

O-01-1 筋萎縮性側索硬化症の認知機能評価における血清中CCL4の有有用性

○土師正太郎、佐光 亘、村上 永尚、古川 貴大、和泉 唯信、梶 龍児
徳島大学病院 神経内科

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) において神経炎症は重要とされている。神経炎症に関わるアストロサイト、ミクログリア、T細胞は動物モデルにおいてALSの病態に関与していることが示されており、神経炎症は重要な治療標的となりうると考えられている。ケモカインは活性化ミクログリアの機能制御に重要な役割を果たしている。特にALS患者の血液中においてケモカインであるC-C motif chemokine ligand (CCL) 2・CCL 3の上昇を示唆する報告がある一方、血液中CCL2・CCL4はコントロール群と有意差がないという報告もあり、結果が一定していない。今回我々はALS患者の血清中のCCL2・CCL3・CCL4の動向を調べるため、ALS群と健常者と比較を行った。【方法】2016年7月から2017年8月までの期間に当院を受診したALS患者及び健常者から血液を採取し、Multiplex assayを用いてCCL2・CCL3・CCL4の血中濃度を測定した。【結果】ALS患者13例 (改訂El Escorial診断基準でdefinite 1例、probable 5例、possible 7例)、健常者11例を対象とした。罹患期間は10.5±15.5ヵ月で、ALS Functional Rating Scaleは37.5±7.21であった。CCL4はALS群において健常者より有意に高値であった (p= 0.049)。CCL3 (p= 0.14) はALS群において高い傾向を示した。また、ALS群においてCCL4は改訂版長谷川式簡易認知機能評価スケール (r= -0.68, p= 0.010)・Mini Mental State Examination (r= -0.70, p= 0.0080)・Frontal Assessment Battery (r= -0.60, p= 0.031) などの神経心理検査と逆相関を示した。【結論】CCL4はALS群において有意に高値であり、認知機能の低下と逆相関を認めた。CCL4はALSの認知機能のバイオマーカーとして有用である可能性がある。

O-01-3 ALSFRS-Rを用いた筋萎縮性側索硬化症患者の進行、予後予測と治験デザイン

○熱田 直樹¹、中村 亮一¹、林 直毅¹、横井 大知¹、伊藤 瑞規¹、渡辺 宏久¹、勝野 雅史¹、和泉 唯信²、森田 光哉³、谷口 彰¹、織田 雅也⁴、阿部 康二⁵、狩野 修⁶、桑原 聡⁷、青木 正志⁹、金井 数明¹⁰、服部 信孝¹⁰、梶 龍児²、祖父江 元¹、JaCALS¹
¹名古屋大学、²徳島大学、³自治医科大学、⁴三重大学、⁵ビハール花の里病院、⁶岡山大学、⁷東邦大学医療センター大森病院、⁸千葉大学、⁹東北大学、¹⁰順天堂大学

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対し、多くの治験が実施されている。ALS患者の進行、予後は多彩であり、治験で進行抑制効果を適切に検出するためには、進行や予後の予測指標を用いて登録基準を定める必要がある。ALS患者前向きコホートの解析をもとに、登録患者の生存期間や、多くの治験で評価項目として用いられる改訂ALS機能評価スケール(ALSFRS-R)の低下率を予測する指標を検討した。【方法】2006年2月～2015年8月に登録されたALS患者のうち、登録時に呼吸器装着がなく、登録後3か月と1年の時点でALSFRS-Rの評価を行った565例を解析対象とした。生存解析は死亡もしくは気管切開を伴う人工換気導入をエンドポイントとした。発症から登録までのALSFRS-R低下率 (ΔFS) および登録から3か月間ΔALSFRS-R低下率 (3M低下率) について、発症年齢、病型、性別を共変量として生存期間への影響をCox比例ハザードモデルで、登録1年後までのALSFRS-R低下率への影響はmultivariate linear regressionを用いて解析した。【結果】生存期間に対して、ΔFSもしくは3M低下率と発症年齢が独立した予後因子であり、ΔFSはハザード比 (HR) 1.74 (95%CI1.55-2.02, p=5.47×10⁻¹⁷)、3M低下率はHR1.25 (95%CI1.19-1.31, p=5.79×10⁻¹⁶)であった。登録1年後までのALSFRS-R低下率については、ΔFSもしくは3M低下率が有意な予後因子であり、ΔFSは非標準化係数0.60 (95%CI0.44-0.75, p=2.31×10⁻¹⁵)、R²=0.102、3M低下率は非標準化係数0.33 (95%CI0.29-0.37, p=5.17×10⁻¹⁶)、R²=0.328であった。【結論】生存期間の予測にはΔFSと3M低下率が共に強力な予後因子であり、生存期間を一次評価項目とする治験では予後予測にΔFSを用いはいく、必ずしも前観察期間は必要無いと考えられた。登録1年後までのALSFRS-R低下率の予測には3M低下率が優れており、ALSFRS-Rの低下率を一次評価項目とする治験には3か月程度の前観察が有用である。

O-02-1 難治性の薬物使用過多による頭痛 (MOH) に対するステロイドの効果の検討

○菊井 祥二、宮原 淳一、杉山 華子、山川健太郎、柏谷 嘉宏、竹島多賀夫
富永病院 神経内科・頭痛センター

【目的】MOH治療の原則は原因薬物の中止、薬物中止後に起こる頭痛への対処、予防薬投与の3つであるが確立された治療法はない。難治例に対して、ステロイド導入下で薬物離脱の可否、反跳頭痛および退薬症状の有無を検討する。【対象と方法】ICHD-3βでMOHと診断され頭痛外来で3ヵ月以上、原因薬物の中止の指導と複数の標準的な片頭痛予防薬を投与されても改善しない難治例19例、入院直後から原因薬物を中止し、同意を得てステロイドを3～7日間、点滴静注した。ステロイド量はA群 (ヒドロコルチゾン300mg/日、7例)、B群 (メチルプレドニゾン125mg/日、6例)、C群 (メチルプレドニゾン1000mg/日、6例、全例3日間) に分類された。薬物離脱の可否、反跳頭痛や退薬症状の有無、入院前後のNRS (Numerical Rating Scale)、入院日数、退薬後の再発の有無およびステロイドの用量によるこれらの項目の違いを後方視的に検討した。【結果】男9例、女10例で平均年齢は49.5±10.4歳、片頭痛罹患年数は20.7±10.2年であった。精神疾患の併存は68.4% (13例)、双極性障害3例、うつ病8例、パニック障害1例、解離性障害1例) でみられた。乱用薬物は市販鎮痛薬6例、非ステロイド性抗炎症薬5例、エルゴタミン1例、トリプタン15例 (重複あり) で、平均乱用期間は4.3±2.3年であった。94.7% (18例) で離脱可能で、1例は反跳頭痛で離脱できず、1例で退薬症状がみられた。離脱可能だった18例のNRSは入院時3.6±2.2から2.1±2.1まで改善し、統計学的に有意であった (t検定、p=0.048)。平均入院日数は19.9±13.8日であった。42.1% (8例) でMOHが再発した (退薬後3ヵ月で4例、6ヵ月で4例、12ヵ月で1例)、36.8% (7例) が再入院した。ステロイドの用量によって、A群において入院日数が16日と少ない傾向がみられたが、他の項目では群間に違いはなかった。【結論】難治性MOHに対するステロイド剤の導入で大部分の症例で原因薬物の離脱が可能であった。今後は対照群との比較検定が重要で最適なステロイドの用量も設定する必要があると考えられた。

O-01-2 筋萎縮性側索硬化症患者の診断後の体重減少は生命予後を予測するか？

○清水 俊夫¹、木田 耕太¹、中山 優季²、松田 千春²、原口 道子²、川田 明広¹、磯崎 英治¹
¹東京都立神経病院 脳神経内科、
²東京都医学総合研究所 難病ケア看護プロジェクト

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者における診断後の体重変化が、診断前の体重変化と同様に生命予後の予測因子となるかどうかを検討した。【対象】2010年～2015年の間に受診し、その後フォローされた孤発性ALS患者91例 (男性49例、女性42例、初診時の平均年齢66±SD9歳)。【方法】患者の発病前体重、診断時の体重、診断後3ヶ月～2年の間に測定した体重をカルテより抽出し、診断前の体格指数 (BMI) の年間減少率と、診断後の年間減少率を比較した。またエンドポイントを死亡もしくは気管切開とし、診断後のBMI減少率と生存期間との関連を検討するとともに、診断後のBMI減少率が生命予後に影響するかを検討した。なお調査打ち切り日を2017年3月31日とした。【結果】診断時BMIは20.8±3.6kg/m²、診断後BMIは19.1±3.5であり、診断前BMI年間減少率 (2.2±3.3) と診断後BMI年間減少率 (2.6±3.2) との間に有意な差はなかった。診断後BMI減少率は診断後の生存期間と有意な負の相関を示した (p<0.0001, Pearson)。Log-rank testでは、診断前BMI減少率は生命予後とは関連を示さなかったが、診断後BMI減少率は生命予後と有意な関連を示した。診断後BMI年間減少率≥2の群の診断後生存期間は中央値1.0年であり、減少率<2の群 (2.7年) よりも生命予後が不良であった (p<0.0001, log-rank test)。発症年齢、発症部位、診断時の努力肺活量と重症度スコア、診断後BMI変化率を因子とした多変量解析においてもBMI変化率は有意な関連を示した (p<0.0001, Cox比例ハザードモデル)。【結論】ALS患者において初期の体重減少のみならず診断後の体重減少も生命予後と関連しており、診断直後から栄養療法などの介入が必要である。

O-01-4 球脊髄性筋萎縮症の運動神経軸索興奮性変化

○澁谷 和幹、三澤 園子、関口 縁、網野 寛、水地 智基、鈴木 陽一、常山 篤子、桑原 聡
千葉大学病院 神経内科

【目的】球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は遺伝性の運動ニューロン疾患であり、X染色体のアンドロゲン受容体遺伝子に存在するCAGリピートの異常伸長が原因とされているが、詳細な病態については不明の点も多い。その臨床症状の特徴としては、全身性の線維束性収縮が挙げられ、運動神経終末の過剰興奮が原因と考えられている。一方、SBMAの末梢運動神経興奮性変化に関する研究は、少数例での報告しかない。SBMAの運動神経軸索興奮性変化を明らかにし、その病態への関与を明らかにするため、軸索興奮性検査を試みた。【方法】SBMA患者31名 (平均年齢58歳、平均罹病期間152ヶ月、平均CAGリピート数46、平均筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール41) を対象として、正中神経運動神経の軸索機能検査を実施し、健常男性16名 (平均年齢58歳) のデータと比較検討した。【結果】SBMA患者では、Strength-duration time constantが延長しており (p<0.05)、Threshold electrotonus脱分極閾値の閾値増大 (p<0.05)、Superexcitabilityの増大 (p<0.05) が認められた。これらの変化は、持続性Na電流の増大やfast K電流の低下を示しており、興奮性増大を示唆する所見と考えられた。またこれらのパラメータと、罹病期間、正中神経複合筋活動電位、筋萎縮性側索硬化症機能評価スケールとは有意な相関を認めなかった。一方、CAGリピート数とSuperexcitabilityは相関 (R=-0.46, p<0.05) を認めていた。【結論】SBMAの運動神経軸索では、持続性Na電流の増大やfast K電流の低下があり、これが神経興奮性増大や線維束性収縮の原因となっている可能性が示唆された。CAGリピートの異常伸長が、軸索輸送障害などを介して軸索興奮性変化をもたらしている可能性が考えられた。

