the influence of  $\alpha$ -syn overexpression. In addition, we evaluated the association between  $\alpha$ -syn and SOCE by MTT assay following SKF-96365 exposure, suppressor of TRPC1 channel. We exposed rotenone or MPTP, known as mitochondrial stressors, and reserpine which was inhibitor against vesicular monoamine transporter, and examined the expression level of TRPC1 by Western blot. TRPC1 expression was suppressed with rotenone and MPTP, but not with reserpine. Overexpression of human  $\alpha$ -syn did not affect the TRPC1 suppression seen in rotenone and MPTP exposures. MTT assay with SKF-96365 exposure showed 72 % decline of cell viability in  $\alpha$ -syn overexpressed condition compared to non-overexpressed condition ( $p < 0.05$ ). According to these results, it is considered that mitochondrial stressors causes dysfunction of SOCE by inhibition of TRPC1 expression, and TRPC1 inhibition may lead to enhance the  $\alpha$ -syn cytotoxicity.

Pe-055-4

**Structure analysis of post-translationally modified alpha-synuclein**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Japan Synchrotron Radiation Research Institute (JASRI/SPring-8), <sup>3</sup>Center for Research on Green Sustainable Chemistry, <sup>4</sup>Institute for Protein Research, Osaka University  
 ○Katsuya Araki<sup>1</sup>, Naoto Yagi<sup>2</sup>, Rie Nakatani<sup>1</sup>, Hisashi Yagi<sup>3</sup>, Yuji Goto<sup>4</sup>, Hideki Mochizuki<sup>1</sup>

**Objectives:** Many studies show that alpha-synuclein ( $\alpha$ -syn), which is a main component of Lewy bodies, exists as an intrinsically disordered monomer. However, some of the recent studies insist that  $\alpha$ -syn purified from human erythrocyte and cultured cell exists as a stable tetramer that resists aggregation. Since  $\alpha$ -syn *in vivo* is N-terminally acetylated and may be post-translationally modified, we elucidate the difference in structure and aggregation among wild type  $\alpha$ -syn (WT  $\alpha$ -syn), N-terminally acetylated  $\alpha$ -syn (NAc  $\alpha$ -syn) and  $\alpha$ -syn purified from human erythrocyte (EC  $\alpha$ -syn). **Methods:** WT  $\alpha$ -syn and NAc  $\alpha$ -syn were purified according to denaturing method. NAc  $\alpha$ -syn was produced by co-transfecting the E.coli with both  $\alpha$ -syn and N-terminal acetylation B complex plasmids. On the other hands, EC  $\alpha$ -syn was purified using non-denaturing method. We performed circular dichroism (CD) and small angle X-ray scattering (SAXS) for these samples. In addition, we evaluated the characteristics of aggregation for these samples by Thioflavin-T assay and electron microscopy. **Results:** Our SAXS and CD data showed that all of three samples exist as disordered monomer. However radius of gyration of EC  $\alpha$ -syn are smaller than that of WT  $\alpha$ -syn. Furthermore, EC  $\alpha$ -syn is less likely to aggregate into fibrils than WT  $\alpha$ -syn. NAc  $\alpha$ -syn showed the characteristics between WT  $\alpha$ -syn and EC  $\alpha$ -syn. **Conclusions:** WT  $\alpha$ -syn, NAc  $\alpha$ -syn and EC  $\alpha$ -syn exist as disordered monomer. However, EC  $\alpha$ -syn may have partially folded structure and be more stable than WT  $\alpha$ -syn.

Pe-055-5

**Sensitive Western Blotting for Detecting S129-Phosphorylated  $\alpha$ -Synuclein in CSF**

Department of Neurology, Hematology, Metabolism, Endocrinology, and Diabetology, Yamagata University Faculty of Medicine  
 ○Asuka Sasaki, Shigeki Arawaka, Takeo Kato

**[Purpose]** Previous reports have shown that the measurement of S129-phosphorylated  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ S) levels in cerebrospinal fluid (CSF) by ELISA is a useful biomarker for PD diagnosis. Generally, ELISA is difficult to exclude the non-specific reaction of antibody used and to determine which forms the antibody recognizes, monomeric or oligomeric form. Western blotting (WB) assay provides such information. However, it is difficult to detect S129-phosphorylated  $\alpha$ S in CSF by conventional WB. Here, we test the potential of sensitive WB as a diagnostic tool. **[Methods]** We used CSF from non-PD patients. After concentrating CSF by trichloroacetic acid precipitation, the pellets were subjected to SDS-PAGE and transferred to a PVDF membrane. The post-transferred membrane was treated with buffer containing paraformaldehyde (PFA) and glutaraldehyde (GA). **[Results]** The signals of S129-phosphorylated  $\alpha$ S were undetectable in conventional WB, whereas the fixation of transferred membrane with PFA and GA allowed us to detect the signals. Additionally, this fixation enables us to detect the signals of endogenous S129-phosphorylated  $\alpha$ S in the conditioned media of cultured cells. **[Conclusions]** This method is useful to detect the trace amounts of the endogenous S129-phosphorylated  $\alpha$ S in extracellular spaces by WB. It may provide the way to assess its levels in CSF with presenting direct information on the specificity of antibody and the status of  $\alpha$ S protein forms.

Pe-055-6

**Analysis of the ATP13A2mutant (PARK9) medaka (*Oryzias latipes*)**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Neuroscience, Section of Integrative Physiology, Faculty of medicine, Graduate of Medicine University of Miyazaki.  
 ○Yosuke Taruno<sup>1</sup>, Norihito Uemura<sup>1</sup>, Hideaki Matsui<sup>2</sup>, Hodaka Yamakado<sup>1</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>1</sup>

**(Objective)**To reveal the mechanism of PARK9 using ATP13A2 mutant medaka. We try to create the ideal PARK9 model animal, focus on medaka, and analyze the pathology of PARK9 with molecular biological methods.

**(Methods)**To reveal the mechanism of neuronal loss in PARK9, we created ATP13A2 mutant medaka by Targeting Induced Local Lesions In Genome method. We performed TH+ cell count and HPLC for monoamine in the mutant medaka brain. Subsequently we studied biochemical and immunohistochemical analysis in the brain, especially in the alpha synuclein accumulation. **(Results)**The point mutation was located in the intron between exon 12 and 13 (IVS13, T-C, +2), and causes exon 13 skipping in the ATP13A2 gene transcription. Aged ATP13A2 mutant medaka showed reduced dopamine content and the decreased number of TH+ neurons in the midbrain. We perform biochemical and immunohistochemical analysis including  $\alpha$ -synuclein immunostaining and evaluation of lysosomal functions in ATP13A2 mutation medaka to confirm the relationship among the dysfunction of ATP13A2, lysosomal dysfunction and  $\alpha$ -synuclein accumulation in vivo. Cathepsin D activity was reduced in ATP13A2 medaka brain, but no remarkable alpha synuclein accumulations were not observed in 15 month medaka brain. **(Conclusion)**In our PARK9 model medaka, the ATP13A2 mutant protein is relevant to human PARK9 cases. Our ATP13A2 mutant medaka model shows the possibility that the PARK9 pathology is not caused by alpha synucleinopathy. Now we continue to study the relationship between the heavy metals and ATP13A2 function, and PARK9 pathology.

Pe-056-1

**Inhibition of glucocerebrosidase enzyme activity may affect dopamine release**

Department of Neurology, Juntendo University of medicine  
 ○Yutaka Oji, Taku Hatano, Akio Mori, Shin-ichiro Kubo, Nobutaka Hattori

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is one of the common neurodegenerative diseases. Recently, mutations of *glucocerebrosidase* gene linked to Gaucher's disease have been known as a genetic risk factor of PD. We report that pharmacological glucocerebrosidase (GBA) inhibitor decreased ceramide level and dopamine release in culture cells. **Methods:** Human melanoma cells SK-MEL 28 were used for each experiment. To inhibit GBA, conduritol B epoxide (CBE) was added to cell culture medium. GBA enzyme activity was determined in whole cell lysate using *p*-nitrophenyl- $\beta$ -D-glucopyranoside. Quantitative analysis of each sphingolipid was carried out by LC-MS/MS. The levels of released dopamine were determined by measurement of dopamine contents in culture medium by using high-pressure liquid chromatography (HPLC). **Results:** Cells treated with CBE at various concentrations (25, 50, 100, and 500  $\mu$ M) reduced GBA enzyme activity by 68 to 81 % compared with untreated cell in a dose-dependent manner ( $p < 0.01$ ). The LC-MS/MS revealed that the ratio of ceramide/glucosylceramide in CBE-treated cells was significantly lowered compared with untreated cells ( $p < 0.001$ ). In HPLC assay, dopamine concentration in cell culture medium of CBE-treated cells was significantly decreased compared with untreated cells ( $p < 0.05$ ), whereas DOPAC was significantly increased in CBE-treated cells ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** Further studies should be needed to investigate how reduced GBA enzyme activity followed by decreased ceramide level is associated with the alteration of dopamine release and its metabolism.

Pe-056-2

**Involvement of Parkin in miRNA processing**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Tokushima National Hospital, <sup>2</sup> Department of Clinical Reserch, Tokushima National Hospital  
 ○Takao Mitsui<sup>1,2</sup>, Yukiko Maki<sup>2</sup>, Miki Fujimoto<sup>2</sup>, Masako Sogo<sup>2</sup>, Kazuyuji Kawamura<sup>1</sup>

**Background**

We reported that parkin was preferentially localized in mitochondria in the proliferating cells. Parkin is combined with TFAM, a transcription factor of the mitochondrial gene, and enhances mitochondrial biogenesis. On the other hand, Parkin reportedly interacts with p53, a representative oncogene, which promotes postranscriptional modification of several kinds of miRNA. In this study, we examined participation of the Parkin for the processing of miRNA in mitochondria and the nucleus.

**Materials and methods**

A neuroblastoma cell line SH-SY5Y was separated to nuclei and mitochondria. After solubilization, it was immunoprecipitated using antiparkin antibody (PRK8) and anti-Drosha antibody. Using RD cells that stably expressing His-Parkin, UV cross-linking and immunoprecipitation (CLIP) were carried out. We cloned miRNA which bound to His-Parkin in nuclear and mitochondrial fraction. Furthermore, the expression was assayed using real-time PCR in obtained miRNA and pri-miRNA.

**Results**

The Drosha protein was detected in not only the nuclear fraction but also the mitochondrial fraction. Furthermore, Drosha which bound to Parkin was detected in both fraction. We identified miR132, miR638, miR2ba-2 by cloning of miRNA. In Particular, miR132 and pri-miR132 were detected in mitochondria and nuclei.

**Conclusions**

Considering that Drosha protein was detected in the mitochondria, it was suggested that generation and processing of miRNA might occur in the mitochondria. It was suggested that the Parkin was associated with function manifestation of miR132 in the mitochondria and nuclei.

Pe-056-3

**Functions of Parkin gene to maintain pancreatic beta cell**

<sup>1</sup>Juntendo University Nerima Hospital, <sup>2</sup>Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, <sup>3</sup>Research Institute for Diseases of Old Age, Juntendo University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Neurology, Department of Research for Parkinson's Disease, Juntendo University School of Medicine, <sup>5</sup>Department of Biochemistry, Kyorin University School of Medicine  
 ○Hiroto Eguchi<sup>1</sup>, Mika Imaizumi<sup>5</sup>, Manabu Funayama<sup>3</sup>, Taku Hatano<sup>2</sup>, Shinji Saiki<sup>2</sup>, Shigetomo Sato<sup>2</sup>, Shin-ichiro Kubo<sup>2</sup>, Yuzuru Imai<sup>4</sup>, Yutaka Machida<sup>1</sup>, Hideto Miwa<sup>1</sup>, Shinya Nagamatsu<sup>3</sup>, Nobutaka Hattori<sup>2,3,4</sup>

**Objective:** To evaluate how parkin is involved in maintenance of pancreatic  $\beta$  cell ( $\beta$  cell). **Methods:** We accessed the effects of parkin on insulin signal by using the mouse embryonic fibroblasts (MEF) and primary  $\beta$  cells of parkin-knockout mice (parkin-KO), and Parkin knocking-down MIN6 cells. We used imaging analysis to reveal the effect of Parkin deletion on insulin exocytosis and islet mass morphology. Apoptosis was evaluated by analyzing TUNEL-positive  $\beta$  cells of parkin-KO to compare with control. The oral glucose tolerance test (OGTT) was performed in parkin-KO (n=4) to compare with control (n=4). To examine the association between PARK2 patients and the risk of glucose tolerance, PD patients (n=19) with mutation in the parkin and controls (PD patients with no mutation in any PD related genes n=17) were subjected to the OGTT. **Results:** Parkin promoted activation of insulin signaling in MEF, primary  $\beta$  cells and MIN6 cells. We revealed a reduction of the glucose-induced insulin release in parkin-KO  $\beta$  cell.  $\beta$  cell mass was reduced in size and apoptosis of the cell was increased in parkin-KO mice. Impairment of glucose tolerance was found in Parkin-KO. OGTT results from patients indicated a high prevalence of IGT and DM and lower insulinogenic index in PARK2 subjects compared with controls. **Conclusion:** In this study we found out IGT and DM prevalence increased in patients with PARK2 compared with subjects without it. Our data suggests that parkin gene plays a role as a regulator of  $\beta$  cells' function and mass via activation of insulin signal pathways.

Pe-056-4

**Circadian rhythm analysis in a Drosophila model of Parkinson's syndrome**

Department of Neurology, Juntendo University  
 ○Yuka Hosaka, Yuzuru Imai, Nobutaka Hattori

**[Objective]** Among Parkinson's disease and Parkinson's syndrome, sleep disturbance is observed at significant frequency. Mutations of the microtubule-dependent dynein motor component dynactin (also known as p150<sup>Glued</sup>) cause Perry syndrome with Parkinson's disease symptoms and the motor neuron disease. We examined the sleeping and locomotor behaviors using a *Drosophila* model of Perry syndrome. **[Methods]** Dynactin carrying a Perry-type mutation (p150<sup>G50R</sup>) and a hereditary motor neuropathy-type mutation (p150<sup>G38S</sup>) were expressed in dopaminergic neurons of *Drosophila* using a two-component gene expression system GAL4-UAS. We measured spontaneous locomotor activity and sleep behavior of young and aged flies for 3 days under a 12h:12h light-dark cycle. **[Results]** Startle-induced motor activity of both p150<sup>G50R</sup> and p150<sup>G38S</sup> flies was not changed compared with a normal control. However, aged flies expressing p150<sup>G50R</sup> showed a reduced locomotor activity in the light phase and a decreased sleep behavior in the dark phase. Flies expressing p150<sup>G38S</sup> exhibited a reduced locomotor activity throughout the day. **[Conclusions]** A *Drosophila* model of Perry syndrome recapitulated human sleep disturbance. Their normal motor behaviors suggest that the alterations of sleep and locomotor activity come from the impairment of dopaminergic activity caused by p150<sup>Glued</sup> mutations rather than the degeneration of motoneurons.

Pe-056-5

**Serum metabolomics revealed several metabolic markers of Parkinson's disease**

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine  
 ○Ayami Okuzumi, Taku Hatano, Shinji Saiki, Manabu Funayama,  
 Nobutaka Hattori

**Objective:** The pathogenesis of Parkinson's disease (PD) involves complex interactions between environmental and genetic factors. The recent advent of metabolomics can shed light on alterations in metabolic pathways in several diseases. In the present study, we attempted to elucidate the candidate metabolic pathways associated with PD. **Methods:** Serum samples were collected from 35 individuals with idiopathic PD without dementia: 18 males, mean age 69.1 years and 15 healthy age-matched and sex-matched control subjects without PD: 7 males, age 70.7 years. This analysis was based on a combination of three independent platforms: ultrahigh-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry (UHPLC/MS/MS) optimized for basic species. **Results:** The metabolomic profiles of PD subjects were clearly different from normal controls. PD patients had significantly lower levels of tryptophan, caffeine and its metabolites, bilirubin and ergothioneine and significantly higher levels of levodopa metabolites and biliverdin than those of the normal controls. Alterations in bilirubin/biliverdin ratio and ergothioneine served as markers of oxidative stress levels and indicated that PD patients may be exposed to systemic oxidative stress. A decrease in serum tryptophan levels may play a role in the neuropsychiatric problems associated with PD. A decrease in serum caffeine levels is consistent with the inverse association of caffeine consumption with development of PD. **Conclusion:** Our results indicated that metabolomics may be used to discover biomarkers that reflect environmental factors in PD.

Pe-057-1

**ESCRT regulates clearance of protein aggregates in neurodegenerative diseases**

<sup>1</sup>Division of Neurology, Department of Neuroscience & Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Division of Cancer Biology and Therapeutics, Miyagi Cancer Center Research Institute, <sup>3</sup>Sendai-Nishitaga Hospital  
 ○Ryuji Oshima<sup>1,2</sup>, Takafumi Hasegawa<sup>1</sup>, Naoto Sugeno<sup>1</sup>, Keiichi Tamai<sup>2</sup>, Emiko Miura<sup>1</sup>, Shun Yoshida<sup>1</sup>, Akio Kikuchi<sup>1</sup>, Atsushi Takeda<sup>3</sup>, Nobuyuki Tanaka<sup>2</sup>, Masashi Aoki<sup>1</sup>

**Objectives:** ESCRT (endosomal sorting complex required for transport) plays a key role in the autophagy as well as the endosome maturation. The aim of this study is to investigate whether ESCRT dysfunction perturbs the autophagic clearance of protein aggregates and subsequent neurodegeneration.

**Methods:** We generated forebrain-specific ESCRT-0 conditional knockout mice by using calcium/calmodulin-dependent protein kinase II alpha cre expressing mice. The accumulation of autophagic substrate p62 and neurodegenerative disease-related proteins in mice brain and Hrs-silenced HEK293 cells was examined by immunostaining and Western blot analyses. The maturation of autophagosome to autolysosome in Hrs-silenced cells was determined by the chimeric constructs of RFP-GFP-LC3B. The expression of 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) and phosphorylated p38 stress kinase in mice brain were measured by immunohistochemical analyses.

**Results:** We observed accumulation of detergent-insoluble  $\alpha$ -synuclein, TDP43, huntingtin, and autophagy substrate p62 in ESCRT knockout mice. The histopathological changes were accompanied by the increased expression of 8-OHdG and phospho-p38/SAPK. These findings were corroborated by the in vitro experiments showing that Hrs-silenced HEK293 cells showed  $\alpha$ -synuclein accumulation accompanied with the appearance of abnormally enlarged autophagosome structures.

**Conclusions:** These findings suggest that the disruption of ESCRT machinery compromises autophagic/lysosomal degradation of aggregate-prone proteins and acquires cytotoxic activity leading to neuronal cell death.

Pe-057-2

**Genetical studies on knockin mice carrying a PARK17 mutation**

<sup>1</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences, <sup>2</sup>Department of Neurology, Tokyo National Hospital, <sup>3</sup>Center for Brain Integration Research, Tokyo Medical and Dental University, <sup>4</sup>Department of clinical research, Tokyo National Hospital, <sup>5</sup>National Center of Neurology and Psychiatry  
 ○Nobutaka Ishizu<sup>1,2</sup>, Akira Hebisawa<sup>1</sup>, Daishi Yui<sup>1</sup>, Tomonori Aikawa<sup>3</sup>, Hidehiro Mizusawa<sup>1,5</sup>, Takanori Yokota<sup>1</sup>, Kei Watase<sup>3</sup>

[OBJECTIVE] Vacuolar protein sorting 35 (VPS35) constitutes a key component of retromer complex that is involved in retrograde transport of transmembrane proteins from endosomes to the trans-Golgi network. Recently a missense mutation in VPS35 (D620N) has been shown to cause an autosomal dominant late-onset form of Parkinson Disease (PARK17). Molecular pathogenesis of PARK17 remains elusive and it has been controversial whether the mutation causes the disease through a gain or a loss of function mechanism. In order to model PARK17 in mice and solve these problems, here we have generated the knockin mice carrying the mutation homologous to D620N (KI) as well as the mice with an NHEJ-mediated deletion or insertion mutation (NHEJ) in the murine Vps35 gene by CRISPR-Cas9 method. [Methods] pX330-sgRNA plasmids, which encode both Cas9 and chimeric guide RNA, were prepared and microinjected into the pronuclei of fertilized eggs together with the oligonucleotides carrying the missense mutation. [Results] Out of 81 pups born, we obtained 2 KI and 5 NHEJ mice. All of the F0 mutants were heterozygous for the respective mutation. F2 homozygous D620N KI mice were viable and did not show distinct phenotypes at their young age. While heterozygous matings failed to produce viable homozygous mutants in the three NHEJ lines, we were able to obtain viable D620N KI; NHEJ compound heterozygous mice from intercrossings of the KI and NHEJ lines. [Conclusions] These results suggest that the D620N KI allele is at least partially functional and is enough for the survival of mouse embryos.

Pe-057-3

**Parkinson's disease-associated mutations of PLA2G6 alters the membrane dynamics**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Research for Parkinson's Disease, Juntendo University Graduate School of Medicine  
 ○Akio Mori<sup>1</sup>, Yutaka Oji<sup>1</sup>, Ayami Okuzumi<sup>1</sup>, Taku Hatano<sup>1</sup>, Yuzuru Imai<sup>2</sup>, Shin-ichiro Kubo<sup>1</sup>, Nobutaka Hattori<sup>1</sup>

**Purpose:** Mutations of *PLA2G6*(*PLA2 $\beta$* ) gene, which is linked to PARK14, are known to cause an autosomal recessive form of Parkinson's disease with Lewy pathology. Although PLA2G6 has been shown to play important roles in membrane homeostasis and remodeling, the pathogenesis caused by its mutations remains unknown. The aim of this research is to reveal the pathogenesis of PARK14 and the mechanism of  $\alpha$ -synuclein aggregation. **Methods:** To reveal the subcellular localization and function of PLA2G6, and membrane structural changes caused by the pathogenic mutations, we analyzed human cultured cells ectopically expressing wild-type and mutation forms of PLA2G6 in combination with biochemical fractionation, immunocytochemistry and mass spectrometry. **Results:** Pathogenic mutations of PLA2G6 led to altered subcellular localization. Interestingly, the binding of  $\alpha$ -synuclein to membrane was also changed. Furthermore, the expression of a mutant form of PLA2G6 changed the composition of phospholipids containing unsaturated fatty acyl chains. **Conclusions:** These results suggest that membrane lipid imbalance might associate with the pathogenesis of PARK14, leading to the alteration of  $\alpha$ -synuclein behavior.

Pe-057-4

**Vps35-Vps29 form stable intermediate and initiate the retromer complex assembly**

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine  
 ○Atsuhito Fuse

The retromer functions in the retrieval transport of its cargo proteins from endosome to trans-Golgi network. Vacuolar protein sorting 35 (Vps35), the largest subunit of the retromer, acts as the center of cargo-recognition complex to interact with Vps26 and Vps29 via distinct domains. Recently, a number of reports revealed that a point mutation of VPS35 gene (D620N) cause a late-onset autosomal dominant Parkinson's disease. To elucidate the retromer components deficiency, we performed knockdown of the retromer components using siRNA. We transiently transfected with scrambled RNA or siVPS35, siVPS26A, siVPS26B, siVPS29, siSNX1, siSNX2 in HeLa cells using Lipofectamine RNAiMAX Reagent (Life technologies), following the manufacturer's instructions. After transfection, we evaluate the protein levels and localisation of retromer components. Also we performed electronmicroscopic analysis to assess the influence of intracellular trafficking. We found that knockdown of Vps35 or Vps29 accompanied with degradation of the other two subunits by proteasome, whereas Vps26 knockdown has no effect on Vps29 and Vps35 levels. Immunoprecipitation studies revealed that Vps35-Vps26 sub-complex is easy to be degraded by ubiquitin-proteasome-system than Vps35-Vps29 hetero-dimer. These results indicate that Vps35-Vps29 form stable sub-complex and initiate the retromer assembly process in vivo.

Pe-057-5

**Parkinson's disease-associated proteins Vps35 regulate synaptic release**

<sup>1</sup>Dept of Research for Parkinson's Disease, Juntendo University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Dept Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine  
 ○Tsuyoshi Inoshita<sup>1</sup>, Yuka Hosaka<sup>2</sup>, Yuzuru Imai<sup>1,2</sup>, Nobutaka Hattori<sup>1,2</sup>

**Object:** Mutations of a component of the retromer complex Vps35 and an endosome-resident kinase LRRK2 are linked to Parkinson's disease. However, physiological roles of these proteins and effects of their pathogenic mutations in neurons are not well understood. This study examined the neuronal functions of Vps35 and LRRK2 and their functional interactions in *Drosophila* and analyzed how a pathogenic mutation of Vps35 affects the neural functions. **Methods:** Either wild-type or a pathogenic (D647N) form of Vps35 was expressed in the whole body, DA neurons or motor neurons, combined with *Drosophila* LRRK2 (dLRRK) overexpression or its loss-of-function allele, by using molecular genetic techniques. Immunohistochemical and behavioral analyses were performed to reveal effects of Vps35 D647N mutation and LRRK2 activity in synapses.

**Results:** Reduced expression of Vps35 caused abnormal synaptogenesis and altered sleep and locomotion behaviors. Moreover, defects of wing morphogenesis and abnormal synaptogenesis by Vps35 knockdown were exacerbated by the loss of dLRRK. Furthermore, the amounts of DA in the adult brain were increased by the suppression of both Vps35 and dLRRK activities. Ectopic expression of Vps35 WT in DA neurons enhanced spontaneous DA release whereas the expression of Vps35 D647N decreased it, showing altered localization and reduced synaptic vesicle pools in pre-synapses.

**Conclusion:** Vps35 cooperates with LRRK2 to regulate DA release in neurons. Both suppression of Vps35 and expression of Vps35 D647N cause an impaired synaptic release and synapses degeneration.

Pe-057-6

**Mutation in DNAJC13 causes specific trafficking defect in endosomal pathway**

<sup>1</sup>Division of Neurology, Department of Neuroscience & Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Neurology, Sendai-Nishitaga Hospital  
 ○Shun Yoshida<sup>1</sup>, Takafumi Hasegawa<sup>1</sup>, Emiko Miura<sup>1</sup>, Ryuji Oshima<sup>1</sup>, Naoto Sugeno<sup>1</sup>, Akio Kikuchi<sup>1</sup>, Atsushi Takeda<sup>2</sup>, Masashi Aoki<sup>1</sup>

**Objectives:** Recently, a missense mutation (p.N855S) in DNAJC13 gene has been identified in patients with autosomal dominant, rare familial forms of Parkinson's disease (PD). DNAJC13 is a DnaJ-domain-containing protein that is tightly associated with endosomal membrane. The aim of this study is to investigate the effect of mutant DNAJC13 on the vesicle transport machinery using cultured cellular model.

**Methods:** Human wild-type (wt) and Mutant DNAJC13 cDNAs were subcloned into the pEGFP-C1 eukaryotic expression vector. Human Rab5A, Rab7 and Rab11A cDNAs were introduced into pmStrawberry vector. COS7 cells were transfected with GFP-tagged DNAJC13 as well as mStrawberry-tagged Rab GTPase constructs. The expression and subcellular localization of DNAJC13 were examined using laser scanning microscopy (LSM) and Western blot analyses. To determine how the DNAJC13 mutant affect on the different endosomal pathway, cells overexpressing wt or mutant DNAJC13 were incubated in the culture media containing reference molecules including transferrin, EGF and Shiga Toxin 1B subunit. Time-lapse images of internalized reference molecules were acquired using LSM.

**Result:** While wt DNAJC13 was exclusively co-localized with rab5A-positive early endosome, part of DNAJC13 p.N855S was mislocalized from Rab5A to Rab11A-positive recycling endosome. Transport assay using reference molecules showed abnormal endosomal trafficking in cells overexpressing DNAJC13 p.N855S.

**Conclusion:** PD-linked DNAJC13 mutation impairs specific endosomal trafficking and would thereby contribute to the pathogenesis of disease.

Pe-058-1

**Regional quantitation of mRNA in 6-OHDA-lesioned rats by real time RT-PCR**

Department of Neurology, Kansai Medical University  
 ○Mitsuaki Oki, Satoshi Kaneko, Shin Iida, Kumi Itani, Ayako Tsuge, Masataka Nakamura, Reika Wate, Norihiro Takenouchi, Hirofumi Kusaka

**Purpose** Northern blotting and *in situ* hybridization have been applied to analyze mRNA expression in Parkinson's disease (PD) model animals. However, the former has difficulty in regional analysis, and the latter lacks quantitativity. Here we present a new method for regional quantitation of mRNA in the basal ganglia by real time RT-PCR. **Methods** 6-OHDA was stereotaxically injected into the unilateral medial forebrain bundle of SD rats. Apomorphine-induced behavioral tests were performed 4 weeks after operation to evaluate successfully operated animals. Frozen brains were coronally sectioned at 1 mm thickness. Approximately 0.7 mg of tissue from striatum or globus pallidus was die-cut by 18 gauge non-bevel needle. Random hexamer-generated cDNA was applied to real time PCR. Expression of mRNA on the operated side was compared to that on the unoperated side. **Results** Prodynorphin (Dyn) and metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) mRNA decreased in the dorsolateral striatum on the operated side, but proenkephalin (Enk) mRNA increased in the ventrolateral striatum. Cannabinoid receptor 1 (CB1) mRNA showed tendency to increase in both dorsal and ventral striatum. Adenosine A2a receptor (A2A) and mGluR5 mRNA increased in the globus pallidus. **Conclusion** Real time RT-PCR provided regional quantitation of mRNA expression in the basal ganglia of PD model rats. Decreased Dyn and increased Enk mRNA indicated inhibited direct and activated indirect pathways after dopamine depletion, respectively. Increased CB1, A2A and mGluR5 mRNA may be compensatory mechanisms of the basal ganglia.

Pe-058-2

**Indirect neuroprotection of hBM-MSCs against 6-OHDA-induced neurodegeneration**

Department of Neurology, School of Medicine, Sapporo Medical University  
 ○Syuichiro Suzuki, Hiromi Suzuki, Ayano Yamauchi, Naotoshi Iwahara, Akihiro Matsumura, Takashi Matsushita, Shin Hisahara, Jun Kawamata, Shun Shimohama

**Background:** We previously reported the therapeutic effects of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells (hBM-MSCs) in a 6-OHDA induced-hemi-parkinsonian rat model. Administration of hBM-MSCs inhibited methamphetamine-stimulated rotational behavior up to 12 weeks after transplantation. Immunohistochemical analysis also showed that the number of TH-positive neurons in the substantia nigra was significantly preserved in hBM-MSCs-transplanted rats compared to sham-operated rats, whereas the immunoreactivity of Iba1 was markedly inhibited. In this study, we examined survival of the intravenously injected hBM-MSCs to explore therapeutic mechanisms of transplanted hBM-MSCs.

**Methods:** 9-week-old female SD rats (n=3) were deeply anesthetized and 6-OHDA was transcranially injected into the left striatum. Subsequently, hBM-MSCs ( $1.0 \times 10^7$  cells/animal) were injected into the femoral vein on 14 day after 6-OHDA lesioning. Rats were sacrificed for detection of transplanted hBM-MSCs on 7 or 29 day after injection.

**Results:** Survival of the transplanted hBM-MSCs was not detected at the nigrostriatal sections of lesioned rat by immunohistochemical method using anti-human nuclei antibody. In addition, the transplanted hBM-MSCs pre-labeled with fluorescent dye were not also found by highly sensitive fluorescence techniques even at 7 days after transplantation.

**Conclusion:** Even though intravenously injected hBM-MSCs do not survive for a long-term, hBM-MSCs have neuroprotective effects on dopaminergic neurons via modulating of microglial activation.

Pe-058-3

**Characterization of microglia cell activation in MPTP PD mice model**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>2</sup>Department of Biomedical Science, Kyushu University School of Medicine  
 ○Hiroo Yamaguchi<sup>1</sup>, Atsushi Fujita<sup>1</sup>, Daisuke Suzuki<sup>2</sup>, Ryo Yamasaki<sup>1</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1</sup>

**Objective:**

In Parkinson's disease (PD), oxidative stress, mitochondrial dysfunction and  $\alpha$ -synuclein accumulation in the dopaminergic neurons have been reported as the mechanisms. Besides these, inflammation has also been shown to be involved in the pathogenesis of PD. Microglia are key players in the inflammatory process of the brain, and previous studies reported microglial activation in the human PD brain and the animal models. To understand the mechanism of microglial activation in PD is important for searching drugs targeting microglia. We aimed to clarify the mechanisms of microglial activation in the MPTP PD mice model.

**Methods:**

1) We administrated MPTP (30mg/kg) or saline into  $CX3CR1^{GFP/+};CCR2^{RFP/+}$  mice that express GFP in the resident microglia and RFP in the macrophages from peripheral blood. Mice were sacrificed 24hr after MPTP administration and examined immunohistochemically and biochemically.

2) After administration of MPTP (30mg/kg) or saline into  $CX3CR1^{GFP/+};CCR2^{RFP/+}$  mice, we collected GFP<sup>+</sup> and RFP<sup>+</sup> cells from the striatum by FACS and examined the mRNA expression.

**Results and conclusion:**

Only GFP<sup>+</sup> cells (resident microglial cells) were activated in the striatum and substantia nigra in the  $CX3CR1^{GFP/+};CCR2^{RFP/+}$  mice that received MPTP, but no RFP<sup>+</sup> peripheral macrophages existed. We will further examine the effects of anti-inflammatory drugs on the microglial cells activation in  $CX3CR1^{GFP/+};CCR2^{RFP/+}$  mice and on mRNA expression levels after MPTP administration.

Pe-058-4

**Dendritic spines of nucleus accumbens in 6-OHDA-lesioned rat treated with L-dopa**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Aomori Prefectural Central Hospital, <sup>2</sup>Department of Neurophysiology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Pathology and Molecular Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine  
 ○Yukihisa Funamizu<sup>1,3</sup>, Haruo Nishijima<sup>1</sup>, Tatsuya Ueno<sup>1</sup>, Shinya Ueno<sup>2</sup>, Soroku Yagihashi<sup>3</sup>, Masahiko Tomiyama<sup>1,2</sup>

**Background:**

Dendritic spines of medium spiny neurons (MSN) in nucleus accumbens (NAc) in cocaine-treated rats increased in density and become enlarged. Although levodopa is most efficacious to ameliorate motor dysfunction in Parkinson's disease (PD), its chronic use to PD patients often induces dopamine dysregulation syndrome (DDS), a compulsive use of levodopa like addiction. The mechanisms of DDS have been suggested to be similar to those of cocaine addiction. We hypothesized that the morphological changes of dendritic spines, observed in cocaine-treated rats, also occur in NAc neurons in rats repeatedly treated with levodopa.

**Objective:**

To examine morphological changes of dendritic spines in MSN in core and shell of NAc in 6-OHDA-lesioned rats repeatedly treated with levodopa.

**Methods:**

We used control rats, 6-OHDA-lesioned rats (PD) and 6-OHDA-lesioned rats chronically treated with levodopa (levodopa-PD). After fixation, sections through NAc were prepared. Lucifer yellow was injected into soma of NAc MSN labeled by DAPI to visualize dendritic spines. We measured density and volume of spines using confocal laser scanning microscope and NeuroLucida in MSN in the shell and core of NAc.

**Results:**

Dopamine denervation decreased the density of spines in core and shell MSN, but levodopa treatment restored the decrement. Although spine volume was unchanged by dopamine denervation, levodopa treatment to the PD rats enlarged the dendritic spines.

**Conclusions:**

The morphologic changes of dendritic spines in the levodopa-PD rats are like those observed in cocaine treated rats.

Pe-058-5

**Roles of astrocytic gap junctional protein connexins 30 and 43 in MPTP toxicity**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate school of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>2</sup>Department of Biomedical Science, Kyushu University School of Medicine  
 ○Atsushi Fujita<sup>1</sup>, Hiroo Yamaguchi<sup>1</sup>, Hayato Une<sup>1</sup>, Daisuke Suzuki<sup>2</sup>, Aining Gulibahaer<sup>1</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1</sup>

**Aim:** Connexins 30 (Cx30) and 43 (Cx43) are major gap junctional proteins in astrocytes. Gap junctional intercellular communication (GJIC) plays an important role in pathogenesis of various neurological diseases including Parkinson disease, but precise mechanism remains unclear. MPTP is a toxic agent for dopamine neurons. Previous studies have shown that conversion from MPTP to MPP<sup>+</sup> in astrocytes and transportation of MPP<sup>+</sup> from astrocytes to neurons is an essential step for neural damage in acute stage, which is followed by astrogliosis in the striatum and substantia nigra along with dopamine neural loss in chronic stage. We aimed to clarify the roles of Cx30 and Cx43 in MPTP toxicity using  $Cx30$  knockout mice and astrocyte specific inducible conditional  $Cx43$  knockout mice.

**Methods:** MPTP (30 mg/kg) or saline was administered i.p. to  $Cx30^{+/+}$  and  $Cx30^{-/-}$  mice once a day for 5 consecutive days. At 7 days after the last injection, the mice were killed for analyses. MPTP (30 mg/kg) or saline was administered i.p. to  $GFAP-CreER^{Tg/+};Cx43^{f/f}$  vehicle group and tamoxifen group mice once a day for 5 consecutive days. At 7 days after the last injection, the mice were killed for analyses. Immunohistochemical and biochemical analyses were performed to compare glial cells reaction and dopaminergic neurons damage.

**Results:** The expression of Cx43 of astrocytes in the striatum increased after MPTP injection in control group. We will further perform the immunohistochemical and biochemical analyses to clarify the role of gap junctional proteins Cx30 and Cx43 of astrocytes in MPTP toxicity.

Pe-059-1

**Creating mice models for Parkinson's disease based on its genetic risk factors**

Department of Neurology Kyoto University Graduate School of Medicine  
 ○Masashi Ikuno, Takeshi Asano, Hodaka Yamakado,  
 Ryosuke Takahashi

[Purpose] An animal model is essential not only to explore the pathogenesis of Parkinson's disease (PD) but to search the biomarker and validate the candidate drugs of PD. The main purpose of the present study is to create an appropriate mice model for PD that is not yet available. [Method] Alpha synuclein ( $\alpha$ -syn) plays a crucial role in the pathogenesis of PD. We previously created  $\alpha$ -syn bacterial artificial chromosome (BAC) transgenic mice harboring the entire human  $\alpha$ -syn gene and its gene expression regulatory regions. They expressed 2.7-fold amount of  $\alpha$ -syn with similar expression pattern to endogenous  $\alpha$ -syn and manifested decreased anxiety-like behaviors. However, they did not show obvious motor symptoms or dopaminergic neuronal loss, and therefore, need a second hit to be a symptomatic mice model. Based on recent studies showing that heterozygous mutation of glucocerebrosidase (GBA) was a strong genetic risk factor for idiopathic PD, we crossed wild-type  $\alpha$ -syn BAC transgenic mice with GBA heterozygous knockout mice to create symptomatic mice model. In addition, we introduced several mutations to  $\alpha$ -syn BAC construct. These mutations include the A53T, Rep1 risk polymorphisms and risk SNPs identified in GWAS. [Results] Created mice model are now under analysis. We are planning to analyze these mice by comprehensive battery of behavioral tests as well as pathological and biochemical studies. [Conclusion] GBA depletion is expected to exaggerate  $\alpha$ -syn pathology and lead to the creation of symptomatic PD mice model in the future.

Pe-059-2

**The function analysis for FOXO3 of Lewy Body Disease models**

<sup>1</sup>National Center for Geriatrics and Gerontology, Department of Cognitive Brain Science, <sup>2</sup>National Center for Geriatrics and Gerontology, Department of Neurology, <sup>3</sup>Aichi Gakuin University, Department of psychological and physical science  
 ○Makoto Minamiyama<sup>1</sup>, Ne Long<sup>1</sup>, Yumi Kurokawa-nose<sup>1</sup>, Noboru Motoyama<sup>1</sup>, Masayo Shamoto-Nagai<sup>1</sup>, Kyoko Ibaraki<sup>1</sup>, Tomohisa Hayakawa<sup>1</sup>, Hiromi Yamada<sup>1</sup>, Kumiko Kanamori<sup>1</sup>, Akiko Yamaoka<sup>2</sup>, Makoto Naoi<sup>3</sup>, Wakako Maruyama<sup>1</sup>

[Purpose] Lewy body diseases (LBDs) are the neurodegenerative illness represented Parkinson disease, and pathologically characterized by the neuronal inclusion (Lewy Body). The pathogenesis has not been fully elucidated. So far, many types of the models have been developed to understand LBDs and to develop the therapy, but they don't possess the important factor of neurodegeneration, 'aging'. We started to develop the new model considered aging. We focused FOXO3, longevity-related gene, and performed the functional analysis in the model cells. [Method] SH-SY5Y stably expressing  $\alpha$ -syn (SH-syn) was used as the LBDs model cell. The downregulation of FOXO3 was performed with siRNA. The functional analysis of FOXO3 was biochemically and pathologically with western blotting, RT-PCR, immunocytochemistry, and etc. [Results and discussion] SH-syn was more fragile for the downregulation of FOXO3 compared with the control cell. And SH-syn upregulated FOXO3, and FOXO3 was suggested to have an involvement with stress response caused by  $\alpha$ -syn. The autophagy system was found to be impaired in the FOXO3 downregulated cells. And the elevation of oxidative stress by GSH/GSSG test was detected, but the participation of MnSOD was not seen. [Conclusion] The downregulation of FOXO3 in LBD model cell was found to induce the impairment of autophagy and the increase of oxidative stress. We are now evaluating the new LBD model mouse by the cross between  $\alpha$ -syn transgenic and Foxo3 knockout. The intriguing phenotype is seen, and we also want to report about them.

Pe-059-3

**Analysis of NDUFV2 on a mouse model for Parkinson's disease**

<sup>1</sup>Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University, <sup>2</sup>Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine  
 ○Manabu Funayama<sup>1,2</sup>, Hattori Nobutaka<sup>1,2</sup>

[Purpose] We previously reported that one of genome-encoded complex I gene named as NADH dehydrogenase (ubiquinone) flavoprotein 2 24kDa (NDUFV2) is a genetic risk factor for developing sporadic PD. In this study, to examine the effects of NDUFV2 reduction in vivo, we characterized NDUFV2 null mice using several behavioral and biochemical analyses. [Method] Mice received four i.p. injections of 15 mg/kg MPTP at 2 h intervals within a single day, and were sacrificed at 2 or 7 days after the last injection of MPTP (n=6-19). Motor activity was analyzed at 24, 48, 72 hrs, and 7 days after the last injection of MPTP. Tyrosine hydroxylase and dopamine transporter were analyzed using histochemistry, and western blotting analysis. [Results] NDUFV2-null mice were embryonic lethal. The results of real time RT-PCR and western blot analyses showed that brain NDUFV2 mRNA levels in NDUFV2<sup>-/-</sup> were halved compared to wild type littermates (WT). Furthermore, to investigate the physiological functions of NDUFV2, we tested the effects of MPTP. The results of behavioral tests after MPTP injection demonstrated that NDUFV2<sup>-/-</sup> increase vulnerability to neurotoxicity of MPTP in dopaminergic neurons compared to WT. However, no difference of morphological and biochemical abnormalities have been observed between MPTP injected NDUFV2<sup>-/-</sup> and WT mice. [Conclusion] The results in this study suggest that NDUFV2 is essential for early embryonic stage of mice, and unknown protein(s) could be involved in the difference of vulnerability to MPTP.

Pe-059-4

**Effect of ChPF family on transcription of parkin gene**

<sup>1</sup>Department of Clinical Research, Tokushima National Hospital, National Hospital Organization, <sup>2</sup>Department of Clinical Neuroscience, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School  
 ○Yukiko Maki<sup>1</sup>, Takao Mitsui<sup>1</sup>, Miki Fujimoto<sup>1</sup>, Masako Sogo<sup>1</sup>, Kazuyuki Kawamura<sup>1</sup>, Ryuji Kaji<sup>2</sup>

**Background**

We reported that Parkin was located to intracellular mitochondria and promoted mitochondrial biogenesis. Parkin bound to Kloklin 1, which carried it to mitochondria. Kloklin 1 was a splicing variant of Chondroitin Polymerizing Factor (ChPF). ChPF<sup>Δ396</sup> was detected as a different variant. We examined the association of Parkin with ChPF family and the effect of ChPF family on transcription of parkin gene.

**Methods**

Halo-ChPF family and His parkin were transfected to cultured cells. The association was examined by immunoprecipitation. Also, we transfected ChPF family in cultured cells. The localization in cells of the endogenous Parkin was examined and parkin mRNA was assayed by real-time PCR. In addition, we constructed the reporter vector containing parkin promoter domain for a luciferase assay.

**Results**

In the immunoprecipitation assay, ChPF, ChPF<sup>Δ396</sup> and Kloklin1 were associated with parkin. The intracellular localization of Parkin completely accorded with that of Kloklin 1, corresponding to the mitochondria. On the other hand, ChPF and ChPF<sup>Δ396</sup> were found inside and outside the mitochondria. In the cells with overexpression of Kloklin 1, ChPF and ChPF<sup>Δ396</sup>, the expression of the endogenous Parkin increased. In these cells, Parkin mRNA increased and transcription activity of the parkin gene also increased.

**Conclusions**

The ChPF family promoted transcription of the Parkin.

Pe-059-5

**Kynurenine Pathway and Neuroinflammation in Parkinson's Disease**

<sup>1</sup>Department of Neurology and Gerontology, Iwate Medical University, <sup>2</sup>Abe Neurology Clinic  
 ○Kazuhiro Iwaoka<sup>1</sup>, Chigumi Ohtsuka<sup>1</sup>, Kanako Kato<sup>1</sup>, Kanako Konno<sup>1</sup>, Takashi Abe<sup>2</sup>, Yasuo Terayama<sup>1</sup>

**Purpose:** Metabolism of the kynurenine (KYN) pathway may play an important role in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD). In our previous study, we detected that the KYN levels and 3-hydroxykynurenine (3-HK) levels in the cerebrospinal fluid (CSF) were significantly elevated in PD. 3-HK is known as strong inducer of neurotoxic radicals. Additionally, pro-inflammatory cytokines, such as tumor-necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and Interferon (IFN)- $\gamma$  activate the key regulatory enzyme of the KYN pathway. The purpose of the present study is to investigate the interaction between the KYN pathway and the neuroinflammation in PD. **Method:** We measured CSF levels of KYN and 3-HK using the high-performance liquid chromatography system with an electrochemical detector in 20 patients with the diagnosis of clinical probable PD and 13 controls. Additionally, in the same subjects, we measured CSF levels of Interleukin (IL)-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  by ELISA. **Result:** CSF levels of KYN and 3-HK were significantly higher in PD group compared to the control group ( $p < 0.05$ ). CSF levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  were significantly higher in PD group compared to the control group ( $p < 0.05$ ). Also, it showed a positive correlation between the CSF levels of 3-HK and TNF- $\alpha$ . **Conclusion:** TNF- $\alpha$  induces the KYN monoxygenase which converts KYN to 3-HK. Therefore, elevated 3-HK levels in the brain of PD patients may be associated with neuroinflammation, especially TNF- $\alpha$ , indicating that this pathway may contribute to the neurodegenerative process in PD.

Pe-060-1

**Neuroprotective profile of mirtazapine on astrocytes in parkinsonian mice**

<sup>1</sup>Dept. of Brain Sci. Okayama University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Dept. of Clin. Pharm. Okayama University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Dept. of Med. Neurobiol. Okayama University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup>SAIDO Co.  
 ○Ikuko Miyazaki<sup>1</sup>, Ryo Kikuoka<sup>2</sup>, Natsuki Kubota<sup>1</sup>, Megumi Maeda<sup>1</sup>, Daiki Kagawa<sup>1</sup>, Shinki Murakami<sup>1,4</sup>, Yoshihisa Kitamura<sup>1</sup>, Masato Asanuma<sup>1,3</sup>

**Objective:** We previously demonstrated that several drugs and reagents, e.g. antiparkinsonian drug zonisamide, antiepileptic drug levetiracetam and serotonin 1A (5-HT<sub>1A</sub>) full agonist 8-OH-DPAT, upregulated antioxidative molecules in the striatal astrocytes to act as neuroprotectants against progressive dopaminergic neurodegeneration. Mirtazapine, a noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA), shows multiple pharmacological actions such as inhibiting presynaptic  $\alpha 2$  noradrenergic receptors and selectively activating 5-HT<sub>1A</sub> receptors. In the present study, we examined neuroprotective effects of mirtazapine in parkinsonian model mice. **Methods:** To prepare parkinsonian models, unilateral striatal lesions of male ICR mice (n=10) were induced by intra-striatal injections of 6-OHDA. The parkinsonian mice were treated intraperitoneally with mirtazapine (16 mg/kg/day) for 8 days. At 1 day after the final injection of the drug, mice were perfused transcardially with a fixative to obtain brain sections for immunohistochemistry.

**Results:** The reduction of dopaminergic neurons on the lesioned side of the substantia nigra in parkinsonian mice was ameliorated by repeated administration with mirtazapine. Furthermore, the treatment with mirtazapine significantly increased expression of an antioxidative molecule metallothionein in striatal astrocytes in the hemi-parkinsonian mice.

**Conclusion:** These results suggest that mirtazapine exerts neuroprotective effects against dopaminergic neurodegeneration possibly by, in part, up-regulation of antioxidative molecules in astrocytes.

Pe-060-2

**Duloxetine increases effects of levodopa in a rat model of Parkinson's disease**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Aomori Prefectural Central Hospital, <sup>2</sup>Department of Neurophysiology, Institute of Brain Science, Hirosaki University Graduate School of Medicine  
 ○Haruo Nishijima<sup>1,2</sup>, Tatsuya Ueno<sup>1,2</sup>, Keishi Yamazaki<sup>1</sup>, Yukihisa Funamizu<sup>1</sup>, Tomoya Kon<sup>1</sup>, Rie Haga<sup>1</sup>, Akira Arai<sup>1</sup>, Chieko Suzuki<sup>1</sup>, Jin-ichi Nunomura<sup>1</sup>, Masayuki Baba<sup>1</sup>, Shinya Ueno<sup>2</sup>, Masahiko Tomiyama<sup>1,2</sup>

**Objectives:** To examine the effect of duloxetine, a selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on motor symptoms in a rat model of Parkinson's disease when co-administered with levodopa.  
**Method:** We used 13 Wistar rats. 6-hydroxydopamine was injected into the right medial forebrain bundle of each rat. Ten weeks after the surgery, the rats were randomly allocated to one of two groups. One group (n = 7) received i.p. injections of saline; the other (n = 6) received i.p. injections of duloxetine (10 mg/kg) once daily for five days. Six hours after the last injection of saline or duloxetine, levodopa was administered to each rat (10 mg/kg) in combination with benserazide (12.5 mg/kg). We measured abnormal involuntary movement (AIM) score every 20 min during the three-hour period following the injection of levodopa. AIMS were classified into four subtypes: locomotive dyskinesia, axial dystonia, orolingual dyskinesia, forelimb dyskinesia. Results: Total scores of four subtypes of AIMS were significantly higher at 100, 120, 140 min after levodopa injection in the duloxetine group when compared with the saline group. Locomotive dyskinesia scores at 100 min, limb dyskinesia score at 100, 120, 140 min, oro-lingual dyskinesia score at 20, 40, 60, 100, 120, 140 min after levodopa injection were significantly higher in the duloxetine group. Moreover, three-hour sum score of AIM of limb dyskinesia and oro-lingual dyskinesia were significantly higher in the duloxetine group.  
**Conclusion:** Duloxetine appears to increase the effects of levodopa in a rat model of Parkinson's disease.

Pe-060-3

**The autophagy-related chemical screening using a GFP-LC3 HeLa stable cell line**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine  
 ○Kazuoki Hirono<sup>1</sup>, Kei-ichi Ishikawa<sup>2</sup>, Shinji Saiki<sup>2</sup>, Nobutaka Hattori<sup>2</sup>

**[Aim]**No successful therapy to cease Parkinson's disease (PD) progression or prevent the onset has not been established. Various evidences have suggested that enhancement of selective protein degradation would be beneficial for neurons because the neurodegeneration is associated with accumulation of aggregate-prone proteins including alpha-synuclein. In this context, we are planning to identify chemicals enhancing autophagy, a protein degradation system playing a critical role on neurodegeneration by screening of drugs currently used in Japan for the purpose of so-called drug-repositioning.  
**[Methods]** HeLa cells stably expressing GFP-LC3 treated with 10 micro molar each chemical from the library for 24 hours were analyzed with a fluorescence microscope (Fluoid®, Life Technology Ltd.) according to the method previously reported. Briefly, chemicals which show 30 % of the cells with >5 LC3-positive vesicles to the 100 cell positive to GFP have been regarded as hit chemicals (JBC 2007; 282:5641). Among the hits, chemicals inducing cell death were excluded in the same condition. [Results] 134 chemicals were identified from the library containing 349 chemicals, and 20 of them were excluded due to cell death induction. 68 chemicals among them have been already reported for the autophagy-related effect. [Conclusion] Chemicals with effect of autophagy enhancement would be expected as a new PD therapeutics. We are now investigating neuro-protective effect of them and their exact molecular mechanism using cellular models of PD.

Pe-060-4

**in silico drug discovery for Parkinson's disease by using GWAS data**

<sup>1</sup>Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Human Genetics and Disease Diversity, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University  
 ○Takeshi Uenaka<sup>1</sup>, Wataru Satake<sup>1</sup>, Pei-cheng Cha<sup>1</sup>, Yukinori Okada<sup>2</sup>, Tatsushi Toda<sup>1</sup>

**Aim:** To discover neuroprotective drugs for sporadic Parkinson's disease (PD).  
**Methods:** We obtained 871 drug target genes from drug databases (DrugBank and Therapeutic Target Database). Using a protein-protein interaction (PPI) database, we also extracted genes which show PPI with PD-risk genes reported by genome-wide association studies (GWAS). Results: We detected 761 genes as PD-risk genes and those PPI-genes. Among those, using drug databases, we found 77 genes which are targeted by 54 approved drugs for other diseases. In order to examine whether these drugs have neuroprotective effects, we performed LDH assay and cell viability assay using SH-SY5Y cells with exposure of rotenone. We found that 2 drugs significantly improved LDH release ( $p=0.01$ ) and cell viability ( $p=0.01$ ) under condition of rotenone exposure, which suggests these 2 drugs have neuroprotective effect. **Conclusion:** *in silico* drug discovery using GWAS-data is an efficient manner to extract candidates of neuroprotective drugs for PD.

Pe-061-1

**Detection of freezing of gait and falls using a triaxial acceleromometer**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Juntendo University Shizuoka Hospital, <sup>2</sup>Department of Medical Education, Tokyo Medical College, <sup>3</sup>R&D Synergy Center, MCHC Inc. ○Yasuyuki Okuma<sup>1</sup>, Hiroshi Mitoma<sup>2</sup>, Mitsuru Yoneyama<sup>3</sup>

**[目的]**パーキンソン病(PD)のすくみ足と転倒は、QOLを低下させる大きな要因である。我々は進行期PD患者における6ヶ月間の前方視的検討を行ない、すくみ足が転倒の最も重要な原因であることを明らかにした。さらに携帯歩行計による客観的な記録も行ってきた。今回は加速度情報から転倒方向をどの程度正確に記録できるかを中心に検討した。[方法] (1)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、すくみ足転倒による加速度変化を記録した。垂直方向の加速度(重力加速度)および他の2軸の変化から体幹の傾き角度を算出し、その変化と転倒のビデオ記録とを対比した。(2)転倒が頻回にみられるPD患者5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、患者レポートによる転倒状況と上記パラメーターの対比を行った。とくに転倒方向の同定を中心に検討した。[結果] (1)模擬すくみ足転倒では、転倒の際に特徴的な加速度変化が観察された。(2)PD患者の日常生活での転倒においても、すくみ足転倒では、knee tremblingによる加速度変化と体幹角度の変化を検出することが可能であった。典型的な前方転倒のみならず、側方、後方転倒(retropulsion)も検出可能であった(ビデオ)。[結論] 携帯歩行計による加速度記録は、PD患者の日常生活におけるすくみ足と転倒の検出に有用である。転倒の客観的記録により、患者の転倒日誌・レポートを補完することが期待できる。

Pe-061-2

**A clinical study of prognostic factors of gait in Parkinson's disease**

Department of Neurology, Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute  
 ○Hidemoto Saiki, Sadayuki Matsumoto

**[目的]**パーキンソン病(PD)患者の運動機能予後に関連する予測因子を検討する。  
**[方法]** PD患者29例(女性15男性14, 平均年齢62.9歳, 平均罹病期間75.2ヶ月)を分析した。精査入院時のデータからミニメンタルテスト, 改訂長谷川式簡易知能評価スケール, 前頭葉機能検査 (FAB), MIBG-心筋シンチグラフィ-H/M比, L-dopa infusion test前後のUPDRS part3(UP3), 及び歩行に関連した評価として Parkinson gait score(PGS)を用いた。  
**[結果]** L-dopa infusion test前後のUP3とPGSの変化比の中央値を基準として4区分したところ、いずれも低反応群8例、いずれも高反応10例、UP3低反応PGS高反応6例、UP3高反応PGS低反応5例となった。いずれも低反応群の平均罹病期間34.4ヶ月に対し、他群では82.0, 91.5, 107.2ヶ月であった。FABはそれぞれ14.1, 16.2, 15.7, 13.0であった。  
**[結論]** 本研究の対象患者ではL-dopaに対する短期的運動反応は初期例よりも進行期例でより大であった。運動機能全般に比して歩行機能の反応が低い群では前頭葉機能検査の結果がより低い傾向にあった。体軸症状の進行と認知機能低下の関連について更なる検討が有用と考えられた。

Pe-061-3

**Risk and outcomes of fracture in patients with Parkinson's disease: two studies**

<sup>1</sup>Department of Physical Medicine and Rehabilitation, China Medical University Hospital, Taiwan, <sup>2</sup>School of Medicine, Taipei Medical University, Taiwan  
 ○Yi-chun Chou<sup>1</sup>, Chien-chang Liao<sup>2</sup>, Ta-liang Chen<sup>2</sup>

**Purpose:** Falls was a common complication in people with Parkinson's disease (PD). This study evaluated fracture risk and post-fracture outcomes in patients with PD.  
**Methods:** We identified 1423 adults aged 40 years and older newly diagnosed with PD using the Taiwan National Health Insurance Research Database from 2000-2003. Comparison cohort consisted of 5692 adults without PD randomly selected from the same dataset, frequency matched in age and sex. Followed-up events of fracture from January 1, 2000, until December 31, 2008, were ascertained from medical claims. Adjusted hazard ratios (HR) and 95% confidence interval (CI) of fracture associated with PD were evaluated. Another nested cohort study of 397,766 hospitalized fracture patients was analyzed for adjusted odds ratios (OR) and 95% CIs of adverse events after fracture among patients with and without PD.  
**Results:** Compared with control, the adjusted HR of fracture was 2.25 (95% CI 1.97-2.58) for PD patients. Previous PD was associated with risks of pneumonia (OR 1.43, 95% CI 1.35-1.51), septicemia (OR 1.40, 95% CI 1.32-1.48), stroke (OR 1.39, 95% CI 1.31-1.48), urinary tract infection (OR 1.52, 95% CI 1.45-1.60), and mortality (OR 1.24, 95% CI 1.14-1.34) after fracture. Fracture subtypes of PD patients were also associated with mortality.  
**Conclusion:** PD was associated with higher risk of fracture. Patients with PD had more complications and mortality after fracture. Fracture prevention and attention to post-fracture adverse events is needed for this susceptible population.

Pe-061-4

**The relationship between MIBG and FP-CIT scintigraphy in Parkinson disease**

Department of Neurology, Asahikawa Medical Center, National Hospital Organization  
 ○Kosuke Yoshida, Kenta Nomura, Hideaki Kishi, Yoko Aburakawa, Yasuhiro Suzuki, Kenji Kuroda, Takashi Kimura, Osamu Yahara

**【目的】** <sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィ (MIBG) は心臓での節後交感神経機能を反映し、パーキンソン病やレイヴィ小体型認知症では集積低下を認めることが報告され、本邦では広く施行されている。<sup>123</sup>I-FP-CITシンチグラフィ (FP-CIT) は線条体でのドーパミン作動性神経の機能を反映する。本邦においてもFP-CITが施行可能となったので、MIBGとFP-CITの関連を検討する。**【方法】** 対象は2014年4月1日から11月30日までに当院でFP-CITを施行した症例中、MIBGを施行された症例とした。後方視的にFP-CITの集積低下パターンと定量値、MIBGの心臓隔比と洗い出し率、臨床評価指標としてmHY, UPDRS part III, MMSE, HDS-Rを検討した。**【結果】** FP-CITは33例 (男性14名, 年齢71.9±7.6) で施行され、MIBGは26例で施行されていた。臨床的にパーキンソン病と診断されたが、MIBGで集積低下を認めなかった症例は8例 (男性4名, 年齢69.92±7.6) だった。8例のFP-CITシンチグラフィの集積低下パターンでは正常例は認めず、type1 1例, type2 3例, type3 4例だった。集積の左右差は臨床症状の左右差と8例中6例で一致していた。MIBGの心臓隔比後期相は平均3.15±0.33, 洗い出し率は平均27.06±5.95, mHY 3.0±0.65, UPDRS part III 28.1±10.4, MMSE 27.8±1.9, HDS-R 28.1±1.6だった。**【考察】** FP-CITはパーキンソン症候群で集積低下を示し鑑別には有用性はないと報告されている。一方MIBGではパーキンソン病患者でも一定の割合で集積低下を示さない症例や他のパーキンソン症候群でも集積低下を示す症例があることが報告されている。臨床的に早期のパーキンソン病を疑われる患者においてMIBGの集積低下がない場合にFP-CITの集積低下を確認することは診断に有用であると考えられる。**【結論】** FP-CITシンチグラフィは線条体ドーパミン作動性神経の機能を鋭敏に反映しており、臨床的にパーキンソン病を疑うがMIBGが正常な場合には診断の一助になると考えられた。

Pe-061-5

**The relationship of intraoperative recording and longterm outcome of DBS therapy**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Yokohama City University Medical Center, <sup>2</sup>Department of Neurology and Stroke Medicine, Graduate School of Medicine, Yokohama City University, <sup>3</sup> Department of Neurosurgery, Yokohama City University Medical Center  
 ○Katsuo Kimura<sup>1,2</sup>, Hitaru Kishida<sup>1</sup>, Hiroyasu Komiyama<sup>1</sup>, Hiroyuki Koizumi<sup>1</sup>, Naohisa Ueda<sup>1</sup>, Takashi Kawasaki<sup>3</sup>, Koichi Hamada<sup>3</sup>, Fumiaki Tanaka<sup>2</sup>

**目的:** 脳深部刺激療法 (DBS) の電極留置手術中に記録する神経細胞活動と試験刺激結果、そのほかの因子がその後の刺激療法にどのように影響するか検討し、より良い電極留置・刺激療法の条件を明らかにする。**方法:** 当院で視床核脳深部刺激療法を施行したパーキンソン病8症例、16例、合計32トラックの神経細胞活動の術中記録と試験刺激結果、そのほか手術に関する因子と、DBS治療開始後の刺激治療効果にどのような関連があり、予後を予測する因子がなごであったか、後方視的に検討した。特に患者背景、手術中の神経細胞活動がどの程度得られたか、試験刺激の部位、効果、副作用、手術時間、DBS治療開始後長期的に使用されたコンタクトの位置、効果、副作用、問題点について検討した。**結果:** 発症時年齢、罹患期間や術前内服薬の種類・量などの患者背景と治療効果には明らかな関係は確認されなかった。治療効果の高い症例では、電極は細胞活動がより活発に記録されたトラックに留置されていた。術中試験刺激で刺激効果が高かった場所と長期使用されたコンタクトの位置に関連は見られなかった。試験刺激の際、高電流まで内包への刺激波がや急性的な精神症状出現などの副作用が起きないコンタクトの方が、その後のDBS治療より治療効果が高く、副作用が生じにくかった。術後の一過性の精神症状はより長い手術時間と関連があった。**結論:** 電極留置の際には細胞活動が全般的に良く記録され、試験刺激で副作用が生じる電流閾値が高いトラックを短時間で選択することで、治療効果が高く、副作用の少ないDBS治療がおこなえると考えられた。

Pe-062-1

**Role of proteoglycan in the pathogenesis of EAE**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kinki University School of Medicine, <sup>2</sup>Division of Neurology, Department of Internal Medicine 3, National Defense Medical College, <sup>3</sup>Department of Biochemistry, Nagoya University School of Medicine  
 ○Rino Ueno<sup>1</sup>, Katsuchi Miyamoto<sup>1</sup>, Kota Moriguchi<sup>2</sup>, Kenji Kadomatsu<sup>3</sup>, Susumu Kusunoki<sup>1</sup>

**Objective** Proteoglycan (PG) is the main component of the extracellular matrices in the central nervous system (CNS). Chondroitin sulfate proteoglycans and keratan sulfate proteoglycans are known as major PG. These are considered as an inhibitory factor for axon outgrowth, but their effects in neuroimmunological diseases are unknown. We induced experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in mice that were deficient in C6ST1 gene (CS-KO) or GlcNAc6ST1 gene (KS-KO) to investigate the role of PG in the pathogenesis. **Methods** The mice were immunized with MOG<sub>35-55</sub> and complete Freund's adjuvant. Immunized mice were examined daily and scored. In the adoptive-transfer model, MOG-specific T lymphocytes were purified from immunized wild type mice (Wt) and were injected intravenously into recipient mice. For the proliferation assay, prepared spleen cells from immunized mice were cultured and the cpm values were determined by using [<sup>3</sup>H]-thymidine uptake. **Results** In CS-KO, the clinical symptoms of EAE were more severe than those in Wt. In adoptive-transfer EAE, the severity of EAE was higher in KO mice. In contrast, in KS-KO, the clinical symptoms of EAE were milder than those in Wt. The proliferative response is also milder. These results suggested that C6ST1 prevents progression of EAE in the effector phase, whereas GlcNAc6ST1 has an exacerbating effect on the pathogenesis of EAE in the induction phase. **Conclusion** Modulation of PG had significant effects on the pathogenesis of EAE and could be a new therapeutic method for neuroimmunological diseases.

Pe-062-2

**Angiotensin (1-7) inhibits inflammatory cytokines expression in microglia**

Department of Neurology Toho University Omori Medical Centre  
 ○Kiyokazu Kawabe, Masaru Yanagihashi, Yuichi Ishikawa, Ken Miura, Takahisa Hirayama, Takatori Takazawa, Osamu Kano, Ken Ikeda, Yasuo Iwasaki

**[Objective]** To determine whether angiotensin (Ang) (1-7) inhibits expression of inflammatory cytokines in mice microglia. **[Background]** Ang (1-7) is an active product of the renin-angiotensin system. Ang (1-7) is produced from Ang-I by angiotensin-converting enzyme (ACE) 2. Unlikely in Ang II, Ang (1-7) has effects of vasodilatation, anti-hypertension, and vascular smooth muscle cell proliferation inhibitor, and cardio protection. Recently, several report showed Ang (1-7) has anti-inflammatory effect. However, it is well unknown whether Ang (1-7) has any effect against microglia cells. **[Methods]** Primary microglia cells from mice were cultured in 48-well plates. To stimulate microglia cells, lipopolysaccharide (LPS) 1 μg/ml was added in culture medium with or without Ang (1-7) 10 nM for 24 hour. The experiments have been repeated five times. mRNA was isolated from stimulated cell and mRNA expression of IL-1β, IL-6, and TNF-α was measured by quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. **[Results]** mRNA expression of IL-1β, IL-6, TNF-α was significantly depressed with Ang (1-7) (IL-1β:1 vs. 0.31, IL-6: 1 vs. 0.2, TNF-α: 1 vs. 0.45). **[Conclusion]** Ang (1-7) inhibits inflammatory cytokines in microglia. Ang (1-7) and ACE2 may be new therapeutic target of neuroimmunological disease including multiple sclerosis and neurodegenerative disease.

Pe-062-3

**Alterations of peripheral blood T cell subsets specific for MS and NMO**

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University  
 ○Ziye Song, Yuji Kawano, Shinya Sato, Mitsuru Watanabe, Shieko Imamura, Tomomi Yonekawa, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Ryo Yamasaki, Jun-ichi Kira

**Purpose:** Central memory T cells (T<sub>cm</sub>) are supposed to play key roles in multiple sclerosis (MS) while humoral immunity is said to be crucial in neuromyelitis optica (NMO) based on the presence anti-aquaporin-4 antibody. We aimed to clarify the alterations of T cell subsets specific for MS and NMO. **Methods:** T<sub>cm</sub> (CD45RO<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup>), naive T cells (CD45RA<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>), effector memory T cells (Tem, CD45RO<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>) and TemRA cells (CD45RA<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>), regulatory T cells (T<sub>reg</sub>, CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>) and suppressor T cells (T<sub>s</sub>, CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>, and CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>) were measured in peripheral blood from 40 MS patients, 15 NMO patients, and 18 healthy controls (HCs), and interferon-γ (IFN-γ) (Th1), interleukin-17 (IL-17) (Th17), IL-9 (Th9), and IL-4 (Th2)-producing T cells were analyzed in 31 MS patients, 12 NMO patients and 14 HCs. **Results:** We found that in NMO patients the percentages of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> naive T cells were significantly lower than in HCs and MS patients and the CD4<sup>+</sup> T<sub>reg</sub> cell percentages were lower than HCs while the percentages of CD8<sup>+</sup> TemRA, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T<sub>s</sub> cells were greater than in HCs and MS patients. The percentages of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> IFN-γ<sup>+</sup>, IL17<sup>+</sup> and IL4<sup>+</sup> cell percentages were greater in MS and HMO patients than in HCs while in NMO patients the percentages of CD4<sup>+</sup>IFN-γ<sup>+</sup>IL17<sup>+</sup> cells (pathogenic Th17 cells) were also greater than in MS patients and HCs. **Conclusions:** IFN-γ, IL17- and IL4-producing cells are markedly increased in both MS and NMO while T<sub>cm</sub> and Tem percentages are unchanged, suggesting that specific cytokine-producing cell percentages could be better biomarkers for these conditions.

Pe-062-4

**Th1 cells inhibit the expression of connexins in astrocytes**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>2</sup> Department of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>3</sup> Department of Neuroimmunology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University  
 ○Mitsuru Watanabe<sup>1</sup>, Katsuhisa Masaki<sup>1</sup>, Ryo Yamasaki<sup>2</sup>, Jun Kawanokuchi<sup>3</sup>, Hideyuki Takeuchi<sup>3</sup>, Akio Suzumura<sup>3</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1</sup>

**Objective:** Gap junction consisting of connexins (Cx) is a major intercellular channel that facilitates direct signaling between cytoplasmic compartments of adjacent cells. We previously reported extensive loss of astrocytic Cx in Balb/c disease, neuromyelitis optica, and rapidly progressive multiple sclerosis (MS). In MS lesions, loss of Cx43 was accompanied by lymphocytic infiltration. Moreover it is widely accepted that autoimmune T cells mediate the formation of MS lesions. From these facts, we hypothesized that autoimmune T cells affect Cx expression in astrocyte and contribute to exacerbation of CNS demyelinating disease and aimed to clarify the effects of T cells on Cx43 expression in astrocytes in vitro. **Methods:** Naive CD4<sup>+</sup> T cells were isolated from splenocytes of C57BL/6 mice by magnetic bead separation. They were cultured under Th1, Th17 and T<sub>reg</sub> skewing conditions for 3 days, and the culture supernatants were collected. Primary cultured astrocytes were prepared from the forebrain of newborn C57BL/6 mice. Astrocytes were exposed to the T cell supernatants and Cx43 expression in astrocytes was evaluated by real-time PCR and Western blotting. **Results:** The protein level of Cx43 in astrocytes was decreased nearly 40% by Th1 supernatant stimulation, but not by the supernatants from other T cell subsets. **Conclusions:** Some humoral factors secreted from Th1 cells can decrease the Cx43 expression in astrocytes. This finding suggests that Th1-dominant inflammatory state can disrupt intercellular communication among astrocytes and may induce exacerbation of MS.

Pe-063-1

**Neuromyelitis optica presenting with spinal cord ring enhancement**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Musashino Red Cross Hospital, <sup>2</sup>Department of Neurology and Neurological Sciences, Tokyo Medical and Dental University  
 ○Hiroaki Yokota<sup>1,2</sup>, Satoru Ishibashi<sup>2</sup>, Tomoyuki Kamata<sup>1</sup>,  
 Takanori Yokota<sup>2</sup>

**Introduction:** Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory disease that predominantly affects the optic nerves and the spinal cord with longitudinally extensive spinal cord lesion. Enhancement on T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) after administration of gadolinium (Gd) in NMO indicates increased blood-brain barrier permeability with active inflammation. In multiple sclerosis (MS), ring enhancement (RE) on MRI is a frequently observed in the brain, but rare in the spinal cord. The purpose of this study is to examine the prevalence of spinal cord RE in NMO and to determine the association between clinical characteristics and spinal cord RE.

**Patients & Methods:** We investigated retrospectively Gd-enhanced spinal cord MRI scans during the acute phase in patients with Anti-AQP4-positive NMO, including NMO spectrum disorder (NMOSD), with spinal cord lesion. We then analyzed their clinical features and MRI imaging characteristics of spinal cord lesion.

**Results:** Of the 30 patients with NMO, 12 patients with 16 Gd-enhanced spinal cord MRI scans were enrolled in this study. Ring enhancement was seen in 5 scans (31.2%). Male ratio, as well as myelin basic protein (MBP) levels in cerebrospinal fluid (CSF) of patients with RE was significantly higher than those in patients without RE ( $p = 0.018$ ,  $p = 0.026$ , respectively).

**Conclusion:** Spinal cord RE is common in patients with NMO. Greater male ratio and higher degree of myelin damage might suggest distinct pathogenesis from NMO patients without spinal cord ring enhancement.

Pe-063-2

**Depressive State and Chronic Fatigue in Neuromyelitis Optica**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Medicine

○Ichiro Nakashima<sup>1</sup>, Tetsuya Akaishi<sup>1</sup>, Tatsuro Misu<sup>2</sup>, Masashi Aoki<sup>1</sup>, Kazuo Fujihara<sup>2</sup>

**【目的】** 多発性硬化症 (MS) では慢性的な抑うつや疲労がしばしば問題となり、日常生活動作や生活の質に影響することがある。一方、これまで視神経脊髄炎 (NMO) における抑うつや慢性疲労の評価が十分にされているとは言えない。本研究ではMSとNMOの抑うつスコアと疲労度を横断的に評価し、同時に疲労との関連を指摘されている血清カルニチン濃度を測定して両疾患の抑うつや疲労との関連を解析した。【方法】平成26年6月から9月の4ヶ月間に外来通院したNMO39例、MS75例を連続的に抽出し、外来受診時に簡易抑うつ症状尺度 (QIDS-SR)、パフォーマンスステータス (PS)、Chalder疲労質問票 (ChFS) を自己記入してもらい、各スコアを集計し、両疾患で比較し、各種臨床パラメーターとの関連も解析した。同時に採血にて血清カルニチン濃度を測定した。血清カルニチン値が異常低値を示した症例の一部でレボカルニチン投与を行った。【結果】QIDS-SRおよびChFSはMS、NMOのいずれにおいても約3/4の症例で高いスコアを示し、両疾患間でスコア分布に全く差を認めなかった。両疾患ともQIDS-SRとChFSの間に正の強い相関を認め、PSはEDSSと強い相関を示した。治療内容とこれらのスコアの間の相関は認められなかった。また、血清カルニチン値は両疾患の約20%で異常低値を認めたが、原因の特定はできず、その値はQIDS-SR、ChFSいずれのスコアとも相関しなかった。血清カルニチン値が異常低値の11例でレボカルニチンの投与を行ったがQIDS-SRやChFSの有意な改善は認められなかった。【結論】NMOではMSと同程度の抑うつと疲労が認められた。NMOやMSの抑うつや疲労に血清カルニチン値の関連は低いと考えられ、レボカルニチンによる治療効果は期待出来ないと思われた。

Pe-063-3

**Clinical features of anti-MOG positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders**

<sup>1</sup> Division of Neurology, Department of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand, <sup>2</sup>Bumrungrad International Hospital, Bangkok, Thailand, <sup>3</sup>Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine  
 ○Sasitorn Siritho<sup>1,2</sup>, Douglas Kazutoshi Sato<sup>3</sup>, Kimihiko Kaneko<sup>3</sup>,  
 Chanjira Satukijchai<sup>1</sup>, Kazuo Fujihara<sup>2</sup>, Naraporn Prayoonwiwat<sup>1</sup>

**Purpose:** To identify clinical characteristics of Thai patients with Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody (Anti-MOG)-positive Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD).

**Method:** A retrospective study of the patients who were suspected of idiopathic inflammatory demyelinating CNS diseases and in who were tested for both anti-AQP4-antibody and anti-MOG antibody by cell based-assay were included.

**Results:** Of the 76 patients who were tested for both antibodies, there were 16 MS, 13 CIS and 4 other autoimmune diseases, 9 AQP4-positive NMO, 5 AQP4-negative NMO, 8 AQP4-positive NMOSD and 21 who had clinically suspected of having NMO such as simultaneous/bilateral optic neuritis but not yet fulfilled the NMO criteria and had AQP4-seronegativity. We found 6 patients with anti-MOG-positive. None had double antibody seropositivity. Of those, 2 presented with bilateral ON, 2 with unilateral ON and 1 with visual field defect with ophthalmoparesis. The other one was first presented with bilateral ON then 2 weeks later developed right hemiparesis with white matter changes at fronto-parietal area. Of those who were presented with bilateral ON, 2/3 had MRI of the orbit showed hypersignal intensity arising in optic nerves but sparing the chiasm. Two (30%) showed abnormality in MRI of the brain. Most of the patients with anti-MOG-positive had good recovery.

**Conclusions:** Our study emphasized previously described clinical features of anti-MOG positive NMOSD such as bilateral ON with good recovery. We also found that some patients with Anti-MOG positive had brain MRI lesions.

Pe-063-4

**Addition of Corticosteroids Prevents Relapses in Neuromyelitis Optica**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Penang General Hospital, Penang, Malaysia, <sup>2</sup>Autoimmune Unit, Allergy & Immunology Research Centre, Institute for Medical Research, Kuala Lumpur, Malaysia, <sup>3</sup>Department of Medicine, Penang Medical College, Penang, Malaysia  
 ○Jyh Yung Hor<sup>1</sup>, Yuen Kang Chia<sup>1</sup>, Chun Fai Cheah<sup>1</sup>, Kenny Tan<sup>1</sup>,  
 Ruban Kanešalingam<sup>1</sup>, Thien Thien Lim<sup>1</sup>, Yee Ming Ching<sup>2</sup>,  
 Masita Arip<sup>2</sup>, Samuel P E Easaw<sup>3</sup>, Gaik Bee Eow<sup>1</sup>

**Purpose:** Neuromyelitis optica (NMO) is a relapsing inflammatory disease preferentially causing optic neuritis and transverse myelitis. There is accumulation of disability with each relapse and thus preventive therapy is important. We investigate whether the usage of corticosteroids tapered slowly in addition to an immunosuppressant is useful in preventing relapses.

**Methods:** Ten NMO patients, positive for aquaporin 4 antibody, were admitted within the past 2 years to a tertiary hospital in Penang, Malaysia due to relapses or 1st attack. After acute treatment with high-dose methylprednisolone +/- plasmapheresis, oral prednisolone (PSL) 1mg/kg/d was added along with an immunosuppressant. PSL was tapered slowly to 0.5mg/kg/d at month 3 then to ~15mg/d at month 6, and slowly to ~7.5mg/d and aimed to maintain till at least month 18.

**Results:** After a mean follow-up of 15 months from last attack, none of the 10 patients experienced relapse. Five of them were known case of NMO, previously had a mean annualised relapse rate of 0.79, but with new treatment regime had until now no relapse. The other 5 patients were promptly recognised as NMO after 1st attack, were treated and never relapsed so far. Azathioprine + PSL were used in all 10 patients but 3 developed cytopenia and were switched to mycophenolate mofetil + PSL.

**Conclusions:** The addition of PSL as maintenance therapy together with an immunosuppressant is beneficial in preventing relapses in NMO. This strategy is useful after an attack especially in regions where rituximab which can rapidly deplete B cells is not easily available.

Pe-064-1

**Chiari Malformation and TB Meningitis: Issues in Etiology and Management**

University of the Philippines- Philippine General Hospital  
 ○Jose Danilo B. Diestro, James Mercado, Philip Ramiro,  
 Jesi Bautista

**Introduction** The presence of a Chiari 1 malformation (CIM) with hydrocephalus and modified Vellore grade 3 tuberculous (TB) meningitis in the same patient has not yet been reported. **Purpose** This case report aims to illustrate the effective utilization of posterior fossa decompression with anti-tuberculous agents in a patient with both a CIM and Vellore Grade 3 TB meningitis. Furthermore, it tackles the pathogenesis of tonsillar herniation and hydrocephalus formation in the aforementioned entities. **Case** This is a case of a young adult female presenting at the emergency department for severe headache and projectile vomiting accompanied by a two week history nocturnal fever, dizziness and vertigo. Physical examination revealed nystagmus, bilateral papilledema and ataxia. Imaging showed a 10 mm tonsillar herniation. Posterior fossa decompression was done; subsequently her headache and vomiting resolved. Post operative lumbar tap unveiled the presence of TB meningitis as well. Seven months post op and into treatment for TB, her symptoms have all but disappeared except for gait ataxia. **Conclusion** The resolution of the patient's symptoms with posterior fossa decompression (PFD) illustrates that PFD is an effective surgical intervention for concomitant CIM and TB meningitis. With regards to pathogenesis there two conceivable scenarios: 1) the patient may have had a CIM that was pushed into the symptomatic state by a concomitant TB meningitis or 2) she may have had an acquired form of CIM from the increased intracranial pressure brought about by TB meningitis.

Pe-064-2

**Aspirin in Preventing Stroke in Tuberculous Meningitis: A Meta-Analysis**

Department of Neurosciences, University of the Philippines - Philippine General Hospital  
 ○Marjorie Anne C. Bagnas, Leah S. Alcaraz, Paul Matthew D. Pasco

**Purpose:** Stroke significantly affects outcome in tuberculous meningitis (TBM) hence studies on adjunctive treatments that could prevent its occurrence is warranted. This meta-analysis aims to determine the safety and efficacy of aspirin in preventing stroke in TBM.

**Methods:** A meta-analysis of randomized controlled trials was done. ReviewManager version 5.0 software was used to analyze the data. Forest plot was used to summarize the outcome for the studies selected. Homogeneity between studies was measured using the  $I^2$  test for heterogeneity. Subgroup analysis was done to further investigate heterogenous data. The methodological quality of the studies was assessed using Jadad scale.

**Results:** Two clinical trials with a total of 264 patients with TBM were included. The incidence of stroke (OR 1.16, CI 0.33, 4.08) and adverse events (OR 1.87, CI 0.96, 3.65) did not differ significantly between the aspirin and placebo group. The two studies included were homogenous ( $I^2$  of 0-10%) in terms of these outcome measures. On the other hand, the difference in mortality was also not statistically significant (OR 0.46, CI 0.16, 1.28) but the studies were heterogenous with an  $I^2$  of 79%. A subgroup analysis on high dose aspirin was done but the data remained heterogenous ( $I^2=80%$ ).

**Conclusion:** There is very paucity of data regarding the use of aspirin in TBM. The available evidence shows that aspirin is safe to use among patients with TBM. However, the addition of aspirin to the standard medical treatment did not significantly prevent the occurrence of stroke among these patients.

Pe-064-3

**A Case Report of Co-Occurrence of Pituitary Tuberculosis and Craniopharyngioma**University of the Philippines - Philippine General Hospital  
○Cezar Thomas R. Suratos, Juliette Marie F. Batara,  
John Tawasil R. Timonin

Pituitary tuberculosis is a rare lesion, with only a few cases reported in literature. Clinical and radiographic presentation of pituitary tuberculosis precludes its correct diagnosis preoperatively, hence requiring histopathologic confirmation. This paper presents a case of a 54 year-old male presenting with 3-year history of headache and visual disturbances which increased in severity a month prior to admission. On magnetic resonance imaging, a sellar mass with suprasellar extension was seen consistent with pituitary adenoma. On transsphenoidal excision, yellow pus-like viscous fluid with solid components were obtained. Specimen was AFB positive and final histopathologic diagnosis revealed craniopharyngioma, papillary type. Pituitary tuberculosis has protean manifestations and may present a diagnostic dilemma clinically and radiographically as it mimics other lesions in the sellar-suprasellar region. Pituitary tuberculosis is a rare infection but it must be considered in the differential diagnosis of pituitary masses, however it may also co-occur with sellar masses. Proper diagnosis must be ensured since conservative medical management is curative.

Pe-064-4

**High incidence of HAM after Kidney transplantation from HTLV-1 positive donors**

<sup>1</sup>Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, <sup>2</sup>Division of Nephrology and Hypertension, St. Marianna University School of Medicine, <sup>3</sup>Ohkatsu Hospital, <sup>4</sup>Division of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, <sup>5</sup>Department of Urology, St. Marianna University School of Medicine  
○Yoshihisa Yamano<sup>1,4</sup>, Jyunji Yamauchi<sup>2</sup>, Hideki Ohkatsu<sup>3</sup>, Tomoo Sato<sup>1</sup>, Naoko Yagishita<sup>1</sup>, Natsumi Araya<sup>1</sup>, Yasuhiro Hasegawa<sup>4</sup>, Tatsuya Chikaraishi<sup>5</sup>, Yuugo Shibagaki<sup>2</sup>

**【目的】**

HTLV-1陽性ドナー(D+)から陰性レシピエント(R-)への生体腎移植後に、レシピエントでのHAM発症例が偶発的に報告されているがその詳細は不明である。そこで、D+/R生体腎移植後のレシピエントのHAMの発症率と特徴について調査した。

**【方法】**

対象は、2000年から2013年の間に本邦で施行した生体腎移植症例、D+/R生体腎移植後のレシピエントのHAM発症率は、「HAM発症数÷D+/R生体腎移植症例数」として算出。HAM発症数は、当施設で把握したD+/R生体腎移植後のHAM発症例、D+/R生体腎移植症例数は、腎移植臨床登録集計報告(日本移植学会)を用いたが、HTLV-1抗体検査未実施例が存在し、その集団での感染率を既存データから計算して推定D+/R症例数を算出。この推定D+/R症例数と既報のD+/R生体腎移植症例数の和をD+/R生体腎移植症例数とした。

**【結果】**

当施設で把握したD+/R生体腎移植後のHAM発症例は15例であった。期間中の生体腎移植症例は1329例のうち、D+/R生体移植は64例、術前HTLV-1抗体検査未実施例は47例あり、そのうち推定D+/R症例数は36例と算出。よってD+/R生体腎移植後のレシピエントのHAM推定発症率は $5/(64+36)=5\%$ であった。D+/R生体腎移植後のレシピエントのHAMは、5例とも移植後比較的早期に発症。うち4例は移植後12年以内に発症、12年の経過で步行困難に陥っていた。

**【結論】**

HTLV-1/D+/R生体腎移植によるレシピエントのHAM発症率は、一般のHTLV-1感染者における発症率(0.25%)と比較して極めて高く、またHAMの発症および進行は急速である可能性が示された。このようにD+/R腎移植の安全性は確立しておらず、感染率や発症率を明らかにし、ドナーとしての適格性を改めて評価する必要がある。

Pe-064-5

**Tunicamycin induced apoptosis via ER stress in CD4+T cells of HAM patients**

<sup>1</sup>Molecular Pathology, Center for Chronic Viral Diseases, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, <sup>2</sup>Ohkatsu Hospital, Medical Corporation Sanshukai, <sup>3</sup>Department of Neurology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences  
○Daisuke Kodama<sup>1</sup>, Ryuji Kubota<sup>1</sup>, Toshio Matsuzaki<sup>2</sup>, Hiroshi Takashima<sup>3</sup>, Syuji Izumo<sup>1</sup>

Background and Purpose:Lectin array analysis suggested that N-acetyllactosamine(LacNAc), a kind of N-glycan, is up-regulated in CD4+T cells in HTLV-1 associated myelopathy(HAM). N-glycan biosynthesis inhibitor tunicamycin(TM) is known recently as apoptosis inducing agent via endoplasmic reticulum(ER) stress. To analyze the significance of LacNAc expression in HAM, we have observed the effect of TM against CD4+T cells of HAM.

Materials and Methods:Lectin array was performed on membrane proteins of CD4+T cells from each four cases of HAM, asymptomatic carriers(AC) and negative controls(NC). The expression of LacNAc biosynthesis enzyme  $\beta$ 1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 2(B3GnT2) was assessed by real-time RT-PCR. To evaluate the effect of LacNAc in HAM, flowcytometry(FCM) was performed on PBMC incubated for 24 hours under  $2 \mu M$  TM+/- from each five cases of HAM and NCs.

Result:LacNAc was significantly up-regulated in membrane proteins of HAM. Real-time RT-PCR have shown that B3GnT2 up-regulation is responsible for LacNAc overexpression. By FCM, both of LacNAc expression rate in CD4+T cells and LacNAc expression rate in non-infected PBMCs significantly increased under TM exposure.

Conclusion:TM may induce apoptosis of HTLV-1 infected CD4+T cells via ER stress.

Pe-065-1

**Graft-related disease progression in dura mater graft-associated CJD**

<sup>1</sup>Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, <sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, <sup>3</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, <sup>4</sup>Department of Public Health, Jichi Medical University, <sup>5</sup>Departments of Prion Protein Research, Division of CJD Science and Technology, Tohoku University Graduate School of Medicine, <sup>6</sup>Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, <sup>7</sup>Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

○Kenji Sakai<sup>1</sup>, Tsuyoshi Hamaguchi<sup>1</sup>, Moeko Noguchi-shinohara<sup>1</sup>, Ichiro Nozaki<sup>1</sup>, Ichiro Takumi<sup>2</sup>, Nobuo Sanjo<sup>3</sup>, Yosikazu Nakamura<sup>4</sup>, Tetsuyuki Kitamoto<sup>5</sup>, Nobuhito Saito<sup>6</sup>, Hidehiro Mizusawa<sup>7</sup>, Masahito Yamada<sup>1</sup>

**Objects:** To assess the spread of abnormal prion protein (PrP<sup>Sc</sup>) through the human central nervous system, we evaluated dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease (dCJD) cases focusing on sites of grafting and dCJD pathological subtypes.

**Methods:** The clinical courses in cases of dCJD identified by the prospective surveillance of human prion diseases in Japan over the past 12 years were analyzed according to the grafting sites (supratentorial and infratentorial groups) and the pathological subtypes (non-plaque and plaque types).

**Results:** Of the 84 cases of dCJD in this study, 36 (43%) were included in the supratentorial group and 39 (46%) were included in the infratentorial group. As initial manifestations, vertigo ( $P < 0.01$ ) and diplopia ( $P < 0.05$ ) were significantly more frequent in the infratentorial group than in the supratentorial group. During their clinical course, cerebellar signs appeared more frequently in the infratentorial group than in the supratentorial group ( $P < 0.05$ ). In the non-plaque type cases ( $n = 53$ ), the infratentorial group developed vertigo more frequently than the supratentorial group ( $P < 0.05$ ); moreover, cerebellar signs appeared more frequently in the infratentorial group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions:** The high frequency of clinical manifestations related to brain stem and cerebellar dysfunction in the non-plaque type dCJD with infratentorial grafting suggests that PrP<sup>Sc</sup> commonly shows direct propagation into the CNS from contaminated dura mater grafts.

Pe-065-2

**Clinical characteristics of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease in Japan**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyushu University, <sup>2</sup>Department of Public Health, Jichi Medical University, <sup>3</sup>Department of Neurology, Fukuoka University, <sup>4</sup>Department of Neurology, Kanazawa University, <sup>5</sup>National Center of Neurology and Psychiatry, <sup>6</sup>Department of Neurological Science, Tohoku University  
○Hiroyuki Murai<sup>1</sup>, Yosikazu Nakamura<sup>2</sup>, Yoshio Tsuboi<sup>3</sup>, Masahito Yamada<sup>4</sup>, Hidehiro Mizusawa<sup>5</sup>, Tetsuyuki Kitamoto<sup>6</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1</sup>

**【目的】** コドン102変異を伴うGerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)の臨床的特徴の解析を行う。**【方法】** 1999年から2014年までにクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)サーベイランスで調査・検討された全症例のうち、コドン102変異を伴うGSS症例を抽出し、その出身地、居住地、家族歴の有無、臨床症状、脳波所見、MRI画像所見、髄液所見などについて検討した。**【結果】** 合計80例のGSS症例が抽出された。居住地は41人(51.3%)が九州であった。九州以外に居住している39人のうち、13人(33.3%)が九州出身であった。九州居住者の内訳は、福岡20、佐賀13、熊本1、鹿児島7であり、北部と南部に二大集積地があった。68人(85%)が家族歴を有していた。初発症状は49人(61.3%)がふらつきまたは歩行障害であり、認知症での発症は11人(13.8%)であった。全経過中に小脳失調、認知症を呈したのはそれぞれ72人(90%)、53人(66.2%)であり、無動無言状態を呈したのは35人(43.8%)であった。脳波上PSDが観察されたのは10人(12.5%)であり、そのうち8人(80.0%)が無動無言状態を呈した。PSDが観察されなかった70人のうち無動無言状態になったのは23人(32.9%)であった。MRI画像で高信号を呈したのは31人(38.8%)であり、そのうち無動無言状態になったのは19人(61.3%)であった。高信号を呈さなかった49人のうち無動無言状態になったのは12人(24.5%)であった。GSSには小脳失調で発症し、脊髄小脳変性症に類似した緩徐な進行を呈する典型例と、認知症が急速に進行して無動無言状態に陥るCJD型があるが、同一家系内でもその両者がみられる場合がある。また同一症例でもその両者の要素をもつものもあり、今後の検討が必要である。**【結論】** GSS患者の多くはその出生地または居住地が九州であり、九州北部と南部に二大集積地がある。GSSはCJDに類する臨床病型をとる場合があり、脳波上のPSD、MRIの高信号がその予測因子となり得る可能性が示唆された。

Pe-065-3

**Auditory Distortion as the initial manifestation of Creutzfeldt-Jacob Disease**

National University Health System, Singapore  
○Bharatendu Chandra, Amanda Chee Yun. Chan, Wilder-smith Einar

**Purpose:** To describe auditory distortion as a rare manifestation of sporadic Creutzfeldt-Jacob Disease(CJD) at onset in this case report.

**Methods:** We report a case of 61 year old man who presented with audiotry distortion involving both ears followed by rapid onset cognitive decline, behavioural disturbances and gait ataxia. Subsequently, during admission, he developed myoclonic jerks involving lower limbs. Laboratory investigations were performed for any infective, metabolic, autoimmune neoplastic and toxic pathology.

Further diagnostic workup included cerebrospinal fluid (CSF ) analysis,Brain imaging and Electroencephalography.

**Results :** Routine Lab investigations, neoplastic screen, Autoimmune workup, heavy- metal screen and paraneoplastic antibodies were negative. Audiometry was within normal range. CSF analysis was unremarkable and CSF for protein 14-3-3 was negative.EEG revealed periodic sharp complexes and Magnetic Resonance imaging of the brain showed cortical ribboning and T2 and FLAIR enhancement of bilateral putamen and caudate nucleus. The diagnosis of CJD was established based on clinical and MRI Brain/EEG findings.

**Conclusion:** Auditory distortion as the presenting symptom of CJD is very rare. However, it is worth considering CJD as a differential in a case of auditory distortion associated with acute cognitive decline when common causes of rapidly progressive dementia are excluded and audiometry confirms a retrocochlear pathology.

Pe-065-4

**Predominance of MPO-ANCA positivity in hypertrophic pachymeningitis in Japan**

Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University  
 ○Izumi Kawachi, Akiko Yokoseki, Etsuji Saji, Mariko Hokari,  
 Masatoyo Nishizawa

**Background:** Immune-mediated hypertrophic pachymeningitis (HP) is thought to be associated with granulomatous disorders including autoimmune diseases and the 'idiopathic' variety. **Objective:** To confirm the characteristic features and explore the environmental and genetic factors of immune-mediated HP. **Methods:** We retrospectively investigated clinical profiles of 40 patients with immune-mediated or idiopathic HP in Japan. **Results:** Among the 40 Japanese patients with immune-mediated or idiopathic HP, 18 patients (45%) had MPO-ANCA<sup>+</sup> HP, 10 (25%) had idiopathic HP, 6 (15%) had PR3-ANCA<sup>+</sup> HP, and 6 (15%) had other immune-mediated disorders including IgG4-related disorder. In particular, MPO-ANCA<sup>+</sup> HP was characterized by: (i) an elderly female predominance; (ii) 83% of patients diagnosed with granulomatosis with polyangiitis (GPA) according to Watts' algorithm; (iii) a high frequency of patients with lesions limited to the dura mater and upper airways; (iv) a low frequency of patients with the 'classical form' of GPA progressing to generalized disease, in contrast to PR3-ANCA<sup>+</sup> HP. **Discussion/conclusion:** The previous studies of ANCA-associated vasculitis (AAV) elucidated that MPO-ANCA positivity was predominant in Asian countries, whereas PR3-ANCA positivity was predominant in northern Europe, suggesting an association between AAV and some environmental factors such as silica or microbes. Our data are consistent with those of MPO-ANCA<sup>+</sup> otitis media in previous studies using a Japanese cohort. These findings may support that some geographic factors modulate the disease process of HP.