O-02-2 片頭痛患者にナイトドライブレングス眼鏡を用いた検討

○辰元 宗人¹、鈴木 栄二²、星山 栄成¹、平田 幸一¹
¹獨協医科大学 神経内科、²東海光学株式会社 開発部

【目的】光に過敏な片頭痛患者は、夜間、自動車の運転中に対向車のヘッドランプや前方車のブレーキランプをまぶしく感じる。そして、それらの光が誘因となり頭痛発作が起きることがある。以前、我々が片頭痛患者に自動車用ブレーキランプを観察させた研究では、不均一発光のブレーキランプが均一発光のブレーキランプよりまぶしく感じることを明らかにした。本研究は、片頭痛患者が夜間自動車の運転中にナイトドライブレングス専用レンズを用いた眼鏡を装着することにより、対向車のヘッドランプや前方車のブレーキランプの光刺激を緩和させ、頭痛発作を誘発させないことを目的とした。【対象と方法】対象は片頭痛患者10名とした。方法は、夜間自動車の運転時、自動車ランプの光の波長域を一部カットしたナイトドライブレングス眼鏡を4週間装着してもらった。眼鏡を装着しない期間も4週間設けた。計8週間の頭痛・服薬日数、頭痛の程度、頭痛の日常生活支障度 (HIT-6)、ヘッドランプ・ブレーキランプのまぶしさ感を調査した。【結果】片頭痛患者10名の頭痛日数の平均は、眼鏡装着時7.0日と眼鏡装着なし8.7日と比べ有意に減少した。服薬日数の平均は、眼鏡装着時4.5日に対して、眼鏡装着なしは5.4日だった。頭痛の程度は、午前、午後、夜に分けて検討した。結果は、午前の眼鏡装着時は、眼鏡装着なしと比べ95.3%、午後は87.8%とあまり変化がみられなかったが、夜は60.4%と装着により頭痛の程度が軽減した。HIT-6の平均は、眼鏡装着時55.6に対して、眼鏡装着なしが58.3であった。ヘッドランプ・ブレーキランプのまぶしさ感は、眼鏡装着時が眼鏡装着なしと比べ有意に減少した。【結論】片頭痛患者に対して、夜間自動車の運転時にナイトドライブレングス眼鏡を装着し、光刺激を緩和した結果、頭痛日数、頭痛の程度、まぶしさ感を軽減させることができた。

O-02-3 FSL-FIRSTを用いた、片頭痛における頭痛頻度と皮質下構造物の容積の検討

○黒川 隆史^{1,2}、藤野 公裕²、黒岩 義之²、馬場 泰尚²、田中 章景³
¹JCHO 東京新宿メディカルセンター 神経内科、
²帝京大学医学部附属溝口病院 神経内科、
³横浜市立大学医学部神経内科学・脳卒中医学

【目的】片頭痛発作の頻度と皮質下構造物の容積の関連性を検討する。【方法】15-65歳の健康人、1CHD-3βに基づき前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、慢性片頭痛と診断し、MRIを撮影した症例が対象。全例右利き。健康人は、精神・神経疾患や慢性疼痛、片頭痛家族歴、神経学的異常所見がないことが条件。片頭痛症例は、罹病期間1年以内、薬物乱用性頭痛・大うつ病・双極性障害・統合失調症の合併例、片頭痛予防薬使用例は除外。FSL-FIRSTを用い、皮質下構造物(視床、尾状核、被殻、淡蒼球、海馬、扁桃体、側坐核)のsegmentationを施行しlabel mapを作成。3D-slicerを用いてlabel mapから各皮質下構造物の容積を算出、SIENAXを用いてvolumetric scaling factorを求め、各皮質下構造物の標準化容積を算出。片頭痛群を頭痛頻度に応じて3群(4週間あたり1-4日、Mig1-4群; 5-14日、Mig5-14群; 15-28日、Mig15-28群)に分け、健康群(Con群)と合わせて比較した。統計学的解析に、患者背景の群間比較にANOVA、 χ^2 検定、容積の群間比較にANOVAおよびBonferroniの多重比較検定を用い、 $P<0.05$ を有意とした。【結果】Con群(35人)、Mig1-4群(18人)、Mig5-14群(13人)、Mig15-28群(8人)の年齢、性別に有意な群間差はなかった。右視床(Con v.s. Mig15-28、Mig1-4 v.s. Mig15-28)、右海馬(Con v.s. Mig15-28、Mig1-4 v.s. Mig15-28)、左視床(Mig1-4 v.s. Mig15-28)、左扁桃体(Mig1-4 v.s. Mig15-14)でそれぞれ前者が有意に大きかった。その他の皮質下構造物容積に有意な群間差はなかった。【考察】重症片頭痛群は健康群および軽症片頭痛群に比較して左右視床、右海馬の容積が有意に小さかった。軽症片頭痛群は健康群より皮質下構造物の容積が大きい傾向を認めた。片頭痛の頻度に関連した容積の変化は、片頭痛へのadaptation、maladaptationの結果と考えられた。

O-03-1 抗NAE抗体陽性の橋本脳症における頭部MRI画像の検討

○松永 晶子¹、井川 正道¹、岸谷 融¹、白藤 法道¹、林 浩嗣¹、山村 修¹、濱野 忠則¹、河村 泰孝¹、木村 浩彦¹、米田 誠¹
¹福井大学医学部附属病院 神経内科、²春江病院 放射線科、
³福井大学医学部附属病院 放射線科、⁴福井県立大学 看護福祉学部

【背景】橋本脳症の頭部MRI画像は7割で異常は認めないが、頻度は低いものの白質病変や辺縁系病変をきたす例があるとこれまで報告してきた。また、橋本脳症の脳病理所見では血管炎が認められるとする報告もある。【目的】抗NAE抗体陽性の橋本脳症における頭部MRI画像の特徴を明らかにする。【方法】2005-2013年に抗NAE抗体が陽性で橋本脳症と診断し、当科で入院加療を行った14例(クロイツフェルト・ヤコブ病様型は除外)を対象とし、頭部MRI画像を後方視的に解析した。全例、治療前に撮影したMRIを対象とし、13例は経過中のMRIも評価した。男性4例、女性10例、年齢32-85歳(中央値74歳)。急性脳症型11例(うち辺縁系脳炎型2例)、小脳失調型3例。【結果】14例中1例の頭部MRI画像に明らかな異常所見を認めなかった。11例で皮質下白質にT2WI/FLAIR画像で高信号の小病変の散在を認め、通常のラクナ梗塞に比べて皮質下優位の分布が目立った。また、5例で入院時もしくは再発の際に、皮質下に拡散強調画像で高信号、ADC map低信号を呈する微小病変が出現したが、治療経過とともに消失した。3例で発症時に側頭葉周囲白質にびまん性病変をきたし、2例は経過中に新たに白質病変が出現した。2例で辺縁系に病変をきたし、1例で小脳萎縮を認めた。1例で臨床的に再発が疑われる時期に頭頂葉皮質下白質に微小出血を認め、1例で基底核に微小出血を認めた。粗大病変は認めなかった。【結論】本症の頭部MRI画像は異常を認めないことが多いことを報告してきた。しかし、皮質下白質に小病変を認める例が多く、同病変は拡散強調画像で可逆性の高信号を呈することがあり、血管炎や病勢を反映することが示唆された。また、辺縁系病変や大脳白質病変も認めた。これらの所見は非特異的であるものの、診断の契機になる可能性があり注意深い観察が必要である。

O-03-3 中枢神経原発悪性リンパ腫及び炎症性中枢神経系疾患における新規バイオマーカーの探索

○水谷 浩徳¹、中根 俊成^{2,3}、高松孝太郎²、俵 望^{2,3}、渡利 茉莉²、池田 徳典⁴、牧野 敬史²、中村 英夫⁵、米原 敏郎¹、武笠 晃丈²、安東由喜雄²

¹済生会熊本病院脳卒中センター神経内科、²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、
³熊本大学大学院生命科学研究部アジア神経難病研究・診療寄附講座、
⁴熊本大学病院臨床研究部、⁵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脳神経外科学分野

【目的】中枢神経系は従来、免疫学的特権部位とされてきた。しかし、実際には中枢神経原発悪性リンパ腫(PCNSL)やMSに代表される免疫性神経疾患を引き起こす。我々はPCNSLの約90%は病理組織学的にはDLBCLであることに着目し、PCNSLと炎症性中枢神経系疾患において、B細胞活性化マーカーであるBAFFとそのレセプターであるTACIが発症や再発の新規バイオマーカーになりうるかを明らかにすることを目的とした。【方法】対象は2012年11月から2017年5月までに入院したPCNSL 9例(初発時、再発時)、膠芽腫 5例、MS 11例(初発時、再発時)、NMO 9例(初発時、再発時)、自己免疫性脳炎 9例、無菌性髄膜炎 5例、他の神経疾患 34例とした。血清中および髄液中のBAFF、TACIをELISAにて測定した。各群におけるこれらの測定値とIgG index、BAFF index、TACI index(いずれも[髄液中X/髄液中アルブミン] / [血清中X/血清中アルブミン]で算出)について比較した。【結果】1)BAFF: PCNSL群および無菌性髄膜炎群で髄液中BAFFの有意な上昇を認めた。PCNSL群でBAFF indexの有意な上昇を認めた。多変量解析(年齢、性別、髄液細胞数)を用いた場合、PCNSL群で髄液中BAFFの有意な上昇を認めた。2)TACI: PCNSL群およびMS群で髄液中TACIの有意な上昇を認めた。PCNSL群においては血清中TACIでも有意な上昇を認めた。またPCNSL群でTACI indexの有意な上昇を認めた。【結論】髄液中BAFFとBAFF index、血清中ならびに髄液中TACIとTACI indexの上昇は腫瘍からの産生との関与が推測され、PCNSLの新規バイオマーカーとして期待される。またMS群における髄液中TACIの上昇はB細胞系の病態への関与を反映している可能性がある。

O-02-4 特発性レム睡眠行動異常症からレビー小体病への進展予測の検討

○宮本 智之¹、沼畑 恭子¹、吉澤 健太¹、乗峯 苑子¹、小川 知宏¹、横田 隆子¹、赤岩 靖久¹、尾上 祐行¹、滝口 義晃¹、宮本 雅之²
¹獨協医科大学埼玉医療センター 神経内科、
²獨協医科大学看護学部看護医科学(病態治療)

【目的】特発性レム睡眠行動異常症(IRBD)はレビー小体病(LBD:PDあるいはDLB)と共通する病態基盤を有することが近年明らかになった。しかしIRBDの症例の中で、LBDへ進展する症例を予測する因子は明確ではない。今回、いくつかの病態の中でLBDへ進展を予測しうる因子について検討する。【方法】対象は当科で診断したIRBD 54例(平均69歳)。Baseline時に、簡易認知機能評価(MMSE)、嗅覚同定検査(OE)、運動機能評価(UPDRS partⅢ)、DAT・SPECTを施行した。54例のFollow-up中にLBD進展した群 19例(PD 15例、DLB 4例)とdisease-free群 35例について、baseline時に施行した各項目について比較検討した。【結果】Baseline時におけるDAT・SPECT検査では、線条体集積の定量値(SBR)において、disease-free群のSBR 3.27 ± 0.77 に對し、LBD進展した群では 2.36 ± 0.87 と有意に高値であった。UPDRS partⅢにおいてはdisease-free群のSBR 2.6 ± 2.4 に對し、LBD進展した群では 5.4 ± 3.1 と有意に高値であった。しかし、MMSE、OEでは両群に差を認めなかった。【結論】DAT・SPECTによるドパミン機能低下の所見はIRBDからLBDに短期に進展する予測に有用であったが、認知機能や嗅覚検査に関してはさらに詳細な検討が必要である。

O-03-2 統合失調症の初期診断で経過中に橋本脳症の診断に至った4例

○小口 絢子¹、酒匂 赤人²、金井 重儀³、草西 俊³、竹内 壯介¹
¹国立国際医療研究センター戸山病院 神経内科、
²国立国際医療研究センター国府台病院 総合内科、
³国立国際医療研究センター国府台病院 精神科

【目的】橋本脳症は多彩な精神・神経症状を呈しステロイドが著効する自己免疫性脳症で、血清の抗NAE(anti-NH2 terminal of alpha-enolase)抗体の特異度は約90%、感度約50%とされる。脳波の基礎律動の徐波化や脳SPECTの血流低下が高頻度に見られ、多くの患者はステロイドが奏効するとされているが、必ずしも検査上これらの結果は陽性とならない。橋本脳症の臨床型の17%が慢性精神病型であるとされるが、潜在的な患者はより多いものと推測される。今回我々は初診時統合失調症と診断され、その後橋本脳症の診断に至った自験例4例を比較検討し、慢性精神病型の橋本脳症の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】当初統合失調症の診断を受けるも当院において橋本脳症と診断した4症例の臨床症状及び検査所見を比較検討した。【結果】全症例でShawの診断基準、Peschen-Rosinの診断基準、米田試案の橋本脳症診断基準いずれかを満たし抗TPO抗体は陽性であった。抗NAE抗体陽性例は3例であった。4例中抗NAE抗体陰性例を含む2例はステロイドが著効したが、そのうち1名はステロイドへの反応性が乏しく血漿交換が奏功した。抗NAE抗体陰性のうち1名はステロイド未使用、少量の抗精神病薬のみで症状が消失した。甲状腺機能、頭部MRI、脳SPECT、脳波、髄液所見いずれも症例毎に多彩かつ非特異的であった。橋本脳症の確定診断に至るまでの期間は1ヶ月から最長13年であった。【結論】橋本脳症は急性、慢性の精神症状で発症し、統合失調症の診断で見逃されている症例は多いと推察される。自験例4例とも精神症状のみでは統合失調症との鑑別は困難で、初診から確定診断に至るまで数年を要する症例も珍しくない。画像、脳波、髄液検査結果は多彩で統合失調症の診断時に鑑別に橋本脳症を初回から挙げ、甲状腺機能異常の検索のみならず甲状腺自己抗体によるスクリーニングとその後の抗NAE抗体測定の有用性が示唆された。