Pe-065-5

**Granulomatosis with polyangiitis (Wegener) with nervous system involvement**

Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital at Taipei  
 ○Hung-chou Kuo

**Background:** The study is to ascertain the clinical manifestations of Granulomatosis with polyangiitis (Wegener) (GPA) with peripheral nervous system (PNS) and central nervous system (CNS) involvement.

**Methods:** All neurologic inpatients of a hospital over 12 years were reviewed. Nine patients met both the ACR 1990 traditional format criteria for the classification of GPA and the Chapel Hill nomenclature Mandatory criteria for GPA. We focused on the clinical presentation, serological data, biopsy reports, disease activities [as assessed by the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)], electrophysiology, and brain images.

**Results:** Nine patients fit the diagnostic criteria for GPA. The neurological signs of the initial manifestation of GPA were found in 6/9 (67%) patients. Eight patients had GPA-related CNS involvement, including four patients with chronic hypertrophic pachymeningitis, either diffused or focal thickening; three had intracranial hemorrhages and two had orbital mass lesions with optic nerve compression. In addition, six patients showed PNS involvement, including three with asymmetric sensorimotor polyneuropathy, two with symmetric sensorimotor polyneuropathy and one with bilateral mononeuropathy.

**Conclusion:** Neurological manifestation is not uncommon and can be the first clinical sign of GPA. Both CNS and PNS involvement raised the possibility of GPA in neurological hospitalization.

Pe-066-1

**Increased Risk of Trigeminal Neuralgia in Patients with Migraine**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Institute of Internal Medicine, Taipei City Hospital Heping Fuyou Branch, Taiwan, <sup>2</sup>Faculty of Medicine, National Yang-Ming University School of Medicine, Taiwan, <sup>3</sup>Department of Nephrology, Institute of Internal Medicine, Taipei City Hospital Heping Fuyou Branch, Taipei, Taiwan, <sup>4</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan, <sup>5</sup>Institute of Brain Science, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan  
 ○Kuan-hsiang Lin<sup>1,2</sup>, Yung-tai Chen<sup>2,3</sup>, Jong-ling Fuh<sup>4</sup>, Shuu-jiun Wang<sup>4,5</sup>

**Objective:** To evaluate the association between migraine and trigeminal neuralgia and to investigate the effects of age, sex, migraine subtype, and comorbid risk factors for trigeminal neuralgia.

**Methods:** This population-based cohort study was conducted using data from the Taiwan National Health Insurance Research Database. Subjects aged 18 years with neurologist-diagnosed migraine from 2005 to 2009 were included. A non-headache age, sex, and propensity score-matched control cohort was selected for comparison. Cox proportional hazards regression was used to calculate the adjusted hazard ratios (aHRs) and 95% confidence intervals (CIs) to compare to the risk of trigeminal neuralgia between groups.

**Results:** Both cohorts ( $n = 137,529$  each) were followed for a mean of 3.0 years. During the follow-up period, 1108 patients (420,570 person-years) in the migraine cohort and 217 matched control subjects (438,449 person-years) were newly diagnosed with trigeminal neuralgia (incidence rates, 26.35 and 495/100,000 person-years, respectively). The aHR for trigeminal neuralgia was 5.29 (95% CI, 4.57-6.12;  $p < 0.001$ ). The association between migraine and trigeminal neuralgia remained significant in sensitivity analyses, and tests of interaction failed to reach significance in all subgroup analyses.

**Conclusion:** Migraine is a previously unidentified risk factor for trigeminal neuralgia. The association between these two conditions suggests a linked disease mechanism, which is worthy of further exploration.

Pe-066-2

**Long-Acting Steroid Injection for Refractory Trigeminal-Autonomic Cephalalgia**

<sup>1</sup>Dept. Neurology, JCHO Hoshigaoka Medical Center, <sup>2</sup>Dept. Strokeology, JCHO Hoshigaoka Medical Center, <sup>3</sup>Dept. Neuroendovascular therapy, JCHO Hoshigaoka Medical Center, <sup>4</sup>Dept. Rehabilitation, JCHO Hoshigaoka Medical Center, <sup>5</sup>Dept. Neurosurgery, JCHO Hoshigaoka Medical Center  
 ○Kenji Yoshikawa<sup>1,2</sup>, Ayako Nakanaga<sup>2</sup>, Makiko Tanaka<sup>2</sup>, Shiro Sugiyama<sup>2,3</sup>, Yoshiomi Shimidzu<sup>2</sup>, Tsutomu Takahashi<sup>2</sup>, Taiji Ito<sup>2,4</sup>, Yuji Honda<sup>5</sup>, Kouji Hayasaki<sup>3,5</sup>, Kazutoshi Morikawa<sup>5</sup>

<Objective> Trigeminal autonomic cephalalgias (TACs) are often resistant to therapies. The greater occipital nerve blockade (GON) with long-acting steroid have been indicated for TACs in several countries. The aim of the study is to see whether GON is a plausible therapy for refractory TACs in Japan. <Method> Patients with TACs were prospectively recruited for 20-month, and diagnosed into cluster headache (CH), paroxysmal hemicranias (PH), and SUNCT. Medication-overuse headache were excluded. Refractory TAC is defined as those resistant to the conventional therapy such as NSAIDs, Triptans, or oxygen. Patients with refractory TACs were subcutaneously injected with 1% Lidocaine 0.5ml and Triamcinolone 5mg at the points 2cm caudal and 2cm lateral to their inions. Any other medications except for steroid were permitted. Mean times of daily attacks for a week before and after the injection were compared, and efficacy in each patient was evaluated into complete remission (CR), partially effective (PE), and no response (NR). The study had been approved by in-hospital ethics board, and informed consents were taken beforehand. <Result> 14 patients with TACs were recruited (CH 9, PH 2, SUNCT 3), and 5 of them were diagnosed as refractory (CH 2, SUNCT 3). All of the refractory cases were treated with GON, and three were CR, and two were PE. No severe adverse event was noted. <Conclusion> GON is a safe transitional therapy that effectively alleviated the severe headaches of the patients with refractory TACs.

Pe-066-3

**The influence of candesartan on cortical spreading depression**

Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine  
 ○Eiji Kitamura, Junichi Hamada, Naomi Kanazawa,  
 Kazutoshi Nishiyama

**[Objective]** We have reported that obesity and hyperleptinemia are associated with migraine pathomechanism on Zucker fatty rat (ZF rat) CSD model. ZF rat is known as a human obesity model. We also reported that candesartan which is known to have a migraine prophylactic effect didn't have a migraine prophylactic effect on ZF rat CSD model. In this time, we examined the effect of candesartan on SD rat to clarify the prophylactic effect of it to CSD.

**[Method]** Candesartan (16mg/kg) or saline was administered P.O. once a day for 28 days, and CSD was induced on day 29 (respectively  $n=5$ ). Under anesthetizing condition, tracheostomy was performed for controlled ventilation. The three bone fenestrations were opened for measuring cerebral blood flow (CBF), direct current (DC) potential and for dropping KCl solution. 1.0M KCl solution was applied through the bone fenestration onto the cortical surface to induce CSD.

**[Result]** There was no significant difference with between administration of candesartan and vehicle in % change of CBF, DC potential, the number of CSD and the duration of CSD.

**[Conclusions]** It is reported that AT-II receptor antagonists may have migraine prophylactic effect to migraine, but the mechanism of it has not been clear. Inflammatory cytokines and leptin have some relationship with pathogenesis of migraine. Candesartan reduces the TNF $\alpha$ , increases the adipokine which has anti-inflammatory effect. Therefore, we speculated that candesartan might have prophylactic effect to migraine. However our results suggested that candesartan might have no effect on CSD.

Pe-066-4

**Sudden headache with oculomotor palsy in pituitary apoplexy: a case report**

Section of Neurology, Department of Internal Medicine, Far Eastern Memorial Hospital, New Taipei, Taiwan  
 ○Yu-chen Cheng

**Objective:** To report a rare case of pituitary apoplexy presented with sudden headache and isolated oculomotor palsy

**Methods:** We present the initial clinical manifestations, laboratory results, radiologic findings, pathological findings and management in a patient who had pituitary apoplexy with sudden headache and isolated oculomotor palsy.

**Results:** We reported a 70-year-old woman presented with sudden, severe headache followed by left side ptosis, complete oculomotor palsy with pupil involvement. Brain magnetic resonance imaging showed a pituitary mass with left parasellar & suprasellar extension, which was diagnosed as pituitary apoplexy. CT angiography showed Poor-opacification of the intracranial portion of left internal carotid artery (ICA) probably due to high-grade stenosis in cervical ICA. The patient received oral steroid and underwent trans-sphenoid tumor resection. Histological examination revealed hypercellular tissue with hemorrhagic necrosis, which was consistent with that of pituitary adenoma. Her headache, eyes movement and pupil size resolved after operation.

**Conclusion:** Pituitary apoplexy, typically characterized by vascular insufficiency or acute hemorrhage into a pituitary adenoma, is an infrequent presentation in pituitary adenoma. This case documents that the complete oculomotor palsy caused by pituitary apoplexy has a good prognosis. Early diagnosis and proper treatment including surgical decompression is important.

Pe-066-5

**Tripple cranial neuralgias mimics complex partial seizure**

Buddhachinaraj Hospital

○Jiraporn Jitprapaikulsan, Siwarit Rasmeechan

**Purpose:** To describe a rare case of hypoglossal-vago-glossopharyngeal neuralgia presented with seizure mimics

**Methods:** A 71-year old man presented with intermittent sharp shooting neck pain and transient loss of consciousness for 4 months. Each spell started with pain at the right middle neck followed by loss of consciousness 5-10 seconds which frequent provoked by eating or drinking. This symptoms occurred one time in one to two weeks and more frequent up to ten times a day before prior admission. Glossopharyngeal neuralgia was suspicious and pregabalin was given. The symptom disappeared for two weeks. One week before admission, he had pain, syncope and head turning to the right similar to versive seizure. Physical examination and electroencephalography was within normal limits. Electrocardiography revealed sinus arrest 3-5 seconds during each time of syncope. Cranial magnetic resonance imaging showed right posterior inferior cerebellar artery impinging to root of exit of cranial nerves IX, X and XI.

**Result:** Vaguglossopharyngeal neuralgia was diagnosed. Carbamazepine was titrated, however he had frequent spells and longer duration of sinus arrest. So he was underwent right suboccipital craniotomy and microvascular decompression. Three days after surgery, the symptoms was disappeared until six months follow up.

**Conclusions:** Tripple cranial neuralgias presented with neck pain, sinus arrest and head turning caused by impingement of PICA. Microvascular decompression was successful treatment in medically refractory patient.

Pe-067-1

**A simple and novel method to evaluate whole plantar nerve conduction**

Kawasaki Medical School, Department of Neurology

○Shoji Hemmi, Katsumi Kurokawa, Taiji Nagai, Tatsufumi Murakami, Yoshihide Sunada

**Objectives:** A reliable nerve conduction study (NCS) of the plantar nerve is needed for detection of the early stage of polyneuropathy. However, small amplitude of the evoked response has limited the routine use of plantar NCSs. Herein we describe a new method to evaluate whole plantar nerve conduction with disposable strip electrodes (DSEs), which are usually used as disposable digital ring electrodes.

**Methods:** The exploring electrode was placed at the ankle just behind the medial malleolus and the reference electrode was placed 3 cm proximal to the exploring electrode. We attached the DSE as the stimulating cathode on the sole 14 cm distal to the exploring electrode for simultaneous stimulation of both medial and lateral plantar nerves. The stimulating anode was placed parallel to the stimulating cathode. We also conducted the medial planter nerve conduction study established by Saeed and compared the findings.

**Results:** Whole plantar compound nerve action potentials (CNAPs) were recorded bilaterally from 27 healthy volunteers ranging in age from 22 to 66 years. Mean onset latency was  $2.2 \pm 0.3$  ms and mean peak latency was  $3.0 \pm 0.3$  ms. Mean baseline-to-peak amplitude for the CNAPs was  $28.4 \pm 12.0$   $\mu$ V and mean maximum conduction velocity was  $63.4 \pm 8.7$  m/s. The mean amplitude of CNAPs obtained by our method was 58.7% higher than that of CNAPs obtained by Saeed's method ( $28.4$   $\mu$ V vs  $17.9$   $\mu$ V;  $P < 0.01$ ).

**Discussion:** The high mean amplitude of whole plantar CNAPs obtained by our method suggests that our method may be superior to previous techniques for evaluating the plantar nerve.

Pe-067-2

**Quantitative ultrasonographic evaluation of facial muscles**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Teikyo University Hospital, <sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory Science, Teikyo University Faculty of Medical Technology, <sup>3</sup>Institute of Neurology, Catholic University of Sacred Heart, <sup>4</sup>Board of Physical Medicine and Rehabilitation, Department of Orthopaedic Science, "Sapienza" University, <sup>5</sup>Don Carlo Gnocchi Onlus Foundation  
○Hiroshi Tsukamoto<sup>1,2</sup>, Giuseppe Granata<sup>3</sup>, Daniele Coraci<sup>4</sup>, Ilaria Paolasso<sup>3,5</sup>, Luca Padua<sup>3,5</sup>, Masahiro Sonoo<sup>1</sup>

**Aim**

Myasthenia Gravis or Bell's palsy are characterized by facial muscles atrophy. To quantitatively evaluate the muscle thickness of frontalis, orbicularis oculi, orbicularis oris and masseter muscles in a group of healthy subject, and to compare the superior and inferior part of orbicularis oculi and oris.

**Methods**

We used for the US evaluation an Esaote MyLab70 XVG, equipped with a high-frequency broadband probe (12-18 MHz). Maximum muscle thickness and echotexture were measured in 37 healthy subjects (mean age 48.4 years-old; 20 female). All examinations were performed bilaterally and evaluated sagittal section was evaluated. We used as anatomical landmarks the middle of eye-brow for frontalis muscle, the middle of eye for orbicularis oculi, the medium point between the philtrum and the mouth angle for orbicularis oris, and the angle of jaw for masseter muscle; all muscles were evaluated bilaterally.

**Results**

The mean of maximum thickness of each muscle was: frontalis  $2.45 \pm 0.37$  mm (mean  $\pm$  SD), superior orbicularis oculi  $0.79 \pm 0.14$  mm, inferior orbicularis oculi  $1.44 \pm 0.24$  mm, superior orbicularis oris  $1.58 \pm 0.18$  mm, inferior orbicularis oris  $1.69 \pm 0.18$  mm and masseter muscle  $13.3 \pm 1.9$  mm. Statistical analysis showed a significant difference between superior and inferior parts in both orbicularis oris and oculi muscles, while there were no significant differences between right and left side in all muscles.

**Conclusions**

US is a useful tool to assess facial muscles thickness. Our data provide normative values of facial muscles that could be applied in the future for clinical practice.

Pe-067-3

**Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Prevention of Post Stroke Depression**

St. Luke's Medical Center

○Dan Nefthalie A. Juangco, Jeshya O. Ang, Fran Efendy, Joven R. Cuanang

**Background:** Depression following stroke has often been overlooked and is associated with decreased functional recovery and increased mortality. Data regarding its prevention is conflicting.

**Objective:** The objective of the study is to determine if selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are effective and safe in preventing post-stroke depression (PSD).

**Methods:** We searched for articles evaluating the efficacy of any SSRI for prevention of PSD. The pooled relative risk (RR) and 95% confidence intervals were calculated. Frequency of side effects was also calculated.

**Results:** A total of 4 articles and 405 patients were included in this study. Our meta-analysis has demonstrated that SSRIs reduced the incidence of PSD (RR = 0.36, 95% CI 0.22-0.60) without significant heterogeneity. Also, the occurrence of adverse effects was not significantly different from that of the control group.

**Conclusion:** SSRIs are beneficial for the prevention of PSD and in doing so, it may increase functional recovery and decrease mortality.

Pe-067-4

**Evaluation of small-fiber dysfunction by intraepidermal electrical stimulation**

<sup>1</sup>Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Sensory-Motor Integration, National Institute for Physiological Sciences

○Minoru Kodaira<sup>1,2</sup>, Koji Inui<sup>2</sup>, Ryusuke Kakigi<sup>2</sup>

**Objective:** We have developed intraepidermal electrical stimulation (IES) for the selective activation of nociceptive A  $\delta$  and C fibers in the superficial layer of the skin. The purpose of this study is to investigate whether IES can evaluate nociceptive A  $\delta$ - and C-fiber dysfunctions of an experimental model of small-fiber neuropathy (SFN) with transdermal lidocaine.

**Methods:** Lidocaine tape or placebo was applied to the dorsum of the feet in 14 healthy subjects. Reaction time (RT), sensory threshold, and evoked potentials (EPs) were measured using IES before, 30 and 60 min after lidocaine/placebo application.

**Results:** All subjects felt pricking sensations following A  $\delta$ -fiber stimulation, and light painful sensations such as pricking, tingling, or burning following C-fiber stimulation using IES. RT was divided bimodally between A  $\delta$ - and C-fiber stimulations. At 30 min, lidocaine increased the sensory threshold and decreased the amplitude of EPs in both fiber stimulations. At 60 min, lidocaine's effects were greater for C fibers than for A  $\delta$  fibers. The sensory threshold and amplitude of EPs were unchanged among placebo sessions.

**Conclusions:** IES demonstrated differential effects of transdermal lidocaine on nociceptive A  $\delta$  and C fibers. It may have potential for a clinical tool to elucidate the pathophysiology of patients with SFN, including the differences between A  $\delta$  and C fibers.

Pe-067-5

**A primary study of transcranial magnetic stimulation in cervical dystonia**

Capital Medical University, Beijing, China

○Guang Huang, Yu Tang, Hailiang Wang

**Object** Cervical dystonia is a focal dystonia that abnormal postures of head and neck are produced by sustained or intermittent involuntary contraction of neck muscle. To investigated the changes of motor evoked potentials (MEP) and muscle silent period (S-P) induced by transcranial magnetic stimulation (TMS) and their value in the evaluation of motor function in patient with cervical dystonia.

**Methods** 30 normal subjects and 30 patients were involved in this study. A magnetic stimulator was used to stimulate the motor cortex of brain at an intensity 1.5 times above threshold for MEP with the subjects making rested and sustained moderate contraction of contralateral abductor pollicis brevis (APB) and sternocleidomastoid muscle (SCM). MEP latency and amplitude, S-P latency and duration were measured and calculated, and then compared them between the two groups. **Results** (1) Latency of dystonic SCM (D-SCM) and Nondystonic-SCM (N-SCM) of cervical dystonia was significantly shorter than the normal control value ( $p < 0.01$ ), amplitude was significantly higher than the normal control value ( $p < 0.01$ ). (2) APB S-P and SCM S-P of cervical dystonia was significantly shorter than the normal control value ( $p < 0.01$ ). **Conclusion** MEP latency and amplitude and S-P duration might be sensitive and valuable neurophysiological parameter in evaluation of the motor function of patients with central motor dysfunction. It suggested that the centre nerve system of cervical dystonia have increased motor impulse and reduced inhibition function, not only in the neck muscle but spread to distal one.

ポスター  
(日本語)

5月23日(土)



P-138-1

## Negative-FLAIR画像を呈した心原性脳塞栓例のCASL画像による発症時期との関係について

<sup>1</sup>福井大学医学部附属病院 神経内科, <sup>2</sup>福井大学医学部附属病院 放射線科  
<sup>1</sup>北崎佑樹<sup>1</sup>, 山村 修<sup>1</sup>, 山口智久<sup>1</sup>, 遠藤芳徳<sup>1</sup>, 岸谷 融<sup>1</sup>, 白藤法道<sup>1</sup>, 松永晶子<sup>1</sup>, 林 浩嗣<sup>1</sup>, 山元龍哉<sup>2</sup>, 木村浩彦<sup>2</sup>, 濱野忠則<sup>1</sup>

【目的】 2012年8月にrt-PA静注療法治療指針が改訂され、投与可能期間は発症後4.5時間以内に拡大した。しかしwake-up strokeをはじめ発症時刻が確認できない症例にも、適応は拡大されていない。一方、MRI画像における拡散強調画像(Diffusion weighted image: DWI)とFluid attenuated inversion recovery (FLAIR)画像のミスマッチは、脳梗塞の発症早期を示す所見として注目されている(Negative FLAIR)。我々は脳灌流画像のひとつであるMRIのContinuous arterial spin labeling (CASL)画像とNegative FLAIR所見を比較したので報告する。

【対象と方法】 2011年12月から2014年11月までに入院した発症後24時間以内の心原性脳塞栓症で、中大脳動脈閉塞を呈した19例(男性11例、女性8例、平均79.1±9.2歳)を対象とした。全例ともDWIとCASL画像、およびFLAIR画像を撮像した。CASL画像のラベリングはpseudo-contrast法を用い、ラベル停止後の待ち時間(post labeling delay: PLD)は1.5秒に設定した。DWIにおける梗塞領域の評価はASPECTS+WI法を用いた。

【結果】 発症後3時間以内の症例は8例で、全例Negative-FLAIRを呈し、かつCASL画像で血流欠損像を認めた。発症後3時間以上、4.5時間以内の症例では3例にNegative-FLAIRと血流欠損像を認めたが、2例はFLAIR画像で高信号領域を認め、その範囲はCASL画像による血流欠損領域に一致した。発症4.5時間以上の症例は6例で、全例Negative FLAIRは示さなかった。

【結論】 今回の検討では、発症4.5時間以内の症例の8割がNegative FLAIRを呈し、CASL画像で広範な血流欠損像を認めた。CASL画像によって確実な虚血状況が証明される症例においても、Negative FLAIRでは高い確率で発症早期と断定し得る可能性が示された。今後の症例の蓄積により、Negative FLAIRがrt-PA療法の新たな適応根拠となることが期待される。

P-138-2

## 初回MRI拡散強調画像が陰性であった急性期脳梗塞の臨床的特徴: 血管領域別の検討

中部ろうさい病院 神経内科  
 ○金子雄紀, 梅村敏隆, 下野哲典, 松本慎二郎, 上條美樹子, 亀山 隆

【目的】 急性期脳梗塞では明らかな神経症状が持続しても頭部MRI拡散強調画像(DWI)で責任病巣が確認できない場合がある。血管領域別に背景因子、梗塞出現時の画像所見の特徴を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】 発症24時間以内の急性期脳梗塞患者で、初回DWIにより明らかな責任病巣が確認できなかった25症例(平均年齢69.5歳、男性16例)を対象とした。follow-up DWIで最終梗塞巣から内頸動脈系梗塞(IC群16例)と椎骨基底動脈系梗塞(VB群9例)に分類し、背景因子・画像所見に関して検討した。

【結果】 初発症状は両群とも運動障害が最も多く、IC群で15例(93.8%)、VB群で6例(66.7%)であった。入院時NIHSSはIC群2(0.3)、VB群2(2.6)(中央値、IQR)。発症時刻から初回DWI撮像までの時間(onset-to-DWI time: ODT)はIC群: 112分、VB群180分(ともに中央値)、最長は314分(VB群)であった。最終梗塞巣はIC群で内包・放線冠梗塞10例、散在性梗塞4例、皮質・皮質下梗塞2例、VB群では橋梗塞6例、延髄梗塞3例(内側2例、外側1例)であった。内包・放線冠梗塞では10例中4例がbranch atheromatous disease (BAD)で3例がcapsular warning syndromeを呈した。散在性梗塞では4例全例に内頸動脈分岐部の低輝度プラークを含む70%狭窄を認めた。橋梗塞では6例中5例が橋脚側を含むBADで4例が進行性脳梗塞となり3例がコントロール不良の糖尿病を合併していた。また6例中1例は脳底動脈解離と考えられた。なおVB群の8例では初回DWIで冠状態は施行されていない。

【結論】 初回DWI陰性例はIC群ではレンズ核線条体動脈領域梗塞や頸動脈系からの動脈原性塞栓、VB群ではBADが多かった。BADは発症早期のDWIでは陰性となることがあり神経症状が進行、変動する場合は冠状態も含めて繰り返しDWIを評価する必要がある。

P-138-3

## 拡散強調画像で多発性病変を認めた急性期脳梗塞の検討

<sup>1</sup>市立長浜病院 神経内科, <sup>2</sup>市立長浜病院 脳神経外科  
 ○小川雅文<sup>1</sup>, 小室太郎<sup>2</sup>, 永田祐一<sup>2</sup>, 佐藤岳史<sup>2</sup>, 小林 映<sup>2</sup>

【目的】 発症時に拡散強調画像で複数の急性期脳梗塞を認めた症例について検討する。【方法】 2014年1月1日から10月31日までに入院加療した全ての脳卒中患者のうち発症3日以内にMRIが撮影された拡散強調画像で高信号を呈する病巣を認めた脳梗塞症例を対象としその中から高信号病巣を複数認めた症例を抽出し病型・合併症・予後等についてカルテ調査した。病巣がADCで低値を示さない症例と血管奇形や解離性動脈瘤を認めた症例は除外した。【結果】 急性期脳梗塞を認めた症例は150例で男性78例女性72例、平均年齢77.2±11.0歳だった。この内37例に2個以上の不連続性の急性期梗塞巣がみられた。37例中13例は同一動脈支配領域内の多発病変、3例は同一側の境界域梗塞だった。同一脳動脈支配領域内の多発病変を認めた例は全て動脈からの血栓性塞栓が原因と考えられた。残りの21例のうち10例は左右の内頸動脈支配域に、8例は一方の内頸動脈支配域と椎骨基底動脈支配域に、3例は左右の内頸動脈支配域と椎骨基底動脈支配域に梗塞が多発していた。この21例中1例は血管内リンパ腫と診断された。血管炎と診断された例はなかった。血管内リンパ腫を除いた20例で、一過性を含め心房細動を合併したものは5例だった。6例が担瘤あるいは悪性疾患の既往があったが凝固系の異常を認めたものは2例のみだった。画像上ラクナ梗塞のみが多発した8例では検索し限り、塞栓源は不明だった。複数の病巣を認めた例が単発例に比して発症後の梗塞巣の拡大や症状の悪化が強い傾向はなかった。同一血管支配領域に小梗塞が多発した例では症状が比較的軽度または発症時麻痺が高度でもその後の改善がよい傾向だったが、30日以内に13例中2例が再発していた。【結論】 発症直後の拡散強調画像で複数の急性期梗塞巣を認める症例は比較的多いと思われる。原因は様々であるが塞栓源や凝固異常の検索等を積極的に行い病因・病態に応じた治療計画を立てることが重要である。

P-138-4

## 急性期脳血栓回収術直後の単純頭部CTにおける高吸収領域の意義に関する検討

済生会福岡総合病院 神経内科・脳血管内科  
 ○中垣英明, 吉村 基, 森慎一郎, 林 史恵, 川尻真和, 山田 猛

【目的】 近年、脳血栓回収デバイスの認可に伴い我が国でも脳梗塞急性期の血管内治療が増加している。治療直後のCTにおいてhyperdense area(HDA)をしばしば認めるがその意義はよくわかっていない。当院における血栓回収術後のCT、MRI所見とその変化、臨床的転帰について検討する。【対象と方法】 2010年11月から2014年11月までの間に当院で前方循環の急性期脳梗塞に対してMerci retriever (MR), Penumbra system(PS), Solitaire FR(SF)による血栓回収を行った連続29例を対象とした。局所血栓溶解またはPTA単独による治療は除外した。行った手技はMR13例、PS20例、SF2例で、併用はMR+PS4例、PS+SF1例だった。16例(55%)でtPA静注療法を併用した。13例がICA閉塞で16例がMCA閉塞だった。Fisherの正確率検定で関連性を検定した。【結果】 IVR直後のCTで21例(72%)にHDAを認めた。内訳は基底核(BG)13例(45%)、くも膜下腔(SA)10例(34%)、両者の合併2例(6.9%)だった。この内18例で翌日T2WIを撮像可能であり10例で低信号領域を認めた。4例では直後のCTでHDAを認めたがT2WIでは低信号領域を認めなかった。再検査したCTでHDA陽性では出血性梗塞を12例(57%)認め、陰性では1例(13%)であった(p=0.038)。症状性出血は術中血管損傷によるくも膜下出血をきたした1例のみであった。HDAとtPA静注療法、MR使用、再開通(≥2a TIC1)、入院前抗血栓療法には関連性を認めなかった。HDAと90日後の転帰不良(mRS3以上)に有意な関係はなかった。【結論】 血栓回収直後のHDAは造影剤の漏出、出血または両者の合併を見ているものと考えられ、HDAが存在すると出血性梗塞をきたすことが多いが臨床的転帰は悪化しない。

P-138-5

## 3T-MRIを用いた頭蓋内血管異常の臨床的検討

<sup>1</sup>新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野, <sup>2</sup>新潟大学医学総合病院 高次救命災害治療センター, <sup>3</sup>新潟大学脳研究所総合脳機能センター  
 ○上村昌寛<sup>1,2</sup>, 寺島健史<sup>1</sup>, 鈴木雄治<sup>3</sup>, 二宮 格<sup>1</sup>, 赤岩靖久<sup>1</sup>, 五十嵐博中<sup>3</sup>, 中田 力<sup>3</sup>, 西澤正豊<sup>1</sup>

【目的】 血管病変の検出には非侵襲的な検査法であるMRIが臨床では多用され、3T-MRIシステムの普及により詳細な血管病変を評価できると期待されている。観察される頭蓋内血管の異常は高度狭窄や脳動脈解離などの粗大病変から、血管内プラークなどの微小病変まで報告され、血管内プラーク病変は穿通枝領域の梗塞例においてその重要性が指摘されている。本研究では当施設で3T-MRIに最適化された撮像法を用いて頭蓋内血管病変について評価を行い、その臨床的な有用性について検討する。

【方法】 対象例は当施設に急性期脳卒中中入院した症例のうち、①1.5T-MRIやCTAで血管に異常を認めた症例、または②明らかな血管病変を伴わない穿通枝梗塞例とした。3T-MRI(General Electric社, Signa 3.0Tシステム)で、血管性状を評価の上、通常のルーチン撮像法で1.5T-MRIやCTAなどとの比較検討を行った。【結果】 ルーチン検査で血管に異常を認めた窓形成例、中大脳動脈解離、脳動脈解離例の解析を行った。窓形成症例では、3T-MRIの高解像度高速スピニングコー法(空間分解能0.31mm)により窓形成の隔壁部分を詳細に観察できた。中大脳動脈狭窄例では、通常のMRAでは信号消失のために観察困難であった狭窄部分が、高解像度高速スピニングコー法では狭窄部分のプラークの付着部位や血管内腔との位置関係を把握することができた。また中大脳動脈解離例では、3D fast spoiled gradient echo(3D-FSPGR)法で解離部位の真腔と偽腔の位置関係を抽出することができた。一方、穿通枝梗塞例においては責任血管の起始部付近に明らかなプラークは認められなかった。【結論】 3T-MRIでは信号雑音比および空間分解能の高い点から、病変性状において撮像法を最適化することでより詳細な病変観察が可能となることが示唆された。

P-139-1

## 当院におけるTIAおよびMinor Strokeに対する治療の現状と再発率

滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓・神経内科  
 ○小川暢弘, 金 一暁, 大井二郎, 山川 勇, 寺島智也, 浦部博志, 杉原芳子, 塚本剛士, 矢端博行, 和田英貴, 川合寛道, 前川 聡

【目的】 一過性脳虚血発作(TIA)およびNIHSS 3点以下の軽症脳梗塞(Minor Stroke)患者では、3ヶ月以内に10-20%の患者が脳梗塞を再発し、重篤な後遺症につながる事が報告されている。また、発症2日以内の再発が再発例の約半数を占めるため、TIAやMinor Strokeに対して発症早期から治療介入を行うことが重要である。近年、これらに対する急性期治療として経口抗血小板剤よりも併用療法(DAPT)が高い再発抑制効果をもつことが報告されているが、本邦では急性期治療に注射薬としてオザグレールや抗トロンビン薬であるアルゴロバンを用いることも多い。これら点滴治療と経口抗血小板剤の併用や両者の橋渡し療法のTIAおよびMinor Strokeに対する再発抑制効果や安全性は十分なエビデンスが乏しい。そこで、当院における非塞栓性のTIAおよびMinor Strokeに対する経口薬、注射薬の使用状況および3ヶ月以内の再発率について検討し、現行治療の実績を明らかにすることを目的とした。【方法】 2013年4月から2014年10月までに当院にて治療を開始し、3ヶ月以上followした発症3日以内のTIAおよびMinor Stroke患者を後ろ向きに検討した(男性34例、女性28例)。【結果】 注射薬から経口血小板剤への橋渡しが51.5%(アルゴロバン90.6%, オザグレール9.3%)と最も多く、次いで経口血小板剤療法40.3%, DAPT 4.8%, その他3.3%であった。全治療介入例の3ヶ月以内の脳梗塞再発率は4.8%、TIAの再発率は3.2%であった。【結論】 単純比較はできないが、DAPTの有効性を示したCHANCE試験における再発率(8.2%)と比して、当院における治療実績は同等かそれ以上であった。積極的な点滴治療後の橋渡し療法にても3ヶ月以内の再発抑制に対する有効性が期待された。

P-139-2

## 急性期虚血性脳卒中に対するアルゴトロバン、クロビドグレル併用療法の治療効果の検討

ツカザキ病院 神経内科  
○大貫英一, 朝山真哉, 小坂 理

【目的】急性期虚血性脳卒中に対するアルゴトロバン、クロビドグレル併用療法の治療効果を検討する

【方法】2014年3月から11月までの間に当院神経内科に入院した、脳梗塞及びABCD2スコア4点以上の一過性脳虚血発作(TIA)症例に対し、標準治療としてアルゴトロバン(60mg/日2日間, 20mg/日5日間持続点滴)、クロビドグレルローディング(初回300mg, 翌日から75mg/日内服)併用療法を設定した。本治療は当院クリニカル委員会承認された。rt-PA投与症例ではrt-PA投与24時間後から、その他の症例では入院時から標準治療を行った。心房細動合併、発作性心房細動の既往、心弁膜症術後、BAD、出血性梗塞、その他の理由により標準治療が不適切な症例は除外した。入院時に臨床研究へのデータ利用同意を得た。標準治療を開始した入院症例120例を対象として、脳梗塞再発の有無、出血性イベントの有無、治療前後のmodified Rankin scale(mRS)について観察研究を行った。観察期間は2週間とした。

【結果】患者背景は、平均年齢72歳、男性67%、高血圧44%、糖尿病27%、脂質異常症28%、脳梗塞の既往16%、脳内出血の既往3%であった。77%の症例で24時間以内に治療を開始した。1.7%でrt-PA、98%でエタラポンを併用した。入院中の注薬は、ヘパリンが71%と最も多く、アルゴトロバン20%と続き、オザグレルは5%と少なかった。内服薬ではアスピリンが53%と最も多く、ワルファリン29%、クロビドグレル27%、新規経口抗凝固薬(NOAC)20%、シタズロル10%であった。また、入院中投与した抗血栓薬数は、注射薬と内服薬を合わせて2剤以上が90%を占めた。退院時の抗血栓薬については、逆に単剤投与が全体の90%を占め、内服はクロビドグレル22%、ワルファリン22%、NOAC20%、アスピリン14%であった。残りの10%は2剤併用であり、大部分がアテローム血性脳梗塞に対してのアスピリンとクロビドグレルまたはシロスタゾールとの併用であった。転帰は自宅療養が64%、転院が36%であったが、転院と単剤・2剤併用の投与方法との間で有意な差は認められなかった。

【結論】先行した研究におけるアスピリン単剤またはアスピリンを含む抗血小板薬2剤による急性期脳梗塞治療の結果と比較し、アスピリンを含まない本治療は有効性、安全性の両面において大差なかった。

P-139-3

## 当院における急性期脳梗塞患者の抗血栓薬投与状況について

愛知医科大学 神経内科・脳卒中センター  
○安藤宏明, 泉 雅之, 桑原千秋, 湯浅知子, 安本明弘, 中島康自, 田口宗太郎, 比嘉智子, 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】脳梗塞再発予防の抗血栓療法として、様々な薬品が使われている。今回、当院における急性期脳梗塞患者の抗血栓薬の投与状況を後方的に調査し、各症例の病型および転帰と対比することにより、薬物療法の現状を検討した。

【方法】過去1年間に、当院に入院した急性期脳梗塞患者で死亡例を除いた185例(平均年齢77±10歳)を対象とし、入院中および退院時の抗血栓薬の種類、投与方法を調査し、各症例の病型ならびに退院時の転帰との関連について検討した。

【結果】脳梗塞の内訳は、アテローム血性24%、心原性41%、ラクナ20%、BAD10%、動脈解離3%、その他2%の割合であった。入院中の注薬は、ヘパリンが71%と最も多く、アルゴトロバン20%と続き、オザグレルは5%と少なかった。内服薬ではアスピリンが53%と最も多く、ワルファリン29%、クロビドグレル27%、新規経口抗凝固薬(NOAC)20%、シタズロル10%であった。また、入院中投与した抗血栓薬数は、注射薬と内服薬を合わせて2剤以上が90%を占めた。退院時の抗血栓薬については、逆に単剤投与が全体の90%を占め、内服はクロビドグレル22%、ワルファリン22%、NOAC20%、アスピリン14%であった。残りの10%は2剤併用であり、大部分がアテローム血性脳梗塞に対してのアスピリンとクロビドグレルまたはシロスタゾールとの併用であった。転帰は自宅療養が64%、転院が36%であったが、転院と単剤・2剤併用の投与方法との間で有意な差は認められなかった。

【結論】当院では脳梗塞の病型を問わず、入院中のヘパリン投与が多くみられた。一方で近年NOACの登場に伴い、心原性脳梗塞に対してワルファリンに代わって投与する傾向が認められた。また、アスピリンは入院中の非心原性脳梗塞に対しては多く投与されていたが退院時では少なくなっており、クロビドグレルの方が多く投与されていた。

P-139-4

## 急性期虚血性脳卒中に対するアルゴトロバン高用量療法の経験

ヨコクラ病院 脳神経外科  
○石橋 章

目的: 脳卒中ガイドライン2009では、rt-PAの投与は発症後4.5時間以内に治療開始が出来れば、強く推奨される(グレードA)。しかし、現在、rt-PA治療の適応となる症例は限られており、急性期虚血性脳卒中の5-10%とされている。一方、アルゴトロバンは選択的抗トロンピン剤であり、発症48時間以内で、最大径1.5cmを越す脳梗塞に推奨されている(グレードB)。今回、急性期虚血性脳卒中に対して、アルゴトロバンの高用量を用いて治療し、退院時の予後につき、アルゴトロバン通常量使用症例との比較検討を行ったので報告する。

方法: 対象は発症後48時間以内に当院へ入院した急性期脳梗塞74例である(男性36例、女性34例、平均年齢78.6歳)。74例中39例(53%)にアルゴトロバン高用量療法(60-120mg/60分+10mg/3時間x2/5日間)を行った。一方、35例(47%)に対してはアルゴトロバン通常量療法を行った。

結果: 全症例の退院時の予後について、良好例(mRS:0-2)は38例(51%)、不良例(mRS:3-6)は36例(49%)であった。Unvariable and multivariable analysisを用いた統計学的検討の結果、アルゴトロバン高用量療法で治療した例は、アルゴトロバン通常量療法例よりも有意差を持って退院時の予後は良好であった(P=0.024)。

結論: 急性期虚血性脳卒中に対するアルゴトロバンの高用量療法は通常量療法よりも有効な治療であることが示唆された。

P-140-1

## 急性期脳卒中患者におけるベッドサイドでの眼球運動評価

<sup>1</sup>横浜市立脳卒中神経センター 神経内科, <sup>2</sup>横浜市立脳卒中神経脊椎センター 血管内治療科  
○工藤洋祐<sup>1</sup>, 天野 悠<sup>1</sup>, 桔梗英幸<sup>1</sup>, 今関良子<sup>1</sup>, 山本正博<sup>1</sup>, 甘利和光<sup>1,2</sup>, 城倉 健<sup>1</sup>

【目的】眼球運動は空間認知と関連しているため、脳血管障害で眼球運動が障害されると機能予後に影響し得る。しかしながら脳血管障害急性期には、眼球運動の定量的評価が困難であった。今回我々は、ベッドサイドで使用可能な眼球運動測定装置を新たに開発し、急性期脳血管障害患者での眼球運動の定量的評価を試みた。【方法】ビデオ眼振計を用いてベッドサイドで使用可能な眼球運動記録装置を作成した。レーザーポインタで天井に投射した視標を用い、患者がベッド上仰臥位のままハーフミラー付きCCDカメラ内蔵Frenzel眼鏡を装着して、15°ランダムsaccadeと正弦波smooth pursuitを定量的に評価した。測定項目はsaccadeではlatency, accuracy, peak velocityとし、smooth pursuitではgainとした。観察期間中の急性期脳血管障害患者連続17例(脳出血4例、脳梗塞13例、平均72.2歳)を対象とした。【結果】眼球運動制限や半側空間無視が診察上検出できないにもかかわらず、健側へのsaccadeのlatency延長とaccuracy低下がみられた。特に右側病変での傾向は強かった。一方、saccadeのpeak velocityやsmooth pursuitのgainには、明らかな差は認められなかった。【結論】我々が開発したビデオ眼振計とレーザーポインタを用いた眼球運動記録装置は、ベッドサイドで簡易に使用可能であった。側大脳病変患者では、リハビリなどの際にsubclinicalな眼球運動異常の存在を念頭に置く必要がある。

P-140-2

## 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—

<sup>1</sup>愛知医科大学病院 神経内科, <sup>2</sup>愛知医科大学病院 脳卒中センター  
○比嘉智子<sup>1,2</sup>, 中島康自<sup>1,2</sup>, 桑原千秋<sup>1,2</sup>, 安藤宏明<sup>1,2</sup>, 湯浅知子<sup>1,2</sup>, 安本明弘<sup>1,2</sup>, 田口宗太郎<sup>1,2</sup>, 角田由華<sup>1,2</sup>, 藤掛彰史<sup>1,2</sup>, 福岡敬晃<sup>1,2</sup>, 徳井啓介<sup>1,2</sup>, 丹羽淳一<sup>1,2</sup>, 泉 雅之<sup>1,2</sup>, 中尾直樹<sup>1,2</sup>, 道勇 学<sup>1,2</sup>

【目的】脳卒中急性期では、その病状が自律神経機能に対して何らかの影響を及ぼすことがいわれている。我々は、以前に脳卒中発症時の重症度が高いほど入院時の初期瞳孔径および縮瞳率が有意に小さくなることを報告した。今回はさらに症例数を増やし、対光反応の縮瞳相のみならず散瞳相にも注目して解析評価し、脳卒中重症度と関連についてより詳細に比較検討を行った。【対象・方法】対象は、脳卒中発症後3日以内の患者50例(男性27例、女性23例;アテローム血性16例、ラクナ6例、心原性16例、その他の脳梗塞2例、脳出血10例)。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, T5:瞳孔が小さい傾向を認めた (D1r=0.21, CR: r=-0.22, T5:=-0.29)。入院時mRS, 退院時mRSではこれらに加えて散瞳相初期指標のT3との相関においても同様の傾向があった (入院時mRS: D1r=0.49, CR: r=0.31, T3r=-0.38, T5:=-0.25 退院時mRS: D1r=0.32, CR: r=-0.38, T3r=-0.22, T5:=-0.26)。【結論】脳卒中の重症度および病状は、対光反応における縮瞳相、散瞳相の両パラメータと負に相関しており、電子瞳孔計による対光反応の評価が、脳卒中急性期患者にとって有用な病状管理の代用指標となり得ると考えられた。

P-140-3

## 脳卒中患者の痙縮に対する新しい評価方法の確立 (1) 一筋トラス計測装置による解析

<sup>1</sup>根山病院 神経内科, <sup>2</sup>大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻, <sup>3</sup>多根脳神経リハビリテーション病院  
○遠藤卓行<sup>1</sup>, 中根和昭<sup>2</sup>, 奥田佳延<sup>3</sup>, 青池太志<sup>3</sup>, 藤村晴俊<sup>1</sup>, 佐古田三郎<sup>1</sup>

【目的】脳卒中患者の痙縮について、臨床において用いられている評価指標としてはModified Ashworth Scale (MAS)が知られている。しかしながらこの評価法は、医師が感じる主観的な抵抗に基づくため、基準が半定量的であり客観性が乏しい。本研究では、痙縮の程度を客観的に評価できる新たな手法を開発することを目的とする。

【方法】我々はこれまでに筋トラス異常の程度を系統的に評価するシステムを開発し、パーキンソン病の筋強剛を定量的に評価することに成功した。本研究ではこのシステムを用いて、脳卒中患者24例の両上肢(患側および健側)の筋トラスを計測した。計測は肘関節の最大伸展位置から開始し、1秒かけて屈曲、5秒間静止、1秒かけて伸展、5秒間静止の4つの相を5回繰り返すことで関節角度およびトルクを抽出した。痙縮の特徴である折りたたみナイフ現象を特徴付ける量として、関節角度-トルクプロットを3次関数で近似し、最大伸展位置と最大屈曲位置を結ぶ直線より上にて凸部の面積を計測した。この面積が基準値以上となれば、陽性と定義し、5回の計測のうち何回陽性となるかで痙縮の有無の評価を行った。

【結果】陽性と判定された回数が5回の計測2回以上で、その際の凸部の最大面積が0.1以上あるものを痙縮ありとした。本手法の評価による感度、特異度はいずれも80%以上となり、痙縮の有無について精度の高い客観的な評価が可能となった。

【結論】本研究で開発された新しい痙縮の評価指標は、医師による痙縮の有無の判定とよく一致し、なおかつ客観的な指標となりうる。さらには、投薬やリハビリテーションによる痙縮改善効果の判定などに利用できる可能性がある。

P-140-4

脳卒中患者の痙縮に対する新しい評価方法の確立 (2) 一治療効果判定への応用

<sup>1</sup>多根脳神経リハビリテーション病院, <sup>2</sup>大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻, <sup>3</sup>国立病院機構 刀根山病院 神経内科  
 ○奥田佳延<sup>1</sup>, 中根和昭<sup>2</sup>, 遠藤卓行<sup>3</sup>, 藤村晴俊<sup>3</sup>, 佐古田三郎<sup>3</sup>

【目的】我々は脳卒中患者の痙縮を客観的に評価できる新たな手法を開発した。本研究では、A型ボツリヌス毒素製剤による治療の前後で上肢の痙縮を評価し、この手法が治療効果判定に応用可能かどうかを検証した。【方法】脳卒中患者5例(脳出血3例、脳梗塞2例)の罹患側上肢に対して上腕二頭筋などの上肢筋にA型ボツリヌス毒素製剤を注射し、治療の前後で筋トーンを計測した。計測は肘関節の最大伸展位置から開始し、1秒かけて屈曲、最大屈曲位置で5秒間静止、1秒かけて伸展、最大伸展位置で5秒間静止、の4つの相を5回繰り返すことで関節角度およびトルクを抽出した。痙縮の特徴である折りたたみナイフ現象を特徴付ける量として、関節角度—トルクプロットを3次関数で近似し、最大伸展位置と最大屈曲位置を結ぶ直線より上にた凸部の面積を計測した。この面積が基準値以上となれば陽性と定義し、5回の計測のうち何回陽性となるかで痙縮の有無の評価を行った。また、関節角度—トルクプロットの回帰直線の傾きをばね係数と定義し、痙縮の弾性を示す定量評価指標として抽出した。【結果】対象患者5例すべてについて、肘関節屈曲伸展運動における痙縮の評価指標の改善効果が示された。また、この治療前後の変化は、医師による臨床的な評価(modified Ashworth scale)とよく相関していた。【結論】我々が開発した新しい痙縮の評価手法により、A型ボツリヌス毒素製剤による痙縮改善効果を、客観的かつ定量的に判定することが可能になると考える。

P-140-5

脳卒中患者における自宅退院介護不要患者数の検討

<sup>1</sup>横浜労災病院 神経内科, <sup>2</sup>横浜労災病院 地域医療連携室, <sup>3</sup>横浜労災病院 救命救急センター 救急災害医療部  
 ○北村美月<sup>1</sup>, 戸田千亜紀<sup>2</sup>, 松田俊一<sup>1</sup>, 中山貴博<sup>1</sup>, 中森知毅<sup>3</sup>, 今福一郎<sup>1</sup>

【目的】2008年に地域連携バスが使用開始され、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バスを使用し、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】脳卒中入院患者、2009年度289例(脳梗塞239例、脳出血50例;以下同様)、2010年度287例(230例、57例)、2011年度295例(225例、70例)、2012年度268例(217例、51例)、2013年度275例(225例、50例)について、入院日数中央値、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(回復期リハビリ病棟)転群、療養型病床転群、死亡数)を調査した。【結果】入院日数中央値は、2009年度20.0日、2010年度23.0日、2011年度23.0日、2012年度21.0日、2013年度22.0日。自宅退院介護不要群は2009年度164例、2010年度164例、2011年度167例、2012年度146例、2013年度144例。自宅退院要介護群は2009年度23例、2010年度19例、2011年度17例、2012年度17例、2013年度15例。回復期リハビリ病棟転群は2009年度44例、2010年度35例、2011年度55例、2012年度67例、2013年度65例。療養型病床転群は2009年度27例、2010年度36例、2011年度28例、2012年度15例、2013年度27例。死亡数は2009年度20例、2010年度20例、2011年度26例、2012年度19例、2013年度18例であった。【結論】回復期リハビリ病棟転群が増加したのは、地域連携バ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ったためと思われる。そして、患者が療養化したにも関わらず、入院日数中央値の減少傾向につながったと思われる。自宅退院介護不要群が減少したのは、患者が重症化したためと思われる。しかし、回復期リハビリ病棟転群が増加しており、最終的な転帰としての在宅介護不要群は減少してはなかった。

P-141-1

急性期脳梗塞患者におけるBody mass indexと神経学的重症度、機能回復との関連性

<sup>1</sup>京都桂病院 神経内科, <sup>2</sup>公立南丹病院 脳神経内科, <sup>3</sup>公立南丹病院 脳卒中リハビリテーション看護認定看護師  
 ○富井康宏<sup>1,2</sup>, 石原稔也<sup>2</sup>, 浅田真妃<sup>3</sup>, 山口達之<sup>2</sup>, 山本康正<sup>1</sup>

【目的】脳梗塞急性期のBody mass index(BMI)と神経学的重症度および機能回復の関連を明らかにする。【方法】対象は2012年4月~2014年1月に入院した発症7日以内の脳梗塞のうち、発症前modified Rankin Scale(mRS)スコア3以上を除く連続159例(女性61例、年齢中央値77歳)である。入院後早期に体重、身長を計測し算出したBMI値を18.5未満(低体重群)、18.5以上25未満(普通体重群)、25以上(肥満群)の3群に分類し臨床的特徴を検討した。また、BMI値と3ヶ月後mRSスコア0-2(転帰良好群)、4-6(転帰不良群)の関連につき検討した。【結果】低体重群は25例(16%)、普通体重群は102例(64%)、肥満群は32例(20%)であった。低体重群は、高齢で(83[7-86]対77[68-83]対73[65-81]歳、P=0.003)、糖尿病(16[対22]対50%、P=0.003)と脂質異常症が少なく(16[対36]対66%、P<0.001)、入院時NIH Stroke Scaleスコアが高く(9[4-14]対4[1-7]対2[1-5]、P=0.003)、血液検査ではアルブミン値が低く(3.7[3.4-3.8]対3.9[3.6-4.1]対3.9[3.7-4.1]g/dL、P=0.003)、BNP値が高かった(131[52-361]対87[33-193]対36[13-110]pg/mL、P=0.001)。また、入院中の肺炎発症が多い傾向があり(16[対5]対3%、P=0.087)、退院時の経口摂取割合が少なかった(75[対91]対100%、P=0.049)。既知の関連因子を含む多変量解析において、BMI値の上昇(1毎)は転帰良好(OR 1.21、95%CI 1.03-1.45、P=0.023)、転帰不良(各々0.83、0.68-0.99、0.049)と関連した。【結論】欧米に比してBMIが低値で高齢化が進む本邦では、高齢、低栄養、心不全を背景に持つ低体重脳梗塞患者は神経学的重症度が高く、肺炎合併頻度が高く、経口摂取が困難となり、転帰不良であることに留意すべきである。

P-141-2

広範囲脳梗塞の病巣を規定する因子の検討

<sup>1</sup>鳥取大学医学部脳神経内科, <sup>2</sup>鳥取県立中央病院神経内科, <sup>3</sup>松江赤十字病院神経内科, <sup>4</sup>山陰労災病院神経内科  
 ○河瀬直也<sup>1</sup>, 古和久典<sup>1</sup>, 周藤 豊<sup>2</sup>, 福田弘毅<sup>3</sup>, 楠見公義<sup>4</sup>, 中安弘幸<sup>2</sup>, 中島健二<sup>1</sup>

【目的】広範囲脳梗塞は機能予後不良となることが多く、早期に十分な治療介入を行うことが予後にも影響を与えると考えられる。広範囲脳梗塞に関連する因子を明らかにすることは、発症前後の治療の観点からも重要と考えられるため検討を行った。【方法】当院および関連病院に入院した脳梗塞患者のうち、CTもしくはMRIにて責任病巣が確認された1346例に対して、年齢、性別、臨床病型、各種因子(BMI、飲酒、喫煙、心房細動、血圧、血糖、脂質、クレアチニンクリアランス(CLcr)、尿酸、BNP)と広範囲脳梗塞との関連を検討した。臨床病型はNINDS CVD IIIに則った。病巣の大きさは梗塞巣の最大径で評価し、広範囲脳梗塞(L群≥40mm)とそれ以外(S群<40mm)に分類した。全例で検討を行ったのちに、脳梗塞の発症機序に従って心原性脳梗塞、非心原性脳梗塞に分けて検討を行った。【結果】平均年齢は73.8歳、男性815例、平均在院日数は26.0日であった。臨床病型の内訳は、心原性脳梗塞414人、アテローム血栓性脳梗塞418人、ラクナ梗塞162人、その他33人、分類不能の脳梗塞319人であった。L群はS群よりBMI、拡張期血圧、HbA1c、中性脂肪、尿酸、Ccrが有意に低く、BNPが有意に高かった。多変量解析にて、全例では広範囲脳梗塞は心房細動の割合やBNPが有意に高く、拡張期血圧、尿酸が有意に低かった。心原性脳梗塞では広範囲脳梗塞はHDLコレステロールが有意に高く、非心原性脳梗塞では拡張期血圧、尿酸が有意に低かった。BNPは心原性、非心原性にかかわらず広範囲脳梗塞で有意に高かった。【結論】広範囲脳梗塞に関連する因子を明らかにした。脳梗塞発症後の機能予後改善を考える上で、発症前からの脳卒中関連因子の多角的な管理の重要性が示唆された。

P-141-3

脳卒中後の抑うつと栄養との関連

リハビリテーション・精神医療センター リハビリテーション科  
 ○横山絵里子

【目的】うつ病と肥満や亜鉛、ビタミンB群、ビタミンDなどの微量栄養素との関連性が報告されており、脳卒中後の抑うつと栄養状態との関連を検討した。【方法】対象は慢性期脳卒中498例で、診断は脳梗塞330例、脳内出血145例、破裂脳動脈瘤23例、中央値は年齢70歳、罹病期間112日である。入院時に長谷川式簡易知能評価スケール(HDS)、握力、下肢運動年齢(MA)、上肢機能検査(MFS)、Barthel indexによる日常生活活動(ADL)評価を行った。栄養状態はbody mass index(BMI)、血清アルブミン(Alb)、ヘモグロビン(Hb)、総リンパ球数(TL)、総コレステロール(Tch)、ビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、葉酸、総ホモシスチン、HbA<sub>1c</sub>を測定し、98例で亜鉛、92例で1,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンDを測定した。脳卒中後、抑うつ気分などの大うつ病エピソードを2週間以上持続して認める抑うつ群111例と、抑うつのない対照群387例で、検定を用いて運動機能、ADL、栄養指標を比較した。【結果】抑うつ群では対照群と比較して握力、MA、MFS、ADLの低下を認め(P<0.05)、HDSは有意差を認めなかった。栄養指標ではBMI、Albは抑うつ群で有意に低下し(P<0.05)、Hb、TL、Tch、ビタミンB群、葉酸、ビタミンD、亜鉛、総ホモシスチン、HbA<sub>1c</sub>は有意差を認めなかった。【結論】今回の検討において、脳卒中後の抑うつでは低体重や低アルブミンを認め、運動機能やADLも低下していたことから、低栄養と抑うつや運動機能低下との関連が示唆された。うつ病に影響する可能性が指摘されている、肥満、糖代謝異常、ビタミンB群、葉酸、ビタミンD、亜鉛欠乏との関連は明らかでなかった。脳卒中後の抑うつでは、併存疾患や動脈硬化の危険因子との関連性も含めて更に栄養学的な検討を要する。

P-141-4

脳卒中急性期におけるうつ状態の特徴

秋田県立脳血管研究センター 脳卒中診療部  
 ○中瀬泰然、佐々木正弘

【目的】脳卒中急性期におけるうつ状態は、全身状態の問題や薬の副作用、せん妄、不穏など鑑別すべき病態背景が複雑となるため、その診断や治療介入は容易でない。さらに急性期におけるうつ状態はリハビリテーションの阻害因子ともなるため、何らかの対策が必要なのは自明である。そこで本研究では、アンケート調査法を用いた前向き登録観察を行い、脳卒中急性期におけるうつ状態の特徴を考察した。【方法】2013年5月から1年間、発症24時間以内に入院となった急性期脳卒中患者を対象とした。入院1週間後と1か月後に日本語版簡易抑うつ症状尺度(QIDS-SR)を用いたアンケート調査を実施。JCS10以上の意識障害や失語症を有する症例は除外し、麻痺などで自己記入できない場合は介助者が聞き取り記入した。脳梗塞および脳出血の分布は頭部CTおよびMRIにて評価した。【結果】対象症例は脳出血49例、脳梗塞222例、TIA 9例であり、1か月後まで追跡できた症例は脳出血27例、脳梗塞62例だった。うつ状態発現率は1週間後では脳出血67%、脳梗塞46%、TIA22%であり、1か月後では脳出血44%、脳梗塞55%であった。脳出血では1週間後1か月後とも小脳病変で、脳梗塞では1か月後の大脳深部病変でうつ状態発現率が高い傾向であった(それぞれ80%、67%、65%)。うつ状態の主要な症状は睡眠障害、食欲不振であった。1か月のうつ状態改善にかかわる因子は、脳出血では睡眠障害と食欲不振、脳梗塞では思考鈍麻と易疲労感であった。【結論】脳卒中急性期には約半数の症例にうつ状態が見られることが判明した。また脳出血と脳梗塞では、うつ状態の発現にかかわる病巣は異なることが示唆された。

23日(土)ポスター(日本語)

P-141-5

## 急性期脳卒中における深部静脈血栓症合併リスク因子の検討

<sup>1</sup>獨協医科大学 神経内科 脳卒中部門, <sup>2</sup>獨協医科大学 超音波センター, <sup>3</sup>獨協医科大学 神経内科  
 ○岡村 穂<sup>1</sup>, 岡部龍太<sup>1</sup>, 竹川英宏<sup>1,2</sup>, 鈴木圭輔<sup>3</sup>, 鈴木綾乃<sup>3</sup>, 岩崎晶夫<sup>1</sup>, 西平崇人<sup>1</sup>, 浅川洋平<sup>1</sup>, 沼尾文香<sup>3</sup>, 平田幸一<sup>3</sup>

【目的】深部静脈血栓 (DVT) 発現頻度は外科手術が不要な疾患群においては、急性期脳卒中が高リスクとして知られている。このため、DVT予防に弾力性ストッキングや間歇的空気圧迫法の使用が推奨され、脳卒中ガイドラインにも高いエビデンスレベルではないものの記載されている。われわれは、急性期脳卒中患者におけるDVTの併発状況とその予測因子を検討した。【方法】当院に入院した急性期脳卒中患者、連続60例 (平均年齢69歳、男性44例) を対象とした。DVTの診断は中心周波数7.5MHzのリニア型探触子および3.5MHzのコンベックス型探触子を使用した下肢静脈超音波検査を用いた。背景因子として年齢、性別、脳卒中病型 (梗塞または出血)、意識障害の有無 (JCS 10以上)、下肢麻痺の重症度 (NIHSSの下肢項目)、D-dimer値、BNP値および急性期抗血栓薬の有無 (点滴および内服) を評価した。DVTのある群 (DVT群) とDVTのない群 (N群) に分類し、Fisher exact test, Mann-Whitney U testを用いて解析した。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】60例中13例にDVTを認めた。脳卒中の病型は脳梗塞52例、脳出血8例であった。下肢NIHSSはDVT群4点 (中央値)、N群1点と前者で有意に重症であり ( $p < 0.01$ )、意識障害もDVT群30.8%、N群6.38%とDVT群で多く認められた ( $p < 0.05$ )。また、D-dimer値をみると、DVT群が3.7 $\mu$ g/ml、N群が0.9 $\mu$ g/mlと前者で有意に高値を示した ( $p < 0.01$ )。それ以外の因子については、両群に明らかな有意差はなかった。【結論】急性期脳卒中では重症の下肢麻痺、意識障害、D-dimer高値を示す例はDVTが併発しやすいため、積極的な予防を行なう必要がある。

P-142-1

## 90歳以上の超高齢者に対する脳梗塞予防治療の実態

<sup>1</sup>安曇野赤十字病院 神経内科, <sup>2</sup>安曇野赤十字病院 脳神経外科  
 ○兼子一真<sup>1</sup>, 服部 健<sup>1</sup>, 上條幸弘<sup>2</sup>, 宮武正樹<sup>2</sup>, 中野 武<sup>1</sup>

【目的】高齢者では、年齢を理由に様々な疾患の治療が制限される場合がある。本研究では、当院に入院した90歳以上の急性期脳梗塞患者について調査し、脳梗塞発症前の予防治療の妥当性について検討する。【方法】2010年9月から2014年7月までの46か月に当院に入院した90歳以上の急性期脳梗塞患者100例を対象とした。診療録を用いて性別、年齢、危険因子と治療状況、脳梗塞の病型、発症前後の重症度(modified Rankin Scale: mRS)、認知症の有無といった臨床指標を調査し、脳梗塞発症との関連について検討した。【結果】期間中の急性期脳梗塞患者815名に対して90歳以上の頻度は12.3%で全国(脳卒中データバンク2009)のほぼ2倍であった。男性24例、女性76例で、発症前に何らかの認知症を有していたものは41例であった。約半数が心源性脳梗塞(心源性脳梗塞47例、ラクナ梗塞27例、アテーム血栓性脳梗塞24例、その他・分類不能1例)であった。心房細動が確認された48例の内、抗凝薬法が行われていたものは7例(14.6%)のみであった。脳梗塞再発例は22例であったが、2次予防が行われていたものは9例(40.9%)であった。また、83例が発症前mRS 4以下で介助があれば歩行可能な状態であったが、発症後は41例に減少した。【結論】90歳以上でも身体機能が比較的保たれている症例が多かったが、脳梗塞発症により身体機能が低下し、介護負担が増加する症例が数多く認められた。運動機能が良好で認知症が無い例でも、心房細動や脳梗塞再発に対して予防治療が行われていない例が散見された。地域間や病院間の格差があり一概には言えないが、超高齢者でも症例に応じた予防治療を行うことで、機能予後を改善し将来的な介護負担が軽減できる可能性があった。

P-142-2

## 総合新病院の開院前後における脳卒中診療体制への取り組み

<sup>1</sup>北播磨総合医療センター 神経内科, <sup>2</sup>北播磨総合医療センター リハビリテーション科, <sup>3</sup>北播磨総合医療センター 脳神経外科  
 ○小田哲也<sup>1</sup>, 永田格也<sup>1</sup>, 高田真利子<sup>1</sup>, 細見雅史<sup>2</sup>, 鷗山 淳<sup>3</sup>, 岡村有祐<sup>3</sup>, 三宅 茂<sup>3</sup>, 濱口浩敏<sup>1</sup>

【目的】近年、地方における医師数の減少に伴い、神経救急診療体制の維持が困難になっている。県中央部に位置する当医療圏 (5市1町、人口約28万人) では、特に南部地域において神経内科医と脳神経外科医の常勤医が不在となり、脳卒中診療体制が崩壊していた。そのため、脳卒中患者は周辺地域の医療機関への救急搬送が常態化し、搬送までの時間や病院選定などの問題が浮上していた。地域医療崩壊の立て直しを目的として、全国的にも先駆的な隣接する自治体の市民病院の統合が決定し、2013年10月に新病院が開院した。【方法】統合病院の開院に合わせて、開院前から神経内科医と脳神経外科医が常勤医として着任し、診療体制の構築をおこなった。今回、開院前後の入院患者数の変化、開院前後の取り組み、病院内の意識改革について検討した。【結果】現在、神経内科医4名、脳神経外科医3名、リハビリテーション科医1名 (うち神経内科専門医4名、脳卒中専門医5名) で診療を行っている。神経内科の脳卒中入院患者数は開院前 (88人/月) と比べ、開院後6か月 (148人/月)、開院後1年 (195人/月) と増加した。それに伴い脳卒中以外の神経疾患の入院患者数も増加した。3診療科合同回診やカンファレンス、研修医教育、院内の医療従事者に対する定期的な勉強会などに取り組んだ結果、院内での認知度が上がり、2014年4月から神経系当直体制が開始となり、6月から神経内科、脳神経外科が主体となる病棟がオープンした。さらに、医師会や近隣の医療機関に対して講演会や市民公開講座を定期的に行い、地域の基幹病院としての立ち位置を確立した。【考察・結論】統合新病院における神経内科医の役割として、さまざまな神経疾患の患者を診る必要がある。特に脳卒中診療においては院内外での体制を確立することが重要課題であり、地域中核病院としての役割を求められている。

P-142-3

## 救急搬送患者地域連携紹介システムが脳卒中地域医療連携システムへ与えた影響

武蔵野赤十字病院 神経内科  
 ○鎌田智幸, 網野猛志, 横手裕明, 渡辺有希子, 藤田恭平

【目的】軽症入院患者の早期転院により地域の救急医療機関の救急診療機能の強化することを目的として、平成22年度診療報酬改定により救急搬送患者地域連携紹介・受入加算が設定された。当初5日間以内での転院を対象としたが、平成24年度からは7日間以内へと拡大され、当院においても、平成24年度より、地域の協力連携病院とともに導入した (7日間ルール)。脳卒中においては急性期、回復期、維持期と一貫した医療連携システムが構築・運用されてきたが、7日間ルールの導入が脳卒中医療連携にどのような影響を与えたかを分析した。【方法】当院脳卒中センター (神経内科) へ入院した脳梗塞患者を対象に、7日間ルールを導入する前の平成23年度、および導入後の平成24年度、25年度における退院時の転院について分析した。また、平成25年度の一部の転院先病院における転院についても調査した。【結果】平成23、24、25年度の、脳梗塞入院患者数はそれぞれ322、263、285であった。一般床への転院割合は3.4%から21.7%、18.6%へと増加した。自宅退院の割合は、44.1%から38.4%、36.1%と減少し、回復期病院への転院は33.9%から、28.9%、29.5%へと減少した。在院日数の中央値は16から12、14と減少した。平成25年度の急性期転院をした49名のうち、最も多い21名が転院したA病院での転院は19名 (90%) が自宅退院し、2名が療養型病院へ転院した。【結論】7日間ルールの導入によって、地域の中核的救急病院における脳梗塞の急性期転院は増加し、在院日数を短縮する一方、自宅退院と回復期病院への転院は減少した。協力連携病院からの在宅復帰率は高く、7日間ルール導入によって病院機能に応じた患者治療が可能になり、地域の病床資源の有効利用につながっていると考えられた。

P-142-4

## 脳卒中地域連携バスの運用による入院期間やリハビリ指標の推移について

<sup>1</sup>医療法人公仁会 姫路中央病院 神経内科, <sup>2</sup>厚生労働省老健局老人保健課, <sup>3</sup>製鉄記念広畑病院リハビリテーション科, <sup>4</sup>医療法人仁寿会 石川病院リハビリテーション科, <sup>5</sup>兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科  
 ○東 靖人<sup>1</sup>, 逢坂信郎<sup>2</sup>, 田畑昌子<sup>1</sup>, 白井雅直<sup>3</sup>, 寺本洋一<sup>4</sup>, 寺澤英夫<sup>5</sup>, 喜多也志<sup>4</sup>

【目的】脳卒中地域連携バス (以下、バス) 導入後の全参加病院における入院期間と全連携病院でのFIM利得等の変化を検討しバス導入の効果を検証する。【方法】当地域で当研究会により脳卒中地域連携バスが運用開始された平成20年度から平成25年度までのバス適用全症例のデータを事務局に蓄積されたデータベースを用いて解析した。主な分析項目は期間関連データとして、利用者数、発症一紹介の期間、発症一転院の期間、管理病院入院日数、総入院日数、入院待機日数、連携病院入院期間を用いた。またリハビリ効率データとして連携病院での入院時FIM、退院時FIM、FIM利得、FIM効率、在宅復帰率、急性増悪率を用いた。【結果】バス利用者は平成20年度は396名であったが平成23年度には560名と増加した。期間関連データでは総入院日数が平成20年度には139.4日から平成24年度には128.6日に短縮した。連携病院での入院日数は99.6日から90.5日に短縮していた。これ以外の期間データは明らかな変化はなかった。リハビリ効率データでは連携病院のFIM利得が平成20年度は18.22から平成22年度には20.54、平成25年度は20.89へ改善し、同様にFIM効率は17.55%から22.44%に改善した。在宅復帰率は70.0%から79.0%に改善し、転院時状態不良率も改善傾向がみられた。なお当地域内での回りハ病床数は111床から343床に増加した。【結論】バスは病院間連携や転院を促進させる効果を持つ。当地域でのバス利用例の解析では総入院期間は短縮がみられたが、これは回りハ病床での入院期間短縮によるものが主で、転院時期の促進によるものではなかった。またリハビリ効率の指標は改善傾向が明らかであった。これらの効果は回りハ病床でのバス連携システム整備と並行して、脳卒中医療を改善する努力によるものと思われる。

P-143-1

## 当院における抗リン脂質抗体症候群に合併した脳血管障害症例の検討

公立陶生病院 神経内科  
 ○足立謙一, 鈴木健悟, 間所佑太, 小栗卓也, 加藤秀紀, 湯浅浩之, 三竹重久

【目的】抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid antibody syndrome, 以下APS) は一般的にAPTTの延長を契機に気づかれることが多いが、時にAPTTが正常範囲内の症例も経験する。当院におけるAPSに合併した脳血管障害の症例について、APTT正常例と延長例と比較検討した。【方法】2011年から2014年に当院で経験したAPS合併の新規脳血管障害患者8例を対象に臨床的特徴を検討した。【結果】内訳は男性5例、女性3例、年齢は51-83歳で平均55.8歳であった。病型は脳梗塞が6例、一過性脳虚血発作 (TIA) が2例であった。APTTは6例で延長していたが、2例が正常範囲内であった。APTTが正常の2例はいずれも皮質枝領域の脳梗塞であった。一方APTT延長の6例はTIAが2例、皮質枝領域の脳梗塞が3例、穿通枝領域の脳梗塞が1例であった。APTT正常の2例はいずれもMRIで陈旧性虚血巣を多数認めた。またAPTT正常例のうち1例は臨床的に脳梗塞再発例で、それまでアテローム血管性脳梗塞の診断で抗血小板剤を投与されていた。【結論】APTTが正常でも、画像上新旧の脳梗塞が混在する症例では、背景にAPSが存在することがある。

P-143-2

抗リン脂質抗体症候群における脳血管障害病型の検討

都立墨東病院 内科
〇市野瀬慶子, 佐藤武文, 大谷木正貴, 大久保卓哉, 渡邊睦房, 藤ヶ崎浩人

【目的】抗リン脂質抗体症候群の患者はしばしば血栓症を合併し、うち50%が静脈血栓症。40%が動脈血栓症といわれる。動脈血栓症の内訳として脳血管障害が多いとされるが病型がしばしば特定しにくい。抗リン脂質抗体症候群患者のうち、脳血管障害を呈する例での病型および臨床所見につき自験例をもとに検討することを目的とした。【方法】2008年から2014年までに当院に入院歴・受診歴のある抗リン脂質抗体症候群患者のうち脳血管障害を呈した6例につき、性別、発症年齢、基礎疾患、合併症、脳血管障害の病型ならびに画像所見、血液学的所見、治療経過につき検討した。【結果】男性4例、女性2例で、脳血管障害発症年齢平均は50.2歳であった。SLE合併例は認めず、基礎疾患の合併は1例で糖尿病・高血圧症、2例で発作性心房細動、また全例で喫煙歴のリスクファクターを有した。脳血管障害の病型は再発も含め脳梗塞4例、TIA2例、脳出血1例、静脈血栓1例であった。脳梗塞の病型は、ラクナ梗塞/BAD3例、アテローム血栓性1例でありMRA上主幹動脈の高度狭窄を呈する例は1例のみであった。血管合併症として下腿深部静脈血栓症・肺塞栓症を1例で認めた。また、血液検査上、急性期に1例でAPTTの延長を伴い、3例で白血球低値又は血小板低値を認め自然経過で改善した。慢性期治療として抗血小板剤導入例は4例、抗凝固療法導入例は2例であったが、抗血小板剤導入後の2例で、脳血管障害の再発を認め、抗凝固療法へ変更となった。【考察】若年発症でリスクファクターに乏しい抗リン脂質抗体症候群の脳梗塞例ではラクナ梗塞・BADタイプを呈する例が多く、穿通枝を責任血管とする傾向にあった。また抗血小板投与下での再発例も見られたことから注意を要する。

P-143-3

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) 15症例の臨床的検討

1脳神経センター大田記念病院 神経内科, 2脳神経センター大田記念病院 放射線科
〇志賀裕2, 金谷雄平1, 吉本武史1, 河野龍平1, 竹島慎一1, 高松和弘1, 下江 豊1, 小林宏光2, 田中朗雄2, 栗山 勝1

PRESは、血管内皮細胞の機能異常による血管性浮腫に伴う病態が主体と考えられているが、多種の原因により発症する。

【目的】PRES症例の臨床特徴を明らかにする。【方法】過去10年間でのPRES 15症例の性別、年齢、臨床症状、臨床経過、画像所見を検討した。【結果】15例は男性5例(27~85, 59.0±9.7歳)、女性10例(28~71, 47.8±4.9歳)、高血圧の既往が10例で、来院時に収縮期血圧(140mmHg以上)あるいは拡張期血圧(90mmHg以上)が高値であった症例は12例であった。血圧の変動が発症に関連したと考えられた症例は10例(平均血圧187/120)であった。その他、輸血1例、子癇1例、自己免疫疾患1例、ホルモン製剤投与1例であった。臨床症状は頭痛6例、痙攣4例、意識障害4例、視力障害2例、球麻痺症候2例であった。治療は血圧のコントロールのみ10例、ステロイド1例で、他は輸液などでの保存的治療を行って軽快した。退院までには24.8±18.2日であった。再発症例はいなかった。画像所見では病巣が頭頂~後頭葉に限定される(主病変を置く)4症例、側頭葉など全脳領域に及ぶ症例が多く(5例)、また視床(4例)、脳幹部(7例)、小脳(5例)などに病巣を認めた。いずれもT2強調、FLAIRで高信号、ADC値の低下は認めなかった。両側の病巣を11例に認め、片側のみを1例認めた。他の3例は脳幹に局限していた。【結論】PRESは女性に多く、男性例に比較して若年であった。発症病態は血圧の変動(高血圧脳症)に伴う症例が多かった。また病巣は後方血流領域に多く認められたが、当初報告されたごとき後頭葉~頭頂葉に限定される典型的症例は少なく、全脳に及ぶもの脳幹や小脳などにも多く認められた。

P-143-4

Reversible posterior leukoencephalopathy syndromeの背景因子とMRI所見の検討

1東海大学医学部 神経内科, 2東海大学大磯病院 神経内科
〇高橋若生1, 湯谷佐知子1, 植杉 剛1, 水間敦士1, 森谷祐介2, 大貫知英2, 瀧澤俊也1

目的
Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome(RPLS)の臨床的特徴を明らかにする目的で、当院に入院したRPLS症例における臨床的背景とMRI所見との関係について検討した。

対象
2008年10月から2014年11月の間に当院神経内科に入院した症例のうち、嘔気・嘔吐、けいれん、意識障害などを主症状とし、MRIにおける大脳、脳幹、小脳の可逆性の高信号域病変からRPLSと診断された21例(男性11例、女性10例、年齢23~77歳、平均49±14歳)を対象とした。各症例の背景因子、神経症候、血液検査および頭部MRI所見について後方視的に検討した。

結果
初発症状は嘔気・嘔吐が5例、痙攣4例、視力低下3例の順で多く、初診時血圧は極めて高値(収縮期血圧191.5、拡張期血圧116.7mmHg)であった。また、経過中に出現した神経症候は、意識障害(57%)、痙攣(33%)、視力障害および眼球運動障害(19%)が比較的高頻度であった。背景因子については、高度の腎機能障害(平均eGFR 13.2±10.5 ml/min/1.73m2)を有する症例が15例(71%)と多く、それ以外では免疫抑制剤投与中が4例、子癇が2例であった。MRI上の高信号の部位は、大脳白質(対象の81%)、小脳半球(71%)、脳幹部(48%)、大脳皮質(43%)の順であった。また、急性期ラクナ梗塞が3例、限局性のくも膜下出血が2例に認められた。経過中けいれんを呈した症例は、全例がMRI上大脳皮質領域に高信号を認めたが、その他の神経症候、基礎疾患、eGFR、血圧とMRI上の高信号の程度および部位との関連は明らかではなかった。

結論
RPLSは、薬剤関連性および子癇症例を除くと、高度の腎機能障害を有する症例が多い。従って、高血圧に加えて腎機能障害の存在がRPLS発症に関連している可能性が示唆された。

P-143-5

当院で経験した脳幹型PRES 3症例についての検討

関東中央病院神経内科
〇蛸名潤哉, 高橋 真, 平田浩聖, 佐々木美幸, 北園久雄, 吾妻玲玖, 稲葉 彰, 織茂智之

【背景】PRES: Posterior reversible encephalopathy syndromeは高血圧性脳症や産褥子癇、免疫抑制剤の使用などにより後頭葉に可逆性の脳浮腫が引き起こされる疾患であるが、まれに脳幹のみに病変を認め意識障害や脳神経障害を起こす病型があり、脳幹型PRESとして報告されている。今回、当院で経験した脳幹型PRESの3例を報告し、共通する要素などについて検討した。【症例】症例1は高血圧、糖尿病性腎症で維持透析中の60歳男性。Y月21日夜より言動、行動がおかしくなり、翌日入院。血圧は178/122mmHgと高く、失見当識のためMMSE18点と低下、頭部MRIより脳幹型PRESと診断。降圧治療で症状、画像ともに改善し、2週間で退院。症例2は高血圧、高脂血症のある83歳女性。Y月14日より歩行障害、22日より嚥下障害が出現し入院。血圧は220mmHgと高く、構音障害、嚥下障害、四肢の筋力低下、negative myoclonusを認めた。頭部MRIで脳幹型PRESと診断。降圧治療にて徐々に改善し、4週間で退院。症例3は統合失調症の72歳女性。昇圧剤内服中。Y月20日より易転倒性。25日より呂律不良、右上下肢の不全麻痺が出現し入院。血圧は227/119mmHgと高く、構音障害、右半身の不全麻痺を認めた。左内包に新鮮梗塞、脳幹にT2-WI高信号を認め、脳梗塞、脳幹型PRESと診断。脳梗塞治療と緩徐な降圧療法で改善し3週間後にリハビリ転院。【結果】来院時高血圧、血圧に作用する薬の内服、降圧治療による改善は全例に共通していた。頭部MRIでは橋を中心に左右対称性のT2-WI高信号領域を認め、後大脳動脈は脳底動脈支配であった。高血圧の既往、構音障害は2例に共通していた。【結論】脳幹型PRESの3例を報告した。血圧の変動が重要な要素と考えられたが、それぞれの症例に共通して見られた背景因子は従来型PRESで一般的に報告されているものであり、その病態解明のために今後の症例の蓄積が必要であると思われる。

P-144-1

若年性脳梗塞におけるFMDの検討

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科
〇原 渉, 山里将瑞, 杉本恒平, 宮内敦生, 田中 覚, 古谷真由美, 石塚慶太, 鈴木理人, 齋藤あかね, 田島孝士, 久保田昭洋, 成川真也, 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 Dilatation(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。我々はこれまでに急性期脳梗塞患者における血管径増加率(%FMD)を測定し、動脈硬化指数として独立したバイオマーカーになりうる可能性があることを報告している。【目的】若年性脳梗塞患者におけるFMDを測定し、血管内皮機能と脳梗塞症との関連性について検討する。【方法】2011年1月~2014年9月の間に、脳梗塞(一過性脳虚血発作を含む)の診断で当科にて入院治療を行った50歳以下の症例を若年性脳梗塞と定義し、一般的な動脈硬化が原因で発症した群と原因不明を含めたそれ以外の群に分けFMDを測定し検討した。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。対照として正常若年者(n=18)、50歳以上の脳梗塞患者(n=61)の%FMDを用いた。その他の動脈硬化指数としてmean IMT、PWVを測定した。【結果】1)若年性脳梗塞は60例あり、FMDを測定できたのは30例(男性17例、女性13例)であった。動脈硬化関与が示唆されたのは18例(アテローム血栓性脳梗塞3例、ラクナ梗塞5例、BAD5例、TIA3例、非外傷性椎骨動脈解離1例、Fabry病1例、分類不能1例)、明らかな動脈硬化の関与が認められなかったのが12例であった。2)%FMDは、動脈硬化なし群と正常若年者群に差はなかったが、動脈効果あり群は両群に対して有意に低下しており(p<0.05)、50歳以上の脳梗塞患者群と差がなかった。3)mean IMT、PWVは動脈硬化なし群とあり群との間に有意な差は認めず、いずれの群も50歳以上の脳梗塞患者に比して低値であった(p<0.01)【結論】FMDは、若年性脳梗塞における動脈硬化に起因する脳梗塞発症リスクについてmean IMTやPWVよりも鋭敏に評価でき、動脈硬化に起因する脳梗塞とその他の特殊な原因により発症した脳梗塞との鑑別にも有用である。

P-144-2

前大脳動脈領域梗塞6例の検討

横須賀共済病院
〇五十嵐葵, 馬嶋貴正, 古川迪子, 新美祐介, 入岡 隆

【目的】脳梗塞の臨床において、MRIは鑑別診断や臨床症状の解析に有用である。脳梗塞全体の中で、前大脳動脈領域単独の梗塞の頻度は他の主幹動脈に比して少ない。前大脳動脈領域梗塞6例において、臨床的特徴と解剖学的障害部位を検討した。【方法】78歳から97歳までの男性4例、女性2例の6例の神経症候、脳梗塞・動脈硬化リスク・ファクターの有無、病型分類、脳MRIの画像診断を解析した。【結果】6例中4例が片麻痺を呈し、そのうち3例は下肢優位だった。1例は下肢単麻痺を呈し、初診時に腓骨神経麻痺を疑われた。4例が情動障害(児童的な性格変化)が1例、自覚性低下が2例、児童的な性格変化と自覚性低下の両方が1例)を呈し、1例は失失先行を呈した。高次脳機能障害を呈した例では、脳MRIを施行するまで診断に苦慮する症例を複数認めた。高血圧を含めた脳梗塞・動脈硬化リスク・ファクターを複数有している症例が多く、病型はアテローム血栓性梗塞4例、ラクナ梗塞2例、原性脳塞栓症1例だった。脳MRI解析の結果、5例が片側性で、1例は両側性だった。梗塞巣の分布を検討したところ、帯状回3例、脳梁2例、上前頭回6例、補足運動野・中心傍小葉4例、眼窩部(前頭極・直回・眼窩回)0例、基底核(尾状核頭部)1例だった。【結論】梗塞巣が脳梁(膝部)に局限した例では、失失先行のみを呈した。一方で、梗塞巣が広範に及ぶ症例は運動障害や高次脳機能障害など複数の神経徴候を認めた。前大脳動脈領域梗塞は、症候学による評価が難しく、MRIによる病態診断、確定診断が重要である。

23日(土)
ポスター(日本語)

P-144-3

## 中脳内側を含む小梗塞の臨床的・放射線学的検討

北里大学医学部 神経内科  
○阿久津二夫, 井島大輔, 金子淳太郎, 北村英二, 増田 励, 滝山容子, 飯塚高浩, 西山和利

【はじめに】突発する複視の原因として、動眼神経麻痺や脳幹梗塞や重症筋無力症・Fisher症候群など多発原因が挙げられる。特に中脳梗塞の場合、小梗塞であってもラクナなのかBADを含むアテローム血栓性梗塞なのか脳塞栓なのか診断の難しい症例も多い。また、中脳に限局せず橋や視床に梗塞が広がる症例も認め、その臨床症状の差異は分かっていない。

【目的】中脳内側を含む小梗塞の臨床的特徴を明らかにすることである。  
【対象・方法】対象は2009年1月から2013年12月までの5年間、発症5日以内に頭部MRI拡散強調画像(以下DWI)で片側中脳内側で高信号を認め、意識障害を伴わない脳梗塞患者12例(男性7例 女性5例 平均年齢60.2±15.7歳)。初診時の臨床症状と中脳の血管支配を考慮した高位診断(橋中脳移行部型、中脳限局型、中脳視床型)について、診療録と頭部MRIより後方視的に検討した。

【結果】臨床症状では12例全例で複視を、10例に歩行時のふらつきを、6例に同側の眼瞼下垂を、3例に構音障害を認めたが片麻痺は1例も認めなかった。頭部MRI上では2例が橋中脳移行部(inferior paramedian mesencephalic artery領域)に、6例が中脳のみに限局(superior paramedian mesencephalic artery領域)し、4例が中脳から視床にかけて(paramedian thalamic artery領域)DWIで高信号を認めた。視床を含む梗塞の1例で対側の痺れを伴った。中脳の内側を含む小梗塞では、中脳の高位に関連した特徴的な症状は認めなかった。中脳の内側を栄養する穿通動脈閉塞では、その上下によって症状の変化はなかった。  
【結語】中脳内側の小梗塞では意識障害や片麻痺は認めず、上下方向に対する症状の差異は少なく複視と体幹失調を伴うことが多い。

P-144-4

## 帯状疱疹罹患後に脳血管障害を来した4症例の比較検討

昭和大学藤が丘病院 脳神経内科  
○飯塚奈都子, 岩波弘明, 板谷一宏, 清水裕樹, 杉江正行, 井上 学, 市川博雄

【目的】近年、帯状疱疹が脳血管障害の独立した危険因子であることが認知されつつある。我々は、帯状疱疹後に脳血管障害を来した複数例を経験したため、臨床的検討を加えつつ、予後関連因子を見出すことを目的とした。【方法】2013年8月から2014年8月までに脳血管障害で入院した症例のうち、帯状疱疹罹患後1ヵ月以内に脳血管障害を発症した4例を対象とし、臨床情報(帯状疱疹の部位、既往歴、脳血管障害の病型、臨床経過、治療歴、予後など)、帯状疱疹ウイルス(VZV)PCRを含めた血液・髄液所見を後方視的に調査し、臨床的特徴について検討した。退院時の予後はmodified Rankin Scale (mRS) で評価し、予後に関連する因子を検討した。【結果】全例で罹病期間の長い糖尿病等を認め、易感染性を伴っていた。皮疹は、2例で胸髄レベル、2例で三叉神経第1枝領域にみられ、帯状疱疹から脳血管障害発症までの期間は5日から28日であった。脳血管障害の病型はラクナ梗塞、Branch atheromatous disease, アテローム血栓性梗塞および血管炎に伴う多発性脳出血と多岐にわたるが、4例中3例で帯状疱疹罹患側と脳血管障害側が合致していた。また、脳血管障害発症後の予後に、退院時mRS 3以下の2例では帯状疱疹が既治療であったのに対し、mRS 4以上の症例では帯状疱疹が未治療もしくは治療が中断され、かつ髄液VZV PCRが陽性であった。【結論】糖尿病をはじめとする易感染性を有する帯状疱疹患者では、一般的な動脈硬化性の病態に加えて、帯状疱疹後の脳血管障害にも留意する必要がある。予後の観点からは、抗ウイルス薬による適切な治療が重要であることが推察された。

P-144-5

## 胸部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術 (TEVAR) 実施前後の高次脳機能について

松江赤十字病院 神経内科  
○福田弘毅, 山田真悠子, 木下香織, 深田育代

【背景】胸部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術 (TEVAR) が近年盛んに行われるようになってきている。しかし神経合併症として脳梗塞や脊髄梗塞を生じることが有り、その合併症率は既報で5~20%と比較的高率である。脳梗塞の定義は様々であり、高次脳機能の影響についての検討はほとんど行われていない。当院では心臓血管外科と協力し、術前後の神経学的評価と画像評価を実施して神経合併症の把握と対処に努めているほか、高次脳機能への影響についても検討を行っている。

【対象】2012年10月以降定期的実施されたTEVARのうち、手技により左鎖骨下動脈閉塞が予想され、術後の神経合併症が懸念されると心臓血管外科で判断され、術前後の評価を行った症例のうち、術前後で高次脳機能評価を実施した7例。【方法】TEVAR実施患者に対して術前後に神経学的診察、ならびに頭部MRI、脳血流シンチ、頸動脈エコーを実施して神経合併症の有無などについて評価を行った。高次脳機能評価としてWAIS-IIIを術前後に実施してその変化を検討した。【結果】7例のうち、TEVAR実施後に症候性の脳梗塞を認めたのは2例であった。無症候ながらMRIで微小塞栓によると思われるDWI高信号病変を認めた症例が2例あった。症候性の2例は前方循環系に梗塞が生じたもので鎖骨下動脈閉塞による影響以外にステント内挿の際に生じる栓子による塞栓が考えられた。WAIS-IIIによる評価では術前後で大きな変化は認めず、臨床症状でも明らかな問題は認めなかった。【考察】TEVARの中でもリスクの高い症例に限っての評価であったが、梗塞を合併した症例においても高次脳機能に大きな影響は認めなかった。鎖骨下動脈の閉塞を生じさせる場合でも高次脳機能においては現時点では特に大きな問題を認めず比較的良好な結果が得られている。

P-145-1

## 脳表へモジゲリン沈着症の臨床・画像的検討

<sup>1</sup>和歌山県立医科大学病院 神経内科, <sup>2</sup>新宮市立医療センター, <sup>3</sup>和歌山県立医科大学病院 脳神経外科

○細川万生<sup>1</sup>, 中谷公美子<sup>2</sup>, 楡皮谷泰寛<sup>1</sup>, 北山真理<sup>3</sup>, 西岡和哉<sup>3</sup>, 村田顕也<sup>1</sup>, 中尾直之<sup>3</sup>, 伊東秀文<sup>1</sup>

【目的】当科にて精査しえた脳表へモジゲリン沈着症の臨床症状および画像を検討し、本症の病態機序を解明する。【対象】頭部MRIにて脳表へモジゲリン沈着症と診断された4例(男性2名, 女性2名, 平均年齢65.5歳, 平均罹病期間57ヶ月)。【結果】初発症状は感音性難聴2例, 小脳症状2例。全例で感音性難聴を、1例で錐体路徴候を認めた。認知症状は1例で、感覚障害も1例で認めた。髄液検査では、全例で赤血球の混在はなく、タンパクのみ増加していた。MRI検査では全例脳幹周囲、大脳・小脳溝、脊髄表面にT2強調画像で低信号が確認された。2例で脳血管造影、2例で頭部MRAを施行したが、異常所見は認められなかった。また、2例では椎体後面の硬膜外腔にfluid filled spinal canal collection (FSSC)を認め、constructive interference in steady state (CISS) 反転画像で硬膜欠損部位が疑われた。1例では術中所見で硬膜欠損が確認され、閉鎖後FSSCは減少した。【考察】脳表へモジゲリン沈着症はくも膜下腔への持続的あるいは反復出血により赤血球中の鉄がへモジゲリンとして小脳・脳幹部・大脳・脊髄の軟膜下や上衣下に沈着する疾患である。本症の原因は腫瘍や動脈瘤奇形、アミロイドアンギオパチーなど多岐にわたるが、近年脊髄硬膜損傷部より髄液がFSSCに流出するところにより低髄圧症状が引き起こされる病態(duroathy)が注目されている。髄腔内圧の変動より脊髄表面や内椎骨静脈叢が間欠的に縮小・拡大し、血管脆弱性が誘発され出血の原因となりうると推定されている。硬膜欠損部の外科的処置により臨床症状が改善された報告例もあり、duroathyの本症への関与が推測される。【結論】CISSを用いた髄液漏出部位を同定することは外科的治療の観点からも重要である。

P-145-2

## AVF (arteriovenous fistula) 7例についての検討

<sup>1</sup>秋田大学病院 神経内科, <sup>2</sup>国立病院機構あきた病院

○華園 晃<sup>1</sup>, 三瓶 結<sup>1</sup>, 松田雅純<sup>1</sup>, 鎌田幸子<sup>1</sup>, 大川 聡<sup>1</sup>, 小原謙二<sup>2</sup>, 豊島 至<sup>2</sup>

【目的】当施設で経験した7例のAVFの特徴について、臨床像、MRI画像所見、髄液所見、リスク因子、合併症について検討する。【方法】Cranial AVF 2例, Spinal perimedullary AVF 1例, Spinal dural AVF 4例の臨床像について検討した。【結果】診断の契機となった所見は、全7例で病変周囲の拡張したflow voidやガドリニウム増強像での蛇行血管であった。MRIのT2/FALIR高信号病変の広がりと比較して症状が軽微である例が4例と多かった。逆にflow voidのみでT2/FLAIR高信号病変を認めないものを1例認めた。病変のGd増強効果は5例に認め、いずれも淡く境界不明瞭であった。症状の日内変動を認めた例は3例であった。頭部病変では失語を主訴としたものを1例認めた。髄液異常は、細胞数増多1例(51個/μL、そのうち単核 27個, 多形核 24個)、蛋白細胞解離1例(蛋白 152mg/dL)であった。重いのを持ち上げた発症したものが1例あった。リスク因子として疑われるものは、糖尿病 5例, 高血圧症 4例, 喫煙 2例, 脂質異常症 1例, 慢性腎不全 1例, 悪性腫瘍合併 2例, ホルモン療法(RH-LHアナログ)が1例, 慢性呼吸器感染症(非定型抗酸菌)1例, Basedow病1例であった。合併症として発症直後に腸蠕動低下によるとと思われるS状結腸憩室穿孔を来し、人工肛門造設したもの1例, 深部静脈血栓を1例認めた。【結論】AVFは、臨床像、画像所見、髄液所見、リスク因子、合併症に上述のような多様性がある。症例の蓄積により、この多様な臨床的スペクトラムを明らかにしていく必要がある。また、MRIのflow voidやガドリニウム増強像での蛇行血管を診断の契機とし、広範なMRI異常信号と比較して軽微な症状、症状の日内変動などの特異度の高い所見から診断につなげていくべきである。

P-145-3

## 肺動脈腫による奇異性脳塞栓症例の特徴

<sup>1</sup>京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科, <sup>2</sup>京都第一赤十字病院 放射線科, <sup>3</sup>京都第一赤十字病院 救急科

○山崎英一<sup>1</sup>, 今井啓輔<sup>1</sup>, 濱中正嗣<sup>1</sup>, 山田大弘<sup>1</sup>, 傳 和真<sup>1</sup>, 山本敦史<sup>1</sup>, 中村拓真<sup>1</sup>, 森下博之<sup>2</sup>, 池田栄人<sup>3</sup>

【目的】当施設における肺動脈腫(PAVF)による奇異性脳塞栓症の臨床的特徴と治療成績を明らかにする。【方法】2009年2月から2014年9月に当施設に入院したPAVF連続7例のうち奇異性脳塞栓症4例を対象とした。年齢、病変数と部位、診断の契機となった検査、栄養血管径、PAVFの病型、D-dimer高値の有無、深部静脈血栓症の有無、治療方法・成績について検討した。【結果】年齢中央値は77.5歳、単独病変は3例、複発病変は1例、病変分布は全て右葉(上葉1例, 中葉2例, 下葉3例)であった。診断の契機となった検査は経食道超音波検査(TEE) 2例、胸部レントゲン1例、胸部CTが1例であった。栄養血管径は全て3mm以上、病型はすべて単純型であった。D-dimer高値は2例、深部静脈血栓症は2例のみであった。治療方法はコイル塞栓術3例、コイル塞栓およびプラグの併用1例であった。手術内容はバルーンガイドカテーテル使用2例、コイル数中央値12本、術後合併症はなしであり、全例で塞栓に成功し再発はなかった。【結論】PAVFの半数がTEEを契機に診断されており、病型は全例単純型でコイル塞栓術が有効であった。PAVFによる奇異性脳塞栓症はTEEで積極的に診断すべきである。