O-03-4 Posterior Reversible Encephalopathy Syndromeにおける髄液IL-6値と臨床的特徴の検討

○天野 永一朗、石原 資、大津 信一、町田 明
土浦協同病院 神経内科

【目的】PRESは主に頭頂後頭葉の皮質・皮質下白質の血管性浮腫を特徴とする可逆性の急性脳症であるが、しばしば脳出血・脳梗塞といった不可逆性の病変を伴う。画像所見や誘因も多彩であり、類似した画像所見・経過を示す中枢神経血管炎や自己免疫性脳炎との鑑別に苦慮する症候群である。脳血流の自己調節能の破綻、血管痙攣や血管内皮障害などが想定されているが病態は不明であり、髄液中のcytokineなど液性因子の関与についても多くが未解明である。今回我々は、クモ膜下出血や髄膜炎において血管痙攣との関連が報告されているinflammatory cytokine: IL-6に着目し、PRESにおける髄液中IL-6値と臨床像の関連について検討した。【方法】2016年6月から2017年10月までに当院に入院していたPRES 5例(基礎疾患は本態性血小板減少症、結節性多発動脈炎、慢性腎不全、悪性高血圧、妊娠高血圧症)の発症急性期の髄液中のIL-6値と臨床的特徴を検討した。また比較対象として、MRI画像・臨床経過がPRESに類似し鑑別に苦慮した自己免疫性脳炎1例を用いた。【結果】PRES 5例のうち、IL-6値は3例で高値(99.5 pg/ml , 165 pg/ml , 471 pg/ml)、2例で低値(3 pg/ml , 5.6 pg/ml)であった。高値群はいずれも痙攣を伴っていたのに対し、低値群は伴わなかった。病変の分布は高値群がより広範であった。全例髄液細胞数・蛋白は正常、Oligoclonal band (OCB)は陰性であった。5例中3例が後遺症なく回復したが、IL-6値との相関はなかった。自己免疫性脳炎例では、両側後頭・頭頂葉から前頭葉、基底核病変がPRESに類似していたが、IL-6は高値(854 pg/ml)でOCBが陽性、髄液蛋白が高値であり、痙攣を合併し、Steroid投与が著効した。【結論】髄液中IL-6高値群は全例痙攣を合併し、病変はより広範であった。ただし、IL-6が痙攣の直接的な原因か二次的に上昇したのかは不明であり、また予後予測や自己免疫性脳炎との鑑別には有用ではない可能性がある。

O-04-1 糖尿病性認知症における持続血糖解析

○佐藤 友彦、小川 裕介、竹野下尚人、金子 義嗣、清水聰一郎、
羽生 春夫
東京医科大学 高齢総合医学分野

【目的】糖尿病を伴う認知症の病理・病態は多様であるが、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を糖尿病性認知症 (diabetes-related dementia:DrD) と提唱している。今回、糖尿病性認知症における血糖変動・低血糖リスクを含めた血糖コントロールが及ぼすについて明らかにすることを目的として研究を行った。【方法】当科外来通院中の外来患者で2型糖尿病を併発した臨床的にADと診断されSPECTでADパターンを示しMRIでCVDのない群をAD+DM群、糖尿病性認知症の診断基準により診断された群を糖尿病性認知症群 (DrD群) として、AD+DM患者40名・DrD群19名を対象とした。血糖変動についてはFreeStyle リブレプロを用いて持続血糖測定 (CGM) を行い最大14日間評価を行った。持続血糖解析 (Ambulatory Glucose Profiles:AGPs) より求められる平均血糖、推定HbA1c、標準偏差 (SD)、変動係数 (CV)、平均血糖変動幅 (MAGE) を算出して評価した。【結果】AD+DM群、DrD群においてAGPsより求められた平均血糖・推定HbA1cは両群にて有意差は認めなかった。しかしながら、標準偏差、変動係数、平均血糖変動幅はいずれもDrD群においてAD+DM群と比べて有意に高値を示し、DrD群では低血糖の時間帯が有意に長時間であった。また、AD+DM群ではいずれの項目もMMSEとは関連を認めなかったが、DrD群では平均血糖変動幅を含めたいくつかの項目においてMMSEとの相関を認めた。【結論】糖尿病性認知症は2型糖尿病併存ADとは異なる持続血糖解析を認めた。血糖変動と低血糖は糖尿病性認知症の病理学的変化とより密接に関わりがあると考えられた。また持続血糖測定はHbA1cのみだけではわからない有用な情報提供が示唆された。

O-04-3 前頭側頭型認知症の前方向的コホート研究FTLD-Jの現状

○梶田 道人¹、渡辺 宏久¹、小倉 礼¹、加藤 隼康¹、森 康治²、
繁信 和恵³、三木 知子¹、品川俊一郎¹、東 晋二¹、渡辺 保裕¹、
横田 修¹、新井 哲明¹、池内 健¹⁰、和泉 唯信⁸、森 悦朗²、
中島 健二⁷、勝野 雅史¹、池田 学²、祖父江 元¹
¹名古屋大学、²大阪大学、³東京慈恵会医科大学、⁴筑波大学、
⁵きのこエスポアル病院、⁶鳥取大学、⁷松江医療センター、⁸徳島大学、
⁹浅香山病院、¹⁰新潟大学

【目的】精神症状と運動症状の両面から本邦における前頭側頭型認知症 (FTD) の特徴を前方向的に明らかにする。【方法】全国の神経内科、精神科、19施設から構成されているFTLD-Jにおいて通院中あるいは入院中の行動異常型前頭側頭型認知症 (bvFTD) と意味性認知症 (SD) を対象とし、特定疾患の臨床調査個人票に準拠した臨床情報シート、認知機能検査 (ACE-R・FAB-WAB)、精神神経候評価 (CBI)、介護負担度評価 (ZBI)、modified ranking scale (mRS) を解析した。【結果】開始後10カ月で創検に至った5例を含む55例のFTDが登録され (bvFTD23例、SD 22例) た。運動ニューロン障害を合併した5例はいずれもbvFTDであった。発症年齢はFTD全体では62.3±9.1歳、bvFTD 63.9±10.2歳、SD 60.6±7.7歳であり、登録時罹病期間はFTD全体で6.2±4.1年、bvFTD 5.7±4.7歳、SD 6.7±3.5年であった。初発症状は、bvFTDでは行動障害、SDでは言語障害が中心であったが、SDの半数程度に行動障害が出現していた。認知機能検査ではいずれの評価項目についてもSDにおいて高度な低下を認め、特に長期例で顕著であった。mRSでは、身体症状のために何らかの介助を要する3以上は、56%の症例で認め、発症5年以内の症例でも35%に認めた。介護者による神経候評価であるCBIでは記憶や見当識障害のスコアが高く、不安・焦燥感・幻覚・妄想は認められにくかった。常同性や意欲低下はSDにおいても認められた。ZBI総点はbvFTDとSDにて有意差は認められず、SDでも高値となることが示された。またZBI総点はACE-R総点、CBI意欲、CBIセルフケアと相関を認めた (p < 0.05)。【結論】神経内科と精神科からなるコホート研究により、欧米と異なり孤発性が主体の本邦FTDの臨床像が明らかになると期待できる。

O-05-1 DOAC内服中の脳卒中再発についての縦断的調査

○野村 栄⁻¹、志賀 裕二²、竹丸 誠¹、姫野 隆洋¹、河野 龍平¹、
竹下 潤¹、栗山 勝¹
¹脳神経センター大田記念病院 脳神経内科、²広島大学大学院 脳神経内科学

【目的】DOAC内服中の脳卒中再発について縦断的調査を行い、再発率および再発病型の違い等について用量別、薬剤別に検討すること。【方法】当院に2011年4月-2017年3月に入院した初発脳梗塞患者3749人のうち、退院時にDOACを処方された患者を対象とした。主要評価項目を脳卒中の再発とし、2017年5月末日の時点でその有無を調査した。減量基準を遵守した低用量投与の割合についても検討した。【結果】384人 (平均年齢76.2歳、男性49.2%、追跡期間778人・年) を研究の対象とした。処方されたDOACの内訳はダビガラン75人 (低用量の割合57.3%、以下同様)、リバロキサパン94人 (61.7%)、アピキサパン160人 (48.1%)、エドキサパン55人 (70.9%) であった。脳卒中の再発は20人 (2.57/人・年) で、脳梗塞再発が16人 (2.05/人・年)、脳出血が4人 (0.51/人・年) であった。薬剤別の人・年あたりの脳梗塞再発および脳出血の発症は、ダビガランが脳梗塞1.13、脳出血0、リバロキサパンが3.55、0.44、アピキサパンが0.78、1.18、エドキサパンが8.82、0であった。DOAC全体として低用量投与で脳出血の発症はなく、一方で脳梗塞再発の75%が低用量投与であった。減量基準を遵守した低用量投与の割合はダビガランが79.1%、リバロキサパンが72.4%、アピキサパンが58.4%、エドキサパンが89.7%であった。減量基準を遵守した低用量群では8/156人 (2.72/人・年)、それ以外の低用量群では4/61人 (3.03/人・年) に脳梗塞が再発した。【結論】今回の研究から、DOACの低用量投与の安全性は高いと考えられるが、脳梗塞再発の約3/4は低用量投与であった。減量基準を遵守する必要がある一方で、各DOACの減量基準が日本人に適切であるかも今後検討していく必要がある。

O-04-2 CAA症例のアクアポリン4発現異常に関する病理学的検討

○村賀香名子^{1,2}、新堂 見大¹、松尾 皇¹、丹羽 篤¹、赤津 裕康³、
橋詰 良夫³、木村 和美²、富本 秀利¹
¹三重大学大学院 医学系研究科 神経病態内科学、
²日本医科大学大学院 医学研究科 神経内科学分野、
³福祉病院 神経病理研究所

【目的】脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy; CAA) は、軟髄膜、皮質動脈へのアミロイドβ (Aβ) の沈着に起因する脳小血管病であり、アルツハイマー病で高率に認められる。Aβは不溶性凝集物として、その排泄機構の異常がCAAの原因となる。CAAやアルツハイマー病患者脳ではアクアポリン4 (AQP4) の発現異常が示唆されているが結論が得られていない。今回、CAA剖検脳の毛細血管に着目しAβとAQP4発現異常の相関について免疫組織化学的に検討した。【方法】臨床病理学的にCAAと診断された18剖検脳を対象とし、Aβ陽性毛細血管 (capillary CAA) が存在するCAA type I存在しないCAA type IIに分類した。大脳皮質の毛細血管および細小動脈についてAQP4発現を調べ、前者についてはAQP4陽性率、後者についてはAβ沈着の重症度別に血管周囲のAQP4陽性面積を半定量した。また、同時に血液脳関門の破綻の指標として抗IgG、fibrinogen抗体を、アストロサイトの指標として抗GFAP抗体を用いた。【結果】全18症例の内、CAA type Iは11例、type IIは7例であった。毛細血管のAQP4陽性率をCAA type I、type IIに分けて検討したところ、type Iはtype IIに比し有意に高値であった (p<0.001)。細小動脈周囲のAQP4陽性面積は、mildおよびmoderate CAAに比し、severe CAAにおいて有意に増加していた (p<0.001)。AQP4の増加に伴い血清タンパクの血管外漏出を認める傾向があり、アストロサイトの一部に形態変化 (clasmatodendrosis) を認めた。【結論】Aβの沈着に相関してAQP4発現分布および血液脳関門の異常を認めた。AQP4がAβクリアランスに関与する可能性が示された。

O-04-4 白質脳症のCSF1R解析とHDLS診断基準の検討

○高曽根 健¹、近藤 恭史^{1,2}、長崎 園望¹、関島 良樹¹、吉田 邦広³、
池田 修一⁴
¹信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、²長野市民病院神経内科、
³信州大学医学部神経難病学、⁴信州大学医学部附属病院難病診療センター