P-145-4

90歳以上の超高齢患者における急性期脳梗塞の臨床像

<sup>1</sup>済生会松阪総合病院 神経内科, <sup>2</sup>三重大学神経内科  
○坂井利行<sup>1</sup>, 近藤昌秀<sup>1</sup>, 川名陽介<sup>1</sup>, 冨本秀和<sup>2</sup>

【目的】90歳以上の超高齢患者において急性期脳梗塞の臨床像を検討すること。  
【対象・方法】対象は90歳以上で、脳MRI拡散強調画像(DWI)を用いて診断した発症から7日以内の連続した急性期脳梗塞患者76例(女性59例, 年齢 90~102歳)である。方法: Subtypeをアテローム血栓性梗塞, アテローム血栓性梗塞, 心原性脳塞栓, ラクナ梗塞とその他の5型に分類し, さらに心原性脳塞栓と非心原性脳梗塞の2群にも大別した。DWIによるtopographyを梗塞の部位, サイズと個数から6カテゴリ-16パターンに分類し, 各subtype別に検討した。梗塞数が2個以上を多発梗塞, 一個中大脳動脈灌流領域の2/3分野以上もしくは後大脳動脈全灌流流域梗塞と規定した。臨床背景として入院時NIHSS, 退院時mRS, 共同偏視, PEG造設と入院期間を, 血管危険因子として高血圧症, 糖尿病, 脂質異常症と脳梗塞既往を, 検査所見としてBNP値と左房径を, および転帰を検討し, 各項目別に心原性脳塞栓と非心原性脳梗塞の2群間で比較した。【結果】Subtypeでは心原性脳塞栓が50%を占めた。topographyでは大脳半球灌流領域梗塞が多くみられ, 多発梗塞が40例で大梗塞が18例であった。入院時NIHSSは10以上が44例, 退院時mRSは4以上が59例, 共同偏視は35例, PEG造設は15例, 入院期間は5~128日であり, 高血圧症が47例, 糖尿病が15例, 脂質異常症が9例, 脳梗塞既往が36例にみられた。心原性脳塞栓におけるBNP値は100以上が22/24例, 左房径は38mm以上が19/22例を示した。転帰では自宅退院は15例, 回復期病院転院は12例, 介護施設転出は38例, および死亡は11例であった。【結論】90歳以上の急性期脳梗塞患者では女性例が77.6%にみられた。心原性脳塞栓が半数を占め, 大脳半球灌流領域梗塞が多くみられ多発梗塞が50%以上で, 高血圧症と脳梗塞既往が高率に認められた。機能予後は全般的に不良で自宅への退院は限定的であった。

P-145-5

超高齢発症の脳梗塞についての検討

亀田総合病院 神経内科  
○徳本健太郎, 佐藤 進, 山本雄貴, 矢野 祖, 藤澤恵津子, 田島和江, 片多史明, 柴山秀博, 福武敏夫

目的: 超高齢者の脳梗塞については十分なデータがないので, 今回検討した。  
方法: 2008年1月から2014年10月まで当院に入院した90歳以上の初発脳梗塞患者に対して, その危険因子・合併症, 病型, 予後について検討した。  
結果: 全体で130症例であり, 男性40例, 女性90例。年齢は90歳から100歳で平均93歳であった。糖尿病23例, 高血圧103例, 脂質異常症45例, 心房細動69例, 心不全70例, 虚血性心疾患24例, 喫煙22例, 悪性腫瘍17例, 認知症71例であった。発症前のADLは自立93例, 部分介助23例, 全介助14例であった。病型はラクナ10例, アテローム血栓性23例, 心原性84例, BAD9例, その他が4例であった。予後は, ADL自立21例, ADL部分介助38例, ADL全介助53例, 死亡18例であった。死因は肺炎5例, 脳ヘルニア4例, 心不全4例, 心筋梗塞2例, 下肢急性動脈閉塞1例, 下肢潰瘍1例, 悪性腫瘍1例であった。血栓溶解療法が施行されたのは9例, 血管内治療は1例であり, 明らかに改善したものが7例, 不変が3例, 出血をきたす症例はなかった。機序別みると, ラクナ梗塞では発症前ADL自立9例, 部分介助1例, 退院時ADLは自立6例, 部分介助3例, 全介助1例であった。心原性では発症前ADLが自立57例, 部分介助21例, 全介助6例で, 退院時はADL自立12例, 部分介助19例, 全介助39例, 死亡14例であった。また心原性脳梗塞のうち発症前から心房細動が指摘されていたのは32例で, そのうち抗凝固療法が施行されていたのは5例のみで, PT-INRが1.6以上のものは1例であり, また生存退院70例中35例に抗凝固療法が導入された。  
結論: ①認知症の合併は多い(54%)が, 発症前のADLが自立あるいは部分介助の患者は全体の89%と多かった。②機序としては心原性(65%)が多く, 予後は不良だった。心房細動を指摘されていたのは半数以下で, かつそのほとんどの症例で抗凝固療法が施行されていなかった。③ラクナ梗塞の占める割合は少ないが予後は比較的良好だった。

P-145-6

当院における超高齢発症の脳梗塞患者の臨床的検討

独立行政法人地域医療機能推進機構 中京病院 神経内科  
○齋木絢加, 吉田俊一, 鈴木健吾, 藤城健一郎, 陸 重雄

当院における超高齢発症の脳梗塞患者の臨床像を明らかにする。  
目的: 当院における超高齢発症の脳梗塞患者の臨床像を明らかにする。  
方法: 2011年7月から2012年8月の期間に, 当院で加療した90歳以上の脳梗塞患者を90歳未満の脳梗塞患者と比較し, 病型, 危険因子や予後などをretrospectivelyに検討した。  
結果: 対象となった患者は584名, 年齢の中央値は75歳, 男性379名, 女性205名であった。  
90歳以上発症は40名(6.8%)であり, 年齢の中央値は92歳, 男性14名, 女性26名であった。年齢分布は90-98歳(90-94歳: 28名(7.0%), 95-98歳: 12名(3.0%))であった。  
90歳未満の患者は544人で, 年齢の中央値は74歳, 男性365名, 女性179名であった。  
危険因子を有する割合を90歳以上と90歳未満で比較すると高血圧25名(62.5%), 379名(69.7%), 心房細動(以下AF) 21名(51.2%), 75名(13.8%), 脂質異常症 12名(30.0%), 342名(62.9%), 糖尿病2名(5.0%), 161名(29.6%)であった。  
同様に病型を90歳以上と90歳未満で比較するとアテローム血栓性10名(25%), 162名(29.8%), ラクナ4名(10%), 192名(35.3%), 心原性24名(60%), 192名(35.3%), その他2名(5%), 81名(14.9%)であった。  
90歳以上発症の入院期間(中央値)28.5日であった。  
転帰を90歳以上と90歳未満で比較すると, 回復期病院転院13名(32.5%), 188名(34.5%)療養型病院転院12名(30%), 37名(6.8%), 在宅7名(17.5%), 235名(43.2%), 施設5名(12.5%), 21名(3.8%), 死亡は3名(7.5%), 17名(31%), であった。  
結論: 90歳以上発症例では, Af合併例が多く, 高血圧や脂質異常症, 糖尿病の罹患率が低い傾向にあった。また, 回復期病院転院の転帰をたどる症例が90歳未満と同程度であった。

P-146-1

虚血性脳血管障害患者の回復期有害事象による転院もしくは死亡

<sup>1</sup>済生会熊本病院脳卒中センター 神経内科, <sup>2</sup>熊本大学大学院生命科学研究部先端生命医療科学部門脳神経科学講座神経内科学分野  
○辛島聡志<sup>1</sup>, 永沼雅基<sup>1</sup>, 稲富雄一郎<sup>1</sup>, 山川 誠<sup>1</sup>, 本多由美<sup>1</sup>, 森由紀子<sup>1</sup>, 中西俊人<sup>1</sup>, 池野幸一<sup>1</sup>, 米原敏郎<sup>1</sup>, 安東由喜雄<sup>2</sup>

【目的】虚血性脳血管障害患者のうち, 回復期での有害事象(脳卒中再発, 続発症)により再転院もしくは死亡した症例の臨床的特徴について検討した。  
【方法】対象は単一施設(急性期病院)で2011年4月から2014年3月に入院した虚血性脳血管障害連続1621例中, 治療後に回復期病院に転院した1256例(年齢77歳±11歳, 女性47%)である。これらの回復期病院退院時の転帰, 特に有害事象により急性期病院へ再転院もしくは死亡した症例(有害事象群 76例)については, その理由について検討した。さらに有害事象群と非有害事象群との患者背景を比較した。  
【結果】1256例の臨床病型は脳梗塞1225例(98%), 一過性脳虚血発作31例(3%)であった。回復期病院退院時転帰は, 自宅441例(35%), 療養型病床群97例(8%), 急性期病院47例(4%), 居宅系施設39例(3%), 死亡29例(2%), 老人保健施設28例(2%), 不明563例(45%)であった。回復期病院での有害事象発生までの期間は中央値46日(四分位 21-141日)であった。1ヵ月以内, 3ヵ月以内, 3ヵ月以降のそれぞれ期間における有害事象の最大の原因は, それぞれ脳血管障害再発25.9%, 脳血管障害再発39.5%, 脳血管障害再発および感染症がそれぞれ16.7%であった。有害事象群はそれ以外と比較し, 高齢(80 vs 76歳; p<0.001), 心原性脳塞栓症が高率(44.7 vs 29.4%; p<0.001), 発症全mRS score 高値(2 vs 0; p<0.001), NIHSS score高値(9.5 vs 5; p=0.004)であった。  
【結論】虚血性脳血管障害の約6%が, 回復期に有害事象により再転院, 死亡に至っていた。その原因は脳血管障害再発がもっとも多かった。有害事象群は, 非有害事象群と比べ高齢であり, 発症前ADLが低く, 重症脳梗塞であった。

P-146-2

急性期脳卒中患者のfunctional independence measureを用いた在宅復帰の予測

<sup>1</sup>福井大学医学部附属病院 神経内科, <sup>2</sup>福井総合病院 リハビリテーション科, <sup>3</sup>鶴田病院 リハビリテーション科, <sup>4</sup>木村病院 リハビリテーション科, <sup>5</sup>福井厚生病院 内科, <sup>6</sup>大滝病院 総合診療科, <sup>7</sup>藤田神経内科病院 神経内科, <sup>8</sup>中村病院 神経内科

○山村 修<sup>1</sup>, 北崎佑樹<sup>1</sup>, 山口智久<sup>1</sup>, 遠藤芳徳<sup>1</sup>, 岸谷 融<sup>1</sup>, 白藤法道<sup>1</sup>, 松永晶子<sup>1</sup>, 林 浩嗣<sup>1</sup>, 小林康孝<sup>2</sup>, 福住 旬<sup>3</sup>, 木村知行<sup>4</sup>, 道鎮正規<sup>5</sup>, 加藤 寛<sup>6</sup>, 藤田祐之<sup>7</sup>, 永田美和子<sup>8</sup>, 濱野忠則<sup>1</sup>

【目的】地域定着医療による脳卒中診療において, 回復期リハビリテーション(以下, 回復リハ)終了後の在宅復帰を急性期段階で予測することは困難である。我々は急性期段階での日常生活活動(activity of daily life: ADL)を評価することで, 回復リハ終了後の在宅復帰の予測を試みたので報告する。  
【対象と方法】2012年4月1日から2014年3月31日までに発症し, 急性期病院に入院した連続161例(男性92例, 女性69例, 年齢73.1±12.5歳)を対象とし, 発症2週目のfunctional independence measure(FIM)と回復期リハビリテーション終了後のFIMを比較した。在宅復帰の目安はセルフケアが可能とされる運動FIM 70点以上とし, 家族並びに経済的背景を除いた。回復リハ終了時に運動FIM 70点以上であった群(以下, O群)と70点未満であった群(以下, U群)について, 発症2週目のFIMと比較した。  
【結果】全症例のうち脳梗塞は91例(56.5%), 脳出血は50例(31.1%), くも膜下出血は20例(12.4%)であった。回復リハ終了時点で, O群は90例, U群は71例であった。年齢はU群(77.7±11.6歳)がO群(69.5±12.0歳)と比較して有意に高齢であった(p<0.0001)。発症2週目のFIMは総合FIM(89.9±22.0 vs 45.0±24.5, p<0.0001), 認知FIM(30.7±5.4 vs 18.1±9.7, p<0.0001), 運動FIM(59.2±19.0 vs 26.9±16.5, p<0.0001)ともにO群がU群より有意に高値であった。全例を発症2週目のFIMに基づき, 運動FIM50点以上(A群, 76例), 運動FIM49点以下かつ認知FIM26点以上(B群, 24例), 運動FIM49点以下かつ認知FIM25点以下(C群, 61例)の3群に分類した場合, 回復期リハ終了後に運動FIM70点以上に達した症例はA群が88.2%, B群が62.5%, C群が31.1%であった。  
【結論】急性期であっても認知を含めたADLを評価することで, 回復リハ後のADLと家族並びに経済的背景を除いた在宅復帰を予測できる可能性が示唆された。

P-146-3

抗凝固療法開始時に血腫を合併した脳静脈血栓症

<sup>1</sup>済生会熊本病院 脳卒中センター 神経内科, <sup>2</sup>熊本大学大学院生命科学研究部先端生命医療科学部門脳神経科学講座神経内科学分野  
○森由紀子<sup>1</sup>, 永沼雅基<sup>1</sup>, 稲富雄一郎<sup>1</sup>, 本多由美<sup>1</sup>, 中西俊人<sup>1</sup>, 池野幸一<sup>1</sup>, 米原敏郎<sup>1</sup>, 安東由喜雄<sup>2</sup>

【目的】脳静脈血栓症の治療について, 脳出血合併症例に対する抗凝固療法の安全性は確立していない。今回我々は, 抗凝固療法開始時に血腫を合併した脳静脈血栓症症例の, 臨床的特徴および抗凝固療法の効果について検討した。  
【方法】対象は2004年5月から2014年8月まで単一施設に入院した, 脳静脈血栓症連続20例(年齢54~17歳, 男性55%)である。抗凝固療法開始前の画像検査でHT1, 2またはPH1, 2の脳出血を併発していた6例(脳出血合併群: H群)と, 合併していなかった14例(脳出血非合併群: N群)の2群間で, 患者背景, 転帰を比較検討した。  
【結果】年齢, 性別, 発症前modified Rankin Scale(mRS), 高血圧, 糖尿病, 脂質異常, 喫煙には2群間で差はなく, 発症から治療までの期間(H群11日, N群5日(中央値)), 閉塞静脈にも差はなかった。原因疾患は, H群で原因不明50%, 薬剤性33%, 高ホモシスチン血症17%に対し, N群で原因不明79%, 感染, プロテインC欠損, プロテインS欠損が各7%であった。入院時の神経症候は, 意識障害(83%; 43%), 麻痺(50%; 21%), 痙攣(33%; 36%)であった。H群では全例, 出血合併確認後24時間以内に抗凝固療法が開始されていたが, 既存血腫の増大はなかった。出血部位の50%が左側頭葉であった。抗凝固療法開始後の新規脳出血を, H群17%, N群7%に認めた。入院中の神経症候悪化はH群33%, N群14%であったが, 有意差はなかった。退院時mRSはH群3, N群0で, H群が有意に高かった。  
【結論】脳出血合併群では発症から治療までの期間が長く, 治療開始の遅れと脳出血合併の関連が推察された。脳出血を合併した脳静脈血栓症において, 早期に抗凝固療法を開始しても神経症候の有意な悪化はなかったが, 退院時転帰は不良であった。

23日(土)ポスター(日本語)

P-146-4

## 経口抗凝薬が投与された、脳血管障害に対するリハビリ目的入院症例の特徴

<sup>1</sup>埼玉県総合リハビリテーションセンター リハビリテーション科, <sup>2</sup>埼玉県総合リハビリテーションセンター 神経内科  
 ○堀 匠<sup>1</sup>, 文村優<sup>1,2</sup>, 日誌正樹<sup>2</sup>, 橋本祐二<sup>2</sup>, 市川 忠<sup>2</sup>

【背景・目的】2011年以降NOACと総称される新規経口抗凝薬が順次発売されているが、適応症例にどの程度使用されているかは明らかでない。当院はリハビリテーションの専門施設であり、脳血管障害の患者については他院から患者の紹介を受け継続治療することが殆どである。処方抗凝薬を含め前医のものを継続することが多く、選択は前医の意向に左右されている。また、当院への紹介元は多岐にわたるため、当院での使用傾向は同様の症例での一般的な処方傾向をある程度反映していると考えられる。当院での近年の経口抗凝薬の使用状況についてまとめた。

【方法】当院へ脳血管障害後のリハビリテーションを主目的に入院した症例を対象に、2012年11月から2014年10月までの2年間に経口抗凝薬の処方を受けていた患者を抽出し、処方期間を前半と後半の1年間ずつにわけ傾向を検討した。

【結果】経口抗凝薬は33例に投与され、平均年齢は55.3±12.1歳、発症から当院入院まで46.8±28.0日であった。脳血管障害の内訳は梗塞が28例、出血が4例、くも膜下出血が1例で、抗凝薬の内訳は、ワルファリンが25例、ダビガトランが4例、リパロキサパンが3例、アピキサパンが1例であった。抗血小板薬が併用されていたのは8例であった。抗凝薬使用の理由は心原性脳塞栓症の予防が26例、その他の理由での脳梗塞再発予防が1例、DVTないしDVT予防が6例(全例ワルファリン、前半後半とも3例)であった。脳梗塞予防を主目的としたワルファリンは、前半の1年間では18例中15例(83.3%)に行われていたが、後半の1年間では9例中4例(44.4%)と減少しNOACの使用が増える傾向にあった。

【考察・結論】2012年11月から2014年10月までに当院へ脳血管障害で入院し経口抗凝薬を投与されていた症例では、2013年11月以降の1年間でNOACの投与が増える傾向がみられた。一般的にも同様の症例でのNOACの使用頻度は増えていると考えられる。

P-146-5

## 急性期脳梗塞血栓溶解療法による血行再建と降圧薬服用との関係

埼玉医科大学国際医療センター 脳卒中内科  
 ○林 健, 出口一郎, 長嶺唯斗, 加藤裕司, 福岡卓也, 丸山 元, 堀内陽介, 佐野博康, 水野諭児, 高尾昌樹, 棚橋紀夫

【目的】Tissue-plasminogen activator (t-PA) 静注療法でも予後良好とならない急性期脳梗塞症例が多数存在するが、その原因の1つとして、本治療でも血行再建が達成されないことが多い点が挙げられる。どのような患者に血行再建が達成されやすいのか、今回われわれは降圧薬の使用に着目して検討した。【方法】2007年4月から2014年6月まで当院入院した急性期脳梗塞でt-PA静注療法を施行された患者のうち、カルシウム阻害剤(CCB)の服用有無、アンギオテンシン変換酵素阻害剤またはアンギオテンシン受容体阻害剤(ACEI/ARB)の服用有無、すべての降圧薬服用有無を比較した。また、高血圧の診断を受けていた患者に限定しての上記検討も行った。【結果】61例の全症例のうち血行再建達成群が31例、非達成群が30例であった。前者のうちCCB服用は10例、後者のうちCCB服用は2例であり、CCB服用と血行再建達成との間に有意な関連を認めた(p<0.05)。35例の高血圧患者に限定しての検討でも同様の結果が得られた(p<0.05)。ACEI/ARB服用については、血行再建達成群で12例、非達成群で8例であり、統計的有意差には至らなかった。また、高血圧患者に限定しても同様であった。種類を問わないすべての降圧薬の服用についての検討では、全患者を対象とすると有意差には至らなかったが、高血圧患者に限っての検討すると、降圧薬の服用と血行再建達成との間に関連を認めた(p<0.05)。【結論】高血圧の有無がt-PAによる血行再建達成可否に影響を与えることはなかったが、高血圧を有する患者が降圧薬を服用していないことは血行再建非達成の要因となった。CCBで特にその効果が強かった。

P-147-1

## アミロイドアンギオパチー関連白質脳症の臨床的、画像的検討

奈良県立医科大学病院 神経内科  
 ○桐山敬生, 岩佐直毅, 江浦信之, 正島良悟, 形岡博史, 杉江和馬, 上野 聡

背景: 脳アミロイドアンギオパチー(CAA)は高齢者に脳葉型出血や皮質下微小出血を起こすが、時に広範な白質脳症を来し、CAA関連炎症(Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: CAA-I)と呼ばれる病態もある。今回、広範囲に白質脳症を伴ったCAAの症例を検討し臨床的、画像的特徴を検討した。

方法: 2010年以降当院に受診し、The Boston criteriaでprobable CAA以上に診断され、白質脳症を伴った6例について、臨床経過、脳MRI、MR Venography、MR Spectroscopy、脳血流SPECTの特徴、症状との関連について検討した。

結果: 平均年齢は76.2歳(69-81歳)、平均罹病期間は27.5ヶ月(8.56ヶ月)。全例、急性～亜急性の経過で失見当識、頭痛、ふらつき、行動異常、視野異常等が出現していた。一過性の神経症状であるamyloid spellsは4例で確認でき、1例で発作後の拡散強調像で皮質高信号を認め、微小出血に関連した症候性てんかんが疑われた。全例、T2強調像で皮質下微小出血、脳表ヘモジリン沈着があり、広範な白質病変は頭頂後頭葉に多く、ADCで高信号を呈し、微小出血の多い部位に広がる傾向があった。全経過中に葉状出血を起こしていたのは3例で、1例は脳造影MRI中に出血し、葉状出血と白質脳症が混在した例もあった。2例の脳ECD-SPECTでは白質脳症の部位の血流低下を認めた。2例のMRVで横静脈洞の左右差があり、2例のMRSではNAAの低下を認めなかった。1例の病理像では髄膜、血管壁にアミロイド沈着がみられ、APOE遺伝子多型はε2/ε3であった。免疫療法は3例で施行され、3例で白質病変の改善を認めた。

結論: CAA-Iでみられる一過性の神経症状は拡散強調像で皮質高信号として現れた例があった。過去の報告例同様免疫治療への反応例があるが、未治療改善例もあり、炎症とそれに伴う血管性浮腫の関与が考えられた。脳MRS、MRV、脳血流SPECTもCAA-Iの診断に役立つ可能性があり検討が必要である。

P-147-2

## 脳アミロイド血管症関連炎症9例における出血性病変および海馬萎縮とAPOE多型の検討

<sup>1</sup>新潟大学脳研究所 神経内科学分野, <sup>2</sup>新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野  
 ○石黒敬信<sup>1</sup>, 春日健作<sup>2</sup>, 徳武孝允<sup>1</sup>, 西澤正豊<sup>1</sup>, 池内 健<sup>2</sup>

【目的】脳アミロイド血管症関連炎症(cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: CAA-I)は、脳血管に沈着したβ-amyloid蛋白(Aβ)に対する炎症反応により、非対称性の白質病変を呈する疾患である。昨年われわれはCAA-I症例における白質病変および血清中抗Aβ抗体を解析し報告した。今回、病態機序をさらに明らかにするため、CAA-I症例における脳微小出血(cerebral microbleed: CMB)、葉性脳出血(lobar hemorrhage: LH)、脳表鉄沈着症(cortical superficial siderosis: cSS)といった出血性病変および海馬萎縮とAPOE多型を解析した。

【方法】対象はChungらの臨床診断基準(J Neurol Neurosurg Psychiatr 2011;82:20)によりprobable CAA-Iと診断された9症例(平均発症年齢72±10歳)とした。頭部MRI T2WI画像を用いてCMB病変数を経時的に測定し、さらにLH、cSSの有無を評価した。頭部MRI FLAIR画像により海馬領域の萎縮を評価した。APOE多型は、書面による同意取得後、末梢白血球よりゲノムDNAを抽出し、APOEをPCRで増幅した後、制限酵素処理により多型を決定した。

【結果】9例中2例にcSSを認め、APOE多型は3例がε3ε3、1例がε2ε3であった。このうちMBが軽度であった2例(平均7個)の海馬萎縮はいずれも高度であった。一方MBが高度であった2例(平均49個)の海馬萎縮は中等度であった。cSSを認めなかった5例中3例はε4保有者であり、いずれも海馬萎縮はあっても軽度であった。

【結論】Aβに対する過剰な免疫活性化が想定されるCAA-Iは、アルツハイマー病のリスクであるε4保有者においては、海馬萎縮を軽減させ保護的に働いている可能性が示唆された。一方、非ε4保有者においては、CAA-IはAβクリアランス効果(前述の海馬萎縮保護効果)よりもむしろ血管障害による出血性病変を助長させる因子として働くと考えられた。

P-147-3

## 認知機能障害を伴い脳アミロイド血管症関連炎症と臨床診断した4例の臨床像の検討

<sup>1</sup>渡波総合病院神経内科, <sup>2</sup>新潟大学脳研究所神経内科, <sup>3</sup>新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学  
 ○三浦 健<sup>1,2</sup>, 日崎直実<sup>1,2</sup>, 徳武孝允<sup>2</sup>, 春日健作<sup>3</sup>, 池内 健<sup>3</sup>, 西澤正豊<sup>2</sup>, 三瓶一弘<sup>1</sup>

【目的】脳アミロイド血管症(cerebral amyloid angiopathy: CAA)は脳血管にアミロイドβの沈着が生じ、微小型から脳葉型など様々な出血をきたす。CAAの確定診断は病理学的証明によるが、微小出血を検出できるMRI画像検査により臨床診断される症例が増えている。CAA関連炎症を合併する亜型では亜急性に進行する大脳白質脳症を呈し、頭部MRIでCAAが疑われ、関連する大脳白質病変を認めた症例の臨床像を検討する。

【方法】認知機能障害を主訴に受診し、頭部MRIでT2WIまたはSWIによって皮質下微小出血を認めCAAと臨床的に診断した4例の臨床症状、画像所見を後方的に検討した。

【結果】症例1は83歳女性。81歳時に物忘れを自覚。頭部MRIではT2WIで皮質下に微小出血を認め、FLAIRでは左側脳室周囲に広範な高信号病変を認めた。ステロイドにて白質病変は縮小した。症例2は87歳女性。85歳頃から認知機能低下が疑われ、頭部MRIで微小出血とともに両側頭頂後頭葉に浮腫性変化を伴う白質病変を認めた。症例3は68歳男性。遂行機能障害を主訴に受診。頭部MRIでは両側後頭頂葉優位に微小出血が多発し、側脳室後角周囲優位の白質病変が広がっていた。症例4は88歳男性。意識混濁を呈し来院。頭部MRIで4年前と比較して微小出血の増加と側脳室周囲に広がる白質病変の拡大をみた。

【結論】認知機能障害を呈する高齢者において脳葉型出血を伴わず多彩な白質病変を認めるCAA症例が存在する。遺伝的背景、バイオマーカー所見を今後検討し、免疫抑制療法に対する有効性や長期的な認知機能への影響を含めた更なる検討が必要である。

P-147-4

## Clinical characteristics of cerebral amyloid angiopathy related inflammation

北里大学医学部 神経内科学  
 ○碓井 遼, 増田 励, 井島大輔, 大沼広樹, 染小英弘, 堤 涼介, 大沼紗織, 永井真貴子, 富永奈保美, 笠倉至言, 金子淳太郎, 川浪 文, 飯塚高浩, 阿久津二夫, 西山和利

OBJECTIVE: Cerebral amyloid angiopathy related inflammation (CAARI) is a rare variant of cerebral amyloid angiopathy present with cognitive symptoms, seizure and headache.

In this study, we aim to investigate the clinical, radiological and laboratory features of four patients with CAARI.

METHODS: We assessed four consecutive patients with clinically diagnosed CAARI. The diagnosis of CAARI was established by brain biopsy in one patient, or diagnostic criteria for CAARI in three patients. All patients were evaluated for clinical features, MRI appearance and laboratory tests.

RESULTS: Mean age of patients was 75 ± 11 years. Clinical symptom was subacute progressive cognitive or functional decline in all patient. New onset epileptic seizure was observed in two patients. Headache was observed in one patients.

All patients were treated with high dose of intravenous methylprednisolone followed by oral prednisolone. Two patients without epileptic seizure recovered almost totally, and two patients with epileptic seizure recovered incompletely.

Brain MRI demonstrated expansive subcortical lesions, corresponding to areas of vasogenic edema, associated with chronic microhemorrhages in all patients.

Elevations of cerebrospinal fluid protein in three patients and pleocytosis in two patients with CSF examination.

The APOE ε4/ε4 genotype present in one of three patients examined.

CONCLUSION: In this study, CAARI patients had an older mean age, fewer headache and lower APOE ε4/ε4 genotype frequency than original article. Patients with epileptic seizure had poor clinical outcome.

P-148-1

抗セントロメア抗体陽性の認知機能低下8症例の臨床的検討

脳神経センター大田記念病院  
 ○金谷雄平, 志賀裕二, 吉本武史, 河野龍平, 竹島慎一, 齊藤明子, 高橋幸治, 高松和弘, 下江 豊, 栗山 勝

治療可能な認知症を見逃さないことは、臨床的に極めて重要である。【目的】抗核抗体 (ANA) 陽性で、抗セントロメア抗体 (ACA) 陽性の症例における、認知症の病態との関連を検討した。【方法】過去8年間で認知症外来を受診した5,432症例でANA検査を1,142症例に施行しており、そのうちANA高陽性を示した8症例を臨床的に検討し、3例で治療を試みた。【結果】8症例は、全て女性80.25±3.75歳であり、MMSE 20.2±3.7点、HDS-R 19.2±5.42点。MRI検査で脳血管病変やアミロイド血管症は否定的。5症例のVSRADのZスコアは0.67~2.44で、1例で海馬の萎縮が認められた。ANAの染色型はDiffuseおよびDiffuse+Speckledパターンであり、すべてACA陽性 (38~233倍) で、他の自己抗体は認めなかった。またCREST症候群をはじめ自己免疫疾患を示唆する臨床徴候は認められなかった。2症例で、髄液検査を行い、一般検査は正常。総タウ蛋白量の増加は認めず、リン酸化タウ蛋白は軽度上昇、アミロイドβ蛋白はAβ40に比してAβ42は著明に低下しておりアルツハイマー病 (AD) に一致する所見であった。自己免疫関連認知症の可能性を考へ、3症例でステロイドパルス治療 (メチルプレドニゾン0.5g、3日間) および後療法を行ったが、認知症状の改善は認めなかった。【結論】女性のADでは、末梢リンパ球および大脳神経細胞の細胞分裂の際に、Xクロモソームでセントロメアの分離不全が生じ、premature centromere division (PCD) が高率に生じ、認知機能障害に関与する可能性が指摘されている (2008年)。血清ACA陽性は増加したリンパ球PCDの結果が推測されるが、今後ADの病態の促進あるいは修飾としての検討が必要である。

P-148-2

脳動脈狭窄とアミロイド血管症の存在についての横断的検討 (続報)

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】脳内のアミロイドクリアランスについて、動脈拍動の関与が提唱されているが、ヒトでの検討は行われていない。脳動脈の拍動減弱がアミロイド血管症の存在に関係するかを、「脳動脈の高度狭窄はアミロイド血管症の存在を促進する」という仮説をたて検討したが、該当症例数が少なかったため調査対象期間を拡大して再度検討した。【方法】対象は平成23年1月1日から平成25年7月31日までの期間に当院にて脳MRIとMRAを同日に撮影した患者のうち、MRAにて左右一方の内頸動脈あるいは中大脳動脈水平部起始部より末梢の描出が無く、かつ拡散強調画像による急性期脳梗塞を認めない症例。ただし狭窄側または非狭窄側に陳旧性大脳皮質梗塞を認める症例は除外した。脳動脈狭窄以外の患者背景を一致させるため、動脈狭窄側をケース、非狭窄側をコントロールとして同一患者内でマッチングさせたペアとし、MRI T2\*強調画像にて動脈狭窄側および非狭窄側の中大脳動脈流域における大脳皮質の微小出血を計数した。症例毎に狭窄側と非狭窄側のどちらに微小出血が多いかを求め、その頻度に差があるかサイン検定に統計学的検討を行った。【結果】27例が対象となった。平均年齢は71.5歳で40代3例、60代8例、70代9例、80代6例、90代1例で、男性17人、女性10人であった。狭窄側は14例、左13例で、無描出血管は中大脳動脈12例、内頸動脈15例でそのうち5例は非狭窄側よりの灌流による中大脳動脈描出を認めた。狭窄側の陳旧性脳梗塞9例、陳旧性脳出血1例、白質病変は13例に認められた。微小出血は3例に認め、狭窄側/非狭窄側でそれぞれ4個/6個、1個/0個、0個/1個であり、統計学的有意差を認めなかった。【結論】横断的検討では、脳動脈狭窄はアミロイド血管症の発症を促進しているとは言えなかった。

P-148-3

脳アミロイドアンギオパチー関連炎症の多様性: 臨床症状、バイオマーカー

<sup>1</sup>新潟大学脳研究所神経内科、<sup>2</sup>東京都健康長寿医療センター、<sup>3</sup>白根健康生院神経内科、<sup>4</sup>新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学、<sup>5</sup>長岡赤十字病院神経内科、<sup>6</sup>長岡中央総合病院神経内科、<sup>7</sup>三島病院

○徳武孝允<sup>1</sup>, 石井賢二<sup>2</sup>, 本間 篤<sup>3</sup>, 荒川博之<sup>1</sup>, 赤岩靖久<sup>1</sup>, 石黒敬信<sup>1</sup>, 春日健作<sup>4</sup>, 笠原 壮<sup>1</sup>, 小池佑佳<sup>5</sup>, 藤田信也<sup>6</sup>, 大野 司<sup>6</sup>, 田中 晋<sup>7</sup>, 豊原 潤<sup>2</sup>, 石渡喜一<sup>2</sup>, 西澤正豊<sup>1</sup>, 池内 健<sup>4</sup>

【目的】

脳アミロイドアンギオパチー関連炎症(cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: CAA-I)は、脳血管に蓄積するβアミロイド(Aβ)を基盤として生じる炎症反応により、非対称性の白質病変を呈する疾患である。本研究では、CAA-Iの臨床的多様性を明らかにし、Aβクリアランス、抗Aβ抗体に関連したCAA-Iの病態解明を目的とした。【方法】頭部MRIで非対称性の白質病変を呈し、T2\*強調画像で皮質型・多発微小出血を認め、Chungらの診断基準を用いCAA-Iと臨床診断した8例(発症年齢: 72±10歳、男性例、女性2例)を対象とした。臨床、画像、バイオマーカーに関する解析を行い、免疫沈降法を用い血清中抗Aβ抗体を測定した。【結果】5例は認知障害の程度が比較的軽度でADLがほぼ自立、3例は高度の認知機能障害を呈した。4例においてステロイド治療を行い、3例で症状、画像の改善を認めた。3例で<sup>11</sup>C-PIB PETを施行し大脳皮質にPIB集積を認めた。白質病変部位に一致してPIB集積が減少しており、1例では同部位に活性性ミクログリアの指標である<sup>11</sup>C-RO-PK11195集積を認めた。血清中の抗Aβ自己抗体を検討したところ、対照と比較して抗Aβ自己抗体が増加していた。【考察】今回の検討により既報と比較してCAA-Iの臨床像の多様性が示された。白質病変部位においてPIB集積低下とミクログリア集積を認め、血中抗Aβ抗体の増加が認められたことから、免疫学的炎症機転がAβ除去に働いている可能性が示唆された。

P-148-4

Cerebral amyloid angiopathy-related inflammationにおける髄液中抗Aβ抗体価の変動

福井大学 医学部附属病院 神経内科  
 ○白藤法道, 岸谷 融, 井川正道, 松永晶子, 林 浩嗣, 山村 修, 濱野忠則

【目的】Cerebral Amyloid Angiopathy-related Inflammation(CAA-I)はCAAに合併する血管炎、あるいは血管周囲炎であり、ステロイド投与に反応する。またAlzheimer病に対するアミロイドベータ(Aβ)蛋白のワクチン療法後の髄膜炎との類似性が報告されている。今回ステロイド投与後に白質病変が改善し、CAA-Iと考えられた症例を報告する。さらに脳脊髄液中の抗Aβ抗体を治療前後で比較した。【方法】症例は男性。数年前から記憶障害、物とられ妄想がありアルツハイマー病と診断されていた。半年前より比較的急速に意欲低下、失禁などが目立つようになり受診した。頭部MRIにて側頭葉・後頭葉を中心とした左右対称性の高度な白質病変とT2\*で皮質下に多発する微小出血を認めた。髄液検査で細胞数は正常であったが、軽度の蛋白上昇を認めた。1ヶ月後の頭部MRI検査では、前頭葉への病変の拡大と微小出血の増加を認めたが、一部の白質病変は自然軽快していた。アポ蛋白EのフェノタイプはE4/3型であった。脳生検は得られなかったが、神経所見・神経放射線学的所見によりCAA-Iと考えステロイド治療を行ったところ、白質病変の明らかな改善が認められた。また抗Aβ142(2nmol、ペプチド研究所)を抗原とし、患者脳脊髄液(x80)を一次抗体、anti-Human IgG(x5000 Santa Cruz)を二次抗体として使用し、抗Aβ抗体の量をドットブロットにて判定した。【結果】CAA-Iの白質病変は局在性・進行性のことが多くされているが、本例のように左右対称性・可逆性のももあり、白質病変の鑑別に注意が必要である。またCAA-I患者の脳脊髄液では抗Aβ抗体が増加し、ステロイド治療後に抗Aβ抗体の低下がみられた。【結論】CAA-Iは抗Aβ抗体を介した自己免疫介在性である可能性が示唆された。

P-149-1

認知症疾患医療センターが地域包括ケアシステム構築のなかで果たす役割

<sup>1</sup>篠塚病院 北関東神経疾患センター、<sup>2</sup>篠塚病院  
 ○相原優子<sup>1</sup>, 池田祥恵<sup>1</sup>, 金子由夏<sup>1</sup>, 相原芳昭<sup>2</sup>, 田中 眞<sup>1</sup>

【目的】増加する認知症の人を地域で支えていくために、地域拠点型認知症疾患医療センターが地域包括ケアシステム構築のなかで果たしている役割について、認知症連携パスの試行も含めて検討する。【方法】認知症の相談・診断・治療に関する専門医療機関としての役割について検討するため、センターの相談件数や初診症例の年度別・男女別・年齢階層別の数、臨床診断、受診目的、紹介率を検討した。また、医師会・地域包括・地域ケアマネ協議会・地域ケア会議などの連携、県より委託の認知症連携パス試行、市民ファラム開催などを通じて、地域包括ケアシステム構築のなかで果たしてきた役割についても検討した。【結果】平成22年9月の開設以来、1361人(男性521人、女性840人)が初診し、平均年齢は77歳で、アルツハイマー病が50%と一番多く、レビー小体型認知症が10%、前頭側頭葉型変性症が3%、脳血管性認知症が8%、正常圧水頭症が11%みられた。紹介率は年々上昇し、43%が紹介されて受診した。5%が若年性認知症であり、経済的な問題や不安を抱える家族に対するサポート、本人の日常の過ごし方が難題であった。地域包括ケアシステム構築のなかで果たしている役割としては、かかりつけ医認知症対応力向上研修会、疾患別症例検討会、困難事例検討会などを通じ、かかりつけ医や市の包括、ケアマネ、地域ケア会議のスタッフと顔の見える関係が順調に築かれてきた。実際の困難事例の支援内容検討を通じ、対応能力の向上・地域力の向上にも努めている。平成26年9月より警察や消防も含めた関係職種で検討した認知症連携パスの試行が県の委託により始まった。現在は実際の運用を通してパスの改良に努めている。【結論】認知症疾患医療センターとして地域包括ケアシステム構築のなかで一定の役割を果たしてきた。若年性認知症例への個別対応や、地域で情報を共有する認知症連携パスの改良が当面の課題である。

P-149-2

認知症患者への訪問診療の検討

本町クリニック・服部神経内科  
 ○服部達哉, 服部優子

【目的】高齢化の進展に伴う認知症患者の増加と地域での生活を支える医療を推進する施策 (オレンジプラン) に伴い、認知症患者へ訪問診療を行う機会が増えている。認知症患者への訪問診療の現状を自験例で検討した。【方法】2014年7月に診療を行った患者の内、外来診療した患者と訪問診療を行った患者の疾患構成を比較した。訪問診療を行った患者には、訪問診療が始まった契機と現在行われている医療行為を調査した。【結果】2014年7月に診療した神経疾患の患者数は1165名。このうち認知症患者は88名であり7.6%であった。訪問診療を行った患者数は32名。このうち認知症患者は12名であり44%を占めた。認知症患者への訪問診療が始まった契機は、幻覚妄想、暴力的言動など行動・心理症状 (BPSD) の悪化が最も多く、介護者が不在になったこと、外傷の順であった。12名中9名(75%)が施設に入所しており、4名(30%)が経管栄養を受けていた。【結論】訪問診療が必要な患者には、認知症の割合が多い。住み慣れた地域で暮らして行くには、医療、介護、住まい、生活支援を一体的に提供する「地域包括ケア」を、市町村や都道府県と地域の特性に応じて作り上げていくことが必要と考えられる。

23日(土) ポスター(日本語)

P-149-3

## 認知症の包括的な医療・介護を支援する多職種連携情報ツールの開発と実用化への試み

<sup>1</sup>NTT東日本関東病院 神経内科, <sup>2</sup>品川区医師会, <sup>3</sup>荏原医師会, <sup>4</sup>NTTデータ経営研究所, <sup>5</sup>NTT東日本, <sup>6</sup>エーザイ・ジャパン, <sup>7</sup>東京医科大学高齢診療科  
○吉澤利弘<sup>1</sup>, 酒寄 亨<sup>2</sup>, 酒井 隆<sup>3</sup>, 齊藤正明<sup>1</sup>, 熊田総佳<sup>4</sup>, 原田素子<sup>5</sup>, 小峰俊也<sup>6</sup>, 羽生春夫<sup>7</sup>

【目的】高齢者人口の増大に伴う認知症の増加は社会に負担を強いる重要な課題である。国は認知症患者が発症から終末期まで可能な限り在宅で過ごせる環境作りの方針を打ち出しているが、その対応には高齢者に特有の多疾患合併の問題や認知症の精神行動学的な問題点など、多くの職種の緊密かつタイムリーな連携を必要とする。また各患者に関わる多職種の構成員も、かかりつけ医、認知症専門医、薬剤師、訪問看護師、行政担当者、ケアマネージャー、ヘルパー、デイケアセンター職員、家族などの中から患者ごとに個別に編成され多様である。このような多職種連携チーム内で情報を適時に共有するためにはICT環境を駆使した情報ツールが必須であると考えられ、本研究ではこの目的のためのツールを開発し実際に応用することを目的とした。【方法】当院ならびに地区医師会の倫理委員会の許可を得て、我々で新たに開発したICT端末を用いて、品川区エリアの8名の認知症患者に関わるそれぞれの多職種連携チーム内での情報共有の実証実験を行った。本システムは蓄積された情報に基づき適切なリコメンドを利用者のクラウドから提供できる特徴がある。各個人の情報はVPN回線を通じて中央の情報センターのクラウド上に厳重に管理される仕組みで、研究の参加に関しては患者及び家族に文書での説明を行い承諾を得た。また実行に際しては患者ごとに各職種の事業会社及び医師会と個人情報遵守の契約を結んだ。【結果】患者や介護者の状況がリアルタイムに共有されるため、状況が悪化する前にかかりつけ医や専門医から対応を指示することが可能となった。また介護職と医療職の間での双方向の情報交換が可能となったため、多職種間が高いモチベーションを維持しつつ医療側の指示を実行することができた。【結論】本情報連携ツールを使用することで多職種の相互協力のもとに認知症患者の全体最適を図ることが可能となった。

P-149-4

## 当院認知症疾患医療センター受診患者における超高齢者の臨床的特徴

<sup>1</sup>和歌山県立医科大学 神経内科学講座, <sup>2</sup>和歌山県立医科大学 脳神経外科学講座, <sup>3</sup>和歌山県立医科大学 神経精神学講座  
○廣西昌也<sup>1</sup>, 檜皮谷泰寛<sup>1</sup>, 小倉光博<sup>2</sup>, 篠崎和弘<sup>3</sup>, 伊東秀文<sup>1</sup>

【目的】90歳以上の当認知症疾患医療センター受診患者の臨床的特徴を明らかにする。【方法】平成22年10月から平成26年8月に当院認知症疾患医療センターを初診した者から90歳以上を抽出し、心理テスト、画像診断についてその特徴を検討する。【結果】全初診患者1173名(83-100歳, 男女=392:781)中、90歳以上は29名(90-100歳, 男:女=9:20)であった。MMSEおよびHDS-Rの平均は13.8±5.2, 18.0±4.2と64歳までのグループ(MMSE 24.9±6.0, HDS-R 26.1±5.0), 65~89歳のグループ(MMSE 18.7±6.8, HDS-R 21.8±5.7)に比較して低値であった。NPI1は(〜64) 7.3±13.1 (65-89) 11.6±14.7 (90〜) 14.2±15.5, IADLは(〜64) 6.3±1.7 (65-89) 5.0±2.3 (90〜) 3.2±2.1, PSMSは(〜64) 5.7±0.9 (65-89) 4.7±1.8 (90〜) 3.0±1.8, Zarit介護負担度は(〜64) 19.2±18.2 (65-89) 24.3±18.4 (90〜) 26.3±17.6であった。90歳以上の診断の内訳は16人がAD, 3人がMCI, VaDが2名などであった。画像所見から側脳室下角拡大の著明な左右差のある患者が3名あり(診断はAD 2名, DLB 1名)、これらの患者では性格変化、易怒性などがみられた。【結論】90歳以上のグループでは、若いグループに比べて認知症スクリーニング検査、ADL評価で障害が大きく、超高齢は初診時で既に認知症が進行した状態で受診していると考えられた。また一部嗜銀顆粒性認知症(AGD)の特徴に類似した患者が混在し、これらの患者ではその時点では別の診断となっているが、嗜銀顆粒性変化が背景にある可能性があると考えられた。

P-149-5

## 当院における一過性全健忘患者の検討

JAとりて総合医療センター 神経内科  
○赤座実徳, 鈴木基弘, 板谷早希子, 太田浄文, 小林 禪, 富満弘之, 新谷周三

【目的】一過性全健忘(TGA)は突然発症の前向きおよび逆行性健忘であり、他の神経学的徴候は伴わず、24時間以内に症状が改善する疾患である。TGAの発症機序としては、偏頭痛、てんかん、血栓や塞栓による動脈性の脳虚血に加え、前駆する様々な背景因子を伴う例が報告されており静脈性虚血の関与も疑われているが、現在のところ不明である。【方法】2010年4月から2014年12月までに当院を受診し、発作中を第3者に目撃されており、TGAと診断した17例に対し、病歴、頭部MRI、脳波、頸部血管echoの所見を後方視的に調べ、過去の報告と比較した。【結果】男性7例、女性10例、平均年齢は64.8歳であった。前駆因子として4例で精神的ストレス、9例で胸腔内圧上昇を伴うような肉体的ストレスを認めた。残り4例は不明であった。2例(11.8%)で頭部MRI DWIにて海馬CA1領域に高信号域を認めた。Valsalva負荷にて頸静脈の逆流所見を認めたのは2例のみ(11.8%)であった。【結論】性差、発症年齢、前駆症状は既存の報告と特に変わりはない。頭部MRIでの病変の検出率と、Valsalva負荷で頸静脈の逆流の陽性率は低く、撮像時期やValsalva負荷方法などにさらなる検討が必要と考えられた。

P-150-1

## もの忘れ外来でのアルツハイマー型認知症の長期継続治療例の検討

山口大学大学院医学系研究科 神経内科学  
○川井元晴, 小笠原淳一, 佐野泰照, 尾本雅俊, 古賀道明, 神田 隆

【目的】アルツハイマー型認知症は内服治療を継続していても進行するため、外来通院できなくなる。一方、もの忘れ外来では薬効が減弱し進行期に入った後も長期にわたって通院可能な例がみられる。アルツハイマー型認知症の長期通院継続例についての特徴を検討した。【対象と方法】2014年12月現在、もの忘れ外来に通院中で臨床的にアルツハイマー型認知症と診断された77例のうち、5年以上通院継続中の18例(男性6名、女性12名、平均年齢84.0±6.83歳、平均通院年数8.74±2.43年)。認知症の症状評価に関してはCDR, HDS-R, MMSEを用いた。また、治療や介護状況についても検討した。【結果】CDRの平均は1.9であり、直近のHDS-R, MMSEの平均は各々12.2, 15.2と認知症症状の進行が緩徐であることが示唆されたが、一方、評価不能にまで進行した例が3名みられた。治療薬はコリンエステラーゼ阻害薬単剤が殆どであり、NMDA拮抗薬の併用は4例にとどまった。BPSDに対して薬剤を処方した例は7例であり、クエチアピンが多かった。主な介護者は配偶者と娘を合わせると80%を占め、デイサービス、デイケアの利用は7例であった。40%が施設入所していたが通院には介護者を伴って継続出来る例が複数みられた。介護サービスの利用者は14名(78%)に上り、殆どが通所サービスであった。【結論】もの忘れ外来を長期に通院できる例の特徴は、進行が緩やかであること、BPSDが少ないこと、通所サービスの利用が出来ること、介護者を伴って通院を継続できることであると考えられた。

P-150-2

## もの忘れ外来におけるAlzheimer型認知症の幻覚妄想について

福岡大学病院 神経内科  
○横手 顕, 合馬慎二, 三嶋崇靖, 川添美紀, 福原康介, 樋口正晃, 津川 潤, 緒方利安, 深江治郎, 坪井義夫

【目的】Alzheimer型認知症(AD)は近時記憶障害を主徴とする疾患であるが、進行に伴い精神症状を呈することが知られている。今回、当院もの忘れ外来を新規受診したAD患者に伴う幻覚妄想の特徴について検討を行った。【方法】2013年1月から2014年7月までに当院もの忘れ外来を受診した患者376例のうち、ADと診断された123例を対象とした。年齢、性別、認知症の重症度、罹病期間、VSRAD z-scoreについて比較した。【結果】幻覚妄想のない群が97名(79%)、ある群が26名(21%)であった。ともに女性の割合が多かった。幻覚妄想のある群では有意に年齢が高かった(p<.01)。また、重症度は高い傾向がみられた。その他、罹病期間、VSRAD z-scoreに違いはみられなかった。具体的には、もの盗られ妄想が13例、幻の同居人が10例、被害妄想が3例、幻視は2例、嫉妬妄想が1例、認められた。【結論】本検討では、高齢で、重症度が高いことが幻覚妄想をきたす一因であり、罹病期間や海馬萎縮よりも重要である可能性が示唆された。

P-150-3

## アルツハイマー型認知症の健忘の自覚：生活健忘チェックリストでの検討

<sup>1</sup>東京女子医科大学病院 神経内科, <sup>2</sup>日本赤十字社医療センター 神経内科  
○内山由美子<sup>1</sup>, 岩田 誠<sup>1</sup>, 橋田秀司<sup>2</sup>, 北川一夫<sup>1</sup>

【目的】初診時アルツハイマー型認知症(AD)に生活健忘チェックリストを用いて健忘に対する自己及び他者評価を行い、その相違や関連する因子、脳機能部位を明らかにする。【方法】2010年1月1日~2014年8月30日に物忘れ外来を初診し、<sup>125</sup>I-IMP SPECTを施行、NIA-AA診断基準でprobable AD dementiaと診断、介護者・自己評価とも生活健忘チェックリストを施行した68例で、年齢、罹病期間等の臨床的特徴、MMSE、認知症の行動・心理症状(BPSD)評価のthe Neuropsychiatric Inventory(NPI)、重症度評価のFunctional Assessment Staging(FAS)等と無自覚の関連を解析した。SPECTデータは3DSSPで統計解析した。【結果】AD 68例中男性19例、平均年齢79.6±5.6歳、平均罹病期間2.5±2.2年、MMSE 20.2±4.7点、NPI総得点11.9±16.6点、生活健忘チェックリストは自己評価24.0±6.4点、介護者評価30.8±8.0点で、自己評価は介護者評価より6.8±8.8点低得点(p<0.0001)だった。介護者より自己評価が7点以上低い自覚低下群 32例(46.4%)は自覚群 37例と比較し、年齢、罹病期間、MMSEで差はないが、NPI総得点は高く(p=0.005)、FAST5以上の重症例が多かった(p=0.0073)。NPI下位項目中、抑うつ(p=0.0006)、多幸(p=0.023)、異常行動(p=0.018)、アパシー(p=0.034)、易刺激性(p=0.049)が高得点だった。多変量解析では、自覚低下群とNPI抑うつ(OR=2.73; 95% CI 1.46 to 6.69; p<0.0001)、FAST 5以上であること(OR=3.49; 95% CI 1.02 to 12.87; p=0.047)が関連した。SPECTデータの統計画像解析では自覚の低下と右内側運動前野や後部帯状回の脳血流低下が関連した。【結論】初診時、AD患者の約半数に自己の健忘への自覚低下があり、認知機能低下とは関連せず、介護者から見た抑うつ度が高く重度な、BPSDの強い症例がより無自覚だった。右内側運動前野や後部帯状回の機能低下との関連は、無自覚のほか抑うつの影響も考えられた。

P-150-4

## 当院における認知症鑑別外来の現状について

<sup>1</sup>北里大学医学部 神経内科, <sup>2</sup>北里大学医学部 精神科  
 ○川浪 文<sup>1</sup>, 永井真貴子<sup>1</sup>, 高橋 恵<sup>2</sup>, 西山和利<sup>1</sup>

【目的】認知症は、増加傾向にあり、65歳以上の4人に1人になんらかの認知障害があると言われる。家族の介護負担や社会福祉の必要性などが社会問題となっている。症状、予後への理解を深め、適切な治療や家族への助言を行うためには認知症の鑑別は重要である。当院で精神科と神経内科が合同で行っている認知症鑑別外来の現状について報告する。  
 【方法】2011年1月から2014年10月までに認知症鑑別外来を受診した症例の臨床所見、採血、画像検査、脳液検査、心理検査 (MMSE, HDS-R, WAIS-R) を行って、総合的に診断した。  
 【結果】患者は50~90才の204例で、平均年齢は75歳、男女比は2:3であった。受診時、独歩または部分介助の状態であった。主訴は物忘れが80%を占め、それ以外に幻覚、妄想、行動異常、判断力低下、道に迷うというものであった。記憶力や見当識の障害は、ほぼ全症例に認められた。認知症テストの平均点はMMSE 23.4, HDS-R 22.2であった。神経内科における診断は、アルツハイマー型認知症(AD) 30.4%、軽度認知機能障害(MCI) 23.0%、AD+脳血管性認知症(VaD) 7.4%、レヴィ小体型認知症(DLB) 6.9%、前頭側頭型認知症(FTLD) 3.4%、脳血管性認知症(VaD) 2.9%、大脳皮質基底核変性症(CBD) 2.5%、若年性AD 2%であった。正常加齢範囲が8.3%、精神疾患が3.4%であった。一方で、精神科における診断は、AD 14.2%、MCI 33.3%、AD+VaD 12.7%、DLBが3.4%、FTLD 3.9%、VaD 6.9%、CBD 0.5%、若年性AD 2.9%であった。正常加齢範囲10.8%、精神疾患が2.5%であった。  
 【結論】当院の鑑別外来は、短期間に集中して検査を行い、同一の患者を精神科医と神経内科医が診察する点が特徴である。臨床症状と検査所見に解離のある症例や臨床症状の解釈が難しい症例では、しばしば診断が一致しないことがあった。さらに、一度の鑑別外来受診では診断のつかない症例もあり、認知症診断における課題が明らかとなった。

P-151-1

## 脳血管障害患者のリハビリテーションが認知機能の改善に有効か

河村病院 神経内科  
 ○中島弘幸, 田平 武, 河村真実, 河村信利, 河村保男

目的: 脳血管障害患者のリハビリテーションが認知機能改善におよぼす効果について検討する。対象: 当院回復期リハビリテーション病棟に入院された脳血管障害患者21例。男性10例、女性11例。年齢44歳~89歳。脳梗塞17例(ラクナ梗塞8例、アテローム血栓性脳梗塞6例、心原性脳塞栓3例)、脳出血4例。リハビリ開始時意識障害を認めない患者。リハビリ期間は平均100±48日。方法: リハビリ開始時および終了時に、FIM (Functional Independence Measure), HDS-R (長谷川式簡易知能評価スケール), MMSE (Mini-Mental State Examination) を行った。FIMは運動項目、認知項目を分けて評価した。結果: ①リハビリ開始時のMMSEによる認知機能評価では、22点以上9例、10点以上21点以下9例、9点以下3例であった。②FIMによる評価は、リハビリ開始時、運動項目52.4±21.8点、終了時67.0±18.2点、認知項目は開始時25.2±7.6点、終了時26.3±6.8点。③HDS-Rはリハビリ開始時18.5±8.4点、終了時20.5±8.8点と有意な改善を認めた。④MMSEはリハビリ開始時19.6±6.9点、終了時21.4±7.3点と改善傾向を認めた。⑤MMSE認知機能障害別では、リハビリ開始時と終了時のMMSEの点数変化はMMSE 22点以上例では+0.6±2.1点、10~21点例では+3.1±5.1点、9点以下例では+1.7±6.1点で、リハビリ開始時10~21点例で改善傾向が認められた。結論: 中程度の認知障害を呈した患者に対しては、脳血管障害リハビリテーションが認知機能の改善をもたらす可能性があると考えられた。

P-151-2

## 本邦における家族性アルツハイマー病データベース (JFADdb) の構築

<sup>1</sup>新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野, <sup>2</sup>新潟大学脳研究所 神経内科学分野, <sup>3</sup>大阪大学医学系ゲノム情報学  
 ○春日健作<sup>1</sup>, 菊地正隆<sup>1</sup>, 徳武孝允<sup>2</sup>, 手塚敏之<sup>2</sup>, 月江珠緒<sup>1</sup>, 原 範和<sup>1</sup>, 宮下哲典<sup>1</sup>, 中谷明弘<sup>3</sup>, 桑野良三<sup>1</sup>, 池内 健<sup>1</sup>

【目的】家族性アルツハイマー病 (FAD) の家系員を対象とした Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) や Alzheimer's Prevention Initiative (API) による探索的予防研究が海外で進行しており、FAD家系に対する注目が高まっている。本邦におけるFADの臨床実態を研究者コミュニティに提供することを目的にデータベースを構築する。  
 【方法】2013年12月までに報告された優性遺伝性AD関連遺伝子 (APP, PSEN1, PSEN2) 変異およびMAPT変異の日本人症例をPubMedおよび医中誌を用いて文獻的にレビューした。遺伝子変異の情報に加え、記載のあるものに関しては、発症時年齢、初発症状、経過中に認めた認知症以外の臨床症状(精神症状、気分障害、錐体路症状・痙性対麻痺、錐体外路症状・パーキンソン症、けいれん・てんかん)などの情報を抽出しデータベース化した。さらに発症時年齢、死亡時年齢、罹病期間および認知症以外の臨床症状の頻度に関し、原因遺伝子間で相違を検討した。  
 【結果】PSEN1変異40家系140例、APP変異13家系35例、MAPT変異29家系84例の報告を同定し、PSEN2変異の報告はなかった。平均発症年齢はPSEN1変異群44±8歳、APP変異群54±9歳、MAPT変異群45±10歳で、APP変異群がPSEN1変異群およびMAPT変異群より有意に高齢であった(p<0.01, ANOVA with post-hoc Tukey's test)。認知症以外の臨床症状に関して、精神症状、パーキンソン症はMAPT変異群に有意に多く(p<0.01)、痙性対麻痺、てんかん・けいれんはPSEN1変異群に有意に多かった(p<0.05, カイ二乗検定後残差分析)。  
 【結論】本邦のFAD家系に関するデータベースを構築した。本データベースをweb上 (http://alzdb.briniigata-u.ac.jp/) で公開することにより、FADの実診療の一助となり、更には本邦のFADを対象とした臨床研究が推進されることが期待される。

P-151-3

## 進行性核上性麻痺の各臨床型における臨床的特徴と治療成績

弘前大学病院 脳神経内科  
 ○若佐谷保仁, 中村琢洋, 仲田 崇, 中畑直子, 瓦林 毅, 東海林幹夫

【目的】進行性核上性麻痺は最近様々な臨床型が報告されている。それぞれの臨床型による抗パーキンソン病薬の有効性や予後の比較検討を行った。  
 【方法】2003年7月~2014年11月までに当科を受診した進行性核上性麻痺37例 (男性20例、女性17例、平均年齢 74±7歳)。各臨床型における臨床的特徴、治療効果、神経心理検査について検討を行った。  
 【結果】各臨床型の内訳はRichardson症候群 23例、PSP-parkinsonism 4例、PSP-pure akinesia with gait freezing 1例、PSP-corticobasal syndrome 6例、PSP-progressive nonfluent aphasia 1例、PSP-frontotemporal dementia 1例、PSP-cerebellar ataxia 1例であった。初診時のMini-Mental State Examination(MMSE)は0~30/30 (平均20.3) であった。発症からfollow up終了までの期間は0.4~6.0年 (平均2.9年) であった。抗パーキンソン病薬は多くがレボドパ150~900mg/日 (平均388mg/日) が使用され、治療を行った症例28人のうち有効であった症例は4例でいずれもPSP-parkinsonismであった。  
 【結論】PSP-parkinsonismではレボドパに対する効果が良好であったが、他の病型ではレボドパの効果は不良であった。パーキンソン病の通院期間と比べて通院期間は短く、転倒や歩行障害によるADL低下によると考えられた。

P-151-4

## 当科における進行性核上性麻痺患者の排尿障害の検討

大分大学医学部 神経内科学講座  
 ○麻生泰弘, 藤岡秀康, 佐々木雄基, 片山徹二, 天野優子, 石橋正人, 木村有希, 竹丸 誠, 花岡拓哉, 木村成志, 松原悦朗

【背景】進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy; PSP) の主要徴候として排尿障害が述べられることは少なく、その膀胱尿道機能を検討した報告は少ない。さらに、著明な排尿障害はPSP診断の除外項目の一つでもある。しかし、実臨床においてはPSP患者が著明な排尿障害を呈する例を少なからず経験する。【目的】当科でPSPと診断された患者における排尿障害の合併頻度と膀胱尿道機能検査結果を検討する。  
 【方法】2007年~2014年に当科入院し、臨床的にPSPまたはPSPの疑いと診断された患者をretrospectivelyに検索し、排尿障害の有無を評価した。膀胱尿道機能検査を受けた患者については、その結果を評価した。【結果】上記8年間でPSPと診断された患者は、男性20人、女性11人の合計31人であった。入院時の年齢は72±5.6歳であり、罹病期間は3.0±1.8年であった。排尿障害を合併した患者は、全PSP患者の29% (男性6人、女性3人) であり、いずれも過活動性膀胱症状を呈していた。過活動性膀胱症状を呈したPSP患者9人のうち、膀胱尿道機能検査を受けたのは4人であり、残尿を3名に、無抑制収縮を3名に、膀胱容量の低下を1名に、排尿筋括約筋強縮不全を3名に認め、いずれも「核上性神経因性膀胱」の診断を受けていた。【考察】パーキンソン症を呈する疾患における排尿障害の合併頻度について、過去の報告によると、多系統萎縮症が93%、パーキンソン病が60%、PSPが89%であり、排尿障害が主要徴候とされず、むしろ除外項目ともされているPSPにおいても、その合併頻度は高いことが示されている。しかし当科における検討では、排尿障害の合併頻度は29%と低値であり、今後の診療における排尿障害の詳細な評価が必要であると考えた。【結論】当科で診断したPSP患者における排尿障害の合併頻度の検討では、約30%が診断時に神経因性膀胱を合併しており、PSP患者においても排尿障害を合併する頻度が高いことがわかった。

P-151-5

## Alzheimer病およびMCI患者における記憶機能検査 (WMS-R) 成績の検討

岩手医科大学病院 内科学講座・神経内科老年科分野  
 ○石塚直樹, 鈴木真紗子, 坂本暁恵, 高橋純子, 工藤雅子, 米澤久司, 寺山靖夫

【目的】Alzheimer病(AD)患者、軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment; MCI) 患者における記憶障害の特徴を検討する。【方法】平成22年1月から平成26年10月までに岩手医科大学附属病院メモリークリニックを受診した85才未満でDSM-IVおよびNINCDS-ADRDAによりprobable ADと診断した連続204例(76±7歳)、Petersonらの基準によりMCIと診断した連続66例(75±7歳)および対照 (HC群) として平成15年10月から平成23年2月までに同院脳ドックを受診した59例(72±5歳)に、記憶機能検査としてWechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) を施行し、各群における5項目の合成得点と12個の下位検査についてその特徴を検討した。【結果】AD群とMCI群ではHC群と比較して、どの項目でも優位に低下が認められた(p<0.01, ANOVA)が、遅延再生の合成得点はHC群に比しAD群で27%に、MCI群で42%に低下し下位項目の点数も著明に低下していた。言語性記憶および視覚性記憶の合成得点もHC群に比しAD群でそれぞれ35%、62%に、MCI群でそれぞれ55%、73%に、また下位項目の論理的記憶I、言語性対連合I、視覚性対連合IはAD群ではそれぞれHC群の30%、49%、59%に、MCI群ではそれぞれ51%、67%、74%と有意に低下(p<0.01, ANOVA)していた。注意・集中力での合成得点は、AD群とMCI群ともHC群に比して低下は85%、89%とわずかで両群で有意差はなかった。【結論】AD群のみならずMCI群においても、HC群と比較して有意な言語性記憶と視覚性記憶の低下がみられ早期からの近時記憶障害を反映する結果となった。一方、注意・集中力はAD、MCI群ともHC群と比較して比較的保たれていた。

P-151-6

## 脳梗塞後認知機能障害とR2CHADS2スコアの関係

<sup>1</sup>神戸大学大学院医学研究科神経内科学, <sup>2</sup>北播磨総合医療センター神経内科  
○鷲田和夫<sup>1</sup>, 濱口浩敏<sup>2</sup>, 上田健博<sup>1</sup>, 久我 敦<sup>1</sup>, 関口兼司<sup>1</sup>, 古和久朋<sup>1</sup>, 菊田典生<sup>1</sup>, 戸田達史<sup>1</sup>

【目的】心筋細動患者における脳塞栓症発症リスクの評価指標であるR2CHADS2スコアおよびCHADS2スコアと脳梗塞後の認知機能との相関を検討した。

【方法】当院に通院中の心房細動による脳塞栓症後患者のR2CHADS2スコアおよびCHADS2スコアと認知機能の相関について後方視的検討を行った。対象は当院に通院中の脳塞栓症後3ヶ月経過した患者63例(男性43例, 女性20例)。平均年齢は72.2歳で, 平均教育年数は12年であった。全例に対してR2CHADS2スコアおよびCHADS2スコアを行い, 認知機能評価としてMoCA-J, MMSEを施行し, 意欲低下の評価をやる気スコアで行った。脳梗塞重症度をNIHSSとmRSで評価した。

【結果】認知機能の平均値はMoCA-J18.2点, MMSE22.7点, やる気スコア19.1点であった。R2CHADS2スコアの平均値は5.6点, CHADS2スコアの平均値は4.1点であった。R2CHADS2スコア, CHADS2スコアと認知機能との相関を相関分析したところ, R2CHADS2スコアおよびCHADS2スコアはMoCA-J, MMSEと負相関し, やる気スコアと正相関した。

【結論】脳塞栓症発症リスクの評価指標であるR2CHADS2スコアおよびCHADS2スコアは, 脳梗塞後患者の認知機能障害および意欲低下と有意に相関する。

P-152-3

## アルツハイマー病の経過における前庭機能異常

<sup>1</sup>筑波大学医学医療系 臨床医学域 神経内科学, <sup>2</sup>筑波大学医学医療系 生命医科学域 生理学  
○中馬越清隆<sup>1</sup>, 角野虎太郎<sup>1</sup>, 小金澤禎史<sup>2</sup>, 藤宮 克<sup>1</sup>, 藤塚 捺<sup>1</sup>, 清水彩音<sup>1</sup>, 森山哲也<sup>1</sup>, 玉岡 晃<sup>1</sup>

【目的】アルツハイマー病 (AD) 患者の転倒傾向が以前より知られている。ADでは広義の前庭系に異常を認め, バランス障害の原因となることを前回の当学会で報告した。アルツハイマー病の経過中における前庭機能異常の変動について検討した。

【方法】AD患者5名(男性4名, 女性1名, 平均年齢75.2歳)。ADの診断は, 神経学的診察やMMSE, 頭部MRI検査を実施して確定した。温度眼振の前庭刺激はエア・カロリック装置の冷風刺激を用い, visual suppression (VS) testにおける眼球運動を電気眼振計に記録した。誘発された眼振のパラメータとして, 緩徐相平均速度よりVS test前に対するVS test中の抑制率 (VS %) を算出した。初回検査と次の検査までの間隔は3ヶ月から3年 (平均12ヶ月) であった。

【結果】AD全例において, 劣位半球を刺激して誘発された眼振のVS値は有意な低下を認めた。AD患者の経過における前庭機能は, MMSEの点数悪化に従ってVSの悪化を随伴する症例, MMSEの点数に大きな変化はないがVSが悪化する症例の2つのパターンに分かれた。

【結論】ADにおける前庭機能異常のパラメータとしてVS値の重要性を報告してきたが, VS値がADの進行とともに変化する可能性が示唆された。今後症例数を増やして各パターンの臨床的特徴及び前庭機能の変動などさらに検討を進めたい。

P-151-1

## アルツハイマー病患者の歩行周期と注意・集中力との関連

<sup>1</sup>東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学, <sup>2</sup>東京医科大学医学教育講座  
○日熊麻耶<sup>1</sup>, 三條伸夫<sup>1</sup>, 三苦 博<sup>2</sup>, 横田隆徳<sup>1</sup>

【目的】アルツハイマー病 (AD) 患者では, 健常者に比較して歩行速度が低下し, 歩行周期が長くなり, 周期や歩長の変動が大きくなる (不安定になる) ことが報告されている。またAD患者では歩行の不安定性を補うためにゆっくりと短い歩長で歩くとも言われ, 「cautious gait」(O'Keefe S.T. 1996) と呼ばれる。こういった歩行の特徴はいずれも検査室内でみられるものであり, 日常生活におけるAD患者の歩行については報告が少ない。そこで我々は携帯歩行計を用いてAD患者の日常生活における歩行を記録し, 歩行の特徴と, さらに認知機能との関連を解析した。【方法】自立歩行可能なAD患者25例 (77.4±4.3歳, MMSE 21.7±4.2) を対象とした。携帯歩行計をもちいて24時間の運動による加速度を記録し, 歩行周期および歩行加速度の1日平均値を求めた。認知機能を認めない健常高齢者8名にも同様の検査をし, これらの値を群間で比較 (Mann-Whitney U検定) した。また歩行検査の半年以内に実施したMMSE, WMS-Rの各指標項目との関連を相関分析にて解析した。【結果】歩行周期はAD患者1.24±0.9s, 健常者 1.21±0.06s, 歩行加速度はそれぞれ1.85±0.24m/s<sup>2</sup>, 2.04±0.3m/s<sup>2</sup>で, 群間で差を認めなかった。AD患者の歩行周期は, MMSEおよびWMS-Rの記憶の項目とは相関せず, 注意・集中力と中等度の相関を認めた (R=0.59)。健常者ではこの相関は見られなかった (R=0.2)。また注意・集中力の得点が95以上の患者においては, 健常者より歩行周期が大きい傾向が見られた。歩行加速度は, すべての項目で相関を認めなかった。【結論】注意・集中力が高得点のAD患者ではこれまでの報告と同様に歩行周期は長くなるが, 低下するとむしろ健常者に近くなるかが分かった。注意力の保たれている患者は日常生活においても歩行の不安定性を補おうとして歩行周期が長くなる (cautious gait) が, 低下した患者ではそれができなくなっている可能性がある。

P-152-2

## アルツハイマー病とマイナーコード

<sup>1</sup>足利赤十字病院 神経内科, <sup>2</sup>獨協医科大学病院 神経内科  
○岩波久成<sup>1,2</sup>, 浅原大典<sup>1</sup>, 伊澤直樹<sup>1,2</sup>, 五十棲一男<sup>1</sup>, 小松本悟<sup>1</sup>, 平田幸一<sup>2</sup>

【目的】コードとは高さが異なる複数の音が同時にひびく音のことである。一般的にメジャーコードに比べてマイナーコードは暗い感じ, 悲しい感じを受けるといわれているが, 個人の受ける印象は様々であり, 生活背景, 年齢, 性別, 既往歴における違いや, アルツハイマー病患者における印象の違いは不明である。また医師側にも標準的な診察法などはなく, 臨床の場でコードの印象を評価することはまずない。アルツハイマー病患者におけるマイナーコードの印象を調査し, 神経診察の一助になりうるかを検討した。【方法】対象は日常会話に影響をおよぼすような難聴, 相貌失認がなく, 質問の内容を理解できるアルツハイマー病14例 (女性7例, 男性7例, 年齢80.2±6.5歳, MMSE15.5±5.7点, 罹病期間3.3±2年)。正常対象は趣味として音楽を演奏せず, 聴覚に影響する基礎疾患のない若年者16例 (女性1例, 男性15例, 年齢36.1±12.8歳) と高齢者19例 (女性6例, 男性13例, 年齢78.4±7.6歳)。方法は被験者にCのメジャーコードとマイナーコードを聞かせ, Lorishらのface scaleにおける「大変幸せ」の1番の顔から「大変悲しい」の20番の顔においていずれかに相当するかを答えてもらった。【結果】正常対象群におけるCのメジャーコードの平均は高齢者が6.6±3.1, 若年者が6.3±3.3。マイナーコードの平均は高齢者が13.1±3.2, 若年者が12.0±4.0。マイナーコードはメジャーコードより有意に悲しいと感じていた。いっぽうアルツハイマー病群はCのメジャーコードの平均は7.0±4.9で, マイナーコードの平均は6.0±3.9であり, マイナーコードをメジャーコードよりすこし幸せと感じていた。正常対象者はアルツハイマー病群にくらべCのマイナーコードが有意に悲しいと感じていた。【結論】アルツハイマー病患者はマイナーコードを悲しいと感じられないことがわかった。認知症診療においてコードの印象を評価することが, 診断の一助になるかもしれない。

P-152-4

## 認知症患者における, 肺炎併発後の遷延性食思不振に関わる臨床因子の検討

<sup>1</sup>ひたちなか総合病院 神経内科, <sup>2</sup>ひたちなか総合病院 内科, <sup>3</sup>筑波大学医学医療系臨床医学域神経内科  
○柴垣泰郎<sup>1</sup>, 山本詞子<sup>1</sup>, 坂本 愛<sup>1</sup>, 山内孝義<sup>2</sup>, 山口哲人<sup>3</sup>

<目的>認知症患者が肺炎を併発した後遷延性の食思不振が発生し, 肺炎の基盤にある嚥下障害と相まって経口摂取再開が困難となり胃腸造設を考慮せざるを得ない状況に陥ることは, 臨床上しばしば体験する。今回我々は, 遷延性食思不振と他の臨床的諸因子との関連を検討したので報告する。<方法>対象は, 2013年4月1日より2014年10月31日までの間に当科に入院した, 肺炎併発認知症患者33例 (男18例, 女15例, 平均年齢78.9歳) であり, 内訳はAlzheimer病(AD)11例, 血管性認知症(VD)8例, Lewy小体型認知症(DLB)12例, 混合型2例である。全例において, 肺炎が癒後した次第できるだけ早期より, 嚥下訓練を含むSTならびにPT, OTを実施した。また, DLBに対してはガイドラインに則って, 入院初日よりLDOPAの点滴を行った。臨床的指標として, 嚥下障害に関しては改訂水飲みテスト (MWST), 認知症は長谷川式認知症スケール (HDS), 肺炎はA-DROPスコアおよびCRP値を用いた。<結果>遷延性食思不振発症群では非発症群に比し, MWSTが有意に低値であった (p<0.05)。遷延性食思不振はDLB群において, AD群, VD群に比し有意に多く発生した (p<0.01)。遷延性食思不振発症とHDS, A-DROPスコア, CRP値との間には有意な相関はなかった。<結論>認知症患者での肺炎併発後の遷延性食思不振発症には, 嚥下障害が大きく関与していると推察される。また, DLB群にては肺炎後にparkinsonismが増悪することが知られており, 嚥下障害を増悪させていると思われる。肺炎を併発した認知症患者ではLDOPAの間歇的点滴のみならず, 持続的点滴療法, あるいは軽鼻胃管を介した多剤薬物療法も検討に値すると考える。

P-152-5

## 後期高齢者認知症の臨床的特徴について

岡山大学病院 脳神経内科学  
○菱川 望, 福井裕介, 太田康之, 出口健太郎, 山下 徹, 阿部康二

【目的】我が国では現在, 世界のトップを切って超高齢社会が急速に進んでいる。それに伴って認知症患者, 中でも後期高齢者認知症がますます増加することが予想されるが, 当院での認知症専門外来における認知症患者の現状を把握することを目的とした。【方法】対象は認知症患者1554人 (男性617人, 女性937人)。年齢別に若年群 (≤64歳: 112人), 高齢群 (65-74歳: 315人), 後期高齢群 (75 y.o. ≤: 1127人) の3群に分類し, 認知機能 (MMSE, HDS-R, FAB, MoCA), 情動機能 (Geriatric Depression Scale: GDS, Apathy Scale: AS, Abe's BPSD score: ABS, Neuropsychiatric Inventory: NPI), ADOS-ADLを比較し, 後期高齢者認知症の特徴を検討した。【結果】認知症全体で見ると, 62%がアルツハイマー病, MCI 12%, 血管性認知症9%, 認知症を伴うパーキンソン病3%, 前頭側頭型認知症3%, レビー小体型認知症3%であった。また, AD患者数は若年群では30%, 高齢群では51%, 後期高齢者69%で年齢とともに増加していた。認知機能検査は全て年齢とともに有意に低下し, 特にFABにおける低下が目立っていた。下位項目では見当識, 遅延再生, 視覚性記憶, 語の流暢性で有意に低下していた。情動機能ではうつ, アパシーとも全体の約半数にみられたが, うつ・うつ傾向は若年群で最も多く (63.2%)。年齢とともに減少するが, アパシーは年齢とともに増加し, 後期高齢者群では54.8%であった。NPIやABSにおいては年齢別に有意差はみられなかった。ADOS-ADLの評価において後期高齢者では道具使用に関するADLが低下していた。【考察】後期高齢群では他の群と比較し, 前頭葉, 頭頂葉機能低下や, アパシーが目立っており, それらの機能を賦活化する治療が必要であると考えた。

P-153-1

PCAを呈するAD, 早期発症型AD, DLBの臨床, 髄液および画像的検討

1群馬大学医学部 神経内科, 2公益財団法人 老年病研究所附属病院神経内科, 3前橋赤十字病院神経内科, 4群馬大学医学部保健学科作業療法科, 5群馬大学医学部保健学科理学療法科, 6群馬大学医学部放射線診断核医学, 7独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター神経内科
○池田将樹1, 田代裕一1,7, 甘利雅邦2, 高玉真光2, 岡本幸市2, 針谷康夫3, 山崎恒夫4, 山口晴保5, 樋口徹也5, 対馬義人6, 池田佳生1

【目的】Posterior cortical atrophy (PCA)は視覚性失認を主徴とし、後頭葉頭頂葉の萎縮を来す変性疾患の総称である。我々は早期発症型AD (EOAD), PCAを呈したAD症例 (PCA-AD) およびDLB症例の臨床, 髄液および画像的検討を行った。【方法】EOAD (11例), PCA-AD (5例) およびDLB (20例) の各3疾患についてMMSE, MOCA-J, FAB, GDS, 標準高次視覚検査 (VPTA) を行った。頭部MRI, 99mTcED脳血流SPECT, 11C PiB-PET, FDG-PET, MIBG心筋シンチグラムを行い、髄液 (CSF) のAβ1-42, ptau-181を測定した。【結果】PCA-ADは立体構成障害, 物体・画像および視空間の認知障害, 地誌的見失当を認めた。DLBでは立体構成障害と視空間認知障害, 失算を認めた。EOADでは視空間の認知障害, 地誌的見失当, 失算, 失書, 左右失認を認めた。DLBでは幻視, 妄想, 誤認をほぼ全例に認めたが, EOAD, PCA-ADではこれらの症状を呈さない症例もみられた。PCA-ADでは後頭葉頭頂葉の萎縮を示し, 同部位の血流/糖代謝低下を認めた。DLBでの血流低下部位は症例により異なっていた。DLBの全例において, MIBG心筋シンチグラムにて早期後, 後期の低下がみられ, wash out ratioの亢進を認めたが, PCA-ADおよびEOADでは正常所見であった。PCA-ADおよびEOADでは11C PiB-PETにてPiB集積が確認されたが, DLBではPiB集積の陽性例と陰性例がみられた。EOAD, PCA-ADともに髄液Aβ1-42低下, ptau-181増加を示した。【結論】11C PiB-PETとCSF所見よりAβ蓄積がPCA-ADに関連していると考えられた。DLBの症例においてAβ蓄積が顕著な症例とそうではない症例に分かれAβの病態に差が生じているものと考えられた。

P-153-2

構成障害と頭頂葉血流低下を認めた認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症の多角的検討

京都府立医科大学病院 神経内科
○近藤正樹, 戸田真紀子, 蒔田直輝, 大道卓摩, 向井麻央, 藤並 潤, 尾原知行, 水野敏樹

【目的】認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 (ALS-D) は前頭・側頭葉の機能障害を特徴とするが, 失書, 病態失認などの高次脳機能障害を来すことも注目されている。本研究では構成障害, 頭頂葉血流低下を認めたALS-D症例において構成障害, 病変の広がり, 髄液バイオマーカーの検討を行った。【方法】構成障害, 頭頂葉血流低下を認めたALS-D 3例 (El Escorial改訂診断基準によりDefinite ALSと診断) において構成障害の評価 (図形模写, 積木構成, 手指形態の模倣), 脳MRIおよび脳血流SPECTによる病変の広がり, 髄液中のAβ42, リン酸化タウの測定を行い比較検討した。【結果】症例1 (69歳女性, MMSE 15, FAB 5) は球麻痺型で前頭・側頭葉機能障害に伴う認知症症状を呈し, 積木構成, 図形模写が障害されていたが, 手指形態模倣は良好であった。症例2 (73歳女性, MMSE 29, FAB 13) は下肢型で軽度の前頭葉機能低下に加え, 図形模写, 積木構成の軽度障害がみられた。症例3 (78歳女性, MMSE 20, FAB 6) は球麻痺型で前頭葉機能低下に加え, 積木構成, 図形模写が障害されていたが, 手指形態模倣は良好であった。構成障害の内容は自己身体による課題 (手指形態模倣) より客体を素材とした課題 (図形模写, 積木構成) で顕著であった。脳画像では前頭葉, 側頭葉に加えて頭頂葉で萎縮, 血流低下を認めた。症例1, 2は右優位, 症例3は左優位であり, 症例2は他の2例と比較し海馬萎縮を認めた。髄液バイオマーカーでは症例1, 3でリン酸化タウの上昇, 症例2でAβ42の低下を認めた。症例3のみPiB-PETを行ったが, 大脳皮質集積は認めなかった。【結論】ALS-D 3症例において前頭葉, 側頭葉に加えて頭頂葉の血流低下を認め, 構成障害がみられた。1例でアミロイド病に関与が示唆された。

P-153-3

当科で経験したエオジン好性核内封入体病の4症例の検討

1筑波大学医学医療系神経内科, 2東京都健康長寿医療センター
○保坂孝史1, 石井一弘1, 柳葉久実1, 寺田 真1, 山口哲人1, 中馬越清隆1, 富所康志1, 詫間 浩1, 石井亜紀子1, 渡邊雅彦1, 中野裕太2, 初田裕幸2, 村山繁雄2, 玉岡 晃1

【目的】エオジン好性核内封入体病は, 病理学的に中枢神経, 末梢神経, 自律神経などに広くエオジン好性核内封入体を認める稀な神経変性疾患である。発症年齢や臨床症状が多形で, これまで診断が困難であったが, 近年, 頭部MRIや皮膚生検の病理所見から診断が可能になった。臨床的に多数例を検討した報告は少ない。本研究では, 当科で経験したエオジン好性核内封入体病の臨床的特徴を検討した。【方法】2013年~2015年までに当科で診断されたエオジン好性核内封入体病4例の初発症状, 診断確定までの期間, 画像所見, 神経生理検査所見などについて比較検討した。【結果】自験例4例はいずれも女性であり, 発症年齢は52歳~74歳であった。初発症状として, 認知機能障害が2例, 構音障害が2例であり, 初発症状出現から診断確定までの期間は1年~10年であった。2例では, 当初, 脊髄小脳変性症, 多発性硬化症と診断, 加療されていた。頭部MRIでは3例でDWIにてU fiberの部分的高信号を認めたが, 1例では脳萎縮のみで特徴的DWI高信号病変はみられなかった。脳血流SPECTでは2例で頭頂葉の血流低下, 2例で前頭葉や側頭葉の血流低下を認めた。神経伝導検査では3例で軽度の軸索障害を認めた。いずれの症例でも皮膚生検病理所見で, 抗ユビキチン抗体陽性, 抗p62抗体陽性の核内封入体を認め, 電子顕微鏡で封入体を同定できた症例もあった。【結論】自験例4例の初発症状は様々であり, 診断確定までの期間は長く, 2例で他の疾患と診断されており, 確定診断が困難な場合も多い。頭部MRIで皮髄境界のDWI高信号が特徴的であり, 当院でも3例に認められ鑑別に有用であった。しかし, 遺伝性エオジン好性核内封入体病では, 脳萎縮のみで皮髄境界の異常信号が認められない症例も報告されており, 当院でも家族歴を認める1例で同様の所見であった。そのような症例でも侵襲の少ない皮膚生検で確定診断に至っており, 皮膚生検の重要性が示唆された。

P-153-4

世代間で著しい臨床的多様性を認めたHDLS一家系の臨床分子遺伝学的解析

1佐渡総合病院神経内科, 2新潟大学脳研究所神経内科, 3新潟大学医学部医学科, 4新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学
○目崎直実1,2, 徳武孝允2, 勇重衣子3, 石川正典2, 三浦 健1,2, 今野卓哉2, 三瓶一弘1, 西澤正豊2, 池内 健4

【目的】Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS)は, 認知症を中核症状とする成人発症の遺伝性白質脳症であり, 原因遺伝子としてCSF-1Rが同定されている。新規スプライスサイト変異を伴い世代間で顕著な臨床的多様性を呈したHDLS家系について分子臨床遺伝学的な解析を行った。【方法】被検者からの同意を得て, CSF-1Rの遺伝子解析を行った。末梢血リンパ球からmRNAを抽出しRT-PCR解析によりCSF-1Rのスプライス異常の有無を調べた。【結果】HDLS一家系の2名の発症者にCSF-1Rの新規スプライスサイト変異を同定した。この変異によりCSF-1RのmRNAに異常スプライスが生成していた。症例1: 61歳男性。58歳から前頭葉機能低下を中核とする認知機能障害を呈した。運動機能は保たれており, 日常生活は自立。頭部MRIでは脳室の拡大, 前頭葉を主体とする皮質の萎縮, 脳梁の非薄化を認めたが, 白質の信号異常は目立たなかった。頭部CTでは頭頂葉皮質下白質に微小石灰化を認めた。症例2: 28歳女性 (症例1の子)。27歳時に左手の強制把握が出現し, 高次機能障害, 痙性を主体とする運動障害が進行, 28歳時には歩行不可となった。頭部MRIでは脳梁の非薄化, 大脳白質の異常信号を認め, 拡散強調画像で持続する高信号を呈した。また髄体路にも異常信号を認めた。頭部CTでは側脳室前角周囲に微小石灰化を認めた。【結論】本家系では世代間で発症年齢の若年化と重症化を認め (表現促進現象), 臨床病型や画像所見が異なっていた。HDLSでは同一家系内でも病型や発症年齢に多様性が生じる。

P-153-5

アルツハイマー病理をもつ皮質基底核症候群と診断された2症例の脳血流分布と神経病理

1順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, 2順天堂大学大学院 認知症診断・予防・治療学講座
○林田有紗1, 中山茶千子1, 高梨雅史1, 本井ゆみ子1,2, 服部信孝1,2

<目的>皮質基底核症候群(CBS)は背景病理の多様性が指摘されているが, アルツハイマー病理(AD)を呈するものは95.0%と報告されている。本研究は, アルツハイマー病理をもつ皮質基底核症候群(CBS-AD)と診断された2症例の臨床的・病理学的特徴を検討し, 脳血流SPECTによる脳血流分布と神経病理所見との関連性を明らかにする。<方法>剖検後にADと診断されたCBS 2症例の123I-IMP SPECTにより撮影された脳血流シンチグラフィ像をiSSP4.0 (Nihon Medi-Physics Corporation)を用いZスコア 6.0をカットオフとして脳血流分布を視覚化した。また, Gallyas-Silver染色と抗リン酸化抗体(AT8)および抗アミロイドβ1-42(4G8)を用いて免疫染色を行い病理学的検討を行った。<結果>症例1は65歳の男性。物忘れて発症し, 失語・左優位の失行および無動と固縮・保続・把握反射・Gegenhalten・ミオクローヌスを呈し, 70歳で死亡。症例2は69歳の女性。物忘れて発症し, 失語・右側の失行・小刻み歩行・把握反射・Gegenhaltenを呈し, 71歳で死亡。2症例ともCBSと臨床診断された。脳血流SPECT(症例1は70歳時, 症例2は71歳時に撮影)では2症例とも運動症状出現と対側の中前頭回・側頭頂葉皮質において著明な血流低下を認めた。病理では明らかかな神経細胞脱落は認めなかったが, 血流低下部位に一致してグリオシスやAT8および4G8陽性構造物を多数認めた。また, 基底核および黒質には明らかかな病理学的変化は認めなかった。<結論>2症例とも大脳皮質脳血流低下部位に一致してAD病理を強く認め, 責任病変であると考えられたが, 神経細胞脱落は認めなかった。SPECTでは, 脱落の前段階としての細胞の機能低下が反映される可能性を考え, シナプス染色, 炎症性マーカーなどによる更なる検討が必要である。

P-153-6

ドパミントランスポーターシンチグラフィを用いた原発性進行性失語症の臨床解析

1順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, 2順天堂大学大学院 認知症診断・予防・治療学講座
○中村亮太1, 中山茶千子1, 本井ゆみ子1,2, 服部信孝1,2

【目的】原発性進行性失語症(PPA)は非流暢性失語(PNFA), 意味性認知症(SD), logopenic aphasia (LA)に分類され, 背景病理としてPNFAはtau, SDはTDP-43の蓄積が, LAはアルツハイマー病(AD) 病理が多いとされている。また, 特に左前頭葉・側頭葉の機能低下との関連が報告されている。本研究では, 臨床的にPPAと診断された症例の臨床解析を行う。【方法】PPAと臨床診断された9例を後方視的に検討した。内訳は平均年齢73.2±5.61歳, 男性5例, 女性4例である。PNFA 4例, SD 5例であり, 平均罹病期間は約3.7±1.30年, 平均MMSE17.0±6.93, 平均UPDRSpartIII 6.13±8.68であった。1例を除き, 髄液Aβ1-42(Aβ42)およびリン酸化タウ蛋白(Ptau 181)を測定した。また, 全例にドパミントランスポーターシンチグラフィ(DATScan)を実施し, 左右Specific binding ratio (SBR: 線条体/背景組織比値)を算出した。【結果】髄液検査を行った内, SD4例中1例が, PNFA4例中3例がADパターンを呈していた。全症例でSBRが右4.45±1.38, 左3.40±1.39と左で低下していた(P=0.000138)。SDとPNFAのSBRの比較ではそれぞれ4.12±1.40, 3.68±1.48とPNFAでSBRが低下する傾向が見られたが有意差は見られなかった(P=0.333)。また, 髄液ADパターン群と髄液non-ADパターン群の比較では, それぞれ4.38±1.36, 3.54±1.60とnon-AD群でSBRが低下する傾向が見られたがこちらも有意差はなかった(P=0.228)。UPDRSpartIIIとSBRの相関は認められなかった。【結論】近年, 前頭側頭葉変性症, 特にtauopathyにおいてDATScanの異常が示唆されている。臨床的に明らかかなparkinsonismを呈していなくてもSBRが低下している例に関しては今後の経過で出現する可能性があり, 観察していく必要がある。また, DATScanがPPAの背景病理推測の補助となるかについては更なる症例の蓄積が必要であるが, 髄液所見とDATScanを組み合わせることで診断に有用となる可能性がある。

23日(土)ポスター(日本語)

P-154-1

## 3テスラニューロメラニン選択的画像を用いたパーキンソン病の診断

東邦大学医療センター 佐倉病院 神経内科  
 ○露崎洋平, 榊原隆次, 岸 雅彦, 館野冬樹, 相羽陽介, 岩川幹弘, 尾形 剛

【目的】パーキンソン病(PD)の主病変部位が黒質緻密部・青斑核にあることが良く知られているが、同部位をMRIで描出することは従来困難であった。一方、3テスラMRIニューロメラニン選択的MRI画像(FSE T1強調画像)により、PD患者の黒質緻密部・青斑核の信号低下を認めた報告がみられる。我々はこの点について検討し、昨年発表したものに追加の報告をする。【方法】2011~12年に当院を受診したPD患者60名(男21名, 女39名, 年齢63.9±9.1歳, Hohen-Yahr重症度2.42±0.91)と対照103名(男39名, 女54名, 年齢73.2±8.8歳)にニューロメラニンMRIを施行し、A)黒質緻密部FSE T1値とB)中脳水道周辺部FSE T1値との差および比を計測した。【結果・考察】AB差: PD27.7±18.7, 対照49.4±20.0とPD群で低下していた(p<0.05)。AB比: PD1.18±0.77, 対照1.24±0.65とPD群で低下していた(p<0.05)。【結論】3テスラMRIニューロメラニン選択的MRI画像はPD患者の黒質緻密部萎縮を描出可能と思われ、PDの補助診断として有用である可能性が示唆された。

P-154-2

## Differentiation of Early Parkinsonism with DKI using the Diffusion MRI

<sup>1</sup>岩手医科大学 神経内科・老年科, <sup>2</sup>岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場MRI診断・病態研究部門  
 ○大塚千久美<sup>1</sup>, 佐々木真理<sup>2</sup>, 伊藤賢司<sup>2</sup>, 紺野可奈子<sup>1</sup>, 加藤可奈子<sup>1</sup>, 寺山靖夫<sup>1</sup>

**Purpose:** Differentiation of early parkinsonism is often difficult. Hence, we investigated whether diffusion kurtosis imaging (DKI) with a quantitative imaging marker, the diffusion magnetic resonance parkinsonism index (dMRPI), can help to differentiate between these disorders. **Method:** DKI at 3-Tesla was performed in 50 patients with early parkinsonism (mean disease duration=1.5 years) and 10 healthy controls. After a certain observation, the patients were clinically diagnosed with Parkinson's disease (PD, n=31), multiple system atrophy with predominant parkinsonism (MSA-P, n=6), MSA with cerebellar ataxia (MSA-C, n=4), or progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS, n=9). We calculated diffusion metrics, including the mean kurtosis (MK), fractional anisotropy (FA), and mean diffusivity (MD), with an in-house software program. Regions of interest (ROIs), including the midbrain tegmentum (MT), the pontine-crossing tract (PCT), the superior cerebellar peduncle (SCP), and the middle cerebellar peduncle (MCP), were defined based on the JHU-EvePM atlas. The dMRPI of these metrics was obtained with the equation (PCT/MT)/(MCP/SCP). **Result:** The dMRPI of MK differed significantly among the patients compared to the dMRPI of FA/MD, conventional MRI and <sup>123</sup>I- metaiodobenzylguanidine scintigraphy. However, the dMRPI-MK values did not significantly differ among the PD and MSA-P groups. **Conclusion:** This quantitative index can therefore contribute to early differential diagnoses of neurodegenerative disorders accompanied by parkinsonism.