【目的】神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS: hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids) は大脳白質を一次性に障害する若年性認知症である。2012年にcolony stimulating factor-1 receptor (CSF1R) がHDLSの原因遺伝子として報告され、本症は遺伝子解析による確定診断が可能となった。これまで当科では検査依頼を受けた症例にCSF1R検査を行ってきた。診断精度の向上や効率的な検査運用のために検査結果を分析・検討した。【方法】2011年12月から2017年11月にCSF1R検査依頼を受けた100例 (男性50例/女性50例、年齢59.3±13.8歳) を分析対象とした。所定の情報提供書をもとに、各症例を指定難病のHDLS診断基準に従い振り分けた。遺伝・病理学的検査が未実施でも判断でき、指定難病の基準である判定probableの感度・特異度・陽性的中率を算出した。またCSF1R変異陽性例の臨床的・画像的特徴に関して陰性例と比較検討を行った。【結果】CSF1R変異陽性は21例 (男性11例/女性10例、年齢47.0±11.1歳)、CSF1R変異陰性は79例 (男性39例/女性40例、年齢62.5±12.6歳) であった。判定probableには29例 (変異陽性13例、変異陰性16例) 該当し感度61.9%、特異度80.0%、陽性的中率44.8%であった。CSF1R変異陽性例は陰性例と比較して発症年齢が有意に低かった (変異陽性平均42.6歳、変異陰性平均55.4歳)。画像所見では変異陽性例で脳梁萎縮が有意に多く認めたが (変異陽性90.5%、変異陰性58.1%)、脳幹・小脳の異常信号は有意に少なかった (変異陽性9.5%、変異陰性34.7%)。【結論】本検討において判定probableでのCSF1R変異陽性の陽性的中率は低かった。発症早期は臨床症状や脳画像異常が乏しい場合がありprobableに該当しない一方で、罹病期間が長い症例は多彩な症状が加わりprobableに該当する傾向が見られ、診断基準の感度および陽性的中率低下の一因と考えた。

O-05-2 脳梗塞発症後の身体活動性とアピキサパンの血中濃度、抗Xa活性の関連

○熊本 将也¹、豊田 一則¹、和田 晋一¹、田川 直樹¹、松木 孝之¹、
岡田 卓也¹、岡本 章²、宮田 敏行¹、猪原 匡史³、古賀 政利¹
¹国立循環器病研究センター 脳血管内科、
²国立循環器病研究センター 臨床検査部、
³国立循環器病研究センター 脳神経内科

【目的】低栄養、筋力低下等の生理的予備能低下を包括した概念としてFRAILが提唱され、薬物動態など様々な生理機能との関連が示唆されている。一方、上述の要素は脳梗塞後機能予後不良例にもみられるが経口抗凝固薬との関連を検討した報告はない。我々はアピキサパンを導入した急性期脳梗塞患者の血中濃度を測定し、退院時機能予後との関連を検討した。【方法】前向き単施設研究2012年1月-2016年12月に急性期脳梗塞/一過性脳虚血発作 (TIA) を発症し7日以内に入院した患者で、NVAFを有しアピキサパンを導入した患者を対象とした。内服直前、4時間後の血中濃度 (C_{0h}、C_{4h})、抗Xa活性 (AXA_{0h}、AXA_{4h}) を測定した。退院時 (中央値18日) mRS 4-5を機能予後不良と定義し、血中濃度、抗Xa活性と比較した。【結果】対象は脳梗塞152例、TIA15例の計167例 (平均78.8±9歳、男性58%) でアピキサパン導入後 (中央値5日) に血中濃度、抗Xa活性を測定した。うち89例に通常量 (5.0mg/78例に低用量 (2.5mg) が用いられた。mRS 0-3群 (123例) と4-5群 (44例) を比較しても性 (男性 57%対59%)、年齢 (平均79歳対78歳)、体重 (54kg対57kg)、血清クレアチニン値 (0.9mg/dl対0.9mg/dl)、クレアチニクリアランス値 (52ml/min対55ml/min)、アピキサパン投与量 (低用量48%対43%) に有意な差はなかった。mRS0-3群と比べ4-5群はC_{0h} (183.3±92ng/ml対218.8±120ng/ml, P=0.046)、C_{4h} (284.4±121ng/ml対332.0±123ng/ml, P=0.028)、AXA_{0h} (2.53±1.1IU/ml対2.92±1.1IU/ml, P=0.047) が高かった。年齢、体重、血清クレアチニン値、およびアピキサパン投与量を変数として重回帰分析を行うとmRS4-5群は0-3群に対して有意に血中濃度、抗Xa活性が高かった。 (C_{0h} β=0.16 p=0.030, C_{4h} β=0.16 p=0.019, AXA_{0h} β=0.15 p=0.034, AXA_{4h} β=0.15 p=0.029) 【結論】機能予後不良例でアピキサパンの血中濃度、抗Xa活性が高かった。薬物動態について年齢、体重、腎機能に加え、機能予後も独立した因子であることが示唆された。

O-05-3 急性期脳梗塞におけるEarly Seizure発症に関連する因子の検討

○松原崇一郎^{1,3,4}、田中 智貴²、泊 晋哉¹、蒔田 直輝¹、阿部宗一郎²、石山 浩之²、有水 琢朗¹、山口 佳剛¹、長束 一行²、豊田 一則¹、安東由喜雄⁴、猪原 匡史²

¹国立循環器病研究センター 脳血管内科、²国立循環器病研究センター 脳神経内科、³済生会熊本病院 脳卒中センター・神経内科、⁴熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野

【目的】急性期脳卒中に合併する急性症候性発作をEarly seizure (ES) と呼ぶ。ESは脳卒中中の診断や転帰への悪影響を及ぼし、その後の症候性てんかんの発症リスクになることが知られている。ES合併した急性期脳梗塞の関連因子について検討する。【方法】脳梗塞発症7日以内の急性症候性発作をESと定義した。2012年から2016年の5年間で、脳卒中センターに入院した急性期脳梗塞連続例を評価した。多変量解析は、単変量解析で $P<0.05$ の項目を調整因子として投入した多重ロジスティック回帰分析を行った。【結果】急性期脳梗塞2987例のうち、ES合併例72例(2.4%) (男性39例, 78.5 ± 10.0 歳)に対してES非合併例は2915例 (1121例, 74.1 ± 12.3)であった。背景因子として、ES群で脳梗塞発症前mRSは高く(中央値2.5 [四分位値0-4] vs. 0 [0-2], $P<0.001$)、BMI (kg/m^2) は低く (21.3 ± 4.1 vs. 23.1 ± 4.6 , $P<0.001$)、脂質異常症が多かった (45% vs. 15%, $P=0.003$)。臨床所見では、ES群で来院時NIHSSが高く (13.5 [6-27.8] vs. 4 [2-11], $P<0.001$)、皮質梗塞が多く (86% vs. 55%, $P<0.001$)、心原性脳塞栓症が多く (46% vs. 34%, $P<0.001$)、ラクナ梗塞が少なかった (4% vs. 25.6%, $P<0.001$)。出血性梗塞、主幹動脈閉塞には二群間で差が無かった。ES発症前治療についてはt-PA治療、血管内治療、エグザロン使用は二群間で差は無かったが、スタチン使用は有意にES群で少なかった (28% vs. 55%, $P<0.001$)。多変量解析では、脳梗塞発症前mRS (1点) (オッズ比1.3, 95%信頼区間 1.1-1.6, $P<0.001$)、来院時NIHSS (10点) (1.5, 1.1-1.9, $P=0.007$)、皮質梗塞 (3.2, 1.4-8.5, $P=0.004$)、スタチン使用 (0.32, 0.16-0.66, $P=0.002$) が独立した関連因子であった。【結論】脳梗塞発症前mRS、来院時NIHSS、皮質梗塞がES合併に独立して正の相関がある一方、スタチン使用がES合併に負の相関を示した。

O-06-1 Treatment of dysphagia in patients with Parkinson's disease, L-DOPA vs. rotigotine

○Makito Hirano^{1,2}, Chiharu Isono^{1,2}, Yusaku Nakamura², Susumu Kusunoki¹
¹Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine,
²Department of Neurology, Sakai Hospital Kindai University Faculty of Medicine

Objective: Difficulty of swallowing, dysphagia, is a life-threatening symptom found in 50% or more patients with Parkinson's disease (PD) during the disease process. Response of swallowing function to L-DOPA is controversial. We previously reported that a transdermal patch of rotigotine, a dopamine (DA) agonist, improved swallowing functions in six patients. Methods: We retrospectively compared swallowing outcomes assessed by videofluoroscopic examination (VF) in 11 naïve patients treated with L-DOPA (200 mg/day) and 12 treated with rotigotine (4.5 mg/day). The evaluation was based on the scale established by the Japanese Society of Dysphagia Rehabilitation, which can separately evaluate oral and pharyngeal phases. We also used widely-used measures, Pharyngeal Transit Duration (PTD) and Dysphagia Outcome Severity Scale (DOSS). UPDRS-III was additionally examined. The pre-treatment conditions did not differ between two groups. We also examined the effect of rotigotine in six patients already treated with L-DOPA, but not with other DA agonists or zonisamide. Results: The naïve patients treated with rotigotine had significantly better swallowing outcomes in total score, oral phase score, and PTD. Rotigotine-add-on-therapy improved only PTD. UPDRS-III improved in all patients without any differences in two groups. Conclusion: We found that rotigotine (LED = 50-60 mg) was more effective than 200 mg/day L-DOPA, suggesting that continuous dopaminergic stimulation may be more important in swallowing function. Our small-scale result may warrant future large-scale, prospective studies.

O-06-3 Lewy body pathology of the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease with postural abnormality

○Terunori Sano¹, Kanako Komatsu¹, Yohei Mukai², Yuji Saitoh², Tadashi Tsukamoto², Takashi Sakamoto², Yuji Takahashi², Miho Murata², Yuko Saito¹
¹Department of Pathology and Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ²Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

[Objective] Lesions of the pedunculopontine nucleus (PPN) are considered the putative cause of postural abnormalities in Parkinson's disease (PD). Our aim was to compare the severity of Lewy body pathology of the PPN between autopsy cases of PD patients with and without postural abnormality. [Methods] We used 15 consecutive autopsy cases with a pathological diagnosis of Lewy body disease. The location of the PPN was identified using immunostaining with the anti-CHAT antibody in the brainstem. Immunostaining using phosphorylated α -synuclein was performed, and the Lewy body pathology grade was evaluated according to the 4th DLB consensus guideline. [Results] Of the 15 autopsy cases of PD, 9 were male and 6 were female. The mean age of PD onset was 62.9 ± 11.6 years (mean \pm standard deviation) and the mean age at death was 76.5 ± 9.7 years. The type of Lewy body pathology was neocortical in 9 cases, limbic in 5 cases, and brainstem in 1 case. There were 5 cases clinically manifesting postural abnormalities, camptocormia, and/or dropped head. The mean grade of Lewy body pathology in the PPN of cases with postural abnormality was higher than that of cases without postural abnormality. Lewy body pathology in cases with postural abnormality showed a tendency to be more severe than that in cases without postural abnormality, although the difference was not statistically significant. [Conclusion] It is possible that correlations exist between Lewy body pathology in the PPN and postural abnormality in patients with PD.