P-154-3

## パーキンソン病の診断における神経メラニン画像の有用性の検討

関東中央病院 神経内科  
 ○高橋 真, 平田浩聖, 佐々木美幸, 北蘭久雄, 吾妻玲欧, 稲葉 彰, 織茂智之

【背景】近年、3テスラMRIを用いて神経メラニンのシグナルを検出することが可能となり、パーキンソン病では黒質緻密部や青斑核のシグナルが低下することが報告されている。今回我々はパーキンソン病における神経メラニン画像の有用性ならびにMIBG心筋シンチグラフィとの関連について検討した。

【対象と方法】対象は2013年9月からの12ヶ月間に当院で神経メラニン画像を撮影したコントロール15名(52-83歳, 男性6名), 早期PD10名(HY1-2度, 55-79歳, 男性3名), 進行期PD22名(HY3-5度, 49-91歳, 男性10名)。3テスラMRIを使用し、脳幹部を中心に2.5mmスライスで神経メラニン画像を撮影し、中脳黒質緻密部(SNC)ならびに青斑核(LC)のシグナル強度(それぞれSI<sub>SNC</sub>, SI<sub>LC</sub>)を測定した。SNCはmedial, central, lateralの3か所に分類し、上小脳脚交差, 橋被蓋のシグナル強度(それぞれSI<sub>SCP</sub>, SI<sub>PT</sub>)も同時に測定した。SNCならびにLCのシグナル強度のコントラスト比(CR)を(SI<sub>SNC</sub>-SI<sub>SCP</sub>)/SI<sub>SCP</sub>, (SI<sub>LC</sub>-SI<sub>PT</sub>)/SI<sub>PT</sub>で計算した。各部位でのCRの群間非、ならびにMIBG集積との相関について調べた。

【結果】コントロール1名, 後期PD7名はmotion artifactが強く除外された。LCのCRはコントロール群(25.5%)に比し、早期PD(17.2%), 後期PD(19.4%)ともに優位差をもって低下していた(p=0.007, p=0.011)。SNCのCRはばらつきが大きく、コントロールに比し早期PDではcentral, lateralで優位差をもって低下していたが(p=0.025, p=0.048), 進行期PDでは優位差を認めなかった。CRとMIBGの間に相関は認めなかった。

【考察】LCでの神経メラニンのシグナル低下は早期からのパーキンソン病診断に有用であると考えられた。SNCのCRにはばらつきがあり、測定方法にはさらなる検討が必要であると考えられた。

P-154-4

## パーキンソン病及びパーキンソン症候群患者におけるMRI神経メラニンイメージング

長崎北病院 神経内科  
 ○佐藤 聡, 湯淺隆行, 中田るか, 中尾洋子, 一瀬克浩, 佐藤秀代, 富田逸郎, 瀬戸牧子, 辻畑光宏, 越智 誠

【目的】パーキンソン病(PD)では黒質のメラニン細胞(MC)が減少しているが、画像により黒質の状態を十分に把握する事は困難であった。MRI神経メラニンイメージング(MRI-MD)法を用いてPD及びパーキンソン症候群の黒質MCについて検討した。

【方法】対象はPD213例(HY-1 26例, HY-2 56例, HY-3 112例, HY-4 19例), 多系統萎縮症(MSA-P)21例, 進行性核上性麻痺(PSP)19例, 皮質基底核変性症候群(CBS)12例, レビ小体型認知症(DLB)26例, 正常対照(NC)23例, MRI-MIは3T MRIを用い脳幹に直交するFSE T1強調画像を撮像しカラー画像化した。黒質の信号強度を計測し上小脳脚交差に対するコントラスト比(CR)を計測した。

【結果】PD群では、黒質MCは黒質緻密部の外側から減少・消失していた。PD群(CR 0.163)のCR値はNC群(0.220)と比べ有意に低下していた。HY-1(0.180), HY-2(0.171), HY-3(0.163), HY-4(0.147)で重症例ほど低下していた。MSA-P(0.159), CBS(0.167)でもMCは有意に低下していた。PSP(0.171), DLB(0.177)では、MCは低下していたが有意では無かった。

【結論】MRI-MI法により黒質MCを明瞭に描出可能であった。PDでは病理所見と同じく緻密層外側から減少・消失していた。PD群では黒質MCのCR値は重症度に伴って減少していた。MSA-P, CBSでも有意にCR値の減少あり。MRI-MI法は黒質MCを明瞭に描出し、疾患による黒質の状態を知る事が出来る。MRI神経メラニンイメージング法はMIBG心筋シンチグラフィと合わせてPD, パーキンソン症候群の診断・鑑別に有用と考えた。

P-154-5

## 進行性核上性麻痺における小脳歯状核のMRI信号変化

<sup>1</sup>奈良県立医科大学大学院 神経内科, <sup>2</sup>奈良県立医科大学大学院 放射線科  
 ○澤 信宏<sup>1</sup>, 形岡博史<sup>1</sup>, 桐山敬生<sup>1</sup>, 泉 哲石<sup>1</sup>, 田岡俊昭<sup>2</sup>, 吉川公彦<sup>2</sup>, 上野 聡<sup>1</sup>

【目的】進行性核上性麻痺(PSP)の1-8%に小脳失調がみられる。最近本邦からも14%のPSPに小脳失調を示すことが報告され、PSPのサブタイプ(PSP-C)として注目されている。その脳病理はPSPの所見に加え上小脳脚(SCP)の萎縮や小脳歯状核(CDN)のグルモス変性を呈し、そのCDNの変性はPSPの姿勢反射障害の原因であることも指摘されている。我々はこのCDNに着目し、頭部MRI画像でPSP特有の所見を認めるかを検討した。

【方法】対象はNINDS-SPSP診断基準でprobable PSP 28例であり、他パーキンソン病28例、線状体黒質変性症(MSA-P)15例、そしてコントロール15例を比較対照とした。Fazekasスケールでgrade3の白質病変や多発性脳梗塞など示す者は除外した。1.5テスラT2・T1強調画像とFLAIR画像を撮影し、臨床情報を知らない2人の検者による画像を無作為に割り当て判読させ、horizontal visual analog scale(VAS)(0-100mm)を用い、CDNとSCPの信号変化を水平断像で評価した。

【結果】PSP8例(28%)とMSA-P 1例(6%)のCDNに、T2強調画像とFLAIR画像で高信号と低信号が混在したheterogeneous regionsがみられ、T1強調画像は等信号であった。このMRI所見はPSPで感受性は28%、特異度は98%であり、PDとコントロールに認めなかった。4例(14%)がPSP-Cであり、その失調は13-24ヶ月持続し、4例とも失調が消失した時点で典型的なPSP症状を示した。PSP-C3例にCDNのheterogeneous regionsがみられ、それに対するVAS(平均33.1mm)は、小脳失調のないPSP4例(平均16.7mm)に比べ有意に長かった(p<0.001)。SCPのFLAIR画像高信号は3例に、中脳被蓋の萎縮は全例でみられた。小脳失調のないPSP 24例に比べ、CDNのheterogeneous regions(p=0.058)とSCPの高信号(p=0.009)は、PSP-Cに多くみられた。

【結論】CDNのheterogeneous regionsはPSPの補助的な診断マーカーになりうるが、必ずしも特異的にPSP-Cの小脳失調を反映しているものではない。

P-155-1

## Parkinson病におけるMotion sensorを用いた不随意運動の検討

<sup>1</sup>新宮市立医療センター 神経内科, <sup>2</sup>和歌山県立医科大学 神経内科  
 ○石口 宏<sup>1</sup>, 中谷公美子<sup>1</sup>, 伊東秀文<sup>2</sup>

【目的】パーキンソン病において静止時振戦やジスキネジアなどの不随意運動は患者の生活の質を著しく障害しそのコントロールが臨床上的重要な課題である。今回小脳型携帯型motion sensor装置を製作しパーキンソン病による不随意運動を記録検出に客観的評価を行った。

【方法】motion sensorは3軸加速度センサーと3軸ジャイロスコップを持つInvenSense社製MPU-6050を用いマイクロコンピュータ(Atmel社製ATmega328)を介してSDカードに記録する携帯型小型装置を製作した。記録条件についてはサンプリングレート100Hz, 加速度センサーはX, Y, Zの3軸毎に加速度を±8gの範囲で記録し、ジャイロスコップは角速度をX, Y, Zの3軸毎に±1000°/秒の範囲で記録した。対象はパーキンソン病患者13名、症状の強い側の腕に製作した小型装置を装着し記録した。7名は静止時振戦を記録し6名はジスキネジアを記録し解析した。

【結果】各記録波形について高速フーリエ変換にて周波数特性を比較検討した。静止時振戦群では加速度、角速度とも4~6Hzに明瞭なピークを認めた。ジスキネジア群については加速度には明瞭なピークは認めず角速度で0~3Hzに幅広いピークを認めた。

【結論】静止時振戦は拮抗筋の反復収縮による直線的な運動であり加速度、角速度とも明瞭なピークを形成したと考えた。ジスキネジアは回旋性運動であり加速度ではピークを形成せず回旋性運動に鋭敏なジャイロスコップによる角速度の測定でピークを検出することができた。今後、この装置を用いてパーキンソン病患者の一日の活動を経時的に計測し単位時間あたりの無動, 振戦, ジスキネジアの状態を可視化することで内服投与量や内服時間の調整など臨床応用を予定している。

P-155-2

パーキンソン病における3軸加速度センサーを用いた運動症状評価の有用性

和歌山県立医科大学病院 神経内科  
○檜皮谷泰寛, 阪田麻友美, 伊東秀文

【目的】パーキンソン病 (PD) における運動症状の評価は主にUPDRS (最近ではMDS-UPDRS) が使用されている。これらは非常に有用なツールではあるが、評価にはある程度の時間を要し、評価を一定にするためにはそれなりの訓練が必要である。3軸加速度センサーによる歩行解析からパーキンソン病の運動症状を評価することができれば、簡便でありながら定量的な評価が可能となる。今回我々は加速度センサーにより歩行解析を行い、それらのデータとUPDRSおよびYahr重症度との関係を検討した。

【方法】パーキンソン病患者51例 (男性: n = 24, age 70 ± 9, 女性: n = 27, age 69 ± 7) に対して3軸加速度センサー内蔵の歩行計を装着し10 mの定距離歩行を施行した。同時にUPDRS part3とYahr重症度の評価も施行した。歩行計のデータは専用ソフトにて歩行時間、歩数、歩行周期、歩行率、歩行速度、力強さ、振れ幅を算出し、これらの歩行パラメータとUPDRSおよびYahr重症度との関連性を統計学的に検討した。

【結果】歩行時間、歩数、歩行速度、歩幅はYahr重症度、UPDRS part3とそれぞれ相関を認めた。振れ幅についてはYahr重症度と相関を認めた。UPDRS part3の下部項目であるbradykinesiaとgaitの項目においては歩行時間、歩数、歩行速度、歩幅、振れ幅と相関を認め、特にgaitの項目では力強さとも相関を認めた。Rigidityとtremorについてはすべての項目で相関を認めなかった。

【結論】3軸加速度センサーを用いた歩行解析により簡便にPD患者の歩行能力を定量化し評価することができ、経時変化や治療効果判定に有用な可能性が示唆される。

P-155-3

加速度計を用いたパーキンソン病における寝返りの定量評価法と臨床的意義に関する検討

聖マリアンナ医科大学病院 神経内科  
○赤松真志, 白石 眞, 内野賢治, 眞木二葉, 鶴岡 淳, 田中成明, 原 大祐, 長谷川泰弘

【目的】パーキンソン病(PD)患者の夜間睡眠中における運動合併症の定量的評価法は確立されておらず、その実態や臨床的意義は不明である。我々は加速度計を用いてPD患者の夜間体動を定量的に測定し、疾患重症度や日中過眠などの臨床症状との関連を検討した。

【方法】対象は自立歩行可能で重度な認知機能障害がないPD患者25例 (年齢71.3±10.3歳, 男性15例, Hoehn-Yahr scale 3.71±0.85, 罹病期間10.1±4.4年) で、健常者7例 (年齢61.3±22.9歳, 男性6例) を対照群とした。臍部に加速度計(MG-M1110LSIメディアエンス)を21時から翌朝7時まで装着し、体軸方向をY軸として、X, Z軸方向への加速度のみが±0.25G以上変化する動作を寝返りと判定し、その回数を測定した。睡眠の評価をESSとPDSS-IIにより行った。またPD10例には、18時と21時にレボドパ・カルビドパ配合錠50mgを投与し、非投与下と投与下での寝返り頻度とレボドパ血中濃度を測定した。

【結果】PD群と健常群の夜間寝返り回数は各々4.9±6.0回と21.4±17.0回であった(P=0.005)。寝返り回数と年齢 (r=-0.103, p=0.028), ESS (r=-0.322, p=0.040), PDSS-II (r=-0.350, p=0.048) は有意に相関した。UPDRSの三分位での寝返り回数では有意差が認められなかったが、UPDRS 57点以上の群と対照群との比較では有意差が認められた(P=0.043)。レボドパの追加投与では、投与前から投与翌朝にはレボドパ血中濃度は低下していたが、非投与下と比較し寝返り回数は4.9±4.3回から6.9±4.8回へと増加が見られた。

【結論】UPDRS高値のPD症例の夜間寝返り回数は健常人より有意に少なく、また、翌朝の過眠にも関連していた。PD患者の運動合併症の対策は夜間睡眠中を含めて考慮されるべきであり、加速度計の有用性が示唆された。

P-155-4

表情定量解析を用いたパーキンソン病の仮面様顔貌の検討

横浜市立大学医学部 神経内科  
○東山雄一, 中江啓晴, 上木英人, 釘本千春, 土井 宏, 児矢野繁, 田中章景

【目的】パーキンソン病(PD)の仮面様顔貌は、これまで運動障害の一つと考えられており、近年注目されている認知・情動機能障害との関連については殆ど検討されていない。そこで我々はPDと健常者の表情変化を定量解析し、運動機能・各種認知機能検査と比較することにより、仮面様顔貌が単純な運動障害ではなく、認知機能低下を背景とした高次脳機能障害の一つである可能性について検討した。

【方法】MMSE 24点以上で認知症のないPD 24例と同年代の健常者11例を対象とした。各被験者にInternational Affective Picture Systemより選出した快・不快画像をランダムに視覚提示し内容を供述させ、その際の表情の変化をmotion capture解析ソフトを用いて定量分析した。得られた表情変動スコア(FFS)と、各々のMDS-UPDRS, 注意・遂行機能, 言語, 記憶, 視空間認知機能など各認知ドメインに関する神経心理検査, GDS, やる気スコア等の結果を統計比較し、それぞれの関連性について検討した。さらに3テスラMRIによるVBM, 安静時fMRI解析を行い、仮面様顔貌に関連した脳領域の検討を行った。【結果】PD群の平均年齢(SD)は69.9歳(7.8), UPDRS-III 27.1(12.0), MMSE 28.4(1.7), MoCA-J 23.4(3.3)であり、健常群との間に有意差は認めなかった。一方FFSはPD群で2.1(0.9)、健常群で3.9(1.4)と有意差を認め(p<0.01)、PD群で表情変動が減少していた。さらに、表情変動の減少はUPDRSとは相関せず、記憶ドメイン(WMS-R論理記憶)を中心とした神経心理検査と有意な相関を認めた。VBM相関解析の結果、表情変化量は右中側頭頭の萎縮と関連しており、さらに安静時fMRI解析の結果、表情変動低下とdefault mode networkの結合性低下に関連性を認めた。【結論】PDの仮面様顔貌は、一般的な運動障害とは必ずしも相関せず、記憶力など認知機能障害や右側頭葉萎縮と関連したより高次の症候である可能性が示唆された。

P-155-5

3軸加速度計を用いたパーキンソン病患者における歩行分析の検討

<sup>1</sup>旭川医療センター 脳神経内科, <sup>2</sup>旭川医療センター 臨床研究部  
○坂下建人<sup>1</sup>, 吉田亘佑<sup>1</sup>, 木村 隆<sup>1</sup>, 岸 秀昭<sup>1</sup>, 野村健太<sup>1</sup>, 油川陽子<sup>1</sup>, 鈴木康博<sup>1,2</sup>, 黒田健司<sup>1</sup>, 箭原 修<sup>1</sup>

【目的】3軸加速度計を用いた歩行評価は他の光学系や圧力計を用いた歩行評価に比べて簡便であり、臨床現場で評価しやすい。我々はパーキンソン病患者において3軸加速度計を用いて歩行の特徴を評価できるかを検討した。

【対象】2012年8月1日から2014年11月30日までに当科でパーキンソン病と診断し歩行評価を行った症例を対象とした。

【方法】歩行評価は10mの快速歩行速度で行い、歩行時間、歩数、歩行周期、ステップ時間、重心の上下方向と左右方向の変化を測定した。ステップ時間、重心移動については平均、標準偏差、変動係数を計算した。重症度分類としてHY分類を用いた。

【結果】対象は138例 (男性例, 年齢, 重症度はHY2 19例, HY3 84例, HY4 35例) だった。3群間で有意差は歩行時間(秒) (HY2 8.89±2.03(中央値 9.00), HY3 10.2±3.61 (9.46), HY4 16.8±8.64(14.1), P<0.001), 歩数 (HY2 19.0±2.04(18.1), HY3 20.9±3.62(19.5), HY4 31.2±8.44(29.6), P<0.001), 上下方向の変動係数(HY2 17.8±12.0(11.6), HY3 16.3±13.1(12.0), HY4 30.0±24.9(23.6), P<0.001)で認められた(Kruskal-Wallis検定)。左右方向の変動係数は有意な差を認めなかった。

【考察】パーキンソン病患者においてHYステージの進行に伴い歩幅が小さくなり歩数が増加することは3軸加速度計を用いた検討でも報告されている。今回の検討では歩行時間が延長し歩幅が減少するにも関わらず、上下方向の変動係数がHY3からHY4において増加することを認めた。上下方向変動係数の増加は歩行の不安定性の増大を示唆する可能性がある。

P-156-1

パーキンソン病の姿勢異常における正中軸偏位の検討

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科  
○若杉憲孝, 向井洋平, 古澤嘉彦, 坂本 崇, 村田美穂

【目的】姿勢保持における「地面に対する垂直軸を認識する機能」の評価試験にSubjective Visual Vertical test(以下SVV)があり、前庭機能障害や脳卒中で異常の報告がある。パーキンソン病(以下PD)の姿勢障害であるPisa症候群患者でSVV異常の有無と程度を評価した。【方法】2014年7月から2014年11月にPD病状評価目的に入院した姿勢異常のない患者10名(以下正常群)と、Pisa症候群治療目的に入院した患者10名(以下側屈群)を対象とした。脊柱X線写真で正常群は側弯がないことを、側屈群は側弯の曲率点が1つであることを確認した。試験は暗所、坐位で

①円盤を地面と垂直に設置し、円盤の中心を通る直線にLEDを配置②円盤の正面60cmに被験者の頭部を垂直に固定③被験者に円盤をスイッチで回転させ、LED列が垂直だと認識した位置で停止するよう指示④真の垂直軸とLED列のなす角(軸変位角度)を測定、手順で行った。左右2°以上の偏位を軸偏位ありと定義した。各群の軸変位角度と、患者の両肩峰を結ぶ線と水平面とのなす角(以下側屈角度)との相関をピアソンの順位相関行列で評価した。軸偏位角度, 年齢, PD罹病期間, mHY重症度分類, MMSE, 側屈角度の相関を偏相関行列で評価した。【結果】PDの平均罹病期間は正常群5.4年、側屈群9.9年であった。軸偏位は正常群10例中2例、側屈群10例中9例に見られた。側屈群で軸偏位角度と側屈角度に正の相関があった(P<0.05)。軸偏位と年齢, PD罹病期間, MMSEとの関連はなかった。【結論】Pisa症候群患者では垂直軸認識能が低下しており、側屈と同側の軸偏位が見られた。軸偏位が大きい程、側屈が強い傾向があった。PD罹病期間はSVVの結果に影響しない。垂直軸認識能の低下が体幹の側屈の原因なのか結果なのかは今後の検討を要する。

P-156-2

姿勢異常を呈するParkinson病に対するPDQ-39を用いた生活の質に関する検討

<sup>1</sup>登戸内科・脳神経クリニック, <sup>2</sup>聖マリアンナ医科大学 神経内科  
○三上恭平<sup>1</sup>, 白石 眞<sup>2</sup>, 加茂 力<sup>1</sup>

【目的】Parkinson病 (PD) 患者にみられる姿勢異常は抗PD薬に高率に抵抗性で生活の質 (QOL) に影響を及ぼすが、個々の症例の姿勢異常の種類や程度の違いによりQOLに及ぼす影響に関する多数例の検討は少ない。本研究はPD患者における定量的な姿勢異常とQOLとの関連について検討をした。

【方法】対象は姿勢異常の改善を目的に施設内のリハビリを受けたPD患者38名 (年齢73.2±8.6歳, 男性17名, Hoehn&Yahr stage 2.7±0.8)。対象者は1)立位保持可能, 2) MMSE24点以上, 3)重度な精神症状や自律神経症状がないこととした。姿勢評価は静止立位における頸部屈曲角度, 体幹屈曲角度, 体幹側屈角度, 骨盤側方傾斜角度を、QOL評価にはPDQ-39を測定した。各姿勢異常におけるPDQ-39各構成要素に及ぼす評価は、SPSSによる重回帰分析を行った。

【結果】PDQ-39総得点と体幹側屈角度に有意な相関(r=0.737, P=0.008)が、Hoehn&Yahr Stageは体幹屈曲角度(r=0.437, P=0.005)と体幹側屈角度(r=0.460, P=0.003)と有意な相関がみられた。各姿勢異常とPDQ-39各下部項目との間における重回帰分析では、体幹屈曲角度が、日常生活動作(β=0.876, P=0.002)、コミュニケーション(β=-0.667, P=0.007)、体幹側屈角度には日常生活動作(β=0.736, P=0.004)、コミュニケーション(β=-0.491, P=0.021)、社会的支え(β=0.397, P=0.029)が有意な因子であった。

【結論】体幹側屈角度はPDQ-39総得点と相関を認め、体幹前屈, 側屈角度増大と共にPDQ-39構成要素の日常生活動作の低下に関連した。QOLを悪化させないためには、体幹前屈, 側屈を中心とした評価と指導が必要である。

P-156-3

## パーキンソン病におけるすくみ現象の自覚と他覚に関する検討

鳥取大学医学部医学科脳神経医学講座脳神経内科学分野  
○田頭秀悟, 和田健二, 田中健一郎, 田尻佑喜, 中島健二

【目的】パーキンソン病(PD)におけるすくみ足は、転倒のリスクを上げるなど日常生活に支障を来す症状である。すくみ足の他に上肢、発語や思考などのすくみも存在し、すくみの全体像についての詳細な検討の報告は少ない。我々はPDにおけるすくみ現象について多角的に調査し、全体像を把握するため関連因子について検討を行った。

【方法】当院神経内科受診中のPD患者130名(男性53名, 平均年齢72.8±8.7歳, Hohen & Yahr病期2.7±0.9, 罹病期間8.1±6.0年)に対して、自覚的すくみ現象評価用アンケートを実施し、神経学的診察でUPDRS partⅢと12項目のすくみ現象(第一歩、直進、方向転換、狭歩、目的地、四肢、瞬目、言語、同時すくみ現象)について評価した。NFOG-Q(New Freezing of gait questionnaire: 自覚的すくみ足評価)スコアが1点以上を自覚的すくみ陽性、12項目のすくみ現象のうち1つ以上所見を認めることを他覚的すくみ陽性と定義した。すくみ現象とMMSEを含めた認知機能との関連性を検討した。

【結果】自覚的すくみ陽性者は23名(17.7%), 他覚的すくみ陽性者は31名(23.8%)。自覚的と他覚的すくみ双方の陽性者は56名(43.1%)であり、全体の84.6%に自覚あるいは他覚的すくみ現象を認めた。自覚的すくみ足ありの割合は60.8%, 他覚的すくみ足ありの割合は9.5%であった。上肢すくみの自覚は18.8%, 他覚は12.4%であり、言語すくみの自覚は34.5%, 他覚は14.7%であった。NFOG-QスコアとUPDRS partⅢスコアには正の相関を、他覚的すくみ現象数とMMSEスコアに負の相関を認めた。また、NFOG-Qスコアは他覚的すくみ足の有無と有意な相関を認めたが、上肢、言語のすくみ、瞬目および同時すくみ現象においては自覚的有意な相関を認めなかった。

【結論】すくみ現象はPD患者に高頻度に認める症状である。自覚的すくみと他覚的すくみ現象には相関はあるものの、すくみ現象の自覚には部位毎に差異がある可能性が示された。

P-156-4

## 早期未治療パーキンソン病患者の歩行と運動量に関する検討

1東京医科大学神経内科学分野, 2東京医科大学医学教育学講座

○赫 寛雄<sup>1</sup>, 石村洋平<sup>1</sup>, 高澤朋子<sup>1</sup>, 小林万希子<sup>1</sup>, 齊藤智子<sup>1</sup>, 相澤仁志<sup>1</sup>, 三苦 博<sup>2</sup>

【目的】未治療の早期パーキンソン病(PD)患者の歩行状態と運動量を調べることを目的として、携帯型歩行分析計(PGR)を用いて平均歩行周期、平均歩行加速度、1日運動量の定量的解析を行った。【方法】対象は発症3年以内の未治療PD患者連続32例(男性14例, 女性18例, 平均年齢65.6±6.9歳)。平均罹病期間は1.3±0.7年。Modified Hoehn & Yahr stageは平均2.2±0.7。被験者の腰にPGRを装着し、24時間の連続測定を行った。PGRは3軸加速度センサーであり、全ての運動によって生じる加速度を3つのベクトル成分にわけて記録する。記録された加速度の10分間の平均値とその分布から1日運動量を求めた。また加速度ベクトルの波形からパターンマッチングにより歩行加速度のみを識別分離し、その絶対値から1日の平均歩行加速度と平均歩行周期を求めた。同時に年齢を一致させた健常者15例についても同様の測定を行った。【結果】1) PD患者の平均歩行加速度(1.90±0.38m/sec<sup>2</sup>)は健常者(2.48±0.60m/sec<sup>2</sup>)に対して有意に低下していた(p<0.01)。平均歩行周期については両群間に有意な相違は認められなかった。2) PD患者の1日運動量(0.45±0.11m/sec<sup>2</sup>)は健常者(0.65±0.22m/sec<sup>2</sup>)に対して有意に低下していた。3) PD患者はtremor dominant type, PIGD (postural instability and gait difficulty) type, mixed typeに分けて検討を行ったところ、tremor dominant type PDにおいても平均歩行加速度と1日運動量は健常者に対して有意に低下していた(p<0.01)。【結論】PDでは早期より歩行加速度と運動量が有意に低下することが示された。また、tremor dominant type PDにおいても早期から歩行障害が出現していることが示された。

P-156-5

## パーキンソン病における歩行と大脳白質病変との関連

東京女子医科大学 神経内科  
○戸田晋央, 飯嶋 睦, 北川一夫

【目的】

パーキンソン病(PD)患者の歩行に対する大脳白質・脳室周囲病変の影響を評価することを目的とした。

【方法】

対象はPD21例(男性16例, 女性5例, 年齢52~76歳)。歩行測定は、携帯歩行計を腰に装着し、10mの通常歩行を測定し、専用歩行解析ソフトウェアにより歩行項目を解析した。また、頭部MRIにおける脳室周囲高信号域(PVH)や白質高信号域(WMH)をSheltens分類を用い評価し、PHVスコア(0~6点)とWMHスコア(0~24点)を算出した。スコアが低値群(PVHスコア2点以下, WMHスコア4点以下)と高値群に分け、統計解析ソフトJMP Pro ver. 11.2.0(SAS institute Japan)を用い、各々の2群間で歩行項目を比較した。

【結果】

PVHスコアは0点~5点(中央値3点)で低値群8人, 高値群13人であった。WMHスコアは0~12点(中央値4点)で低値群12人, 高値群9人の結果であった。PVHスコア・WMHスコアの両群に年齢と身長、性別で有意差を認めなかった。PVHスコアの両群間では歩行速度(p<0.05)、歩幅(p<0.05)、力強さ(p<0.01)が高値群で有意に低下していた。またWMHスコアの両群間では力強さ(p<0.05)が高値群で有意に低下していた。

【結論】

PD患者において、大脳白質・脳室周囲病変は歩行に影響を及ぼす。

P-157-1

## パーキンソン病におけるMontreal Cognitive Assessmentと前頭葉機能の検討

秋田県立脳血管研究センター難治性脳疾患研究部  
○篠田智美, 前田哲也, 村岡玲奈, 菅原美紀

【目的】Frontal Assessment Battery (FAB)は前頭葉機能の評価に感度が高い神経心理検査であるとされる。我々はこれまでMontreal Cognitive Assessment (MoCA)がMini-Mental State Examination (MMSE)と比較して、パーキンソン病(PD)の認知機能低下をより鋭敏に検出すると報告してきた。その理由として、MoCAの難易度、前頭葉機能に関連する項目の多さを指摘した。すなわち、前頭葉機能障害のため、MMSEが正常な症例でも、MoCAでは異常を検出することができる。そこで本研究では、FABを用いて、MoCAと前頭葉機能障害との関係を検討する。【方法】外来および入院患者のPD連続症例を対象とし、MoCA, MMSE, FABを実施した。全身状態が不良な症例は除外した。各検査のカットオフ値をMoCAとMMSEは25/26点、FABは14/15点とし、高値群と低値群とした。各群間でMoCA, MMSE, FABについて、さらに、MMSE高値群において、MoCAとFABについて統計的に検討した。【結果】PD51名(男性21名, 女性30名, 平均年齢71.6±7.1歳)を登録した。MoCAでは高値群9名, 低値群42名, MMSEでは高値群32名, 低値群19名, FABでは正常群11名, 異常群40名であった。MoCAとMMSE (r=0.6), MoCAとFAB (r=0.7), MMSEとFAB (r=0.5)には正の相関が認められた(p<0.001)。MoCA, MMSE, FABの各2群で $\chi^2$ 検定を行ったところ、MoCAとMMSEに有意な関係は認められなかったが(p=0.07)、FABとMoCA (p<0.001)、FABとMMSE (p<0.05)には有意な関係が認められた。MMSE高値群では、MoCA高値8名, 低値24名であった。この2群でFABの検定を行ったところ、MoCA高値群は14.9点でMoCA低値群の11.8点より有意に高値であった(p<0.001)。また、MoCAとFABの各2群で $\chi^2$ 検定を行ったところ、有意な関係が認められた(p<0.05)。【結論】MMSEで正常とされても、MoCAで認知機能低下が指摘されるのは、FABで検出されるような前頭葉機能障害が影響していると考えられた。

P-157-2

## パーキンソン病患者の認知機能評価におけるMoCAの有用性の検討

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

○猿渡めぐみ<sup>1,2</sup>, 長谷川一子<sup>1</sup>, 公文 彩<sup>1</sup>, 小林由香<sup>1</sup>

【目的】認知症を伴うパーキンソン病(以下PD)では、認知機能のうち、注意、記憶、遂行機能、視空間機能が障害されやすいといわれている。近年、MoCAがPDにおける軽度の認知機能低下をスクリーニングでき、かつ主要な認知機能検査における検査領域を網羅し有効性が高いといわれている。PD患者の認知機能検査としてのMoCAの有効性について検証すべく、MoCAと、MMSE, FAB, RBMT各認知機能検査の関連を統計的に検討した。

【方法】対象は、半年以内の間に複数の認知機能検査を行うことのできたPD患者65名である。うちMMSE, FAB, MoCAの3種を行うことのできた患者 64名、さらにMMSE, FAB, MoCA, RBMTの4種を行うことのできた患者はうち35名であった。得られた各検査結果について、SPSSを用いて相関係数の検定を行った。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】患者の平均年齢は71.3±8.9歳、性別は男性31名、女性34名であった。平均値は、MMSEが25.9±3.3, MoCA 21.5±5.2, FAB 12.8±3.2, RBMT 18.1±4.9であった。MMSE, FAB, MoCA, RBMTのいずれの検査も、他検査との間に正の相関がみられたが、MoCAと他検査の間に高い相関がみられた。MoCAと他検査との相関係数は、MMSEではr=0.75, FABではr=0.77, RBMTではr=0.72、であり、MoCAとFABの相関が最も高かった。

【結論】MoCAは他の主要な認知機能検査との相関が高く、PD患者の認知機能低下を注意、記憶、遂行機能、視空間機能といった幅広い認知機能領域の視点からとらえてスクリーニングするのに有用な検査である。今後は、縦断的に測定を続け、PD患者の認知機能の経時的変化を検討したい。

P-157-3

認知症を伴うレビー小体病における<sup>11</sup>C]PiB-PETと臨床病態の検討

1鹿児島大学 神経内科, 2藤元メディカルシステム 藤元総合病院 神経内科, 3藤元メディカルシステム 藤元総合病院 放射線科

○田代雄一<sup>1,2</sup>, 大窪隆一<sup>1</sup>, 野妻智嗣<sup>1</sup>, 橋口昭大<sup>1</sup>, 高嶋 博<sup>1</sup>, 篠原和也<sup>2</sup>, 西郷隆二<sup>2</sup>, 梅村好郎<sup>3</sup>, 藤元登四郎<sup>3</sup>

【目的】近年、レビー小体病(LBD)においてアミロイド $\beta$ (A $\beta$ )沈着の有無と脳萎縮と臨床症状の進行度等が検討されてきた。我々は認知症を伴うLBDの発症初期においてA $\beta$ 沈着の有無、臨床症状、画像等の関連について検討した。

【方法】平成23年7月から平成26年3月まで当院でパーキンソン病に対してraclopride/PE2I-PETによるドパミン神経節前・節後機能の評価し、より精度の高い診断を行ったPD, DLB 78例のうち、PDD/DLB診断基準を満たした<sup>11</sup>C]PiB-PETにてA $\beta$ 沈着の有無を評価した17例(男8例, 女9例, 平均77.8歳)を抽出。臨床症状・脳血流<sup>99m</sup>Tc ECD-SPECT, 脳<sup>18</sup>F]FDG-PET, <sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチ所見等により比較検討を行った。

【結果】A $\beta$ 沈着陽性例(DLB 2例, PDD 2例, 発症時76.0±22歳, 検査時78.0±41歳, 罹病期間20±21年), 陰性13例(DLB 6例, PDD 7例, 発症時72.7±6.6歳, 検査時74.4±7.2歳, 罹病期間17±15年)。検査時の臨床症状は、A $\beta$ 陽性群ではH/Y stage 2.0±0.7, 左右差のある例50%, 振戦での初発50%。A $\beta$ 陰性群では、H/Y stage 1.85±0.86, 左右差のある例92%, 振戦での初発62%だった。A $\beta$ 陰性群で髄体外路症状の左右差が出やすかった。MIBG心筋シンチはA $\beta$ 陽性群/陰性群で早期像1.45±0.34/1.37±0.29, 後期像1.378±0.38/1.31±0.4, 洗い出し54.2±12.0/61.2±20.3と、有意差はないが陰性群で集積低下傾向にあった。脳血流ECD SPECT・脳FDG-PETでは頭頂葉・側頭葉の血流、糖代謝低下に差はなかった。A $\beta$ 集積陽性例の50%、陰性例の77%においてDLB様の後頭葉血流または糖代謝低下所見を認めた。

【考察】DLB/PDDでA $\beta$ 病理合併は、AD様脳萎縮の促進などの影響を指摘されている。後頭葉血流低下や臨床症状の組み合わせにより、DLB・PDDの病態を予測できる可能性が示唆された。

【結論】早期の認知症を伴うLBDにおけるA $\beta$ 沈着のない群では、早期にパーキンソンズに左右差と、後頭葉の血流・代謝低下を認めやすい。

P-157-4

## パーキンソン病・Lewy小体型認知症における脳血流SPECTの検討

杏林大学病院 神経内科

○宮崎 泰, 永井健太郎, 栗田英里子, 綾野水樹, 中島昌典, 田中雅貴, 小川有紀, 内堀 歩, 大石知瑞子, 市川弥生子, 千葉厚郎

目的: パーキンソン病 (PD) およびLewy小体型認知症 (DLB) 群の非運動症状の中には認知機能, 自律神経障害, 睡眠障害, 嚥下障害などがあるが, これらを呈する症例での特異的な検査マーカーは知られていない。レム睡眠行動障害 (RBD), うつ, 嚥下障害 (誤嚥性肺炎の既往) を呈した症例において(99m) Tc-ethylene cysteinyl dimer (ECD) SPECTを用いて脳血流パタンの変化を検討した。方法: 対象は当院にて2013年以後に脳血流SPECTを行ったPDもしくはDLBの26例 (男性16例, 女性10例, 平均年齢76.8歳)。3DSRTを用いた各関心領域の血流をすべて小脳に対する血流比率を用いて評価した。嚥下機能の低下は誤嚥性肺炎での入院歴があるものおよび実際に嚥下機能の低下を自覚しているものを比較の対象とした。睡眠障害でも, 主に問診などに基づいたレム睡眠行動障害 (明らにポリソムノグラムを行いレム睡眠行動障害と診断されているものを含む), うつは精神科受診歴があり, 抗うつ剤の処方を受けたことがあるものなどを基準とした。結果: 嚥下機能の低下や誤嚥性肺炎の既往のあるものでは相対的に後大脳, 側頭領域の血流を認めたが有意差はなかった。臨床RBDの疑われた群では, そうでないものと比較して視床領域の血流が優位に多かった (RBD群0.79 vs 非RBD群 0.71,  $p=0.013$ )。うつを診断された群では, 後大脳領域と側頭領域の血流が, そうでないもの比べてやや多かったが, 有意差は認められなかった。今回行った方法ではDLBとされた症例での後大脳領域での血流低下は明らかではなかった。考察: 今回の検討でRBD群にて, RBDでないもの比べて視床の血流が多いことがわかった。海馬の異常血流が神経変性の臨床マーカーになる可能性が示唆されている。我々の検討は神経変性が進行してからの評価であるが, 視床の血流の変化はRBD特有の変化である可能性があると考えられた。

P-157-5

## パーキンソン病における軽度認知機能障害と線条体AADC機能解析

<sup>1</sup>自治医科大学附属さいたま医療センター 神経内科, <sup>2</sup>自治医大ステーション・ブレインクリニック, <sup>3</sup>日本工業大学, <sup>4</sup>宇都宮セントラルクリニック, <sup>5</sup>自治医科大学 神経内科  
○小野さやか<sup>1,5</sup>, 藤本健一<sup>2</sup>, 川合耕一郎<sup>3</sup>, 齋藤順一<sup>4</sup>, 佐藤俊彦<sup>4</sup>, 村松慎一<sup>5</sup>

【目的】パーキンソン病(PD)では, ドパミン神経の脱落に伴い線条体の芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)活性が5-20%に減少している。PDでは種々の認知機能障害が認められるが, 病態発現の1因として尾状核の機能低下が推察されている。線条体のAADC活性を高解像度のpositron emission tomography (PET)により評価し, 軽度の認知機能障害との関連を解析する。  
【方法】特発性PD患者でMini Mental State Examination (MMSE) 28点から30点の合計26人を対象とした。AADCのイメージングである<sup>18</sup>F]fluoro-m-tyrosine (FMT)を使用してPET計測を行い, 線条体のFMT集積とMMSEの失点項目との関連を解析した。  
【結果・考察】対象者は42-83歳 (平均64歳), 男性12人, 女性14人, Hahn & Yahrは平均2.6であった。両側被覆のFMT集積は全例で低下し特に背外側の低下が優位であったが, 尾状核の集積は比較的保たれる傾向にあった。MMSEの失点項目は遅延再生が最も多く12人, 次にSerialで7人, 両方失点したのは2人であった。その他の失点項目は場所3人, 時2人, 作文2人であった。遅延再生とSerial 7の失点数のうち, 両方失点例を除いてFMT集積を比較したところ, Serial 7群よりも遅延再生群で尾状核を含む線条体のAADC活性はより低下していた。罹病期間と運動症状の程度(UPDRS Part III)は両群間で差はなかった。  
【結論】PDでは, 認知機能検査において遅延再生とSerial 7が初期に低下しやすく, 遅延再生障害では尾状核を含めた線条体のAADC活性低下がより明らかであった。

P-157-6

## パーキンソン病の認知機能障害における影響因について-WAIS-IIIを用いた検討

相模原病院 神経内科

○小林由香, 公文 彩, 猿渡めぐみ, 中村聖悟, 堀内恵美子, 横山照夫, 長谷川一子

【目的】

我々はパーキンソン病の非運動症状の一つである認知機能について様々な側面について検討を進めてきている。今回はWAIS-IIIを用いて詳細な検討を加えたので報告する。

【方法】

当院通院中のパーキンソン病患者187名 (平均年齢69.2±8.2歳, 平均罹病期間5.91±5.80年, Yahr重症度Ⅱ~Ⅳ) を対象にWAIS-IIIを実施した。得られたIQ, 群指数, および下位検査得点についてそれぞれ分析を行った。

【結果】

各項目の平均得点は, FIQ95.7±16.3, VIQ 100.2 ± 15.2, PIQ 90.6 ± 17.1であった。また群指数平均は, 言語理解100.3±15.2, 知覚統合91.4 ± 16.3, 作動記憶99.4 ± 14.6, 処理速度91.9±17.2であった。13下位検査については, 検査時年齢, 発症年齢, 罹病期間, 重症度 (Yahr) を説明変数, 各下位検査評価点を目的変数として重回帰分析を行った。その結果, 罹病期間が長くなると, 「類似」「符号」「積木模様」の評価点が低下, 検査時年齢が高いと「理解」「算数」「語音整理」「積木模様」の評価点が低下, 重症度が高くなると「絵画完成」「積木模様」の評価点が低下した。一方, 発症年齢は, いずれの下位検査評価点においても影響因子ではなかった。

【結論】

パーキンソン病のWAIS-IIIの下位検査項目評価低下に影響を及ぼす因子は, 重回帰分析の結果から検査時年齢, 罹病期間, 重症度であることが明らかとなった。特に「積木模様」の評価点は, いずれの因子とも関連しているため, 従来指摘されてきたパーキンソン病における視空間認知障害には, 加齢・罹病期間の長期化・重症度と複数の要因が介在するといえる。加齢・罹病期間の長期化・パーキンソン病の重症化は, 何れも社会性の低下を来す要因であり, パーキンソン病の認知機能維持において, 社会性の維持をもたらす介入が有用である可能性が示唆された。

P-158-1

## パーキンソン病における痛み関連脳電位と認知機能との関連性

<sup>1</sup>名古屋大学病院 神経内科学, <sup>2</sup>名古屋大学 保健学○岡田暁典<sup>1</sup>, 中村友彦<sup>1</sup>, 鈴木将史<sup>1</sup>, 鈴木淳一郎<sup>1</sup>, 平山正昭<sup>2</sup>, 祖父江元<sup>1</sup>

【目的】痛みの認知を客観的に評価することは困難であったが, 近年痛み関連脳電位を用いて, 様々な疾患における痛覚処理障害が検討されている。当研究室は以前パーキンソン病 (PD) における痛み関連脳電位と嗅覚障害との関連性を報告したが, 痛み関連脳電位と認知機能との関連性は検討していなかったため, 今回その点を検討した。【方法】PD43例, 健常者22例に痛み関連脳電位を施行し痛み関連脳電位のパラメーター (N1P1振幅) と認知機能 (MMSE, MoCA-J, FAB) との関連を検討した。MMSEが24点以下の症例は除外した。【結果】健常者に比しPD群で痛み関連脳電位N1P1振幅の有位な低下を認めた ( $p<0.001$ )。認知機能はPD群と健常者で有意差はなかった (PD群MMSE:28.5±1.4, MoCA-J:24.6±2.6, FAB:15.8±1.9健常者MMSE:29.3±1.1, MoCA-J:25.3±2.7, FAB:15.7±2.1)。PD群ではN1P1振幅はMMSEとMoCA-Jと正の相関を認め (MMSE  $p<0.01$   $r=0.66$ , MoCA-J  $p<0.001$   $r=0.38$ ), 下位項目ではattentionとmemoryがN1P1振幅と正の相関を認めた (attention  $p<0.005$   $r=0.45$ , memory  $p<0.01$   $r=0.48$ )。【結論】N1P1頂点間振幅は前部帯状回を中心とする辺縁系の活動と一致すると報告され, 島皮質, 前部帯状回および内側側頭葉が痛みの情動や痛覚認知の注意に関与する可能性が指摘されている。今回の結果から前部帯状回を中心とする辺縁系の機能低下が痛み関連脳電位の低下と認知機能低下に関与している可能性が示唆された。

P-158-2

## パーキンソン病における視覚誘発電位の潜時延長とアセチルコリンとの関係

<sup>1</sup>国立病院機構 宇多野病院 神経内科, <sup>2</sup>国立病院機構 宇多野病院 臨床研究部  
○高坂雅之<sup>1,2</sup>, 大江田知子<sup>1,2</sup>, 梅村敦史<sup>1,2</sup>, 富田 聡<sup>1,2</sup>, 朴 貴瑛<sup>1,2</sup>, 山本兼司<sup>1,2</sup>, 杉山 博<sup>1</sup>, 澤田秀幸<sup>1,2</sup>

【目的】先行研究で幻視を呈するパーキンソン病 (PD) 患者は, パターン反復視覚誘発電位 (PR-VEP) のP100潜時が有意に延長することを示した。抗コリン薬はPDの幻視出現のリスク因子となり, また抗コリン薬によりPR-VEPのP100潜時が延長することが知られている。これらより幻視を呈するPD患者のP100潜時の延長には, アセチルコリン (ACh) の低下が関与すると推測された。本研究では, ドネベジル塩酸塩投与前後におけるP100潜時を比較し, AChのP100潜時への影響について検討する。

【方法】対象はPD患者68例。PR-VEP施行前4週以内の幻視の有無により, 幻視あり群18例と幻視なし群39例に分け, N75, P100の潜時, N75-P100潜時差を2群間比較した。さらに, ドネベジル塩酸塩の投与開始後にPR-VEPを再施行した5例について, P100潜時を前後比較した。

【結果】P100潜時は, 幻視あり群 (119.1±10.3 ms) は, 幻視なし群 (111.0±9.2 ms) に比べ有意な延長がみられた ( $p=0.004$ )。N75-P100潜時差においても, 幻視あり群 (32.1±7.7 ms) は, 幻視なし群 (26.6±6.3 ms) に比べ有意な延長を認めた ( $p=0.007$ )。一方N75潜時には有意差を認めなかった。ドネベジル塩酸塩投与によりP100潜時は, 113.2±8.8 msから101.7±11.0 msに短縮した ( $p=0.06$ )。

【結論】幻視のあるPD患者では, P100潜時, N75-P100潜時差が延長していた。またPD患者では, ドネベジル塩酸塩投与によりP100潜時の正常化傾向を認めた。一次視覚野 (V1) には前脳基底部からのACh性投射があり, V1でのニューロンの活動状態を調整している。PD患者におけるP100潜時の延長は, V1でのACh低下が関与していることが示唆された。

P-158-3

## パーキンソン病における前頭-頭頂間の脳波コヒーレンスと遂行機能障害の関連

日本大学医学部内科学系神経内科学分野

○寺本絃子, 森田昭彦, 二宮智子, 石川晴美, 塩田宏嗣, 大石 實, 亀井 聡

【目的】パーキンソン病 (PD) では遂行機能障害が指摘され, 安静時fMRIを用いた研究では, 前頭-頭頂間の安静時機能結合の低下と遂行機能障害の関連が報告されている。我々はPD患者の遂行機能の評価に, 生態学的妥当性の高い検査であるBehavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) が有用であることを報告した。今回, BADSを用いたPD患者における遂行機能障害と前頭-頭頂間の脳波コヒーレンスの関連について検討した。【方法】当科でUK Parkinson Disease Brain Bank criteriaに準じPDと診断され, Mini-Mental State Examinationで24点以上の一連の患者を対象とした。国際電極配置法 (10/20法) に従い, 脳波を記録した。アーチファクトのない安静閉眼時の脳波を連続20秒間選択し, 脳波解析ソフトを用いてF3-P3誘導間における $\alpha$ 帯域 (8.58-12.48Hz) のコヒーレンス値を求めた。対象患者をコヒーレンス値の低い群 (<0.5) と高い群 (0.5≤) に群別した。BADS年齢補正標準化得点が70点未満を遂行機能障害ありとした。2群間における遂行機能障害の有無についてFisher検定を用いて検討した。さらに, 対象患者を遂行機能障害がある群と遂行機能障害がない群に群別し, F3-P4誘導間の $\alpha$ 帯域コヒーレンス値についてMann-Whitney U testを用いて比較した。【結果】コヒーレンス値の低い患者は39名 (57%), 遂行機能障害を認めた患者は15名 (22%) で全体の患者の平均年齢は65歳, Hoehn and Yahr stageの平均は2.51であった。コヒーレンス値の低い群では遂行機能障害を認める患者が有意に多かった。さらに, 遂行機能障害のある患者群ではコヒーレンス値は有意に低かった。【結論】PD患者における安静閉眼時の左前頭-頭頂間のコヒーレンスの低下は遂行機能障害と関連する可能性が示唆された。

P-158-4

## パーキンソン病における認知障害の経時的変化

旭川医療センター 脳神経内科

○木村 隆, 岸 秀昭, 野村健太, 吉田亘佑, 油川陽子, 鈴木康博, 黒田健司, 箭原 修

【目的】パーキンソン病では、しばしば認知症が見られることが知られている。とくに、進行期に至るほどその頻度が高率になるとされる。今回我々はパーキンソン病における認知機能障害の経時的変化を検討した。

【方法】対象は、2012年4月から2014年10月までに少なくとも6ヶ月以上の期間において、当院に複数回入院したパーキンソン病患者72例（男性30例、女性42例、平均年齢63.4歳）である。MMSEを施行し、経時的変化を算出した。また、その変化値から年間変化を算出し、年齢や罹病期間、H-Y重症度、脳画像所見、心電図R-R間隔などとの関連性について検討した。

【結果】平均観察期間は、1.64年だった。MMSEは悪化例46例、不変13例、改善13例だった。MMSEの年間平均変化は-1.03/年だった。MMSEの平均変化率が2.0/年以下を高度悪化群、0/年以上を不変群、その間を軽度悪化群に分けて検討した。年齢は、不変群（72.2歳）とくらべて高度悪化群（76.2歳）で有意に高齢だった（ $t=0.04$ ）。罹病期間では、3群で差はなかった。H-Y重症度は、不変群（3.26）とくらべて高度悪化群（3.65）で有意に重症だった（ $t=0.03$ ）。脳MRIでの萎縮の有無や心電図R-R間隔、罹病期間とMMSE年間変化には明らかな相関はなかった。

【結論】MMSEの経時的変化は、1年間で1.03ポイント低下することが明らかになった。この悪化程度は高齢であるほど変化が大きく、H-Yが重症なほど変化が大きかった。

P-158-5

## MMSEが正常のパーキンソン病に対するACE-Rを用いた高次機能の検討

名古屋大学 神経内科

○川畑和也, 渡辺宏久, 米山典孝, 原 一洋, 大嶽れい子, 田中康博, 坪井 崇, 渡辺はづき, 中村亮一, 伊藤瑞規, 熱田直樹, 祖父江元

【目的】パーキンソン病は高頻度に高次機能障害を合併するといわれている。一方、パーキンソン病の高次機能検査で簡便かつ有用な検査バッテリーはまだ確立していない。ACE-Rを用いてその有用性を評価する。【方法】Mini Mental State Examination(MMSE)26点以上のパーキンソン病患者(PD群)43名および年齢、性別をマッチさせた健常者43名についてADDENBROOKE'S COGNITIVE EXAMINATION(ACE-R)を施行し、各要素について比較検討をした。【結果】検査施行時の年齢はPD群66.7±7.7歳、健常者群66.8±7.8歳、MMSEはPD群29.1±1.1点、健常者群29.2±0.9点で有意差はなかった。ACE-Rの総点(100点満点)はPD群91.8±6.6点、健常者群95.5±2.9点( $p<0.05$ )でありPD群で有意に低下していた。ACE-Rの主要な項目である注意/見当識(PD群17.8±0.5、健常者群17.8±0.4)、記憶(PD群21.8±3.3、健常者群23.3±2.1)、流暢性(PD群12.4±2.4、健常者群13.5±1.0)、言語(PD群24.7±1.7、健常者群25.1±1.1)、視空間(PD群15.3±1.2、健常者群15.8±0.5)のうち、記憶と語流暢性で有意差を認めており( $p<0.05$ )。特に記憶では住所、名前に関する遅延再生と語流暢性では動物想起が低下していた。【結論】パーキンソン病患者において、ACE-Rの記憶と語流暢性の項目に関して高次機能低下をより敏感に検出できることが示された。

P-158-6

## パーキンソン病における精神症状の自己評価と認知機能

国立病院機構 相模原病院 神経内科

○公文 彩

【目的】パーキンソン病(PD)患者は姿勢異常などの身体症状に対する自己認識・評価が困難な場合があることが知られており、我々がこれまでに行ったアパシーに関する調査から、精神症状についても同様のことが言える可能性が示唆された。本研究ではPDの精神症状として高頻度で認められるうつ症状の自己評価について、認知機能との関連から検討する。

【方法】対象は外来PD患者124名、男性60名・女性64名、年齢59~88歳、MMSE24点以上、GRIDハミルトンうつ病評価尺度(HAMD)7点以下で、うつの自己評価としてSDS(48点以上でうつあり)及びBDI(14点以上でうつあり)を実施。カットオフポイントからうつの有無を評価し、それらの結果が一致した群(88名)と不一致だった群(38名)でFAB、RBMTの得点を比較した。

【結果】SDSとBDIの結果が一致しなかった対象者は38名で、全体の31%であった。一致した群と不一致の群において、検査時年齢、Yahr重症度、HAMD得点に有意な差は認められなかった。認知機能検査ではFAB得点で一致群(平均14.5±2.4)が不一致群(13.8±2.3)より有意に高く( $p=.032$ )、RBMT得点に有意差は認められなかった。

【結論】認知機能がある程度保たれ、面接式評価で明らかになるうつが認められないPD患者の約3割は、使用する尺度によってうつの自己評価結果が異なることが示された。またこの差異は、日常記憶ではなく前頭葉機能と関連することが示唆された。したがって、日常生活において記憶に大きな問題はないが前頭葉機能低下が認められる患者に自記式うつ尺度を実施する場合、結果の解釈は慎重に行う必要があると考えられる。今後は、自記評価の不一致に影響しうる各尺度の特性やその他の要因について、さらに検討を進める。

P-159-1

## Parkinson病における線条体ドパミン神経変性と運動/非運動症状

NHO 東名古屋病院 神経内科

○犬飼 晃, 榊原聡子, 橋本里奈, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 櫻場郁子, 齋藤由扶子

【目的】Parkinson 病の線条体ドパミン神経終末変性と運動/非運動症状との関係を考察。

【対象】UK Brain Bank clinical diagnostic criteria の Parkinson 病 35 例。男性16例、女性19例。平均年齢 72.7 ± 8.0 (歳)、罹病期間 102.7 ± 56.0 (月)。

【方法】①線条体ドパミン神経終末 dopamine transporter の量を<sup>123</sup>I-Ioflupane SPECT で症状優位側対側側(srs), 非対側側(nsr), 平均(m)のspecific binding ratio (SBR)を算出。②運動症状をMDS-UPDRS Part 2, 3, 2+3で、③非運動症状をPD nonmotor symptoms (NMS) Questionnaireで評価。各指標を比較検討。

【結果】mSBR 1.272 ± 1.089, srSBR 1.115 ± 1.072, nsrSBR 1.431 ± 1.156。症状優位側とsrSBR 低下優位性の一致率 77.2%, UPDRS Part2 148 ± 10.6, Part3 30.8 ± 12.4, Part2+3 45.7 ± 19.5, NMSQ 10.4 ± 4.5であった。各指標間の相関は、罹病期間と mSBRは  $r = -0.31567$  ( $p = 0.0735$ ), srSBR  $r = -0.3044$  ( $p = 0.085$ ), UPDRS Part2  $r = 0.302877$  ( $p = 0.0667$ )であった。UPDRS Part2 と mSBR は  $r = -0.32296$  ( $p = 0.0668$ ), nsrSBR  $r = -0.36857$  ( $p = 0.0348$ ), NMSQ  $r = 0.429123$  ( $p = 0.016$ )。Part3 とは mSBR  $r = -0.32262$  ( $p = 0.0671$ ), nsrSBR  $r = 0.35294$  ( $p = 0.0439$ )。Part2+3 とは mSBR  $r = -0.38009$  ( $p = 0.0291$ ), srSBR  $r = 0.31504$  ( $p = 0.0741$ ), nsrSBR  $r = 0.42409$  ( $p = 0.0139$ ), NMSQ  $r = 0.343415$  ( $p = 0.0586$ )。

【結論】①SBRは、罹病期間、MDS-UPDRS Part2, Part3, Part2+3 と相関する傾向があった。抗パ薬服用下でも、運動症状を惹起する黒質-線条体ドパミン神経変性の有用な指標であった。②SBRの左右差は、臨床症状の左右差とよく合致した。③nsrSBRがsrSBRよりも、UPDRSとは、症状優位側の運動症状のUPDRS値への寄与が ceiling効果を示し、症状非優位側の運動症状がUPDRSにより寄与するものと考えた。④NMSQ とSBRは相関せず、非運動症状は、黒質-線条体より広範な神経部位の変性に起因してた。

P-159-2

## パーキンソン病の運動症状と脳血流の関連性

<sup>1</sup>宮崎大学医学部附属病院 神経呼吸内分泌代謝学分野, <sup>2</sup>古賀総合病院 神経内科

○中里祐毅<sup>1</sup>, 望月仁志<sup>1</sup>, 酒井克也<sup>1</sup>, 外山晶子<sup>1</sup>, 海老原由佳<sup>1</sup>, 石井信之<sup>1</sup>, 稲津明美<sup>2</sup>, 塩見一剛<sup>1</sup>, 中里雅光<sup>1</sup>

【目的】パーキンソン病と脳血流の関連を検討し、新たな知見を得た。パーキンソン病の主要徴候である安静時振戦は大脳皮質、視床、淡着球内節、小脳が、筋強剛は淡着球内節や視床、脳幹、脊髄が、また姿勢反射障害は脚橋被蓋核と視床が、関与することが報告されている。しかし、これらの詳細な病態生理は明らかではない。今回、上記徴候における脳血流の変動を解析した。【方法】2006年から2014年までに当院に入院した孤発性パーキンソン病患者67名(男性32名、女性35名、平均年齢69 ± 8歳、罹病期間36 ± 41ヶ月)を対象に、運動症状と脳血流シンチグラフィの相関を解析した。運動症状は四肢安静時振戦、頸部と四肢筋強剛および姿勢反射障害をUnified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)を用い、0から4段階で定性的に評価した。脳血流シンチグラフィは<sup>99m</sup>TcメタセニウムHMPAOを用い、両側の前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、レンズ核、視床、海馬、小脳半球、大脳皮質全体の脳血流を定量した。【結果】安静時振戦はいずれの部位とも相関しなかった。頸部筋強剛は大脳皮質全体( $r = -0.49$ ,  $p = 0.001$ )と、左上肢は右後頭葉 ( $r = -0.386$ ,  $p = 0.006$ ) と、負の相関を認めた。右上肢と両下肢の筋強剛はいずれの部位とも相関はなかった。姿勢反射障害は前頭葉全体( $r = -0.35$ ,  $p = 0.008$ )、ならびに両側基底核( $r = -0.375$ ,  $p = 0.004$ )と、負の相関を認めた。【結論】安静時振戦は脳血流との関連がなかった。筋強剛は血流低下を示す部位が異なり、頸部と四肢では強剛の成因が異なる可能性がある。また姿勢反射障害は前頭葉全体との関連性が示唆された。

P-159-3

## de novo パーキンソン病患者における大脳白質病変と臨床的諸病態

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属病院 神経内科, <sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属第三病院 神経内科

○豊田千純子<sup>1,2</sup>, 梅原 淳<sup>2</sup>, 岡 尚省<sup>2</sup>

【目的】de novoパーキンソン病(PD)患者における大脳白質病変と臨床的諸病態との関連を検討した。

【方法】de novo PD患者36例(年齢74.4 ± 7.7歳、男性14名、女性22名、罹病期間1.8 ± 1.6年)を対象に、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III, mini-mental state examination (MMSE), frontal assessment battery (FAB), the Odor Stick Identification Test for the Japanese (OSIT-J)による評価を行った。深部皮質下白質病変(deep and subcortical white matter hyperintensity: DSWMH)の評価は日本脳ドック学会の基準を用いて grade0~4に分類した。grade0+1(DSWMH), grade2+3+4(DSWMH+)の2群に分け臨床的諸病態の関連を多変量回帰分析を行い検討した。

【結果】grade0+1(DSWMH-)は10例、grade2+3+4(DSWMH+)は26例でMMSE, FAB, OSIT-Jはそれぞれ29.2 ± 1.5, 16 ± 1.1, 6.9 ± 2.6とDSWMH-で有意に高かった( $p<0.01$ )。年齢、罹病期間、UPDRS part III scoreは2群で有意差は無かった。DSWMHの有無でロジスティック回帰分析を行うとOSIT-Jが最も強い影響因子だった( $p<0.05$ )。

【結論】de novo PD患者の白質病変は認知機能、嗅覚と関連していたが、その中でも嗅覚障害が最も関連が強かった。

P-159-4

## VSRAD advanceによるDLB患者の後頭葉白質萎縮の検討

<sup>1</sup>NHO舞鶴医療センター臨床研究部, <sup>2</sup>NHO舞鶴医療センター神経内科  
○吉岡 亮<sup>1</sup>, 結城奈津子<sup>2</sup>, 大道卓摩<sup>2</sup>, 安田 怜<sup>2</sup>

DLB患者ではSPECT所見で後頭葉の血流低下を示し、またその一部では血流に可逆的な変動を認める症例が存在する。このDLB患者における後頭葉病変の機序を解明する目的で、MRIにおける後頭葉の灰白質と白質の萎縮についてPD患者と比較して検討した。【方法】24例のprobable DLB患者(79.0±4.3歳、男性13名)と25例のPD患者(72.5±5.9歳、男性16名)でMRI画像をVSRAD advanceにより検討した。灰白質/白質z-score map slice表示ウインドウ(標準脳)で萎縮の有無を評価した。白質萎縮は後頭葉皮質下より前方白質への連続性病変と定義した。【結果】1) 解析した全例で灰白質、白質の組織分画は良好であった。2) DLBおよびPDの全例で後頭葉の灰白質萎縮例はなかった。3) 後頭葉の白質萎縮はDLBでは10例(41.7%)で認められたが、PDでは1例(4%)のみであった。DLB例での白質萎縮は、両側性が6例で、左側:2例、右側:2例であった。4) DLB例の白質萎縮群の4例(40%)でIMP SPECTの後頭葉血流低下が認められた。全例右側の血流低下で、この4例での白質萎縮は両側:2例、左右側各々1例であった。一方、白質非萎縮群では11例(78.6%)で後頭葉血流低下を認めた。5) DLB例の白質萎縮群では非萎縮群に比べ全白質萎縮率が有意に大きく、また有意差はなかったが内側頭部関心領域のz-score値が大きかった。しかし両群間で全脳萎縮率に差異はなかった。【結論】DLB患者ではPD患者に比べ、多くの後頭葉の灰白質萎縮を伴わない白質萎縮を認めた。この病変はSPECTの脳血流所見に必ずしも対応していなかったが、全白質萎縮率と相関が認められ、DLB患者に特徴的な病変と考えられた。

P-159-5

## Lewy小体型認知症/認知症を伴うParkinson病におけるMRI大脳白質病変の検討(第2報)

<sup>1</sup>横浜市立大学 医学部 神経内科, <sup>2</sup>横浜栄共済病院 神経内科, <sup>3</sup>国立病院機構横浜医療センター 神経内科  
○高橋竜哉<sup>3</sup>, 田中章景<sup>1</sup>

【目的】Lewy小体型認知症(DLB)はしばしば種々の程度のAlzheimer病変を伴う。一方、Alzheimer病(AD)の診断基準を満たし脳血管病変を有する場合に、脳血管障害を有するAlzheimer病(AD with CVD)とする概念が広く受け入れられている。しかし、DLBの脳MRI上の大脳白質病変についての十分な検討はこれまでに Rowe に行われていない。DLBではADと比較して脳MRI上での程度大脳白質病変がみられるかを明らかにし、同様に認知症を伴うParkinson病(PDD)についても比較検討する。【方法】対象は、DLB、PDD、ADおよび中枢神経疾患を有さない正常対照群の4群とし、各々外来または入院患者連続50例で検討した。これらDLB、PDD、AD患者、正常対照群に対して直近で施行した脳MRIを後方視的に検討した。MRIの大脳白質病変については、Fazekasらの側脳室周囲病変(PVH)と深部皮質下白質病変(DSWMH)のグレード分類を用いて各々グレード0~3までの4段階に分類した。【結果】DLB、PDD、ADいずれも対照群と比べて有意にPVH、DSWMHのグレード2以上の割合が高かった。疾患群間での比較では、PVHがグレード2以上の症例がADで42例、DLBで36例に対してPDDでは27例とADより有意に少なかった。DSWMHがグレード2以上の症例はADで36例、DLBで34例に対してPDDでは24例とADより有意に少なかった。【結論】DLB、PDDいずれも白質病変が高率にみられるが、特にDLBでは脳血管障害のリスク因子の保有率が対照群と比べて有意差がないにも関わらずADと同程度の高率な白質病変を伴うことが明らかとなった。従来血管性認知症と安易に診断されていた症例の中にDLBが含まれている可能性もあり、診断に注意が必要である。

P-160-1

## パーキンソン病における嗅覚障害と消化管運動の関連について

岡山旭東病院 神経内科  
○北山通朗, 今村貴樹, 濱口敏和, 大野 学, 柏原健一

【目的】パーキンソン病(PD)は、運動障害だけではなく、自律神経症状、嗅覚障害、精神症状等の様々な非運動症状を呈することが知られている。中でも便秘などの消化管運動障害や嗅覚障害は発症前に認められることが多く、また病態を考えるうえで重要な症候である。しかし、それぞれについては多数の報告があるものの、嗅覚障害と消化管運動障害との関連についての報告はみられない。今回、それらの関連について検討したので報告する。【方法】対象は、抗パーキンソン病薬を服用しておらず、認知症のないPD患者71症例(平均年齢70.1歳、男性32例、女性39例、平均罹病期間1.5年、平均H-Y重症度2.2)とした。嗅覚検査はOdor Stick Identification Test for Japanese(OSIT-J)を用いた。消化管運動の評価には定量的腸音解析システム Enterotach BT (Western Research社)を用いた。消化管運動検査は、食後3時間以上空けた状態で、15分の安静臥床後、連続10分間測定し、1分間あたりの腸音数(SPM)を解析した。各種臨床症候(起立性低血圧、RBD、便秘等)、OSIT-Jスコア、SPMとの関連を統計的に検討した。また、OSIT-Jスコアに関しては、高度障害群(0~4点)、軽度障害群(5~7点)、正常群(8点以上)の3群に分けSPMとの差を比較検討した。【結果】OSIT-JスコアとSPMは統計学的に有意な負の相関が認められた。また、OSIT-J高度障害群は他の2群に比べSPMが優位に低い結果であった。便秘、起立性低血圧、RBDの有無とSPMには有意な差は認めなかった。【結論】これらの結果はPDの病態の進行を考えるうえで重要な所見と考えられた。

P-160-2

## パーキンソン病患者における嗅覚障害と非運動症状との関連

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター 神経内科, <sup>2</sup>社会医療法人財団慈恵会 相澤病院 神経内科  
○磯部 隆<sup>1,2</sup>, 古澤嘉彦<sup>1</sup>, 山本敏之<sup>1</sup>, 小林 恵<sup>1</sup>, 川端康尋<sup>1</sup>, 向井洋平<sup>1</sup>, 坂本 崇<sup>1</sup>, 村田美穂<sup>1</sup>

【目的】パーキンソン病(PD)患者の非運動症状である嗅覚障害と認知機能、抑うつ、不安、レム睡眠行動異常症との関連について後方視的に検討を行った。

【方法】2012年3月から2014年11月の間に当施設へ評価目的で入院した50歳から75歳までのPD患者74例(年齢中央値66.0歳、modified Hoehn & Yahr重症度分類(mHY)中央値2度、男性36例、女性38例)を対象とした。除外基準は、発症年齢40歳未満、MMSE24点未満、PD発症20年以上前のうつ病の既往、副鼻腔炎手術の既往および頭部画像検査で中等度以上の副鼻腔炎の所見、評価時の喫煙者とした。すべての対象にT&Tオルフクトメーターを用いた嗅覚評価を行い、嗅覚平均認知値2.5以下の嗅覚正常群から軽度減退までの群(嗅覚正常群)25例と2.6以上の中程度減退から嗅覚脱失までの群(嗅覚障害群)49例に分けた。2群の年齢、罹患年数、運動機能(mHY、UPDRS-III)に有意差はなかった。対象の認知機能をMoCA-J、抑うつをBDI-IIとHAD尺度、不安をHAD尺度とSTAI、レム睡眠行動異常症をRBDSQ-Jで評価した。それぞれの評価項目についてMann-Whitney U検定を用いて2群を比較した。また、検査の交絡を考慮し、すべての評価項目について多重ロジスティック回帰分析を行った。

【結果】嗅覚障害群は嗅覚正常群に比べて、MoCA-J(p<0.01)とHAD尺度(不安)p<0.05が有意に悪かった。多重ロジスティック回帰分析でも、MoCA-J(p<0.01、95%CI 0.79-0.97)とHAD尺度(不安)p=0.03、95%CI 1.03-1.86)が有意に悪かった。BDI-II、HAD尺度(抑うつ)、STAI、RBDSQ-Jに有意差はなかった。

【結論】T&Tオルフクトメーターを用いた嗅覚評価で、中等度以上の嗅覚減退があるPD患者は、認知機能障害と不安障害が強いことを示した。多重ロジスティック回帰分析の結果から、認知機能障害と不安障害は、嗅覚障害と関わる独立した因子と考えられた。

P-160-3

## パーキンソン病関連疾患におけるopen essenceを用いた嗅覚障害の検討

<sup>1</sup>獨協医科大学病院 神経内科, <sup>2</sup>獨協医科大学看護学部看護医科学(病態治療), <sup>3</sup>獨協医科大学越谷病院神経内科  
○渡邊悠見<sup>1</sup>, 鈴木圭輔<sup>1</sup>, 沼尾文香<sup>1</sup>, 宮本雅之<sup>2</sup>, 宮本智之<sup>3</sup>, 藤田裕明<sup>1</sup>, 門脇太郎<sup>1</sup>, 橋本謙一<sup>1</sup>, 平田幸一<sup>1</sup>

【目的】パーキンソン病(PD)では疾患早期から高率に嗅覚障害を認め、パーキンソン病関連疾患の鑑別に有用である可能性が報告されている。本研究ではPD、多系統萎縮症(MSA)、進行性核上性麻痺(PSP)を対象に嗅覚障害の有無について比較検討した。

【方法】PD 92例(68.7±9.0歳)、MSA 39例(68.2±8.1歳)、PSP 19例(72.1±7.1歳)および健常群74例(61.5±11.5歳)を対象に日本人に親しみやすい12種類の匂いを採用したカード型嗅覚同定検査 Open Essence (OE、和光)を施行した。疾患重症度はHoehn and Yahr分類を用い、運動機能はUPDRS-III (PD、MSA、PSP)、UMSARS-II (MSA)にて評価した。認知機能の評価にはMMSEを用いた。またMIBG心筋シンチグラフィを施行した。

【結果】OEの得点はPD 4.0±2.3、MSA 6.9±2.5、PSP 5.0±2.2、健常群7.9±2.1であり、PDはMSA、健常群と比べ有意に嗅覚障害を認めた。PDにおいてOE得点は年齢、疾患重症度と逆相関を示し、MMSE、MIBG心筋シンチグラフィの早期・後期像H/L比と正相関を示した。健常群、MSAではOE得点は年齢と逆相関を示した。【結論】MSAではPDやPSPと比べ嗅覚障害が軽度であった。PD関連疾患における嗅覚機能の評価はその鑑別に有用である可能性がある。

P-160-4

## パーキンソン病における重度嗅覚低下と安静時脳機能MRIの検討

名古屋大学 神経内科  
○米山典孝, 渡辺宏久, 原 一洋, 川畑和也, 平山正昭, 今井和憲, 坪井 崇, 榊田道人, 横井大知, 渡辺はづき, 熱田直樹, 伊藤瑞規, 田中康博, 大嶽れい子, 祖父江元

【目的】パーキンソン病(PD)において重度嗅覚低下が認知機能低下と関連することは知られているが、その特徴や機序は明らかでない。

【方法】認知機能低下を認めないPD患者のうち、重度嗅覚低下(OSIT-Jで4点以下)を認める(PD-OD(+))群 15例と重度嗅覚低下を認めない(PD-OD(+)群) 15例を、安静時脳機能MRIを用い、健常者(Cont群) 15例を対象として、3.0T MRIを用い、脳容積画像にて灰白質と白質の萎縮、Tract based spatial statistics (TBSS)にて白質線維走行を評価した。安静時ネットワークの異常の評価としては、独立成分分析に加えて、扁桃体に関心領域を設定したSeed based analysisを行い、3群間を比較、検討した。

【結果】PD-OD(+群)、PD-OD(-群)で平均年齢、罹病期間、ACE-R、MMSEに有意差はなかった。PD-OD(+群)では脳容積画像における軽微な萎縮を認め、独立成分分析では、デフォルトモードネットワークなどの安静時脳機能ネットワークで軽微な異常をCont群に比して認めた。TBSSでは明らかな異常を認めなかった。一方、Seed based analysisでは、PD-OD(+群)よりPD-OD(-群)の方が、扁桃体の中心内側、基底外側、表層部の全てにおいて、大脳皮質とのネットワークが広範かつ高度に障害されており、中でも基底外側扁桃体で顕著であった(FDR cluster corrected p < 0.05)。

【結論】重度嗅覚低下を認めたPD患者において、嗅覚と密接に関係するとされる中心内側扁桃体だけでなく、大脳皮質と広範な線維連絡をもつとされている基底外側扁桃体にも高度な病変を持つことが判明した。重度嗅覚低下のないPD患者では、いずれも軽度であった。重度嗅覚低下を示すPDでは、扁桃体を中心とする脳機能ネットワークに広範な異常があり、本所見は、認知症を生じやすい病態と密接に関連していると考えられた。

P-160-5

## パーキンソン病患者における静脈性嗅覚検査の有用性の検討

木戸病院 神経内科  
○北原真紀子, 高橋俊昭

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者における嗅覚障害は、多彩な非運動症状の一つである。嗅覚障害の頻度は高く、運動症状発現前から認め、他のパーキンソンニズムを呈する疾患との鑑別に有用であると報告されている。しかしながら、臭い物質を用いた経鼻的嗅覚検査は、煩雑で時間を要するため、簡便な静脈性嗅覚検査を用いてPD患者の嗅覚障害を検出できるかを検討した。

【方法】当院通院中のPD患者9例 (男性4例, 女性5例, 平均年齢 77.5歳, 平均罹病期間 5.3年) を対象にプロスルチアミン注射液を使用した静脈性嗅覚検査を行った。プロスルチアミン注射液2mlを20秒かけて正中皮静脈に静脈注射し、静脈注射開始からプロスルチアミン臭を感じるまでの時間 (潜伏時間: 嗅覚閾値を反映) および、プロスルチアミン臭の自覚から感じなくなるまでの時間 (持続時間) を測定した。

【結果】3例でプロスルチアミン臭を感知しなかった。6例で潜伏時間の延長を認めた。全例に嗅覚障害を認めたが、うち7例では、日常的に嗅覚低下の自覚がなかった。プロスルチアミン臭を感知した6例のうち3例は、持続時間が正常であったが、3例では短縮していた。また、罹病期間や重症度との相関は認めなかった。

【結論】プロスルチアミンを用いた静脈性嗅覚検査は、PD患者全例において嗅覚障害を検出した。静脈性嗅覚検査は、他の嗅覚検査に比べて短時間かつ簡便に施行可能で、PDの早期診断における補助検査法として有用であると考えられた。他のパーキンソン関連疾患との異同もふくめ、症例を集積して報告する。

P-161-1

## パーキンソン病の突然死。後方視的臨床病理学的検討

<sup>1</sup>日本赤十字社医療センター 神経内科, <sup>2</sup>横浜労災病院 神経内科, <sup>3</sup>東京都健康長寿医療センター 神経内科, <sup>4</sup>国立精神・神経研究医療センター 臨床検査部, <sup>5</sup>横浜労災病院 病理診断科  
○松本英之<sup>1,2</sup>, 仙石鍊平<sup>3</sup>, 齋藤祐子<sup>4</sup>, 角田幸雄<sup>5</sup>, 村山繁雄<sup>3</sup>, 今福一郎<sup>2</sup>

【目的】パーキンソン病 (PD) の突然死の原因に関する報告は少ない。臨床的突然死の原因は、病理学的に検討されるべきだが、既報告はない。そのため、PDの剖検例の死因および臨床所見を検討し、突然死の検討を行った。【対象・方法】横浜労災病院の1991年から2006年までの連続剖検451症例のうち、臨床神経病理学的にPDと診断された症例を抽出した。入院外来カルテ、ブレインカッティング時のサマリから、死因を検討した。臨床的突然死で、病理学的にも原因不明の場合に「突然死」と定義した。【結果】PD16例を抽出した。死因の最多は嚥下障害 (誤嚥性肺炎, 窒息) に由来するものであった (8/16例)。続く死因は、突然死であった (4/16例)。突然死症例のうち、QTc間隔延長を2/3例で認め、Head-up tilt試験を行った1例で重度の起立性低血圧を認めた。【考察】突然死は4/16例と高頻度であったが、これには、剖検というバイアスがかかっていると思われる。QTc間隔延長および起立性低血圧が突然死の原因の可能性として考えられた。【結論】PDでは臨床病理学的にも、突然死と考えられる症例が少なからず存在する。

P-161-2

## Emaciation and life prognosis in Parkinson's disease

宇多野病院 神経内科 同臨床研究部  
○朴 貴瑛, 大江田知子, 梅村敦史, 高坂雅之, 富田 聡, 杉山 博, 澤田秀幸

Purpose: To investigate the association of emaciation and life prognosis in Parkinson's disease (PD).

Method: A cohort of 651 (261 male and 380 female) PD patients was retrospectively followed for mean observation time of 1,173 days. Emaciation was defined as BMI (body mass index) <18.5 at study enrollment. The primary outcome was a survival time from the study enrollment to death. We conducted survival time analysis between two groups according to clinical features (log-rank test), and then, we estimated the association of emaciation with life prognosis by Cox regression models. Results: 79 (39 male and 41 female) patients died during the observation and the crude death rate was 38 per 1,000 person-years. The BMI was lower in female than in male (22.0[3.4] vs 20.6[3.7], mean [SD],  $p < 0.001$ ). The clinical factors related with poor life prognosis were H&Y stage of 4-5, dementia, psychosis, and BMI <18.5 in both male and female (log-rank test,  $p < 0.0001$ ). Hazard ratio (HR) of BMI <18.5 was 2.8 [95% confidence interval; 1.28-5.99] ( $p < 0.0001$ ) in male (adjusted for age, disease duration, H-Y stages, and dementia). BMI <18.5 in female was marginally but not significantly associated with poor life prognosis (HR 1.9 [0.96-3.83],  $p = 0.067$ ).

Conclusions: These results indicate the sex difference in the impact of emaciation on life prognosis in PD. In male PD patients, BMI <18.5 can predict poor life prognosis.

P-161-3

## 山形県パーキンソン病患者の疫学的特徴について～13年前との比較～

山形大学医学部附属病院 第三内科  
○丹治治子, 鈴木佑弥, 岡田弘明, 猪狩龍佑, 山口佳剛, 佐藤裕康, 高橋賛美, 小山信吾, 荒若繁樹, 和田 学, 川並 透, 加藤丈夫

背景: 10年前と比較してパーキンソン病 (PD) の診断、治療は共に大きく進歩した。PD患者の特徴もその影響により変化していることが予想される。

目的: 山形県内のPD患者の疫学的特徴について、2000年と2013年で比較を行った。方法: 山形県に在住するPD患者を対象として、2000年及び2013年に、山形県内の全医療機関を通して症例登録を行い、同意の得られた患者より、疫学的特徴、罹病期間、疾患重症度、治療内容について調査を行った。

結果: 2000年と2013年に同意を得られたPD患者数はそれぞれ963人、975人であった。患者年齢は2013年の方が有意に高齢であり (72.0±9.0歳 vs. 73.9±9.0歳,  $p < 0.001$ )。罹病期間も有意に長かった (5.0±4.6年 vs. 8.4±6.5年,  $p < 0.001$ )。L-dopa製剤 (81.1% vs. 93.2%)、ドパミン agonist (46.0% vs. 57.3%)、MAO-B阻害薬 (4.1% vs. 17.9%) は2013年の方が有意に多い頻度で使用されていた (すべて  $p < 0.001$ )。PDの進行速度は2000年と比べて2013年で有意に低下していた (Hoehn & Yahr stage 0.8/年 vs. 0.5/年,  $p < 0.001$ )。男女比は2000年、2013年共に女性患者が多かった (女性 61% vs. 59%,  $p = 0.39$ )。疾患重症度については有意差を認めなかった。

結論: 13年前と比較して、PD患者は高齢化、罹病期間は延長し、疾患の進行速度は低下していた。13年間における診断、治療の進歩がこの変化に影響している可能性がある。

P-161-4

## パーキンソン病の自然史

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

○小林愛美, 波田野琢, 中島明日香, 城 崇之, 奥住文美, 下 泰司, 服部信孝

【目的】パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の自然史に関してはこれまでに、発症年齢、認知症、転倒などと予後が関連していることが知られている。しかしながら診断から死亡までの全経過を解析した報告は散見されるのみである。今回、我々は当院で死亡したPD患者の経過に関して検討した。【方法】当院にて2009年2月から2014年9月までの間にPDと診断された35症例の経過を、診療記録をもとに後ろ向きに調査を行った。診断基準は無動に加えて、固縮、姿勢反射障害、振戦のうち一つ以上の症状をみとめ、進行性の経過で抗PD薬に有効性を認める症例とした。パーキンソンニズムの原因となり得る既往を持つ症例、神経放射線検査でパーキンソン症候群を疑わせるような症例は除外した。【結果】発症時の平均年齢は67.6歳、平均死亡年齢は78.9歳、平均経過年数は11.3年であった。死亡原因は誤嚥性肺炎が51%と最も多かった。発症と経過年数は負の相関 ( $r > 0.7$ ) があるが、平均死亡年齢はPDの発症が60歳未満、60から69歳、70歳以上と比較すると60歳未満で発症した症例は早期に死亡する傾向であった。認知症は74.2%の症例に認め、平均認知症発症年数は8.7年、認知症発症から死亡までは2.4年であった。PD発症年齢と認知症までの経過年数は負の相関 ( $r > 0.7$ ) を示し、70歳未満で認知症を発症した症例は平均余命12年であったが70歳以上で発症した場合は平均4.4年であった ( $p < 0.0001$ )。胃瘻を作成した5症例は作成から死亡まで平均94.8日であった。発症年齢と経過年数は負の相関があり、認知症は経過に大きな影響を与えることが示唆された。胃瘻を増設する状態になると予後が悪い可能性が示唆された。【結論】PDの自然史を明らかにすることは、経過を踏まえて治療の選択を判断する際に役立つ事が期待できる。

P-161-5

## 家族性パーキンソン病11家系における原因遺伝子の検索

<sup>1</sup>山梨大学神経内科, <sup>2</sup>東京大学神経内科, <sup>3</sup>東京大学新領域創成科学研究科  
○一瀬佑太<sup>1</sup>, 田中真生<sup>2</sup>, 三井 純<sup>2</sup>, 山城巨史<sup>1</sup>, 新藤和雅<sup>1</sup>, 石浦浩之<sup>2</sup>, 後藤 順<sup>2</sup>, 吉村 淳<sup>3</sup>, 土井晃一郎<sup>3</sup>, 森下真一<sup>3</sup>, 瀧山嘉久<sup>1</sup>, 辻 省次<sup>2</sup>

【目的】パーキンソン病 (PD) は約10%に家族内発症を認め、これまでにPARK1-20の遺伝子座と、疾患感受性遺伝子としてGBAが同定されている。今回、家族性PD 11家系につき、原因遺伝子の検索を行った。【方法】対象は40歳以降に発症した家族性PDの11家系。全例にサンガー法でGBAを解析し、11名の発端者にexome解析を施行。PD関連の既知の遺伝子につきexomeデータを用いたCNV検出アルゴリズム (Conifer) による解析を施行し、1名に見出されたGBAの部分欠失変異について、親族8名を対象にPCR法で変異の有無を確認した。【結果】GBA遺伝子のスクリーニングから2家系にヘテロ接合変異 (p.L444P, p.G430V) を確認した。Exome解析ではその他の既知の病変遺伝子変異は検出されなかった。CNV解析では1家系にGBAのexon 3から、隣接する偽遺伝子であるGBPIのexon 2にわたる約22 kbpのヘテロ接合性の欠失変異を認め、家系中発症者2名、非発症者3名に変異を確認した。【結論】家族性PD症例の解析から、12家系中2家系にGBAの点変異を認め、1家系に欠失変異を認めた。p.G430Vは新規であるが、コントロールに存在せず保存されたアミノ酸置換であることから、病原性と考えられた。新規欠失変異は2名の家系内発症者に共有されていたが、非発症キャリアも存在し、浸透率は低いと考えられた。GBAは孤発性PDにおける疾患感受性遺伝子であり、本邦のPD患者の9.4%がヘテロ接合変異を有するとされるが、本邦では対象家系中27.2%にGBA変異を認め、家族性PD例ではさらに高頻度にGBA変異を有する可能性が示唆された。GBA変異例の浸透率は低く、浸透率を規定する因子を明らかにすることは重要と考えられた。

P-162-1

## パーキンソン病患者の錯視図形注視時の視点追跡検査

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター 神経内科, <sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター パーキンソン病運動障害疾患センター  
 ○塚本 忠<sup>1,2</sup>, 小林 惠<sup>1,2</sup>, 西野 希<sup>1,2</sup>, 村田美穂<sup>1,2</sup>

【目的】我々は昨年の本大会で、健常人が見れば錯視が出現する図形を見てもパーキンソン病(PD)患者では錯視が出現しないことが多いことを発表した。この説明のための仮説として「パーキンソン病患者は細部だけを凝視するため周辺・全体を見られず、故に錯視が出現しない」と考えた。この仮説を検証するためにPDの視点追跡検査を行った。

【方法】対象はPD患者6人(男4, 女2), 健常対照(NC)4人(男1, 女3)。PD群は男女比4:2, 平均年齢64.3歳, 平均罹病期間7.2年, 平均Hoen&Yahr度2度, 平均MMSE29.8/30。幻覚がある症例は1例, NC群は男女比は1:3, 平均年齢55.8歳。前大会で報告した, PDとNCで錯視の出現率に差が出たHerrman格子錯視, Kanizsa三角形錯視, 色彩拡散錯視の図形を同じ条件下でノートパソコンのモニターで10秒間ずつ注視させ, 非侵襲的視点追跡装置EyeTracker(R)によって視点追跡を行った。

【結果】錯視の出現は, NC群ではHermannで1名のみ錯視が出ず, 同一人がKanizsaでも錯視がでなかったが, 他の症例・試行ではすべて錯視が出現した。PD群ではHerrmanでは3名(50%)に錯視が出ず, Kanizsaの変形図では3名(50%)に錯視を生じず, 色彩拡散図では5名(83%)に錯視が出現しなかった。

【結論】健常人で出現する錯視現象が, PDでは出にくいものがある(前回結果を再確認)。PDではコントロールと比べて, 時間あたりに視点を変える数が少なく(Herrman錯視で10秒間の視点変更数でPD群24.3回, NC群17.2回)1点に長時間留まる傾向(同様の施行で1視点あたり継続時間はPD群で平均0.610秒, NC群で平均0.351秒)がある。

P-162-2

## 自覚的な身体の揺れを訴え、早期からQOLの障害を示したパーキンソン病2例の検討

三重大学病院 神経内科  
 ○谷口 彰, 石川英洋, 島田拓弥, 伊井裕一郎, 田村麻子, 朝日 理, 富本秀和

【目的】立位あるいは座位で自覚する揺れを主症状とし、早期からQOLの障害を示したパーキンソン病2例を経験したので報告する。【方法】症例1.74歳女性。68歳頃から座位で消失する立位時の横揺れを自覚していた。徐々に悪化するため71歳時に神経内科を受診し、右下肢の安静時振戦を含むパーキンソン病を認めた。レボドパを含む抗PD薬は奏効せず、1Hz程度で左右への体幹の振戦が他覚的にみられるようになった。歩行には歩行器を必要としたが、自覚的な揺れは歩行によって軽快した。【結果】2例とも発症早期から立位あるいは座位での自覚的な揺れの訴えが強く、これによりQOLの障害を認めた。各種検査結果はPDを示唆し、抗PD薬を投与しているが、揺れの自覚には奏効していない。【結論】PDの4大症状には振戦が含まれるが、体幹の振戦は少ない。一方、他覚的には認めない振戦はinternal tremorとして知られ、約4割に認めたとの報告がある。近年、PDにおける非運動症状として精神症状、自律神経症状、感覚障害などが知られているが、「自覚的な揺れ」の検討は少ない。自覚的な揺れが、自律神経障害によるorthostatic intoleranceか、振戦を反映するinternal tremorなのかは不明であるが、PDにおける非運動症状の初期症状のひとつとして出現する可能性もあり、注意して経過観察する必要があると考えられた。

P-162-3

## 特発性首下がり症候群の臨床的検討

<sup>1</sup>みわ内科クリニック, <sup>2</sup>順天堂大学医学部附属馬場病院脳神経内科, <sup>3</sup>田中医院  
 ○三輪隆子<sup>1</sup>, 町田 裕<sup>2</sup>, 田中秀明<sup>3</sup>, 三輪英人<sup>2</sup>

【目的】首下がりdropped headまたはdisproportionate anteccollisは、顕著な頸部前屈を特徴とする臨床徴候であり、その病態は明らかにされていない。多系統萎縮症(MSA)やパーキンソン病(PD)の患者で認められることが多く、後者では薬物療法と関連して出現する場合もある。今回、われわれは明らかな基礎疾患を有しない特発性首下がり症候群の臨床像を検討する。

【方法】基礎疾患のない首下がりを主訴として来院した患者を対象として、臨床症状、経過、薬物療法の検討を行った。血液検査、頭部および頸椎MRI、筋電図検査、一部の患者ではドパミントラポーターシステム(DAT)等を実施した。

【結果】特発性首下がり症候群は7例(男性2例, 女性5例)で認められ、いずれも高齢者(平均年齢76.7歳)であった。首下がり以外に有意な神経学的異常所見は認められなかった。誘因が疑われる薬物歴はなかった。いずれの例においても明らかな頸部筋群の筋力低下はなく、後頸部から側頸部筋(特に肩甲挙筋)の顕著な筋緊張亢進が目立った。頭部を随意的に挙上することは困難であったが、臥床により頸部の進展は可能であった。首下がりは立位で顕著に悪化した。これらの特徴は、既知のdisproportionate anteccollisの特徴と合致していた。血液検査で筋炎を疑うデータは得られなかった。頭部および頸椎MRIでも病状を説明できる病変はなく、DATは2例で施行され異常はなかった。2例でボツツクス毒素が側頸部筋に施注されたが改善は得られなかった(肩甲挙筋の緊張は低下したものの周囲筋の緊張亢進が出現)。試行錯誤的薬物療法が行われたが効果は得られなかった。

【結論】特発性首下がり症候群の臨床的特徴は、PDやMSAで観察されるものと差異がなかった。本症の存在は、さまざまな原因で生じ得る「首下がり」という徴候を理解することの困難を示している。

P-162-4

## 幻覚を伴うパーキンソン病患者のLevodopa薬物動態

愛媛大学病院 薬物療法・神経内科  
 ○西川典子, 久保 円, 菅能麻梨子, 安藤利奈, 岩城寛尚, 矢部勇人, 永井将弘, 野元正弘

【目的】

パーキンソン病患者において幻覚の出現は治療を阻害する重要な因子である。いったん幻覚が出現したときにはLevodopa以外の薬剤の減量、中止を試みて、その後Levodopaを減量する。一般にLevodopaの薬物濃度が高いと幻覚が出ると考えられている。幻覚を伴うパーキンソン病患者のLevodopa薬物動態を測定しその特徴を検討する。

【方法】

2009年4月から2014年10月までに、Parkinson disease, Parkinson disease with dementia, Dementia with Lewy bodyの患者で幻覚妄想状態となり入院治療を必要とした患者を対象として、その患者背景と内服薬、薬物動態のパラメータ、認知機能について後方視的に検討した。

【結果】

幻覚妄想で入院し薬物動態を検討し得たのは16名であった。患者の年齢は63.2±15.7歳, 罹病期間12.4±6.2年であった。内服薬は、LED623±349.1mgであった。薬物動態のパラメータはCmax 5.9±2.1 μM, Tmax60±35.9min, AUC 10.5±4.3であった。PD患者としての平均薬物動態と近似した結果が得られた。

【結論】

幻覚を認めるPD患者のLevodopa薬物動態はL-dopa治療量が多いわけでも、血中濃度が高いわけでもない。Levodopa薬物動態は幻覚の出現には影響がない。

P-162-5

## 神経疾患におけるしもやけ(凍瘡)の頻度調査

<sup>1</sup>千葉大学医学研究院神経内科学, <sup>2</sup>千葉大学総合医科学講座  
 ○荒木信之<sup>1</sup>, 朝比奈正人<sup>2</sup>, 山中義崇<sup>1</sup>, 劉 韋水<sup>1</sup>, Anupama Poudel<sup>1</sup>, 桑原 聡<sup>1</sup>

【目的】自律神経障害をしばしば伴う神経疾患では末梢皮膚循環障害が関与するしもやけ(凍瘡)の頻度は高い可能性がある。神経疾患における凍瘡の頻度を調査した。【方法】当院外来初診患者および入院患者を対象に自律神経症候について問診票を用いて調査した。【結果】524例(年齢58±17歳, 男女比252:272)からアンケートを回収した。そのうち診断が確定している患者は372例であった。発病後に凍瘡が初発した症例数はパーキンソン病28例中(66±7.9歳, 男女比13:15)3例(10.7%), 多系統萎縮症6例中(61±9.3歳, 男女比2:4)0例(0%), アルツハイマー型認知症などの認知症性疾患17例中(75±8.1歳, 男女比6:11)0例(0%), 運動ニューロン疾患11例中(63±18歳, 男女比3:4)0例(0%)。前述以外の神経変性疾患11例中(70±11歳, 男女比6:5)3例(27.3%), 末梢神経障害69例中(57±16歳, 男女比34:35)1例(1.5%), 脳血管障害13例中(67±13歳, 男女比9:4)0例(0%), 多発性硬化症・視神経脊髄炎20例中(43±14歳, 男女比4:16)1例(5.0%), 重症筋無力症18例中(60±12歳, 男女比7:11)0例(0%), 機能的疾患・心因性97例中(53±20歳, 男女比46:51)2例(2.1%), その他の神経疾患72例中(58±18歳, 男女比36:36)1例(1.4%), 非神経疾患14例中(59±18歳, 男女比7:7)1例(7.1%)であった。【結論】中年での凍瘡の初発は希とされるが、今回の調査では神経疾患発病後に凍瘡が初発する例が希ではなかった。また、凍瘡のリスクは疾患により異なる可能性がある。

P-163-1

## パーキンソン病治療における非変角系ドパミン agonist と抗コリン薬の比較

<sup>1</sup>頌心会病院 神経内科, <sup>2</sup>北海道大学 神経内科  
 ○北川まゆみ<sup>1</sup>, 矢部一郎<sup>2</sup>, 加納崇裕<sup>2</sup>, 佐々木秀直<sup>2</sup>

【目的】運動合併症を生じやすい若年発症型のパーキンソン病(PD)患者に対しては、ドパミン agonist (DA) で治療を開始することが推奨されているが、非変角DAは突発性睡眠が生じやすく、「自動車運転に対する警告」が出されている。抗コリン薬は高次機能障害を呈しやすいが「自動車運転に対する警告」は出されていないため、DAと抗コリン薬の有効性と副作用を比較した。【方法】非変角系DAを服用しMMSEが25点以上のPD患者で、眠気が強いもしくは車の運転を希望する11名を対象とした。DAをtrihexphenidyl (THP) 6mg/dayに置き換え、変更前、変更後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月時点での運動症状(Unified Parkinson's Disease Rating scale), 高次機能(MMSE, FAB), 眠気(ESS)を評価した。【結果】THPに変更できたのは6名で、変更したDAのlevodopa equivalent daily dose (LEDD)は平均204 mg (100-350 mg)であった。変更後、高次機能と運動症状に大きな変化はなく、変更前に眠気が強かった2名は眠気が著明に改善した。変更できなかった患者は5名で、変更後1ヶ月以内にスズムズ足症候群(RLS) (3名, 全例pramipexole), 抑うつ(1名, pramipexole), 幻視(1名, ropinirole)が生じ、内服薬を戻すことで速やかに回復した。【結論】近年PD治療中のDA withdrawal syndromeが注目されている。D3受容体に親和性が高いpramipexoleは抑うつやRLSに有効であるが、衝動制御障害も生じやすい。2011年のガイドラインでは抗コリン薬に対する指針は導き出せていないが、非変角系DAの副作用が強く、認知症がない比較的若い患者に対しては、高次機能障害に留意しながらTHPを用いることも一考の余地があると思われる。

P-163-2

## パーキンソン病入院患者の医療事故、ヒヤリ・ハット事例に関する検討

埼玉医科大学 神経内科

○古谷友嗣, 高橋一司, 三宅晃史, 木村俊紀, 伊藤康明, 佐々木貴浩, 荒木信夫, 山元敏正

【目的】パーキンソン病 (PD) 入院患者の医療事故、ヒヤリ・ハット事例の特徴を明らかにし、対処法を検討する。【方法】解析対象は、日本医療機能評価機構の医療事故情報収集等事業の公開事例データベースに登録された事例のうち、PDの病名記載のある事例。各事例の登録内容をすべてダウンロードし、その詳細を検討した。【結果】事例データベース (2010年1月~2014年11月) に登録された事例 (39379件) のうち、PDに関連したものは131事例、すべてヒヤリ・ハット事例であった。当事者職種は看護師:113件 (86.3%)、薬剤師:12件、その他:6件であった。概要は薬剤に関する事例:119件 (90.8%) で、療養上の世話 (転倒等):7例、その他:5例であった。抗PD薬に関する事例の詳細は、内服時刻のずれ:40例、与薬忘れ・飲み忘れ:30例、分包に関する事例:12例であり、主たる要因は確認不足であった。食後以外の時間帯の抗PD薬の分服処方に関する事例は21例で、時間帯別では、起床時:6例、就寝前:2例、それ以外の食事と関連の無い時刻:13例であった。抗PD薬の種類別では、L-dopa製剤:50例、ドパミン作動薬:12例、セレギリン:8例、エンタカボン・アマタジン・抗コリン薬:各4例であった。また抗PD薬として新規の剤形である貼付剤の張り替え忘れが2例あった。抗PD薬以外の事例は21例で、内服量の間違い:10例、与薬忘れ:5例で、そのうち抗精神薬・眠剤が7例で禁忌事例が2例あった。【結論】L-dopa製剤の複数回に及ぶ分服はPD治療の特徴であるが、PD入院患者の治療薬が多く錠数かつ多量で処方され、内服時刻のずれ・与薬忘れが生じている実態が明らかとなった。患者宅でも同様の状況が生じている可能性が推測され、PD患者の内服adherenceの向上への取り組みが必要と考えられた。

P-163-3

## パーキンソン病での体幹寝返りと四肢運動におけるL-dopa反応性の差異

1聖隷浜松病院 神経内科, 2聖隷浜松病院 リハビリテーション部

○山本大介<sup>1</sup>, 内山 剛<sup>1</sup>, 仲山知宏<sup>2</sup>, 高嶋浩嗣<sup>1</sup>, 杉山崇史<sup>1</sup>, 佐藤慶史郎<sup>1</sup>, 清水貴子<sup>1</sup>, 渥美哲至<sup>1</sup>, 大橋寿彦<sup>1</sup>

【目的】運動制御は内側系と外側系に大別され、パーキンソン病 (PD) では外側皮質脊髓路に関わる四肢運動症状を来し、進行期に網様体脊髄路など内側運動制御障害による脊髄内の歩行リズム・パターン生成器 (CPG) に関わる体幹症状を来すと推測されている。我々は脊髄CPG制御に関わる上肢先行の寝返りを用いて、PDの体幹機能の左右差を評価した (同学会で当院内山ら報告)。さらに段階的L-dopa challenge test (LCT) を行い、四肢運動と上肢先行寝返りの差異に着目した。【方法】Yahr 分類3度以下の左右差を示すPD 30例 (平均年齢:69±8.3歳、罹病期間:4.3±3.0年、L-dopa服用:270±200mg/日) を対象に、肩甲骨下縁触覚を指標に、膝を抑制した上肢先行の寝返りを評価した。四肢運動はUPDRS part IIIの筋強剛・無動を評価し、段階的LCT (Levodopaを持続静注し1時間毎に20mg/hr、40mg/hr、80mg/hrと増量) での寝返りと四肢運動のL-dopa反応性を比較した。【結果】全例中10例において、段階的LCTによりUPDRSは容量依存的に改善し四肢運動はL-dopa反応性であったにも関わらず、上肢先行寝返りの改善を認めず、体幹寝返りはL-dopa抵抗性を呈した。寝返りおよび四つ這い動作ともに四肢優位側とは対側に困難が目立ち、四肢と体幹の左右差が不一致であった6例では、LCTでも優位側の不一致に変化は認めなかった。【結論】上肢先行寝返りはL-dopa反応性の外側運動制御系のみでは説明困難で、発症早期のPDにおいても内側運動制御系の障害を反映し得る体幹機能の評価法として有用な可能性がある。

P-163-4

## パーキンソン病における高次脳機能と運動能力の検討

1三重大学神経内科, 2三重大学看護学

○加藤奈津子<sup>1</sup>, 田村麻子<sup>1</sup>, 富本秀和<sup>1</sup>, 成田有吾<sup>1,2</sup>

【目的】パーキンソン病 (PD) では、運動障害、認知機能障害、感情障害、視知覚障害などを生じ、これら症状や薬物の影響から運動能力に支障をきたし交通事故の危険性を高めると指摘されているが、個々のPD患者が運転に適しているかを臨床現場で判断するための評価尺度は見出されていない。本研究では、臨床現場での診察および検査所見と運動能力の関係について明らかにすることを目的とした。

【方法】PD患者10例 (年齢48-90歳、罹病期間0.75-12年) と、健常対照者としてその配偶者4例 (年齢43-78歳) に対し、PD患者の運動機能を、Hoehn-Yahr重症度分類、UPDRSで、高次脳機能をMMSE、Benton視覚記憶検査 (BVRT)、TMT-A & TMT-Bで、運動能力をCRT運動適性検査器、シミュレーション運転装置で評価した。

【結果】PD患者と健常者の年齢に差はなく (p=0.57)、PD患者のOn時のYahr 1-2、UPDRS 7-42 (中央値15.5)、健常者では運動機能に異常を認めなかった。PD、健常者それぞれ、MMSE 25-30点 (中央値29点)、28~30点 (中央値30点) で差がなかった。BVRTではそれぞれ正解数7-10 (中央値8)、8-10 (中央値10)、誤謬数0-6 (中央値3)、0-2 (中央値0) で誤謬数において有意差がみられた (BVRT正解数: p=0.076、誤謬数: p=0.034)。健常者は全例、運動能力に問題はなかったが、PD 9例中2例で運動能力は安全とは言えず、BVRTで成績が低い傾向があった。TMT-A、TMT-BではPDと健常者に差はなかった (TMT-A: p=0.087、TMT-B: p=0.142)。

【結論】健常者に比べPD、特に運転に問題がある症例でBVRTの成績が低い傾向がみられたものの、症例数が少なく、今後症例を蓄積していく必要がある。

P-163-5

## パーキンソン病症例の自動車運転についての調査

愛媛大学病院 薬物療法・神経内科

○安藤利奈, 山崎知恵子, 岩城寛尚, 矢部勇人, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘

【目的】私たちはパーキンソン病 (PD) 患者の自動車運転をdriving simulatorで検討し、PD症状の悪化は単純ブレーキ操作の遅延は招かないが、ハンドル誤操作を有意に増加させると報告した。また、PDの運動障害に認知機能障害が加わることで更に自動車運転による事故のリスクが高まる事が予想されるため、今回自動車運転の状況と認知機能について、詳細な聞き取りによる調査を行った。

【方法】当科を受診するPD患者に対して、来院順にPD患者および家族に対して同意を得て、アンケート用紙による調査を行った。アンケートの聞き取りは専任の看護師を配置した。

【結果および考察】2014年8月以降に当科を受診したPD患者で自動車運転経験のある患者を対象とした。今回はアンケート調査の終了した患者についてまとめを行った。患者の自動車運転に対して、家人はPD発症前と運転技術に変化があったと評価している。また、運転中止を勧められたことがあるにも関わらず自動車運転を継続している症例も散見された。PD発症後に事故を起こしたことのある症例において、起こしていない症例と認知機能評価を比較したが、有意差を認めなかった。現在運転している例に対して運転の中止の意思を問う設問では大半が全く考えていないと回答していたが、このうち半数では運転の頻度を減らしていた。

【結論】PD患者に対して自動車運転の調査を行った。PD患者の運転技術は、病初期より低下しており、治療介入により変化する可能性が示唆された。今後調査を継続し、運転に対して中止すべきタイミングや対策のアドバイスができる情報が得られるよう、運動症状、認知機能評価、運転の量、家人の評価、事故歴の有無等を解析する。

P-164-1

## 当院におけるパーキンソン病患者の外来診療とその動向に関する検討

1近江八幡市立総合医療センター 神経内科, 2京都府立医科大学 神経内科, 3京都府立医科大学 付属北部医療センター 神経内科

○松尾宏俊<sup>1</sup>, 森井美貴子<sup>1,2</sup>, 小泉 崇<sup>1,2</sup>, 五影昌弘<sup>1,2</sup>, 田中章浩<sup>1,2</sup>, 小泉英貴<sup>1,2</sup>, 藤井ちひろ<sup>1,2</sup>, 田原美喜<sup>1</sup>, 孫 明子<sup>1</sup>, 宮田清典<sup>1</sup>, 中川正法<sup>2,3</sup>, 水野敏樹<sup>2</sup>

【目的】当科外来におけるパーキンソン病患者の診療の全体像を把握し、現状の評価と課題を検討する。【対象・方法】2013年1月から12月までの1年間にパーキンソン病で当科外来に定期通院をした患者のうち、後で他疾患と判明した者を除いた連続89例 (男性 52例、女性 37例、2013年12月末時点での平均年齢 74.1歳) を対象として、外来診療の状況を後ろ向きに解析した。【結果】患者の年齢分布、発症年代としては、いずれも70歳代が最も多く、全体の約4割を占めた。罹病期間は、3-5年が16例 (18.0%) と多かったが、10年以上も9例 (11.2%) だった。初発症状は、振戦、歩行障害、動作緩慢の順に多かった。Hoehn-Yahr分類としては、Ⅲ度が36例 (40.4%) で最も多かった。最初に導入された抗パーキンソン病薬は、L-dopa配合剤が57例 (64.0%)、pramipexoleが7例 (7.8%) で、当院での導入開始が71例 (79.8%) だった。2013年の最終受診時点でL-dopa配合剤が投与されていたのは80例 (89.9%) で、その投与量としては、300mg/日が23例 (28.8%) で最も多かった。また、1年を通じて投薬内容が変わらなかったのは、20例 (22.5%) だった。次年度も当科への通院を継続したのは、69例 (77.5%) だった。【考察・結論】1年間という限られた期間内でのパーキンソン病の外来診療の概略を明らかに出来た。この間でも症状の進行がよく見られ、投薬の追加や変更が必要な症例が多かった。L-dopa配合剤を主体とした治療により、概ね良好に管理されていたが、wearing-off、on-off、dyskinesia及び幻覚などの出現例、パーキンソン病自体が進行し、更に他疾患を合併したような重症例などへの対策が課題と考えられた。

P-164-2

## 進行期パーキンソン病患者における精神症状に影響を与える要因の検討

1独立行政法人国立病院機構熊本南病院神経難病センター 神経内科, 2熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野, 3熊本市立熊本市民病院 神経内科

○中原圭一<sup>1,2</sup>, 栗崎玲一<sup>1</sup>, 阪本徹郎<sup>1,3</sup>, 山下哲司<sup>1</sup>, 植川和利<sup>1</sup>, 安東由喜雄<sup>2</sup>

【背景】進行期パーキンソン病 (PD) 患者において、精神症状の出現は臨床上的重要な問題の一つである。

【目的】進行期PD患者における精神症状出現と関連する因子を明らかにすること。

【方法】2013年4月1日から11月30日までの間に当院で外来もしくは入院加療されたHoehn and Yahr (HY) scaleでstage 3以上の進行期PD患者99名を対象に横断的検討を行った。神経内科専門医により問診や診察を行い、各精神症状の有無について判定した。精神症状と各臨床パラメータとの関連性について統計学的検討を行った。

【結果】脳深部刺激療法を行った5名、データ欠損の2名を除いた92名を解析対象とした。解析対象者は男性 34名、女性 58名で平均年齢 72.7±10.9歳、罹病期間 9.8±6.3年、HY stage平均3.9±0.8 (stage 3: 46名, stage 4: 25名, stage 5: 21名) であった。精神症状は36名 (39.1%) に見られ、単変量ロジスティック回帰分析で精神症状はPD罹病期間、L-dopa投与量、total levodopa equivalent daily dosages (LED)、HY stage、尿失禁、ジスキネジアとの有意な関連を認めた。さらにPD罹病期間、total LED、HY stage、尿失禁、ジスキネジアを説明変数とする多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、精神症状は尿失禁、PD罹病期間と相関していた。尿失禁のオッズ比は6.9050 (95%CI 1.9558-27.8521, p=0.002)、PD罹病期間の単位オッズ比 (年) は1.1012 (95%CI 1.0030-1.2231, p=0.043) であった。

【結論】我々の検討では、進行期PD患者における精神症状の出現は、従来知られていた罹病期間以外に尿失禁とも強い相関を示していた。

P-164-3

進行期パーキンソン病患者における治療内容の推移の検討

<sup>1</sup>国立病院機構熊本南病院 神経内科, <sup>2</sup>熊本市立熊本市市民病院 神経内科, <sup>3</sup>熊本大学 神経内科  
 ○阪本徹郎<sup>1,2</sup>, 米持康寛<sup>1,3</sup>, 中原圭一<sup>1</sup>, 栗崎玲一<sup>1</sup>, 山下哲司<sup>1</sup>, 山下太郎<sup>1,3</sup>, 植川和利<sup>1</sup>

**【目的】**我々は昨年の本学会にて、進行期パーキンソン病(PD)患者における患者背景別の治療内容の傾向について検討し報告したが、今回は薬剤治療内容の経時的推移について検討した。  
**【方法】**当院通院または入院中のPD患者で、2011年6月1日~2012年5月30日の1年間に特定疾患受給者証を更新・新規申請したPD患者101名を対象に、組入れ時とその2年後の抗PD薬の使用状況とその推移について特定疾患臨床個人調査票をもとに後方視的に検討を行った。治療薬の種類については調査票の区分に従って分類したが、区分がないその他の薬剤については個別の薬剤ごとに統計した。  
**【結果】**当初のPD患者101名のうち、2年後の追跡可能例は69名であった。内訳は男性25名、女性44名、平均年齢70.8 ± 11.9歳、Hoehn & Yahr 重症度(HY)はstage 3: 33名、4: 25名、5: 11名であったが、2年後の更新時にはHY stage 3: 28名、4: 20名、5: 21名であり、2年間で1段階改善が5名、1段階悪化が16名、2段階悪化が2名、不変が46名、平均0.22 ± 0.62段階の増悪であった。抗PD薬の使用頻度は組み入れ時L-DOPA製剤69名(100.0%)から2年後69名(100.0%)、ドパミン受容体作動薬53名(76.8%)から55名(79.7%)、塩酸アマタンジン23名(33.3%)から2年後19名(27.5%)、抗コリン薬7名(10.1%)から2年後10名(14.5%)、塩酸セレギリン27名(39.1%)から26名(37.7%)、ドロキシドパ11名(15.9%)から12名(17.4%)、エンタカボン28名(40.6%)から34名(49.3%)、ゾニサミド8名(11.6%)から12名(17.4%)であった。  
**【結論】**進行期のPDでの追加治療選択肢としてはエンタカボン、ゾニサミドを選択する傾向を認め、治療に伴い重症度評価が改善する例も認められた。抗PD薬変更による進行期PD患者の運動機能改善の可能性は常に考慮されるべきであるものと考えられた。病期、年齢、治療状況・効果の実績を今後の治療に生かすために、迅速なデータ収集手段を常に検討し続けることが必要と考えられた。

P-164-4

訪問診療におけるパーキンソン病患者の治療の実態

<sup>1</sup>公立学校共済組合 関東中央病院 神経内科, <sup>2</sup>岡本メモリクリニック  
 ○吾妻玲玖<sup>1,2</sup>, 服部 亮<sup>2</sup>, 平田浩聖<sup>1</sup>, 佐々木美幸<sup>1</sup>, 北園久雄<sup>1</sup>, 高橋 真<sup>1</sup>, 稲葉 彰<sup>1</sup>, 織茂智之<sup>1</sup>

**【目的】**近年、PEGなどの医療機器の普及や様々な種類の抗パーキンソン病(PD)薬の開発により、進行期においても在宅で生活できる患者が増加している。訪問診療において、神経内科医以外の医師もPD患者を診る機会が増えているが、薬剤調整に難渋することが多い。そこで神経内科医が実際に訪問診療をしているPD患者の治療の実態を把握するため、在宅で治療を行っている進行期のPD患者の臨床情報や治療内容を調査した。  
**【方法】**対象はPDと診断され、神経内科医により訪問診療をうけている55例(男性18例、女性37例、平均年齢82.2 ± 7.1歳、平均罹病期間130 ± 61ヶ月)、発症年齢、発症から訪問診療開始までの期間、訪問診療開始時ならびに現在のHoehn and Yahr(H-Y)重症度分類、L-dopa換算量(LED)、ドパミンアゴニスト(DA)の種類を調査し検討した。  
**【結果】**1)PD患者における訪問診療は発症後112 ± 62ヶ月で開始され、発症時のH-Y stageは4.0 ± 0.6度、訪問期間は18 ± 15ヶ月、現在のH-Y stageは4.2 ± 0.7度であった。2)PD患者において初診時のLEDは644 ± 222mg、DAは、ロビニロール8例(内徐放製剤3例)、プラミベキソール22例(内徐放製剤13例)、ロチゴチン7例であり、現在のLEDは845 ± 313mg、DAはロビニロール7例(内徐放製剤7例)、プラミベキソール9例(内徐放製剤6例)、ロチゴチン27例であった。  
**【結論】**進行期のPD患者では、L-dopaならびにDAを症状により適宜調整を行っており、またL-dopaが1000mg以上必要な症例もあり、症状に応じての増量が必要と考えられた。また訪問診療における進行期のPD患者は徐放製剤ならびに貼付剤を使用する頻度が高く、これらの薬剤の使用によりADLならびにQOLを高めることができると考えた。

P-164-5

身体合併症で入院したレビー小体病患者の治療

柏戸病院 神経内科  
 ○柏戸孝一<sup>1</sup>, 増田冨子

**【目的】**神経内科外来においてパーキンソン病やレビー小体型認知症の患者を診療していると、肺炎や脱水症などの身体合併症のため入院を余儀なくされるケースが存在する。肺炎や脱水症は通常治療で速やかに改善するがその後パーキンソン症状の治療に手間取り入院が長引くことがある。  
**【対象】**2013年4月から2014年3月までに当院神経内科病棟に身体合併症の治療のため入院したパーキンソン病またはレビー小体型認知症患者25名を対象とした。  
**【検討項目】**年齢、性別、レビー小体病罹病期間、パーキンソン症状程度、認知症の有無、入院の原因となった身体合併症、薬物投与量、投与期間、併用薬の有無、身体合併症の治療期間、全入院期間を検討した。  
**【結果】**男性11名、女性14名、年齢は62歳から89歳まで、平均78.4歳。入院の原因となった身体合併症は肺炎が13名、脱水症が5名、急性胃腸炎が2名、尿路感染症が2名、食欲不振が2名、原因不明が1名であった。  
**【結論】**身体合併症で入院したレビー小体病患者の入院期間が延長する理由には嚥下障害や起立性低血圧、パーキンソン症状の増悪によるものが認められた。早期から経管栄養を行い十分な経腸栄養と薬物投与を行うことで予後を改善する可能性があると考えられる。

P-164-6

早期パーキンソン病患者における体重減少の関連因子についての検討

東京慈恵会医科大学附属第三病院 神経内科  
 ○梅原 淳, 松野博優, 岡 尚省

**【目的】**早期パーキンソン病患者における体重減少の関連因子について検討した。  
**【方法】**71名の早期未治療パーキンソン病患者を対象に、身長・体重を評価しBMI(kg/m<sup>2</sup>)値を計算した。関連因子として、年齢(歳)・性別・罹病期間(年)・運動症状の重症度(UPDRS part III)・臨床病型(無動固縮型/振戦優位型・中間型)・HbA1c(%)・甲状腺機能を評価した。  
**【結果】**罹病期間は1.94 ± 1.7(平均 ± 標準偏差)(年)、BMIは21.6 ± 2.9(平均 ± 標準偏差)(kg/m<sup>2</sup>)であった。BMI値が18.5未満の「やせ」を10名に、18.5以上25未満の「標準」を51名に、25以上の「肥満」を10名に認めた。BMI値は年齢・性別・罹病期間・motor subtype・HbA1c値と関連を認めなかった。一方で、BMI値とUPDRS part IIIの間には負の相関が認められた(r = -0.406, p < 0.0005)、またBMI値と遊離トリヨードサイロニン(free T3)の間には正の相関が認められた(r = 0.442, p < 0.0002)。UPDRS part III値およびfree T3値とBMIの相関は重回帰分析にて保たれた。  
**【結論】**パーキンソン病における体重減少は、運動症状の重症度に反映される dopaminergic system と free T3 値に反映される non-dopaminergic system の両方に早期から影響を受けている可能性がある。

P-165-1

紀伊パーキンソン認知症複合(紀伊PDC)の病理像

<sup>1</sup>愛知医科大学加齢神経科学研究所, <sup>2</sup>三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学, <sup>3</sup>鈴鹿医療科学大学看護学部, <sup>4</sup>三重大学地域イノベーション学研究所  
 ○三室マヤ<sup>1</sup>, 吉田真理<sup>1</sup>, 佐々木良元<sup>2</sup>, 赤木明生<sup>1</sup>, 岩崎 靖<sup>1</sup>, 葛原茂樹<sup>3</sup>, 小久保康昌<sup>4</sup>

**【目的】**パーキンソン認知症複合(PDC)は、臨床的にパーキンソンズムと認知症がオーバーラップし、症例によっては運動ニューロン障害を伴うなど、多様な臨床像を呈する疾患であり、ガムと紀伊半島南部の牟婁地方が2大集積地として知られている。ガムPDCでは、病理学的にも、神経線維変化(NFT)などのタウ病理を中心に、TDP-43やシヌクレインなど様々な蛋白が蓄積するmulti-proteinopathyであることが報告されているが、紀伊PDCでの詳細な病理学的検討はほとんどないため、紀伊PDC5剖検例の病理学的特徴を詳細に検討した。  
**【対象と方法】**対象は紀伊PDC 5例(平均発症年齢57.6歳、平均死亡年齢70.2歳、平均罹病期間149.6ヶ月)。5例中1例のみ臨床的に運動ニューロン障害を伴っていた。各症例のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて、通常染色、Gallyas染色、免疫染色(AT8, pTDP-43,  $\alpha$ synuclein,  $\beta$ amyloid)を施行し、病理学的に検討した。  
**【結果】**5例全例にNFTやタウ陽性グリア封入体を認めた。NFTは密度の割に皮質浅層優位に大脳から脊髄まで広範囲に分布し、ghost tangleが目立ち、グリア封入体は軟膜直下や血管周囲、白質に局所的に分布していた。病理学的に運動ニューロン障害を認めたのは1例のみであったが、5例とも海馬歯状回を含む辺縁系を中心にTDP陽性のNCIやGCIを認めた。5例全例にsynuclein病理を、4例に軽度中等度の老人斑を認めた。  
**【考察】**ガムPDCで報告されているように、紀伊PDCにおいても、タウ、TDP-43, synucleinが脳全体に広範囲に分布しており、タウとTDP-43を主体とするmultiple proteinopathyの病理像であったが、各蛋白の沈着量は症例毎に異なっており、臨床像との対応が必要と考えられた。

P-165-2

紀伊半島に多発するパーキンソン認知症複合剖検例の臨床像

<sup>1</sup>三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学, <sup>2</sup>三重大学地域イノベーション学研究所, <sup>3</sup>愛知医科大学加齢神経科学研究所神経病理部門, <sup>4</sup>鈴鹿医療科学大学看護学部  
 ○佐々木良元<sup>1</sup>, 小久保康昌<sup>2</sup>, 三室マヤ<sup>3</sup>, 冨本秀和<sup>1</sup>, 葛原茂樹<sup>4</sup>

**【目的】**紀伊半島に多発するパーキンソン認知症複合(PDC)の臨床像を明らかにする。  
**【方法】**対象は1999~2013年にPDCと病理診断した6家系10例(男性3例、女性7例)である。後方視的に、臨床症候、l-dopa反応性、脳画像、MIBG心筋シンチを検討した。  
**【結果】**全例でPDCまたはALSの家族歴を認めた。発症年齢は51.71歳(平均61.5歳)、死亡年齢は60.85歳(平均72.8歳)、罹病期間は7.15年(平均11.2年)であった。初発症候はパーキンソンズム8例、認知症2例であった。初期の臨床診断は、PD6例、PSP1例、CBD1例、AD1例、VaD1例であった。経過中、全例で無動や筋強剛を認めたが、安静時振戦を認めたのは4例であった。1例で起立性低血圧を認め、1例で発症2年後にALSの臨床像を呈した。認知症については、9例で顕著な自発性低下、1例で記憶力低下や徘徊を認めた。寝たきりになるまでの期間は4.14年(平均7.8年)であった。l-dopaは10例中5例で病初期に有効であったが、効果は乏しかった。4例で施行したMIBG心筋シンチでは、全例で心臓交感神経線維への集積が高度に低下(平均H/M比 早期像1.35、後期像1.19)していた。脳画像検査では、病初期には特記所見はないが、発症5年以上経ってから内側側頭葉や前頭葉の萎縮が出現した。  
**【結論】**PDCの多くは臨床的にパーキンソン病と類似しているが、l-dopaの有効性が乏しいこと、自発性低下が目立つ認知症を伴うこと、進行が早いことがパーキンソン病と異なる。また、PSPやCBDに類似したパーキンソンズムを呈する例やALSを伴う例がある。PDCの臨床像は多彩であるため、地域性と家族集積性を除けば、臨床診断は困難であり、病理診断が必須である。

23日(土)ポスター(日本語)

P-165-3

## 進行性核上性麻痺における誤嚥に関連した要因の検討

鳥取大学病院 脳神経内科  
○瀧川洋史, 古和久典, 中島健二

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) は、中年期以降に発症する原因不明な神経変性疾患である。易転倒性、垂直性眼球運動障害、パーキンソンズムを特徴としており、その診療において嚥下障害が問題となる場合が少なからず経験されるが、嚥下障害に関する詳細な病態は明らかではない。PSPにおける誤嚥に関連した要因について検討した。【方法】入院精査を行い、臨床診断を行ったPSP47例 (deficit PSP2例, probable PSP36例, possible PSP9例) を対象とした (男性26例, 平均年齢74.19±6.06歳), body mass index (BMI), 進行性核上性麻痺機能評価尺度日本語版の嚥下障害 (PSPRS-J嚥下), 誤嚥性肺炎既往歴 (肺炎歴) について検討した。関連する要因を求めるために年齢, 性別, 罹病期間, 検査データとしてヘモグロビン (Hb), 血清アルブミン (Alb), 中性脂肪, コリンエステラーゼ (ChE), MIBG心筋シンチ早期H/M比, 後期H/M比, MRI矢状断において計測した中脳面積, 橋面積, 中脳/橋面積比, 神経徴候としてPSP重症度分類, 改定長谷川式簡易知能評価スケール, 起立性低血圧, 幻覚, Wearing-offの有無に対して多変量解析を行った。【結果】平均BMIは21.89±2.91 kg/m<sup>2</sup>であり, 最終的な重回帰モデルにはHb, ChE, PSPRS-J嚥下をBMIに有意な影響を及ぼす因子として認めた (R=0.640, p<0.0001)。PSPRS-J嚥下は, PSP重症度分類と肺炎歴を有意な影響を及ぼす因子として認めた (R=0.801, p<0.0001)。肺炎歴に関する年齢性別による補正を行った解析では, BMI, Alb, ChE, 重症度分類, PSPRS-J嚥下を有意な影響を及ぼす因子として認めた。【結論】PSPにおけるBMIや嚥下機能を評価する場合には, 神経学的所見, 他の臨床徴候, 血液検査データ, 画像所見など集約的な検討が必要であると考えられた。

P-165-4

## 嚥下造影検査で誤嚥した進行性核上性麻痺患者の予後の検討

国立精神・神経医療研究センター 神経内科  
○田港朝也, 山本敏之, 古澤嘉彦, 向井洋平, 川添僚也, 金井雅裕, 村田美穂

【目的】進行性核上性麻痺(PSP)患者の主な死因は誤嚥性肺炎であるが、嚥下造影検査(VF)で誤嚥が発見された患者のその後の誤嚥性肺炎のリスクや予後に関する知見には乏しい。VFで誤嚥を認めたPSP患者の予後を調査した。【方法】2004年2月19日から2014年11月11日までの間に当院でVFを実施したPSP患者 149人(年齢中央値 72歳, 男 74人, 女 75人)を対象とした。対象の診療録から性別, VF時の年齢, 罹病期間, 日常生活動作レベル(ADL)を調査した。VFの結果から誤嚥あり群 44人(年齢中央値 76歳, 男 28人, 女 17人), 誤嚥なし群 105人(年齢中央値72歳, 男 47人, 女 58人)に分類した。VF後の(1)肺炎発症時期, (2)胃瘻造設もしくは経管栄養導入(経口摂取中止)時期について後ろ向きに調査した。調査期間は最長2年とした。肺炎発症と経口摂取中止となるリスク因子をCox比例ハザード分析でそれぞれ検定した。また, 肺炎と経口摂取中止の累積発症率をKaplan-Meier法で表し, 誤嚥あり群と誤嚥なし群を比較した(Log Rank 検定)。【結果】誤嚥あり群は誤嚥なし群に比べ, 有意に男性が多かった。また, 検査時の罹病期間は長く, ADLが悪かった。(1)肺炎発症のリスク因子は, VFでの誤嚥(p<0.01)とADL(p=0.03)であった。性別, 年齢, 罹病期間は有意な因子ではなかった。VF後の累積肺炎発症率は, 誤嚥あり群 59.7%, 誤嚥なし群 12.4%で, 有意に誤嚥あり群の発症頻度が高かった(p<0.01)。(2)経口摂取中止のリスク因子はVFでの誤嚥(p=0.01)であった。性別, 年齢, 罹病期間, ADLは有意な因子ではなかった。VF後の累積経口摂取中止率は, 誤嚥あり群 45.9%, 誤嚥なし群 13.9%で, 有意に誤嚥あり群の発症頻度が高かった(p<0.01)。【結論】PSPの肺炎発症と経口摂取中止のリスク因子は誤嚥であった。VFで誤嚥を認めたPSP患者は, 誤嚥を認めなかった患者に比べて, 検査後2年以内の累積肺炎発症率も累積経口摂取中止率も有意に高かった。

P-165-5

## 進行性核上性麻痺の声帯運動障害—3症例の検討—

<sup>1</sup>徳島病院 神経内科, <sup>2</sup>徳島病院 臨床研究部  
○川村和之<sup>1</sup>, 有井敬治<sup>1</sup>, 乾 俊夫<sup>1</sup>, 三ツ井貴夫<sup>2</sup>

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) はパーキンソンズム, 易転倒性, 認知機能低下, 核上性注視麻痺を主要徴候とする神経変性疾患である。PSP患者の発語は単調で小声になることが知られている。原因として無動, 筋固縮に加えて声帯運動の障害などが想定されているものの, その機序の詳細は明らかでない。我々は, 発声あるいは呼吸障害を呈したPSP3症例について, 声帯運動障害の有無とその特徴を検討した。【方法】ビデオ喉頭鏡を用いて発声および呼吸時の声帯運動を評価した。喉頭鏡検査を実施したPSP3症例の病歴, 神経所見と検査結果をまとめ, その臨床的特徴について検討した。【結果】症例1は63歳時に歩行障害で発症した71歳の男性。65歳時, 小声で声が囁れるようになった。症例2は65歳時に易転倒性で発症した70歳の男性。67歳時, 小声で声が囁れるようになった。両症例とも囁声は日常会話で顕著であったが, 歌唱時には息を吐き出すことが出来なかった。一方, 発作中も発声は可能で, 発声直後には息を吐き出すことが出来た。呼吸困難は精神的, 身体的ストレスで誘発増強された。喉頭鏡検査にて, 症例1は発声時に声帯が外転, 症例2は過度に内転し, いずれも声帯の振動の低下と声帯・仮声帯の異常運動が認められた。症例3では, 発作中, 呼吸時に限局した声帯の内転・閉鎖運動が認められ, その異常運動は発声動作で解除された。3症例とも声帯運動障害にはタスク特異性がみられ, 病態としてジストニアに類似していた。【結論】PSPの発声障害には喉頭・声帯におけるジストニアの関与に留意する必要がある。

P-165-6

## PSP-PNFAが疑われた3症例の検討

徳島病院  
○谷口百合, 宮田 七, 川道久美子, 有井敬治, 川村和之, 乾 俊夫, 三ツ井貴夫

## 【目的】

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) はパーキンソンズムに加え, 認知機能障害, 構音障害, 筋強剛, 姿勢反射障害などを特徴とする神経変性疾患である。我々は発症時にパーキンソン病 (parkinson's disease; PD) と診断された患者で発語において非流暢性と語想起の困難を呈した3例を経験したので報告する。

## 【方法】

患者1は67歳, 女性, 62歳の時より, 歩行時の易転倒性が出現。66歳の頃より, 物品を見せた時に名称が出にくくなった。

患者2は74歳, 女性, 72歳時, 歩行時のふらつきと物忘れが出現した。近医でPDと診断された。

患者3は67歳の女性, 57歳時にすくみ足で発症し, PDと診断された。62歳頃に症状が徐々に進行し, 転倒, 発語障害, 流涎が目立つようになった。

3例はすべて症状の左右差はなく, L-dopaは効果が乏しかった。語想起の困難さと発語開始に時間を要することが共通していた。

3例に対し, 音響分析, 認知検査および頭部MRI, SPECTを実施した。

## 【結果】

認知検査は患者1でMMSE28点, FAB12点, 患者2でMMSE21点, FAB9点, 患者3でMMSE26点, FAB10点と, 前頭葉機能の著しい低下を認めた。頭部MRIでは中脳被蓋の萎縮と, 前頭葉の前方優位の軽度萎縮を認めた。音響分析では発語想起の困難さから発語の途切れと, 声量の低下を認めた。

## 【結論】

3例全てPDと診断され治療を開始されていたが, 臨床経過, 検査結果と発語障害を合わせてPSP-PNFAであると考えられた。

P-166-1

## 筋萎縮性側索硬化症の横隔神経伝導にみられる左右差の起源について

獨協医科大学 神経内科  
○駒ヶ嶺朋子, 國分則人, 永島隆秀, 藤田裕明, 平田幸一

【背景】筋萎縮性側索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) においては, 呼吸筋の筋力低下は不可避かつ生命予後を左右する最大要因である。電気生理学的には, 横隔膜M波の振幅の低下, 軸索機能障害と最速線維の脱落の結果としての伝導時間遅延, および左右差が見られることが知られている。ALSの進行においては, 連続進展仮説があり, 四肢の筋力低下に明らかな左右差の見られる群が存在する。一方, ALSの横隔神経伝導検査における左右差が連続進展仮説から説明できる前角細胞脱落の左右差の反映なのかあるいは両側支配である呼吸筋の支配と再支配との反映であるのかは明らかではない。【目的】ALSにおける横隔膜M波に左右差をもたらす要因を推察する。

【方法】四肢筋力低下を初発症状とし, Awaji-Airlie House基準に照らし「clinically probable ALS」もしくは「clinically definite ALS」と診断された患者のうち, 自覚的呼吸困難をきたす前の3名を対象とし両側横隔膜M波を測定した。振幅およびM波潜時を左右で比較した。神経学的診察にて進行の著しい片側と横隔膜M波での振幅低下・潜時遅延のみみられる側とが同側であるかどうか検討した。他覚的呼吸筋筋力の評価目的に, 呼吸機能検査および日中覚醒時の血液二酸化炭素分圧を測定した。【結果】被検患者においては, 自覚症状および呼吸機能検査・二酸化炭素分圧での異常をきたす以前であるにも関わらず, 横隔神経伝導に異常がみられた。電気的異常をより認める側は, 四肢の筋力低下の著しい側とは一致しなかった。【結論】ALSにおける連続進展仮説の反映とは言えない可能性があるが, より多数例での検討を要する。

P-166-2

## ALSの病状評価と予後予測における横隔神経M波振幅の有用性

横浜市立大学病院 神経内科

○釘本春春, 春日井裕美, 平馬紀子, 多田美紀子, 大久保正紀, 中江啓晴, 岩橋幸子, 田中章景

## 【目的】

ALSでは一般に%FVC (努力肺活量) が呼吸機能評価に用いられるが, 患者の協力が得られないと正確性を欠く。呼吸機能をより客観的に評価するため, 両側横隔神経M波 (PN CMAP) を測定し, 各種パラメーターとの関係を明らかにすることで病状評価, 予後予測を試みた。

## 【対象・方法】

ALS患者28例 (下肢発症 4例, 上肢発症 17例, 球発症 7例) を対象とした。横隔神経M波は, 胸鎖乳突筋後縁で最大上電気刺激を行い, 剣状突起に陰極, 鎖骨中線に上肋骨下縁に陽極を置いて記録した。M波の振幅は, 陰性, 陽性頂点間で計測した。パラメーターとして, %FVC, ALSFRS-R, 罹病期間等を記録した。

## 【結果】

PN CMAP (左右の平均値) は, ALSFRS-R (p<0.001) や, %FVC (p<0.01) と有意な相関を示した。全症例を対象としたPN CMAPは, 有意な左右差 (p<0.0001) を認め, 上肢発症17例では, 16例で初発側のPN CMAPが後発側比べて低値であった。下肢発症4例では, PN CMAP計測時に上肢筋力に左右差が無い3例で, 約12か月後の筋力がCMAP低値側で低くなっていた。また, 計測後3か月以内に死亡した予後不良の3例は, CMAPが100% V前値で低値を示した。

## 【結論】

PN CMAPは, 努力肺活量が正確に測定できないALS患者でも予後予測に有用である可能性が示唆された。ALSでは, 病因因子が周囲の運動ニューロンに三次元的に伝播して疾患が進行するという仮説がある。横隔神経は, 頸髄C3-5神経根由来で, 上肢への支配神経根 (C5~Th1) と一部共通し近接している。本検討により, 臨床的に片側上肢筋力低下がある場合, %FVCが正常な時期でも同側の横隔神経により強い運動ニューロン変性が存在する可能性が明らかになった。また, 下肢発症例でPN CMAPに左右差があれば, 横隔神経変性のより強い側の筋力低下の出現を予測できる可能性がある。

P-166-3

経過の早い筋萎縮性側索硬化症患者の臨床症状と電気生理学的検査所見の特徴

産業医科大学病院 神経内科

○大成圭子, 岩中行己男, 橋本智代, 岡田和将, 足立弘明

【目的】筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis ALS)は進行性の神経変性疾患であり、発症年齢、初発症状などが予後に影響するといわれている。今回私たちは経過の早い症例の症状・電気生理学的所見に関してその特徴を調べた。【方法】改訂El Escorial診断基準、Awaji基準によりclinical definite ALSまたは、clinical probable ALSと診断した患者において経過を追い、1年以内に人工呼吸器を装着するかあるいは亡くなった方23例を対象とした。初診時または経過中にALSと診断され3年以上の経過を呈した22症例との臨床症状と初診時筋電図、運動誘発電位所見の比較を行った。【結果】経過の早い患者は、発症から初診時までの期間、人工呼吸管理が必要な期間が、経過の遅い患者に比べて有意に短く、初診時球症状は92%に認められた。初診時の針筋電図では経過の早い患者で高頻度fasciculation potentials (FPs)を認め、経過の遅い患者との間に有意差がみられた。個々の筋においても経過の早い患者では高頻度FPsを認め、経過の遅い患者との間に三角筋・上腕三頭筋・大腿直筋・前脛骨筋において有意差がみられた。Fibrillation potentials/positive sharp waveの出現率に関しては両者の患者群で差は認めなかった。下肢運動誘発電位では経過の早い患者では中枢伝導時間が延長することが多く、経過の遅い患者では運動誘発電位が誘発されない割合が多かった。【結論】発症から呼吸器装着まで1年以内の早い経過の患者群は、経過の遅い患者群と比べて受診までの期間、初診時にみられる球症状の割合が有意に高かった。初診時針筋電図ではFPsを示す割合が有意に高く予後不良を示唆する要因である可能性が示唆された。

P-166-4

持続性Na<sup>+</sup>電流は筋萎縮性側索硬化症の予後に関与する：発症から診断までの期間の検討

順天堂大学 脳神経内科

○中里朋子, 金井教明, 藤巻基紀, 大山彦光, 下 泰司, 服部信孝

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の既知の予後影響因子として発症年齢・呼吸機能・臨床病型などが知られるが、一方近年運動神経軸索興奮特性や病状進展速度も予後影響因子であることが示されている。特に運動神経軸索興奮特性のうち持続性Na<sup>+</sup>電流の増大所見は強い予後リスク因子であることが示されているが、まだ1コホートのみでの報告でありその再現性について報告はなく、今後の前向き研究が必要と考えられる。これに関連し、運動神経軸索興奮特性の諸指標とALSの予後との関係に再現性があるかどうかを予備的に検討することとした。【方法】対象は改訂El EscorialまたはAwaji基準でprobableまたはdefinite ALSと診断し、臨床情報の調査が可能でかつリゾール内服のないALS11例とした。正中神経において通常の神経伝導検査と共に運動神経軸索興奮特性を測定した。既報でALSの予後と有意な関連のあった、持続性Na<sup>+</sup>電流の指標であるStrength-Duration Time Constant (SDTC)について、患者群を中央値を用いて高値群と低値群とに分けて検討することとした。全ての患者は存命中であるため、予後のサロゲートマーカーとして発症から診断までの期間を用い検討を行った。【結果】SDTCの延長を示す患者群では、発症から診断までの期間が短かった(SDTC > 47:平均15ヵ月, SDTC < 47:平均26ヵ月)。【結論】持続性Na<sup>+</sup>電流の亢進は発症から診断までの期間が短くなることと関連する可能性が示唆された。発症から診断までの期間が短いことはALSの予後リスク因子であることが示されており、今回の結果は少数例であるものの既報の結果と矛盾しないものであると考えられ、持続性Na<sup>+</sup>電流の増大はALSの予後リスク因子である可能性が改めて示唆するものと考えられた。

P-166-5

筋萎縮性側索硬化症における運動神経軸索特性2：発症側と非発症側の比較

千葉大学大学院医学研究院神経内科学

○網野 寛, 三澤潤子, 岩井雄太, 澁谷和幹, 関口 緑, 別府美奈子, 三津間さつき, 渡辺慶介, 磯瀬沙希里, 大森茂樹, 桑原 聡

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では運動神経軸索における持続性Na電流増大及びK電流低下に基づく軸索興奮性増大が存在する可能性が指摘されている。軸索の興奮性増大は線維束性収縮等の異常な自発発射の誘因となる可能性があり、過剰な発火は神経細胞死を加速させる可能性がある。これまでALSにおいて、発症側と非発症側を比較した報告はなく、非発症側における軸索興奮性変化の有無及び特徴を検討する。【方法】上肢発症のALS患者14例(男性10例, 平均年齢65歳), 正常対照30例(男性18例, 平均年齢63歳)を対象とした。正中神経手首首において、軸索機能検査を施行し、threshold electrotonus, strength duration time constant, recovery cycleを評価した。ALSでは発症側と非発症側の双方で評価を行った。【結果】ALSの発症側・非発症側とも、正常対照と比較し有意な、Threshold electrotonusにおけるTEd10-20msの上方偏倚及びrecovery cycleでのsupernormalityの下方偏倚を認めた。発症側と非発症側との比較では有意な差は認めなかった。上記所見はALSでは発症側・非発症側とも正常対照と比較し、fast K電流の低下つまり軸索興奮性増大を示唆する所見と考えられた。【結論】ALSにおいては発症側だけでなく非発症側でも同等の軸索興奮性の増大が既に生じている。臨床症状が明確になる以前から、軸索機能の変化が生じていることを示す所見であり、軸索機能検査が早期診断へ貢献できる可能性がある。また、非発症側での検討は、より早い段階における治療作用点を探索する方法の一つとなりうる。

P-167-1

筋萎縮性側索硬化症の診断における脂質代謝・鉄代謝・基礎代謝測定の有用性の検討

<sup>1</sup>京都府立医科大学 神経内科, <sup>2</sup>京都府立医科大学附属北部医療センター

○小島雄太<sup>1</sup>, 辻有希子<sup>1</sup>, 能登祐一<sup>1</sup>, 中川正法<sup>2</sup>, 水野敏樹<sup>1</sup>

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (以下、ALS) において、脂質異常症・鉄代謝異常・基礎代謝亢進をきたすことが指摘されている。各代謝について同一患者で網羅的に測定し、ALSの診断における代謝測定の有用性を検討した。【方法】2012年1月から2014年11月までに当院を受診したALSを疑われた連続30例を対象とした。初回評価時に脂質代謝(総コレステロール, LDLコレステロール, HDLコレステロール, LDL/HDL比), 鉄代謝(血清鉄, 総鉄結合能, フェリチン, トランスフェリン)の血清学的検査および基礎代謝(熱量, 基礎代謝率)を測定し、ALS群と非ALS群で比較検討を行った。【結果】総コレステロールは、ALS群で201.7 ± 37.3mg/dL, 非ALS群で171.9 ± 25.0mg/dLで、ALS群において高かった(p < 0.05)。フェリチンはALS群で129.8 ± 121.0ng/mL, 非ALS群で215.6 ± 101.8ng/mLと非ALS群で高い結果となった(p < 0.05)。その他の項目では、有意差を認めなかった。【結論】ALS群において、総コレステロールが非ALS群に比し有意に高く、逆に、フェリチンは非ALS群がALS群に比し有意に高い結果を得た。健常群との比較を行った既報告では、ALS患者では、総コレステロール、フェリチンはともに上昇していることとされる。今回の検討では、健常群ではなく、ALSを疑われ、ALS以外の診断となった非ALS群を対照群としており、ALSと鑑別を要する疾患群における代謝異常も考慮して代謝項目を鑑別に用いる必要がある。

P-167-2

筋萎縮性側索硬化症の早期診断における神経超音波検査の有用性に関する検討

独立行政法人 国立病院機構 広島西医療センター

○熊野梨奈, 牧野恭子, 檜垣雅裕, 田路浩正, 渡辺千穂

【目的】病初期の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者では確定診断が困難なことが少なくない。より正確な早期診断を可能とするために、筋電図以外の補助検査が必要と思われる。今回我々はALSの早期診断に対する神経超音波検査の有用性について検討を行った。【対象】ALS患者6例(男性2例, 平均年齢64.3 ± 13.3歳, 平均罹患期間2.6 ± 2.3年, 上肢型3例, 下肢型2例, 球麻痺型1例), 健常対照3例(男性1例, 平均年齢66.8 ± 14.2歳)のほか、疾患対象として手根管症候群(CTS)患者6例(男性3例, 平均年齢69.1 ± 39.1歳)を対象とした。【方法】上記3群に対して神経超音波検査を行い、合わせて末梢神経伝導検査(NCS)も施行した。神経超音波検査では、正中神経の神経断面面積(CSA)を上肢5か所で測定し、さらにCSA値の手根部分前腕比(WFR)を計算した。NCSは、正中神経で遠位潜時(DL)と複合活動電位(CMAP)、感覚神経活動電位(SNAP)、感覚神経伝導速度(SCV)を測定した。神経超音波検査、NCSはALS群とCTS群では患側上肢で施行し、健常群においては左上肢で行った。これらのパラメーターに関して各群間での比較を行った。【結果】NCSでは、CTS群においてDLの延長を認めた。ALS群でも延長傾向を認めたが、CTS群で優位であった。CMAPはALS群とCTS群で低下していた。SNAPの低下、SCV遅延はCTS群でのみ低下を認めた。神経超音波検査では、CTS群で手根管近位部のCSAが拡大しており、WFRもCTS患者群で高値であった。ALS群では全例で、NCSでのDL軽度延長とCMAP低下を認めたが、感覚神経は正常で、神経超音波検査では正中神経のCSAが拡大しておらず、WFR高値も認めなかった。【結論】神経超音波検査は非侵襲的で簡便に行える検査であり、NCSとの併用がALSの早期診断に有用である。

P-167-3

筋萎縮性側索硬化症における多部位筋超音波検査でのfasciculationの検討

<sup>1</sup>京都府立医科大学大学院 医学研究科 神経内科学, <sup>2</sup>京都府立医科大学 総合医療・医学教育学, <sup>3</sup>京都府立医科大学附属北部医療センター

○辻有希子<sup>1</sup>, 能登祐一<sup>1</sup>, 滋賀健二<sup>2</sup>, 中川正法<sup>3</sup>, 水野敏樹<sup>1</sup>

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の診断において、身体所見における線維束性収縮(fasciculation)と、針筋電図検査における線維束電位(fasciculation potential: FP)の観察は、重要である。超音波検査は、針筋電図と異なり無侵襲に広範囲を観察できる。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の診断における多部位での筋超音波検査によるfasciculationの観察の有用性を明らかにする。【方法】対象は、ALSを疑われ、針筋電図(僧帽筋, 上腕二頭筋, 第一背側骨幹筋, 胸髄レベルの傍脊柱筋, 外側広筋, 前脛骨筋の合計6筋)と多部位筋超音波検査(舌, 僧帽筋, 上肢筋8筋, 傍脊柱筋3部位, 腹直筋, 下肢筋7筋の合計21筋)を施行した連続33名。10MHzのリニアプローブを用い、各筋30秒ずつfasciculationの有無を観察した。ALSの診断はAwaji基準に従って行った。【結果】ALS患者群(23名)で筋超音波検査を施行した全483筋のfasciculationの検出率は48.4%であったのに対し、ALS以外の診断に至った患者群(10名)の210筋での検出率は4.3%であった(p < 0.01)。またfasciculationを検出した筋数の平均は、ALS群で21筋中9.9筋、ALS以外の診断に至った患者群で0.9筋であった(P < 0.01)。ALS患者でfasciculationが最も検出された筋は、大腿筋であった(78.3%)。発症部位別で検出率が高かったのは上肢発症群。診断グレード別ではdefinite ALS群であった(それぞれ57.1%, 57.9%)。筋超音波検査でのfasciculationの検出率とALS罹病期間との間に相関は認めなかった。針筋電図との比較では、外側広筋で筋超音波検査の方がfasciculationの検出率が高かった。【結論】多部位筋超音波検査によるfasciculationの観察は、ALS診断において有用な手段となりえる。

23日(土)ポスター日本語

P-167-4

進行期筋萎縮性側索硬化症患者に対する神経超音波検査の検討

広島西医療センター 神経内科
○牧野恭子, 檜垣雅裕, 熊野梨奈, 渡辺千種

【目的】超音波検査は非侵襲的に診断や臨床経過の評価をすることが可能である。このため近年、神経筋疾患に対して超音波検査が注目されている。筋萎縮性側索硬化症(ALS)についても筋および神経超音波検査の報告が散見されるが、進行期ALS患者での評価報告はない。今回我々は長期経過したALSでの末梢神経障害の評価を行うために、進行期ALS患者に神経超音波検査(NUS)を行った。【対象】進行期ALS患者 11例(男性8例, 平均年齢 67.1±14.2歳, 平均罹患期間 181.8±125.2か月, 健常対象6例(男性3例, 平均年齢 66.3±8.80歳)のほか, 比較のために発症2年未満のALS患者 6例(男性2例, 平均年齢 67.7±11.2歳, 平均罹患期間13.2±10.3か月)を対象とした。進行期ALS患者は全例寝たきりでADLは全介助を要し, 気管切開の上, 終日人工呼吸器管理を行っている。【方法】上記3群に対してNUSを施行した。NUSは, 正中神経の神経断面積(CSA)を上肢5か所, 尺骨神経のCSAを6か所測定。手関節/前腕比, 前腕/上腕比を計測し, 各群間でこれらの比較をおこなった。尚, NUSは進行期ALS群, 健常者においては左上肢で行い, 早期ALS群では患側上肢で施行した。【結果】正中神経では早期ALS群, 進行期ALS群で前腕近位部, 肘部CSAが正常群に比較して有意に低下し, 前腕/上腕比が有意に上昇していた。また早期ALS群で手関節/前腕比の上昇を認めた。尺骨神経では早期ALS群で手関節部, 前腕遠位部, 前腕近位部, 肘部遠位部でCSAの有意な増大を認めた。進行期ALS群でも前腕近位部, 肘部遠位部でCSAが有意に増大していた。手関節/前腕比は早期, 進行期ALSで, 前腕/上腕比は早期ALS群で上昇を認めた。【結論】進行期ALS群では重度の下位運動神経障害を認めるにもかかわらず, 健常群との比較ではNUSで明らかな神経萎縮を認めなかった。ただし早期ALS群で認めた正中神経の手関節/前腕比上昇と尺骨神経の前腕/上腕比上昇はみられなかった。

P-167-5

下肢発症筋萎縮性側索硬化症における初発部位の障害進行と上肢への障害進展の関係

1東京医科歯科大学病院 検査部, 2東京医科歯科大学 脳神経病態学
○叶内 匡1, 関口輝彦2, 横田隆徳2

【目的】神経変性疾患の進行機序仮説にprion-like propagation仮説がある。もし筋萎縮性側索硬化症(ALS)において病因因子がそうした機序で初発部位から周囲の運動ニューロンにドミノ倒しに伝播して疾患が進行するのであれば, 初発運動ニューロンの障害進行速度(local progression speed)と他の体領域に障害の広がる速度(regional spread speed)には正相関があるはずだが, 上肢から下肢に進展した孤発性ALS患者では相関のないことを昨年示した。しかし症状進展は頭尾方向の方が速く進むとされ, 症状の広がる方向で進展機序に違いのある可能性もあり, 今回逆の場合を検討する。【方法】対象は下肢初発で次に上肢に症状の進展した孤発性ALS患者17例。発症肢における母趾外転筋の複合筋活動電位(CMAP)の発症時からの振幅低下速度を正常平均からの標準偏差(SD)換算で推定, local progression speedの指標とした。Regional spread speedは初発から上肢発症までの期間(1st-2nd interval)を指標とし, 両者間で相関分析を行なった。各データは診療録などから後方視的に収集した。【結果】CMAP振幅低下速度は0.02-3.18(平均0.64)SD/月, 1st-2nd intervalは0.48(平均14.4)月で, 全データ解析では両者間に有意な相関はなかった(p=0.18)。しかし1st-2nd intervalが40ヶ月を超える非典型例2例を除くと両者間にr=0.68の有意な一次相関を認めた(p=0.005)。【結論】上肢初発例と異なり, 下肢で初発し次に上肢に症状の進展する孤発性ALS患者の中には初発部位の進行速度と他領域への進展速度とが相関する一群がある。

P-168-1

常染色体優性の遺伝形式をとる高齢発症の家族性筋萎縮性側索硬化症の一家系

1筑波大学医学医療系 神経内科, 2筑波大学医学医療系 診断病理, 3杏林大学 神経内科, 4東京大学医学部附属病院 神経内科
○野原誠太郎1, 石井亜紀子1, 森山哲也1, 柳葉久実1, 保坂孝史1, 保坂 愛1, 詫間 浩1, 富所康志1, 中馬越清隆1, 石井一弘1, 渡邊雅彦1, 松岡亮太2, 野口雅之2, 市川弥生子3,4, 高橋祐二4, 石浦浩之2, 後藤 順4, 玉岡 晃1

【目的】筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)は上肢および下位運動ニューロンが共に進行性に変化する疾患である。多くは個発性であるが, 約5-10%は家族歴を伴う。近年, ALSの原因遺伝子の同定が進み, 20-30%にSOD1, TARDBP, FUS, C9ORF72などの原因遺伝子が報告されている。今回, 我々は既知の遺伝子変異のない家族性ALSの1家系を経験したので臨床的特徴および病理解剖所見を中心に報告する。【方法】同一家系の2男性の臨床像, 病理所見について検討した。血縁はない。【結果】(症例1)80歳代男性。右上肢遠位の筋力低下で発症した。2年後に構音障害や呼吸不全, 左上肢の筋力低下が出現し, ALSと診断しriluzoleを開始した。3年後に呼吸困難が増悪し, 非侵襲的陽圧換気療法を行うようになった。4年後に呼吸状態の悪化で入院した。構音嚥下障害, 四肢腱反射の減弱, 右上肢優位にMMT2程度の筋力低下を認め, HDSは19/30点であった。気管切開は希望されず, 肺炎, 痰詰まりによる呼吸不全により経過4年で死亡した。病理所見では, 脊髄前角細胞や舌下神経核の萎縮性に比して, 大脳, 脳幹の変化は軽度であった。(症例2:症例1の従姉妹)70歳代女性。球状で発症した。舌萎縮, 四肢腱反射亢進を認め, 針筋電図等の検査結果からALSと診断した。その後, 四肢の筋力低下, 球麻痺症状の進行を認め, 経過1年で呼吸不全のため死亡した。病理所見では, 大脳, 脊髄の運動ニューロンの変化は軽度であったが, 延髄トリプ核にBunina小体の形成を認めた。【結論】本家系は高齢発症, 発症後の進行が比較的早い点が特徴であった。臨床症状, 病理所見を詳細に記載し類似家系を見出すことで, 新規遺伝子変異の同定およびALSの病態解明に寄与するものと考えられる。

P-168-2

FUS遺伝子変異を有し特徴的な脳MRI画像と認知機能障害を伴った若年性孤発性ALSの検討

群馬大学大学院 医学系研究科 脳神経内科学
○平柳公利, 佐藤正行, 古田夏海, 牧岡幸樹, 池田佳生

【目的】FUS遺伝子変異を有する若年性ALSの一部は, 発症から短期間で急速に症状が進行することが知られており, また一部には認知機能障害を合併することが報告されている。我々はFUS遺伝子変異を有し, 特徴的な脳MRI画像所見と認知機能障害を合併した若年性孤発性ALSを経験し, 本例と既報告例との臨床的, 遺伝学的, 神経放射線学的な所見についての検討を行った。【方法】症例は24歳女性, 神経疾患の家族歴なし, 首下がりと上肢近位筋の筋力低下で発症し, 続いて認知機能低下をきたした。全身の筋力低下・筋萎縮, 認知機能低下が急速に進行し, 発症から8か月の時点で気管切開を行った。脳MRIでは両側の錐体路に沿うT2WI, FLAIR, DWIでの明瞭な高信号を認め, 脳血流SPECTでは前頭葉の血流低下を認めた。書面による同意を得て, 若年性孤発性ALSでの変異が多く報告されているFUS遺伝子の解析を行った。【結果】PCR産物の直接塩基配列決定法にて, p.G504WfsX515 (c.1507-1508delAG)変異を認めた。若年性孤発性ALSで同定されたFUS遺伝子変異の中には, de novo変異であることが確認されているものが複数あり, また認知機能障害を合併するFUS変異を伴う若年性ALSでは, frameshift変異を伴う頻度が高いと推測されており, 本例の特徴もこれらの知見に合致すると考えられた。しかし, FUS変異を伴うALSの脳MRI画像所見については, これまでに詳細に検討された報告はなく, また多くの報告では特筆すべき異常所見はないとされており, 本例のMRIで認めた錐体路の異常信号は, 極めて特徴的な所見であると考えられた。【結論】若年発症のALSでは家族歴の有無にかかわらず, FUS遺伝子変異の検索を考慮する必要がある。FUS遺伝子変異を伴うALSと認知機能障害との関連を明らかにするためには, FTLDを引き起こすFUS proteinopathyの分子メカニズムについてのさらなる研究が必要である。

P-168-3

次世代シーケンサを用いた筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子スクリーニング

1広島大学原放射線医学科学研究所 分子疫学, 2徳島大学大学院 臨床神経化学分野, 3広島大学大学院医歯薬保健学研究科 脳神経内科学
○森野豊之1, 松田由喜子1, 和泉唯信2, 丸山博文3, 川上秀史1

【目的】家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子座はSOD1をはじめとして既に20以上知られている。それらの多くで原因遺伝子が同定され, ALSの病態メカニズムの解明に大きく貢献してきた。われわれは, 新たな原因遺伝子の同定に向けて, 既知の原因遺伝子を効率的にスクリーニングするために, 次世代シーケンサを用いたターゲットシーケンサによってALSの原因遺伝子座をスクリーニングするシステムを確立した。【方法】対象は家族性を主体とするALS 259検体で, SOD1, TARDBP, FUS, OPTN, VCP, UBQLN2, SQSTM1, ANG, SIGMAR1, PFI1といった既知の原因遺伝子のエクソン領域をPCRで増幅し, 次世代シーケンサIon PGMで解析した。またC9orf72のリピートの異常伸長はrepeat-primed PCRによって検索した。次世代シーケンサで得られたvariantはdbSNPなどのデータベースと照合し, アミノ酸変化の有無を確認したうえで, PolyPhen-2やSIFTといったアルゴリズムを用いて病変変異としての妥当性を評価した。【結果】これまでの解析で原因変異が同定されたのは27例(10.4%)で, SOD1が最も多い13例, FUSが10例, OPTNが2例, SIGMAR1が1例, TARDBPが1例であった。そのうち, OPTNの1例とSIGMAR1の1例で認められた変異は, これまでに報告されていない新規変異であった。また, 次世代シーケンサで解析できたターゲット配列のカバレッジ率は約90%であった。【結論】次世代シーケンサを用いてALSの既知の原因遺伝子座を解析するシステムを構築した。解析した症例の90%近くは原因遺伝子が未同定のままであった。その原因の1つとして, 依然として未知の原因遺伝子が相当数存在することが考えられる。その一方で, 最近になって報告された原因遺伝子が含まれていないことや, カバレッジが充分でない可能性も考えられるため, 引き続き検出率を向上するための改善を重ねたい予定である。

P-168-4

FUS遺伝子変異を伴う筋萎縮性側索硬化症の臨床像:若年発症例を含む4症例の検討

1京都大学医学部附属病院 神経内科, 2辻 医院, 3神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科, 4京都大学 iPS細胞研究所 増殖分化機構研究部門
○引網亮太1, 端祐一郎1, 山門穂高1, 山下博史1, 澤本伸克1, 辻 輝之2, 川本未知3, 幸原伸夫3, 井上治久4, 漆谷 真1, 高橋良輔1

【目的・方法】FUS遺伝子変異を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS)は変異部位によって多様な臨床像を示す。当院でFUS遺伝子変異を同定した4症例の臨床像を検討した。【結果】症例1:孤発性ALS, P52L変異あり。15歳時, 子宮頸がんワクチン接種の1週間後より左下肢の筋力低下が出現し四肢に拡大。発症4か月で立ち上がりは全介助となった。神経学的所見では脳神経領域は正常, 四肢の近位筋の筋力低下, 筋萎縮を認め, 錐体路徴候陰性, Lasexg徴候陽性, 感覚障害は認めず, 電気生理検査で広範な急性・慢性の脱神経所見を認め, 頭部・脊髄MRIは正常, 髄液検査でIgG indexは0.77と軽度上昇, 免疫療法を施行も反応なく, 発症8か月で寝たきり状態は困難, 9か月で非侵襲的陽圧換気療法(NIPPV)を導入, 14か月で呼吸不全により死亡, 死亡直前まで少量の摂食や会話が可能であった。症例2:家族性(FALS), R521C変異あり。42歳で右下肢の筋力低下で発症, 発症1年で車椅子, 2年半で気管切開, 経皮的内視鏡下胃瘻造設術(PEG)を施行, 神経学的所見は下位運動ニューロン障害を示唆するのみで, 発症5年以上で経口摂取可能であった。症例3:FALS, R521H変異あり。両症例は姉弟で, 30歳代で四肢に一過性の異常感覚を認めた後に筋力低下が出現, 発症3年以内に自力歩行不可能となり, 3年程度でNIPPVとPEGを導入, 神経学的所見は下位運動ニューロン障害を示唆するのみで, 姉は発症8年で経口摂取可能であった。【結論】FUS遺伝子変異は殆どが常染色体優性遺伝形式をとり, FALSの5-10%程度を占める。一方, SALSでも1-2%程度に認め, 特に若年発症例ではde novo変異が多く急速進行性である点が特徴的である。我々が経験した4症例ではいずれも下位運動ニューロン障害が目立ち, 球麻痺症状が軽度であった。ALSの原因遺伝子検索でFUSは重要であり, 特に若年発症, 急速進行性, 下位運動ニューロン障害が目立つ症例は家族歴がなくても検索するべきである。

23日(土)ポスター(日本語)

P-168-5

## 孤発性ALSに認められたコピー数多型と臨床所見との関連についての検討

<sup>1</sup>山形大学医学部第3内科, <sup>2</sup>国立病院機構あきた病院, <sup>3</sup>名古屋大学医学部神経内科  
 ○佐藤秀則<sup>1</sup>, 小山信吾<sup>1</sup>, 荒若繁樹<sup>1</sup>, 和田 学<sup>1</sup>, 川並 透<sup>1</sup>, 豊島 至<sup>2</sup>, 祖父江元<sup>3</sup>, 加藤丈夫<sup>1</sup>

## 【目的】

これまでに孤発性ALS(SALS)の疾患関連遺伝子として、ID11-2遺伝子やPCSK6遺伝子のコピー数多型(CNV)について報告してきた。本研究では、これらのCNVと臨床所見との関連について検討した。

## 【方法】

Agilent oligonucleotide Array解析 (60Kあるいは400K)を行った山形/秋田検体17例において、臨床調査票にて発症時期、生活習慣(喫煙・飲酒)、初発症状(構音障害・嚥下障害・上下肢の脱力/筋萎縮)、入院時所見(球麻痺/舌萎縮、舌線維束性収縮、構音障害、嚥下障害)・上下位ニューロン徴候等[上位:痙縮、腱反射亢進、病的反射、下位:筋萎縮、筋力低下、線維束性収縮]について、ID11-2 and/ or PCSK6のCNVの有無との関連について数理統計的な解析を行った。

## 【結果および考察】

山形/秋田県内のSALS 17例において検討を行った結果、入院時所見で得られた線維束性収縮の有無とID11-2ならびにPCSK6の組み合わせにおいて、ID11-2のCNVは線維束性収縮を認める症例に多く、PCSK6のCNVは線維束性収縮が認められない症例に多い傾向を認めた(p=0.04)。既にCNV解析を行った名古屋検体についても同様の検討を行う予定である。

## 【結論】

線維束性収縮の有無とCNVが関連している可能性が示唆された。

P-169-1

## 孤発性ALSの認知機能障害と言語障害

山口大学大学院医学系研究科神経内科学  
 ○安部鉄也, 川井元晴, 神田 隆

目的: 当院に入院し診断したALS患者の認知機能障害の頻度およびその内容について検討する

方法: 2013年から2014年までに当院に入院した孤発性ALS連続20例のうち認知機能障害を有する6例の臨床像、神経心理学的検査、頭部MRI画像を検討した。結果: 認知機能障害を有した6例の年齢は59歳から82歳で男性4例、女性2例であった。ALSの病型は球麻痺型が5例、四肢型が1例であった。MMSEは6点~25点でFABは6~13点で、全例で遂行機能や記憶に関するテストで低下を認めた。頭部MRIでは全例に前頭側頭葉の萎縮を認めた。3例でPNFA、2例でSDの臨床像を呈し、全例でALS症状に先行し失語症を発症していた。

結論: ALSの認知機能障害はFTLDの臨床像を呈することが知られている。本検討でも全例で前頭側頭葉機能障害があり、頭部MRIで前頭側頭葉の萎縮を認めた。認知機能障害を有するALSの83% (5/6) に失語症を認め、全例でALS症状に先行し発症しており、そのほとんどは球麻痺型であった。球麻痺型ALSでは咽喉頭部を支配する一次運動野が運動言語野に近接しており失語症を来しやすい可能性が推測された。ALS先行例では構音障害の合併や人工呼吸器導入などにより失語症が隠蔽されている可能性があるが頻度の高い合併症として注意深く検索する必要があるものと考えた。

P-169-2

## ALS-FTD-Q: 筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭型認知症の認知・行動・性格評価

<sup>1</sup>鳥取大学医学部医学科脳神経医学講座脳神経内科学分野, <sup>2</sup>ALS-FTD-Qリサーチグループ  
 ○渡辺保裕<sup>1</sup>, 中島健二<sup>1</sup>, ALS-FTD-Q Research Group<sup>2</sup>

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)は前頭側頭型認知症(FTD)と類似の行動・性格変化を呈しうる。しかし精神、運動症状のため患者からの聴取は一般に困難で、家族等からの問診が病態把握の主体となる。本研究はALS/FTD症例の精神症状の評価法の確立を目的とする。【方法】ALS/behavioral variant型FTD (bvFTD) 症例の精神症状の評価として報告されたamyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia-questionnaire (ALS-FTD-Q, Neurology 2012;79:1377-1383)の邦訳を行う。日本語版を戻し翻訳し、原文(英語)と整合性の検討を行う。全国14施設(H26年11月現在)にて、bvFTDを合併しないALS症例(100例)、bvFTD例(35例)、ALSの合併の有無は問わず)、健常者(35名)を目標とする調査を行う。匿名化の上、遺伝情報を含めた臨床情報を得る。ALS症状を有する例ではfrontal behavioral inventory (FBI), ALS functional rating scale (ALSFRS), frontal assessment battery (FAB), Montreal cognitive assessment (MoCA), hospital anxiety and depression scale (HAD), 単語想起課題を実施する。日本語版ALS-FTD-Qの妥当性の検討とオランダと日本のALS/bvFTD症例の国際比較を行う。【結果】日本語版ALS-FTD-Qの作成と原著との整合性を確認した。平成26年7月に研究グループのキックオフミーティングを実施した。現在当院では患者と健常者を合わせて約40例にALS-FTD-Q調査を実施し、共同研究施設2施設で各4例、2例の調査を実施した。施行に当たり大きな問題は認めない。他施設ではそれぞれ倫理委員会の申請や調査の準備中である。現時点で、bvFTD症例における本スコアが原著よりも低い傾向にあること、FTDの合併のないALSと考えていた症例にも本スコア高値例が存在することが判明した。【結論】ALS-FTD-Q調査の実施を通して、ALS/bvFTD例の精神症状の日本人における特徴が明らかになることが期待される。

P-169-3

## Correlation between writing errors and unawareness of illness in ALS

<sup>1</sup>昭和大学藤が丘病院 脳神経内科, <sup>2</sup>昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門  
 ○市川博雄<sup>1</sup>, 飯塚奈都子<sup>1</sup>, 岩波弘明<sup>1</sup>, 板谷一宏<sup>1</sup>, 清水裕樹<sup>1</sup>, 井上 学<sup>1</sup>, 杉江正行<sup>1</sup>, 河村 満<sup>2</sup>

**Background and Objectives:** The close correlation between ALS and frontotemporal dementia (FTD) has recently become well recognized. In diagnosis of ALS with dementia (ALS-D), we have reported the importance of writing errors and unawareness of illness using the anosognosia scale (AS) developed by Deckel and Morrison (1997). Moreover, we have documented associations among writing errors, anosognosia and brain atrophy on X-ray computed tomography. Here, we examine the association between scores on the AS and rates of writing errors.

**Subjects and Methods:** Correlations between writing errors and AS scores were investigated in 20 ALS patients. Error rates in writing were assessed for total, kana, and kanji letters, omission of kana, substitution of kana, and syntactic mistakes. AS scores were obtained on a 5-point scale based on evaluation of 8 daily activities by each patient and separately by medical staff. The difference between these scores indicates the degree of anosognosia (maximum difference = 32).

**Results:** The differences between AS scores evaluated by patients and medical staff showed significant correlations with total errors ( $r=0.523, P=0.0016$ ), kana errors ( $r=0.520, P=0.0373$ ), kanji errors ( $r=0.549, P=0.0203$ ), and kana substitution ( $r=0.549, P=0.0110$ ), but not with kana omission ( $r=0.297, P=0.206$ ) and syntactic mistakes ( $r=0.312, P=0.1829$ ).

**Conclusions:** Writing errors in general were associated with anosognosia, but this association differed among phenotypes of writing errors.

P-169-4

## 筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) 患者の認知機能の特徴

<sup>1</sup>名古屋大学医学部 神経内科, <sup>2</sup>小牧市民病院 神経内科  
 ○今井和憲<sup>1</sup>, 梶田道人<sup>1</sup>, 田中康博<sup>1</sup>, 大嶽れい子<sup>1</sup>, 川畑和也<sup>1</sup>, 千田 譲<sup>2</sup>, 伊藤瑞規<sup>1</sup>, 熱田直樹<sup>1</sup>, 渡辺宏久<sup>1</sup>, 祖父江元<sup>1</sup>

【目的】ALSは、上位・下位運動ニューロンが進行性に障害される神経変性疾患であるが、近年前頭側頭葉変性症との臨床的・病理学的連続性が指摘されている。そこでALSの高次脳機能の特徴を多数例で検討した。

【方法】対象は、当院に受診し、El Escoria改訂Airlie House診断基準possible以上で、前頭側頭型認知症の診断基準を満たさない孤発性ALS 148人(上肢型65例、球型39例、下肢型36例、その他8例)、ALS全例と健常者33例にMMSE、レーン色彩マトリックス検査(RCPM)、FAB、語想起試験、数唱課題、Stroop試験、規則変換カード検査、ADAS-Jcog再認課題、line orientation、WAB失語症検査、Sophia Analysis of Language in Aphasiaを施行した。

【結果】平均検査時年齢は63.6±11.0歳(21-90歳)、平均罹病期間は1.58±1.34年(0.2-8.5年)であった。健常群と検査時年齢、教育年数に有意差はなく、MMSE(特に7シリーズ)、順唱、規則変換カードにおいて有意な低下を認めた(p<0.001)。また、RCPM、FAB、Stroop試験、語想起、ADAS-Jcog再認課題では有意差はないものの、ALSにおいて低下している一群を認めた。一方、line orientationは正常群と同様であった。高次脳機能低下は罹病期間とは相関せず、発症年齢と相関した(p<0.001)。臨床病型の違いによる高次脳機能の差は認めなかった。

P-169-5

## 筋萎縮性側索硬化症における腎機能の評価法

<sup>1</sup>NHO宮城病院 ALSケアセンター, <sup>2</sup>NHO宮城病院 内科  
 ○伊藤博明<sup>1</sup>, 齊藤秀行<sup>1</sup>, 清野 仁<sup>2</sup>

## 目的

筋肉量が極端に少ない対象者における腎機能は、血清クレアチニン濃度からの推算糸球体濾過量(eGFRcrea)では高く推算されるため、シスタチンC推算糸球体濾過量(eGFRcys)による評価が有用であるとされている。筋萎縮性側索硬化症において腎機能の評価法を比較検討する。

## 対象及び方法

当院入院中の人工呼吸器装着を含む筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者10例(男5、女5)を対象に血清シスタチンC濃度を測定、慢性腎臓病診療ガイド2012の計算方法でeGFRcysを算出し従来のeGFRcreaと比較した。膀胱留置カテーテル例では24時間法によるクレアチンクリアランス、GFRも測定した。

## 結果

人工呼吸器非装着3例でのeGFRcreaは85.2-115.9(平均146) ml/min、装着7例では119.7438(平均482.3) ml/minであった。eGFRcysはそれぞれ62.97(平均82.7) ml/min、41.91(平均64.4) ml/minであった。人工呼吸器装着の1例で測定した24時間法によるGFRは日差が大きかった。

## 考察・結論

筋萎縮が進行するとクレアチン推算GFRは実際の腎機能を反映しないことを確認した。一方、筋量が非常に少ない進行期ALS患者の腎機能評価にもeGFRcysは有用であると思われた。また病初期ALSでも血清クレアチニン濃度を腎機能下の指標として用いると腎排泄性薬剤の過量投与などのリスクが高く、用いるべきでないと思われた。

P-170-1

## 筋萎縮性側索硬化症患者における嗅覚異常と嗅覚路を進展するTDP-43病理

<sup>1</sup>東京女子医科大学大学院 神経内科, <sup>2</sup>東京都医学総合研究所 脳病理形態, <sup>3</sup>東京女子医科大学八千代医療センター 神経内科, <sup>4</sup>Raymond Escourrolle Laboratory of Neuropathology, La Salpêtrière Hospital, <sup>5</sup>国際医療福祉大学臨床医学研究センター/山王病院・山王メディカルセンター脳血管センター  
○武田貴裕<sup>1,2,4</sup>, 飯嶋 睦<sup>1</sup>, 内原俊記<sup>2</sup>, 大橋高志<sup>3</sup>, 北川一夫<sup>1</sup>, Duykaerts Charles<sup>4</sup>, 内山真一郎<sup>5</sup>

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における嗅覚障害の臨床的特徴およびその病理学的背景を明らかにする。【方法】孤発性ALS18例について日本人向け嗅覚同定検査 (OSIT-J) および簡易認知機能検査を施行し正常対照と比較した。孤発性ALS43例について嗅球、一次嗅覚野 (前嗅核、梨状葉皮質、扁桃体)、二次嗅覚野 (眼窩皮質、海馬) のTDP-43陽性細胞内封入体をプロットし任意の3領域から密度を算出した。【結果】(臨床解析) ALS例の平均年齢69.9±7.9歳 (対照例の平均年齢70.3±5.1歳)、OSIT-JはALS群平均6.2±2.7点、対照群平均9.2±2.4点とALS群で有意に低下していた (p=0.007)。ALS群において、OSIT-JはMini-Mental State Examinationの得点と有意な相関を認めた ( $r_s=0.573$ ,  $p=0.016$ )。 (病理解析) TDP-43病理は歯状回に最も高頻度にみられ、嗅球において最も低頻度であった。一次嗅覚野では中等度であった。タウおよび $\alpha$ シヌクレイン病理とは独立していた。【結論】ALS患者では有意に嗅覚障害がみられ、その程度は認知機能低下と相関する。ALS患者にみられる嗅覚障害は、嗅覚関連領域において中枢 (海馬) から末梢 (嗅球) へ進展するTDP-43病理がその背景病理である可能性がある。

P-170-2

## 約14年の経過で神経症状が広範に進行したポストポリオ症候群患者の病理学的検討

<sup>1</sup>徳島大学大学院 神経内科, <sup>2</sup>徳島大学大学院 環境病理学分野, <sup>3</sup>東京都健康長寿医療センター・高齢者ブレインバンク  
○山崎博輝<sup>1</sup>, 沖 良祐<sup>1</sup>, 内野彰子<sup>3</sup>, 小川博久<sup>2</sup>, 大崎裕亮<sup>1</sup>, 野寺裕之<sup>1</sup>, 村山繁雄<sup>3</sup>, 和泉唯信<sup>1</sup>, 梶 龍児<sup>1</sup>

【目的】ポストポリオ症候群 (post-polio syndrome: PPS) は、ポリオウイルスによる急性灰白髄炎によって小児麻痺を生じた患者が、罹患後数十年を経て新たに生じる疲労性疾患の総称である。一般にPPSの症状は致死性ではなく機能的予後の問題が大きいとされているが、呼吸機能障害・嚥下障害の進行から致死性となった症例も稀ながら存在し、発症機構はいまだ不明な点が多い。われわれは今回小児期に急性灰白髄炎を罹患、安定期間を経た後、神経症状が広範に進行したPPSの病理学的所見について検討した。

【方法】患者は死亡時74歳の男性。小児期に急性灰白髄炎に罹患し、左下肢麻痺が残存した。罹患後45年の安定期間を経て、60歳頃から約14年の経過で四肢筋力低下、呼吸機能障害、嚥下障害が進行した。特に72歳頃からこれらの症状が急速に進行し、誤嚥性肺炎を繰り返すようになり死亡した。

【結果】死亡の2年前より各症状の進行速度が著しいことから筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の合併も考えられた。ただし上位運動ニューロン徴候を欠き、筋電図での活動所見が乏しい点がALSとして非典型的であった。病理学的所見において脊髄にはポリオ後遺症と思われるplaque-like lesionの外側に、脊髄全長にわたるグリオーシスを伴う前角細胞脱落を認めたが、Bunina小体やユビキチン・TDP-43陽性封入体などALSに特徴的とされる構造物は認められず、PPSと診断した。

【結論】本例は呼吸機能障害、嚥下障害も生じたALSとの鑑別を要したが、神経病理所見からはPPSに矛盾しないことが判明した。

P-170-3

## 進行性核上性麻痺が先行した筋萎縮性側索硬化症2例の臨床病理学的検討

<sup>1</sup>徳島大学大学院 神経内科, <sup>2</sup>東京都健康長寿医療センター・高齢者ブレインバンク, <sup>3</sup>住友病院 神経内科  
○和泉唯信<sup>1</sup>, 隅藏大幸<sup>2</sup>, 宇高不可思<sup>3</sup>, 武内俊明<sup>1</sup>, 藤田浩司<sup>1</sup>, 野寺裕之<sup>1</sup>, 瓦井俊孝<sup>1</sup>, 村山繁雄<sup>2</sup>, 梶 龍児<sup>1</sup>

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) が先行発症し筋萎縮性側索硬化症 (ALS) が続発した2例の臨床病理学的所見を報告する。【方法】症例1: 75歳頃より歩行障害が出現しパーキンソン病としてレボドパ投与で歩行は軽度改善したが転倒を契機に車椅子使用になった。79歳時に記憶力低下が進行し、両上肢拳上も困難になり頭部CTにて慢性硬膜下血腫を認めた。頭頸部腫瘍除去術でも筋力低下は改善せず。神経生理学的検査からALSと診断した。80歳で呼吸不全により死亡した。症例2: 66歳より動作緩慢、構音障害を生じた。さらに易転倒性を認めた。レボドパは無効であった。70歳から転倒により骨折を繰り返し、73歳から構音障害、嚥下障害が悪化した。74歳から上肢に筋力低下が出現し全身の筋力低下、呼吸障害が急速に進行し死亡した。【結果】症例1: 黒質、淡蒼球内節、視床下核、小脳歯状核に変性と神経細胞・グリア内にリン酸化タウ病理を認め、橋核や線条体、大脳新皮質・白質、小脳白質にもタウ病理の広がりを認めた。タウは中心前回にも認めるが前頭極や頭頂葉には殆ど認めず。蓄積の程度・広がりとしては重度とは言えない。下位・上位運動ニューロン領域の変性を認め、Bunina小体、pTDP43封入体を多数認めた。中心前回Betz巨細胞は最内側がもっとも保たれ、外側は減少が目立ち、臨床的に下肢筋力は保たれ、上肢筋力低下が著しいことと合致する。TDP43に関しては、多数のNCIを認めるがdystrophic neuriteはほとんど認めずtype B、また海馬歯状回をはじめ非運動ニューロン領域を広範囲に認め、広範囲であった。症例2: 剖検実施時期が古く免疫組織化学的検討が十分ではないが症例1と同様にPSPとALSの臨床病理的特徴を有していた。【結論】PSPにALSが続発することがあるがその機序は不明である。ALSが発症してからはその経過が速い。

P-170-4

## Phosphorylated TDP-43 inclusions in the hippocampal formation of ALS patients

北里大学神経内科  
○永井真貴子, 川浪 文, 西山和利

Background: It has been noticed that some ALS patients have dementia. Recent studies showed that more ALS patients had cognitive and behavior impairments. TDP-43 was identified as a component of the ubiquitinated inclusions in FTLD and ALS patients. TDP-43 phosphorylation and aggregation are not restricted in motor neurons but can be widespread in brain in ALS patients. We focused on the phosphorylated TDP-43 immunoreactivity in ALS hippocampal formation in connection with clinical symptoms.

Methods: We examined the hippocampal formation in a series of 26 sporadic ALS cases. We excluded the ALS cases with family history and with artificial respiratory support in this study. We prepared 6  $\mu$ m thick paraffin-embedded sections and immunostained using a polyclonal antibody against phosphorylated TDP-43 (pTDP-43).

Result: Among 26 patients, ten showed dementia and/or behavior impairment. The average age of onset was 65.5  $\pm$  10.7 years, and average duration of illness was 23.6  $\pm$  7.9 months. All cases showed neuronal cytoplasmic pTDP-43 immunoreactive inclusions in the hippocampal dentate granule cells and in the neurons of the layers II and V in the entorhinal cortex. On the other hand, sixteen patients did not have dementia and their average age of onset was 60.8  $\pm$  7.2 years, and average duration of illness was 31.6  $\pm$  12.9 months. Four cases showed neuronal cytoplasmic pTDP-43 immunoreactive inclusions in the hippocampal formation.

Conclusion: Hippocampal formation pathology related to dementia and cognitive-behavioral problems in ALS.

P-170-5

## 神経細胞内におけるcystatin Cとprosaposinの局在性について

<sup>1</sup>鳥根大学医学部内科学第三, <sup>2</sup>鳥根大学医学部臨床検査医学, <sup>3</sup>鳥根大学医学部器官病理学, <sup>4</sup>東海学園大学 健康栄養学部

○和田靖子<sup>1</sup>, 長井 篤<sup>2</sup>, Abdullah Sheikh<sup>2</sup>, 荒木亜寿香<sup>3</sup>, 三瀧真悟<sup>1</sup>, 寺嶋正治<sup>4</sup>, 山口修平<sup>1</sup>

【目的】Cystatin C (CysC) はシステインプロテアーゼインヒビターとして、ライソゾーム内または細胞外分泌状態でプロテアーゼの活性調節の役割を果たすタンパクである。髄液中では血中の5倍の高濃度で存在し中枢神経系での役割も推定され、変性疾患における神経細胞内封入体への局在性も確認され形成機構への関与も考えられる。今回、CysCと関連するタンパクとしてprosaposinを検索し、相互作用について、in vitroおよび病理組織で検討した。【方法】酵母ツーハイブリッドシステムで検索されたタンパクのうち、ライソゾームタンパクであるsaposinの前駆体であるprosaposinを選択した。リコンビナントCysCおよびprosaposinを用いてin vitro共存状態での結合性およびCysC活性変化を検討した。CysCおよびprosaposinをクロニングし、Hela細胞に遺伝子導入することで共発現させ、細胞内局在をconfocal microscopyで確認した。神経細胞内でのCysCおよびprosaposin局在を確認するため、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 剖検3症例を用いて、脊髄前角細胞でCysCおよびprosaposinの免疫染色を行った。【結果】結合実験後、抗CysCまたは抗prosaposin抗体で免疫沈降し、それぞれの分画で結合が確認された。CysCにprosaposinを添加すると、濃度依存性に1:1mol比率より高濃度で、CysCのプロテアーゼインヒビター活性がほぼ100%抑制された。遺伝子導入細胞内では、CysCおよびprosaposinは共に顆粒状に細胞質に染色され、その多くに共存性がみられた。ALS脊髄前角細胞では、CysCおよびprosaposinの顆粒状局在などが確認されたが、Bunina小体と共に陽性所見が得られた。【結論】CysCおよびprosaposinは細胞内で共存し、結合性があり、CysCの活性低下などを介して神経封入体形成過程に何らかの関与をしている可能性がある。

P-171-1

## 原因遺伝子未同定の遺伝性痙性対麻痺家系における新規原因遺伝子の探索

<sup>1</sup>東京大学病院 神経内科, <sup>2</sup>東京大学大学院 新領域創成科学研究科

○川辺美穂<sup>1</sup>, 石浦浩之<sup>1</sup>, 三井 純<sup>1</sup>, 鴨沼 敦<sup>1</sup>, 岩田 淳<sup>1</sup>, 吉村 淳<sup>2</sup>, 土井晃一郎<sup>2</sup>, 森下真一<sup>2</sup>, 後藤 順<sup>1</sup>, 辻 省次<sup>1</sup>

【目的】遺伝性痙性対麻痺 (HSP) は緩徐進行性の下肢痙縮を特徴とする遺伝性神経変性疾患であり、現在までにSPG1~72の遺伝子座が判明している。本邦の常染色体優性遺伝性痙性対麻痺家系では、既知の遺伝子変異を認めず病型を特定できない家系が35%程度を占めるのが現状である。今回HSPの小家系について遺伝子解析を行い、原因遺伝子の同定を目指した。

【方法】発症者は経過25年の痙性対麻痺を認める63歳男性で、神経学的には四肢腱反射亢進、Babinski徴候に加え下肢遠位感覚の異常感覚、下肢振動覚低下を認めた。家系内に類似者あり、自覚症状は軽微ながら類似患者の母にも難産路徴候と下肢振動覚低下を認めたことから、常染色体優性遺伝と考えられた。発症者3名、発症者1名の遺伝子採血を施行し、発症者においてエキソーム解析(SureSelect V5+UTRs (Agilent))とアレイCGH法により既知の遺伝子の検討を行ったうえで、パラメトリック連鎖解析 (完全浸透常染色体優性遺伝モデル) を用いて候補遺伝子の絞り込みを行った。

【結果】アレイCGH・エキソーム解析では既知のHSPの原因遺伝子の変異を認めなかった。パラメトリック連鎖解析では最大LOD scoreは1.51であり、発症者のエキソーム解析でLOD scoreの上昇を認めた8領域 (第2, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 18染色体の計70.6Mbの領域) において、日本人コントロールにおけるアレル頻度<0.5%となる変異を6個認めた。

【結論】本家系は家系内で重症度が異なり、神経学的所見としては下肢振動覚低下が目立つことが特徴的であったが、完全浸透常染色体優性遺伝モデルを仮定して原因遺伝子候補を絞り込むことができた。直接塩基配列法による遺伝子変異の確認および共分離の確認を行い、さらなる家系解析を積み重ねることで、新規遺伝子の同定を目指す。

P-171-2

## Late-onset spastic ataxia phenotype related to a novel homozygous DDHD2 mutation

<sup>1</sup>横浜市立大学医学部 神経内科学・脳卒中医学, <sup>2</sup>信州大学医学部神経難病学講座, <sup>3</sup>健和会病院神経内科, <sup>4</sup>東京薬科大学生命科学部細胞情報医学研究室, <sup>5</sup>横浜市立大学医学部遺伝学  
○土井 宏<sup>1</sup>, 吉田邦彦<sup>2</sup>, 牛山雅夫<sup>3</sup>, 谷佳津子<sup>4</sup>, 松本直通<sup>5</sup>, 田中章景<sup>1</sup>

Purpose: The purpose of this study is to reveal the unknown phenotype related to *DDHD2* mutation (SPG54).  
Methods: Clinical information and radiological images were obtained from the proband and her siblings. To find a gene mutation, whole exome sequencing (WES) was performed on the proband. A modeled structure of the region around the mutation of *DDHD2* was constructed using Phyre2 server. Phospholipase A<sub>1</sub> (PLA1) activities of *DDHD2* of wild type and the mutants were assessed.  
Results: Unlike the previous reports, our patient was considerably older at onset (45 years), and her main phenotype was spastic ataxia without any evidence of intellectual disability. Brain MRI revealed a thinness of the corpus callosum. We identified the homozygous c.658G>T [p.Val220Phe] of *DDHD2* as the candidate of causative mutation by WES. As a unique finding of the SPG54 patients, proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS) revealed an abnormal lipid peak in the brain. Val220 is predicted to be involved in a hydrophobic core near the candidate catalytic site for PLA<sub>1</sub>. The results of PLA<sub>1</sub> assay demonstrated that the p.Val220Phe mutant as well as both the previously-identified mutants, p.Trp103Arg and p.Asp660His, had a statistically significant reduction in their PLA<sub>1</sub> activity.  
Discussion: Given the highly characteristic <sup>1</sup>H-MRS findings, and the result of structural consideration and PLA<sub>1</sub> assay, we considered that the novel p.Val220Phe of *DDHD2* was the causative mutation in this patient.  
Conclusion: Late-onset spastic ataxia is one of the phenotypes related to *DDHD2* mutation.

P-171-3

## 脆弱X関連運動/運動失調症候群 (FXTAS) 患者脳における fmr1 発現および FMRP 量の比較検討

筑波大学病院 神経内科  
○石井一弘, 石原慎夫, 富所康志, 赤松 恵, 詫間 浩, 玉岡 晃

【目的】脆弱X症候群(FXS)はfmr1遺伝子の5'非翻訳領域のCGGリピートが200回以上に異常伸長し、FMRP発現が低下し、精神遅滞を起こす疾患であるが、このCGGリピートの異常伸長は祖父の代では、リピート数55-200の前突然変異として認められる。前突然変異を有する初老男性型は振戦、運動失調、認知機能障害、パーキンソン症状などの神経症状を示し、脆弱X関連運動/運動失調症候群(FXTAS)として知られている。FMRPは樹状突起形態の形成に関係する蛋白の発現調整に関わるRNA結合蛋白である。Caucasianでの脳内FMRP量は低下し、mRNA量は増加することが報告されている。本研究では日本人FXTAS患者脳での脳部位毎のFMRP量を明らかにし、他の変性疾患や非中枢神経疾患と比較すること、さらにmRNA量を測定し蛋白量との関連を明らかにすることを目的とした。【方法】凍結剖検脳(上前頭)約200mgをRIPAバッファで懸濁し、抗ヒトFMRP抗体によるウエスタンブロット法でFMRPに一致するバンド濃度を計測し、標準品との濃度比を求め、FMRPの半定量値とした。FXTAS(n=1,CGGリピート数=83)、他の変性疾患(ADn=15, PDn=13, ALSn=11)および非中枢神経疾患(Normaln=2)のFMRP量と比較した。同様にMAP2量とGFAP量も半定量し、FMRPとの比を求めた。またmRNAを抽出し、リアルタイムPCR法にてmRNA量を測定した。さらに各疾患のFMRP量、mRNA量を統計的に検討した。【結果】FMRP量はFXTAS,AD,PDで差がなく有意に低下していた。ALSは低下しなかった。神経細胞あたりのFMRPはFXTAS,AD,PDで低下傾向が見られた。またFXTASの各脳部位ではFMRP量に差がなかった。一方、mRNA量はFXTAS,AD,PD,ALS間で上前頭では差がなかったが、FXTASの小脳で発現が増加していた。【結論】FXTASでFMRP量は低下し、mRNA量は小脳で発現増加を認め、Caucasianの結果に一致していた。FMRP産生低下とfmr1の過剰な転写とmRNAの産生過多と核内蓄積がFXTASの病態と考えられており、矛盾しない結果であった。

P-171-4

## 原因疾患によるバクロフェン髄注療法スクリーニングの差異についての検討

岡山医療センター 神経内科  
○奈良井恒, 高橋義秋, 柚木太淳, 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)は原因を問わず痙縮を軽減することが可能である。痙縮を有しながら歩行可能な患者に対するITB療法スクリーニングにおける原因疾患別の特性について検討する。  
【方法】症例は2008年1月から2014年11月末までに当科でITB療法スクリーニングを行った33例中、歩行可能であった18例で、スクリーニング前、2時間後、4時間後、6時間後にAshworth評点、腱反射、筋力、起き上がり時間、立ち上がり時間、5m歩行時間、5m歩行時の歩数を評価した。  
【結果】18例の内13例が神経変性疾患群であり、他疾患群はHAM、頸髄損傷、脊髄梗塞後遺症、脳性麻痺、放射線性脊髄症、が1例ずつであった。全例で痙縮の改善が見られ、腱反射も低下した。筋力に変動は見られなかった。ADLの改善は他疾患群でより明らかであった。神経変性疾患群のうち4例が、他疾患群のうち4例がスクリーニングの後にポンプ植え込みへと移行した。  
【結論】全例で痙縮のコントロールは良好であった。神経変性疾患群と比較して、他疾患群ではよりADLの改善が見られ、ポンプ植え込みへと移行した症例の割合が大きかった。神経変性疾患群では痙縮の軽減をADLの改善に結びつけるリハビリテーションなど他の方策を併用する必要があると考えられる。

P-171-5

## 神経変性疾患に対するITB療法の試み

国際医療福祉大学病院 神経内科  
○小川朋子, 手塚修一, 田川朝子, 大塚美恵子, 橋本律夫, 加藤宏之

【背景】四肢に高度の痙縮を合併する神経難病をしばしば経験するが、内服の抗痙縮薬にて十分なコントロールが可能となることは稀である。ボトックス療法も、投与量の問題や効果減弱の点で十分な治療とはなり難いことが多い。  
【目的】高度の痙縮に対し、ITB(Intrathecal Baclofen)療法を行った神経変性疾患患者の臨床的特徴と治療効果を調査し、神経変性疾患におけるITB療法の有効性について検討する。  
【方法】対象は、当科にてITB療法を導入された大脳皮質基底核変性症(CBD)1例と多系統萎縮症(MSA)1例。トライアルの効果、ITB療法の実際及びその長期効果について検討した。  
【結果】症例1は導入時73歳のCBD女性例。内服薬及びBOTOXによる痙縮の治療効果は不十分であった。ITBスクリーニングは50μgで効果の発現を認めた。カテーテル先端をC6に留置し、50μg/日から治療開始した。植え込み1年6月後でも痙縮はコントロールされている。症例2は導入時50歳のMSA-P女性例。痙縮のため座位保持不能、内服薬は無効。ITBスクリーニングは75μgで効果を認めた。カテーテル先端をC6に留置し、75μg/日から治療開始した。その後徐々に増量し、植え込み7月後は200μg/日で痙縮をコントロール出来ている。  
【考察】神経変性疾患に対するITB療法の報告は少なく、効果については不明であった。薬量を症状に合わせて微調整可能である点や、患者・家族・リハビリスタッフが治療計画に参加できる点はITB療法の利点と考えられる。神経変性疾患であっても、ITB療法の長期的な効果持続は認められた。  
【結語】高度の痙縮を伴う神経変性疾患において、ITB療法は有用である。

P-172-1

## Atrophy of Hippocampal Region in Chronic Progressive Neuro-Behçet's Disease

<sup>1</sup>帝京大学病院 内科学講座, <sup>2</sup>北里大学医学部 膠原病感染内科  
○菊地弘敏<sup>1</sup>, 廣畑俊成<sup>2</sup>

**Background:** We examined the volumes of hippocampus in order to determine the responsible lesions for neurobehavioral changes in chronic progressive neuro-Behçet's disease (CPNB).  
**Patients and Methods:** A total of 26 patients were studied, including 13 patients with CPNB (11 males and 2 females, age 51.2 ± 12.1 [mean ± SD]) and 13 patients with Behçet's disease without NB (non-NB) (10 males and 3 females, age 54.4 ± 11.4). The sagittal sections of T1-weighted images on brain MRI were obtained from each patient. Severity of gray matter loss in the hippocampal region and whole brain were investigated by VSRAD (Eisai Co., Ltd), calculating the indicators of the degrees of hippocampal region atrophy (HAI) and those of whole-brain atrophy (WBAI). The areas of midbrain tegmentum and pons (brainstem) were measured on mid-sagittal sections of T1-weighted images of brain MRI using image analysis software Image J (ver.1.45, NIH, U.S.).  
**Results:** The VSRAD analysis showed that HAI was significantly increased in CPNB (1.46 ± 0.70 [mean ± SD]) compared with in non-NB (0.77 ± 0.40) (p=0.0016). Although less markedly, WBAI was significantly higher in CPNB (10.6 ± 5.0) than in non-NB (6.9 ± 1.7) (p=0.0240). Neither HAI nor WBAI was correlated with age. Whereas all the patients with CPNB showed brainstem atrophy, there was no significant correlation between HAI and the rate of brainstem atrophy.  
**Conclusions:** These results indicate that hippocampus, in addition to brainstem, is a commonly affected lesion in CPNB, accounting for progressive neurobehavioral changes.