O-05-4 超高齢脳梗塞患者の臨床像

○原田しずか¹、稲富雄一郎¹、水谷 浩徳¹、神宮 隆臣¹、松原崇一郎¹、永沼 雅基¹、池野 幸一¹、米原 敏郎¹、中島 誠²、安東由喜雄²
¹済生会熊本病院 神経内科、²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

【目的】近年、高齢化に伴い高齢者の脳梗塞患者が増加している。超高齢者では脳梗塞臨床像の違いが予測されるが、関連した研究報告は少ない。今回、我々は90歳以上の超高齢脳梗塞患者の臨床像について検討した。【方法】対象は単一施設に2011年10月から2017年10月までに入院した、急性期脳梗塞患者連続4,022例 (平均年齢75歳、男性58%)である。超高齢群 (≥ 90 歳, 414例)と、非超高齢群 (< 90 歳, 3,608例) の2群間で患者背景、臨床像および転帰を比較検討した。【結果】超高齢群では女性が多く (超高齢群 74% vs 非超高齢群 26%, $p<0.001$)、発症前modified Rankin Scale (mRS) が高値であった (中央値 3 vs 0, $p<0.001$)。来院方法に関しては、超高齢群では救急車で来院することが多かった (79 vs 62%, $p<0.001$)。臨床病型では、超高齢群では心原塞栓性が多かった (52 vs 26%, $p<0.001$)。脳梗塞の危険因子では超高齢群では、高血圧 (83 vs 78%, $p=0.045$) と心房細動 (51 vs 26%, $p<0.001$) が多かった。超高齢群では入院時NIHSS score (中央値 15 vs 4, $p<0.001$) が高値であった。超急性期治療に関しては、緊急カテーテル実施率 (1.0 vs 1.7%, $p=0.400$) やrt-PA静注療法の実施率 (8.7 vs 6.5%, $p=0.090$) には有意差は認められなかった。超高齢群では転院が多く (79 vs 63%, $p<0.001$)、退院時mRSは高値 (中央値 5 vs 3, $p<0.001$) であり、死亡 (10 vs 3%, $p<0.001$) が多かった。また、3か月後の転帰は、超高齢群では病院内死亡率が多く (55 vs 32%, $p<0.001$)、死亡も多かった (22 vs 7%, $p<0.001$)。【結論】超高齢群では発症前のADLが低かったことに加え、心原塞栓性が多く、重症例が多かった。そのため、転帰不良であったと考えられた。一方、超急性期治療では、超高齢群についても積極的に行われていた。今後、超高齢者が増加することにより、急性期病院をはじめとする地域医療態勢に少なからぬ影響を及ぼす可能性が考えられた。

O-06-2 Quality of Life in Parkinson's Disease: Impact of Depression and Apathy

○Hiroshi Nagayama^{1,2}, YJ-EXPANDS²
¹Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, ²YJ-EXPANDS

Objectives: Many nonmotor symptoms, such as apathy and depression, are observed in patients with Parkinson's disease (PD). Depression has a major impact on health-related quality of life (QoL). However, it is unclear if depression and apathy in PD patients are related to or independent of PD processes. Therefore, the aim of this study was to investigate whether depression and apathy were independent of or related to QoL in patients with PD. Methods: A cross-sectional multicenter study was performed. Patients with PD ($n = 314$) and mini-mental state examination scores of 23 or more were recruited. The patients with PD completed the 36-item Short-Form Health Survey (SF-36), Beck Depression Inventory-2nd edition (BDI), and Apathy Scale (AS). A multiple regression analysis was performed to test the influence of 16 factors, including depression and apathy, on each domain of the SF-36, and the differences in the effects of depression and apathy on QoL were assessed. Results: The BDI and AS scores were significant independent variables in most SF-36 domains. However, their tendencies differed. BDI scores were significantly related to most SF-36 domains, especially the mental component. In contrast, AS scores tended to be related to the physical component. Conclusion: These results suggested that depression and apathy were significantly and independently associated with different QoL domains in patients with PD. These findings suggest that different strategies should be used to treat patients in these states.

O-06-4 Evaluation for the strains of alpha-synuclein fibrils in the autopsy brain by synchrotron FTIRM

○Katsuya Araki^{1,2}, Hideki Hayakawa², Kensuke Ikenaka², Naoto Yagi³, Hideki Mochizuki²
¹Department of Neurology, Toyonaka Municipal Hospital, ²Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, ³Japan Synchrotron Radiation Research Institute (JASRI)

[Objective] Lewy body (LB) and glial cytoplasmic inclusion (GCI) mainly consist of alpha-synuclein (α Syn). These aggregates have been reported to propagate in the brain. In animal experiments, the fibrils of α Syn propagate like a prion, but there is still insufficient evidence in humans. The strain of fibrils in LB may be different from that in GCI. We analyzed the strain of these aggregates to understand the difference among Parkinson's disease (PD), Dementia with Lewy bodies (DLB) and multiple system atrophy (MSA). [Methods] We performed a Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIRM) for brain samples at BL43IR in Spring-8 (Hyogo, Japan). Preparation and measurement of samples were done as our previous report (Araki et al. Scientific Reports, 2015). We analyzed the spectrum of the β -sheet richest point and compared the content of β -sheet structure. [Results] We measured three or more cases in each case (PD, DLB and MSA). The content of the β -sheet structure of brainstem type LB with PD patients was significantly higher than GCI with MSA patients. This result suggests that LB is more fibril-like than GCI. Interestingly, the content of the β -sheet structure of cortical type LB with DLB patients was as same as GCI with MSA patients. [Conclusions] The strain of brainstem type LB is likely to be different from GCI. From the viewpoint of β -sheet structure, cortical type LB is similar to GCI. We continue this FTIRM study to further clarify the difference in the structure of the strain of synucleinopathy.

O-07-1 Fibril-inoculated mutant alpha-Synuclein BAC Tg mice as a novel animal model for Parkinson's disease

○Shinya Okuda, Norihito Uemura, Maiko Uemura, Hodaka Yamakado, Ryosuke Takahashi
Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

[Background] We are in a struggle to overcome Parkinson's disease (PD) because of the lack of good animal models of this disease. We previously generated α -synuclein (α -Syn) bacterial artificial chromosome transgenic (BAC Tg) mice harboring entire wild type or A53T human α -Syn gene. Although these transgenic mice expressed 2- to 3-fold α -Syn in the brains compared with wild-type mice, they did not show any apparent abnormal phenotypes at their early age. [Objective] To generate a novel mice model of PD which exhibits dopaminergic neuron loss and motor symptoms accompanied by α -Syn aggregations in a short period enough to be applicable for drug testing. [Methods] We inoculated mouse or human α -Syn pre-formed fibrils (mPFF or hPFF) into the left dorsal striatum of non-transgenic mice, wild-type human α -Syn BAC Tg (wt BAC Tg) mice and A53T human α -Syn BAC Tg (A53T BAC Tg) mice. [Results] A53T BAC Tg mice inoculated with mPFF showed the most robust phosphorylated- α -Syn (P- α -Syn) pathology in various brain regions including substantia nigra pars compacta (SNc). The number of dopaminergic cells in the SNc was reduced by 40% two months after inoculation in mPFF-inoculated A53T BAC Tg mice. The number of P- α -Syn positive cells was reduced two months after inoculation, indicating that the cells carrying P- α -Syn inclusion died overtime. The increase in the number of the astrocytes and microglia suggests that the inflammation is involved in the dopaminergic cell loss. [Conclusions] A53T BAC Tg mice inoculated with mPFF could be a useful animal model for PD research.

O-07-3 Mechanisms underlying extensive Ser129-phosphorylation in α -synuclein aggregates

○Shigeki Arawaka¹, Hiroyasu Sato², Asuka Sasaki², Takeo Kato²
¹ Division of Neurology, Department of Internal Medicine IV, Osaka Medical College, ² Division of Neurology, Department of Internal Medicine III, Yamagata University Faculty of Medicine

[Objective] To address why α -synuclein is extensively phosphorylated at Ser129 in Lewy bodies of Parkinson's disease, we investigated mechanisms of Ser129-phosphorylation in α -synuclein accumulation. [Methods] Using cultured cells, we examined effects of Ca^{2+} ionophore, proteasome and lysosome inhibitors on α -synuclein levels by western blotting. We analyzed α -synuclein aggregate formation using a rat AAV-mediated α -synuclein overexpression model (n=15). [Results] In SH-SY5Y cells and rat primary cortical neurons, mitochondrial impairment by rotenone or MPP⁺ enhanced Ser129-phosphorylation through increased influx of extracellular Ca^{2+} . This elevation was suppressively controlled by targeting Ser129-phosphorylated α -synuclein to proteasome pathway. Rotenone-induced insoluble α -synuclein was also targeted by Ser129-phosphorylation to proteasome pathway. Proteasomal targeting of insoluble Ser129-phosphorylated α -synuclein was enhanced under lysosome inhibition and it reduced accumulation of insoluble total α -synuclein. However, in rats expressing α -synuclein, there was no difference in the number of total α -synuclein aggregates between A53T mutant and A53T plus S129A double mutant α -synuclein. [Conclusions] Ser129-phosphorylation may occur against stress conditions, which increases influx of extracellular Ca^{2+} , to prevent accumulation of insoluble α -synuclein by evoking proteasomal clearance complementarily to lysosomal one. However, Ser129-phosphorylation may provide an ineffective signal for degradation-resistant aggregates, causing extensive phosphorylation in aggregates.

O-08-1 Quantitative Evaluation of Multiple System Atrophy by Triaxial Accelerometers

○Shinichi Shirai, Masaaki Matsushima, Ichiro Yabe, Hidenao Sasaki
Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University.

[Objective] Previously we reported that the gait evaluation of pure cerebellar type spinocerebellar degeneration (SCD) analysis by triaxial accelerometers was more sensitive than SARA within 1.5 years. This time we evaluated multiple system atrophy (MSA) patients with triaxial accelerometers. [Methods] We analyzed ten MSA-C patients. Acceleration signals during 6-min walking and 1-min standing were measured by two sets of triaxial accelerometers which were secured to the center 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 analyzed for a possible correlation to clinical scales such as the scale for the assessment and rating of ataxia (SARA), the Burg Balance Scale (BBS), and gait distance. [Results] Mean amplitudes of ML measurements in the upper back when turning showed high positive correlation to SARA ($R = 0.6656$, $p = 0.0357$). In the standing position, AP ($R = -0.7190$, $p = 0.0191$) and total baseline drift ($R = -0.7097$, $p = 0.0215$) measured in the upper back while eyes opened and AP fluctuation ($R = -0.6888$, $p = 0.0276$) measured in the upper back while eyes closed showed high negative correlation to BBS. These results differed from those of pure cerebellar SCD. [Conclusion] Quantitative analysis by triaxial accelerometers will be an effective biomarker for MSA-C.

O-07-2 Lysosomal exocytosis and astrocytic uptake control the alpha-synuclein levels in PARK9 DA neurons

○Taiji Tsunemi¹, Yuta Ishiguro¹, Asako Yoroisaka¹, Wado Akamatsu², Dimitri Krainc³, Nobutaka Hattori¹
¹ Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, ² Center for Genomic and Regenerative Medicine, Juntendo University School of Medicine, ³ Department of Neurology, Northwestern University

Objectives: Kufer-Rakeb syndrome (KRS) is a rare neurodegenerative disorder caused by loss of function mutations in *ATP13A2/PARK9* that codes the lysosomal Type 5 P-type ATPase. We have reported the involvement of PARK9 in lysosomal exocytosis, one of the unconventional exocytotic pathways. Here, we examined the effect of lysosomal exocytosis and the role of astrocytes on α -syn secretion from neurons. **Methods:** We differentiated dopaminergic (DA) neurons and astrocytes from iPSCs derived from two KRS patients and four normal individuals. We examined the PARK9 role in regulating lysosomal exocytosis of α -syn in neurons by using a microfluidic device. We also analyzed the role of astrocytes on the released α -syn using a neuron-astrocytes co-culturing system. **Results:** We found that α -syn secretion from both the soma and the axon is decreased in KRS DA neurons due to, in part, defective lysosomal exocytosis, but, the induction of this pathway by TRPML channel activators was sufficient to restore α -syn secretion and ameliorate its intracellular accumulation. Finally, we demonstrated that secreted α -syn from neurons can be taken up by astrocytes, and that co-culture with astrocytes also ameliorates α -syn accumulation. **Conclusion:** These results suggest that increased α -syn levels by PARK9-deficiency can be attenuated by either upregulating lysosomal exocytosis or astrocyte function, and thus targeting of either pathway may be potential therapeutic targets for both KRS and other synucleinopathies such as Parkinson's disease.

O-07-4 Circulating exosomes inhibit differentiation of regulatory T cells via let-7i in multiple sclerosis

○Kimitoshi Kimura^{1,2}, Hirohiko Hohjoh³, Masashi Fukuoka³, Wakiro Sato^{1,4}, Ryosuke Takahashi², Takashi Yamamura^{1,4}
¹ Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), ² Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³ Department of Molecular Pharmacology, National Institute of Neuroscience, NCNP, ⁴ Multiple Sclerosis Center, National Center Hospital, NCNP

[Objective] Regulatory T (Treg) cells are known to be decreased in multiple sclerosis (MS); however, the underlying mechanism is still unclear. Exosomes deliver miRNAs, which directly modulate the gene expressions in the recipient cells. Because miRNAs are closely involved in differentiation of T cells, we focused on the pathological contribution of circulating exosomes in MS. [Methods] We performed microarray analysis of miRNAs in the exosomes from the plasma. The effects of exosomes and exosomal miRNAs were evaluated with *in vitro* culture system of human T cells, and the results were validated by *ex vivo* analysis. [Results] Exosomal miRNA profile clearly differed between patients with MS and healthy controls. Exosomes from patients with MS (MS-exosome) inhibited Treg cell differentiation ($p=0.003$). Among upregulated miRNAs in MS-exosomes, *let-7i* similarly inhibited Treg cell differentiation by targeting insulin like growth factor 1 receptor (*IGF1R*) and transforming growth factor beta receptor 1 (*TGFB1*) ($p=0.006$). Consistently with these results *in vitro*, the expression levels of these receptors on naive CD4⁺ T cells were decreased in patients with MS ($p=0.012$ and 0.041). Their expression levels positively correlated with Treg cell frequency ($p=0.002$ and 0.043). Furthermore, persons with higher amounts of exosomal *let-7i* had significantly decreased frequency of Treg cells, as compared to those with lower amounts ($p=0.043$). [Conclusion] We revealed a novel pathological function of exosomes in MS to inhibit Treg cell differentiation via the *let-7i-IGF1R/TGFB1* pathway.

O-08-2 Clinical characteristics of four patients with ERCC4 mutations manifesting ataxia phenotype

○Hiroshi Doi¹, Shigeru Koyano², Miyatake Satoko³, Shinji Nakajima¹, Yuka Nakazawa⁵, Misako Kunii¹, Atsuko Katsumoto¹, Ryoko Fukai¹, Tomoo Ogi¹, Hideyuki Takeuchi¹, Naomichi Matsumoto³, Fumiaki Tanaka¹

¹ Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University, ² Department of Neurology, Yokohama Minami Kyousoi Hospital, ³ Department of Human Genetics, Yokohama City University, ⁴ Department of Pharmacology, National Defense Medical College, ⁵ Department of Genome Repair, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, ⁶ Department of Genetics, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

[Objective] Autosomal recessive cerebellar ataxias (ARCA) are clinically and genetically heterogeneous neurological disorders. In this study, we identified four ARCA patients having mutations in *ERCC4*, which were known to cause xeroderma pigmentosum complementation group F (XP-F), and we aim to characterize clinical characteristics of these patients. [Methods] Genetic diagnosis of ARCA patients were obtained through whole-exome sequencing and they were clinically analyzed in detail. In addition, an unscheduled DNA synthesis (UDS) assay was performed on cultured skin fibroblasts obtained from a patient. [Results] All of the patients described here showed very slowly progressive cerebellar ataxia and cognitive decline with choreiform involuntary movement, with young adolescent or midlife onset. Brain MRI demonstrated cerebellar and brainstem atrophy. Of note, there existed only very mild cutaneous symptoms, i.e., very mild pigmentation of exposed skin areas and/or an equivocal history of pathological sunburn. None of the patients considered their skin manifestations to be symptoms of a disease. However, the minimal erythema dose for ultraviolet B showed slight hypersensitivity in three of four patients. A UDS assay in fibroblasts from the patient revealed decreased level of DNA synthesis, indicating impaired function of the nucleotide excision repair system. [Conclusion] Biallelic *ERCC4* mutations cause a cerebellar ataxia-dominant phenotype with mild cutaneous symptoms, possibly accounting for a high proportion of the genetic causes of ARCA in Japan, where XP-F is prevalent.

O-08-3 The knock-in mice of CACNA1G, causing SCA42, exhibit cerebellar ataxia and Purkinje cell death

○Yukiko Matsuda¹, Hiroyuki Morino¹, Takashi Kurashige², Hisako Nakayama³, Toshihito Matsuo⁴, Yusuke Sotomaru⁴, Kouichi Hashimoto³, Hideshi Kawakami¹

¹Dept. Epidemiology, RIRBM, Hiroshima Univ., ²Dept. Neurology, Natl. Hosp. Organization Kure Med. Ctr., ³Dept. Neurophysiol., Grad. Sch. of Biomed. and Hlth. Sci., Hiroshima Univ., ⁴Natural Sci. Ctr. of Basic Res. and Development, Hiroshima Univ.

[Background] We have reported that *CACNA1G* is a causative gene of spinocerebellar ataxia (SCA) in Japanese families. The SCA patients (SCA42) exhibited slowly progressive ataxia and cerebellar atrophy. *CACNA1G* encodes the T-type calcium channel, Cav3.1. The identified mutation, p.R1715H, is located in the voltage sensor of Cav3.1. [Objective] In this study, we generated the knock-in (KI) mice, and evaluated whether the KI mice show the cerebellar Purkinje cell (PC) death and ataxia as in human patients. [Methods] KI mice were generated using CRISPR/Cas9 technology. We conducted behavioral assays including rotarod tests and beam-walking tests. To assess the degenerative cell death of PCs, the mice were fixed by perfusion with 4% PFA and tissue slices from the cerebellum were stained by HE. [Results] We successfully developed KI mice harboring the same mutation. Motor performances were initially normal, but the mice began to show motor dysfunction in both rotarod tests and beam-walking tests around one year after birth. Morphological analysis revealed signs of cerebellar PC degeneration. [Conclusions] We established KI mice harboring the same mutation as SCA42. The KI mice showed motor dysfunction and loss of the cerebellar PCs at an older age. The KI mice could be useful SCA animal models, which enables us to explore the roles of Ca²⁺ signaling pathway in the death of PCs in SCA and to develop the treatment.

O-09-1 Role of premotor and precentral negative motor area in praxis: a direct electrical stimulation study

○Masaya Togo¹, Riki Matsumoto¹, Akihiro Shimotake², Tamaki Kobayashi³, Takayuki Kikuchi³, Kazumichi Yoshida³, Takeharu Kunieda⁴, Susumu Miyamoto³, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda²

¹Kyoto University Graduate School of Medicine, Department of Neurology, ²Kyoto University Graduate School of Medicine, Department of Epilepsy, Movement disorder and physiology, ³Kyoto University Graduate School of Medicine, Department of Neurosurgery, ⁴Ehime University Graduate School of Medicine, Department of Neurosurgery

Objective: The negative motor area (NMA) is defined as the area where electrical cortical stimulation inhibits voluntary movements. Detail functions of NMA have not been clarified since previous stimulation studies focused on the movement arrest at high intensity. We attempted to clarify its role in praxis by motion analysis during stimulation at smaller intensity. Methods: Patients were 5 intractable partial epilepsy patients undergoing implantation of intracranial electrodes (IRB#C1062). Motion impairments by stimulation were studied in finger tapping, reach-to-grasp, finger gesture, and pantomime of tool-use. Strokes of finger tapping, grasping aperture and reaching velocity were evaluated quantitatively with motion capture system. Finger gesture and tool-use pantomime were evaluated qualitatively. Results: NMA was identified on precentral gyrus (3 patients), ventral premotor area (1) and at their border (1). In 3 patients with precentral NMA, quantitative analysis revealed decreased tapping stroke and grasping aperture, while reaching velocity did not change. Qualitative analysis showed slowing of finger gesture in 1 patient, but no change in tool-use pantomime. As for more rostral NMA, quantitative analysis showed decreased stroke, aperture and reaching velocity. One patient showed arrest of finger gesture and pantomime. Conclusion: Precentral NMA seems to play a role in elementary finger movement control, whereas more rostral NMA in complex movement. The findings suggest that these two areas are responsible for limb-kinetic apraxia and higher-order apraxia, respectively.

O-09-3 Eye-hand coordination in hereditary spinocerebellar degeneration

○Satomi Inomata-terada¹, Shin-ichi Tokushige², Shun-ichi Matsuda³, Masashi Hamada⁴, Yoshikazu Ugawa⁵, Shoji Tsuji^{1,6}, Yasuo Terao¹

¹Department of Cell Physiology, Kyorin University, ²Department of Neurology, Kyorin University, ³Department of Neurology, NTT Medical Center Tokyo, ⁴Department of Neurology, the University of Tokyo, ⁵Department of Neurology, Fukushima Medical University, ⁶Department of Molecular Neurology, International University of Health and Welfare

Objectives: Gaze and hand movements are known to be closely linked in daily actions (eye-hand coordination), and the cerebellum is implicated in the control of this coordination. To quantify severity in ataxia in a way similar to the finger-nose test, we devised a system capable of simultaneously recording the trajectory of eye and hand movements when subjects performed a visually guided reaching task. The aim of this preliminary study was to investigate how cerebellar dysfunction affects the coordination. Methods: Subjects were 8 patients with hereditary spinocerebellar degeneration (SCA6 or 31) and 9 age-matched normal controls. A fixation spot in the center of the touch panel, which the subjects fixated and touched with the index finger, and then moved to one of the possible peripheral positions in 8 radial directions by 45 degrees, to which the subjects moved their finger by sliding on the panel. A video-based eye tracker recorded eye movements while a touch panel recorded finger movements during the task. Results: In SCA patients, trajectory of both eye and finger showed dysmetria. Superimposed trajectories of saccades showed a wider distribution than that of finger movements. The interval between onsets of the eye and hand movements was larger in SCA patient than in normal subjects. Conclusion: Eye-hand coordination was disrupted in SCA. The multistep saccade and saccades that changed direction toward the target delayed the gaze looking at the target required for eye-hand coordination, and led to increased interval between the onset of saccades and finger movements.

O-08-4 Cerebellar atrophy influence on connectivities related to cognition in multiple system atrophy

○Kazuhiro Hara¹, Hirohisa Watanabe^{1,2}, Kazuya Kawabata¹, Epifanio Bagarinao², Reiko Ohdake², Michihito Masuda¹, Takamasa Yokoi¹, Aya Ogura¹, Takashi Tsuboi¹, Mizuki Ito³, Naoki Atsuta¹, Hisayoshi Niwa⁴, Toshiaki Taoka⁵, Satoshi Maesawa^{2,6}, Shinji Naganawa^{2,5}, Masahisa Katsuno¹, Gen Sobue^{1,2}

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²Brain and Mind Research Center, Nagoya University, ³Department of Neurology, Toyota Kosei Hospital, ⁴Department of Neurology, Kariya Toyota General Hospital, ⁵Department of Radiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ⁶Department of Neurosurgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

Abstract Objective: We examined the association between cerebellar atrophy and the resting functional networks in patients with multiple system atrophy (MSA). Methods: Thirty patients with probable MSA (63.5±7.5 M/F=18/12) and 30 age and gender healthy controls (63.6±6.2 M/F=18/12) were enrolled. This study was approved by the ethics committee of the Nagoya University Graduate School of Medicine, and all subjects gave their written informed consent to their participation in the study. All MSA patients were assessed by the Unified MSA-Rating scale and Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). Resting-state fMRI and voxel-based morphometry (VBM) data were obtained from all participants using a 3T scanner. Results: MSA patients exhibited cerebellar but not cerebral atrophy in VBM compared to controls (FWE, p<0.05). Independent component analysis showed decreased functional connectivities in seven networks: right and left executive control networks, and language network in the cerebellum, primary visual network, salience network, and sensorimotor network in the cerebrum. Aberrant functional connectivities in the cerebellum were significantly associated with cerebellar volume reduction. As for seed based analysis, functional connectivity between cerebellar lobules VII correspond to the part of left executive control network and superior frontal gyrus strongly correlated with total ACE-R scores (r = 0.83, p = 2.0×10⁻⁹). Conclusions: Our study indicates that cerebellar atrophy influence on functional connections related to cognitive performances in patients with MSA.

O-09-2 Application of artificial intelligence to needle electromyography for waveform identification

○Hiroyuki Nodera, Yusuke Osaki, Hiroki Yamazaki, Ryuji Kaji
Dept. of Neurology, Tokushima University

[Objective] Needle electromyography (nEMG) has been underutilized in diagnosing neuromuscular diseases, presumably due to difficulty identifying waveforms. We aimed to identify nEMG waveforms by artificial intelligence (AI), particularly with deep learning. [Methods] Clinically collected audio files of nEMG signals were sorted based on the electrodiagnosis of a certified electromyographer and cut into 2-second segments, then augmented in number by adding noises. The audio signals were then transformed into spectrogram color images. Training of deep learning network of the images were performed with pyTorch and Ubuntu16.04 by fine-tuning of pre-trained Resnet50 convolutional neural network (CNN) for 50 epochs. [Results] The following nEMG signals were used: fibrillation potential/positive sharp wave (N=230), complex repetitive discharge (CRD) (N=70), myotonic discharge (N=30), neurogenic motor unit potential (MUP) (N=655), myogenic MUP (N=110), normal MUP (N=180), artifact (N=300), that were divided into training and validation data. The best validation accuracy of 99.67% was reached at 12 epochs. [Conclusions] AI using the deep learning methodology showed highly accurate classification rate of common nEMG discharges. Fine-tuning of deep learning network for general image identification was successfully applicable to spectrograms of nEMG signals. The methodology is promising, although more data are needed to include other nEMG discharges to establish an automated diagnosis support system.