P-172-2

## 高齢者の急性脳炎・脳症の臨床的特徴

<sup>1</sup>京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科, <sup>2</sup>京都第一赤十字病院 救急科  
○山本敦史<sup>1</sup>, 今井啓輔<sup>1</sup>, 濱中正嗣<sup>1</sup>, 山田丈弘<sup>1</sup>, 山崎英一<sup>1</sup>, 傳 和眞<sup>1</sup>, 中村拓真<sup>1</sup>, 池田栄人<sup>2</sup>

【目的】高齢者の急性脳炎・脳症の臨床的特徴を明らかにする。  
【方法】2010年4月から2014年10月までに当院に救急入院した症例のうち、当科が担当した急性脳症連続78例を対象とした(低酸素性脳症例、頭部外傷例、細菌性髄膜炎例は除外)。対象を発症年齢50歳未満の若年者群(Y群)、50歳以上の高齢者群(E群)の二群に分け、各群において背景因子、原因疾患、治療法、転帰を比較した。  
【結果】Y群/E群は26/52例あり全体の2/3がE群であった。背景因子はY群/E群にて、男性11/32例、発症年齢中央値32.5/71歳であった。原因疾患はY群/E群にて、傍感染性4(4.8%)/13(25.5%)例、代謝性0/9(17.6%)例、自己免疫性9(33.3%)/6(11.8%)例、高血圧性0(0%)/3(5.9%)例、薬剤性2(7.4%)/3(5.9%)例、原因不明9(33.3%)/20(39.2%)例であり、自己免疫性はY群にて、原因不明はE群で多い傾向にあった。治療法はY群/E群にて、ステロイドパルス療法15(57.7%)/19(36.5%)例、免疫グロブリン大量静注療法5(19.2%)/0例、単純血漿交換療法4(15.4%)/2(3.8%)例、アシクロビル点滴18(69.2%)/25(48.1%)例であり、Y群で免疫療法の導入が多かった。E群の原因不明20例のうち、ステロイドパルス療法またはアシクロビル点滴を行ったのはそれぞれ10例(50%)であった。転帰はY群/E群にて、直接自宅退院21(80.7%)/32(61.5%)例、転院4(15.4%)/17(32.7%)例、死亡1(3.8%)/3例(5.8%)であり、E群では直接自宅退院例がY群と比較すると少なかったが、予後不良例とはいえなかった。  
【結論】高齢者の急性脳炎・脳症は、自己免疫性のものが少なく原因不明例が多かったが、予後不良とはいえなかった。適切な治療介入については今後検討の余地がある。

P-172-3

## 神経好中球病の臨床的特徴

名古屋市立大学 神経内科  
○伊藤鮎子, 川嶋将司, 植木美乃, 大喜多賢治, 松川則之

【目的】神経パーチュエット病 (NBD), 神経スウィート病 (NSD) の両疾患は, 好中球の機能亢進が病態の主体をなす疾患と考えられ, 両者を包括し「神経好中球病」という概念で捉えられる。神経症状で初発した場合, 主症状が「不全て」「不全て」「不全て」に留まり, 診断に至らない症例が多い。今回, 脳炎または脊髄炎を呈し, 神経好中球病と診断された症例を検討し, 臨床的特徴を明らかにする。

【方法】対象は2004年から2014年にかけて, 臨床的に神経好中球病と診断された6症例である。NBDは1987年Behcet病診断基準を用いて, 完全型, 不全型, 疑いに分類し, NSDはHisanagaらのNSD診断基準を用いて, Probable, Possibleに分類した。さらに, 両疾患の診断基準を重複する症例を重複例とし, 臨床症状, 治療経過について検討した。

【結果】平均年齢は41.3±12.4歳 (男性4例, 女性2例) で, NBD不全型1例, 疑い2例, NSD possible1例, 重複例 (NBD疑いかつNSD possible) 2例であった。6例のうち, 5例で口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍および皮膚症状が先行しており, これらはいずれもステロイド投与中に再発し, 治療に難渋した。一方, NSD possibleの1例は, ステロイドが著効し再発を認めなかった。

【結論】神経好中球病は高率に再発するため, 脳脊髄炎の初発例では, 神経好中球病を念頭に置いた診察, 検査を行い, 注意深く経過をみる必要がある。NSD possibleの症例でも, NBD疑いに該当する重複例では, 安易にステロイドを漸減, 中止すべきではないと考える。

P-172-4

## 当科で経験した免疫介在性脳症についての臨床的検討

鹿児島大学病院 神経内科  
○武井 潤, 高畑克徳, 安藤匡宏, 田代雄一, 牧 美充, 吉村道由, 荒田 仁, 松浦英治, 高嶋 博

【目的】免疫介在性脳症についてその臨床的特徴を明らかにし, 診断に有用な神経所見や検査所見を抽出し検討する。【方法】この半年間に間に当科に入院した16名 (男2名, 女14名, 年齢は平均で男62.5歳, 女性43.5歳) の自己抗体の関与が強く疑われる脳症の患者について, その臨床症状から診断に有用な神経所見や検査結果を抽出して検討した。【結果】疾患の内訳は, 子宮頸癌ワクチン接種後の脳症が4名, 橋本脳症4名, 自己免疫性の錐体路障害1名, 自律神経障害を伴った脳症1名, Stiff-Person症候群1名, 脳症を伴ったFisher症候群1名, 分類不能の自己免疫性脳症4名であった。併存疾患としては, 自己免疫疾患7例 (橋本病, 関節リウマチなど), アレルギー疾患5例 (喘息, 鼻炎など) を認めた。発症前に先行して発熱4例, 交通事故2例, 出産1例, 生検1例などを認めた。特徴的な臨床所見として持続的に力が入りられない, 神経症状の変動, 全身の疼痛, 不随意運動, 対立が出来ないなどの既知の神経疾患では説明しにくい臨床所見が多くみられた。SPECTでは巧緻運動障害のある患者で前頭葉・頭頂葉に, 不随意運動や筋力持続困難例で前頭葉・側頭葉に血流低下の傾向がみられた。自己抗体は全例で陽性であり, 抗GnAChR抗体, 抗αグングリオン抗体, PR3-ANCA, 抗GAD抗体, 抗TPO抗体, 抗Ro52抗体, 抗EJ抗体などが検出された。

【結論】悪急性に進行する脳症で, 発熱, 外傷, 出産などが先行している場合や高次脳機能障害が疑われる症例, 既知の神経疾患にあてはまらない様な症例では自己免疫の関与を疑い, 積極的な抗体検査や脳血流SPECT, 治療的診断を含めた精査を行う必要がある。

P-172-5

## 小脳歯状核, 脳幹, 内包後脚, 大脳深部白質に対称性の白質病変を示したCNSループスの1例

福井県済生会病院 神経内科  
○山手康司, 榎本崇一, 神澤朋子

【目的】認知機能低下, 構音障害, 体幹失調で発症し, 頭部MRIで特徴的な画像を示したCNSループスの1例を経験したので報告する。【方法】症例は78歳女性。元来健康。3経妊3経産。X年8月頃より徐々にふらつきが出現。9月から認知機能低下を認め10月上旬に当科初診。軽度の構音障害を認めたが, 他特記すべき異常は認めなかった。10月下旬再診時, 眼球運動はsaccadic, 小脳失調性の構音障害, 手引きで立位保持可能, ややワイドベースの小刻み歩行を認めた。また, HDS-R 11点 (年齢, 見当識, 計算, 逆唱, 即時・短期記憶, 語想起で失点) と低下していた。頭部MRIで小脳歯状核, 脳幹, 内包後脚, 大脳深部白質に造影効果を認めない対称性のT2強調, FLAIR, 拡散強調画像高信号を認めた。汎血球減少, 口内炎, 日光過敏症を認め, 抗核抗体 5120倍 (Homogenous), RF 1995.2 IU/mL, 抗Sm抗体, 抗ds-DNA抗体, 抗ss-DNA抗体, 抗U1-RNP抗体, 抗SSA/Ro抗体, 抗SSB/La抗体陽性を示し, CNSループスに伴う神経症状と診断した。11月上旬よりステロイドパルス療法を2コース施行し, 見当識障害は改善, 構音障害, 歩行障害も改善傾向となった。頭部MRIのT2, FLAIR, 拡散強調画像高信号も改善傾向となった。

【結果】当初, 画像所見から代謝性や中毒性疾患を想定したが, 明らかなのは指摘できなかった。CNSループスの頭部MRI所見は, 左右非対称で多発性の虚血性局在病変を示すfocal typeの他に両側大脳深部白質を中心に左右対称性でびまん性病変を呈するdiffuse typeの存在が指摘されている。Diffuse typeの機序は炎症性血管炎, 血管透過性亢進による脳実質の浮腫による障害と考えられており, ステロイドの反応性も良好とされている。本例も著効とは言えないがステロイドに反応性を示した。【結論】渉猟した範囲では両側小脳歯状核に高信号を呈したCNSループスの症例は認められなかったため報告する。

P-173-1

## 抗GAD抗体陽性神経疾患の臨床的検討

大阪医科大学病院 内科学1・神経内科, 大阪医科大学内科学・糖尿病内科, 清恵会病院内科  
○中嶋秀人<sup>1</sup>, 宇野田喜一<sup>1</sup>, 細川隆史<sup>1</sup>, 石田志門<sup>1</sup>, 木村文治<sup>1</sup>, 稲葉惟子<sup>2</sup>, 堤 千春<sup>2</sup>, 花房俊昭<sup>2</sup>, 伊達政道<sup>3</sup>, 北岡治子<sup>3</sup>

【目的】抗Glutamic acid decarboxylase(GAD)抗体は1型糖尿病のほかStiff-person症候群(SPS)など種々の神経疾患でも認められる。抗GAD抗体陽性を示す神経疾患の臨床的特徴について検討する。

【方法】抗GAD抗体陽性のSPS2例, 多発脳神経麻痺1例, 辺縁系脳炎1例, てんかん1例の臨床像について検討し, 神経症状を伴わない1型糖尿病症例と抗GAD抗体の推移を比較検討した。

【結果】症例1はSPSの35歳女性。急性両側下肢硬直で発症し, 抗GAD抗体190,000 IU/mL, 髄液抗GAD抗体index 1.19。乳癌と1型糖尿病の合併があり, IVIGと乳癌摘出術で軽快した。症例2はSPSの67歳女性。急性一側両下肢硬直で発症し, 抗GAD抗体270,000 IU/mL, 抗GAD抗体index 0.63。胸腺腫と甲状腺乳頭癌の合併があり, IVIGと胸腺摘出術で軽快した。症例3は多発脳神経麻痺の60歳女性。咬肌, 嚥下障害, 複視で発症し, 抗GAD抗体2,800 IU/mL, 抗GAD抗体index 7.6。パセドウ病の合併あり, IVIGと胸腺摘出術で一旦回復したが再燃し, ステロイド薬継続により軽快した。症例4は辺縁系脳炎の37歳男性。発熱, 痙攣, 意識障害で発症。抗GAD抗体1,440 IU/mL, 抗GAD抗体index 2.98。シェーグレン症候群と1型糖尿病を合併し, ステロイド薬で軽快した。症例5はてんかんで加療中の76歳女性。1型糖尿病の合併があり, 抗GAD抗体180,000 IU/mL。神経症状のない1型糖尿病の抗GAD抗体価は経過とともに減少したが, 抗GAD抗体陽性神経疾患では年数を経過しても高値持続, あるいは再上昇した。

【結論】抗GAD抗体陽性神経疾患の血清抗GAD抗体価は1型糖尿病に比し高く持続する。神経症状は免疫療法に反応するが, 髄腔内産生を示唆する抗GAD抗体indexは疾患活動性, 治療効果の指標となる可能性がある。

P-173-2

## リウマチ性髄膜炎類似の画像所見を呈した原因不明髄膜炎2例の臨床像

長野市民病院 神経内科  
○田澤浩一, 中川道隆, 山本寛二

【目的】リウマチ性髄膜炎類似の画像を呈しながら関節リウマチ(RA)に罹患していない原因不明の髄膜炎患者の臨床像について検討する。

【方法】非RA患者で, 中枢神経症状を呈しMRI拡散強調画像 (DWI) で脳表に沿った高信号病変を認めた2例について, 臨床データ・治療経過について検討した。

【結果】症例1は85歳男性。左下肢にしびれを自覚し, その後約2週間を経て発熱, 見当識障害, 左下肢筋力低下が出現して入院。頭痛, 項部硬直は認めなかった。血液検査で白血球数 11140/μl, CRP 7.96mg/dl, 髄液細胞数 121/μl (単核球 109)。抗菌剤は無効だった。脳生検を行ったところ, 軟膜を中心に好中球浸潤と多核巨細胞を認めたが, 病原体は検出されなかった。ステロイドパルス療法にて炎症反応の消失と神経症状の改善を認め, その後経口プレドニゾン療法を行い漸減しながら経過観察している。症例2は80歳男性。起立時のふらつきを自覚し, その後一過性の失語症が出現したため受診。発熱・項部硬直は認めず, 下肢感覚性失調症と軽度の運動性失語以外に果症状はなかった。血液検査で白血球数 6880/μl, CRP 4.62 mg/dl, 髄液細胞数 129/μl (分葉核球 117)。無治療で自然軽快したが, 約1か月後に再燃し歩行不能となった。パルス療法を含むステロイド療法にて炎症反応の改善および神経症状の改善を認めた。2例とも関節炎所見はなく, RF, 抗CCP抗体ともに陰性で, 一貫してRAの所見は認めなかった。MRI DWIでは脳表に沿った多果性の高信号病変を呈し造影効果は伴わなかった。感染症, 各種自己抗体, 悪性疾患の検索を行ったが原因特定には至らなかった。

【結論】非RA患者でリウマチ性髄膜炎類似の臨床所見およびMRI所見を呈する症例が存在する。一様の病態とは断定できないが, 免疫異常に起因している可能性があり, 感染症が否定的であればステロイド療法を試してよいと考えられる。

P-173-3

## 当科における抗NMDA受容体抗体陽性脳炎の治療と予後に関する検討

熊本市立熊本市市民病院, 熊本大学大学院生命科学部 神経内科学分野, 熊本大学大学院生命科学部 産科婦人科学分野  
○山川 誠<sup>1</sup>, 軸丸美香<sup>2</sup>, 増田曜章<sup>2</sup>, 植田明彦<sup>2</sup>, 松原崇一朗<sup>2</sup>, 中西俊人<sup>2</sup>, 三隅洋平<sup>2</sup>, 森 麗<sup>2</sup>, 前田 寧<sup>2</sup>, 山下 賢<sup>2</sup>, 安東由喜雄<sup>2</sup>, 大場 隆<sup>3</sup>, 片瀧秀隆<sup>3</sup>

【目的】抗NMDA受容体抗体陽性脳炎は辺縁系脳炎のうち, 卵巣奇形腫関連傍腫瘍性脳炎として知られており, 早期治療により神経学的予後が左右され, 救急疾患としてその診断の重要性が認識されている。本研究では自験例において治療および予後に関して検討することを目的とした。

【方法】2012年1月1日から2014年9月30日までに当科で診断した抗NMDA受容体抗体陽性脳炎患者の臨床的特徴, 抗体価の変動, 臨床経過, 治療およびその効果に関して検討した。【結果】自験例5例のうち, 発症年齢は23歳(23-29歳)であり, 4例が女性であった。治療としては, ステロイドパルス療法5例, 免疫グロブリン大量療法5例, 血漿交換療法4例, 免疫吸着療法1例, 卵巣奇形腫に対する外科的切除4例, 免疫抑制剤使用2例であった。

症状寛解が得られた2名は, 外科療法が施行されており, 発症から手術までの期間は13日であった。血中抗NMDA受容体抗体価は手術直後には変化がなかったが, 平均32日で低下傾向を認めた。これに対して, 症状不変もしくは増悪があったものでは, 発症から外科療法までの期間は平均80日であり, 血中抗NMDA受容体抗体価は不変もしくは軽度低下を認めた。

【結論】発症から手術までの日数が短いほど, 日常生活復帰までの時間が短い傾向が認められた。抗体価は治療効果に相関して低下する傾向があった。従って女性の脳炎において積極的に本症を疑い検査を進めるべきである。早期診断がいつい場合, 卵巣奇形腫の早期外科的切除術が重要であることが考えられた。

P-173-4

## NMDA型グルタミン酸受容体抗体陽性11症例の検討

<sup>1</sup>名古屋医療センター 神経内科, <sup>2</sup>静岡てんかん・神経医療センター 小児科  
○林 直毅<sup>1</sup>, 平野聡子<sup>1</sup>, 若林由佳<sup>1</sup>, 榎原健二<sup>1</sup>, 渡部真志<sup>1</sup>, 高谷美和<sup>1</sup>,  
原田祐三子<sup>1</sup>, 久保あゆ香<sup>1</sup>, 小林 麗<sup>1</sup>, 岡田 久<sup>1</sup>, 奥田 聡<sup>1</sup>,  
高橋幸利<sup>2</sup>

【目的】NMDA型グルタミン酸受容体抗体陽性の脳症は、病態が確立しているとは言えず、多数例の蓄積が求められている。今回、我々は自験例に基づき抗体陽性例をまとめて調べた。  
【方法】2010年10月～2014年9月に臨床的に脳炎と診断した患者で髄液NMDA型グルタミン酸受容体抗体陽性例を診療録をもとに後方視的に収集し、前駆期-精神病期-無反応期-不運動期-緩徐回復期を有する抗NMDA受容体脳炎典型例(以下、典型例)と非典型例とに分けて比較検討した。  
【結果】上記期間の抗体陽性の脳症は11症例(男性5例・女性6例)、典型例は3例(男性1例、女性2例)、8例が非典型例(男性4例、女性4例)であった。年齢は典型例が31.49歳、非典型例32.87歳と非典型例でやや高齢であった。腫瘍合併は典型例1例(卵巣奇形腫)、非典型例2例(卵巣奇形腫1例、卵巣粘腫1例)でみられた。典型例全例、非典型例3例でJCSⅢ術まで意識が悪化した。非典型例2例、非典型例2例で人工呼吸管理を要した。髄液検査は典型例で細胞数 $185 \pm 88/3 \mu\text{l}$ ( $103-279/3 \mu\text{l}$ )、蛋白 $121 \pm 138 \text{mg/dl}$ ( $36-200 \text{mg/dl}$ )、非典型例で細胞数 $124 \pm 214/3 \mu\text{l}$ ( $1-604/3 \mu\text{l}$ )、蛋白 $75 \pm 53 \text{mg/dl}$ ( $39-281 \text{mg/dl}$ )、抗体はGluD2-CT(2012年3月までの2例)、GluN1-NT(2012年4月以降の9例)、GluN2B-NT2・GluN2B-CT・GluD2-NT(全例)を測定し全例陽性であった。免疫治療は典型例2例(2例ステロイドパルス療法・IVIg大量療法、1例でエンドキサンパルス療法)、非典型例4例(ステロイドパルス療法)で行われた。典型例例、非典型例4例で高次機能障害・てんかんなど後遺症を認めた。非典型例のうち1例は脳萎縮の進行がみられた。  
【結論】NMDA型グルタミン酸受容体陽性の脳症はDalmouらが提唱する抗NMDA受容体脳炎の臨床経過を辿らない非典型例も多くみられた。典型例、非典型例を含め必ずしも予後良好ではなく、また慢性的に進行する症例もあり、今後更なる臨床像の検討が必要と考えた。

P-173-5

## アトピー性皮膚炎と脊髄炎

近畿大学医学部 神経内科  
○宮本勝一, 鈴木秀和, 三井良之, 楠 進

【目的】アトピー性脊髄炎は、アトピー疾患の先行後に自己免疫機序と考えられる脊髄炎を発症する疾患である。アトピー性脊髄炎は、アトピー疾患を治療する診療科の医師に十分に周知されていない疾患であるため、詳しい実態は把握されていない。我々は、アトピー性皮膚炎と脊髄炎を合併している症例を調査した。  
【方法】2005年から2014年の期間に当院を受診した患者を対象とし、カルテ病名による検索を行った。  
【結果】アトピー性皮膚炎は10238名、脊髄炎が529名で、そのうち5名が両疾患を合併していた。脊髄炎の内訳は多発性硬化症2名、脊髄炎3名であったが、脊髄炎の2名はアトピー性脊髄炎の診断基準を満たしていた。いずれもヤケヒョウヒダニとコナヒョウヒダニに対するIgE亢進を認め、単発性の脊髄炎(一例目はC4-5、もう一例はTh12に病巣あり)であった。ステロイドパルスの治療反応性は良好で、日常生活動作は自立レベルに改善した。その後は後療法なしで再発していない。次に、アトピー性皮膚炎と末梢神経障害との合併症例についても検索した。末梢神経障害は521名で、そのうちの3名が両疾患を合併していた。しかし末梢神経障害の内訳は、糖尿病性末梢神経障害や帯状疱疹など、アトピー性皮膚炎との関連が乏しい疾患のみであり有意な結果は得られなかった。  
【結論】アトピー性皮膚炎の0.05%に脊髄炎を合併していた。逆に脊髄炎の0.85%にアトピー性皮膚炎を合併していた。アトピー性皮膚炎と末梢神経障害の関連性は否定的であった。今後は他のアトピー疾患についても検証が必要である。

P-174-1

## マイクロアレイ解析によるHAM末梢血HTLV-1感染細胞特異的表面分子の探索

<sup>1</sup>鹿児島大学大学院難治ウイルス研分子病理, <sup>2</sup>鹿児島大学大学院神経内科  
○久保田龍二<sup>1</sup>, 高嶋 博<sup>2</sup>, 出雲周二<sup>1</sup>

【目的】HAMではHTLV-1プロウイルス量が高く、その治療法確立にはHTLV-1感染細胞の除去が重要である。しかし、流血中の感染細胞はウイルス蛋白をほとんど産生しないため感染細胞の同定は困難である。今回、末梢血リンパ球を数時間培養し抗HTLV-1 Env抗体を用いて感染細胞を同定できる実験系を樹立し、マイクロアレイを行い、感染細胞特異的表面分子を同定する。【方法】HAM患者PBMCを数時間培養することで生きたHTLV-1感染細胞を同定することができた。HAM患者2例のPBMCを18時間培養後、抗Env抗体およびCD4抗体で染色し、HTLV-1感染細胞をセルソーターにてソートした。コントロールには非HTLV-1感染者4例のPBMCよりCD3+CD4+細胞をソートした。RNAを抽出後アジレント社60Kスライドで1カラーマイクロアレイを行い、感染細胞で2倍以上の高発現遺伝子を抽出した。さらに表面分子を抽出した。【結果】HTLV-1感染細胞に2倍以上の高発現遺伝子を5563個同定した。この内細胞表面分子は131個であった。さらにこの内13個の遺伝子を選択し、HAMおよび非感染者の非培養PBMCを用いて抗体で染色後、細胞表面の発現を確認した。3個の表面分子がHTLV-1感染細胞に比較的特異的に発現していたが、非感染細胞にも低頻度であったが発現を認めた。培養後高発現でも非培養では発現していない分子が多数認められた。【結論】末梢血中HTLV-1感染細胞を短時間培養することで、生きた感染細胞を検出できるようになった。マイクロアレイ解析では、感染細胞に比較的特異的な表面分子を3個同定した。今後、感染細胞を非培養下でエンリッチしマイクロアレイ解析を行い、より特異性の高い分子の同定が必要と考えられた。

P-174-2

## HTLV-1の炎症原因遺伝子HBZによるHAM発症機構の解明とその制御

川崎医科大学 微生物学教室  
○齋藤峰輝, 塩浜康雄, 後川 潤, 内藤忠相

【目的】HTLV-1による炎症形成の原因遺伝子HBZがHAMの病態形成に及ぼす役割を①HBZの標的遺伝子のうち、感染制御・炎症・免疫応答に関連する遺伝子群の解析、②HAM患者血清中に存在する自己抗体の標的抗原の同定、③HBZの炎症・自己免疫関連標的遺伝子及び自己抗体のHAM患者臨床検体における動態と病態との関連解析一からなる多面的アプローチにより解明する。  
【方法】テトラサイクリン応答プロモーターの下流にHAMを発症しやすいうサブタイプA型および発症しにくいサブタイプB型の全長HBZ遺伝子を組み込んだコンストラクトをヒト細胞株に遺伝子導入した。HBZ発現誘導の前後で変動する遺伝子群をマイクロアレイで網羅的に解析した。一方、完全ヒト抗体産生ハイブリドマと患者末梢血単核球(PBMC)を直接融合させることで、HAM患者が産生する自己抗体クローンを直接単離することを試みた。  
【結果】マイクロアレイ解析により、ウイルス型特異的HBZにより発現誘導・抑制される多数の標的遺伝子を同定した。感染制御・炎症・免疫応答に関わる遺伝子群、すなわち、①ウイルス感染の初期段階に関与する遺伝子群、特にToll様受容体及びインターフェロン調節因子、②炎症性サイトカイン・ケモカイン遺伝子群、③免疫応答に関与する遺伝子群の中に、ウイルス型により発現パターンが異なる遺伝子が複数存在することを明らかにした。一方、HAM患者が産生する多数の自己抗体クローンを直接単離することに成功した。現在、標的抗原の同定を進めている。  
【結論】HTLV-1の炎症原因遺伝子HBZの2種類のウイルス型特異的に発現誘導・抑制される標的遺伝子群が、疾患感受性に関与する可能性がある。一方、HAM患者PBMCを用いて多数の自己抗体クローンを直接単離することに成功した。現在、HAMにおける慢性炎症形成機序や免疫異常においてHBZや自己抗体がどのように関与するのか、その分子メカニズムの解明を進めている。

P-174-3

## HAM患者のステロイド治療の長期効果に関する後ろ向き研究

<sup>1</sup>関西医科大学, <sup>2</sup>聖マリアンナ医科大学, <sup>3</sup>鹿児島大学, <sup>4</sup>愛媛大学, <sup>5</sup>北海道医療センター, <sup>6</sup>長崎国際大学, <sup>7</sup>京都府立医科大学  
○竹之内徳博<sup>1</sup>, 佐藤知雄<sup>2</sup>, 松崎敏男<sup>3</sup>, 永井将弘<sup>4</sup>, 新野正明<sup>5</sup>, 中村龍文<sup>6</sup>, 中川正法<sup>7</sup>, 山野喜久<sup>2</sup>

【目的】HTLV-1関連脊髄症(HAM)の治療にしばしばステロイドが用いられるが、短期的な治療効果については報告のある一方で、長期的な効果についてはエビデンスが乏しい。また、HAMは感染症であるため、長期的なステロイド使用による免疫抑制が病態を悪化させる可能性も考えられるが、悪化させるか否かについての報告はない。よって、本研究では多施設を対象として、長期ステロイド治療の有効性について後ろ向き研究を行う。【方法】治療目的でステロイドを投与されたHAM患者を対象とし、調査票を用いて患者背景、納の運動障害度(OADS)、ステロイドの使用状況などの患者情報を収集し、ステロイド治療継続例におけるステロイドの長期有効性について分析した。また、ステロイド治療によるHTLV-1プロウイルス量への影響も観察した。【結果】ステロイド投与群では短期的にウイルス量は低下する傾向にあった。長期的なステロイド治療継続群では未治療群よりも、臨床症状が改善する患者の割合が多く、逆に悪化群は少ないというoutcomeの改善傾向を認めた。一方で、ウイルス量は長期的には有意な変動を認めず、感染症の悪化(ウイルス量の上昇)や成人T細胞性白血病(ATL)の発症はなかった。【結論】ステロイド長期治療は、HTLV-1感染症を悪化させることなく、長期的な治療効果を示す可能性が示唆された。今後は、さらに後ろ向き調査の症例数を増やすと共に、前向き研究も検討していきたい。

P-174-4

## HAM患者における脳脊髄液マーカーと治療効果の関連

<sup>1</sup>福岡大学医学部 神経内科, <sup>2</sup>聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター, <sup>3</sup>福岡大学大学院 リハビリテーション部  
○玉木慶子<sup>1</sup>, 津川 潤<sup>1</sup>, 深江治郎<sup>1</sup>, 松尾実香<sup>3</sup>, 山野嘉久<sup>2</sup>, 坪井義夫<sup>1</sup>

目的: HTLV-1関連脊髄症(HAM)におけるステロイドパルス(SP)の治療効果を髄液中のCXCL10, ネオプテリンと納分類, 歩行評価で比較検討する。  
対象と方法: 当院に入院した9名のHAM患者(急速進行性(r)3例, 緩徐進行性(s)6例)を対象としてSP治療前後で納分類, 歩行評価, 脳脊髄液中のCXCL10, ネオプテリンの改善率を比較した。  
結果: 急速進行性(r)3例におけるSPの効果は、納分類で改善r-1: 6→2, r-2: 9→7, r-3: 4→3, 10m歩行秒数は、症例r-1: 20→7.3秒, r-3: 15→11秒で改善した。SP前後の脳脊髄液中CXCL10値(正常値: <2000pg/ml)は、症例r-1: 14492.8→6401.4pg/ml(減少率56%), r-2: 26772.2→10562(96%), r-3: 103941→19991(81%)であった。SP前後の髄液ネオプテリン値(正常値: <5pmol/ml)は、症例r-1: 70→60pmol/ml(減少率14%), r-2: 63→17(73%), r-3: 44→28(36%)であった。  
緩徐進行性の6例(s4-9)中SPで明らかな効果を示したのはs4, s5の2例。納分類は症例s4: 4→2, s5: 4→2, 10m歩行秒数は症例s4: 112→8.6秒, s5: 11.5→10.5秒で改善した。SP前後で髄液CXCL10は、症例s4: 8603.5→1188.9pg/ml(減少率86%), s5: 10212.2→4153.7(65%), 髄液ネオプテリン値は、r-4: 22→6pmol/ml(減少率73%), r-5: 26→26(0%)であった。納分類改善率とSP前の髄液CXCL10に相関を認めた。  
結論: 本研究ではSP前後で髄液CXCL10値は、検討した8例のうち7例で優位(>56%)に減少した。このうち急速進行性、緩徐進行性ともに髄液CXCL10高値(>8600pg/ml)の症例はSP治療反応性があり、納分類, 歩行評価が改善した。一方SP前後の髄液ネオプテリン値は、検討した8例では6例が減少、1例は変化がなく、1例が軽度増加した。SP治療反応性があった5症例についても減少率にばらつきがあり、納分類改善率との相関はみられなかった。SP治療反応性の指標として、髄液CXCL10は有効である可能性があり、大規模での検討が望まれる。

P-174-5

## 家族性Issacs症候群の臨床的検討

<sup>1</sup>京都博愛会病院 神経内科, <sup>2</sup>九州大学 神経内科, <sup>3</sup>鹿児島大学 神経内科  
○林 紗葵<sup>1</sup>, 大井長和<sup>1</sup>, 藤田篤史<sup>2</sup>, 渡邊 修<sup>3</sup>

【目的】 Issacs症候群の兄弟例の臨床的解析。【対象と方法】 対象は2012年から2014年に経験したIssacs症候群の兄弟例。症例1は23歳男性。主訴は大腿のびくつき。14歳時に運動後に両側大腿のピクつきが出現し、以後進行性で20歳時に検査入院。家族歴は母親がパニック障害。既往歴は16歳からパニック障害が出現して、以後持続。入院時の神経学的所見は顎反射陽性、全般的DTRsの亢進、右優位の大腿内転筋のfasciculationと両側大腿筋の肥大、握力のwaningを認めた。血中の抗VGKC抗体陽性。神経伝導検査で右後脛骨神経のF波測定時にstimulus induced repetitive discharge(SIRD)、針筋電図でrepetitive dischargeを認めた。21歳時に施行したステロイドパルス療法は効果なく、22歳時にIVIg療法を施行し、fasciculationの減少とSIRDの振幅低下を認めた。半年後に症状が再発したため、バルプロ酸の投与にて軽快した。症例2は症例1の兄で25歳男性。主訴は大腿のびくつき。24歳時に安静時に両側大腿にびくつきが出現し、以後反復。既往歴はパニック障害。入院時には舌のfibrillationとatrophy、顎反射陽性、全般的DTRsの亢進、右優位の近位筋優位の両下肢の筋力低下、両大腿筋の肥大、握力のwaningを認めた。筋生検では異常所見なし。抗VGKC抗体、抗AChR抗体はいずれも陰性。【結果】 両症例ともに大腿部のfasciculationとパニック障害を認め、Issacs症候群と診断した。fasciculationの発現をきたす因子は症例1では運動負荷、症例2では精神的緊張であった。【結論】 Issacs症候群は家族性に発現する可能性がある。【議論】 抗VGKC関連抗体症候群には中枢神経徴候が主な辺縁系脳炎、てんかん、Morvan症候群、中枢と末梢徴候があるIsaacs症候群、末梢神経徴候のみのcramp fasciculation症候群がある。Issacs症候群の家族例の報告は調べた範囲ではなかった。今後、遺伝的免疫学的背景の検討が必要である。

P-174-6

## 抗グリシン受容体抗体が陽性でstiff-person syndrome様の臨床像を呈した2例

長岡赤十字病院

○笠原 壮, 小池佑佳, 今野卓哉, 酒井直子, 梅田能生, 梅田麻衣子, 小宅睦郎, 藤田信也

【目的】 グリシン受容体(GlyR)は脳幹および脊髄に主に発現しており、グリシンが結合しCl<sup>-</sup>イオンが細胞内に流入することで運動ニューロンの抑制性シナプス伝達に関与している。抗GlyR抗体が陽性のstiff-person syndrome(SPS)とその亜型であるprogressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus(PERM)で、その臨床像と治療反応性について検討する。

【方法】 当院で経験したSPS様症候を呈し、抗GlyR抗体陽性の2例の臨床像と治療反応性を検討した。

【結果】 症例1は、神経梅毒の既往がある54歳男性。両下肢が次第に突っ張るようになり、半年の経過で歩行不能となった。仮面様顔貌と腹部以下に優位な四肢骨幹の筋硬直と筋攣縮、胸部以下の感覚障害を認めた。特に下肢の関節可動域に著しい制限を認めた。血清抗glutamate decarboxylase(GAD)抗体は陰性であったが、抗GlyR抗体が陽性でSPSと診断した。ステロイド治療で筋硬直が著明に改善し、関節可動域が拡大して自立歩行が可能となった。症例2は1型糖尿病と診断されていた62歳女性。発熱とともに、身体のコわばり、下肢の脱力をきたした。亜急性の両下肢筋力低下、四肢腱反射亢進、頸部・上肢の筋固縮と上肢のミオクローヌス、感覚性運動失調と尿閉を認めた。血清抗GAD抗体、抗TPO抗体、抗ミトコンドリアM2抗体に加え、抗GlyR抗体が陽性で、PERMと診断した。ステロイド治療ですべての神経症状が改善し、後遺症もなくなった。

【結論】 SPSやPERMでは抗GAD抗体の有無にかかわらず、抗GlyR抗体陽性例がある。細胞表面にある抗GlyR抗体は、細胞内にある抗GAD抗体よりも病態に関与している可能性がある。抗GlyR抗体陽性例ではステロイド治療が奏功する可能性がある。

P-175-1

## MOG抗体とAQP4抗体がともに陽性である視神経炎症例

<sup>1</sup>長崎大学病院脳神経内科, <sup>2</sup>長崎総合科学工学部医療電子コース, <sup>3</sup>金沢医科大学神経内科, <sup>4</sup>長崎大学病院眼科, <sup>5</sup>長崎北病院神経内科, <sup>6</sup>長崎川棚医療センター神経内科, <sup>7</sup>長崎大学病院第一内科

○中嶋秀樹<sup>1</sup>, 本村政勝<sup>2</sup>, 田中恵子<sup>3</sup>, 中田るか<sup>5</sup>, 藤川月芽<sup>4</sup>, 前田泰宏<sup>6</sup>, 長岡篤志<sup>1</sup>, 向野見弘<sup>1</sup>, 吉村俊祐<sup>1</sup>, 宮崎禎一郎<sup>1</sup>, 白石裕一<sup>1</sup>, 川上 純<sup>7</sup>, 辻野 彰<sup>1</sup>

【目的】 MOG抗体およびAQP4抗体陽性の視神経炎を検査し臨床的特徴を把握する

【方法】 2009年4月から2014年3月の5年間に急性視神経炎と診断され当科に入院した連続症例について、血清MOG抗体およびAQP4抗体測定を行い、後方視的に臨床的特徴を検討した。原因が明らかになった視神経炎は除外し、自己抗体測定はCell-based assay法を用いた。

【結果】 急性視神経炎は57例あり、最終診断は、視神経脊髄炎(Neuromyelitis optica; NMO)およびNMO関連疾患(NMO spectrum disorders; NMOSD)例、多発性硬化症(Multiple sclerosis; MS)6例、その他15例であった。原因を特定できなかった特発性視神経炎29例中8例でMOG抗体陽性であった。その中でMOG抗体とAQP4抗体がともに陽性である症例が見つかった。50代女性、胃腸手術歴があった。右眼痛の出現後、視力低下を自覚し、視野全体が灰色になった。初診時、矯正視力は右0.02、左0.6であった。その他神経学的異常はなかった。髄液一般所見に異常はなく、OCBは陰性、MBPは軽度上昇していた。MRI上、右視神経が眼窩内で腫大しT2強調画像で高信号を呈していたが、大脳白質および脊髄病変はなかった。ステロイドパルス療法3クール終了時に右眼の矯正視力は1.0まで回復した。退院時にプレドニゾロンを開始し漸減終了した。その後2年間再発はなかった。

【結論】 これまでに当科では視神経炎におけるMOG抗体陽性例の報告を行ってきた。Cell-based assay法の進歩により、AQP4抗体とMOG抗体がいずれも陽性となる症例は珍しい。本例ではMOG抗体陽性視神経炎と同様に、発症時の眼痛と髄液MBP上昇があり、ステロイド反応性は良好であった。

P-175-2

## 当院における神経筋疾患に対する免疫グロブリン療法の有効性と副作用

<sup>1</sup>独立行政法人国立病院機構 熊本南病院 神経内科, <sup>2</sup>熊本大学大学院生命科学 研究部神経内科学分野

○倉富 晶<sup>1,2</sup>, 中島 誠<sup>2</sup>, 高松孝太郎<sup>2</sup>, 三隅洋平<sup>2</sup>, 軸丸美香<sup>2</sup>, 植田明彦<sup>2</sup>, 植田光晴<sup>2</sup>, 渡邊聖樹<sup>2</sup>, 山下 賢<sup>2</sup>, 山下太郎<sup>2</sup>, 前田 寧<sup>2</sup>, 安東由喜雄<sup>2</sup>

【背景】 経静脈免疫グロブリン(IVIg)療法は様々な神経筋疾患に行われるが、各疾患における有効性や効果発現時期、副作用の傾向については十分に明らかにされていない。【目的】 過去3年間にIVIg療法を施行した患者において、疾患群ごとに効果と副作用の特徴を調べた。【方法】 単一施設で、2012年4月から2014年9月までにIVIg療法を受けた神経筋疾患患者を対象とした。治療対象疾患、背景因子、免疫グロブリン投与量、担当医が用いた効果判定指標、効果発現率、副作用について、後方視的に診療録を調査した。【結果】 調査期間中に120名(平均年齢59.0歳、男性67名、女性60名)にIVIg療法が行われた。治療対象疾患(最終診断名)は、末梢神経障害 64例、筋疾患 8例、神経筋接合部疾患 16例、その他の免疫関連疾患 21例、重症感染症 6例、その他 5例であった。効果判定指標は、疾患と担当医により様々であったが、末梢神経障害では臨床症候と電気生理学的検査、筋疾患では臨床症候と生化学検査が主に用いられていた。効果発現率は、筋疾患で87.5%、神経筋接合部疾患で75%、末梢神経障害で54%、その他の免疫関連疾患で63%であった。副作用は36名(30%)に出現し、主なものは発疹・水疱 33%、白血球減少 17%、頭痛 14%、肝障害 8%であった。このうち副作用のために投与が中止されたのは4名(3%);多形性紅斑、白血球減少、低K血症、呼吸困難)であった。【結論】 当院当科でのIVIg療法対象疾患は、末梢神経障害が最も多く、治療効果発現率は筋疾患で最も高かった。副作用は30%に出現したが、投与中止に至ったのは3%であった。その効果や副作用頻度はばらつきがあり、予め疾患群ごとに適切な効果判定指標と時期を設定することが重要と考えられる。

P-175-3

## 抗アクアポリン4抗体陰性の脊髄症に関する検討

天理よろづ相談所病院 神経内科

○景山 卓, 新出明代, 神辺大輔, 島 淳, 田中寛大, 和田一孝, 古川公嗣, 末長敏彦

【目的】 抗アクアポリン4(AQP4)抗体の発見により、長大な脊髄病変を伴った視神経脊髄炎の診断が容易になったが、一方で抗体陰性例も数多くみられ、治療方針に苦慮することが少なくない。今回われわれは当院で経験した抗AQP4抗体陰性の脊髄症症例について臨床学的所見の検討を行った。

【方法】 当院に通院中で、院内で抗AQP4抗体のアッセイを行った脊髄症患者106名のうち、抗AQP4抗体が陰性で多発性硬化症など他の原因を特定できなかった患者22名について発症年齢、画像所見、髄液所見などを後方視的に検討した。さらにこれらの結果を急性期に診断が確定し、治療をおこなった抗AQP4抗体陽性患者8名と、および血管障害性脊髄症患者12名(脊髄硬膜動脈脈2名および脊髄梗塞10名)の結果と比較した。

【結果】 発症年齢は抗AQP4抗体陽性患者では58(42-72)歳、抗体陰性で原因不明の脊髄症患者では52(42-62)歳、血管障害性脊髄症患者では73(66-78)歳であった。1回のエピソードで侵された脊髄病変の長さは抗AQP4抗体陽性患者では7(4.3-9.8)椎体および、抗体陰性例(2(1-5)椎体)と血管障害性脊髄症例(2.5(1-3)椎体)に比べて長い傾向がみられた。一方、急性期髄液内細胞数は抗AQP4抗体陽性患者では36(20-108)/μl、抗体陰性例9(3-80)/μlであったのに対し、血管障害性脊髄症例では1.2(0.5-1.7)/μlと他の2群に比べて有意に少ない傾向がみられた。

【結論】 急性発症の脊髄症では抗AQP4抗体の他、発症年齢やMRI所見、髄液所見などを組み合わせて診断を行うことが重要である。

P-175-4

## 抗ガングリオシド抗体の関連が示唆された単脳神経麻痺の5症例の治療比較

<sup>1</sup>香川大学病院神経内科, <sup>2</sup>香川大学神経難病, <sup>3</sup>同消化器・神経内科, <sup>4</sup>同健康科学

○高田忠幸<sup>1</sup>, 國土曜平<sup>1</sup>, 久米広大<sup>1</sup>, 池田和代<sup>2</sup>, 鎌田正紀<sup>2</sup>, 出口一志<sup>1,3</sup>, 峠 哲男<sup>4</sup>, 正木 勉<sup>3</sup>

【目的】 Guillain-Barré症候群やFisher症候群の診断基準を満たさず、抗GQ1b抗体以外の抗ガングリオシド抗体(antiganglioside antibody以下AGA)が陽性で、単脳神経麻痺を呈した症例について検討する。【方法】 対象は2013年5月から2014年8月に当科を受診した5例。全例が急性発症の単脳神経麻痺のみを呈していた。MRIで器質病変が否定され、末梢神経伝導検査で四肢に軸索障害や脱髄を認めなかった。AGA陽性を確認後、免疫グロブリン静注療法(IVIg)を施行した。

【結果】 症例①は71歳男性。左眼瞼下垂。発症1週間前にムカデに刺されていた。抗GM1 IgM抗体と抗GM2 IgM抗体陽性。髄液は蛋白45、細胞数は4。発症から約8週後にIVIgを施行し、投与開始から数日で改善し始め、半年で完治。症例②は80歳女性。左眼瞼下垂。AGAは抗GalNAc-GD1a IgG抗体と抗GalNAc-GD1a IgC糖脂質+PA抗体陽性。発症から1年以上経過後にIVIgを施行したが無効。症例③は42歳女性。右末梢性顔面神経麻痺。AGAは抗GalNAc-GD1a IgG抗体が陽性。髄液は蛋白48、細胞数は1以下。発症から約12週後にIVIgを施行し、投与開始後に症状は軽快するものの、軽度の麻痺は残存。症例④は25歳女性。左舌下神経麻痺。AGAは抗GalNAc-GD1a IgM抗体が陽性。髄液は蛋白74、細胞数は1以下。経過観察のみで3日で改善。症例⑤は56歳女性。左動眼神経麻痺。AGAは抗GM1 IgG抗体と抗GM1 IgC糖脂質+PA抗体が陽性。髄液は蛋白39、細胞数は1以下。発症から5年後にIVIg施行したが無効。症例⑥以外は前駆感染を疑う経過はなし。【結論】 症例②は糖尿病を有していたが、その他の例は、AGAが単脳神経麻痺の原因である可能性があった。AGA関連の単脳神経麻痺は、先行感染あり、神経伝導検査正常、少数例で髄液蛋白上昇、予後良好と既報告あり。本研究も同様の結果を示したが、発症早期におけるIVIgは単脳神経麻痺からの回復を促進する可能性が示された。今後、同種症例の検討が必要である。

P-175-5

一酸化炭素中毒による遅発性脳症の問題点

1東京都保健医療公社荏原病院 脳神経外科, 2東京都保健医療公社荏原病院神経内科
○土居 浩1, 長崎弘和1, 藤田 智2, 有井一正2, 野原千洋子2, 田久保秀樹2

【目的】いわゆる間歇型一酸化炭素中毒と呼ばれた病態, 治療に関しては確立されていない現状である。さらに救急領域ではこの遅発性脳症は悲観的な予後であるとされ注目度が低かった。今回当施設での治療経験から、いわゆる脱髄疾患に類似しているという理解からステロイドパルス, 高気圧酸素治療 (HBO) 併用により良好な予後を得られることを確認した上で報告する。【対象】1994年10月から2014年11月まで当院で加療した一酸化炭素中毒185例のうち、遅発性脳症を呈した31例につき詳細な検討を加えた。治療に関しては、当初は頻回HBOのみの治療であったが、2006年からは神経内科と連携してステロイドパルス治療の併用を行った。モニタリングとしては通常のMRIに加え、MRS, SWIによる詳細な検討を行った。【結果】HBOのみの治療群では15例中9例(60%)は完全な寝たきり状態の予後であった。社会復帰した症例は認められなかった。一方ステロイドパルス併用した16例中の寝たきりもしくは死亡例は3例 (18.7%) であった。また高次脳機能障害もほとんどない症例がHBOのみの群ではいなかったが、ステロイドパルス併用では完全回復が7例で認められた。MRIによる詳細なモニタリングでは、遅発性発症予測にはCO曝露直後の拡散強調画像、SWIによる微小脳損傷を捉え予測できた。また予後判定にはMRSのlactateの推移で予後の予測ができた。【結論】遅発性発症前のCO中毒による詳細な診断、遅発性脳症の発症早期自質病変の診断が一般の神経内科医や脳神経外科医の理解不足から遅延する機会が多く散見され、予後不良の因子と思われた。またいわゆる髄液中のミエリンベシク蛋白の高値やIL6の関与も報告されており、我々のステロイドパルスの効果から神経免疫の関与が示唆され、今後神経内科医の関与が重要になるのではと思われる。

P-176-1

子宮頸癌ワクチン接種後の副反応の特徴および治療法の検討

山口大学大学院医学系研究科 神経内科学
○本田真也, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆

【目的】子宮頸癌ワクチンの接種後に生活に支障をきたす例があり、社会的関心が高くなっている。本研究では診断、治療を目的として当院に来院した症例の臨床的特徴と免疫治療の可能性について検討した。【対象】子宮頸癌ワクチン接種後に何らかの症状を訴え、2013年10月~2014年10月の期間に当科を受診した6例 (受診時年齢: 17歳~19歳) を対象とした。【結果】発症は接種当日~4ヵ月後であり、主症状は6例中5例で何らかの疼痛 (関節痛1例, 頭痛2例, 腹痛1例), 1例は意識消失発作であった。4例は休学していた。1例で左尺骨神経障害が示唆されたが、残りの5例では他覚的な異常はなかった。1例では下記の通り免疫治療を行った。(症例) 19歳女性, 18歳時にサーバリックスを接種し、接種当日から関節痛, 微熱, 全身倦怠感がみられた。疼痛は変動しながらも続き、2回目の接種後から関節痛は全身に拡大し、著明な疼痛のため歩行不能となった。自律神経障害を示唆する検査所見はなかった。神経伝導検査では異常はなかったが、針筋電図では近位筋優位に再支配を伴った神経原性変化を認めた。頭部・脊髄造影MRIでは異常はみられなかった。血液検査では炎症反応の上昇はなかった。脳脊髄液中の蛋白は上昇していた。血清中、脳脊髄液中ともにGluR抗体が検出されたため免疫学的機序を想定し、ステロイドパルスを1クール、その後トリプトファンカラムを2回カラムにした免疫吸着療法を3クール施行した。治療後、痛みは半分程度になり、短距離の歩行が可能となった。【結論】子宮頸癌ワクチンの接種による副反応は、以前から報告されているように疼痛が主体であり、その性状は多形であった。神経所見で他覚的な異常がみられることは少ない一方で、脳脊髄液蛋白の上昇やGluR抗体の存在から免疫学的機序が想定され、免疫治療に反応する症例が存在することが明らかとなった。

P-176-2

HPVワクチン後の副反応の臨床的特徴とIMP-SPECT所見

1東京慈恵会医科大学 神経内科, 2東京慈恵会医科大学 葛飾医療センター, 3東京慈恵会医科大学 痛み脳科学センター, 4順天堂大学 脳神経内科, 5順天堂大学 精神科, 6防衛医科大学校 膠原病アレルギー内科, 7聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター, 8東京医科大学医学総合研究所, 9国際医療福祉大学 小児科, 10帝京大学溝口病院 神経内科
○平井利明1, 宮川晋治1, 小松鉄平1, 作田健一1, 寺澤由佳1, 三村秀毅1, 河野 優1, 豊田千純子1, 井口保之1, 鈴木正彦2, 加藤総夫3, 西岡健弥4, 白井千恵5, 伊藤健司6, 山野嘉久7, 中島利博8, 横田俊平9, 黒岩義之10, 西岡久寿樹8

HPV (Human Papilloma Virus) ワクチン接種後の副反応に対する調査は、接種後1ヵ月間のみ限定され、疼痛以外の症状について検討はない。今回我々はこの副反応の検討と、脳SPECT画像による解析を行った。【方法】対象は2014年3月から11月までに当院またはその関連施設に当院歴があり、HPVワクチン接種後に副反応が疑われた患者。その診断は西岡らの診断予備基準に従った。HPVワクチン接種前に精神神経疾患の既往のある者は除外した。評価項目は初診時年齢、症状、発症までの期間とした。また同意の得られた患者において脳血流検査を行った。123I-IMPを投与し、他施設で作成した20歳代の標準脳像を用いて患者のSPECT脳血流画像を解析し、画像表示に3D-SSPを用いた。統計学的に優位な相対的脳血流低下および増加部位を、全脳平均に対する画像を選択して評価した。【結果】患者は79名で全て女性。初診時年齢は中央値17歳 (9歳から51歳) であった。主な副反応は頭痛71例, 倦怠感66例, 睡眠障害54例, 脱力53例, 記憶障害48例, 学力低下45例, 月経異常44例, 全身疼痛44例, 集中力低下32例, 光過敏24例, 不随意運動17例で、疼痛以外の症状も多岐に渡った。ワクチン一回目の接種から症状発症までの期間は、30日以上と1年以上未満に二峰性を示した。脳SPECT検査を施行した患者は15名 (中央値17歳, 14歳から20歳) で、相対的脳血流低下部位は後頭葉で、相対的脳血流上昇部位は前頭葉に優位に認められた。【結論】HPVワクチンの副反応は既知の慢性局在性疼痛症候群, 体位性頻脈症候群, 慢性疲労症候群, 卵巣機能不全に類似した症状を併せ持つことが多いが、重症例では不随意運動, 学力低下・記憶障害を認めた。さらなる症例の蓄積や解析を進めたい。

P-176-3

子宮頸がんワクチン接種後の女兒に出現する末梢神経・中枢神経障害の検討

信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科
○木下朋実, 池田淳司, 阿部隆太, 尾澤一樹, 日根野晃代, 池田修一

【目的】本邦では子宮頸がん (HPV) ワクチン接種後の女兒に四肢の疼痛をはじめとする副反応が出現し社会問題となっている。女兒らの訴える症状は非常に多形であり、症状の出現時期も多様である。これらの多様な症状と推移を検討し、病態を明らかにする。【方法と対象】対象は2013年6月~2014年11月の間にHPVワクチンの副反応が疑われ当院を受診した13~19歳 (平均年齢 15.8±1.6歳) の67人の女兒。経過中に出現した症状とその時間推移を検討した。【結果】初発症状は頭痛, 全身倦怠感, 四肢の疼痛が多く、初回接種からの出現期間は平均5.5ヶ月であった。訴えのある症状の中で頻度の高いものは、頭痛 (68%), 全身倦怠感 (60%), 筋力低下 (48%), 起床困難 (45%), 立ちくらみ (45%), 手足の疼痛 (42%) であった。これらの症状と起立試験の結果から起立性低血圧 (OH): 14人, 体位性頻脈症候群 (POTS): 5人, 国際疼痛学会の基準を用い複合性局所疼痛症候群 (CRPS): 18人と診断した。一方、学習障害 (37%), 歩行障害 (31%), 過眠症状 (15%) は一定の頻度で認めた。これらの高次脳機能障害が初発症状となることはなく、初発症状から、平均 8.6ヶ月の期間を置いて出現していた。【考察】頭痛・全身倦怠感は起立性調節障害, 四肢の疼痛はCRPSの症状として自律神経障害を背景とする疾患で説明可能であり、我々は皮内神経の病理所見から末梢性の自律神経障害を想定している。それらの初発症状は約80%で改善傾向にあった。一方、一部の患者では時相が遅れて高次脳機能障害が出現しており、これらは難治性である。高次脳機能障害は自律神経障害単独の病態では説明不能であり、これらの女兒らの呈する症状の背景には複雑な病態があることが推察された。【結論】HPVワクチン接種後の神経系副反応は多形である。

P-176-4

子宮頸がんワクチン接種後副反応を訴える女兒の脳機能画像の検討

信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科
○尾澤一樹, 池田淳司, 阿部隆太, 木下朋実, 日根野晃代, 池田修一

【目的】本邦では子宮頸がん予防のHPV (human papilloma virus) ワクチン接種後から四肢の疼痛をはじめとする副反応が出現し社会問題となっている。多様な症状を呈するため、正確な病態把握が求められる。高次脳機能障害などの症状とSPECT, FDG-PETなどの脳機能画像を比較し、病態を明らかにする。【方法】対象は2013年6月~2014年11月の間にHPVワクチンの副反応が疑われ当院を受診した13~19歳 (平均年齢 15.8±1.6歳) の67名の女兒。この中でSPECT, FDG-PETなどの脳機能画像検査を施行した9例 (平均年齢 16.7±1.65歳) を検討した。【結果】9例のうち5例(56%)で脳機能画像の異常を認めたが、そのうち3例(33%)では既報告例と同様に頭頂後頭葉楔部の血流低下を認めた。いずれも頭部MRIでは異常所見がみられなかった。臨床症状を脳機能画像により説明可能であった2例を提示する。1例目は、筋力低下はないが、下肢の運動の保持はできず、立位や歩行ができなかった。失行や遂行機能障害によるものと考えた。頭部MRIでは異常なかったが、SPECTでは前頭頭頂葉の脳血流低下を認め、FDG-PETでは同部位の集積低下を認めた。適切な治療介入とリハビリを開始し臨床症状は徐々に改善した。2例目は、もの忘れを主訴に受診した。MMSE 28/30点, TMTでも処理速度の低下を認めた。頭部MRIでは異常はなかったが、SPECTでは両側頭頂葉から側頭葉領域と両側海馬の血流低下を認め、治療を開始した。【考察】頭部MRIでは異常はなく、SPECTやFDG-PETで異常を認めた症例があり、そのうち2例は臨床症状を説明できる異常な脳機能画像で呈していた。【結論】HPVワクチン接種後の神経系副反応の病態は多様であり適切な治療が必要であり、そのためには脳機能画像が有用である。

P-177-1

胸腺腫合併重症筋無力症における臨床的特徴の検討

国立病院機構仙台医療センター 神経内科
○千葉哲矢, 渡辺源也, 突田健一, 成川孝一, 田野大人, 鈴木靖士

【目的】Japan MG Registry (JAMG-R) の640例の調査では重症筋無力症 (MG) 症例の23%が胸腺腫合併例 (Thymoma-associated-TAMG) であり、ELT分類 (Early-onset / Late-onset / Thymoma-associated) では、TAMGは他の群にくらべて、全身型が多く、重症化しやすい、免疫治療が強力に行われているなどの特徴を有する。今回我々はTAMGの臨床的特徴について、浸潤性胸腺腫 (正岡分類II-IV期) 合併群と非浸潤性胸腺腫 (正岡分類I期) 合併群に分類し検討した。【方法】2014年11月までに当科を受診歴のあるTAMG患者35例について、MGの重症度, 合併症, 転帰などを後方視的に評価した。【結果】浸潤性胸腺腫合併群: 18例 (平均発症年齢: 51.7±11.5歳, 正岡分類: II期8例, III期7例, IVa期2例, IVb期1例, 初診時MGFA分類: I 8例, IIa 6例, IIb 2例, V 1例, 不詳1例), 非浸潤性胸腺腫合併群: 17例 (平均発症年齢: 50.3±13.0歳, 初診時MGFA分類: I 6例, IIa 4例, IIb 6例, 不詳1例) であった。最重症時のMGFA分類は、浸潤性胸腺腫合併群: I 1例, IIa 4例, IIb 5例, IIIa 1例, IIIb 1例, V 5例, 不詳1例, 非浸潤性胸腺腫合併群: I 5例, IIa 3例, IIIb 2例, V 3例, 不詳1例であり、フレドニゾンの最大投与量は、浸潤性胸腺腫合併群: 26.6±19.4mg, 非浸潤性胸腺腫合併群: 16.6±13.1mg, 免疫抑制薬の使用は、浸潤性胸腺腫合併群: 12例, 非浸潤性胸腺腫合併群: 9例, 血液浄化療法や免疫グロブリン静注療法は、浸潤性胸腺腫合併群: 8例, 非浸潤性胸腺腫合併群: 4例に施行されていた。また、合併症に関しては、浸潤性胸腺腫合併群: 赤芽球壊2例, 脱毛症2例, 前立腺腫1例, 非浸潤性胸腺腫合併群: 乳癌2例あり、フォローアップ中の転帰に関しては、浸潤性胸腺腫合併群で3例の死亡があった。【結論】浸潤性胸腺腫合併MGは非浸潤性胸腺腫合併MGに比して、より積極的な免疫療法を要し、合併症が多形で、予後不良になりやすい傾向にある。

23日(土) ポスター 日本語

P-177-2

胸腺腫合併重症筋無力症患者の胸腺摘除術後早期の症状増悪・抗AChR抗体価増加の検討

1東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学 (神経内科), 2横浜市立みなと赤十字病院 神経内科
○高橋祐子1, 能勢裕里江1,2, 石橋 哲1, 三條伸夫1, 横田隆徳1

【目的】胸腺腫合併重症筋無力症患者において、胸腺摘除術を施行することにより長期予後を改善することが知られているが、術後早期の予後についてはあまり知られていないため術後半年以内の臨床症状と自己抗体価の推移を検討した。

【方法】2006年10月から2014年8月までに当院で胸腺摘除術を施行した胸腺腫合併重症筋無力症患者のうち抗AChR抗体陽性患者で術前、術後に経時的に抗体価を測定しているものを対象とした。術後に追加治療を要したコントロール不良群と寛解群に分類した。術前と術後半年以内の臨床症状と抗AChR抗体価を後ろ向きに収集した。

【結果】対象は平均年齢45.2歳 (35-81歳)の男性2例と女性8例で、臨床病型は2例が眼筋型、8例が全身型であった。5例が開胸手術、5例が胸腔鏡手術であり、組織型はA型が1例、B1型が1例、B2型が1例、B2/3型が3例、B3型が3例、1例が不明であった。10例中1例で術後クリーゼを認め、血液浄化療法およびステロイドパルス療法を要した。3例で術後半年以内に筋無力症状が増悪し、免疫抑制薬などの内服調整を要した。コントロール不良群4例と寛解群とで抗体価の術前最大値には差がなかった。抗体価の術後半年以内の最大値と術前最大値の比はコントロール不良群4例で3.46 (1.71-8.29)、寛解群6例で0.625 (0.3-1.15) でp値は0.01であった。抗体価が増加した5例中4例で症状が増悪した(80%)。術前に血液浄化療法やステロイドパルス療法、免疫抑制薬の追加など治療強化した5例中3例で症状が増悪した。症状増悪や抗体価増加がみられる症例間で病理型に明らかな関連は認めなかった。

【結論】胸腺摘除術後半年以内に40%の割合で症状増悪がみられること、50%の症例で抗AChR抗体価が上昇すること、抗体価の上昇と臨床症状の増悪は相関していることを明らかにした。今後、術後早期抗体上昇の病態解明、長期予後との関連について検討が必要である。

P-177-3

重症筋無力症胸腺腫瘍摘出術後クリーゼの予測因子と周術期における加療の検討

鹿児島大学病院 神経内科
○金子浩之, 白元亜可理, 安藤匡宏, 田代雄一, 吉村道由, 荒田 仁, 松浦英治, 渡邊 修, 高嶋 博

【目的】重症筋無力症における胸腺腫瘍摘出術において術後クリーゼ(post operative myathenic crisis:POMC)の予測因子を検討するとともに、その予防法に関して検討を行う。

【方法】2005-2014年における胸腺腫瘍摘除術を施行した重症筋無力症当科自験例36例(全例抗AChR抗体陽性:男性18例・女性18例)について既報告におけるPOMCのリスク因子を踏まえ検討する。またそれらの症例におけるステロイド、免疫吸着療法の有効性に関しても検討を行った。

【結果】既報告より今回POMCのリスク因子を①年齢60歳以上、②BMI 30以上、③MGFA III以上、Osseman IIB以上、球麻痺症状、④クリーゼ既往、⑤手術まで2年以上の経過、⑥PaCO240mmHg以上、VC 2L以下、⑦拡大手術、⑧病理でWHO分類B2以上、⑨抗AChR抗体100nmol/L以上とした。36例中3例は抗体のみ陽性のsubclinical MGでありリスク因子は平均1.6±0.6個で全例ステロイド、免疫吸着療法を行っておらずPOMCは認めなかった。36例中1例は眼筋型でリスク因子は2個、ステロイド、免疫吸着療法は行わずPOMCは認めなかった。36例中14例はステロイド導入のみを行った症例(術前投与量PSL28.4±11.6mg/day)でリスク因子は3.4±1.6個、2例でPOMCを認めた。36例中1例は免疫吸着療法のみを行った症例でリスク因子は2個、POMCを認めた。36例中17例はステロイド(術前投与量PSL27.4±12.6mg/day)と吸着療法を行った症例でリスク因子は2.9±2.1個で全例にPOMCを認めなかった。

【考察】当院で経験した重症筋無力症胸腺腫瘍摘出術症例においてステロイドのみで加療を行った症例とステロイド+免疫吸着療法を行った症例ではステロイド投与量、リスク因子ともに有意差を認めずステロイド導入と免疫吸着療法を併用はPOMCの抑制因子である可能性がある。また今後症例の蓄積とリスク因子の重要度に応じたスコアリングも検討していく。

P-177-4

重症筋無力症の周術期麻酔管理の考察

1沖縄県立中部病院内科, 2沖縄県立中部病院外科, 3沖縄県立中部病院麻酔科
○難波雄亮1, 三宅孝充1, 田中浩登2, 村上隆啓2, 山城 信1, 金城正高1, 城之園学1, 国吉 茂3

【目的】ロクロニウムとスガマデクスの登場により、重症筋無力症の患者に筋弛緩をかけたが麻酔症例が増えている。しかしながら重症筋無力症の周術期の麻酔管理には確立されたものはまだない。そのため、当院での過去10年間の重症筋無力症で胸腺摘出術を施行された症例を踏まえ、麻酔薬や術後呼吸合併症について考察した。

【方法】1998年1月1日~2014年12月8日までの期間に、当院で重症筋無力症に胸腺腫を併せし胸腺摘出術を施行された症例を後ろ向きに調査した。重症筋無力症のMGFA分類、球麻痺症状の有無・%VC、抗アセチルコリンエステラーゼ抗体価・周術期に使用した麻酔薬やPRI (postoperative respiratory insufficiency)の有無を調査した。

【結果】32症例の重症筋無力症のうち、5症例に対し胸腺摘出術が実施されていた。胸腺摘出症例の内訳は、年齢は34.6±18.4歳で、男性3人・女性2人であった。MGFA分類IIaが4人、IIbが1人であり、III~Vは認めなかった。%VCは90.7±34.3で、抗アセチルコリン抗体価は147±14.5nmol/lであった。全例で硬膜外麻酔とセボフルエン・酸素のガス麻酔を併用していた。筋弛緩薬は3例で使用され、全例でロクロニウム・スガマデクスを使用していた。手術室での抜管に際しては、筋弛緩薬使用例では尺骨神経領域刺激による母指内転筋の四連反応(TOF)が使用された。術後4人は手術室で抜管し、PRIをきたさなかった。PRIをきたしたのは手術室で抜管しなかった症例のみであった。

【結論】MGFA分類の病期がII以下で、球麻痺症状や頸部筋力低下が軽いものや、呼吸機能検査で%VCが正常範囲内であれば、ロクロニウム・スガマデクスを使用した筋弛緩下麻酔でもPRIをきたさずに術後管理をする事が可能かもしれない。

P-177-5

重症筋無力症患者の術後クリーゼ予測因子の検討

1千葉大学医学部付属病院 神経内科, 2医療法人同和会 神経研究所, 3JR東京総合病院 神経内科
○金井哲也1, 鶴沢頭之1, 川口直樹2, 水室圭一3, 桑原 聡1

【目的】

術後クリーゼの予測因子は様々な報告があるが、日本人での検討は少ない。そのため当院で胸腺摘出術を施行した重症筋無力症 (MG) 患者の術後クリーゼの予測因子を検討する。

【方法】

2006年から2014年に当院で胸腺摘出術を施行したMG患者127人 (男54人、女性73人、平均年齢52歳)を対象とした。クリーゼの定義は術後1週間以内に、24時間以上の人工呼吸器を使用した状態とした。観察項目としては年齢、性別、術前直前の臨床症状 (嚥下障害、構音障害、頸部筋力低下)、重症度 (MGFA)、罹患月数、抗アセチルコリン受容体抗体価、肺活量 (FVC)、術前治療 (プレドニン、免疫抑制剤、血漿交換、免疫グロブリン)の有無、胸腺病理、手術内容 (術式、時間、合併切除部位、出血量) などについて、後方視的に検討した。

【結果】

術後クリーゼを発症した症例は13例 (10.2%)であり、非クリーゼ群と比較して嚥下障害(p<0.0001)、頸部筋力低下(p=0.0001)、心臓切除(p=0.0193)、12ヶ月未満の罹患月数(p=0.0259)、重症 (MGFA) (p=0.0299)、術前血漿交換(p=0.0059)、肺活量低下(p=0.0005)を呈していた。また多変量ロジスティック解析においては、嚥下障害、頸部筋力低下、%FVC<85%の項目において有意差(p<0.0001)を認めた。

【結論】

嚥下機能障害、FVC、頸部筋力が術後クリーゼの予測因子となる。クリーゼを回避するには術前の症状コントロールが重要と考えられる。

P-178-1

免疫療法未施行の眼筋型重症筋無力症の予後の検討

東邦大学医療センター大橋病院 神経内科
○紺野晋吾, 小林茉莉, 佐々木美幸, 布施彰久, 萩原 渉, 井上雅史, 北園久雄, 村田真由美, 中空白志, 杉本英樹, 藤岡俊樹

【背景】眼筋型MGは患者のChE-Iと経口副腎皮質ステロイド剤を組み合わせた治療が行われるが、自然寛解する例もある。しかし対症療法のみでの長期経過をみた報告は少ない。【目的】免疫療法を施行されていない眼筋型MGの予後を明らかにする。【対象と方法】当科通院中のMG患者101名のうち、診療録をもとに免疫療法を施行されていない眼筋型MG例の臨床経過を検討した。眼筋型MGとは2年間に以上症状が外眼筋に留まるものとした。【結果】眼筋型MGは36例。そのうち全経過を通じて免疫療法を未施行の患者は16例 (男性6例、女性10例、平均年齢57.7±16.7歳)。平均罹病期間は12.6±10.7年。AChR抗体陽性は12例 (75%)。ELT分類はearly onsetが9例 (小児期発症1例)、late onsetが7例、thymoma associatedは0例。初発症状は眼瞼下垂のみ (P群) が12例で、複視 (D群)のみが2例、眼瞼下垂+複視 (P+D群)が2例。治療はChE-Iの使用が15例 (平均pyridostigmine投与量は96.0±44.2 mg)、経過観察が1例、眼瞼挙上術併用が1例。臨床経過ではP群の2例で後に複視が出現した。現在のChE-I使用は定時内服5例、頓用3例、不要5例。MGFA-post intervention statusはCSR6例 (3群)、PR0例、MM7例 (43%)、E0例、U3例 (19%)であり、MM以上の改善はP群で10例 (83%)、D群とP+D群では3例 (60%)であった。AChR抗体が陰性化したものは3例 (25%)に留まった。【考察】眼筋型MGでは発症時からChE-Iへの反応性が良い例は、長期的に良好な経過をとる例が多いが、抗体陽性例での陰性化は少ない。

P-178-2

眼筋型重症筋無力症 (MG) の臨床像と生活クオリティー (QOL) 障害の特徴

1東京医科大学病院 神経内科, 2慶應義塾大学 神経内科, 3総合花巻病院 神経内科, 4九州大学 神経内科, 5札幌医科大学 保健医療学部, 6東邦大学医療センター大橋病院 神経内科, 7埼玉医科大学総合医療センター 神経内科, 8仙台医療センター 神経内科, 9長崎川棚医療センター, 10東北大学 神経内科
○増田真之1, 鈴木重明2, 長根百合子3, 村井弘之4, 今井富裕5, 津田笑子5, 紺野晋吾6, 王子 聡7, 鈴木靖士8, 中根俊成9, 藤原一男10, 鈴木則宏2, 檜沢公明3

【目的】眼筋型MGの臨床的特徴と特有なQOL障害を明らかにし、さらに眼筋型MGをEarly-onset (EO)、Late-onset (LO)、Thymoma associated (TA)の3病型間で比較する。【方法及び対象】2年以上眼筋症状に限局した症例を眼筋型MGと定義。これに合致するJapan MG Registry 2012年調査640例中140例(21.9%)を対象とした。【結果】1)眼筋型MGの特徴 (全身型MGと比較) 眼筋型MGでは全身型に比べ女性の比率が少ない。発症年齢が高い。胸腺腫瘍、過形成胸腺腺が少なく、経口ステロイド、カリニューリン阻害剤ともに投与量、頻度が少ない。血漿交換、IVIgの施行頻度が低い特徴があった。MGFA postintervention statusではMM以上の改善が高頻度な一方、Unchanged statusも全身型に比べ高頻度であった。複視は全身型と同程度であったが、眼瞼下垂は眼筋型で重度であった。MG-QOL 15-J総得点ではQOLは全身型に比し良好であったが、全般的満足度、物を見る、車の運転の3項目と精神的影響の2項目の障害度は全身型と同程度であった。2)病型による比較眼筋型MGではLOMGが57.9%と高頻度であった。LOMGでは、有意に男性が多く、過形成胸腺腺は無く、抗AChR抗体陽性率が低かった。EOMGでは経口ステロイド投与頻度、投与量が高く、複視が強かった。眼筋型では全身型と異なりTAMGはむしろ症状が軽い傾向がありMM以上の改善達成率も高い傾向があった。複視と眼瞼下垂を複数にQOLと重回帰解析した結果、複視が眼瞼下垂より強いQOL障害因子であった。【結論】眼筋型MGは見ることの障害のみならず、全般的満足度、精神的影響に関し全身型と同レベルのQOL障害を示した。特に複視が眼瞼下垂より強いQOL障害因子であり、これはEOMGでコントロール不十分な場合が少なくない。

P-178-3

## 抗MuSK抗体陽性重症筋無力症3症例の臨床的検討

大阪医科大学病院  
○廣瀬昂彦, 太田 真, 谷 裕基, 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

【目的】抗MuSK抗体陽性重症筋無力症は2001年に同抗体が同定されて以降症例報告が蓄積されている。眼筋麻痺や球麻痺症状を呈しクワリゼを来しやすく、通常は胸腺腫などの胸腺異常を伴わないとされている。今回、自施設で経験した抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の臨床的特徴、検査所見や治療経過について検討した。

【方法】1996年1月より2014年11月までに当院で経験した抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の3例(症例1:37歳女性, 症例2:75歳男性, 症例3:46歳女性)を後ろ向き研究で解析した。

【結果】男性1例, 女性2例, MGFA分類ではⅢb2例, V 1例。臨床症状は症例1では複視・嚥下障害・近位筋優位の筋力低下, 症例2では眼瞼下垂・嚥下障害・呼吸不全, 症例3では複視・嚥下障害・構音障害・呼吸不全・近位筋優位の筋力低下であった。呼吸不全症状に対して症例2ではNIPPV, 症例3では気管挿管が行われた。抗体価は症例1:0.03nmol/L, 症例2:1.40nmol/L, 症例3:1.30nmol/Lであり, 症例3は初診時に抗ACh-R抗体が0.04nmol/Lで弱陽性であった。2例でステロイドパルス療法, 2例で血漿交換療法, 3例とも経口ステロイドの内服を行い2例で50mg, 1例で60mgまで増量されていた。症例1は筋無力症状がほぼ消失しており経口免疫抑制薬なしで外来通院中, 症例2は転院となり経過追えず, 症例3は感染・内服薬減量に伴い合計3回の再発があり, 現時点では頸部の軽度筋力低下と疲労時の複視がありPSL 12.5mgの内服となっている。

【結論】抗MuSK抗体陽性重症筋無力症は全身型が多く近位筋優位の筋力低下, 球麻痺症状が強クワリゼを来しやす。また, 治療に必要となるステロイドも多く血漿交換療法が必要となる傾向にあった。

P-178-4

## 重症筋無力症に膠原病を合併した症例についての検討

横浜労災病院神経内科  
○杉山雄亮, 赤谷 律, 中原淳夫, 松田俊一, 北村美月, 中山貴博, 今福一郎

【目的】重症筋無力症 (MG) はその他の自己免疫性疾患を合併することがあり, パセドウ病, 橋本甲状腺炎, インスリン依存性糖尿病, 視神経脊髄炎などの報告がある。膠原病合併例の特徴を調査した。【方法】2004年4月から2014年11月まで入院歴のある重症筋無力症59症例について, 病型・抗アセチルコリン受容体抗体・その他自己抗体, 胸腺摘出例はその病理, 経過について調査した。【結果】全59症例では, 女性37例 (63%), 初発年齢中央値は47 (範囲:3-85) 歳, MGFA分類ではI型:12例 (20%), II型:43例 (73%), III型:4例 (7%) だった。そのうち膠原病を合併した例は5例 (8%) あり全例女性で, 初発年齢中央値は47 (22-67) 歳だった。膠原病の内訳は以下の通りだった。関節リウマチ (RA):2例 (RF陽性1例), 全身性エリテマトーデス (SLE):2例 (抗核抗体陽性, 抗DNA抗体陽性), シェーグレン症候群:1例 (抗核抗体陽性, 抗SS-A抗体陽性, 抗SS-B抗体弱陽性), 5例とも重症筋無力症のMGFA分類はII型であり発症時抗アセチルコリン受容体抗体が陽性だったため拡大胸腺摘出術を施行しており, 胸腺過形成を4例 (80%) で認めた。いずれも一方の疾患が出現してから他方の疾患が出現するまではプレドニゾン (PSL) やシクロスポリン (CsA) などの内服を継続していた。3例は減量中, 2例は維持量投与中 (PSL 5mg, CsA 125mg) だった。【結論】重症筋無力症の患者は膠原病を併発することがときおりある。女性に多く, MGFA分類ではII型で胸腺は過形成が多く比較的軽症である。原病の経過が良好で投薬を減量している段階で重症筋無力症が出現した例もあり, 重症筋無力症の患者では膠原病合併を念頭に経過観察することが必要である。

P-179-1

## Lambert eaton症候群8症例の臨床的検討—小脳失調合併例と非合併例の比較検討

東京医科歯科大学附属病院  
○木村貴一, 佐野達彦, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田隆徳

【目的】Lambert-Eaton症候群 (以下LEMS) はVGCC抗体により, 四肢近位筋有意的易疲労性と脱力性を主症状とする症候群である。傍腫瘍性小脳変性症 (以下PCD) の合併を約10%に認め, 筋症状, 小脳症状で治療反応性が異なる。自験例における臨床的特徴と治療有効性を評価する目的で, PCD-LEMS群とLEMS群における臨床徴候及び経過を比較検討した。

【方法】2000年-2014年にLEMSで当院当科に入院した患者全例の背景, 初期症状, 髄液所見, 抗神経抗体の有無, 悪性腫瘍合併の有無, 治療法と治療経過, 予後について検討した。

【結果】平均発症年齢は67.1歳で8例全例が男性で, 3例がPCD-LEMSであった。初発症状は, 複視のみを認めた1例を除き, 7例で下肢筋力低下や歩行障害等であった。PCD-LEMS群では全例で肺小細胞癌を合併していた。誘発筋電図におけるWaxingは, PCD-LEMS群では2/3例に, LEMS群では4/5例に認められた。髄液所見では, 統計学的有意差は認められなかったが, 髄液細胞数, 蛋白, IgG定量, IgG indexともPCD-LEMS群の方が高い傾向が認められた。筋力低下に対するジミノピリジン, ビリドスチグミン, IVIgの有効例は, PCD-LEMS群とLEMS群で, それぞれ1/3と1/3, 2/3と2/2, 1/1と0/0であり, いずれも小脳症状には無効であった。PCD-LEMS群1例に対し血漿交換を施行し, 小脳症状の改善を認めた。肺小細胞癌に対する化学療法は, PCD-LEMS群では3例中2例で小脳症状の改善を認め, 1例で筋症状の悪化を認めた。

【結論】今回解析した因子ではPCD-LEMSの髄液所見が高値を示す傾向を認めていた。免疫療法に対する反応性より, LEMSに合併する小脳症状には, 未知の免疫学的因子が関与している可能性が示唆された。

P-179-2

## 重症筋無力症にLambert-Eaton症候群を合併した2症例の臨床的特徴の検討

東京通信病院 神経内科  
○内尾直裕, 柏木真結, 前川理沙, 日出山拓人, 椎尾 康

【目的】重症筋無力症 (MG) とLambert-Eaton症候群 (LEMS) の合併例は稀である。MGとLEMSが合併した2自験例の特徴を明らかにする。

【方法】初発のMGを疑われ当科入院となった症例のうち, 電気生理学的にLEMSの診断基準も満たした2症例につき臨床的特徴を検討した。

【結果】<症例1>:61歳女性, 5年前に非浸潤性胸腺腫摘除術の既往, 1年前より両眼瞼下垂, 1か月前より上肢脱力, 嚥下困難が進行し入院。両眼瞼下垂, 右眼外転障害, 球麻痺, 四肢近位筋筋力低下, 腱反射 (DTR) 低下を認めた。テンション試験陽性, 抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性。反復刺激試験 (RNS) では3Hz刺激での漸減現象に加え, 複合筋活動電位振幅 (CMAP) 低下, 100%以上の運動後促進 (PEF) を認め, MGとLEMSの合併と診断した。抗P/Q型電位依存性カルシウムチャネル抗体は陰性。ステロイド内服を開始, タクロリムスも併用し軽快。<症例2>:76歳女性, 1日前より発声困難, 嚥下障害, 呼吸困難感が急速に進行し入院。球麻痺, 呼吸筋麻痺, DTR亢進を認めた。第2病日のRNSで明らかな異常がなくGuillain-Barré症候群を疑い, 免疫グロブリン大量療法を開始。第3病日にCO<sub>2</sub>ナルコーシスとなり人工呼吸器管理とした。その後入院時の抗AChR抗体陽性が判明し, 第16病日のRNS再検で3Hz刺激での漸減現象, CMAP高度低下, 100%以上のPEFを認め, MGとLEMSの合併と診断した。ステロイドと抗コリンエステラーゼ阻害薬を併用し軽快。既報例ではMGとLEMS合併例は, 眼症状や球麻痺, 近位筋筋力低下, DTR低下, テンション試験陽性, 悪性腫瘍 (小細胞癌) 非合併が多いとされ自験例も概ね合致したが, 症例1の胸腺摘除術後の発症, 症例2のDTR亢進と呼吸筋麻痺は非典型的だった。

【結論】2例ともに臨床経過と抗AChR抗体陽性からMGが疑われ, 電気生理学的にLEMSの診断基準を満たしMGとLEMSの合併と考えられた。両疾患合併の機序は不明であり, 貴重な症例と考え報告した。

P-179-3

## 重症筋無力症症例における大量ガンマグロブリン療法の使用経験

天理よろづ相談所病院 神経内科  
○新出明代, 和田一孝, 古川公嗣, 田中寛太, 島 淳, 神辺大輔, 景山 卓, 末長敏彦

【目的】長期治療を継続している慢性期重症筋無力症症例で, 大量ガンマグロブリン療法 (IVIg) の治療効果を明らかにする。【方法】2014年1月1日から11月30日の間に免疫抑制療法により症状が安定していた重症筋無力症症例で, 症状が増悪した際にIVIgを選択した症例を前向きに検討した。IVIg前後で治療薬は原則変更しなかったが, 治療後に改善が不十分であった症例, 副作用のために免疫抑制剤を継続できなかった症例では薬剤を変更した。臨床症状, 抗アセチルコリン受容体抗体値などの検査所見, 治療薬, 副作用について, 1.3ヶ月後の状態を前向きに検討した。【結果】慢性期重症筋無力症のうち5例 (男性4例女性1) で症状増悪したためにIVIgを行った。全員が全身型重症筋無力症 (IIa 3人, IIb 1人, IIIa 1人) で, 年齢中央値は72歳, 罹患期間の中央値は58ヶ月, IVIg前のQMGスコアの中央値が14点であった。2例は過去の症状増悪時に血漿交換療法を行っていた。IVIg前の免疫抑制療法は1例でプレドニゾン単剤, 2例で免疫抑制剤単剤, 2例でプレドニゾンと免疫抑制剤の併用していた。IVIgは0.4g/kg/日で使用し, いずれも症状の改善を認め, 副作用はなかった。1ヶ月後4例は発症前の薬剤の継続で症状は安定しており, 1例は症状の改善が不十分であったために, 免疫抑制剤とプレドニゾンの増量をおこなった。その後6ヶ月以上経過観察した4例では症状の増悪はなく, そのうち1例ではプレドニゾンの減量が可能であった。【結論】慢性期の重症筋無力症症例では, 症状の増悪時にIVIgを用いることで既存のように症状が改善し, その後4例ではステロイドの投与量を変更せず維持することができた。長期間安定した後に臨床症状が増悪した症例では, 免疫抑制療法を強化する以前にIVIgを導入することでその後長期間良好な経過が得られる可能性がある。今回の検討は少数であり, 今後症例数を増やしての検討が必要である。

P-179-4

## 重症筋無力症の経口ステロイド・免疫抑制薬によるBリン球サブセットの変動

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科  
○久保田昭洋, 杉本恒平, 古谷真由美, 宮内敦生, 田中 寛, 石塚慶太, 鈴木理人, 齋藤あかね, 原 渉, 成川真也, 田島孝士, 伊崎祥子, 小島美紀, 吉田典史, 王子 聡, 三井隆男, 深浦彦彰, 野村恭一

目的  
重症筋無力症 (MG) 患者においてステロイド・免疫抑制薬内服によるBリン球サブセットの変動を明らかにすることで, 治療による作用機序を解明する。

方法  
当科に受診したMG患者において検討した。対象は, 無治療群MG44例, 内服治療後の安定期群MG22例, 内服治療後の急性増悪期群MG20例の3群を設定した。患者から採取した末梢血約2mlを用い, 各種リン球の表面マーカーにつきFACS Cantot2 (BD社) を用いフローサイトメトリー法にて測定を行った。測定項目はBリン球サブセットとしてPlasmablast (CD19+CD27+CD38highCD180-), Memory B (CD19+CD27+), Naive B (CD19+CD27-), Transitional B (CD19+CD24highCD38high), 総Bリン球の計5項目とした。

各MG群間において統計処理を行った。治療内訳は, ステロイド単剤が7例, カルシニューリン阻害薬単剤が6例, 併用が31例であった。

結果  
Transitional B (無治療群vs. 安定期群・無治療群vs. 増悪期群において, 治療後の安定期群・増悪期群が有意に低値であった (p<0.01・p<0.01), Naive Bの無治療群vs. 安定期群においても治療後の安定期群が有意に低値であった (p<0.05)。総Bリン球に関しては各群間において相違は認めなかった。他の各群間比較では, 有意差は認めなかった。

結論  
MG患者のステロイド・免疫抑制薬による治療は, Bリン球の分化過程において初期の段階を抑制することが示唆された。それによりBリン球の主な作用である抗体産生を抑制し, 臨床的改善を導いていると考えられた。治療内訳のステロイド単剤・カルシニューリン阻害薬単剤・併用の各群においてさらに解析を加え, 報告する予定である。

P-179-5

## 当院の重症筋無力症初回治療例における早期強力治療の効果

防衛医科大学校内科3神経・抗加齢血管内科  
○高崎 寛, 角谷真人, 桑田健一, 尾上祐行, 鎌倉恵子, 池脇克則, 海田賢一

【目的】重症筋無力症 (MG) に対する初回治療として、長期経口ステロイドによるQOL低下を避けるため、従来の高用量経口ステロイド治療に代わり免疫抑制薬の積極的使用や早期強力治療が推奨されている。当院のMG初回治療例に行った早期強力治療の効果について、臨床的改善や治療経過、直近の状態等を後方視的に検討した。【方法】2008年から2014年までに当科に入院したMG初発患者24例のうち、初回治療としてステロイドパルスおよび血液浄化療法による早期強力治療を施行した9例 (男性3例, 女性6例) を対象とした。重症度 (MGFA分類)、電気生理学的所見、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体、胸腺摘除の有無、血液浄化療法、ステロイドや免疫抑制薬の投与量等について検討した。【結果】平均発症年齢は70歳 (50歳以下1例)、男性3例/女性6例、全例が全身型 (MGFA分類IIa5例, IIb以上4例) であった。8例が抗AChR抗体陽性、3例で胸腺摘除術を施行した (浸潤性胸腺腫2例, 過形成1例)。入院期間は周術期を含め80±21日で、全例で治療開始時からタクロリムスを導入し、ステロイドパルスを1-2回、免疫吸着療法を3.7±1.7回施行した。経口ステロイドはプレドニゾン (PSL) 0.8mg/kg/日程度を最高用量として以後漸減した。1例で術後にMG症状の増悪を認めたが、全例で臨床症状、検査所見は改善し、退院時および初期治療導入後1年のPSL内服量はそれぞれ25.3±1.5mg/日、14.6±4.7mg/日であった。平均観察期間は1.6年 (65-999日) で、PSL≤5mg/日、minimal manifestationを達成しているのは2例であった。退院後の再燃はなかったが、1例が障害により死亡した。【結論】全身型MGに対する早期強力治療により、安全かつ比較的短期間に良好な治療効果を得ることができた。

P-180-1

## 皮膚症状を伴う多発単神経炎6症例の検討

東京医科歯科大学医学部附属病院  
○佐野達彦, 大久保卓哉, 横田隆徳

【目的】皮膚症状のある体肢に神経症状を合併するが全身型の血管炎の診断基準を満たさない症例についてその臨床的特徴を明らかにする。【方法】2003年5月から2014年8月に当院当科に入院し皮膚症状を呈する体肢に強い神経障害があり、全身性血管炎およびの所見を欠く全6例の皮膚および神経障害の分布、血液所見、電気生理学的所見、病理組織学的所見および治療経過を解析した。【結果】対象は全例女性であり、平均発症年齢51. ±8.3歳。皮膚症状は網状斑4例、潰瘍2例、紫斑3例だった。神経症状は脳神経症状2例、四肢の異常感覚および筋力低下を上肢4例、下肢全例で認めた。4例で皮膚症状が神経症状に先行し、全例で皮膚症状のある肢に神経症状を呈した。血液所見で白血球上昇を1例、CRP上昇を3例、IgG上昇を2例、D-dimer上昇を3例で認め、抗核抗体陽性が3例だった。電気生理学的所見では全例で軸索性の運動感覚多発単神経障害を呈していた。腓腹神経生理所見では炎症細胞浸潤を5例、有髄線維減少を全例に認めた。皮膚病理所見では2例で壊死性血管炎の所見を認めた。初期治療としてステロイド加療が5例で施行され、免疫加療を4例、高圧酸素療法を1例で併用していた。5例中2例で軽快し3例で再燃を認めた。炎症所見に乏しく抗凝固薬のみで治療された1例では軽快を認めた。【結論】2例は皮膚限局型節節性多発動脈炎と考えられたが、4例では全身の炎症反応に乏しく、病理組織学的にはフィブリノイド壊死性血管炎や肉芽腫を認めず、神経束周囲の炎症を主体とし、従来の血管炎とは異なる新しい病型が想定された。ステロイド治療だけでは再燃する例が多く、免疫治療で軽快する点からは神経束周囲の結合組織の炎症による2次性の血管閉塞または直接的な神経障害の機序が示唆された。

P-180-2

## 非全身性血管炎性神経炎、皮膚型結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎の神経病理の比較

<sup>1</sup>東京医科歯科大学脳神経病態学分野, <sup>2</sup>青梅市立総合病院神経内科  
○西李依子<sup>1,2</sup>, 三條伸夫<sup>1</sup>, 石橋 哲<sup>1</sup>, 横田隆徳<sup>1</sup>

【目的】末梢神経限局性に障害を来す血管炎である非全身性血管炎性神経炎 (NSVN: non-systemic vasculitic neuropathy)、皮膚限局性の血管炎である皮膚型結節性多発動脈炎 (CPAN: cutaneous polyarteritis nodosa)、多臓器の障害を伴う血管炎である顕微鏡的多発血管炎(MPA: microscopic polyangiitis) の3疾患における末梢神経障害のメカニズムの違いを明らかにするために、各疾患の神経病理所見を比較検討する。【方法】2006年4月から2014年10月までに当院に入院加療したNSVN3症例、CPAN2症例、MPA2症例の血液所見と腓腹神経生検所見を比較した。神経障害度として有髄神経線維数を比較し、抗CD3抗体、抗CD4抗体、抗CD8抗体、抗CD20抗体を用いた免疫組織染色標本で炎症細胞のプロファイルングを統計学的に解析した。【結果】有髄神経線維数の平均値はそれぞれNSVN: 4139.2本/mm<sup>2</sup>、CPAN: 4400.0本/mm<sup>2</sup>、MPA: 928.8本/mm<sup>2</sup>でMPAにおける有髄神経線維の脱落が最も高度であった。血液炎症反応では統計学的有意差を認めなかったが、炎症細胞のCD4/8プロファイルではCPANが2.24、NSVNが1.04、MPAが1.17とCPANが他の2疾患に比べ有意に高値であった (Kruskal-Wallis: p = 0.001)。CD3陽性細胞とCD20陽性細胞の合計に対するCD20陽性細胞の比率はNSVNが0.43と他の2疾患 (CPAN 0.16, MPA 0.16) より有意に高値 (Kruskal-Wallis: p = 0.011) であった。【結論】NSVNは炎症細胞の皮膚浸潤をきたす場合があり、NSVNとCPANは共に神経障害が軽度で、血清学的マーカーがないため、鑑別が困難である。両疾患とも、MPAに比べ有髄神経線維の脱落は軽度であったが、病理学的に炎症細胞プロファイルに違いがあり、免疫学的に異なる機序が関与していることが推測される。

P-180-3

## 顕微鏡的多発血管炎と非全身性血管炎性ニューロパチーの臨床病理学的差異

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学  
○高橋美江, 小池春樹, 飯島正博, 大山 健, 川頭祐一, 祖父江元

【目的】顕微鏡的多発血管炎は全身性の血管炎症候群であり、高率にニューロパチー (microscopic polyangiitis-associated neuropathy: MPAN) をきたすことが知られている。一方、末梢神経に限局した血管炎である非全身性血管炎性ニューロパチー (nonsystemic vasculitic neuropathy: NSVN) も多く報告されているが、両者の差異については明らかにしていない。【方法】腓腹神経生検にて血管炎を確認したMPAN73例 (男性34例, 女性39例; 年齢66.6 ± 11.9, mean ± SD歳) とNSVN26例 (男性14例, 女性12例; 年齢59.2 ± 3.2歳) の臨床病理所見を比較検討した。【結果】発症から生検までの期間は、MPAN群で4.4 ± 4.3ヶ月、NSVN群で7.8 ± 7.8ヶ月であった。血清CRP値はMPAN群で9.2 ± 6.5mg/dl、NSVN群で1.4 ± 3.0mg/dlであった (p < 0.001)。末梢神経伝導検査では、腓骨神経の運動複合筋活動電位はMPAN群で1.3 ± 2.3mVであったのに対し、NSVN群では5.3 ± 6.9mVであった。腓腹神経の感覚複合筋活動電位はMPAN群で0.7 ± 1.5 μVであったのに対し、NSVN群では2.1 ± 4.7 μVであった。神経ときほくしでは、筋性脱髄および再髄鞘化をMPAN群で1.5 ± 2.7%、NSVN群で2.5 ± 3.2%認め、軸索変性像をMPAN群で76.7 ± 30.9%、NSVN群で63.8 ± 31.8%認めた。これらの指標から推測されるニューロパチーの程度はMPAN群で重度な傾向がみられた。また、神経上膜血管におけるmyeloperoxidase (MPO) 陽性白血球の血管内皮への接着は、MPAN群でNSVN群よりも多くみられたのに対し、血管壁への補体の沈着はNSVN群でMPAN群よりも多く認められた。【結論】MPANとNSVNではMPO陽性の白血球数を介した血管内皮の障害や補体の関与などの病態に違いがある可能性が示唆された。

P-180-4

## Cervical anginaで発症した末梢神経障害の臨床的特徴の検討

中野総合病院 神経内科  
○齋藤和幸, 宮下彰子, 笹栗弘貴, 融 衆太

【目的】前胸部の狭心症様の疼痛は、頸髄中下位神経根圧迫病変を原因とする前根由来の、鎖骨下方から胸筋部にかけて安静時で好発する、深くえぐられるような鈍いもので、cervical angina (CA) あるいはmyotomal painと定義され、内臓痛と鑑別困難である。末梢神経障害においてCAを呈することが有り、虚血性心疾患との鑑別が重要であり、その臨床的特徴をまとめる。【方法】平成26年2月~11月までにCAを初発症状として発症した末梢神経障害の23症例において、その臨床的特徴の比較検討を行った。【結果】両者とも男性、69歳 (症例1)、53歳 (症例2) であった。既往歴は前者に労作性狭心症があり抗血小板薬の内服加療中で、後者に約7年の経過の糖尿病がありインスリンによる加療中であった。前者はCA出現後に約1ヶ月で跛行、四肢に異常感覚が出現し、感覚性失調のため歩行困難となった。後者はCA出現後に約2年半の経過で四肢遠位部の異常感覚を自覚し、糖尿病性末梢神経障害として多剤薬剤治療が無効であった。初診時に両者とも下肢腱反射は消失し、病的反射はなく、四肢遠位部のびりびり感があり、徒手筋力検査では前者が左右対称性の4+の筋力低下があり、後者は正常であった。前者でRomberg徴候が陽性であった。初診時の心電図は両者とも正常洞調律であり明らかな虚血性変化はなかった。脳脊髄液検査の蛋白 (mg/dl)、細胞数は前者で205.2、2/3 (単核50%、多核50%)、後者で87.3、5/3 (単核100%、多核0%) であった。末梢神経伝導検査は両者とも複合感覚神経活動電位が低下していた。MRI検査では両者ともC6-8レベルの両側神経根にガドリニウム増強効果が見られた。前者では免疫グロブリン大量静注療法とステロイドパルス療法を、後者は未治療で経過観察となった。【結論】CAにより発症した末梢神経障害は珍しく、狭心症との鑑別が重要であった。

P-180-5

## 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の臨床像

兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科  
○喜多也才志, 寺澤英夫, 清水洋孝

【目的】末梢神経障害にて神経内科医が診察する好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の臨床像を報告する。【対象及び方法】当科でEGPAと臨床診断した6例を対象に、臨床像を後方視的に調査した。【結果】1) 年齢: 48~68歳 (平均58 ± 8.0歳)、男性3例 2) 気管支喘息先行: 全例に見られ罹病期間1~8年 (平均3.7 ± 2.6年)、皮疹: 4例 (紅斑1例, 紫斑2例, 点状出血1例) 3) 末梢神経障害: 全例運動感覚症状あり、多発単神経障害3例、非対称性多発神経障害2例、多発神経障害1例、深部腱反射は罹患部位で消失4例、減弱2例 4) その他: 浮腫2例、関節痛1例、発熱1例 5) 併存症: 消化性潰瘍2例、心筋症1例、IgG4関連疾患1例 6) Five-Factor Score: 1点3例、0点3例 7) 血液生化学所見: 白血球数5700~20200 (平均12667/μL)、好酸球45~57%、CK上昇2例、LDH上昇5例 8) 自己抗体: MPO-ANCA上昇2例、RF陽性4例、抗核抗体陽性1例 9) 末梢神経伝導検査: 運動神経軸索障害を全例、感覚神経軸索障害を5例で確認 10) 下肢MRI (4例): 脂肪抑制画像で下腿筋筋・伸筋筋に全例筋内高信号域 (脱神経パターン) 11) 神経筋生検病理 (4例): MPO-ANCA陽性2例では血管炎1例、異常なし1例、MPO-ANCA陰性2例では血管炎+好酸球浸潤2例 12) 治療: 副腎皮質ステロイド剤6例、免疫グロブリン大量静注療法1例 13) Guillain-Barré Syndrome Score (GBS score): 2~4 (平均2.8 ± 1.0) → 1に改善 14) 治療併症: ステロイド糖尿病2例、骨粗鬆症1例、化膿性脊椎炎1例 15) 再燃: 末梢神経障害1例、好酸球性肺炎1例 【結論】EGPAは生命・機能予後とも良好である。

P-181-1

感覚失調性ニューロパチーの臨床的・放射線学的特徴について 一連続7例の検討一

東北大学 神経内科  
○小林潤平, 黒田 宙, 澁井 彩, 青木正志

【目的】感覚失調性ニューロパチーは、後根神経節障害に起因した稀な末梢神経障害である。原因疾患、臨床的特徴、脊髄MRIを含む放射線学的特徴、治療反応性などを明らかにする。

【方法】2007年4月～2014年11月に入院した症例中、神経学的診察に基づき感覚失調性ニューロパチーと診断された連続症例を抽出した。

【結果】登録症例は7例(女性2人(29%)、年齢 中央値62歳(範囲56-77歳))であった。原因疾患は、傍腫瘍性神経症候群2例(42%)、シェーグレン症候群2例(29%)、VGKC抗体1例(14%)、薬剤(シスプラチン)1例(14%)、原因不明1例(14%)であった。発症から入院までの期間は、中央値6ヶ月(四分位範囲4-24ヶ月)であった。神経学的所見としては、脳神経麻痺3例(42%)、ミオキミア1例(14%)、四肢腱反射消失7例(100%)、偽性アテトーシス2例(29%)、深部感覚高度障害7例(100%)、自律神経障害5例(71%)であった。神経伝導検査では、感覚神経活動電位の低下を全例に認めた。造影脊髄MRIが全例で施行されており、T2強調画像にて高信号を呈する後索病変を3例(43%)、造影T1強調画像にて増強効果を呈する後根病変を2例(29%)に認めた。治療としては、免疫グロブリン大量療法3例(43%)、ステロイドパルス療法2例(29%)、単純血漿交換1例(14%)が施行された。治療反応性は、部分改善3例(43%)、無効4例(57%)であった。【結論】感覚失調性ニューロパチーは、中年男性に多く、原因疾患としては傍腫瘍性神経症候群、シェーグレン症候群が半数以上を占めていた。四肢の感覚障害以外に、脳神経麻痺、自律神経障害を合併している例を半数近く認めた。脊髄MRIでは、ワーラー変性としての後索病変と、直接的な炎症所見と考えられる後根病変を認めた。各種治療に対する反応性は乏しかった。

P-181-2

自律神経障害に対し免疫治療をおこなった3症例の検討

<sup>1</sup>済生会神奈川病院 地域神経内科、<sup>2</sup>くにもライフサポートクリニック  
○黒野裕子<sup>1</sup>, 井本奈緒子<sup>1</sup>, 飯島昭二<sup>1</sup>, 佐藤 勝<sup>1</sup>, 國本雅也<sup>2</sup>, 原 一<sup>1</sup>

【目的】自律神経節を特異的に認識する抗ganglionic AChR (gAChR)抗体が一部の自律神経障害で陽性になることが知られるようになり、抗体陽性例に対する免疫治療が積極的に行われるようになった。一方、抗体陰性でも免疫治療に反応する症例がある。今回、経過の異なる抗gAChR抗体陽性2例および陰性1例に免疫治療を行い改善を認めたため経過を報告する。

【症例】症例1 20代女性。経過4年。左Adie瞳孔・高度な便秘・無月経等を認めた。抗gAChR抗体陽性で単純血漿交換とPSL内服を開始した。血漿交換後、すみやかに便秘が改善し月経が再開。瞳孔異常は軽快した。

症例2 60代男性。急性発症。重度の起立性低血圧(OH)で立位をとることができなかった。最初の抗gAChR抗体はカットオフ値に近い陰性であった。大量免疫グロブリン療法(IVIg)を行い一時的に軽快するも再燃。再度抗体を測定したところ陽性に転じた。単純血漿交換とPSL内服を開始し、症状は軽快したが時に再燃を繰り返している。

症例3 70代男性。30代頃より体幹の半分以上汗をかかない発汗異常とOHがあったが進行することはない。約5年前からOHが悪化し、数か月前より重度のOHのため端座位をとることができなくなった。抗gAChR抗体陰性。IVIgを2回行った。症状は軽快し端座位がとれるようになった。

【結果】抗体陽性2例のうち1例はほぼ完全に回復し再発なく経過良好だが、もう1例は部分的な回復にとどまり再燃を繰り返した。症例3は抗体陰性だが免疫治療により症状が軽快した。経過や抗体有無によらず、効果の程度は異なるものの全例で免疫治療は有効であった。

【結論】抗体陽性例では経過の長短にかかわらず免疫治療により劇的に回復する例があるが、部分的な回復にとどまる例も多い。対して抗体陰性例でも免疫治療に効果を示すことがある。基礎疾患のない自律神経障害をみた際には、経過や抗体の有無にかかわらず免疫治療を考慮しいる必要がある。

P-181-3

急性自律性感覚性ニューロパチーの自律神経および感覚障害の関連についての研究

<sup>1</sup>国立病院機構 熊本再春荘病院、<sup>2</sup>熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野、<sup>3</sup>熊本大学大学院生命科学研究部 構造機能解析学  
○長尾麻子<sup>1</sup>, 三隅洋平<sup>2</sup>, 軸丸美香<sup>2</sup>, 大林光念<sup>3</sup>, 安東由喜雄<sup>2</sup>

【目的】急性自律性感覚性ニューロパチー(Acute autonomic and sensory neuropathy: AASN)は、急性発症の自律神経障害および感覚障害を呈する比較的良好な疾患であり、多彩な臨床像を示す。本研究では、本疾患の自律神経障害および感覚障害の特徴に加え、両者の関連を明らかにすることを目的とした。【方法】2012年から2014年に熊本大学神経内科に入院したAASNの症例について、臨床症状、検査所見を後方視的に解析した。自律神経障害と感覚障害の程度を指数化し、両者の関連を比較した。単純な自律神経障害のみを呈した症例(急性自律神経性ニューロパチー)や、運動神経障害を合併した症例は除外した。合わせて長期治療効果にも検討した。【結果】約3年間に4例のAASN症例があり、全例が女性、平均年齢は45歳であった。全例において上気道感染の先行感染があり、AASN発症までの潜伏期間は平均17日間であった。自律神経症状は起立性低血圧および瞳孔異常が高頻度かつ重度であった。感覚障害としては異常感覚の頻度が高かった。また深部腱反射低下・消失は高率に認められた。自律神経障害および感覚障害の程度は相関する傾向が認められた。また、1例において抗ganglionic AChR抗体が陽性であった。【結論】AASNにおいて、自律神経障害と感覚障害の関連が認められた。

P-181-4

Idiopathic pure sudomotor failureにおける無汗の分布と汗腺コリン性受容体発現

<sup>1</sup>埼玉医科大学 神経内科、<sup>2</sup>浜松医科大学 皮膚科  
○池田 桂<sup>1</sup>, 中里良彦<sup>1</sup>, 田中 愛<sup>1</sup>, 田村直俊<sup>1</sup>, 荒木信夫<sup>1</sup>, 山元敏正<sup>1</sup>, 戸倉新樹<sup>2</sup>

【目的】Idiopathic pure sudomotor failure(IPSF)は汗腺コリン性受容体(CHRМ3)の機能障害によって生じる特発性後天性全身性無汗症である。約半数で疼痛・コリン性蕁麻疹(CU)を伴うことや多くの症例で手掌発汗は保たれることが特徴であるが、各症例での無汗の分布の差異やCU合併の有無など、なぜ臨床症状にバリエーションが生じるかは不明である。自験例をもとに臨床症状とCHRМ3受容体発現との関係を検討した。【方法】過去24年間に当科で経験したIPSF28例(男性19例、女性9例、平均年齢28±13歳: mean±SD)を対象とした。(1)臨床症状:①疼痛・CUの有無、②発汗障害の分布(Minor法)、③前腕、下腿の軸索反射性発汗試験(QSART)、手指の定量的精神性発汗試験(QEST)、④ステロイドパルス治療の効果を検討した。(2)CHRМ3受容体発現の検討:皮膚生検を施行した11例について①上腕、②手掌のCHRМ3受容体染色を行いCHRМ3受容体発現の程度を検討した。【結果】(1)臨床症状:①疼痛を伴った17例、CUを伴った4例ですべて体幹部低汗部位に認められた。②発汗障害の分布(無汗、低汗、正常):上肢(24例、4例、0例)、下肢(20例、8例、0例)、体幹(15例、12例、1例)、顔面(5例、8例、15例)、③QSART:低～無反応が16例、正常反応5例、未施行7例、QEST:無反応3例、正常反応25例、ステロイドパルス治療の効果:25例に施行し有効～著効は19例、不良4例、無反応1例。(2)CHRМ3受容体:①上腕部(無汗10例)では発現消失2例、低下8例、正常1例。②手掌では無汗であった3例では全例と発現消失していたが、発汗正常5例では、発現低下3例、正常2例であった。【結論】無汗部位ではCHRМ3受容体発現が低下～消失しており、本症の本態と考える。発汗は下肢>上肢>体幹>顔面>手掌の順に障害されやすく、正常発汗能の順に一致していた。IPSFの無汗部位、CU合併の有無はCHRМ3受容体発現量と身体各部位の発汗能によって決定される。

P-181-5

Clinical heterogeneity of autoimmune autonomic ganglionopathy

<sup>1</sup>順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科、<sup>2</sup>順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科、<sup>3</sup>長崎川棚医療センター 神経内科・臨床研究部  
○小川 崇<sup>1</sup>, 西岡健弥<sup>1</sup>, 須田晃亮<sup>1</sup>, 林 徹生<sup>1</sup>, 森 聡生<sup>1</sup>, 中根俊成<sup>3</sup>, 樋口 理<sup>3</sup>, 松尾秀徳<sup>3</sup>, 田中亮太<sup>3</sup>, 横山和正<sup>3</sup>, 卜部貴夫<sup>3</sup>, 服部信孝<sup>1</sup>

【Purpose】Autoimmune Autonomic Ganglionopathy (AAG) is a rare form of dysautonomia due to autoimmune etiology, damaging a receptor in the autonomic ganglia, associated with ganglionic acetylcholine receptor antibody (G-AChR antibody). Herein, we report uncommon cases of the two patients with AAG.