O-09-4 Withdrawn

O-10-1 Taurine for long-term prevention of stroke-like episodes in MELAS○Sunada Yoshihide¹, Ohsawa Yutaka¹, Rikimaru Mitsue¹, Fukai Yuta¹, Fujino Masahiro², Nishimatsu Shinichiro³, Ohta Shigeo⁴¹Department of Neurology, Kawasaki Medical School, Japan, ²Health and Sports Science, Kawasaki University of Medical Welfare, Japan, ³Department of Natural Science, Kawasaki Medical School, Japan, ⁴Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan

Background: Francis Crick postulated chemical modifications at the first anticodon nucleotide in each tRNA, because the first anticodon nucleotide interacts with the corresponding third codon nucleotide in mRNA through non-canonical Watson-Crick geometry. We found a modification of taurine at the first anticodon nucleotide in the normal mitochondrial (mt) tRNA^{Leu(UUR)}. In contrast, the taurine modification is deficient in the mt tRNA^{Leu(UUR)} derived from tissues from MELAS patients harboring the A3243G transition. Since the taurine modification defect in the mutant mt tRNA^{Leu(UUR)} causes a deficiency in deciphering codons, we regard MELAS as a first-ever tRNA-modification disorder. **Objective:** The current study aimed to evaluate the efficacy and the safety of high-dose taurine in preventing stroke-like episodes in MELAS. **Methods:** We performed a multicenter, open, phase III investigator trial to approve the efficiency of oral taurine supplementation for preventing stroke-like episodes in patients with MELAS for 3 years. 10 patients suffering from repeated stroke-like episodes were enrolled in the trial. **Results:** Initial two-year oral administration of taurine completely prevented stroke-like episodes in 6 patients and significantly decreased its annual relapsing rates in the other patients. During the trial, taurine modification ratio in the mt tRNA^{Leu(UUR)} in peripheral white blood cells were significantly increased in 5 out of 9 patients. **Conclusions:** Taurine prevents stroke-like episodes in MELAS by reversing impaired the taurine modification in mt tRNA^{Leu(UUR)}.

O-10-3 Registry of Japanese patients with Atrial Fibrillation Focused on anticoagulant In New Era (RAFFINE)○Ryota Tanaka¹, Sakiko Miyazaki², Hidemori Hayashi², Haruna Tabuchi³, Shuko Nojiri³, Takao Urabe³, Nobutaka Hattori¹, Katsumi Miyauchi⁴, Hiroyuki Daida²¹Department of Neurology, Juntendo University, ²Department of Cardiology, Juntendo University, ³Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital, ⁴Department of Cardiology, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical center, ⁵ Juntendo Clinical Research Support Center

[Purpose] The management of atrial fibrillation (AF) has evolved with the development of direct oral anticoagulants (DOACs), but data on their clinical effectiveness and safety outside clinical trial settings are limited. **[Methods]** The RAFFINE Registry is an observational, multicenter, prospective registry of Japanese patients with AF, designed to follow clinical events over 3 years. Patient enrollment was conducted from 2013 to 2015 at university hospitals, general hospitals, and private clinics. The primary outcome events in this study will be ischemic stroke, systemic embolism, and major bleeding. **[Results]** We enrolled 3901 ambulatory patients with AF from 4 university hospitals and 50 general hospitals/clinics in Japan. The mean patient age was 72.6 years and 68.5% were male. The type of AF was paroxysmal in 37.8%, persistent in 9.3%, and permanent in 51.7%. Major coexisting diseases were hypertension (72.7%), diabetes mellitus (30.3%), congestive heart failure (23.8%), history of ischemic stroke or TIA (15.0%), and coronary artery disease (13.7%). Of the entire cohort, 44.6% were treated with warfarin, 43.0% were treated with DOACs. Mean CHADS₂ score was 2.01 ± 1.26, mean CHA₂DS₂-VASc score was 3.21 ± 1.60, and mean HAS-BLED score 1.62 ± 0.94. **[Conclusions]** The RAFFINE registry at baseline described the current status of anticoagulation therapy in Japan and long-term follow-up data will identify how outcomes vary between stratified groups in patients with AF in the DOAC era. (UMIN Clinical Trials Registry UMIN000009617).

O-11-1 すくみ足を特徴とする進行性核上性麻痺患者の臨床的特徴と予後○石原 稔也、大江田知子、富田 聡、梅村 敦史、高坂 雅之、朴 貴瑛、多野 将行、山本 兼司、杉山 博、澤田 秀幸
国立病院機構宇多野病院 神経内科

【目的】2017年にMovement Disorder Society (MDS) から進行性核上性麻痺 (Progressive Supranuclear Palsy, PSP) の新たな診断基準が提唱され、亜型の分類も新しくなった。典型的なRichardson Syndrome (RS) に対し、すくみ足を特徴とするprogressive gait freezing (PGF) は異なる臨床像を呈するが、その自然経過や予後の違いについては明らかになっていない。今回、我々はPSP-PGFの臨床的特徴と予後を明らかにすることとした。**【方法】**2005年1月から2017年10月の間に当院でPSPの臨床指標を個人票を作成した患者を後方視的に調査した。発症から3年以上経過した症例を、MDSの診断基準に基づいてPSPの各亜型に分類した。PSP-RSとPSP-PGFについて、性別、発症年齢、観察期間をカイ2乗検定およびt検定を用いて、またADLに関する臨床指標は生存曲線を用いてLog rank法で解析した。**【結果】**解析対象は138例(男性88例、平均発症年齢70.8 ± 7.5歳、平均観察期間6.4 ± 3.3年)であり、そのうちPSP-RSが45例(33%)、PSP-PGFが31例(22%)だった。PSP-RSと比較してPSP-PGFは男性が少なく(PSP-RS 80% vs. PSP-PGF 55%, p=0.019)、発症年齢が低く(72.9 ± 7.0 vs. 68.7 ± 7.9, p=0.016)、平均観察期間が長かった(5.6 ± 3.1 vs. 8.6 ± 5.1, p=0.002)。死亡率はPSP-RS 0.6/10人年、PSP-PGF 0.2/10人年であった。生存曲線では2群間に有意差を認めなかったが(Log rank p=0.051)、経口摂取不能となるまでの時間はPSP-PGFの方が有意に長かった(p=0.002)。**【結論】**PSP-RSとPSP-PGFでは発症年齢や嚥下障害の進行に違いを認めた。

O-10-2 Do preceding antithrombotics make noncardioembolic stroke milder?○Makoto Nakajima¹, Yasuyuki Ito², Tomohiro Takita³, Kuniyasu Wada⁴, Yuichiro Inatomi⁵, Tshiro Yonehara⁵, Tadashi Terasaki⁴, Yoichiro Hashimoto⁶, Yukio Ando¹¹Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, ²Department of Neurology, Minamata City General Hospital & Medical Center, ³Department of Neurology, Kumamoto Medical Center, ⁴Department of Neurology, Kumamoto Red Cross Hospital, ⁵Department of Neurology, Stroke Center, Saiseikai Kumamoto Hospital, ⁶Department of Neurology, Kumamoto City Hospital

[Objective] We investigated whether stroke severity and clinical characteristics differ according to preceding antithrombotics in acute noncardioembolic stroke. **[Methods]** We recruited data from a regional multicenter stroke registry. Inclusion criteria was diagnosis of acute lacunar or atherothrombotic stroke within 7 days of onset. Patients were divided into 3 groups according to preceding antithrombotics: anticoagulants (AC group), antiplatelets alone (AP group), and none (N group). Background characteristics, stroke severity, and in-hospital recurrence or death were compared among the groups. **[Results]** Of 6,697 patients, 2,648 were analyzed: 99 (4%) were in the AC group, 1,023 (38%) in the AP group, and 1,534 (58%) in the N group. Patients in the AC group were the oldest (median 79 years), followed by the AP group (77 years) and the N group (72 years). NIHSS score was slightly higher in the AC group (median, 4; IQR, 1-7) and the AP group (4; 2-7) compared to the N group (3; 2-4). When the N group was used as a reference, however, odds ratio (95% CI) for moderate and severe stroke (NIHSS score ≥5) was 1.2 (0.8-2.0) in the AC group and 0.9 (0.8-1.1) in the AP group after adjustment for age and premorbid independence. Stroke recurrence during hospital stay was less frequent in the N group (13.3%) compared to AC (16.2%) and the AP group (18.3%); in-hospital mortality was not different among the groups (2.0%, 1.9%, and 1.2%, respectively). **[Conclusion]** Preceding antithrombotics did not decrease noncardioembolic stroke severity and in-hospital recurrence or death.

O-10-4 Treatment of human cells derived from MERRF disease by peptide-mediated mitochondrial delivery○Chin-san Liu^{1,2,5}, Jui-Chih Chang², Ko-Hung Liu², Yau-Huei Wei³, Shou-Jen Kuo⁴¹Department of Neurology, Changhua Christian Hospital, Taiwan, ²Vascular and Genomic Center, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan, ³Center for Mitochondrial Medicine and Free Radical Research, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan, ⁴Department of Surgery, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan, ⁵Graduate Institute of Integrated Medicine, College of Chinese Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan

Background aims: The feasibility of delivering mitochondria using the cell-penetrating peptide Pep-1 for the treatment of myoclonic epilepsy and ragged red fibre (MERRF) disease, which is caused by point mutations in the tRNA genes of mitochondrial DNA (mtDNA), is further examined using cellular models derived from MERRF patients. **Methods:** Homogenesis of mitochondria (wild-type mitochondria) isolated from normal donor cells preserved about 83.5% activity were delivered into MERRF fibroblasts by Pep-1 conjugation (Pep-1-Mito). **Results:** Delivered doses of 52.5 and 105 mg Pep-1-Mito had the better delivered efficiency and mitochondrial biogenesis after 15-day treatment. The recovery of mitochondrial function in deficient cells receiving 3-day treatment with peptide-mediated mitochondrial delivery (PMD) was comprehensively demonstrated by restoration of complex I, III and IV, the mitochondrial membrane potential, ATP synthesis and ROS production. The benefits of enhanced mitochondrial regulation can be maintained for at least 21 days with dramatically elongated mitochondrial morphology. Furthermore, Pep-1-Mito during MERRF disease progression in cells treated with mutant mitochondria was reflected by the opposite performance, with increase in ROS production and matrix metalloproteinase (MMP) activity. **Conclusions:** The present study further illustrates the feasibility of mitochondrial intervention therapy using the novel approach of PMD and the benefit resulted from the mitochondria-organellar manipulation.

O-11-2 進行性核上性麻痺における臨床型別臨床経過の検討～多施設共同前向きコホート研究～○饗場 郁子¹、池内 健²、瀧川 洋史³、徳田 隆彦⁴、下畑 享良⁵、森田 光哉⁶、村山 繁雄⁷、小野寺 理⁸、長谷川一子⁹、古和 久典¹⁰、花鳥 律子³、中島 健二¹⁰、JALPAC コンソーシアム²¹国立病院機構東名古屋病院 神経内科、²新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学、³鳥取大学医学部医学科脳神経医学講座 脳神経内科分野、⁴京都府立医科大学 分子脳病態解析学、⁵岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野、⁶自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門、⁷東京都健康長寿医療センター 神経内科・バイオリソースセンター・高齢者ブレインバンク(神経病理)、⁸新潟大学脳研究所 神経内科、⁹国立病院機構相模原病院 神経内科、¹⁰国立病院機構松江医療センター 神経内科

【目的】進行性核上性麻痺(PSP)では典型的なリチャードソン症候群(RS)以外に多様な臨床病型が知られるようになったが、臨床型毎の詳細な臨床経過は報告されていない。PSPにおける臨床病型毎の臨床経過を前向き研究で明らかにすることを目的とする。**【方法】**対象はJALPAC研究(a Japanese longitudinal observational study of a cohort of patients with PSP and CBD)に登録され、PSPと臨床診断された115名。PSP-rating scaleの中から、転倒、尿失禁、見当識障害、構音障害、嚥下障害、注視麻痺(上方および下方)、歩行、姿勢安定性のレベル2あるいは3及び、総得点が50点に至るまでの期間をKaplan-Meier法で検討し、臨床病型による差についてlog-rank testで比較検討した。**【結果】**臨床病型の内訳は、RS66名(年齢72.1 ± 6.9歳、罹病年数5.2 ± 2.6年)、PSP-parkinsonism (PSP-P) 18名(76.7 ± 6.3歳、9.2 ± 4.5年)PSP-pure akinesia with gait freezing (PSP-PAGF) 12名(69.3 ± 7.2歳、5.2 ± 1.7年)、PSP with predominant cerebellar ataxia (PSP-C) 9名(70.9 ± 6.0歳、5.2 ± 2.5年)。PSP-Pでは、発症からすべての項目に至るまでの期間が、RSより有意に遅かった。PSP-PAGFはRSに比べ、構音障害、姿勢安定性および歩行以外の項目に至るまでの期間が有意に長かった。PSP-Cでは、すべての項目でRSと差はなかった。総得点が50点に至るまでの期間がRSに比べ、PSP-PとPSP-PAGFで有意に遅かった。**【結論】**PSP-PとPSP-PAGFはRSに比べて多くの臨床指標に至るまでの期間が遅く、PSP-CはRSと同様の経過であった。