【Method】We experienced two cases of severe orthostatic hypotension (OH) and sustained tachycardia. They complicated with the symptoms related to autonomic nerve dysfunction. Case 1 was 68 years old, male. He showed severe syncope attack repeatedly. Head up tilt test proved severe OH. Case 2 was 46 years old, female. She had claimed continuously urinary incontinence. Suddenly she felt severe headache, widespread pain and tachycardia. The result of head up tilt test compatible with postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). Thus, we examined the titers of G-AChR antibody.

【Results】Both patients had the high levels of G-AChR antibody. Case 1 was received IVIg, and could recover well. He could keep favorable course without any medications. Case 2 resisted several immunological therapies such as IVIg, steroid pulse, and plasma exchange. Oral medications of beta-blocker and several painkillers could relieve her pain and tachycardia, but her ADR could not be changed.

【Conclusion】AAG seems to be a rare heterogeneous disorder such as dysautonomia, chronic pain, OH and POTS. These complications likely make clinicians to be confused. Immunological therapies are able to bring drastic changes, thus, appropriate treatments should be concerned when autonomic nerve symptoms are marked.

P-182-1

末梢神経疾患における骨格筋MRIの臨床応用

<sup>1</sup>福島県立医科大学病院 神経内科学講座、<sup>2</sup>福島県立医科大学病院 放射線医学講座  
○松田 希<sup>1</sup>, 小林俊輔<sup>1</sup>, 丹治由美子<sup>1</sup>, 長谷川靖<sup>2</sup>, 宇川義一<sup>1</sup>

【目的】末梢神経疾患の診断は病歴、神経診察、電気生理検査に基づく。しかし実際の臨床では局在診断の難しい例があり、骨格筋MRIが補助診断として有用な場合がある。今回、様々な末梢神経疾患における筋MRIの有用性を検討した。

【方法】対象は単神経障害、多発神経障害、多発単神経障害、神経叢障害、神経根症などの末梢神経疾患である。障害肢で筋MRIのT1強調、T2強調、STIR画像の軸位断を撮影した。信号変化を呈した脱神経筋の分布と同一による局在診断、各撮像条件の信号パターンによる経過・病態の推定について有用性を検討した。

【結果】(1)筋MRIは脱神経筋の分布を明瞭に視覚化し局在診断において有用であった。圧迫性脛骨神経麻痺では占拠病変と障害部位同定が可能であり、神経痛性筋萎縮症、糖尿病性筋萎縮症では脱神経筋分布から詳細な観察が可能であった。(2)各撮像条件による信号パターンの解析から脱神経筋は急性期、亜急性期にT2強調、STIR画像で高信号化し、慢性期に脂肪変性を来すとT1強調画像で高信号化したことが示された。腰椎椎管狭窄症の1例でS1神経根症発症後、L5根症を発症した経過を観察し得た。

【結論】脱神経された骨格筋のMRI信号変化は1987年にShabarasが初めて指摘し、Westらが1994年に末梢神経損傷32例の筋MRI所見を報告し、臨床的有用性は1990年代中頃に確立された。MRIによる骨格筋観察の特徴として脱神経筋の明瞭な視覚化がある。針筋電図と比較した場合、非侵襲的である。深部筋を含めた筋の変化が同時に一括して観察できる。検査者の技術に依存しないなどの利点がある。針筋電図と骨格筋MRIを組み合わせることでより精巧な局在診断が可能ながある。従来、筋MRIは圧迫性神経障害と神経根症との鑑別、遺伝性感覚運動ニューロパチーにおける遠位障害の観察に関する報告が主であった。しかし、今回の検討から筋MRIは幅広く末梢神経疾患への応用が可能と考えた。

23日(土)ポスター日本語

P-182-2

## 古典型神経痛性筋萎縮症における腕神経叢STIR-MRI所見の検討

<sup>1</sup>信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, <sup>2</sup>信州大学医学部附属病院 難病診療センター  
 ○福島和広<sup>2</sup>, 松嶋 聡<sup>1</sup>, 池田修一<sup>1</sup>

【目的】神経痛性筋萎縮症 (neuralgic amyotrophy; NA) は、感染や外傷、労作、遺伝性素因などが誘因となり、神経痛に引き続き片側上肢に限局性筋萎縮を生じる特発性の末梢神経障害である。典型例 (古典型NA) では肩甲上腕部の筋萎縮を主徴とし、障害部位として腕神経叢上部や、肩甲上・腋窩・筋皮・長胸神経などが推定されるが、ルーチンで行われる電気生理検査や画像検査では特定が困難である。本研究では古典型NA (12例) においてshort tau inversion recovery (STIR) による腕神経叢のmagnetic resonance neurographyを検討した。【方法】冠状断のSTIR-MRIで腕神経叢が撮像されていた古典型NA症例を診療録より抽出し、MRI所見の検討と臨床情報との対比を行った。【結果】12例が抽出され、MRIは発症3週～慢性期に撮像された。うち5例で罹患側の腕神経叢 (C5 神経根、上神経幹) にSTIR-MRIで信号上昇を認めた。末梢神経の腫大所見は明らかではなかった。MRIのfollow-upが行われていた3例では、筋力の部分的改善が認められた症例も含め、初回のMRIで認めた異常信号は消失しなかった。STIR-MRIで高信号を認めた症例では認めなかった症例と比較し高齢で、初診時の肩関節外転の筋力が低く、再発例が多く、筋力の回復が不良である傾向が見られた。【結論】古典型NA 12例中の5例で、腕神経叢上部の病変がSTIR-MRIにより確認できた。本所見はNAの診断に有用である可能性がある。MRIは亜急性期以降に撮像されており、腕神経叢の信号上昇の消失は確認できなかったことから、炎症性瘢痕などの不可逆的な末梢神経病変を反映している可能性がある。重症度との関連も推測されるが、多数例での検討が必要である。

P-182-3

## BNBを構成する非細胞性バリアーの組織学的検討

山口大学大学院医学系研究科神経内科学  
 ○尾本雅俊, 神田 隆

【目的】近年の解析から、ヒトBNB構成細胞はヒトBBB構成細胞と同等の機能を持ち、類似した分子構成を有しているが一部重要な分子が異なっていることが明らかとなっている。最近BBBで注目されている基底膜構造を中心とした「非細胞性バリアー」(Engelhardt B, et al. CENI 2010) について、BNBでの組織学的特徴を明らかにする。

【方法】免疫性・炎症性疾患以外の剖検および生検3症例 (ALS, アルコール性ニューロパチー, ビタミンB1欠乏性ニューロパチー) から得た凍結固定ヒト末梢神経を用いた。対照として、ALS剖検から得た凍結固定大脳を用いた。HE染色で末梢神経内膜内小血管を確認して、免疫組織染色でラミニン $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\gamma 1$ の染色性を評価した。

【結果】いずれの症例でもラミニン $\alpha 5$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\gamma 1$ は大脳小血管と神経内膜内小血管で同等に染色された。ラミニン $\alpha 4$ は一部の神経内膜内小血管に染色がみられた。剖検と生検症例での違いはなかった。

【結論】これまでにBBBの非細胞性バリアーを構成する血管基底膜は、ラミニン $\alpha 4$ と $\alpha 5$ を成分として持つことが報告されており(Sixt M, et al. J Cell Biol 2001)、近年EAEにおいてラミニン $\alpha 4$ を介した炎症惹起性T細胞の基底膜への接着が、T細胞の広範な中枢神経内への浸潤に寄与することが明らかとなっている(Wu C, et al. Nat Med 2009)。本検討で、BNBの非細胞性バリアーを構成すると考えられる末梢神経内膜内小血管基底膜のラミニンアイソフォームは、ラミニン-511 ( $\alpha 5 \beta 1 \gamma 1$ ) とラミニン-521 ( $\alpha 5 \beta 2 \gamma 1$ ) が主体となっていることが示された。GBS, CIDPなどの炎症性末梢神経疾患を惹起する病原性T細胞のBNB構成非細胞性バリアー通過は、中枢性炎症疾患でのBBB通過とは異なった分子を介している可能性が考えられた。

P-182-4

## 短腓骨筋内運動神経の検討

鹿児島大学病院 神経内科  
 ○牧 美充, 高畑克徳, 安藤匡宏, 田代雄一, 吉村道由, 荒田 仁, 橋口昭大, 松浦英治, 高嶋 博

【背景】腓腹神経生検で得られる情報は感覚神経に限られている。筋生検で得られた検体から運動神経について何らかの情報が得られないのが検討することとした。【目的】短腓骨筋内神経についての評価を行い、その有用性について検討する。【方法】H25年4月からH26年11月までに当科に入院した患者で短腓骨筋生検を行った9例 (男性5名, 女性4名 年齢: 34~74歳) について短腓骨筋内に神経を見いだす確率、筋内神経を評価するのに適した染色法について検討する。また、病態を考える上で筋内神経の観察がどのような意味を持つのか、臨床所見、腓腹神経病理所見、短腓骨筋病理所見も合わせ検討し、その有用性を吟味する。【結果】9例中7例で短腓骨筋内に神経を観察することができた。観察された神経束は1つ~5つで大きさが $55 \times 26 \mu m \sim 159 \times 259 \mu m$ と小さかったが、有髄神経の髄鞘を観察することができた。また、染色に関しては、10倍希釈でトルイジンブルーとサフランinを使用して染色したものが筋肉内神経の観察に適していた。筋生検では、9例中8例で神経原生変化を認め、筋炎合併2例、ミトコンドリア異常合併1例だった。腓腹神経生検では全例でニューロパチーを認めた。腓骨筋内神経では、7例中1例で評価困難で、5例で腓腹神経所見と同様の所見があり、1例で異なる所見を得た。

【結論】短腓骨筋では筋肉内に神経が観察される確率 (77.8%) が高く、10倍希釈したトルイジンブルー・サフランin染色が筋肉内の神経の評価に適していた。観察される神経束は数が少なく小さいが、髄鞘の観察や腓腹神経との比較を行うことで筋肉内神経の評価は有用な情報となり得る。

P-182-5

## 当科における腓腹神経生検と神経伝導検査の検討

鹿児島大学病院 神経内科  
 ○吉村道由, 高畑克徳, 安藤匡宏, 田代雄一, 牧 美充, 中村友紀, 荒田 仁, 松浦英治, 高嶋 博

【目的】末梢神経障害を伴う神経疾患の診断の上で腓腹神経生検は重要な検査であるが、神経伝導検査 (NCS) との解離を呈し判断に迷う場合もある。神経生検とNCSの一致点・相違点および、傾向について検討する。

【方法】H25年4月からH26年11月末までの当科入院患者で施行した腓腹神経生検38例 (男性20名, 女性18名, 年齢: 19歳~87歳) の臨床経過, NCS, 神経病理所見についてretrospectiveに評価検討した。

【結果】臨床診断の内訳はGBS3例, CIDP3例, NPSLE2例, CMT2例, 血管炎5例, GVHD関連 neuropathy2例, ATL浸潤2例, ALS-MMN2例, 自律神経障害3例, 診断未確定8例, その他6例であった。NCSからの内訳では、軸索障害19例, 脱髄性14例, 正常5例であった。NCSで軸索型障害と判定したうち、急性~亜急性発症例は急性軸索障害所見を100%と高率に呈していたが、大径有髄神経密度の低下を認めないものを25%認めた。慢性例では大径有髄神経密度の低下を42%に認めたが、急性軸索障害所見を78%に認めた。一方脱髄型障害の場合は急性~亜急性発症例では66%に神経密度の低下を認め、33%で髄鞘異常を示唆する所見を認めた。慢性例では54%に神経密度の低下を認め、45%に髄鞘異常が示唆された。

NCSの軸索型障害の中でSNAPの低下と大径有髄神経密度の低下は比較的相关しているものの、SNAPの低下を認めないものが27%あった。脱髄型障害の場合は相關しなかった。

【結論】SNAPに関与するのは大径有髄神経であり、NCSでの軸索型障害の場合はおおよそ相関する傾向が見られた。脱髄疾患の場合は2次性軸索障害も混在し、必ずしも一致をみないが、それらを検討すると病理とNCSで併存する異なる病態のもの各々となっていると考えざるを得ない症例も見いだされる。その他のパラメータについても比較検討し文献的にも考察する。

P-183-1

## 脳髄黄色腫症に対するケノデオキシコール酸とスタチンによる治療効果の検討

<sup>1</sup>信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, <sup>2</sup>信州大学病院 整形外科  
 ○吉長恒明<sup>1</sup>, 関島良樹<sup>1</sup>, 阿部隆太<sup>1</sup>, 木下朋実<sup>1</sup>, 青木 薫<sup>2</sup>, 森田 洋<sup>1</sup>, 池田修一<sup>1</sup>

【目的】脳髄黄色腫症 (以下CTX) はCYP27A1遺伝子変異に起因する常染色体劣性遺伝の先天性代謝異常症である。本症では27-hydroxylase活性が低下し、コレステロールが脳、髄などの様々な臓器に蓄積する。本症に対しては、ケノデオキシコール酸 (以下CDCA) の有効性が確立しているが、HMG-CoA還元酵素阻害薬 (以下Statin) による病態改善も期待されている。今回我々は、CDCA単独, Statin単独, CDCAとStatinの併用療法を行っているCTX3例を経験したのでこれらの治療法の有効性について検討した。

【方法】症例1は48歳男性。認知機能低下, ジストニア, 痙性歩行, 白内障, 骨粗鬆症, アキレス腱黄色腫を呈し、頭部MRIでは小脳歯状核周囲および錐体路に異常信号を認めた。血清コレステロールは35.6 mg/ml (正常 $\leq 3.5$ )。文献的に最も有効と考えられたCDCA+Statinで治療。症例2は23歳女性。てんかん発作, 高度のアキレス腱肥厚, 難治性の下痢を認めた。血清コレステロールは21.2 mg/ml。前症からCDCA療法が行われており、当院でも継続。症例3は45歳男性。両下肢の感覚障害, 痙性歩行, 骨粗鬆症を呈し、脊髄MRIで側索・後索に異常信号を認めた。血清コレステロールは21.4 mg/ml。

【結果】CDCA+Statin併用例 (症例1) では、約1年の経過で血清コレステロールは正常化し、ジストニアの改善を認めた。CDCA単独治療例 (症例2) では、約2年の経過で血清コレステロールは正常化し、腱黄色腫の退縮を認めた。Statin単独治療例 (症例3) では、2ヶ月間の治療で血清コレステロールは半減したが、臨床的な変化は認めない。

【結論】CDCA+Statin併用例およびCDCA単独治療例では、血清コレステロールはほぼ正常化し、臨床症状の改善も得られた。Statin単独治療例でも血清コレステロールは低下傾向であるが、正常化の有無、臨床症状の改善の有無についてはより長期間の経過観察が必要である。

P-183-2

## ファブリー病における発症から診断に要する期間の検討

<sup>1</sup>伊那中央病院 神経内科, <sup>2</sup>信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科  
 ○永松清志郎<sup>1</sup>, 中村勝哉<sup>2</sup>, 関島良樹<sup>2</sup>, 池田修一<sup>2</sup>

【目的】ファブリー病は $\alpha$ ガラクトシダーゼ (GLA) 遺伝子の変異により、血管や神経系を中心とした全身組織の細胞にGL-3などの糖脂質が蓄積するX連鎖性の遺伝性疾患である。本症は、酵素補充療法による原因療法が可能となっているが、進行した臓器障害に対する効果は限定的であり、早期診断・治療が重要である。今回我々は、ファブリー病の発症から診断に要する期間を解析した。【方法】2005~2012年の8年間に当科を受診したファブリー病患者9名 (男性5名, 女性4名) の発症年齢, 診断時年齢, 病型, 家族歴の有無, 初発症状の関連を検討した。【結果】発症年齢は、男性が幼少時~55歳, 女性は8~50歳。初発症状は、四肢疼痛と発汗障害が7人, 心筋症が1名, 蛋白尿が1名。発症から診断に至るまでの期間は、1年未満 (短期) が4人, 1年~10年が0人, 10年以上 (長期) が5人 (最長30年) と短期例と長期例に大別され、1年未満に診断されないことと確定診断に長期間を要することが明らかになった。病型別で比較すると、男性古典型で短期2人, 長期4人, 男性亜型で短期0人, 長期1人, 女性型で短期が3人, 長期が1人であり、必ずしも重症の男性古典型で早期に診断されているわけではなかった。家族歴の有無で解析すると、有りて短期1人, 長期3人, 無しで短期3人, 長期2人であり、家族歴が診断に生かされていない現状が明らかになった。【結論】ファブリー病は初発症状である四肢の疼痛や発汗障害出現時に確定診断することが重要である。ファブリー病の成人期の症状である心筋症, 腎不全, 脳血管障害は日常観察に遭遇する疾患に隠れている可能性があり、本症を念頭に置いた家族歴の聴取が早期診断に不可欠である。発端者の診断時には、遺伝カウンセリングを通じたat riskの家族のスクリーニングや発症前診断が早期診断・治療の観点から重要である。

P-183-3

## 新たなGBE1遺伝子変異を認めたadult polyglucosan body disease一家系の臨床的検討

<sup>1</sup>前橋赤十字病院 神経内科, <sup>2</sup>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, <sup>3</sup>群馬大学 大学院医学系研究科 脳神経内科学, <sup>4</sup>原町赤十字病院 内科  
○針谷康夫<sup>1</sup>, 松川敬志<sup>2</sup>, 藤田行雄<sup>3</sup>, 関根彰子<sup>1</sup>, 今村 誠<sup>4</sup>, 水島和幸<sup>1</sup>, 池田佳生<sup>3</sup>, 辻 省次<sup>2</sup>

【目的】Adult polyglucosan body disease (APBD)は、グリコーゲン分枝鎖酵素欠損により、polyglucosan bodyが中枢および末梢神経に沈着し、排尿障害・歩行障害・末梢神経障害など様々な神経症状を呈する劣性遺伝性疾患である。報告例は極めて少なく、本邦で遺伝子検索をした報告はない。今回、類似の白質病変を認める兄弟例の臨床的および遺伝子検索を行い、新たなGBE1変異を確認したAPBDの一家系を経験したので報告する。【方法】両親がいとこ婚である兄(症例1)、弟(症例2)の臨床像、MRI画像、筋病理、電気生理検査所見を比較検討し、その特徴を明らかにするとともに、神経学的に異常のない妹も含めて書面による同意を得た後、exome解析を行った。【結果】症例1は70歳時、症例2は63歳時、ともに下肢近位部の筋力低下で発症。双方ともに、入院時下肢近位部筋力低下・筋萎縮、全般的腱反射低下、排尿障害を認めた。さらに、症例1では下肢に病的反射、ミオクローヌスが、症例2では全方向性眼球運動障害、球麻痺(嚙下・構音障害)、下肢感覚障害がみられた。双方ともに、頭部MRIで特徴的な白質病変(後頭葉脳室周囲、内包後脚から橋・延髄の錐体路)および延髄・脊髄の萎縮を認めた。筋生検では小群萎縮、針筋電図では干涉不良、運動・感覚神経伝導速度の軽度低下が双方にみられた。exome解析により、症例1・2ではGBE1遺伝子に新たなp.Tyr310Cys(c.929A>G)のhomozygous変異を、妹ではheterozygous変異を同定した。腓腹神経生検(症例1)では、有髄線維の軸索内にPAS陽性polyglucosan bodyを認め、APBDの診断が確定した。【結論】Tyr310Cys変異は、heterozygousでは発症せず、種を超えて存在しているアミノ酸に認められたことから、病的変異と考えられた。白質脳症の鑑別には、神経生検で診断可能な本症も加えるべきと思われる。

P-183-4

## A群色素性乾皮症における重症度の評価

<sup>1</sup>神戸大学大学院医学研究科神経内科学, <sup>2</sup>神戸大学大学院医学研究科皮膚科学  
○上田健博<sup>1</sup>, 荻田典生<sup>1</sup>, 鷲田和夫<sup>1</sup>, 久我 敦<sup>1</sup>, 関口兼司<sup>1</sup>, 古和久朋<sup>1</sup>, 錦織千佳子<sup>2</sup>, 戸田達史<sup>1</sup>

【目的】色素性乾皮症では皮膚症状とともに神経症状を呈することが知られているが、わが国で半数を占めるA群(XPA)の神経症状は特に重篤であり、患者及び家族の日常生活に大きな影響を与えている。本研究では、XPA患者の神経症状を含めた日常生活動作の障害がどのように進行するのかを明らかにする。【方法】我々が作成した色素性乾皮症の重症度分類Ver.2を用いて、同一遺伝子型(XPA, IVS3AS, G-C, homozygotes)のXPA患者12名(3歳~24歳)の評価を行った。Section 1としてADLに関わる12項目、Section 2として神経学的診察を含めた身体機能に関わる6項目、Section 3として精神状態に関わる2項目、Section 4として全体障害度を、それぞれ0点~4点でスコアリングした。さらにこの重症度の結果と、これまで当科で行った頭部MRI、末梢神経伝導検査の結果との関連を調べた。【結果】Section 1~3それぞれでの合計スコア及び全体の合計スコアでは、いずれも5歳以降において年齢と点数の間に直線的な正の相関がみられた (Section 1: R<sup>2</sup>=0.81, Section 2: R<sup>2</sup>=0.92, Section 3: R<sup>2</sup>=0.81, total score: R<sup>2</sup>=0.88)。20歳以降ではほぼ全助助となっていた。同年代の患者を比較すると、重症度スコアが高いほど脳萎縮は強く、末梢神経伝導速度が低下しているという傾向がみられた。【結論】XPAの神経症状を含めた日常生活動作の障害は、5歳以降と幼少期から進行していることが示された。

P-183-5

## MELAS脳卒中様発作に対する経口タウリン療法の医師主導治験

川崎医科大学病院 神経内科学教室  
○砂田芳秀

【目的】ミトコンドリア病に対し有効性が確認され保険適応を獲得した薬剤は世界的に皆無である。MELASはミトコンドリアDNAがコードしているtRNA<sup>Leu(UUR)</sup>の一塩基変異が原因で発症し脳卒中様発作を反復する。われわれはtRNA<sup>Leu(UUR)</sup>の正常アンチコドン1文字目を認められるタウリン付加が、MELAS変異では完全に欠損することに着目しMELASをtRNA修飾異常病と捉えタウリン大量投与による解析を実施した。【方法・結果】(1) MELASモデル培養細胞のミトコンドリア膜電位低下、酸化ストレス増加、酸素消費量増加は、上清へのタウリン添加により用量依存・時間依存性に改善。(2) 2例のA3243G-MELAS患者に対してタウリン経口投与(12g/日)を実施し、反復していた脳卒中様発作が10年以上完全抑制(n=2)。【結論】タウリン経口投与によりモデル細胞のミトコンドリア機能異常と患者の脳卒中様発作が抑制された。以上の先行POC試験に基づき、2014年から試験薬タウリンのMELAS脳卒中様発作予防効果についての多施設・オープン・Phase III 医師主導治験を実施している。これまでの結果について報告する。

P-184-1

## Mitochondrial abnormalityに対するL-arginine治療反応性の検討

鹿児島大病院神経内科老年病学

○安藤匡宏, 岡本裕嗣, 白元重可理, 金子浩之, 平松 有, 田代雄一, 吉村明子, 吉村道由, 荒田 仁, 橋口昭大, 渡邊 修, 樋口逸郎, 高嶋 博

【目的】ミトコンドリア異常症は細胞内小器官であるミトコンドリアの機能低下に起因する病気であり、その臨床症状は多様で治療法は確立されていない。我々は以前mitochondrial myopathy with episodic hyper CK-emia(MIMECK)に対するL-arginineの有効性を報告してきたが、本研究ではmitochondrial abnormalityに対するL-arginine治療の有効性とその予測因子を検討する。【方法】当科で2012-2014年に新規に診断を行ったmitochondrial abnormality14例(感覚器・筋・中枢神経症状等)を認め、筋病理・次世代シーケンサー-Miseqilluminaを用いたmtDNA検査にて診断、男性6例、女性9例、mean age 54.3)においてその背景や臨床症状を、治療に関してはL-アルギニン(点滴0.25-0.5g/kg/day、内服0.05-0.2g/kg/day)にて治療を行った12例においてその治療反応性を検討した。【結果】初発症状は聴覚や筋力低下にて発症した症例を多く認めた。頭部CT/MRIは白質病変を6/14例で認め、萎縮も含めると11/13例に画像異常を認めた。筋から抽出したmtDNAにおいては検索した10例全例にdeletionを認めた。治療に関しては程度の差はあるものの8/12例でL-アルギニンに対して治療反応性を認めた。高CK血症を認めた症例はL-arginineを施行し全例で改善を認めた。高CK血症を認めない症例においては治療反応性を認める群でS-Lac 19.8±9.CSF-Lac17.4±12.8.S-Pir16±0.9.CSF-Pir1.6±0.4、治療反応性を認めない群でS-Lac 9.6±6.CSF-Lac11.9±17.5.Pir0.8±0.4.CSF-Pir0.6と治療反応性のある群で高値である傾向を認めた。【結論】mitochondrial abnormalityにおいて①筋症状や高CK血症を認める症例にL-arginine治療は有効であり、筋症状や高CK血症を認めない症例においても②乳酸・ピルビン酸高値を認める症例ではL-arginineの効果を確認することが多く、有用な治療と考えられた。上記に当てはまらない場合にも効果があった症例は存在し、治療を検討する必要がある。

P-184-2

## 特発性大脳基底核石灰化症孤発例におけるSLC20A2遺伝子とPDGFB遺伝子の新規変異の同定

山形大学医学部第3内科

○小山信吾, 佐藤秀則, 和田 学, 荒若繁樹, 川並 透, 加藤丈夫

【目的】特発性大脳基底核石灰化症: idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) 症例における責任遺伝子同定のため遺伝子解析を行った。SLC20A2遺伝子、PDGFB遺伝子において新規変異が確認されたため報告する。【方法】頭部CTにより両側大脳基底核に対称性の石灰化を認め、IBGCと診断された症例の臨床症状評価および遺伝子解析を行った。家族性IBGC家系の発端者、孤発例5名に対して次世代シーケンサー (Ion AmpliSeq Exome Sequencing) を用いてエクソーム解析を行った。【結果】臨床症状としては、認知症が3例、うつ症状が1例、無症状が2例であった。孤発性IBGC2症例において、家族性IBGCの原因遺伝子として報告されているSLC20A2遺伝子に新規変異c.266G>T (p.G90V)、PDGFB遺伝子に新規変異c.577-1G>Tが確認された。【結論】家系内調査が不十分あるいは行われずに孤発例IBGCと診断されている症例の中にも、家族性IBGCの病因遺伝子に変異が認められ遺伝子検査で確定診断されるケースが存在する。

P-184-3

## Two Japanese siblings with CIII deficiency caused by a novel TTC19 mutation

<sup>1</sup>横浜市立大学医学部神経内科学・脳卒中中医学, <sup>2</sup>横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学  
○國井美紗子<sup>1</sup>, 土井 宏<sup>1</sup>, 東山雄一<sup>1</sup>, 釘本千春<sup>1</sup>, 松本直通<sup>2</sup>, 田中章景<sup>1</sup>

[Purpose]To clarify the characteristics of patients with rare *TTC19* mutation-related mitochondrial complex III (CIII) deficiency, we evaluated two Japanese siblings with a novel *TTC19* mutation. [Methods]Clinical evaluations were performed on the proband and his elder sister. Whole-exome sequencing was conducted using the proband's DNA. The enzymatic activity of complexes I-IV was assessed in lymphoblasts from the proband. [Results]The proband (27 y.o.) showed pronounced truncal ataxia, spastic paraparesis, and deep sensory impairment in the lower extremities with pes cavus and hammer toe deformities. His elder sister (29 y.o.) showed only mild truncal ataxia and slight loss of position sense with pes cavus. Brain MRI of the proband showed bilateral high-intensity signals in the inferior olives and regions adjacent to periaqueductal gray matter on T2-weighted image. By whole-exome sequencing of the proband's DNA, we detected a novel homozygous frameshift mutation c.157\_158dup [p.Pro54Alafs\*48] in *TTC19*. Sanger sequencing revealed that the mutation was homozygous in both siblings. We confirmed mild impairment of CIII enzymatic activity in lymphoblasts from the proband, which was consistent with *TTC19*-related CIII deficiency. [Conclusion]We assessed detailed clinical findings of the family with CIII deficiency caused by a novel *TTC19* mutation. Bilateral T2 high intensity lesions in the inferior olives were detected in our case as in all of the previously reported cases, which suggests that this radiological finding is a characteristic of CIII deficiency with *TTC19* mutation.

P-184-4

## MRIの拡散強調画像で大脳白質に広範な高信号を認めた低血糖脳症の4例

<sup>1</sup>自治医科大学病院 救急部, <sup>2</sup>新小山市市民病院 神経内科  
○三浦久美子<sup>1</sup>, 亀田知明<sup>2</sup>

【目的】低血糖脳症のMRIの結果からその病態と予後との関連を明らかにする  
【方法】MRIの拡散強調画像で両側深部白質に高信号を呈した低血糖脳症の4例について後方視的に検討した。【結果】対象の年齢は75歳-88歳, 男2人, 女2人, いずれも入院前から糖尿病の診断で医療機関に通院していた。SU薬3人, そのうち2人はDPP-4阻害薬を併用, インスリンは1人, 最終未発症時刻は約半日前であった。来院時の血糖は11~14mg/dLと不明が1例, 神経所見はJCSでⅢ-200~300, 血糖補正直後より開眼が見られるようになったが, 視線が合うことはなかった。2週間後の神経機能予後は自発開眼の差はあるものの全て寝たきりであった。入院5~10日目の重急性期に再検したMRIでは深部白質病変はいずれも消失していた。再検したMRIで両側大脳皮質にびまん性に高信号を認めた2例と, 認めなかった2例を比較した。前者では経過中に痙攣を起こす, 自発開眼も認めないなどの傾向がみられた

【考察】低血糖脳症のMRIは海馬, 内包後脚, 基底核, 大脳皮質, 脳梁膨大部, 大脳深部白質が高信号を呈することが知られているが, 予後との関連は不明である。我々は過去に急性期の大脳深部白質の高信号が, 重急性期には消失し皮質のびまん性の高信号に変化した例を報告した。今回はより多数例で経時的な検討を行い, 上記の変化が予後不良と関連する可能性を指摘し得た。

【結語】低血糖脳症におけるMRIの両側深部白質病変は, 5~10日後にはその信号が消失する。その際に大脳皮質にびまん性に高信号が現れる例と現れない例がある。前者は神経機能予後がより悪い傾向がある。

P-185-1

## HALを用いた脳出血患者の急性期リハビリテーションの機能予後についての検討

<sup>1</sup>福岡大学病院 神経内科学教室, <sup>2</sup>福岡大学病院 脳神経外科, <sup>3</sup>福岡大学病院 リハビリテーション科  
○緒方利安<sup>1</sup>, 坪井義夫<sup>1</sup>, 左村和宏<sup>2</sup>, 野中 将<sup>2</sup>, 井上 亨<sup>2</sup>, 福田宏幸<sup>3</sup>, 塩田悦仁<sup>3</sup>

(目的) Hybrid assistive limb (HAL)を用いて急性期リハビリテーションを行った脳出血患者の予後を, 通常のリハビリテーションを行った群と比較した。

(対象と方法) 2009年から2014年までに当院脳神経センターに入院した, 急性期のテント上脳出血患者のうち, 近傍のリハビリテーション病院である, 長尾病院, 福岡リハビリテーション病院, 白十字病院のいずれかに転院した91例(年齢: 63.6±13.2歳, 男性48例, 女性43例)を後ろ向きに検討した。そのうち14例は当院にて3回以上HALを用いた急性期リハビリテーションを行った(HAL群), 一方で77例はHALリハビリテーションを行わなかった(N-HAL群)。患者の退院時の機能予後について, 上記3病院に対して調査を行い, 退院時Functional Independence Measure (FIM), Barthel Index (BI), Brunnstrom stageを調べ, FIM, BIがそれぞれ110以上, 85以上を予後良好と定義した。患者背景, 脳出血の部位や血腫量, 退院時の機能予後や在院日数をHAL群とN-HAL群で比較検討した。また, 脳出血が起こったサイドで2群に分け, 同様の検討を行った。

(結果) 患者背景因子ならびに退院時機能予後は2群間で有意差はなかった。脳出血が発症したサイドで患者を2群に分けると, 右, 左大脳半球に脳出血を発症した患者はそれぞれ52例, 38例で, うちHAL群に該当した症例はそれぞれ11例, 3例だった。右側に脳出血を発症した患者ではリハビリ病院退院時のFIMがHAL群ではN-HAL群と比較して有意に良好だった (HAL群: 9例(81.8%), N-HAL群18例(43.9%), P=0.040)。

(結論) HALを用いた急性期リハビリテーションの有無で, 患者背景因子ならびに退院時機能予後に有意差はなかったが, 脳出血のサイドで患者を2群に分けると, 右側に発症した症例ではHALリハビリテーションを行ったほうが退院時のFIMを用いた予後判定が良好だった。

P-185-2

## パーキンソン症候群のすくみ足に対する下肢装着型ロボットの有効性の検討

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科, <sup>2</sup>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, <sup>3</sup>国立病院機構新潟病院 神経内科  
○古澤嘉彦<sup>1</sup>, 鈴木一平<sup>2</sup>, 小川順也<sup>2</sup>, 勝田若菜<sup>2</sup>, 寄本恵輔<sup>2</sup>, 轟 大輔<sup>2</sup>, 坪内綾香<sup>2</sup>, 中柴 淳<sup>2</sup>, 阿部優子<sup>2</sup>, 若杉憲孝<sup>1</sup>, 松本千尋<sup>1</sup>, 向井洋平<sup>1</sup>, 早乙女貴子<sup>2</sup>, 小林庸子<sup>2</sup>, 中島 孝<sup>3</sup>, 村田美穂<sup>1</sup>

【目的】パーキンソン症候群に合併する代表的な歩行障害の一つとしてすくみ足がある。すくみ足は患者のADLを著しく低下させることがしばしばあるが, その病態や治療法はいまだ明らかではない。本研究ではパーキンソン症候群のすくみ足に対する下肢装着型ロボット(HAL<sup>®</sup>, CYBERDYNE)を用いた歩行訓練の有効性を検討した。【方法】対象は日常生活ですくみ足をみとめた進行性後上性麻痺患者5名, パーキンソン病患者2名(男性4名, 女性3名, 平均年齢70.1±18歳)とした。介入としてHAL<sup>®</sup>を装着下で40分間の歩行訓練を合計10回行った。介入前, 5回終了後および10回終了後に4m歩行および8m歩行(60cm間隔に目印を設置して右回り→左回り)で施行を行い各所要時間を比較した。各タスクは3回行い, 中央値を比較した。HAL<sup>®</sup>の設定は装着中にすくみ足がでないように股関節, 膝関節ともに屈曲優位に歩行を補助し, 患者ごとにアシストレベルを調整した。改善効果持続の有無を観察した。【結果】対象患者全員で4m歩行ではすくみ足がなく, 8m歩行ですくみ足が誘発された。7名中5名で介入前後で8m歩行時間が短縮した(114.6±64.1秒→88.2±95.6秒)。改善があった5名中4名は5回終了後よりも10回終了後で改善効果が大きかった。1か月間追跡できた3名全員で改善効果が持続した。8m歩行の改善がなかった2名は介入前からある膝または腰の痛みがHAL<sup>®</sup>後に軽度悪化した。4m歩行時間はほとんどの患者で介入前後で変化がなかった。【結論】パーキンソン症候群に対するHAL<sup>®</sup>を用いた歩行訓練で多くの患者で8m歩行時間が短縮した。4m歩行時間はほとんど変化がなかったことから, HAL<sup>®</sup>による改善効果はすくみ足を改善させた可能性を考えた。身体の痛みは予後不良因子になりえる可能性が示唆された。

P-185-3

## HTLV-1関連脊髄症の歩行不安定症に対する歩行改善プログラムの有効性

国立病院機構新潟病院 神経内科  
○遠藤寿子, 池田哲彦, 大田健太郎, 會田 泉, 米持洋介, 中島 孝

【目的】HAMは発症すると痙性対麻痺による歩行障害や, 感覚障害, 膀胱直腸障害などにより次第にADLが低下する。現在, HAMの治療としてはステロイドやインターフェロン $\alpha$ などがあるが, 症状の進行を完全に抑制することは難しい。そこで, 治療薬の開発研究とともに, 歩行訓練を含むリハビリテーションプログラムを工夫することが, 車椅子生活や寝たきりになることを可能な限り回避し, ADLを維持するために重要であると考えられる。本研究ではHAM患者に対してはホストを使用した通常の歩行訓練の有効性を検討する。

【方法】当院倫理委員会にて承認された, 「HTLV-1関連脊髄症 (HAM) 患者を対象とした専用ホスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するペーシング対照多施設共同探索試験 (HHH-1001試験)」として行う。対象は18才以上の本人による文書同意が可能であり, HAMによる歩行不安定症のため, 杖, 歩行器などを問わず, つかまらず, 10mを安全に自立歩行できない患者で, 軽介助があるか, つかまるか, 歩行器又は移動型ホストを使うことで, 10m以上歩行が可能な患者5名(年齢55.8±13.4歳, 全て女性, OSMD4-6), ホストを使用した歩行改善プログラム(40分×9回)を行い, 歩行改善プログラム期間前後で2分間歩行テスト, 10m歩行テストの評価を実施する。

【結果】2分間歩行テストで歩行距離は平均23.7m(1.51倍)延長し, 10m歩行テストで歩行速度は平均0.24m/秒速くなった。

【結論】本研究では, 通常のホストを利用した歩行プログラムで, 歩行機能の改善をみとめ, HAM患者は通常の歩行訓練を行うことで歩行機能を改善・維持できる可能性があり, 薬物治療に加え, 積極的に歩行訓練を含むリハビリテーションプログラムを併用することがADLの改善や維持に重要と考えた。

P-185-4

## 痙性対麻痺に対しHALによるリハビリを行った2症例

福岡大学病院 神経内科  
○小倉玄陸, 緒方利安, 米良英和, 津川 潤, 深江治郎, 坪井義夫

【目的】痙性対麻痺に対してHybrid assistive limb(HAL)によるリハビリが有用であった症例を経験した。

【方法】痙性対麻痺の患者にリハビリ用の医療ロボットであるHALを用いてリハビリ訓練を行った。症例1は遺伝性痙性対麻痺(シャルボア・ザグネ型痙性失調症)の33歳男性患者。元来, 上肢の運動失調や深部感覚障害に加え, 両下肢の痙性, 両側の膝および足クロウズスを認め, 自力歩行は不可能であった。症例2は特発性痙性対麻痺の32歳女性患者。入院時, 両下肢筋力低下, 病的反射陽性, 両側足クロウズスを認め, 歩行器を用いて歩行可能なレベルであった。

【結果】症例1は入院中に合計9回のHALを用いたリハビリを行った。筋緊張は大脳四頭筋がmodified Ashworth scale(MAS)で施行前は2点であったが, 施行後は1点に改善した。立位保持は困難な状態であり, 閉眼開脚立位は入院時22秒程度であったが, 施行後は60秒以上持続できるようになった。症例2は計6回のHAL訓練を行った。初日の10m歩行で施行前は32秒, 37歩であったが, 最終日には25秒, 30歩と歩行スピードの改善を認めた。痙性および足クロウズスに関しては著変なかった。2症例とも明らかな有害事象は発生しなかった。

【結論】HALは痙性対麻痺を有する患者に対して, 痙性の軽減, バランスや歩行スピードの改善に寄与する可能性がある。

P-185-5

HTLV-1関連脊髄症に対してロボットスーツHAL<sup>®</sup>とFESを併用した一考察

特定医療法人 明徳会 佐藤第一病院  
○井本健太, 神戸亮介, 藤原愛作, 小野秀幸, 中原成浩

【目的】HTLV-1関連脊髄症(以下HAM)患者の歩行の改善を目的に, ロボットスーツHAL<sup>®</sup>(以下, HAL<sup>®</sup>)とFESの併用効果を検証することである。

【方法】対象は本研究について主旨を説明し同意を得た60歳代女性(身長156cm, 体重45kg)。本研究は週1回, 計10回施行した。比較対象はHAL<sup>®</sup>とFESを併用した歩行練習前後の10m最大歩行速度(以下, 10MWS)と歩数, 歩容とした。各種設定はHAL<sup>®</sup>(両下肢CVCモード, タスクWALK), FES(OG技研IVES+, 前脛骨筋へのパワーアシストモード)を使用した。統計学的分析は, Wilcoxonの符号付き順位検定を行い, 危険率5%未満を有意とした。

【結果】HAL<sup>®</sup>使用前後の即時的な変化として, 10MWSにおいて10.1±0.17秒が10.5±0.20秒となり, 使用前より速くなった(p<0.05)。歩数は19.1±0.21歩が18.2±0.33歩と使用前より有意に減少した(p<0.05)。10回使用後の変化として, 歩容において立脚中期以降の股関節伸展角度と下腿前傾角度の増加を認め, HAL<sup>®</sup>の実施回数とともに歩幅の拡大が認められた。また, 主観的な意見として「歩きやすくなった」との声が聞かれた。

【結論】サイバニック自律制御の受動的歩行運動とFESの下腿三頭筋への相反抑制作用を併用して股関節可動範囲の拡大を図ったことで, 股関節伸展に関わる感覚情報に関与するとされるCPGが賦活化したことが推測される。また, 受動的な要素で作成した「パターン化された適切な関節運動」に対応して, サイバニック随意制御を繰り返したことで有意義なインテラクティブバイオフィードバックを実現した結果, 歩幅の拡大に繋がったことが示唆される。その為, HAL<sup>®</sup>とFESを併用した歩行練習は, HAM患者の歩行改善に繋がる一つとなり得ることが示唆された。

P-186-1

## 運動療法に難渋した脳血管障害片麻痺患者の麻痺側母指球筋H波、F波の出現様式の変化

<sup>1</sup>関西医療大学大学院 保健医療学研究所, <sup>2</sup>関西医療大学 保健医療学部 臨床理学療法教室

○鈴木俊明<sup>1,2</sup>, 文野住文<sup>2</sup>, 谷万喜子<sup>1,2</sup>, 鬼形周恵子<sup>2</sup>, 米田浩久<sup>2</sup>, 東藤真理奈<sup>1</sup>, 浦上さゆり<sup>2</sup>, 若山育郎<sup>1</sup>, 吉田宗平<sup>1</sup>

【目的】脳血管障害片麻痺患者の麻痺側手指のリハビリテーションには難渋することが多い。我々は、正中神経刺激の刺激強度を経時的に増加させての麻痺側母指球筋H波、F波の出現様式の変化を検討している。その結果、筋緊張亢進により随意運動が乏しい症例では、強刺激でもH波が高度に出現する場合があることを報告している。今回は、運動療法を実施しても麻痺側母指の随意運動が乏しい脳血管障害片麻痺患者に対して、H波、F波出現様式の変化を検討した。

【方法】研究に同意を得られた脳血管障害片麻痺患者5名(男性2名, 女性3名), 平均年齢62歳を本研究の対象とした。なお、全例、母指球上の筋群の随意性を認めなかった。安静背臥位とし、麻痺側正中神経の刺激量を徐々に増加した場合に出現する母指球筋のH波、F波の出現様式を検討した。検査は一定期間の運動療法実施前後におこない、比較した。

【結果】5名中3名において、運動療法前は刺激強度を増加してもF波は出現せず、H波が持続して出現した。運動療法後は、H波振幅は低下しているものの、出現様式は変化しなかった。2名において、運動療法前には刺激強度の増加にともないF波はみられるものの、その波形の様式はほぼ同一であった。運動療法後には、F波振幅は低下するが、波形の様式は同一化していることがわかった。

【結論】通常、H波は弱刺激で出現し波形は同一であり、F波は強刺激で出現し様々な形の波形が記録されることが特徴である。今回、運動療法に難渋した麻痺側母指球筋に随意性を認めない脳血管障害片麻痺患者では、刺激強度を増加してもH波が出現する、もしくはF波が出現しても波形の同一化を認めることが特徴であった。

P-186-2

## 脳卒中片麻痺患者に対するウォークエイド®の使用経験—急性効果と導入に関する検討

<sup>1</sup>鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 リハビリテーション医学, <sup>2</sup>鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 霧島リハビリテーションセンター, <sup>3</sup>垂水市立医療センター 垂水中央病院  
○松元秀次<sup>1</sup>, 上間智弘<sup>2</sup>, 池田恵子<sup>2</sup>, 宮良広大<sup>2</sup>, 坂下裕司<sup>3</sup>, 鮫島淳一<sup>3</sup>, 下堂蘭恵<sup>1</sup>

【目的】ウォークエイド®は表面電極型の機能的電気刺激装置で、内蔵された傾斜センサーで下腿の傾きを検出し、遊脚期に総膝骨神経を刺激することで足関節の背屈を促すことができる。脳卒中による軽度の下肢麻痺で下垂を有する患者にウォークエイド®を導入し、その急性効果と導入に関する検討を行った。

【対象】脳卒中片麻痺患者6例(男性5名, 女性1名), 年齢56.8±14.4歳, 麻痺側: 右4名, 左2名, 下肢Brunstrom Stageは, IV 1名, V 5名, 罹病期間は, 3~48ヶ月, 当院の入院および外来通院中の脳卒中片麻痺患者の中から、日常的にAFOを装着し、独歩またはT-cane歩行が可能であり、測定に障害となる感覚障害は軽度で、高次脳機能障害や整形外科疾患等の合併症を有しないものを選択した。

【方法】10m歩行テストと2分間歩行テスト、フォースプレートによる歩行解析の3つの評価方法を複足、通常使用しているAFO(以下、AFO)、ウォークエイド®の3つの条件下で測定した。また、ウォークエイド®導入に際して、本人と医療者が納得のいく設定までに要する日数測定とアンケート調査も同時に行った。

【結果】研究期間中には有害事象はなかった。AFOとウォークエイド®ともに裸足に比べて歩行評価に優れていた。AFOとウォークエイド®に差はなく、歩容にも優れていた。設定に要した日数は1~3日で、アンケート調査でも受け入れがよい印象であった。

【結論】ウォークエイド®はAFOとの歩行評価に差がなく、設定や受け入れが比較的容易であったことから、回復期での麻痺改善効果や靴の選択、外観等の利便性、抗痙縮効果を考えた比較検討が今後は必要と考えられた。

P-186-3

## 携帯歩行計を用いた片麻痺患者の歩行解析

<sup>1</sup>順天堂大学医学部附属浦安病院 リハビリテーション科, <sup>2</sup>順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科, <sup>3</sup>株式会社LSIメディアエンス, <sup>4</sup>東京医科大学 医学教育学講座

○相場彩子<sup>1</sup>, 西山あゆみ<sup>1</sup>, 志村秀樹<sup>2</sup>, 卜部貴夫<sup>2</sup>, 米山 満<sup>3</sup>, 三苦 博<sup>4</sup>, 林 明人<sup>1</sup>

【目的】脳血管障害後の片麻痺は歩行障害をきたし、ADLを低下させる原因となりうる。また発症より時間が経つと患者独自の歩行パターンを形成したり、痙縮が現れることもある。今回、われわれは携帯歩行計を用いて片麻痺患者の歩行を解析した。携帯歩行計は歩行に応じた加速度変化を簡便に記録でき、歩行を客観的に評価する上で有用であったので報告する。【方法】対象は自立歩行可能な片麻痺患者5名(発症より2年以上経過、平均58.2歳)。体幹側に歩行計を装着し10m歩行にて、歩行速度、歩幅、歩行率、加速度、重心の軌道を解析し、健常者の歩行と比較検討した。さらに杖や器具など、歩行の補助となるものがある場合には使用前後と比較した。【結果】歩行速度、歩幅、歩行率、加速度すべての項目で健常者に比べ低下をみとめた。重心の軌道に注目すると、XYZ方向の加速度において、健側と麻痺側の左右差をみとめた。健側の加速度が麻痺側に比べ早く、健側が麻痺側の足を引っ張って歩行に結びついていると考えられた。健常者の軌道と比較すると左右差が著明であり、麻痺側が健側に比して上下方向の振幅低下をみとめ、左右方向では重心が健側に偏る軌道を描く。実際の歩行を観察していても解析した軌道から麻痺側を指摘することが可能と考えられた。また、補助具を使用すると、重心が矯正され歩行が改善することが客観的に評価できた。【結論】携帯歩行計は歩行評価に有用であり、歩行パターンの把握の一助となる。今回、歩行パターンのわかりやすい片麻痺患者で計測を行ったが、今後様々な歩行障害を解析できる可能性がある。また、補助具などの有用性や痙縮におけるボツリヌス毒素治療前後の評価など、リハビリや薬効の効果判定として利用できると考えられた。

P-186-4

## 脳卒中上肢麻痺の動作時脳活動はrTMSによってどのように変化するか

福井総合病院 リハビリテーション科・神経内科  
○村松倫子, 小林康孝, 佐藤万美子, 林 広美, 三浦豊章

【目的】近年、1Hz以下の低頻度の反復性経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)を用いて運動野を刺激することにより、大脳半球間抑制を減弱させることができるようになった。我々は、慢性期脳卒中患者の健側運動野へ刺激を行い、半球間抑制を減弱させることにより患側の運動野の活動を変化させ、患肢の機能を改善とともに、rTMS前後でfunctional MRI(fMRI)を撮影し、脳活動の変化を可視化しようと試みた。【方法】脳卒中発症から6か月以上経過した慢性期脳卒中患者、3名。患側は左脳。rTMSはマグスティム社の8の字コイルを用い、刺激は健側運動野に1Hの頻度で1200発/回を1日2回、10日間与えた。rTMS施行中は患肢に対する通常のリハビリを併用した。上肢機能は、握力、簡易上肢機能検査(STEF)など9種の評価法を用いて評価した。fMRIはGE社のOptima MR360 1.5T機を用い、echo planar imaging(EPI)法を用いて撮影を行った。EPI法はTR 3秒, TE 40ミリ秒, flip angle 90度, スライス厚 4.0mm, マトリックス64×64で撮影した。撮影中に、左手の開閉運動を10秒ずつ3回行う課題を与え、その間の脳活動を検討した。構造画像としてT1画像を撮影した。運動の評価及びfMRIをrTMSの前後に行い比較した。【結果】3症例全てにおいて、上肢機能評価では点数の向上を認めた。fMRIでは、2例でrTMS前と比べrTMS後には一次運動野の活動がやや限局化し、右小脳の活動が上昇した。1例はrTMS前には一次運動野と小脳に活動がみられたが、rTMS後には脳活動が検出できなくなった。【結論】適切なリハビリにrTMSを組み合わせることで、慢性期の脳卒中患者であっても運動機能の改善を導くことができる。また、脳活動にも変化を引き起こすことが可能であるが、その評価の際には課題の設定などを適切に行う必要がある。

P-186-5

## 上下肢痙縮に対するボツリヌス治療の投与部位の検討

<sup>1</sup>神鋼病院 神経内科, <sup>2</sup>徳島大学 神経内科  
○松本真一<sup>1</sup>, 高橋正年<sup>1</sup>, 小泉英貴<sup>2</sup>, 武内俊明<sup>2</sup>, 梶 龍兒<sup>2</sup>

上下肢痙縮に対するボツリヌス治療において、痙縮部位に大量に投与することで治療成績が向上するとされている。しかし、ボツリヌス毒素を大量に投与することにより過度の脱力が生じる。標的部位以外の筋が脱力するなど様々な副作用の報告もある。【目的】少量のA型ボツリヌス毒素を上下肢の近位筋または遠位筋に投与し治療効果を判定した。【方法】上下肢痙縮患者6例を検討した。3例の初回治療は遠位筋に投与し、3ヵ月後近位筋に投与した。残り3例の初回治療は近位筋に投与し3ヵ月後遠位筋に投与した。遠位筋はA型ボツリヌス毒素を深指屈筋25単位、長母指屈筋25単位、浅指屈筋25単位、母指対立筋25単位、後脛骨筋50単位、拇指内転筋25単位、短指屈筋25単位に計200単位、近位筋は、上腕二頭筋50単位、大胸筋50単位、大内転筋50単位、大腿四頭筋50単位に計200単位投与した。治療前の症状、治療1か月後の症状をビデオ撮影した。治療前後の症状を研究目的、患者背景を知らない不随意運動専門家2名が治療前後の症状をビデオで診察し治療効果を判定した。【結果】6名中5名が遠位筋投与時の方が治療効果ありと判定された。【結論】上下肢痙縮の治療は遠位筋に少量投与する方が有効である可能性がある。

P-186-6

## 脳卒中後の痙縮患者に対するA型ボツリヌス毒素の上肢痙縮への治療効果の検討

<sup>1</sup>徳島大学病院 神経内科, <sup>2</sup>徳島大学病院 リハビリテーション部  
○武内俊明<sup>1</sup>, 塚本 愛<sup>1</sup>, 佐藤 紀<sup>2</sup>, 加藤真介<sup>2</sup>, 梶 龍兒<sup>1</sup>

【目的】脳卒中後の上肢痙縮に対しA型ボツリヌス毒素(以下BoNT-A)の効果を検討すること

【方法】2013年1月から2013年6月までに当院に入院した慢性期脳卒中片麻痺患者のうち上肢痙縮に対してボツリヌス治療を施行した23名(63.0±12.6歳, 男性10名, 女性13名, 平均±SD)を対象とした。入院翌日に上肢痙縮に対しBoNT-A総量240単位を投与し注射筋は痙縮の強さや本人の会得希望動作に応じて選択した。BoNT-Aは100単位に対し4mlの生理食塩水で希釈し針筋電図モニタを用いて対象筋へ注射するようにした。注射後に作業療法士より自主トレーニングの指導を行った。痙縮レベル評価にModified Ashworth Scale(以下MAS)、運動機能評価にFugl-Meyer Assessment(以下FMA)、Disability Assessment Scale(以下DAS)を用いて投与前、投与1週間後に評価した。

【結果】罹病期間は平均6.8±6.2年の慢性期であったが、MASは23名中22名で有効であった。MAS改善例のうち機能改善は22名中17名で認め、FMAもしくはDSA改善例は23名中17名で認められた。

【結論】罹病期間長期の慢性脳卒中患者の上肢痙縮に対しボツリヌス療法により痙縮および上肢機能改善を得られた。

P-187-1

両側視床下部脳深部刺激療法後に構音障害が増悪したパーキンソン病患者の音声分析変化

1千葉大学 神経内科, 2千葉大学医学部附属病院 リハビリテーション部, 3千葉大学 脳神経外科
○山中義崇<sup>1,2</sup>, 朝比奈正人<sup>1</sup>, 岩淵 悠<sup>2</sup>, 阿部 翠<sup>2</sup>, 山本達也<sup>1</sup>, 樋口佳則<sup>3</sup>, 平野成樹<sup>1</sup>, 古川彰吾<sup>1</sup>, 内山智之<sup>1</sup>, 桑原 聡<sup>1</sup>

【目的】両側視床下部脳深部刺激療法(STN-DBS)後に構音障害が増悪したパーキンソン病(PD)患者における音声分析変化の特徴を検討し、その病態を考察する。【方法と対象】対象はSTN-DBS後に構音障害が増悪したPD患者4例(男3例,女1例,年齢64.3±4.6歳,罹病期間9.5±0.6年)。STN-DBS施行前と施行1年後にUPDRS part3 スコア(on/off)を評価し,「ア」の持続発声と単音(バ,タ,カ)と音節(パタカ)の繰り返しを音声解析ソフトで解析した。持続発声については持続時間,開始時パワー,終了時パワー減衰率を,単音・音節の繰り返しは繰り返し回数,開始時パワー,終了時パワー減衰率を算出した。【結果】UPDRS part3スコアはon時では14.8±3.0→11.3±6.5と若干低下し,off時では42.8±19.2→29.3±24.8と顕著に低下した。L-dopa equivalent doseは142±223→896±284 mgと術後に減少した。発声持続時間は22±8.9→21±12秒,開始時パワーは74±1.7→69±3.5dBと大きな変化を認めなかったが,終了時パワー減衰率は32±3.7→15±13%と増悪した。単音・音節の繰り返し回数は,「バ」が30±1.6→25±4.4回,「タ」が30±3.3回→23±3.8回,「カ」が26±4.1→19±8回,「パタカ」が12.8±0.5→10.7±3.2回と減少した。単音・音節繰り返し回数の開始時パワーは「バ」が76±2.6→65±6.0dB,「タ」が75±2.2回→65±5dB,「カ」が73±2.6→60±7.9dB,「パタカ」が73±2.2→63±9.7dBと低下した。単音節繰り返し回数における終了時パワー減衰率は「バ」が1.2±3→1.1±7.8%,「タ」が0.4±0.9%→2.3±9.3%,「カ」が6.8±2.1→22±12%,「パタカ」が2.1±4.4%→12±5.6%と低下した。【結語】PDにおける構音障害では,目的音の構音点に構音器官の運動が到達する前に,継続する音を生産するための運動が開始する現象である調音点未到達が知られている。本検討における単音節繰り返し回数低下と終了時パワー減衰率増悪は,調音点未到達を反映した所見と考えられた。

P-187-2

パーキンソン病患者の言語障害とVoice Handicap Index

1相模原病院 リハビリテーション科, 2相模原病院 神経内科
○池山順子<sup>1</sup>, 丸谷龍思<sup>1</sup>, 中村聖悟<sup>2</sup>, 堀内恵美子<sup>2</sup>, 横山照夫<sup>2</sup>, 長谷川一子<sup>2</sup>

【はじめに】パーキンソン病(PD)患者の言語訓練を行っているなかでしばしば自身の言語症状に対しての認識が不十分と思われる患者に出会う。患者がどのように自身の言語症状について認識しているのか,発話明瞭度別に検討した。【方法】当院に通院しているPD患者に面接法でVoice Handicap Index (VHI)を実施した。さらに「声が小さいと思うか」をVHIに準じて新たに項目を作成し,追加した。発話明瞭度はSTが評価し,発話明瞭度1-2を明瞭度良好群,発話明瞭度3-5を明瞭度低下群と分類した。【結果】PD患者15名(男性9名,女性6名,平均年齢74.7±6.8歳,Hoehn-Yahr重症度分類中央値Ⅲ)に実施した。明瞭度良好群は10名,明瞭度低下群は5名であった。「自分の声は耳障りな声だ」「自分の声は小さいと思う」等音量や声質等に関する項目では,明瞭度低下群に比し明瞭度良好群で評価が低い傾向が認められた。「家族を呼んでも聞こえにくいようだ」「騒々しい部屋では聞き取りにくいようだ」等の項目では明瞭度低下群で該当すると答えたものが多かったが,明瞭度良好群でも困っていると答えていた。「頑張って声を出している」等発声に関する工夫をしていると答えたものは明瞭度良好群の方で多く,主介護が難聴のこともあった。「声のせいで電話の使用を避けてしまう」では明瞭度良好群でも「とても当てはまる」と答えたものが多かった。【考察】明瞭度良好群では自身の声に対する自覚があり,声を大きく出すなどの工夫も意識して行っていた。自身の声の自覚を促し,PDの疾患に伴う声の問題に対しての対処方法を伝えることで明瞭度の維持につながる可能性が示唆された。発話明瞭度が保たれていても会話パートナーの難聴の存在により声に聞こえないの自覚や声の使用(会話量)を著しく障害する可能性も明らかとなった。STは患者の発話能への介入のみならず,会話パートナーの聴力にも留意する必要がある。

P-187-3

パーキンソン病関連疾患の発話障害と認知・運動機能障害

1徳島病院 リハビリテーション科, 2徳島病院神経内科
○宮田 貴<sup>1</sup>, 谷口百合<sup>1</sup>, 川道久美子<sup>1</sup>, 乾 俊夫<sup>2</sup>, 有井敬治<sup>2</sup>, 川村和之<sup>2</sup>, 三ツ井貴夫<sup>2</sup>

【目的】パーキンソン病(PD),進行性核上性麻痺(PSP)は大脳基底核を病変の主座とした神経変性疾患である。PSPは,PDで認められる運動障害に加え,前頭葉を中心とした機能障害を呈することが知られている。我々はPD及びPSP患者に発話の音響分析,認知機能検査を行い,その病態の差異について検討を加えた。【方法】対象は当院入院患者のPD・PSP25例。PDは,平均Hoehn&Yahr stage 3.2±0.3(mean±SD),平均年齢68.8±5.9歳,平均罹病期間5.7±4.0年。PSPは,平均年齢72.6±4.8歳,平均罹病期間は4.2±5.5年。PD・PSP患者に認知機能検査(MMSE・FAB),パーキンソン病統一スケール(UPDRS)を測定し,発話(oral diadochokinesis: pa/ta/ka/pataka)の無音区間との関係を分析した。【結果】認知機能検査では,PSPがPDよりも有意に低下していた(p<0.05)。無音区間は,pa(口唇音),ta(前舌音)でPSPがPDよりも有意に延長していた(p=0.00, p=0.03)。無音区間と認知機能検査には,PD・PSPともに有意な相関は認められなかった。無音区間とUPDRSでは,PDのpatakaでは,無音区間の延長は発音動作の開始の遅延を反映するものの,今回実施した簡易的認知機能検査とは関連が乏しいことが明らかになった。

P-187-4

進行性核上性麻痺に対するLee Silverman Voice Treatment® BIG実施の経験

1相模原病院 リハビリテーション科, 2相模原病院 神経内科
○堀川拓海<sup>1</sup>, 池山順子<sup>1</sup>, 池中達央<sup>1</sup>, 丸谷龍思<sup>1</sup>, 中村聖悟<sup>2</sup>, 堀内恵美子<sup>2</sup>, 横山照夫<sup>2</sup>, 長谷川一子<sup>2</sup>

【目的】進行性核上性麻痺(PSP)はParkinsonism,前頭葉症状,易転倒性の特徴とする。今回PSP患者に対しLee Silverman Voice Treatment® BIG (LSVT®BIG)を実施したので,考察を加え報告する。【方法】対象はLSVT®BIGが実施可能であったPSP患者2名。臨床診断は暫定JALPAC基準による。症例1は79.1歳男性,2年前にrigidity,右手tremorで発症。すくみ足の増悪を認め,Yahr重症度分類ではⅣであった。症例2は76.8歳女性,6年前にすくみ足で発症。YahrⅢ~Ⅳであり,前傾姿勢,自律神経不全症を認めた。両例に対しLSVT®BIG実施前・実施後・退院1ヶ月後にTimed up and Go Test (TUGT), Functional Balance Scale (FBS)を測定した。両例とも評価期間内での薬物調整はなく,LSVT®BIGを自主訓練として実施していた。【結果】LSVT®BIG実施前・実施後・退院1ヶ月後の順で示す。TUGTは症例1で15.8→10.7/10.7秒,症例2で11.1→8.1→9.6秒であった。FBSは症例1で50→53→53点,症例2で45→50→50点と改善を示したが,下位項目の片脚立位では症例1で右14.4/左4.8→21.1/6.5→21.0/7.4秒,症例2で25/20.3→2.8/54.8→2.8/58.8秒であった。障害側で効果がなかった。また360°方向転換は症例1で困難→3.3→13.1秒,症例2で39.5→5.2→20.8と実用的な速さまで改善するも,効果の維持は困難であった。【結論】LSVT®BIGはPSP患者においても有効であることが示唆された。特徴的な結果として,片脚立位は障害側の改善が乏しく,それはPSP患者の特徴である可能性が考えられた。また360°方向転換の短期効果については,LSVT®BIGの速い運動とその反復による効果と考える。しかしPSPの易転倒性のため,自主訓練での運動速度が低下したことが訓練効果の維持を困難にしたのではないかと考える。運動速度をモニタリングすることは困難であるため,ADL内の動作を工夫することで運動速度の維持が図れるのではないかと考える。

P-187-5

神経難病患者におけるハンズフリー型人工喉頭の研究開発

1独立行政法人 国立病院機構 大牟田病院 神経内科, 2独立行政法人 国立病院機構 大牟田病院 リハビリテーション科, 3地方独立行政法人 北海道立総合研究機構
○荒畑 創<sup>1</sup>, 酒井光明<sup>2</sup>, 橋場参生<sup>3</sup>, 菅原三和<sup>1</sup>, 渡邊暁博<sup>1</sup>, 河野祐治<sup>1</sup>, 笹ヶ迫直一<sup>1</sup>, 大八木保政<sup>1</sup>, 藤井直樹<sup>1</sup>

【目的】電気式人工喉頭は,喉頭癌等で声帯を失った方(喉摘者)が利用する円筒形状の発声補助装置であり,振動子,操作スイッチ,制御部が一体構成になっている。この様な装置は国内外に数種類存在するが,何れも装置を把持し頸部/顎下部に振動子を適切な筋力で押し当てて発声する必要があるため,会話中は片手の自由が失われ,姿勢も制約される。そこで,振動子とスイッチを本体から分離,振動子は顎下部に装着具で固定,スイッチは指先だけで操作できるようにしたハンズフリー型人工喉頭を試作し,主な利用者である喉摘者及び筋ジストロフィー-ALSの発声が困難となった方も対象とした評価を行った。【方法】日常的に電気式人工喉頭を利用している喉摘者,気管切開を受けた筋ジストロフィー患者2名(DMD,Myd各1名)とALS患者2名に,従来装置とハンズフリー型人工喉頭の開発品(以下試作装置)を装着して①ありがとう,②いただきます,③うつくしい,④エレベーター,⑤おはよう,⑥あなたのえがおがいちばんうれしいの母音で始まる6種類の母音を録音。録音した音声は,周波数分析とともに,人工喉頭を聞き慣れない健康者10名に,聞き取れた(4点),ほぼ聞き取れた(3点),少し聞き取れた(2点),ほとんど聞き取れなかった(1点)の4段階で評価した。【結果】喉摘者では従来装置,試作装置の評価で遜色なかった。筋ジストロフィー-ALS患者の音声の評価結果および音声の周波数分析結果では,喉摘者の場合に比べて③⑤⑥の評価結果の差異が広がっているが,内容の聞き取りは可能な程度であることがわかった。【結論】振動子を頸部に固定し,操作はリモコンスイッチを利用することにより,会話中の身体的制約を軽減できるハンズフリー型人工喉頭を試作し,喉摘者だけでなく,筋ジストロフィー,ALS等の患者の支援にも十分に活用できる見通しを得た。今後は,振動子からの雑音を低下させるための改良や長時間の装着性等の評価を継続し,装置の早期実用化を目指す。

P-188-1

舌圧測定とmodified MASA-Jによる脳卒中患者の嚥下機能と肺炎リスクの検討

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広島大学大学院先端臨床科補綴学, 4広島大学大学院脳神経内科
○中森正博<sup>1</sup>, 石川賢一<sup>1</sup>, 櫛谷聡美<sup>1</sup>, 今村栄次<sup>1</sup>, 大下智彦<sup>1</sup>, 若林伸一<sup>2</sup>, 吉川峰加<sup>3</sup>, 津賀一弘<sup>3</sup>, 細見直永<sup>4</sup>, 松本昌泰<sup>4</sup>

【目的】脳卒中患者の嚥下機能を簡便かつ頻回に評価するための方法として,舌圧測定の有用性について検討する。【方法】当院に脳卒中で入院した患者を対象に,入院5日以内,座位可能となった段階より退院もしくは転院時まで1週間毎に舌圧測定をおこなった。舌圧測定はJMS社製バルン型を用いて3回測定し,最大舌圧値で評価した。また同時に嚥下評価としての信頼性,妥当性が検証されている嚥下機能評価尺度Mann Assessment of Swallowing Ability (MASA)の日本語版modified MASA-Jでの評価を併せて行い比較した。【結果】患者89名(平均年齢72.4±12.3歳,女性35名,NIHSS中央値3),延べ229回評価をおこなった(最大舌圧平均値26.2±8.3kPa,modified MASA-J中央値98)。最大舌圧値とmodified MASA-Jの間には有意な相関がみられた(r=0.751,p<0.001)。誤嚥リスクのcut offとされているmodified MASA-J 95点以上と94点以下の群に分けて検討したところ,ROC解析において誤嚥リスクを規定する舌圧cut offは21.2kPa(AUC=0.98,感度93.3%,特異度95.0%)であった。また,反復測定分析において舌圧値の有意な経時的上昇が認められた(p<0.001)。経過中の肺炎併発が14例あり,それらの群の初回最大舌圧平均値4.0±3.0kPa,13例は21.2kPa未満であった。また,肺炎を併発しなかった群と比較し,有意に舌圧値が低値であった(p<0.001)。【結論】最大舌圧値とmodified MASA-Jには有意な相関性がみられ,脳卒中患者の肺炎リスク評価や嚥下機能の経時的評価に有用な検査法と考えられた。

P-188-2

慢性期脳卒中に伴う難治性嚥下障害への経頭蓋的直流電流刺激の効果

1京都第一赤十字病院 リハビリテーション部, 2京都大学医学研究科認知行動脳科学講座, 3京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター, 4巨島文子1, 大橋良浩1, 小金丸聡子2, 福山秀直3, 美馬達哉3

[目的] 経頭蓋的直流電流刺激(以下tDCS)は神経可塑性を誘導することで、脳卒中患者において機能回復を促すことが報告されている。今回、我々は脳卒中慢性期の難治性嚥下障害症例に対して一次運動野咽頭部領域へのtDCSを施行して機能の回復をみとめたので報告する。[方法] 対象は脳梗塞及び脳出血により嚥下障害をきたして3ヶ月間以上の嚥下訓練後も経口摂取が自立できず、経管栄養を併用していた3例である。tDCSを両側刺激(電極の大きさは3cm×3cm)で2mA、10分間実施し、刺激中、ゼリーによる直接嚥下訓練を行った。後日、Sham刺激でも同様の刺激を施行した。刺激前と直後に嚥下造影検査(以下VF)で1%とろみつき造影剤、造影剤入りゼリーを用いてlaryngeal elevation delay time(LEDТ), pharyngeal transit time, oral transit time(以下OTT), laryngeal closure durationを計測した。[結果]刺激前後のVFにてLEDT, OTTはいずれもsham刺激と比較して短縮した。[結論]少数例ではあるが、嚥下訓練と併用したtDCSは脳卒中後慢性期の難治性嚥下障害に対して即時効果があることが示された。

P-188-3

パーキンソン病患者の認知機能に対する有酸素運動の効果

1兵庫県立リハビリテーション西播磨病院 リハビリテーション科, 2兵庫県立リハビリテーション西播磨病院 内科, 3兵庫県立リハビリテーション西播磨病院神経内科, 4兵庫医科大学 リハビリテーション医学教室, 5丸本浩平1,4, 加藤順一2, 高橋竜一3, 多々野誠3, 道免和久4, 横山和正3

(背景)パーキンソン病(以下PD)は進行とともに認知症を合併することがあり、認知機能低下を抑制することはPDの長期治療を考える上で重要である。(目的)早期のPD患者の認知機能に対する有酸素運動の効果を探る。(対象と方法)対象は明らかな認知症のない早期のパーキンソン病で、安全に有酸素運動ができる(H&Y重症度ステージI~III)患者とした。①従来のリハビリテーション群(ストレッチ、筋力増強訓練、バランス訓練、歩行訓練)と②従来のリハビリテーションに有酸素運動を追加した群(個別訓練もしくは自主訓練にて20分/日以上有酸素運動を3日/週以上行う)の2群で比較検討した。それぞれ約8週間のリハビリテーション介入を行った。入退院時に自転車エルゴメーターを用い呼気ガス分析装置で最高酸素摂取量、AT(anaerobic threshold)時の心拍数を測定した。また入退院時に神経心理学検査にて注意・作動記憶、遂行機能、言語、記憶、視空間機能を評価した。(結果)有酸素運動追加群12例と従来のリハビリテーション群5例で検討した(抄録提出時点)。最高酸素摂取量は有酸素運動追加群で21.1→22.9 (ml/min/kg)、従来のリハビリテーション群で24.1→19.3(ml/min/kg)と変化した。有酸素運動追加群で従来のリハビリテーション群と比較し有意に最高酸素摂取量は増加した。また文字流暢性課題は有酸素運動追加群で9.3→11(words/min)、従来のリハビリテーション群で12.2→10.6 (words/min)と変化した。有酸素運動追加群で文字流暢性課題の改善傾向を認めた。(結論)有酸素運動を含む運動療法はパーキンソン病の認知機能を改善させる可能性が示唆された。

P-188-4

QOLの観点からみたパーキンソン病患者における受容的音楽療法の非運動症状への効果

村上華林堂病院 神経内科, 丸山俊一郎

[目的] パーキンソン病においては近年、運動症状以上に非運動症状の進行が患者のQOLを大きく低下させる要因となることが認識されつつある。パーキンソン病における音楽療法では、運動症状の主に歩行障害を改善すること示されているが、非運動症状については、構音・発声障害、睡眠・覚醒障害、抑うつ、および認知機能低下等への改善効果が期待されているものの、未だ十分に明らかにされていない。音楽療法が非運動症状の改善とそれによるQOL向上に有効であれば、薬物療法と運動療法に加え、音楽療法という第3の治療法・補充代替療法になると考えられる。以上の観点から、非運動症状に着目し、クラシック音楽のオムニバス形式を用いた受容的音楽療法の効果を検証した。[方法] 入院中および外来通院中のパーキンソン病患者(10名)および正常コントロール(9名)において個別的・受容的音楽療法を施行し、①唾液中の分泌型IgAおよびコルチゾール(免疫学的指標)と②心電図(CV<sub>RR</sub>)による交感神経活動性(LF/HF)や副交感神経活動性(HF)(電気生理学的指標)の客観的指標と、③PDQ-39(健康関連の生活の質):HRQLの指標)と④STAI(情緒・気分の指標)の主観的・心理的指標とを用いて、評価を行った。[結果] 唾液中の分泌型IgAの増加や副交感神経活動性(HF)の亢進、ならびにHRQLの改善や不安・抑うつとの軽減がそれぞれ有意にみられ、音楽療法施行による即時効果および遅延効果も併せてみられた。[結論] 正常コントロールのみでなく自律神経障害が潜在的・顕在的にみられるパーキンソン病患者においても、受容的音楽療法は有効であることが示唆された。今後、非運動症状の各症状に対する効果を、個別に評価するスケールの創出が必要と考えられた。

P-188-5

パーキンソン病・症候群における入院リハビリテーションの効果:入院理由による比較

1広島市立リハビリテーション病院 神経内科, 2広島市立リハビリテーション病院 リハビリテーション科, 3吉備高原医療リハビリテーションセンター, 4広島市民病院 神経内科, 5広島西医療センター 神経内科, 6広島大学医学部 神経内科, 7加世田ゆみ子1, 池田順子1, 杉原勝宣2, 早田美和3, 山脇健盛4, 渡辺千種5, 丸山博文6, 松本昌泰6

[目的] パーキンソン病における集中リハビリテーション(以下、リハ)の効果は既に報告されている。しかし、現在の医療保険制度では、進行性神経疾患における機能低下(廃用)は回復期リハの対象ではなく、大腿骨近位部骨折や肺炎後廃用症候群などの合併症を併発した場合に回復期リハの対象となる。本報告では、合併症併発のない症例に対する短期入院集中リハと、合併症を併発した症例に対する回復期リハの治療効果、効率を比較する。[方法] 当院は回復期リハ病院であるが、若干数の対象外患者の短期入院も受け入れている。対象は2008年4月以後に当院に入院したパーキンソン病およびパーキンソン症候群患者。入院理由は、A群:合併症のない機能低下(57名、平均69才 男28女29 Yahr 平均4), B群:大腿骨近位部骨折(6名 平均75才 男0女6), C群:肺炎後廃用症候群(6名 平均72才 男4女2)。平均在院日数は、A群33日, B群85日, C群 68日。A群では一般入院として6単位/日, B群, C群では回復期リハ入院科1の対象として9単位/日の機能訓練を実施した。[結果] ①入院時→退院時の機能改善 A群:FIM73→84, UPDRS:Part2→18, Part3 39→35 B群:FIM53→71 C群:FIM56→66 ②長期経過:進行期パーキンソン病患者3症例で、約4年間で短期入院集中リハを繰り返し、ほぼ機能維持できた。③FIM効率(FIM利得/在院日数) A群:0.37 B群:0.21 C群:0.16 ④B, C群における合併症発症前→退院時の比較 B群:Yahr 3.4→4.1 mRS2.9→3.6 C群:Yahr 2.9→3.8 mRS 2.0→3.4 [結論] 短期入院集中リハ、大腿骨近位部骨折や肺炎後廃用症候群に対する回復期リハは機能回復に有効であった。しかし、合併症を発症すると、回復期リハを実施しても合併症発症前の状態には回復しなかった。短期入院集中リハはFIM効率が高く、医療費は低額であり、機能維持、合併症の予防に対する効率よい治療である

P-189-1

首都圏在住のメチル水銀被曝者の嗅覚障害

1東葛病院 内科, 2菜の花クリニック, 3神経内科リハビリテーション協立クリニック, 4みさと協立病院, 5代々木病院, 6戸倉直実1, 佐藤 猛2, 高岡 滋3, 北村依理1, 柴原智文1, 猪岡保裕4, 小谷博史2, 長尾栄広1

[目的] 水俣病患者の主要な症状は、四肢末梢優位・口周囲・全身性などの特徴的な感覚障害、視野狭窄、聴覚障害、小脳失調である。さらに嗅覚・味覚の低下を自覚している例が見られるが、これまで調査されてこなかった。首都圏在住メチル水銀被曝者に対してOSIT-Jにより嗅覚障害を検討した。[方法] 対象は首都圏在住の不知火海岸に居住歴があり魚介類の摂取を確認した28名、その中でアレルギー性鼻炎7名を除外し、21名について嗅覚を含む神経症状を調査し、年齢をマッチさせた正常者のOSIT-Jスコアと比較した。[結果] 年齢64.19±8.98歳。四肢末梢優位の感覚障害100%、全身性感覚障害28.6%、口周囲の感覚障害47.6%、舌二点識別覚低下66.7%、視野障害42.8%、聴覚障害28.6%、構音障害14.3%、上肢失調19%、一直線歩行不安定42.8%、開眼片脚立位不安定71.4%、振戦19.0%を認めた。OSIT-J検査では、正常対照群:女性11名、66.0±8.7歳、OSIT-J 8.18±2.36点、男性10名、63.9±10.73歳、OSIT-J 8.20±1.13点。メチル水銀被曝者群:女性11名64.9±8.41歳、OSIT-J 7.0±3.52点、男性10名、63.4±9.97歳 OSIT-J 3.4±2.41点であった。男性では正常群に比し、OSIT-Jのスコアが明らかに低下していた。男女共にスコアのばらつきが大きく重度の低下例が見られたが、嗅覚脱失例はなかった。また、男女群各々が他の神経症状との相関は認められなかった。[結論] メチル水銀被曝者において、嗅覚障害の程度をOSIT-Jにより評価することは、客観的評価法として有用であることが明らかにした。嗅覚低下が、ハンター・ラッセル症候群の諸症状に匹敵する特徴的な症状である可能性が示唆された。水俣病では神経症状の変動が知られており、嗅覚障害の程度についても変動の有無を含め、調査が必要である

P-189-2

当院におけるセフェビム脳症13例の検討

1聖路加国際病院 神経内科, 2青山学院大学健康管理センター, 3済生会神奈川県病院 神経内科, 4宇那木晶彦1, 高木正仁1, 竹見敏彦1, 木村哲也1, 川崎仁志2, 佐藤 勝3

[目的] セフェビムは主に重症患者に使用される抗生剤である。腎機能障害患者への投与時にセフェビム脳症により意識障害に加えて不随意運動などがみられることが知られている。セフェビム血中濃度は日常の検査では測定できないため、臨床の場では薬剤の中止・変更の判断に脳液検査が参考となる可能性がある。この病態を非腫瘍性でんかんとする意見と代謝性脳症とする意見があり、治療として薬剤の中止もしくは抗腫瘍薬の投与を行う場合がある。当院で経験したセフェビム脳症の診断および治療に関して検討した。[方法] 平成23年1月1日~平成26年10月31日の間に当院入院患者でセフェビムを3日間以上使用した患者数2017名のうち、セフェビム脳症を来した全13例(12名、1名は回脳症あり)に対して、その臨床症状、腎機能、脳液検査、治療に関して後方視的に検討した。[結果] 年齢は62歳~100歳。平均最少eGFR 26.4ml/分/1.73m<sup>2</sup>。平均投与量は2.5gであった。男3名、女9名。不随意運動は13例中4例にみられた。不随意運動は4例ともミオクロームであった。脳液検査は全例で施行され、13例中9例で三波もしくは同期性律動性放電を認めた。治療は右上肢の痙攣が認められジアゼパムを1度投与された1例を除き、セフェビムの中止のみで速やかに症状の改善を認めた。[結論] 全症例のうち11例が透析中もしくはeGFR<50以下と投与量の減量を考慮すべき腎機能であった。腎機能を考慮して投与した場合でも、全身状態の悪化などから意識障害を来した症例もあり、セフェビム投与期間中にも投与量の調整が必要と思われた。セフェビム脳症を疑った場合には早期に脳液検査を行い特徴的な脳液所見をとらえることで、投薬の中止・変更の判断ができると考えられた。抗腫瘍薬使用は1例のみで、セフェビム脳症は非腫瘍性でんかんとはいずれも、代謝性脳症の可能性が高いと思われた。

23日(土)ポスター(日本語)

P-189-3

## 有機水銀中毒による中枢神経障害：急性発症例と慢性発症例の分析

<sup>1</sup>宮崎大学医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野, <sup>2</sup>調和会記念病院, <sup>3</sup>藤元総合病院 放射線科  
<sup>4</sup>海老原由佳<sup>1,2</sup>, 望月仁志<sup>1</sup>, 谷口晶俊<sup>1</sup>, 藤田晴吾<sup>3</sup>, 塩見一剛<sup>1</sup>, 中里雅光<sup>1</sup>, 鶴田和仁<sup>2</sup>

## 【目的】

有機水銀中毒（水俣病）は有機水銀の曝露濃度によってその症状が異なり、急性発症例は高濃度曝露と、慢性発症例は低濃度曝露と関係が深いと言われていた。今回我々は急性発症4例と慢性発症5例の画像検査（頭部MRI, FDG-PET）結果を比較検討し、組織学的所見との関連を検討した。

## 【方法】

有機水銀中毒患者（水俣病認定患者）9例（急性発症4例、慢性発症5例）について神経学的所見と頭部MRI, FDG-PETを施行し、比較検討した。

## 【結果】

頭部MRI画像では、急性発症は小脳萎縮が目立ったが、慢性発症では全体的な脳萎縮があり小脳の萎縮は目立たなかった。またFDG-PETでも、急性発症には小脳、後頭葉内側、中心前後回、側頭葉や前頭葉の一部で糖代謝低下を認めたが、慢性発症例では急性発症例と同様の大脳皮質糖代謝低下を認めたが、小脳の糖代謝は保たれていた。

## 【結論】

メチル水銀の高濃度曝露では、病理組織学的に小脳も含めて障害されることが動物実験で示されており、本研究において急性期発症のみ頭部MRIで小脳萎縮を認め、FDG-PETで小脳の糖代謝低下を認めたことと一致する所見であった。急性発症例が慢性経過の例と異なる点は小脳萎縮や糖代謝低下を生じることであり、これは有機水銀曝露濃度由来する可能性がある。

P-189-4

## 慢性メチル水銀被曝者における嗅覚低下症状の定量的評価

<sup>1</sup>水俣協立病院, <sup>2</sup>神経内科リハビリテーション協立クリニック  
<sup>3</sup>板井陽平<sup>1</sup>, 高岡 滋<sup>2</sup>, 松永健太<sup>2</sup>

【目的】水俣病では感覚障害を含むハンター・ラッセル症候群の症候以外にも、感覚・運動・精神にまたがる広範な症状が見られる。嗅覚障害の訴えも高率にみられるが、標準化された検査による検討はこれまで行われてこなかった。過去にメチル水銀曝露を受けたと考えられる住民における嗅覚障害を検討した。【方法】不知火海の水俣水銀汚染時期に汚染地域に居住し、魚介類の摂取歴のある外来通院中の患者（パーキンソン病、明らかな器質性疾患のあるものを除く）100人に、においステック（OSIT-J）による嗅覚検査を実施した。そのうち、検査時に風邪症状を訴えた12人を除外した88人（71.0±9.3歳）について検討を行った。鼻疾患の既往の有無別に集計し、嗅覚障害の自覚症状及び神経所見との関連を調べた。【結果】全88人のOSIT-J平均点は5.46±3.49点。鼻疾患の既往がないもの（64人、72.8±12.9歳）では6.08±3.66点、鼻疾患の既往があるもの（24人、70.2±8.1歳）では5.16±3.19点であり、鼻疾患のあるもので点数が低い傾向を認めたが有意差は認められなかった（p=0.12）。他施設での正常値データと、メチル水銀被曝者鼻疾患既往のないもの64名を年代別に比較すると、それぞれ9.1 vs 6.5（60代、曝露群のn=24）、8.1 vs 4.9（70代、n=20）、5.3 vs 3.2（80代、n=15）であった。嗅覚障害の自覚症状を有するものでは、OSIT-J点数も低い傾向を認めたが有意差はみられなかった（p=0.06）（有：4.47±3.98点、70.4±10.3歳 vs 無：6.05±3.25点、71.2±8.2歳）。神経所見との関連では、全身性表在感覚障害または聴覚障害を有する患者では、OSIT-J点数も低くなる傾向がみられた。【結論】慢性メチル水銀被曝者における嗅覚障害をOSIT-Jを用いて検討することができた。他の神経徴候との関連や、個々の被曝者のOSIT-J点数の経時的変化について今後さらに検討を深めたい。

P-189-5

## 天草・水俣病救済対象地域における水俣病症候

<sup>1</sup>神経内科リハビリテーション協立クリニック, <sup>2</sup>水俣協立病院  
<sup>3</sup>高岡 滋<sup>1</sup>, 板井陽平<sup>2</sup>, 川上義信<sup>2</sup>, 重岡伸一<sup>2</sup>, 藤野 紮<sup>2</sup>

【目的】公害健康被害補償法及び水俣病関連救済法の対象地域に居住歴のない住民が水俣病として認定又は救済される為には、高濃度汚染時期の水俣湾周辺海域での魚の捕獲等についてのより直接的な証明が必要とされた。対象地域外地域での汚染実態を把握することを目的とした。

【方法】天草市上島の不知火側沿岸に位置する非対象地域の隣接した4行政区に居住し、2014年3月末時点での有権者名簿に記載され、1968年末まで出生した664名のうち、2005年11月から2014年4月の間に水俣病検診を受診した230名（男/女=121/109、平均年齢65.7±11.5歳）を対象とした。水俣病特措法の救済対象群、対象外群、未申請群について、2006年の非汚染地域調査を対照として、自覚症状と神経所見を比較した。受診者にはデータ収集と研究発表の承諾を得た。

【結果】調査地域では、両手のしびれ（いつももあるもの41%）、身体のみらつき（同25%）、味覚低下（同12%）などの、水俣病に特異的、非特異的な症状の出現傾向が対照群と比較して有意に高く、救済結果等で分類した3群間で大差はみられなかった。また、四肢末梢の触覚障害（87%）、痛覚障害（91%）、両視野狭窄（25%）、開眼片足立ち不能（22%）等の神経所見を認め、3群間での出現傾向は類似していた。四肢に触覚または痛覚の障害を認めたものは230名中214名（93%）で、地域全体からみても四肢の感覚障害の有所見率は32%以上と計算された。一般人口での四肢の感覚障害の率を1%または2%と仮定した場合（過去データでは1%未満が多い）、当該地域住民の四肢の感覚障害が水俣病によるものと推定される蓋然性確率は、それぞれ97%以上、94%以上となる。

【結論】水俣病救済対象地域でも、対照地域より有意に高率に水俣病症候を認め、救済外患者の症候も救済対象患者と同様であった。地域状況を考慮すると、天草諸島の不知火海側全体を救済対象地域とすべきと考えられる。

P-190-1

## 当科の神経筋疾患患者における深部静脈血栓症の実態

<sup>1</sup>国立病院機構 熊本医療センター, <sup>2</sup>熊本大学病院 神経内科  
<sup>3</sup>野村隼也<sup>1,2</sup>, 中島 誠<sup>2</sup>, 高松孝太郎<sup>2</sup>, 三隅洋平<sup>2</sup>, 軸丸美香<sup>2</sup>, 植田明彦<sup>2</sup>, 植田光晴<sup>2</sup>, 渡邊聖樹<sup>2</sup>, 山下 賢<sup>2</sup>, 山下太郎<sup>2</sup>, 前田 寧<sup>2</sup>, 安東由喜雄<sup>2</sup>

【目的】深部静脈血栓症（DVT）は、肺塞栓症や奇異性脳塞栓症の原因となりうる重要な疾患である。本研究では、神経筋疾患におけるDVTの合併頻度および関連因子を明らかにすることを目的とした。【方法】2014年1月から11月の期間に当院神経内科に検査もしくは治療を目的として入院した神経筋疾患患者を対象とした。臨床的にDVTの存在が疑われ、下肢静脈エコーでDVTが検出された症例の臨床症候、検査所見、塞栓症合併率を後方視的に解析した。【結果】期間中に入院した371症例において、58例に下肢静脈エコーが実施され、20例（5.4%、年齢64±16歳、男性11例）にDVTが検出された。入院の契機となった疾患は、脳梗塞8例、末梢神経障害4例、その他8例であり、DVTの発生部位は、ヒラメ筋静脈13例、大腿静脈5例であった。D-dimerはDVT陽性の全例で基準値（≤1.0 μg/dL）を超えており、DVTを示唆する臨床症候が2例で認められた。発症時のADLは、DVT陽性20例中5例が臥床レベルであり、6例が悪性疾患を合併していた。12例で抗凝固療法がおこなわれ、経過中に肺塞栓症を呈した症例はなかった。【結論】当院に入院した神経筋疾患患者の約5%にDVTが検出された。特にADL低下例や悪性疾患合併例においては、D-dimerや臨床症候に注意し、積極的にDVTを検索することが重要と考えられる。

P-190-2

## 脊椎の手術後に生じたと考えられる脊髄硬膜動静脈瘻2例の検討

<sup>1</sup>豊見城中央病院, <sup>2</sup>嶺井第一病院, <sup>3</sup>北中城若松病院  
<sup>4</sup>藤原善寿<sup>1</sup>, 長谷川樹里<sup>1</sup>, 西平 靖<sup>1</sup>, 遠藤一博<sup>1,3</sup>, 國吉和昌<sup>1</sup>, 末吉健志<sup>2</sup>

【目的】脊椎の手術後に生じたと考えられる脊髄硬膜動静脈瘻(SDAVF)の2例を検討する。【方法】症例1:71歳男性。4年前から膀胱直腸障害あり、2年前に両下肢筋力低下による歩行困難が出現した。黄色靱帯骨化症、腰部脊髄管狭窄症との診断で手術が施行された。2ヶ月前より再度両下肢の筋力低下が出現した。MRIで胸髄に中心性大病変、3D-CT angiography(CTA)でL2/3椎間から左第3腰動脈が銀静脈と動脈瘤形成(AVF)を認めた。症例2:47歳男性。16年前に黄色靱帯骨化症、腰部脊髄管狭窄症に対して手術が施行された。2年前より左大腿部の感覚異常、左下肢の筋力低下あり、2ヶ月前より右下肢筋力低下も出現した。MRIで胸髄に髄内異常信号あり、L3/4椎間から右根動脈からのSDAVFを認めた。2例ともSDAVFに対してMRI, CTAでshuntの位置を評価し、術後、血管内塞栓術を行った。【結果】脊椎に手術歴のある2例でMRI, CTAによりSDAVFを確認できた。脊椎術後2ヶ月の症例1では松葉杖歩行まで回復したが、術後10年の経過があった症例2は歩行器が必要な状態である。【結論】SDAVFの発生部位は胸腰移行部が多いが、臨床症状が多彩でSDAVFの局在と脊髄病変の高位は一致するとは限らない。画像検査も特徴的所見が乏しいことから腫瘍、椎間板変性症、炎症性疾患、脊髄虚などといった他の疾患との鑑別に難渋するおり、そのまま他の疾患として加療されてしまう可能性もある。手術により根治可能とされているが経過が長いと術後成績が悪いため、的確かつ早期に鑑別する必要がある。CTAは正確に手術部位を決定し、血管造影による被曝や造影剤を最小限に減らすことができるため、SDAVFの診断や治療計画に診断に有用であると思われる。2例とも脊椎の手術が原因と考えられたSDAVFであるが、他の原因として感染や脊髄空洞症、外傷などの報告もある。稀な疾患であり現在も明らかなる機序はわかっておらず今後も病態の解明、症例の蓄積が重要である。

P-190-3

## 当院にて入院加療した悪性症候群の臨床的検討

<sup>1</sup>済生会横浜市南部病院 神経内科, <sup>2</sup>横浜市立大学病院 神経内科・脳卒中科  
<sup>3</sup>橋口俊太<sup>1</sup>, 小島麻里<sup>1</sup>, 植松絵里<sup>1</sup>, 田中章景<sup>2</sup>

【目的】日常診療での悪性症候群患者は救急搬送例が多く、専門科以外の医師が初期診療にあたった場合に診断に苦慮し治療の遅れにつながる可能性がある。精神科病棟を持たない一般病院において、悪性症候群の診断・加療における神経内科医が果たした役割について当院での症例をもとに考察した。

【方法】2010年11月から2014年11月に当院に入院歴のある悪性症候群患者8症例を対象に、患者背景、基礎疾患、CK値、バイタルサイン、錐体外路症状、自律神経症状に加えて、入院時診断、治療介入までの時間、治療内容、予後等について後方的に比較検討した。

【結果】年齢は52~91歳（平均67.8±12.6歳）、男性5例、女性3例、既往歴は統合失調症（2例）、不安神経症（1例）、パーキンソン病例は認めなかった。全例がLevensonらの診断基準を満たしていたが、入院時に悪性症候群の診断に至ったのは神経内科医が初診を担当した3例のみであり、その他の非専門科医師による入院時診断名は、肺炎、尿路感染症、脱水、低血糖、横紋筋融解症が各々1例ずつであった。第3病日まで全症例で精神科併診または当該科により、診断または治療介入がなされていた。治療内容はダントロン投与5例、補液のみ3例（透析1例含む）であった。特に神経内科医が初期診療を担当した症例は全例で、診断後に直ちにダントロンの投与が開始された。急性腎不全合併例で予後不良であった。

【結論】悪性症候群は一般病院の救急外来でしばしば遭遇する可能性を持つ疾患である。本疾患は重度意識障害を認める他、自律神経症状や錐体外路症状など多彩な症状を呈することから、精神科病棟を持たない施設においては、非専門科の医師は診断・治療方針決定に苦慮する可能性がある。神経内科医が早期に介入し、適切な神経診察を行うことで悪性症候群の早期診断、早期治療開始につながる可能性がある。

P-190-4

## 手袋靴下型の感覚障害を呈した頸髄病変2例と延髄病変1例の病変分布の検討

山形大学病院 第三内科

○川並 透, 猪狩龍佑, 山口佳剛, 佐藤裕康, 高橋賛美, 小山信吾, 丹治治子, 和田 学, 加藤丈夫

【目的】頸髄病変に伴い手袋靴下型の感覚障害を呈した症例が知られている。しかし感覚障害に対応する解剖学的経路は明らかではない。頸髄または延髄下部の単一病変と手袋靴下型の感覚障害を示した3症例のMR画像を検討する。【方法】入院例のうち手袋靴下型の感覚障害を呈した頸髄病変2例と延髄下部病変1例の臨床症状とMR画像の相関を検討した。【結果】症例1:43歳女性。3か月前から四肢末梢のしびれ、痛みが出現。MR画像で頸髄正中部(C2)にT2高信号病変あり。表在感覚、振動覚に異常なく、閉眼で拇指探しは可能。脱髄疾患の診断でステロイド治療をおこなった。症状改善とMR画像の病変縮小を認めた。症例2:20歳男性。高い枕をして就寝していたら四肢末梢の激痛を呈した。MR画像で頸髄正中部(C6-7)に限局した空洞形成あり。手関節および足関節より遠位部に激痛を訴えたが音叉法による振動覚は異常なし。閉眼で拇指探し可能。SEPは異常なし。プレガバリン投与で激痛は消退したが、MR画像上の空洞は不変であった。症例3:28歳女性。多発性硬化症(寛解中)であったが四肢末梢の重苦しさが出現。MR画像では延髄下部(脊髄後索の交叉部位)に一致して造影増強のあるT2高信号病変を認めた。表在感覚異常なし。音叉法で振動覚は保たれていた。SEP検査で異常なし。ステロイド治療で症状とMR画像の病変は消失した。【考察】今回の報告は、限局した頸髄又は延髄の単一病変であり、脊髄中心管を含み背側に伸展していた。この部位は既報告で四肢の神経因性疼痛の責任病巣と推定されている(Hattem et al. Brain133:3409, 2010)。したがって、脊髄中心管周囲の疼痛抑制系を含む病巣を生じた場合、単一の病巣が手袋靴下型の感覚障害を生じる可能性が示唆される。また延髄下部病変を呈した1例は脊髄中心管周囲の疼痛抑制系は延髄まで保存されている可能性を示唆すると考えた。

P-190-5

## 当院での腰椎穿刺検査における有害事象の検討

筑波大学病院 神経内科

○柳葉久実, 石井一弘, 野原誠太郎, 森山哲也, 保坂孝史, 詫間 浩, 富所康志, 中馬越清隆, 石井亜紀子, 渡邊雅彦, 玉岡 晃

【目的】脳脊髄液検査は多くの神経疾患の診断、病態の把握や治療効果判定に重要である。髄液の採取法には腰椎穿刺、後頭下穿刺、脳室穿刺があるが、減圧やミエログラフィの施行が目的でなければ、可能な場合腰椎穿刺で行うのが通常である。本研究では、2000年～2010年に当院で施行した腰椎穿刺合併症の傾向を後方視的に調べ、この結果を基に1年間に実施した腰椎穿刺における合併症と関連要因を検討した。【対象・方法】2000年～2010年の10年間に当院に入院し、腰椎穿刺を施行した患者1750例に対し、患者背景、合併症の種類と傾向を明らかにするため後方視的に検討した。次に2011年～2012年に腰椎穿刺を施行した172例に対し、合併症の種類と傾向の検討とともに合併症に関連した要因分析を行うために前方視的調査を行った。【結果】男性997例、女性877例の計1874例につき解析した。施行時年齢は平均54.8歳(12歳～90歳)であった。合併症を計375例(20.0%)で認め、頭痛243例(12.9%)、腰痛68例(3.6%)、嘔気33例(1.7%)、発熱6例(0.3%)、その他18例であった。運動障害を呈した症例は認めなかった。合併症の64.8%を頭痛が占め、年齢別に頭痛を呈した割合は40歳未満で25.6%、40歳以上で9.1%であり、40歳未満で有意に多かった( $\chi^2$ 検定,  $p<0.005$ )。頭痛の持続日数は最長11日であり、93.5%で5日間以内、63.6%は2日以内であった。前方視的検討では、40歳以下の症例で頭痛に対し21G以下、22G以上の針をそれぞれ用いた例で検討を行い、22G以上の針を用いた例の方が頭痛の頻度が有意に低い傾向にあった( $\chi^2$ 検定,  $p<0.05$ )。【結論】当科入院患者に施行した全年齢における腰椎穿刺後合併症の出現頻度は19.1%であり、その64.8%は穿刺後頭痛であった。腰椎穿刺後の頭痛は40歳未満の若年者に多い傾向にあった。また腰椎穿刺に用いる針は22G以上を使用する方が頭痛の頻度が少ない傾向にあった。

P-190-6

## 当院における脳卒中急性期に合併する偽痛風の検討

秋田赤十字病院 神経内科

○大内東香, 柴野 健, 原 賢寿, 石黒英明

【目的】当院における脳卒中急性期の偽痛風合併頻度および臨床像について検討すること。【方法】2012年10月1日から2014年9月30日までに当院神経内科へ入院した、一過性脳虚血発作を除いた急性期脳卒中患者を対象に、カルテから得られる情報をもとに後ろ向きに検討した。急性期脳卒中患者391例中、偽痛風として加療された13例(3.3%)のうち、McCartyの診断基準でDefiniteおよびProbableに該当した7例(Definite3例, Probable4例)を対象に検討した。【結果】年齢は81.3±3.5歳、男女比は2:5であった。脳卒中病型は心原性脳塞栓症3例(43%)、アテローム血栓性脳梗塞2例(29%)、ラクナ梗塞1例(14%)、脳出血1例(14%)で、入院時NIHSSは4～19点であった。入院から偽痛風発症までの日数は7～53日(中央値11日)、偽痛風罹患関節は膝関節5例、手関節2例であった。脳卒中による麻痺と同側の関節に生じたものが2例、麻痺と対側の関節に生じたものが3例、失語等により麻痺のない例が3例であった。偽痛風臨床症状として全例で発熱と関節炎症状を呈したが、発熱の先行が5例、発熱と関節炎同時発症が2例であり、7例中5例では偽痛風の診断がつくまでに感染症を疑われ抗菌薬が使用されていた。入院時mRS 0～1が5例、mRS ≥2が2例であったが、退院時にはmRS 5が3例、mRS 4が2例、mRS 3が2例と全例で何らかの介助を要し、脳卒中機能予後不良であった。【結論】高齢の脳卒中急性期患者ではしばしば偽痛風発作を合併し、感染症との鑑別を要することがある。麻痺と対側の関節にも生じうることから、安静や運動制限が発症に関与している可能性がある。



ポスター  
(英語)

5月23日(土)



Pe-068-1

**Knowledge on Pediatric Stroke among Pediatricians: A Cross-Sectional Survey**University of the Philippines - Philippine General Hospital  
○Maela P. Palisoc, Marilyn A. Tan

**Objective:** To determine knowledge on pediatric stroke among pediatricians in two tertiary hospitals in Metro Manila. **Methods:** This is a cross sectional prospective study assessing the knowledge of pediatricians on pediatric stroke with use of a 15-item self-administered multiple choice questionnaire. **Results:** A total of 210 (77%) of 273 pediatricians participated in the study with 61 (29%) from National Children's Hospital (NCH) and 149 (71%) from University of the Philippines-Philippine General Hospital (UP-PGH). Mean total score of the participants was  $8.3 \pm 2.1$  (range of 4 - 14 points). Only a minority (15%) got scores higher than the cut-off of >10 points. Respondents who attended pediatric stroke lecture or convention have 2.5 times higher likelihood of getting a score > 10 than those who did not ( $p = 0.035$ ). Participants from UP-PGH have 6.9 times higher likelihood of getting a score >10 compared to those from NCH ( $p = 0.012$ ). Consultants have 2.5 times higher likelihood of getting a score >10 compared to non-consultants ( $p = 0.042$ ). Attendance in lectures or convention, hospital affiliation, and type of doctor were significant predictors of knowledge on pediatric stroke. **Conclusion:** Our study showed significant gaps in pediatrician's knowledge on age, risk factors, clinical presentation and outcome of pediatric stroke. Fellows and residents were the least knowledgeable despite being in the frontline care of children presenting in the emergency room or clinic. Strategies to bridge this gap is proposed.

Pe-068-2

**Snoring as a Risk Factor of Stroke Among Filipinos: A Case Control Study**University of Santo Tomas Hospital  
○Aimee Rose C. Tan, Jose C. Navarro, Alejandro Li C. Baroque, Imelda S. David

**Objective:** The study described the association between stroke and snoring among Filipinos.

**Methodology:** This case-control study included 109 cases with first-ever stroke and 109 matched control subjects for age, sex and at least two stroke risk factors. A structured interview was done using the validated Berlin Questionnaire in Filipino to identify snoring, daytime sleepiness and stroke risk factors. Univariate odds ratios (OR) for stroke associated with snoring were calculated and significance was assessed.

**Results:** The case and control groups were matched for age (+2 years), sex and at least two stroke risk factors, which showed no significant difference among groups. There was a significant association between stroke patients who snore compared to controls [OR 31, CI 95% (10.66-90.05)]. The Berlin questionnaire stratified the risk of having sleep apnea among snorers in both groups [OR 3, CI 95% (1.72-5.99)].

**Conclusion:** The study validated that snoring alone is a significant risk factor for stroke.

Pe-068-3

**Computer-Aided Diagnosis System (CADs) in intracranial hemorrhage (ICH)**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital, <sup>2</sup>Department of Neurology, School of Medicine, Taipei Medical University, <sup>3</sup>Department of Biomedical Engineering, Chung-Yuan Christian University  
○Lung Chan<sup>1,2</sup>, Li-kai Huang<sup>1</sup>, Jenn-lung Su<sup>3</sup>

**PURPOSE:** The image prognosis factors of ICH are the volume of hematoma, edema. The hematoma volumes measurement on CT is commonly by ABC/2 estimation, which will overestimate the real volume. We develop a CADs that can distinguish between normal brain tissue, hematoma and edema region using image-processing techniques and provide the real hemorrhagic and edematous volume.

**MATERIALS:** 8 ICH CT images with 240 slices with 5 mm slice thickness and 512x512 pixels. 4 cases used as training and 4 as testing dataset. Experienced neurologists circled the bleeding and normal region, and obtained valid parameters from training images. Therefore, we can verify our CADs by comparing the region of ICH both automatic and manually.

**METHODS:** After re-processing of the test data, we set an ideal central axis and plot the midline shift. Identify the hemorrhage and edema by enhancement method. CADs calculate the pixel numbers and converted into area. The reliability of our CADs was verified by comparing the physician's with CADs in location and size of the hemorrhage and edema region.

**RESULTS:** With CADs, the difference between phantom and estimation reduced from 4.51% to 3.47% in the regular sphere, and 16.15% to 4.6% in the irregular shape object. The average area difference by manual and CADs was 8.8%, 14.1% and the average of coincidence degree was 86.4%, 77.4%, respectively. The degree of coincidence in hematoma and edema area is between 79 to 97%, and 71 to 89%, respectively.

**CONCLUSION:** Clinicians may benefit from our CADs to make correct diagnosis and precise estimation.

Pe-068-4

**Clinical feature of ischemic stroke associated with myocardial infarction**

<sup>1</sup>Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Sciences, <sup>2</sup>Department of Neurology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital  
○Naohisa Hosomi<sup>1</sup>, Yuhei Kanaya<sup>2</sup>, Takeshi Yoshimoto<sup>2</sup>, Shuichiro Neshige<sup>2</sup>, Takahiro Himeno<sup>2</sup>, Ryuhei Kono<sup>2</sup>, Shinichi Takeshima<sup>2</sup>, Yutaka Shimoe<sup>2</sup>, Kazuhiro Takamatsu<sup>2</sup>, Taisei Ota<sup>2</sup>, Masaru Kuriyama<sup>2</sup>, Masayasu Matsumoto<sup>1</sup>

**Introduction**

Nature of ischemic stroke associated with myocardial infarction is not defined well. We have evaluated clinical feature of ischemic stroke associated with myocardial infarction admitted in our hospital.

**Methods**

From January 2012 to September 2014, we had 93 patients with ischemic stroke associated with myocardial infarction and evaluated their stroke risk factors and left ventricle wall motion asynergy using a 16-segment model with echocardiography.

**Results**

In this study, 93 patients with ischemic stroke associated with myocardial infarction were evaluated (22 female, median age 77 [range 47 to 99]). Their ischemic stroke subtypes were 21 cardioembolism, 26 large-artery atherosclerosis, 5 small-vessel occlusion, 35 undetermined etiology, and 6 transient ischemic attack in TOAST criteria. There were 33 patients (35.9%) who had akinesis or dyskinesis in their left ventricle wall motion asynergy and 11 patients (11.8%) who had atrial fibrillation at their admission. Cardioembolism could be predicted significantly with left ventricle wall motion asynergy at mid-anteroseptum or apex-anterior using logistic regression analysis ( $p < 0.01$ ). Those factors were selected with a stepwise analysis.

**Conclusion**

Our results suggested that left ventricle wall motion asynergy at specific area associated with cardioembolic stroke. It may be important to follow up myocardial infarct patients in consideration of possibility that they also may have atrial fibrillation.

Pe-068-5

**Clinical and anatomical feature in body lateropulsion patients**

<sup>1</sup> Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Shin-Oyama City Hospital, <sup>2</sup>Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University, <sup>3</sup>Division of Ophthalmology, Department of Visual Sciences, Nihon University School of Medicine

○Tameto Naoi<sup>1</sup>, Michito Namekawa<sup>2</sup>, Yuko Okubo<sup>3</sup>, Tomoaki Kameda<sup>1</sup>, Ayako Ando<sup>1</sup>, Yuko Nakamura<sup>1</sup>, Takafumi Mashiko<sup>2</sup>, Mikio Sawada<sup>2</sup>, Haruo Shimazaki<sup>2</sup>, Mitsuya Morita<sup>2</sup>, Tadataka Kawakami<sup>1</sup>

**【背景と目的】** Body lateropulsionとは麻痺がないにも関わらず体幹が一側へ傾く現象で、重力覚認知の傾斜がその一因とされる。重力覚認知の傾斜は延髄外側から対側橋・中脳・視床・大脳皮質間において観察され、それら病巣は一本の線上に位置する。この経路はgraviceptive pathwayとして認知されるが、前庭神経核～対側視床のtractはもとは日本人の実験により証明されたものである。視床～大脳皮質間の走行はまだ証明されておらず、さらに現在まで視床より上位病変のbody lateropulsion症例報告はない。そのためbody lateropulsionを起こす病巣部位について検証した。【方法】2009年4月から2014年10月までに脳梗塞を発症しbody lateropulsionを呈した17例に対しbody lateropulsionの特徴、眼球運動、頭位水平固定の条件下で眼底を撮影し眼球回旋を調べた。【結果】Body lateropulsion症例は延髄外側梗塞7例、中脳梗塞1例、橋梗塞6例、視床梗塞2例、疑い例が頭頂葉出血1例であった。延髄外側梗塞症例は同側へのbody lateropulsionを呈し、橋、中脳、視床、頭頂葉病変は対側へのbody lateropulsionを呈した。いずれも数日～4週間以内に独歩可能となった。延髄外側病変において2例明らかなocular lateropulsionが観察され、橋梗塞1例はMLF症候群を呈した。下部延髄を除く延髄～視床梗塞において眼球回旋が観察された。本研究では頭頂葉病変にてBody lateropulsion疑い症例が1例確認されたが、他自験例において頭頂葉・頭頂葉病変症例でBody lateropulsion症例はいなかった。【考察】過去の報告では、眼球回旋は延髄～吻側中脳病変までとされているが、本研究において視床病変においても眼球回旋が確認された。このことは、前庭眼反射経路における下向き機序は視床も含む可能性が考えられる。また視床～大脳皮質病変によるbody lateropulsion症例は少ない。その理由は不明だが何らかの代償性機序による可能性が考えられる。

Pe-069-1

**Burden of stroke in Taiwan: readmissions, mortality, and first-year medical cost**

<sup>1</sup>Yang-Ming University, Taiwan, <sup>2</sup>Chang Gung University, Taiwan, <sup>3</sup>Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan  
○Hsuei-chen Lee<sup>1</sup>, Ku-chou Chang<sup>2,3</sup>, Yu-ching Huang<sup>3</sup>, Jen-wen Hung<sup>2,3</sup>

**Purpose:**

This study evaluated burden of stroke in Taiwan by readmissions, mortality, and first-year medical cost (FYMC) after acute stroke under the National Health Insurance (NHI).

**Methods:**

By claims data of 200,000 randomly sampled NHI enrollees in Taiwan were followed one year collecting incidences of adverse outcomes (AE), readmissions, mortality and FYMC, with predictive factors explored.

Cost per life and life-year saved were estimated.

**Results:**

2368 first-ever stroke subjects with SAH 3.3%, ICH 17.9%, IS 49.8%, and TIA/ill-defined 29.0% were identified with all-cause AE 50.0%, 63.0%, 48.6%, and 46.8%, respectively.

Readmissions were mainly from recurrent stroke or respiratory disease/ infections.

Initial hospitalization, readmission, and ambulatory care constituted 44%, 29%, and 27% of FYMC with initial length of stay being the main cost-driving factor. FYMC were NT\$217,959, \$246,358, \$168,003, and \$122,084 for SAH, ICH, IS, and TIA/ill-defined.

Cost per life saved was NT\$435,919, \$384,028, \$196,281, and \$138,888, whereas cost per life-year saved were estimated to be NT\$43,926, \$48,019, \$97,830, and \$188,770 for SAH, ICH, IS, and TIA/ill-defined, respectively.

**Conclusion:**

Half subjects encountered readmission or death during first-year after stroke.

Advanced age, more complications or comorbidities during initial stay tended to high AE occurrence, while TIA/ill-defined stroke carried no less AE.

FYMC or estimated cost per life saved for IS or TIA/ill-defined was lower than SAH or ICH; however, estimated costs per life-year saved higher due to less life expectancy.

Pe-069-2

**Cost-effectiveness Analysis of Stroke Management in Taiwan**

<sup>1</sup>Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan, <sup>2</sup>Chang Gung University, Taiwan, <sup>3</sup>Yang Ming University, Taiwan, <sup>4</sup>Linko Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan  
 ○Yu-ching Huang<sup>1</sup>, Ku-chou Chang<sup>1,2</sup>, Hsuei-chen Lee<sup>3</sup>, Tsong-hai Lee<sup>4</sup>

**Purpose:**

Cost-effectiveness analysis (CEA) of stroke management is important for Taiwan where burden of stroke is high.

**Methods:**

By claims data of 200,000 randomly sampled NHI enrollees in Taiwan were followed one year collecting all-cause readmissions or mortality (AD) and direct medical cost during first-year (FYMC).

Three care models were explored: Neurology/Rehabilitation wards (NW), Neurosurgery wards (NS), and General/miscellaneous wards (GW) under a universal health insurance system.

Risk-adjustment index was developed to quantify the overall disease burden to avoid care models selection bias.

CEA was performed by incremental cost-effectiveness ratios.

**Results:**

2368 first-ever stroke subjects including SAH 33%, ICH 17.9%, CI 49.8%, and TIA/unspecified 29.0% were identified with AE 50.0%, 63.0%, 48.6%, 46.8%, respectively.

50.8%, 13.5%, 35.6% were served by NW, NS and GW with AE 44.9%, 60.6%, 56.0%, with medical costs of US\$ 5,031, US\$ 8,235, US\$ 4,350, respectively.

NW was cost-effective for both mild-moderate and severe IS.

NS was the dominant care model in mild-moderate IS, while NW cost-minimization model for severe IS.

NW spent extra US\$ 3,706-9,614 than GW for an AE avoided higher than FYMC of mild-moderate IS (\$3,225) or severe IS (\$6,527).

86.7% of the neurosurgery graded as major with no less AE observed.

**Conclusion:**

TIA/unspecified stroke carried substantial risk of AE.

NS performed better in serving mild-moderate IS, whereas NW was the optimal care model in management of IS.

Conservative treatment offered by NW could be acceptable care modalities for severe IS patients.

Pe-069-3

**Balance Training by Tetrax Biofeedback Video-Games in Chronic Hemiplegic Stroke**

<sup>1</sup>Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan, <sup>2</sup>Chang Gung University, Taiwan  
 ○Jen-wen Hung<sup>1</sup>, Ku-chou Chang<sup>2</sup>, Ching-yi Wu<sup>2</sup>, Yu-ching Huang<sup>1</sup>

**Purpose:** To test the feasibility and effects of Tetrax biofeedback system at body function and activity domains of balance control in chronic hemiplegic stroke patients.  
**Method:** A randomized controlled trial in a medical center rehabilitation. Patients with hemiplegic stroke occurring at least 6 months prior to enrollment, able to understand verbal instructions and learn, with ability to stand without device independently more than 5 minutes. Participants were randomly assigned to intervention group (IG) or control group (CG). All participants received conventional rehabilitation training. The IG had additional 20 minutes exposures to Tetrax computer games controlled by change of center of pressure with 3 times a week for 6 weeks. Effect on body function domain was assessed by the Physiological Profile Assessment and Tetrax posturography. Activity domain was assessed by Timed Up and Go (TUAG), forward reach and one-leg stand tests.

**Results:** There were 14 participants assigned to IG and 13 CG with 12 in IG and 11 in CG completed the study. The baseline demographics were equally matched. The IG demonstrated greater improvement in the weight bearing of affected leg ( $P=0.03$ ), reaction time ( $P<0.01$ ) and proprioception ( $P<0.01$ ), TUAG ( $P<0.01$ ), one leg stand on affected leg ( $P=0.04$ ) and forward reach ( $P=0.05$ ).

**Conclusion:** Tetrax computer games might offer additional benefits on the balance control in people with chronic stroke at body function and activity domains.

Pe-069-4

**CASES OF CEREBRAL WHITE MATTER LESIONS AFTER COIL EMBOLIZATION FOR ANEURYSM**

<sup>1</sup>Nara City Hospital Department of Neurology, <sup>2</sup>Saitama Medical University International Medical Center Department of Endovascular Neurosurgery  
 ○Yoshiaki Kakehi<sup>1</sup>, Eisuke Tsukagoshi<sup>2</sup>, Jun Niimi<sup>2</sup>, Hiroaki Neki<sup>2</sup>, Nahoko Uemiyama<sup>2</sup>, Kouji Mizogami<sup>2</sup>, Shinya Kohyama<sup>2</sup>, Fumitaka Yamane<sup>2</sup>, Shoichi Ishihara<sup>2</sup>, Masayuki Miyazaki<sup>1</sup>, Hisao Shimizu<sup>1</sup>, Syuhei Nagami<sup>1</sup>, Nobuyuki Takahashi<sup>1</sup>

Abnormal lesions in white matter are often found after coil embolization for cerebral aneurysm. It is reported that the white matter lesion after embolization is caused by intraluminal thrombosis, aneurysm pulsatility, intraluminal hemorrhage, wall inflammation, cytokine release, and so on. Many cases of white matter lesions after coil embolization were reported. Almost of these reports demonstrate perianeurysmal lesions. In this presentation, we demonstrated 3 cases of cerebral white matter lesions after coil embolization for aneurysm. One of these cases. The patient of the case was 58 years old female. Coil embolization for left carotid-ophthalmic aneurysm was performed. 4 months later after procedure, she was seen in our center because of higher brain functions disorder. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed abnormal lesions seen throughout left white matter. The mechanisms presented above could not explain the location of these lesions, because of not perianeurysmal. MRI finding resembled an aggressive acute disseminated encephalomyelitis, and the association with allergic reaction was considered, to contrast media, embolization coils, and so on. Methylprednisolone was administered, and her symptoms disappeared. Abnormal white matter lesions after coil embolization can appear from several hours to several months by complicated mechanisms. Some of these cases are curable, we should take care to the appearance of another neurological finding after coil embolization.

Pe-069-5

**Pre-Stroke Oral Anti-Coagulant Treatment for Cardiogenic Embolism in Our Region**

Department of Neurology, Kariya Toyota General Hospital  
 ○Hisayoshi Niwa, Yoshinobu Amakusa, Hideyuki Sakurai, Hirotake Tsuji, Katsuji Matsui

[Purpose] Among non-valvular atrial fibrillation (af) patients, the conventional warfarinization has not been done well enough. After March 2011 four new oral anti-coagulants (NOACs) went on the market in turns, and the drug management has become easily. We analyzed the practical situation of the anti-coagulant therapy in our region. [Method] We analyzed the data of cerebral infarction patients who admitted to our hospital from April 2010 to March 2014. [Results] We divided the four years into four periods (I, II, III and IV) which means every one year. The number of whole cerebral infarction patients was 288 in the period I, 321 in II, 313 in III, and 316 in IV. The ratio of cardiogenic embolism patients was 23.6% in the period I, 21.2% in II, 24.0% in III, and 19.6% in IV. Among these cardiogenic embolism patients, af was observed 89.7% in the period I, 83.8% in II, 85.3% in III, and 79.0% in IV. No pre-stroke anti-thrombotic treatment or antiplatelet therapy were given for these af patients 65.6% in the period I, 84.3% in II, 73.4% in III, and 53.1% in IV. [Conclusion] In our region the frequency of cardiogenic embolism slightly decreased in the fiscal 2013. And the number of af patients who had no anti-thrombotic treatment or anti-platelet therapy decreased. [Consideration] The treatment for af patients became better after NOACs were on the market. But further appropriate usage of the oral anti-coagulants is needed.

Pe-070-1

**Stroke mechanism of intracranial atherothrombotic infarction**

<sup>1</sup>Kyoto Katsura Hospital, <sup>2</sup>Kyoto Second Red Cross Hospital  
 ○Yasumasa Yamamoto<sup>1</sup>, Yoshinari Nagakane<sup>2</sup>, Yasuhiro Tomii<sup>1</sup>, Eijiro Tanaka<sup>2</sup>, Masashi Ashida<sup>2</sup>

**目的:** 頭蓋内アテローム硬化性主幹動脈病変 (ICAD) による脳梗塞について、急性期虚血性脳卒中連続症例より、ICADを主因とする梗塞の頻度と病態を、狭窄症 (S) と閉塞症 (O) に分けて検討する。 **方法:** 過去6年間に入院した2241例の連続症例より、塞栓機序やその他の原因を除外し得たICADによる症候性脳梗塞104例を選出した (4.6%)。責任血管について、頭蓋内内頸動脈 (IIC), 前大脳動脈 (AC), 中大脳動脈 (MC), 椎骨動脈 (V), 脳底動脈 (B), 後大脳動脈 (PC) の病変をSとOについて評価し、各々の背景因子、拡散画像所見 (DWI)、急性期増悪・再発 (AW) を検討した。 **結果:** 各病型のAW/症例数 (%) は、IICS: 3/8 (37.5), ACO: 1/5 (20.0), ACS: 2/6 (33.3), MCO: 6/16 (37.5), MCS: 15/38 (39.4), VAS: 2/11 (18.1) VAO: 3/6 (50.0), BAO: 1/6 (16.6), BAS: 2/4 (50.0), PCO: 1/2 (50), PCS: 0/2であった。前方循環系73例 (70.1), 後方循環系31例 (29.8) であった。前方循環系の代表であるIICとMCに由来する症例62例について以下の検討を行った。急性期DWIパターンを、皮質分枝梗塞 (Br), 皮質枝間境界域梗塞 (CBZ), 深部境界域梗塞 (DBZ), レンズ核線条体動脈領域梗塞 (LSA), 皮質・皮質下多発小梗塞 (Sm) 分類した。IICS, MCS, MCOと比較すると、各々のBr: CBZ: DBZ: LSA: Sm比率は、IICS (n=8) で37.5: 25: 12.5: 0: 25 (%), MCS (n=38) で13.1: 5.2: 28.9: 15.7: 36.6, MCO (n=16) で12.5: 0: 43.7: 37.5: 6.2であった。IICSでは塞栓機序が、血行力学・微小塞栓機序が、MCOでは血行力学、穿通枝梗塞梗塞が多い傾向にあった。またBr: CBZ: DBZ: LSA: Sm比率は、AW (+) では、8.3: 4.1: 50.0: 25.0: 12.5, AW (-) では、21.5: 7.8: 18.4: 15.7: 36.6であり、DBZで有意にAW (+) が多かった。 **結論:** 全体で34.6%でAW (+) を認める。前方循環系では、深部境界域梗塞で特にAW (+) が多い。

Pe-070-2

**THE NEEDS OF POST STROKE CAREGIVERS IDENTIFIED THROUGH FOCUS GROUP DISCUSSION**

University of Santo Tomas Hospital  
 ○Anne Cristine D. Guevarra, Gabino Jr V. Ranoa

**Purpose:** To identify the needs of the post stroke caregivers through a focus group discussion.

**Methods:** A Focus Group Discussion (FGD) was held to identify the needs of the post stroke caregivers. Seven (7) caregivers from both the inpatient and outpatient settings participated. Three (3) core questions were posed: (1) what are your expectations for this activity, (2) what knowledge would you like to acquire as caregivers of post stroke patients, (3) what skills would you like to hone as caregivers of post stroke patients. Several follow-up questions were used to expound on certain topics and to engage other participants as well. Descriptive analysis was used.

**Results:** The responses of the participants were divided into different domains: cognitive, affective, and psychomotor. Several basic stroke awareness topics such as risk factors, signs & symptoms of stroke, and classification of stroke had been identified. Among the psychomotor needs, skills for home care such as bed sore prevention, feeding, and physical therapy were noted. However, the personal emotional and social needs of the caregivers had shown to be the greatest motivation and the domain that is of utmost need for them to be able to persevere in their care for their post stroke patients.

**Conclusion:** Skills, knowledge, and socio-emotional support are the core needs identified in this study. The is of utmost importance since rehabilitation of patients relies mostly on healthy, supportive, and nurturing caregivers. The challenge is to respond to these expressed needs through development of focused health programs.

Pe-070-3

## Prevalence of Elevated BP In Acute Stroke from January 2011 to December 2012

St. Luke's Medical Center  
○Remy Margarette M. Berroya

**PURPOSE.** To estimate the prevalence of elevated blood pressure in patients with acute stroke including ischemic stroke, TIA, intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage from January 2011 until December 2012 and to determine the prevalence of patients with SBP higher than 220 mm Hg, requiring intervention. **METHOD.** This is a retrospective descriptive study that utilized chart review, including all patients enrolled in the Acute Stroke Program between January 2011 and December 2012. Admission Blood Pressure was defined as the first blood pressure obtained by the Emergency Department or bedside nurse, physician, or any health worker, using an aneroid or digital sphygmomanometer. Admitting blood pressure were divided into 3 groups. First, patients with no significant elevated blood pressure of less than 140 mm Hg, elevated blood pressure of 140-219 mm Hg, and severely elevated blood pressure, higher than 220 mm Hg, requiring emergent treatment. **RESULTS.** Of the 786 stroke patients that were evaluated, systolic blood pressure of more than 140 mm Hg was observed in 74.6 percent of the patients. 1.6 percent of patients had SBP higher than 220 mm Hg. **CONCLUSION.** This study demonstrates that an elevated blood pressure of more than 140 mmHg, was observed in most patients presenting with stroke, regardless of the subtype. Only less than 2 percent of stroke patients had an initial SBP higher than 220 mm Hg, theoretically requiring treatment. This data, together with an outcome study can be used in developing guidelines in the blood pressure management for acute stroke.

Pe-070-4

## CRITICAL APPRAISAL OF THE TESTS ASSESSING STROKE KNOWLEDGE

<sup>1</sup> Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Taipei Medical University Hospital, Taiwan. <sup>2</sup> Master Program in Long-Term Care, College of Nursing, Taipei Medical University, Taiwan. <sup>3</sup> School of Gerontology Health Management, College of Nursing, Taipei Medical University, Taiwan. <sup>4</sup> School of Occupational Therapy, College of Medicine, National Taiwan University, Taiwan. <sup>5</sup> Department of Physical Medicine and Rehabilitation, National Taiwan University Hospital and College of Medicine, Taiwan  
○Wen-hsuan Hou<sup>1,2,3</sup>, Wu Tzu-yi<sup>4</sup>, Huang Yi-jing<sup>4</sup>, Hsieh Ching-ling<sup>4,5</sup>

## PURPOSE:

To perform a critical appraisal of the theoretical basis, feasibility, and psychometric properties of the available stroke knowledge (SK) tests.

## METHODS:

Published studies were searched from MEDLINE, CINAHL, and PsychINFO electronic databases from January 1, 2000 until December 31, 2013. Step 1: systematic literature search and consultation with original authors. Step 2: development of the appraisal criterion and critical appraisal of the identified SK tests and summary the SK tests about the theoretical basis, feasibility, and psychometric properties.

## RESULTS:

The initial search produced 545 possible articles referring to SK. 172 articles met the selection criteria, but 94 (54%) full content of SK tests were not available despite our email request. Seventy-eight articles covering 49 SK tests with full content were included for further analysis. Nine of the tests were used from twice to 11 times (Table 1) and the other 40 tests (81.6%) were used once. Only the STAT and SKT (41% of the 49 SK tests) have been validated and were further appraised.

## CONCLUSIONS:

Nine of the 49 currently available SK tests were developed without specific theoretical bases / comprehensive concepts / feasibility and not extensively validated. Only STAT and SKT had been validated but insufficient psychometric properties. Therefore, further revision or development of a gold-standard SK test with a commonly accepted conceptual framework, comprehensive SK concepts, sufficient feasibility, and sound psychometric properties is critical in both clinical and research settings of stroke healthcare.

Pe-070-5

## Four-year recurrence rate of ischemic stroke in the Shizuoka Stroke Network

Department of Neurology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital  
○Noboru Imai, Asami Tasaki, Nobuyasu Yagi, Ryou Kuroda, Masahiro Serizawa, Masahiro Kobari

**Purpose:** We have managed the Shizuoka Stroke Network (SSN), a cyclic stroke prevention system, since 2007. To evaluate the SSN, we investigated the recurrence rate of ischemic stroke. **Methods:** Analyses were performed on the collected data of 332 acute ischemic stroke patients admitted to our hospital from April 2009 to March 2010 (191 males, 141 females; mean age 73.6 ± 12.8 years; mean hospital stay 19.2 ± 10.6 days). The patients were classified according to whether they were registered in the SSN. The definition of recurrent stroke was based on readmission to our hospital with acute stroke from April 2009 to March 2014. **Results:** Ninety-two patients were registered with the SSN (registered group) and 240 patients were not (non-registered group). No differences were observed between groups in sex, age, or length of hospital stay. After 4-year follow-up, the recurrence rate was significantly lower in the registered (4.3%) than in the non-registered group (14.2%, p=0.012; chi-square test). **Conclusions:** This study suggests that registration in the SSN reduces the recurrence rate of ischemic stroke patients.

Pe-071-1

## The usefulness of CSF-LDH in the inflammatory demyelinating diseases

<sup>1</sup>Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Neurology, Yonezawa National Hospital  
○Shuhei Nishiyama<sup>1</sup>, Tatsuro Misu<sup>2</sup>, Rina Takano<sup>1</sup>, Yoshiki Takai<sup>1</sup>, Toshiyuki Takahashi<sup>3</sup>, Hiroshi Kuroda<sup>1</sup>, Ichiro Nakashima<sup>1</sup>, Kazuo Fujihara<sup>2</sup>, Masashi Aoki<sup>1</sup>

**【目的】** 炎症性脱髄性疾患の疾患活動性における、血中LDH値(S-LDH)及び髄液中LDH値(L-LDH)を含めた血中・脳脊髄液中パラメータの有用性を明らかにする。

**【方法】** 1999年1月から2012年12月の間、炎症性脱髄性疾患と診断され、急性期に血液・脳脊髄液を採取された91例(抗アクアポリン4抗体(AQP4Ab)陽性視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)47例、多発性硬化症(MS)33例、腫瘍様脱髄疾患(TDD)6例、神経ベアチエツト病(NBD)5例)と疾患対照12例を対象とした。S-LDH、L-LDHを、他の血中・髄液中パラメータや臨床パラメータと比較し、検討を行った。

**【結果】** L-LDHはAQP4Ab陽性NMOSD例の46.8%、MSの24.2%、TDDの16.7%、NBDの60%で高値であった(Cut-off 26 IU/L)。一方S-LDHはAQP4Ab陽性NMOSD例の34.0%、MSの24.2%、TDDの33.3%、NBDの60%で高値であった(Cut-off 229 IU/L)。L-LDHとS-LDH、髄液中GFAP値は相関を認めた。NMOSD例においてL-LDH値が高値となるのは脊髄炎に多く、L-LDH値と再発時の脊髄長との間にも相関を認めた。一方MSではL-LDHと髄液中MBP値との間に相関を認めた。S-LDH高値例には肝胆系酵素などの血中パラメータ高値例も含まれていた。

**【結論】** NMOSDの再発時には脳脊髄液中GFAPやIL-6、NF- $\kappa$ Bが高値となることが知られているが、L-LDHも同様に上昇することが示された。細胞実験モデルにおいて、NMO-IgGと補体をアストロサイトに作用させると培養液中LDH値が上昇することがわかっており、L-LDHも中枢神経内でのアストロサイト破壊を反映していると考えられた。L-LDHは炎症性脱髄性疾患の疾患活動性指標の一助となる可能性が示唆された。

Pe-071-2

## Analysis of anti-MOG antibody in patients with seronegative NMO

National Taiwan University Hospital  
○Jen Jen Su

**Background:** Neuromyelitis optica (NMO) is a distinct disease entity characterized by anti-Aquaporin-4 (AQP4) antibodies. In our database in our hospital, we had similar ratio (38-40%) in patients with NMO or OS-MS but negative results from C-MS patient. But there is just difference between lengths of involved spinal segments in seropositive and seronegative NMO. Recently, it has been suggested that anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) antibodies are present in some AQP4-seronegative NMO patients.

**Objective:** To determine the frequency of antibodies against native MOG in AQP4-seronegative and seropositive NMO patients, and MS patients.

**Methods:** We now are continuing estimating the presence of anti-MOG antibodies via ELISA kits in our patients of NMO and MS. And we are analyzing the epidemiology (age, sex etc.), involvement of spinal segment, visual acuity and EDSS score for those patients, with correlation with anti-MOG and anti-AQP4 antibody.

**Results:** We regularly estimate the anti-AQP4 antibody for patient diagnosed MS or NMO at our hospital but the estimation of anti-MOG antibody is newly introduced to patients and needs time to collect more even we had already serum for the patients estimated anti-AQP4 antibody previously. We wish to enroll more patients and get more data for analysis before annual meeting.

**Conclusion:** According to our previous data, we had statistical difference of anti-AQP4 antibody between NMO and C-MS patients in our hospital. Now we are continuing clarifying the results of anti-MOG antibody for those patients, especially in seronegative NMO.

Pe-071-3

## Elevation of serum Sema4A in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOsd)

<sup>1</sup> Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup> Department of Respiratory Medicine, Allergy and Rheumatic Diseases, Osaka University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup> Department of Neurology, Kinki University, <sup>4</sup> Department of Neurology, Osaka General Medical Center  
○Tatsusada Okuno<sup>1</sup>, Toru Koda<sup>1</sup>, Katsuchi Miyamoto<sup>3</sup>, Kazuhiro Takata<sup>1</sup>, Honorat Joseph<sup>1</sup>, Makoto Kinoshita<sup>4</sup>, Susumu Kusunoki<sup>3</sup>, Atsushi Kumanogoh<sup>2</sup>, Yuji Nakatsuji<sup>1</sup>, Hideki Mochizuki<sup>1</sup>

**【目的】** Sema4AはT細胞活性化作用を持つ免疫セマフォリンである。我々はこれまでELISAによるSema4A測定系を樹立し、多発性硬化症 (MS) 患者血清中Sema4A値が増加することを示し、さらにSema4A高値症例ではTh17が増加していること、インターフェロン治療で増悪する傾向があることを報告してきた。今回我々はNMO spectrum disorders (NMOsd) において血清Sema4Aを測定し、特徴について検討したので報告する。**【方法】** 対象は抗アクアポリン4抗体陽性のNMOsd患者28名 (1例男性、他は女性、26例が経口ステロイド、11例が免疫抑制剤で治療中)、増悪時 (18例は初発時、10例は再発時) の凍結保存血清中のSema4AをELISAにて測定した。Sema4A高値症例(3000U/ml以上)と低値症例(3000U/ml以下)において、臨床症状及び脳脊髄MRI所見をはじめとする検査結果を比較した。**【結果】** 28例中11例(40%)がSema4A高値を示した。高値例の発症年齢は39.3 ± 12.4歳と低値例の52.4 ± 14.3歳に比べて低年齢であった。初発症状や罹病期間には明らかな差はなかったが、採血時及び寛解時のEDSSスコアを比較したところ、高値群は低値群に比し、より軽症であった(採血時: 高値3.5 ± 1.0 低値5.6 ± 1.78, 寛解時: 高値2.0 ± 1.0 低値4.8 ± 2.4)。**【結論】** MSと同様NMOにも血清Sema4A高値群が存在する。Sema4A高値を示すNMOは発症年齢、重症度及び治療反応性などが低値群と異なる可能性がある。

Pe-071-4

**A serum anti-AQP4-Ab detection assay based on M-23AQP4-expressing HEK293 cell**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Jiangxi Provincial People's Hospital, The Neurological Institute of Jiangxi Province, Nanchang, Jiangxi, China, <sup>2</sup>Medical College of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, China.  
 ○Yue Ren<sup>1</sup>, Qing-qing Fu<sup>2</sup>, Kun-nan Zhang<sup>1</sup>, Xiao-mu Wu<sup>1</sup>

**Purpose:** To develop an easy-to-use assay for serum anti-AQP4-antibody (anti-AQP4-Ab) detection for clinical use. **Methods:** Plasmid pEGFP-N1-M-23AQP4 was transfected into HEK293 cell line, and followed by 14 days of G418 selection. M-23AQP4-expressing HEK293 cells were selected and fixed with 4% paraformaldehyde. A negative control cell line was generated by transfecting cells with empty vector pEGFP-N1. Serum anti-AQP4-Ab were indirectly detected by cell immunofluorescence when combined to M-23AQP4-expressing HEK293 cells. 52 serum samples from patients with demyelinating diseases were tested for the sensitivity and specificity of the assay, of which 6 were neuromyelitis optica (NMO), 16 were multiple sclerosis (MS), as well as 30 other demyelinating diseases (Optic neuritis, myelitis, Guillain-Barré syndrome, Acute disseminated encephalomyelitis). 10 samples of non-demyelinating diseases were used as negative control. **Results:** 5 out of 6 NMO samples (83.3%) were tested to be positive for anti-AQP4-Ab, 1/16 (6.3%) MS samples and 1/30 (3.3%) other demyelinating disease samples also showed to be positive, while all negative control samples were negative for anti-AQP4-Ab. **Conclusions:** The M-23AQP4-expressing HEK293 cell line based serum anti-AQP4-Ab detection assay showed high sensitivity and specificity for detecting serum anti-AQP4-Ab, indicating that it could be hopefully applied for clinical NMO diagnosis.

Pe-071-5

**Cerebrospinal Fluid Features of MS, NMO and NMOSD in Chinese Patients**

Xuanwu Hospital, Capital Medical University  
 ○Hai Chen, Shimeng Liu, Zheng Liu, Huiqing Dong

**Objective:** To evaluate the CSF features among MS, NMO and NMOSD in Chinese people to contribute to clinical diagnosis.

**Methods:** One hundred and seventy five patients (including 90 MS patients, 57 NMOSD patients and 28 NMO patients) admitted in Xuanwu Hospital, Capital Medical University, China during November 2012 to May 2014 were recruited. Data of clinical characteristics, magnetic resonance imaging (MRI) findings, CSF results, and serum laboratory results were analyzed retrospectively.

**Results:** Ninety MS patients (51.4%), 57 NMOSD patients (32.6%) and 28 NMO patients (15.9%) are included. CSF white blood cell (WBC) count is  $(9.12 \pm 14.6) \times 10^6$  /L with the entire study, CSF protein is  $43.9 \pm 37.9$  mg/dl. The frequency of serum AQP4-Ab/NMO-IgG positive is 4.54% in MS, and it is 47.7% in NMOSD and 81.0% in NMO ( $p < 0.05$ ). CSF-OB frequency in patients with MS is 62.40%, that in patients with NMOSD is 29.17%, and in patients with NMO is 18.87% ( $p < 0.05$ ). Serum MOG is  $1.04 \pm 0.75$  in patients with MS, which was  $0.52 \pm 0.28$  and  $0.66 \pm 0.60$  in those with NMO and NMOSD respectively (the cut-off value is 0.64) ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The levels of CSF WBC count and CSF protein are slightly elevated in our study; no significances are found. CSF SOB positive frequency and seroprevalence of MOG is significantly higher in MS when compared with those in NMO and NMOSD ( $p < 0.05$ ), while seroprevalence of AQP4-Ab/NMO-IgG in NMO/NMOSD is generally higher than that in MS ( $p < 0.05$ ).

Pe-072-1

**Impact of cerebellar atrophy on long-term outcome in anti-NMDAR encephalitis**

Department of Neurology, Kitasao University School of Medicine  
 ○Takahiro Iizuka, Hidehiro Someko, Daisuke Ishima, Juntaro Kaneko, Eiji Kitamura, Ray Masuda, Kazutoshi Nishiyama

**OBJECTIVE:** To report the impact of late cerebellar atrophy on long-term outcome in anti-NMDA receptor (NMDAR) encephalitis.

**METHODS:** We reviewed 14 patients (9 females and 5 males, median age 23 years) with anti-NMDAR encephalitis admitted to our hospital during 1999 to 2014. Chronological MRI changes were evaluated.

**RESULTS:** The initial MRI was unremarkable in 8 patients but transient FLAIR hyperintensities were seen in the other 6. Follow-up MRI showed diffuse brain atrophy in 5 patients (36%) with severe neurologic deficits, including prolonged unresponsive state, intractable dyskinesias, multiple seizures, recurrent infections, and hypoventilation requiring ventilation support (ranging 3 to 10 months). Cerebellar atrophy developed in 2 patients (14%) along with diffuse brain atrophy. These 2 patients were treated with intravenous corticosteroids, immunoglobulins or plasma exchange during acute stage but did not receive intravenous cyclophosphamide. In 5 patients, ovarian teratoma was found and removed. In 12 patients, including 3 patients with diffuse brain atrophy, the long-term outcome was good (mRS 0-2). However, the two patients with cerebellar atrophy had marked disability (mRS 5) at the last follow-up (3-4 years after disease onset). While diffuse brain atrophy was reversible, cerebellar atrophy was irreversible.

**CONCLUSIONS:** In anti-NMDAR encephalitis, diffuse brain atrophy can be reversible; thus the presence of brain atrophy does not imply irreversible brain damage. However, cerebellar atrophy is not reversible and may serve as a poor prognostic marker.

Pe-072-2

**MRI and Retinal Abnormalities in Isolated Optic Neuritis with anti-MOG antibody**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, <sup>2</sup> Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine, <sup>3</sup> Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University School of Medicine

○Tetsuya Akaishi<sup>1</sup>, Douglas Kazutoshi Sato<sup>1</sup>, Ichiro Nakashima<sup>1</sup>, Takayuki Takeshita<sup>2</sup>, Toshiyuki Takahashi<sup>1</sup>, Hiroshi Doi<sup>2</sup>, Kazuhiro Kurosawa<sup>1</sup>, Kimihiko Kaneko<sup>3</sup>, Hiroshi Kuroda<sup>3</sup>, Shuhei Nishiyama<sup>1</sup>, Tatsuro Misu<sup>1</sup>, Toru Nakazawa<sup>2</sup>, Kazuo Fujihara<sup>3</sup>, Masashi Aoki<sup>1</sup>

(Objective)

To evaluate MRI and retinal abnormalities in isolated optic neuritis (ION) with serum anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies (Ab).

(Methods)

Consecutive 21 anti-aquaporin-4 (AQP4) seronegative patients with idiopathic ION were collected and blindly studied for serum anti-MOG-Ab using a cell-based assay (CBA) and commercial ELISA. Total of 28 affected eyes from these 21 patients were compared with 9 affected eyes from 8 anti-AQP4-Ab(+) ION patients. Orbital MRI and optical coherence tomography (OCT) findings were compared between anti-MOG(+) and anti-AQP4(+), and seronegative ION.

(Results)

Thirteen patients out of the 21 anti-AQP4-Ab(+) patients were positive for serum anti-MOG-Ab based on the CBA. None of the non-ION cases was positive for anti-MOG-Ab based on the CBA, but ELISA failed to distinguish non-ION from ION. In MRI, compared with anti-MOG(+) ON eyes, anti-MOG(+) ON eyes showed more frequent contrast enhancement, severer optic nerve swelling and more extensive lesions reaching near to the optic chiasm. In OCT, ganglion cell-inner plexiform layer (GCIPL) and circum-papillary retinal nerve fiber layer (cpRNFL) were more preserved in anti-MOG(+) ON than in others after treatment. All anti-MOG(+) ION patients exhibited good recovery of visual acuity after steroid treatment, but some untreated patients with final GCIPL below  $30 \mu m$  showed delayed or no recovery.

(Conclusions)

Anti-MOG(+) ON is characterized by severe inflammation of the optic nerve with extensive lesions on MRI, but shows good steroid-response and less retinal neuronal loss.

Pe-072-3

**Proliferation and activation status of T cells in the inflammatory CNS diseases**

<sup>1</sup> Department of Neuroimmunology, Center for Brain Research, Medical University of Vienna, <sup>2</sup> Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

○Etsuji Saji<sup>1,2</sup>, Joana Machado Dos Santos<sup>1</sup>, Jan Bauer<sup>1</sup>, Hans Lassmann<sup>1</sup>

**Purpose:** Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune inflammatory CNS disease. Experimental autoimmune encephalomyelitis can be induced by adoptive transfer of autoreactive CD4+ T cells, whereas the MS demyelinating lesions predominantly exist of parenchymal CD8+ T cells. However, little is known regarding the proliferation and activation state of these infiltrating T cells in the parenchymal lesions of MS in comparison with other inflammatory CNS diseases caused by autoimmune and viral infection.

**Methods:** We analyzed lesional areas in 25 MS, 1 neuromyelitis optica (NMO), 1 acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), 7 Rasmussen's encephalitis (RE), 6 herpes simplex virus encephalitis (HSVE), 6 Cytomegalovirus encephalitis, 8 progressive multifocal leukoencephalopathy, 5 young and 5 aged controls. We examined the expression of OX40 for the activation, the expression of Ki67, proliferation cell nuclear antigen (PCNA) and minichromosome maintenance protein 2 (MCM2) for the proliferation markers.

**Results:** We found the highest number of OX40+ cells in NMO. In virus encephalitis cases OX40+ cells were most frequent in HSVE although less than NMO. Only few OX40+ cells were present in MS. Viral encephalitis cases and RE revealed a higher percentage of MCM2+ and PCNA+ proliferating CD3+ T cells than MS. Finally, in MS cases, the frequency of PCNA+CD8+ T cells was higher in active lesions than in inactive lesions.

**Conclusions:** These findings suggest that activated and proliferating T cells are more abundant in acute diseases such as viral encephalitis than in chronic lesions of MS.

Pe-072-4

**Acute dystonic reaction associated with general anesthesia following thymectomy**

<sup>1</sup>Buddhachinaraj Hospital, <sup>2</sup>Siriraj Hospital, <sup>3</sup>Bangkok Hospital  
 ○Jiraporn Jitprapaikulsan<sup>1</sup>, Siwarit Rumsamechan<sup>1</sup>, Prachaya Srivanitchapoom<sup>2</sup>, Apichart Pisarnpong<sup>3</sup>

**Purpose:** To describe a case of acute dystonic reaction following thymectomy under general anesthesia.

**Methods:** A 36-year old woman was recently diagnosed myasthenia gravis concomitant with thymoma. She was admitted due to myasthenic crisis. Immunoglobulin was infused intravenously. Subsequently, prednisolone and pyridostigmine were administered orally. After improvement, she was underwent thymectomy under general anesthesia including nitrous oxide, sevoflurane, thiopental, fentanyl and atracurium. No any surgical complications were reported. Immediately after awakening, she developed symptoms of oculogyric crisis, tongue protrusion, facial grimacing and cervical dystonia lasting for an hour. Laboratory tests including blood sugar, complete blood count, creatinine, electrolyte were performed to exclude other cause.

**Results:** In this patient, acute segmental dystonia due to anesthetic agents was highly suspicious diagnosis. Diazepam 10 mg was administered intravenously. Her abnormal movements rapidly improved and disappeared within half an hour and her symptoms have never recurred since then. The agents that might potentially cause acute dystonic reaction in this patient were nitrous oxide, sevoflurane and fentanyl. The pathophysiology of acute dystonic reaction due to anesthetic agents might be associated with imbalance between dopaminergic and cholinergic systems.

**Conclusions:** Acute dystonic reaction following surgery is an emergency condition that might be caused by anesthetic agents. This patient was successfully treated by diazepam

Pe-073-1

**Schwann cells affect neuropathy in transthyretin amyloidosis**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kawasaki Medical School, <sup>2</sup>Metropolitan Institute of Medical Science, <sup>3</sup>Institute of Resource Development and Analysis, Kumamoto University  
 ○Tatsufumi Murakami<sup>1</sup>, Kazunori Sango<sup>2</sup>, Kazuhiko Watabe<sup>2</sup>, Naoko Niimi<sup>2</sup>, Shizuka Takaku<sup>2</sup>, Zhenghua Li<sup>3</sup>, Ken-ichi Yamamura<sup>3</sup>, Yoshihide Sunada<sup>1</sup>

**Objective:** Familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) is one of the transthyretin (TTR) amyloidoses characterized by extracellular amyloid deposits and peripheral nerve involvement. Recently, we found significant expression of the *TTR* gene in Schwann cells of the peripheral nervous system. We hypothesized that local expression of variant *TTR* in Schwann cells may contribute to neuropathy in FAP.

**Methods:** Schwann cells derived from the dorsal root ganglia (DRG) of transgenic mice expressing variant human *TTR* in a mouse null background were cultured long term to obtain spontaneously immortalized cell lines. We examined the effect of the conditioned medium derived from one of the cell lines on neurite outgrowth from DRG sensory neurons. TTR deposition in the DRG of aged transgenic mice ( $n = 3$ ) was investigated by immunohistochemistry.

**Results:** We established an immortalized Schwann cell line, TgSI, derived from the transgenic mice. TgSI cells synthesized variant TTR and secreted it into the medium. Conditioned medium derived from TgSI cells inhibited neurite outgrowth from DRG sensory neurons. Immunohistochemistry of DRG in aged transgenic mice revealed TTR aggregates in the cytoplasm of Schwann cells and satellite cells.

**Interpretation:** The expression of variant TTR in DRG Schwann cells may exert a toxic effect on sensory neurons, leading to sensory neuropathy. Breakdown of the protein quality control system in Schwann cells with age might trigger TTR deposition in the DRG.

Pe-073-2

**Modeling for hereditary neuropathy using patient-induced pluripotent stem cells**

<sup>1</sup>Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), <sup>2</sup>Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, <sup>3</sup>North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine, <sup>4</sup>JST CREST  
 ○Fukuko Morji<sup>1,2</sup>, Ryo Ohara<sup>1,2</sup>, Mitsuaki Shibata<sup>1</sup>, Kazuya Sekiguchi<sup>1</sup>, Makoto Ikeya<sup>1</sup>, Junya Toguchida<sup>1</sup>, Toshiaki Mizuno<sup>2</sup>, Masanori Nakagawa<sup>3</sup>, Haruhisa Inoue<sup>1,4</sup>

<Purpose> Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is young-onset, slowly progressive hereditary peripheral neuropathy. The prevalence of CMT in Japan is 10/100,000, with about 80% of them are demyelinating type characterized by primary Schwann cell disturbance. Because there is no effective treatment to prevent disease progression, new therapies are urgently required. Here we generated induced pluripotent stem cells (iPSCs) from a patient with demyelinating-type CMT to analyze Schwann cells responding to demyelination.  
 <Method> We generated and characterized patient iPSCs from peripheral blood mononuclear cells by episomal vectors. Then we differentiated the iPSCs to Schwann cells via neural crest (NC) cells, and analyzed the expression of characteristic markers of these cells.

<Result> Immunofluorescence staining of the iPSCs showed expression of undifferentiated stem cell markers such as *Oct3/4* and *Nanog*. Differentiated NC and Schwann cells expressed specific markers.

<Conclusion> We generated CMT patient iPSCs. These iPSCs could be differentiated into Schwann cells responding to demyelination.

Pe-073-3

**Cilostazol suppresses experimental autoimmune neuritis in Lewis rats**

Department of Neurology, Toho University Ohashi Medical Centre  
 ○Wataru Hagiwara, Masashi Inoue, Shingo Kon'no, Toshiaki Fujioka

**Objective:** To elucidate the effect of phosphodiesterase-3 inhibitor cilostazol (CLZ) on experimental autoimmune neuritis (EAN). **Methods:** Female Lewis rats ( $n=23$ ) were immunized with synthetic peptides from bovine peripheral nerve P2 protein. After immunization, CLZ (30mg/kg or 10mg/kg) or vehicle was given by gastric tube daily. Additionally, at 11 days post-immunization (dpi), half of vehicle-treated rats were randomly selected to receive CLZ 30mg/kg thereafter. At 14 and 21 dpi, cauda equina (CE) were removed. Formalin-fixed CE were stained for CD56 or S-100 expression. Semi-quantitative real time PCR for comparing interferon gamma (IFN), IL-10 or IL-17 messages in CE were performed by iScript One-Step RT-PCR kit for SYBR Green (BioRad) after total RNA extraction using RNeasy mini kit (Qiagen). **Results:** At 11 dpi, all rats developed weakness of tail followed by ascending flaccid paralysis. Vehicle-treated rats peaked at 17 dpi followed by gradual recovery. CLZ 30mg/kg group showed significantly less severity at 13, 14, 15, 18, 20 dpi. CLZ 10mg/kg group showed tendency of amelioration. Rats received CLZ after disease onset showed significantly less severity at 14 dpi compared to vehicle group. At 14 dpi, perivascular infiltration of CD56+ cells with reciprocal loss of S-100 was suppressed in CLZ groups. CLZ 30mg/kg group showed strong suppression of IFN and IL17 expression at 14 dpi, moderately suppressed IL-10 expression. **Conclusion:** CLZ can ameliorate EAN via Th1 and Th17 suppression without Th2 activation even if treatment starts after disease onset.

Pe-073-4

**Histone deacetylase inhibitor attenuates neurotoxicity of clioquinol**

Department of Neurology, Fujita Health University  
 ○Takao Fukui, Seiko Hirota, Tomomasa Ishikawa, Sayuri Shima, Akihiro Ueda, Shinji Ito, Kunihiko Asakura, Tatsuro Mutoh

**【Objective】** Clioquinol is considered to be a causative agent of subacute myelo-optic neuropathy (SMON), although the pathogenesis of SMON is yet to be elucidated. We have previously shown that clioquinol inhibits nerve growth factor (NGF)-induced Trk autophosphorylation in PC12 cells transformed with human Trk complimentary DNA. To explore the further mechanism of neuronal damage by clioquinol, we evaluated acetylation status of histones and the effect of histone deacetylase (HDAC) inhibitor in PC12 cells. **【Methods】** NGF-stimulated PC12 cells were cultured with 1  $\mu$ M of clioquinol and total proteins were extracted. NGF-stimulated PC12 cells were also cultured with 0.1  $\mu$ M of HDAC inhibitor, Trichostatin A prior to the addition of clioquinol. Acetylated histone was detected by Western blotting. We evaluated the effect of HDAC inhibitor for neuronal cell death by clioquinol using Trypan Blue assay. Furthermore, we evaluated the effect of HDAC inhibitor for NGF-induced Trk autophosphorylation. **【Results】** Clioquinol reduced acetylated histones and HDAC inhibitor upregulated acetylated histones and prevented the neuronal cell damage caused by clioquinol. HDAC inhibitor treatment restored the inhibition of NGF-induced Trk autophosphorylation by clioquinol. **【Conclusions】** Clioquinol induced neuronal cell death via deacetylation of histones and HDAC inhibitors relieve the neurotoxicity of clioquinol. Acetylated histone might be closely related to Trk-mediated signal transduction system.

Pe-074-1

**Intravenous Immunoglobulin for Postpolio Syndrome: Systematic Review/Metaanalysis**

Department of Neurology, Taipei Medical University - Shuang Ho Hospital  
 ○Yi-chun Kuan, Yao-hsieng Huang

**Purpose:** Immunomodulatory management, such as intravenous immunoglobulin (IVIg) administration, may be beneficial for postpolio syndrome (PPS) based on the probable underlying process of chronic inflammation.

**Method:** We performed a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials (RCTs) and prospective studies that evaluated the efficacy of IVIg in managing PPS. Electronic databases were searched for articles on PPS published before September 2014.

**Results:** We identified 3 RCTs involving 241 patients and 5 prospective studies involving 267 patients. The overall data on pain severity and fatigue scores were subjected to meta-analysis, which revealed no significant differences between the IVIg and the placebo groups (weighted mean difference [WMD] = -1.02, 95% confidence interval [CI] = -2.51 to 0.47; WMD = 0.28, 95% CI -0.56 to 1.12, separately). Regarding the quality of life, the RCTs yielded controversial outcomes, with improvement in certain domains of the Short Form 36. Only one RCT reported remarkable changes in muscle strength and physical performance. **Conclusion:** The present review indicated that IVIg is unlikely to produce significant improvements in pain, fatigue, or muscle strength. Thus, routinely administering IVIg to patients with PPS is not recommended, except in patients aged younger than 65 years, those with paresis of the lower limbs, and higher pain intensity.

Pe-074-2

**Brachial plexus involvement in cervical radiculopathy**

<sup>1</sup>National Hospital Organization Okinawa Hospital, Department of Neurology, <sup>2</sup>Minei Daiichi Hospital, Department of Radiology  
 ○Takeshi Yoshida<sup>1</sup>, Masahito Suehara<sup>1</sup>, Takeshi Sueyoshi<sup>2</sup>, Natsumi Fujisaki<sup>1</sup>, Ryo Nakachi<sup>1</sup>, Shugo Suwazono<sup>1</sup>

**Introduction:** There has been no report to describe 3 tesla magnetic resonance neurography (3T MRN) findings of cervical radiculopathy (CR) in a large case series. In 2014, we described brachial plexus involvement on 3T MRN in patients with CR, although its pathophysiological significance largely remained unknown. In this study, we conducted prospective study to elucidate pathophysiological mechanisms of brachial plexus involvement in CR. **Methods:** From 2013 to 2014, 12 patients came to our institution for the evaluation of suspected CR. We prospectively underwent extensive investigations including detailed clinical examination, 3T MRN, and various electrophysiological tests. We also assessed response to corticosteroid therapy. **Results:** The mean age was 60 years. 9 of 12 patients were men. 11 of 12 patients were classified as having CR. Distribution of nerve root signal abnormality on 3T MRN correlated with those of clinical and electrophysiological evaluation. MRN abnormalities extended into the distal part of the brachial plexus in 9 patients. Electrophysiological study also revealed evidence of brachial plexus involvement in 9 patients. Only one patient had typical antecedent events of neuralgic amyotrophy (NA). **Conclusion:** In our case series, we identified the presence of radiological and electrophysiological evidence of brachial plexus involvement in patient with CR. From clinical data and its correlation to 3T MRN finding, we suggest a new concept of cervical radiculopathy-brachial plexopathy (CR-BP), which originates from the pathomechanism distinct from those of NA.

Pe-074-3

**Stress precedes Bell's palsy: A retrospective study in Penang, Malaysia**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Penang General Hospital, Penang, Malaysia, <sup>2</sup>Department of Medicine, Penang Medical College, Penang, Malaysia  
 ○Gaik Bee Eow<sup>1</sup>, Kenny Tan<sup>1</sup>, Han Bing Chow<sup>1</sup>, Jyh Yung Hor<sup>1</sup>, Chun Fai Cheah<sup>1</sup>, Ruban Kanessalingam<sup>1</sup>, Yuen Kang Chia<sup>1</sup>, Samuel P E Easaw<sup>2</sup>

**Purpose:** Bell's palsy is the commonest cause of facial paralysis worldwide. The exact cause remains unknown. It may be due to facial nerve inflammation. Viral infection and stress are among the commonly postulated triggers. We studied the demographics of patients with Bell's palsy in a tertiary hospital in Penang, Malaysia, and analyzed whether the patients had a history of stress or emotional trauma prior to the onset of Bell's palsy.

**Methods:** Retrospective analysis of patients with Bell's palsy and healthy controls were included. Interviewer administered questionnaires based on the validated Perceived Stress Scale were used to assess patients' stress level prior to the onset of Bell's palsy. Higher Perceived Stress Scale score suggests a higher stress level.

**Results:** A total of 20 Bell's palsy patients and 21 healthy controls were included. There were 55% males and 45% females. The racial distribution was Malay 45%, Chinese 50% and Indian 5%. The age of patients ranged from 16 - 82 years with a majority (70%) within the age group of 31 to 60 years. 60% of the cohort had right Bell's palsy, while 40% had left Bell's palsy. The Perceived Stress Scale of patients with Bell's palsy have a higher mean score (18.2), compared to the control group (13.1), which is statistically significant,  $p=0.035$ .

**Conclusions:** Our study suggests that the manifestation of Bell's palsy is associated with higher stress level prior to the onset of illness. Awareness of the root disease as well as cognitive behavioral therapy is useful as adjunct therapy to steroid to hasten the recovery.

Pe-074-4

**Acute Polyradiculopathy in a Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Patient**

Department of Neurosciences, University of the Philippines - Philippine General Hospital  
 ○Joshua Emmanuel E. Abejero, Jhaphet C. Agunias, Veeda Michelle M. Anlacan

**Purpose:** Neurologic complications of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) is not common. It has become a challenge to determine its etiology since the clinical manifestations are similar, and a wide differential diagnosis should be considered  
**Method:** Case Report

**Result/Conclusion:** We report a male patient diagnosed with Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma who acutely presented with multiple cranioopathies, proximal extremity weakness, and areflexia. Further work-up including cranial MRI with contrast, electrodiagnostic test, and cerebrospinal fluid analysis points to a diagnosis of leptomeningeal carcinomatosis with acute polyradiculopathy. This case discusses the different etiologies in a NHL patient presenting with acute polyradiculopathy. This includes infiltration of tumor, toxic effects of chemotherapeutic drugs, paraneoplastic syndromes and in rare cases Guillain-Barre syndrome. It is important to differentiate each other since the management and treatment will differ.

Pe-075-1

**Correlation between MRI and clinical course in hypoglycemic encephalopathy**

Department of Neurology, Jichi Medical University, Saitama Medical Center  
 ○Shota Shibata, Hidenori Sanayama, Sayaka Ono, Yoshio Sakiyama

**Aim:** Hypoglycemic encephalopathy (HE) is a metabolic disorder caused by lack of glucose availability, presenting various symptoms, such as coma, seizure, and cognitive dysfunction. It is known that cortical hyperintense signals in DWI are useful to detect HE lesions, although their chronological changes and relation to clinical features are not fully understood. **Methods:** We retrospectively analyzed 6 consecutive HE cases from 2,136 consultations in our hospital's neurology department from January 2010 to December 2014.

**Result:** All 6 patients had severe disturbance of consciousness and had a brain MRI within a day of admission. Three of them had a second MRI scan later on. The mean follow-up period was 21.8 days. One patient was dead, and 5 showed no recovery. The MRI at admission showed extensive white matter lesions (EWML) in 4 patients, while the other 2 had mild white matter lesions (MWML). Patients with EWML had a relatively acute clinical course of onset, and 2 of them showed cortical migration of the lesions in the follow-up MRI. Patients with MWML were assumed to have had chronic hypoglycemic states, and 1 with a follow-up MRI showed no remarkable change. **Conclusion:** It was suggested that white matter lesions in HE might be related to clinical courses. The relationships among MRI findings, clinical features, and prognosis need more investigations.

Pe-075-2

**Combined encephalopathies in a malnourish patient with pyogenic liver abscess**

Buddhachinaraj Hospital  
 ○Jiraporn Jitrapaikulsan, Siwarit Rumsmechan

**Purpose:** To describe a case of two rare clinical syndromes of Wernicke and metronidazole encephalopathies in a patient with pyogenic liver abscess

**Methods:** A 69-years old woman presented with clumsiness of both arms for 2 weeks. Three months ago, she had pyogenic liver abscess and was completely cured with 8 weeks of ceftriaxone and metronidazole. During the treatment period, she was able to eat only clear liquid diet and became cachexia and bed ridden in 2 months. She had paraparesis during prior admission. She developed clumsiness of both arms and her consciousness was deteriorated within 2 weeks. Examination revealed drowsiness, disorientation, horizontal nystagmus, cerebellar speech and dysmetria. Motor power examination was grade IV (MRC) both upper extremities and grade II both lower extremities.

**Results:** Wernicke encephalopathy was diagnosed and high dose thiamine was given intravenously. Cranial MRI showed hyperintense lesions in T2 weighted image at both mammillary bodies, splenium, diffuse subcortical white matters. Metronidazole encephalopathy was also diagnosed because of the lesion at right dentate nucleus. She regained her consciousness after first week of treatment while nystagmus was disappeared in 10 days. Her muscle power recovered grade IV plus all extremities after 3 months. MRI brain showed markedly disappeared of abnormal hyperintense signals.

**Conclusions:** Wernicke and metronidazole encephalopathies can occur in one patient in the setting of liver abscess with malnutrition. Treatment improved radiologic finding and neurological deficit.

Pe-075-3

**The role of lysosomal Zinc transporter on Ethambutol-induced optic neuropathy**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, <sup>2</sup>Laboratory of Proteomics and Biomolecular Science, Research Support Center, Juntendo University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Cell Biology and Neuroscience, Juntendo University School of Medicine, <sup>4</sup>Laboratory of Biosignals and Response, Division of Integrated Life Science, Graduate School of Biostudies, Kyoto University, <sup>5</sup>Department of Research and Therapeutics for Movement Disorders, Juntendo University School of Medicine

○Daisuke Yamada<sup>1</sup>, Shinji Saiki<sup>1</sup>, Norihiko Furuya<sup>1,5</sup>, Kei-ichi Ishikawa<sup>1</sup>, Yoko Imamichi<sup>1</sup>, Taiho Kambe<sup>1</sup>, Tsutomu Fujimura<sup>2</sup>, Takashi Ueno<sup>2</sup>, Masato Koike<sup>3</sup>, Nobutaka Hattori<sup>1,5</sup>

Ethambutol (EB) is one of the most common medicines for tuberculosis (TB), which is serious infectious disease with highest disease-frequency in the world. Clinically, TB patients treated with oral administration of EB have occasionally serious side effects including optic neuritis and liver dysfunction; however, it is currently unknown how EB induces such devastating side effects. Herein, we show that EB increases large swollen lysosome-like vacuoles, positive to LAMP1, LAMP2, or LysoTracker. EB treatment significantly elevated lysosomal pH and induced marked zinc accumulation in the large swollen lysosomes. Also, the number of autophagosomes and p62 levels were elevated by EB in various cell lines. In addition, there is no additive effect of lysosomal inhibitors to EB treatment. Surprisingly, overexpression of ZnT2, a zinc-proton antiporter localized in the lysosomes, alone blocked autophagic flux and enhanced EB effects such as the enlargement of lysosomes and accumulation of the zinc in lysosomes. Likewise, overexpression of dominant negative form of ZnT2 (G87R) suppressed the effects of EB. Taken together, EB treatment inhibited lysosomal acidification by the excess exchange of  $Zn^{2+}/H^{+}$  via ZnT2 for the heavy metal detoxification, resulting in the blockage of autophagosome-lysosome fusion. These results have revealed that a novel lysosomal pH regulation system controlled by ZnT2, independent of vacuolar ATPase has critical role on autophagy regulation. Serious EB side effects on the optic nerve as well as liver may be associated with ZnT2 function.

Pe-075-4

**B12 deficiency presenting with non-specific pain and other sensory symptoms**

Baby Memorial Hospital  
 ○Ummer Karadan, Mohan Noone

**PURPOSE**

Vitamin B12 is essential for neurological function and CNS integrity. The deficiency of Vit.B12 may present initially with non-specific sensory symptoms or a chronic pain syndrome and we sought to identify the prevalence of B12 deficiency in such patients.

**METHODS:**

Patients attending the Neurology outpatient clinic, as well as inpatients, with ill-defined chronic pain, and other non-specific sensory symptoms - not conforming to any nerve territory or typical pattern, underwent serum Vit. B12 estimation.

**RESULTS**

There were 70 patients, 19 males and 51 females. Age ranged from 10 to 91 Yrs. Minimum value of Vit.B 12 recorded was 19pg/ml. 11 patients had value < 100pg/ml. 21 patients (34%) has absolute deficiency < 200pg/ml and 66% had relative deficiency - 200 to 500pg/ml. Most of these patients had sensory symptoms of limbs (76%), and vague body pain (82%), often reported in a unilateral distribution (63%). Premature greying (92%) and mild pallor (44%) were common. Dietary history showed vegetarian diet (12%) or conversion to strict vegetarianism including milk due to Ayurvedic treatment (22%) or frequent usage of proton pump inhibitors (48%). Advice from consultants to avoid fatty food also led to abstinence from non-vegetarian diet.

**CONCLUSION**

There is a high prevalence of Vit B12 deficiency in patients presenting with ill-defined chronic pain and other non-specific sensory symptoms. Vit B12 is a correctable nutritional deficiency and such may be the initial manifestation. This has to be treated to prevent progression to neuropathy, myelopathy and dementia.

Pe-075-5

**Osmotic Demyelination Syndrome in Normonatremic Patient with Interferon therapy**

Neurology Department, Siriraj Hospital, Mahidol University  
 ○Pimwalai Chulapimphan, Chanjira Satukijchai, Sasitorn Siritho,  
 Naraporn Prayoonwivat

**Purpose:** To demonstrate atypical manifestation of osmotic demyelination syndrome.

**Method:** An observation study of a case.

**Background:** The osmotic demyelination syndrome(ODS) has been a recognized complication of the rapid correction of hyponatremia. ODS occurring in normonatremic patients is very rare. Other medical conditions which are associated with the development of ODS independently of the changes in serum sodium have not been frequently reported. This is the second case of ODS possibly happened with the association with the treatment with Interferon-alpha (IFN-α).

**Result:** We reported a case of a fifty-one year-old man who had been recently diagnosed with hepatitis C infection and received the treatment with IFN-α. He developed an episode of gradual onset of dysarthria, dysphagia, pseudobulbar palsy and quadriplegia after the use of IFN-α for 2 months. His blood chemistries including serum sodium were unremarkable except non-ketotic hyperglycemia with plasma glucose of 479 mg/dl, therefore he was initially diagnosed with Diabetes Mellitus. However MRI of the brain illustrated the T2 hyperintensity lesion typically for osmotic demyelination syndrome in the central pontine to medulla, and other causes had been excluded. Although without treatment, his symptoms were gradually improved.

**Conclusion:** We reported an unusual case of ODS occurred in normonatremic patient after the use of IFN-α treatment.

Pe-076-1

**The Practice of Filipino Neurologists in the Preoperative Evaluation of Patients**

St. Luke's Medical Center, Quezon City, Philippines  
 ○Lovelyn T. Matienzo, Jacqueline C. Dominguez

**INTRODUCTION:** The preoperative evaluation of patients with neurologic disorder who will undergo surgical intervention always poses a challenge to clinicians because surgical risks co-exist either by exacerbation of the present or by developing a new neurologic condition. In our country, there is no guideline that is specific for neurologic patients undergoing surgery to assess neurologic risks and optimize issues before a surgery.

**PURPOSE:** To document the practice of neurologists in the preoperative assessment of patients who will undergo non cardiac surgery.

**SAMPLE and METHOD:** It is a five-year retrospective review of charts of 211 neurologic patients who underwent non-cardiac surgery. Baseline characteristics of patients were determined.

**RESULT:** Age range of patients is from 21 to 91 years. Most common neurologic disorder is cerebrovascular disease. Intracranial surgery is the most common surgery under general anesthesia. Increased seizure and healthcare associated pneumonia are the most numbered complications. Neurologists provided their clearance by writing the statement "no objection to contemplated procedure" in 89.1%; 5.7% used the Philippine Neurological Association guideline in Post Stroke pre evaluation and 5.2% stratified the patients to low, intermediate or high risk.

**CONCLUSION:** The magnitude of neurologic injury after a surgery aroused the curiosity of the researchers. Results of the study will benefit those who typically do preoperative evaluation because it will give a glimpse of practice this time among neurologists and in a Philippines hospital setting.

Pe-076-2

**Correlation of comorbid neurological pathology with anti-social behavior**

Yakut Scientific Centre of Complex Medical Problems  
 ○Nyurguyana P. Matveeva, Nadezhda V. Hoyutanova

**Purpose.** The analysis of the correlation of comorbid neurological pathology of patients with alcoholism with anti-social behavior

**Materials and Methods:** The patients with alcoholism were divided into two groups: the first group consisted of Yakut nationality patients, 70 prs (26.77 ± 1.14 years), the second group - patients of Slavic origin, who came from outside the Yakutia, 60 prs. (33.75 ± 8.57 years). The main instrument of the study is the Map of the standardized description of the subject of research. The study was conducted in accordance with the ethical principles of human research according.

**Results:** In the group of the indigenous neurological pathology was observed in 43 individuals (61.43%). Antisocial behavior when intoxicated was found in 18 prs. (25.7%). In this group there was a significant correlation between the antisocial behavior in state of drunkenness and the pathology of the nervous system,  $p < 0.01$ . In the group of migrants neurological pathology was revealed in 35 patients-58.33%. Antisocial behavior in alcoholic intoxication was found in 12 prs. (20%). **Conclusions:** comorbid neurological pathology occurs with equal frequency in both groups of addicted patients. Unlike indigenous patients in the group of Slavs further cerebral cerebrovascular syndrome and atherosclerotic lesions of the brain were diagnosed, high frequency of brain contusion in 4.5% increases the presence of convulsions. In the group of Yakuts a significant correlation of antisocial behavior when intoxicated with a pathology of the nervous system was installed,  $p < 0.01$ .

Pe-076-3

**Delays in Neurological Drug Development in Japan**

Department of Medical Informatics, Kagawa University Hospital  
 ○Masayuki Ikeda

**【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】** 2014年11月末現在、日米いずれかで承認されている神経疾患標準の新規治療薬49品目について、医薬品医療機器総合機構及びFDAのサイト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】** 49品目のうち9品目は日本で承認、米国で承認済みであり (絶対的DL)、内訳は、てんかん3、多発性硬化症5、パーキンソン病1だった。日本で承認されている40品目のうち、eletriptanと米国で承認のedoxabanを除く38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87ヶ月、日本での審査期間中央値は15ヶ月だった。2010年1月以前に申請された品目の審査期間中央値は23ヶ月だったのに対し、それ以降に申請された品目では11ヶ月と半分以下に短縮していた。40品目中承認申請で海外臨床試験データを利用した30品目の相対的DL (平均値72ヶ月) は、海外データを利用しなかった10品目 (同128ヶ月) よりも有意に短かった。40品目中14品目で最高用量が日米間で異なっていたが、最高用量の相違の有無では、審査期間・相対的DLともに有意差はなかった。

**【結論】** 相対的DLは審査期間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ったと考えられる。しかし近年国際共同治療の普遍化とともに、かつての開発着手の遅れも解消し、審査期間の短縮と相まって、多発性硬化症以外の神経疾患ではDLが確実に解消しつつある。今後はDL解消に留まらず、世界をリードする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。

Pe-076-4

**Clinical features of methotrexate myelopathy; report of two cases**

Department of Neurology, Tenri Hospital  
 ○Atsushi Shima, Ikko Wada, Koji Furukawa, Kanta Tanaka,  
 Daisuke Kambe, Akiyo Shinde, Takashi Kageyama,  
 Toshihiko Suenaga

**【目的】** Methotrexate (MTX) 髄腔内投与後に後索中心の脊髄症を来すことが稀ながら知られている。MTX脊髄症の臨床的特徴を明らかにする。 **【方法】** 2013年1月及び2014年1月に経験したMTXを用いた治療後に生じた脊髄症2症例を後方視的に検討する。 **【結果】** 症例1は50歳台男性。腹部腫瘍生検でT-lymphoblastic lymphoma(T-LBL)と診断。MTX及びNelarabineでの治療を施行した後2週間で両下肢の筋力低下及び体幹失調を認めTh10以下の感覚低下及び深部覚の低下を認めた。髄液検査では蛋白、ミエリン塩基性蛋白(MBP)の上昇を認めたが再発所見を認めなかった。胸髄MRIでTh5以下の後索にT2延長域を認めた。頸髄にも病変の進展を認めた。S-adenosyl methionine (SAM)及びmethionine補充で筋力は改善したが再発のため6ヶ月後に死亡した。Nelarabine再投与では増悪しなかった。症例2は10歳台男性。胸水貯留からT-LBLと診断。MTX及びNelarabineでの治療を施行。顔面帯状疱疹発症し疼痛が非常に強く麻酔薬を2週間使用、覚醒後に両下肢麻痺及び失調、深部感覚の消失が明らかとなった。MTX最終使用後3週間であった。MRIでは頸髄から胸髄にわたるT2延長域が後索を中心に認められた。髄液検査にて蛋白、MBPの上昇を認めた。腫瘍細胞は認めず、帯状疱疹ウイルスPCRは陰性でMRI所見からMTX脊髄症と診断した。SAM及びmethionineでの治療を試みたが1ヶ月後に再発。脊髄症発症後2カ月で死亡した。 **【結論】** MTX脊髄症は後索の障害を来す脊髄症である。近年後索病変へのNelarabineの関与が文献的に報告されつつあるが、症例1ではNelarabine再投与にも関わらず病変の増悪がなかった。Nelarabineによる脊髄症とされる既報告ではMTX髄注を併用されておりMTX脊髄症の可能性を再検討する必要があると考えられた。また症例1ではSAMやmethionine補充で改善したが症例2では改善せず、早期の治療介入での改善可能性が考えられた。

Pe-076-5

**Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan**

The Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital & Institute of Gerontology  
 ○Shigeo Murayama, Yuko Saito

**OBJECTIVE:** We established a brain bank to store and utilize brain specimens after autopsy for neuroscience research. Our departments of neurology and neuropathology assume the primary responsibility for the recruitment, collection, diagnosis, management and utilization of the bank.

**METHOD:** The resources of the bank, which are available free of charge, are to be used for collaborative studies approved by the bank's academic committee as well as the applicants' IRB.

**RESULTS:** We have distributed our resources to major laboratories for neuroscience research all over Japan. We resume PI of the Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research (JBBNRR) in close tie with National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP). We receive the special funding from the National Center for Geriatrics and Gerontology. We help NCNP to build up the Research Resource Network for Neurology and Psychiatry, in collaboration with the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology. JBBNRR successfully finished an international clinical trial of radiological amyloid PET ligand by recruiting brain donors and now starts the histopathological study for tau imaging (PBB3) funded by National Institute of Radiological Sciences. We form diagnostic and educational network on autopsy brains, combined with residential training in neurology and pathology. The network includes the University of Tokyo, Tokushima University, Teikyo University, National Center of Global Health and Medicine and other ten institutes.

**CONCLUSION:** Our ultimate goal is to establish the Japan Brain Net.

Pe-076-6

**Brain Bank for Neurological diseases**

National center hospital of Neurology and Psychiatry  
○Yuko Saito, Miho Murata, Masuhiro Sakata

OBJECTIVE: We tried to establish a research resource network for neurology and psychiatry. METHOD: We have been establishing brain donor system in collaboration with major neuropathology laboratories, first in Parkinson's disease and next in neurodegenerative diseases. We have also been building up institutional resource network in National Hospital Organization. This year, we reformed these two systems to establish open resource for neuroscience research. We also tried to extend resource built for psychiatry and pediatric neurology. We selected our members to active institutes who could prepare and distribute resource for neuroscience research. We transferred database from national hospital network to internet. Japanese Society of Neuropathology helps us in quality assurance via each district meeting and the brain bank committee. Promotion of brain donation in psychiatry will try to start in our institute. The resource built in the field of pediatric neurology plans to start by sending questionnaires to the parents' association.

RESULTS: The trial was successfully backed up by all institutes who already built open resource system. The institutes for institutional collection is their way to fulfill our proposal. All schemes are under discussion with our IRB for approval. CONCLUSION: Our ultimate goal is to establish the Japan Brain Net for intractable neurological and psychiatric disorders in all generation. These systems are successfully established in U.S.A. and U.K. under the guidance of NIH and MRC respectively. We are responsible for this task in Japan.