O-11-3 Perry症候群国際診断基準の確立

○三嶋 崇靖^{1,2}、藤岡 伸助¹、富山 弘幸³、矢部 一郎⁴、栗崎 玲一⁵、
藤井 直樹⁶、音成 龍司⁷、Owen A. Ross^{2,8}、Matthew J. Farrer⁹、
Dennis W. Dickson²、Zbigniew K. Wszolek¹⁰、服部 信孝³、
坪井 義夫¹

¹福岡大学病院神経内科、²Department of Neuroscience, Mayo Clinic、³順天堂大学脳神経内科、⁴北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科、
⁵国立病院機構熊本春荘病院神経内科、⁶国立病院機構大牟田病院神経内科、
⁷音成神経内科・内科クリニック、⁸Department of Clinical Genomics, Mayo Clinic、
⁹Department of Medical Genetics, University of British Columbia、
¹⁰Department of Neurology, Mayo Clinic

【目的】Perry症候群はパーキンソニズム、うつ・アパシー、原因不明の体重減少、中枢性呼吸障害の4徴候を特徴とする常染色体優性の神経変性疾患である。Perry症候群はDCTN1遺伝子が原因遺伝子であり、病理学的にはTAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) プロテインオパチーに分類される。近年、Perry症候群の報告が増加しているが、確立した国際診断基準はない。【方法】我々は国際シンポジウムを開催し、国内外のPerry症候群患者の臨床情報を集約した。また、Perry症候群患者の臨床症状の特徴について検討した。【結果】20家系、87人の患者について解析した。パーキンソニズムは95.2%、うつ・アパシーは71.4%、呼吸器症状は66.7%、体重減少は49.2%の患者でみられた。【結論】1. パーキンソニズムとパーキンソニズムの家族歴または中枢性の低換気や無呼吸の家族歴を伴い、DCTN1遺伝子変異を認める症例、2. Perry症候群の4徴候を認め、DCTN1遺伝子変異を認める症例、3. Perry症候群の4徴候を認め、神経病理学的検討で黒質の神経細胞死とTDP-43病理を認める症例をPerry症候群の確実例とする。我々は臨床、病理、遺伝学的疾患概念としてPerry症候群からPerry病への名称変更を提唱する。

O-12-1 当科で経験したSCN4A変異による周期性四肢麻痺3症例の臨床像

○永島 隆秀、國分 則人、青木 怜佳、駒ヶ嶺朋子、船越 慶、
平田 幸一
獨協医科大学病院 神経内科

【背景と目的】近年、周期性四肢麻痺において種々の遺伝子異常が判明するに伴い、臨床像の多様性が明らかになってきている。SCN4A変異は周期性四肢麻痺として低カリウム性、高カリウム性とも報告があるのみならず、先天性ミオトニアとしての報告もある。【対象と方法】当科で経験した周期性四肢麻痺で、SCN4A変異が確認された患者3例の臨床像と電気生理学的所見を後方視的に分析した。【結果】脱力発作の初発年齢は症例①13歳、②10歳代、③40歳であり、それぞれ遺伝子変異としてp.R672H、p.K880del、p.E452Kが確認された。脱力発作の平均的な持続期間/強度は、①1時間前後/立位困難、②30分前後/立位困難、③5～10日間/軽度筋力低下と多様であった。針筋電図上ミオトニー放電は全例でみられたが頻度は比較的低く、prolonged exercise testは異常あり(14歳時)、なし(71歳時)、あり(46歳時)であった。臨床的なミオトニアは①、②で見られ、①では有痛性のミオトニアが特徴的であった。【結論】SCN4A変異による周期性四肢麻痺の臨床像は多彩であることを確認できた。一過性の脱力を反復する症例では、症状が軽度であっても、電気生理学的なミオトニー放電の検索が有用である。

O-12-3 抗PD-1抗体誘発性筋炎の臨床病理学的検討

○内尾 直裕¹、平 賢一郎¹、池永知誓子¹、鶴沼 敦¹、角谷 真人²、
久保田 暁¹、清水 潤¹、戸田 達史¹
¹東京大学病院 神経内科、²防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科

【目的】近年、悪性腫瘍治療において抗PD-1 (programmed cell death 1) 抗体を代表とする免疫チェックポイント阻害薬の適応範囲拡大に伴い、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAEs) の出現が増加し、その病態の解明が課題となっている。筋炎はirAEsの中でまれであり、その臨床病理像を明らかにする。【方法】悪性腫瘍に対し抗PD-1抗体投与後に血清CK上昇を認め、筋病理診断で筋炎と診断した3例につき臨床病理学的特徴を検討。【結果】<症例1>: 79歳女性。肺腺癌に対してニボルマブ開始され、4コース投与後14日目に血清CK高値を認め、両肩の把握痛と四肢近位の筋力低下を認めた。筋炎特異抗体陰性。筋生検は肉芽腫性筋炎の所見だった。ステロイド開始し、症状改善。<症例2>: 70歳男性。腎細胞癌に対しベムプロリツマブを開始され、2コース投与後2日より左眼の閉けづらさ、左肩の筋痛が出現、7日目に血清CK高値を認めた。左眼球運動障害・複視、左眼瞼下垂、左上肢筋力低下あり。抗ACHR抗体陽性、筋炎特異抗体陰性。反復刺激試験では明らかな異常なし。筋生検で肉芽腫性筋炎の所見を認め、筋炎と筋型重症筋無力症の合併と診断。免疫グロブリン大量療法後にステロイド内服開始し、症状改善。<症例3>: 75歳男性。C型肝硬変の既往あり。肺扁平上皮癌に対しベムプロリツマブを開始された。投与7か月前より四肢筋力低下の自覚があったものの血清CK高値はなかったが、ベムプロリツマブ投与後から血清CK値が上昇傾向となった。診察上はびまん性四肢筋力低下、大腿四頭筋萎縮あり。筋生検では封入体筋炎の所見を認めた。【結論】抗PD-1抗体はirAEとして、筋炎特異自己抗体陰性の肉芽腫性筋炎を新規に発症する可能性に加え、投与前から存在する筋炎の病勢を増悪させる可能性がある。

O-11-4 大脳皮質基底核症候群における18F-THK5351 PETの経時的変化

○菊池 昭夫¹、江面 道典¹、岡村 信行²、長谷川隆文¹、石木 愛子³、
原田 龍一⁴、菅野 直人¹、吉田 隼¹、小林 潤平¹、荒井 啓行³、
谷内 一彦⁴、古本 祥三⁵、田代 学⁶、工藤 幸司³、武田 篤⁷、
青木 正志¹

¹東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野、
²東北医科薬科大学医学部薬理学、³東北大学加齢医学研究所老年医学分野、
⁴東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野、⁵東北大学サイクロトン核薬学研究部、⁶東北大学サイクロトン核医学研究部、⁷仙台西多賀病院神経内科

【目的】大脳皮質基底核症候群 (CBS) の進行度を非侵襲的に客観的に評価できるサロゲートマーカーは必要である。CBSの病理学的特徴はアストロサイト斑に代表されるタウ凝集体とモノアミン酸化酵素B (MAO-B) の増加を伴うグリオシスである。CBS患者の生体脳内のタウ凝集体とMAO-Bの経時的変化を評価するために¹⁸F-THK5351 PETを用いて検討した。【方法】CBS患者6人 (年齢: 69.5 ± 6.35 年) と年齢を一致させた健常者4人 (年齢: 71.3 ± 6.65 年) に約1年の間隔を置いて、¹⁸F-THK5351 PETを2回施行した。解析にはPMOD ver3.6 (PNEURO) ソフトを用いた。【結果】CBS患者群において、1年後に中心前回、上頭頂回で有意に¹⁸F-THK5351の集積増加を認めた (paired t-test, p<0.05)。CBS患者群における¹⁸F-THK5351の年間増加率は約5%であった。一方、健常者群では¹⁸F-THK5351の有意な増加領域はなかった (paired t-test, p>0.05)。【結論】CBSにおける¹⁸F-THK5351の増加率はアルツハイマー病の増加率と類似していた。¹⁸F-THK5351 PETはCBSのタウに関連した皮質病変の進行をモニターするための有効な手段であり、治療効果判定に役立つ可能性がある。

O-12-2 日本人に見出されたdysferlin遺伝子のバリエーションの病的意義の検討

○高橋 俊明¹、鈴木 直輝²、井泉瑠美子²、八木沼智香子³、
小野 洋也²、島倉奈緒子²、杉村 容子¹、谷口さやか¹、下瀬川康子⁴、
大泉 英樹¹、田中 洋康¹、吉岡 勝^{1,3}、武田 篤¹、青木 正志²
¹国立病院機構仙台西多賀病院神経内科、
²東北大学医学部神経内科、³国立病院機構仙台西多賀病院臨床検査科、
⁴国立病院機構仙台西多賀病院脳神経外科

【目的】Dysferlin遺伝子の変異は常染色体劣性遺伝形式で三好型遠位型筋ジストロフィーおよび肢帯型筋ジストロフィー2B型を主な表現型とし、dysferlinopathyという概念が確立した。日本人のdysferlin遺伝子診断を行ってきただ部分の症例で問題なく診断できるものの、一部では見出されたバリエーションが本当に病的な変異でよいのか迷うこともある。そのため今まで見出したバリエーションの再検討を行った。【方法】ゲノムDNAからのdysferlin遺伝子のエクソンを近傍のイントロンを含めPCRしSanger法にて直接塩基配列決定した。今まで遺伝子解析した327家系で見出したバリエーションの効果をコード上から予想した。既往歴、家族歴に筋疾患がなく自覚症状のない日本人正常100染色体でのそれらの頻度を調べた。【結果】全部で115種類のバリエーションが見出された。コード上ナンセンスは21種、フレームシフトをきたす小さな欠失や重複は16種あった。ストップコドンが出現しないバリエーションは78種あり1種のエクソン単位の欠失以外すべてSNPsだった。正常染色体に見られないものはエクソン近傍±2以内のイントロン上のものが13種、ミスセンスのうちエクソン3末の1種の1種がスプライス異常をきたすことも確認されている。同義置換では7種、エクソン近傍±3以内のイントロン上のものは9種が正常染色体に見られなかった。このうち前者の1種はエクソン3末に存在し、後者の1種ではスプライス異常を確認した。正常染色体にも見られるものはミスセンスが4種 (1種でスプライス異常の既報告)、同義置換は9種、エクソン近傍±3以内のイントロン上のものは6種が認められた。【結論】ストップコドンやスプライス異常の出現、大きな欠失、正常では見られないミスセンスの83種は病的変異と考えられる。しかし32種のSNPsは現時点では病的意義が判断しづらい。今後mRNAの解析、データベースや病原性予測ツールの活用なども必要と考えた。

O-12-4 GVHDに関連した筋炎の臨床病理学的特徴

○村上あゆ香^{1,2}、野田 成哉^{1,2}、中西 浩隆³、木村 正剛^{1,2}、
飯島 正博¹、小池 春樹¹、勝野 雅史¹

¹名古屋大学医学部附属病院神経内科、²国立病院機構鈴鹿病院神経内科、
³市立四日市病院脳神経内科

【目的】同種幹細胞移植では、皮膚、肝臓、肺の他、中枢神経や末梢神経、筋もGVHDの標的臓器となることがある。GVHD関連筋炎は造血幹細胞移植後の患者の1%以下で発症する合併症であり、多数例での検討は少ない。今回我々はGVHD関連の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とし解析を行った。【方法】1993年から2017年の間に、名古屋大学医学部附属病院および関連病院で血液疾患に対して造血幹細胞移植を施行されGVHD関連筋炎を発症した症例のうち、臨床所見や病理像の詳細な検討が可能だった13例 (男性5例、女性8例) について検討した。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筋組織に対してH&E、Gomori、ATP、NADH、MHC class I、MHC class II染色などを施行し、病理学的特徴について検討した。【結果】発症時の年齢は38.8 ± 12.5歳、骨髄移植施行から筋炎発症までの期間は17.3 ± 9.3ヶ月であった。皮膚 (11例)、肝臓 (2例)、肺 (2例) などの他臓器にも所見があるものが多く、初発症状は下肢筋力低下や疼痛が多かった。CK値は2291 ± 2587IU/Lであり9例では著明な上昇を認めたものの、4例 (31%) で正常範囲内であった。筋電図を施行した5例では全例で筋原性変化を認めた。1例は筋MRIにおいて筋膜炎の合併も示唆された。炎症細胞浸潤は軽度である例が多く、壊死再生像も目立たない一方、MHC class I、IIは強発現している事が多く、class IIは筋束辺縁で強発現していた。【結論】GVHD関連筋炎では筋痛が多く、筋画像で筋膜炎の炎症波及が疑われる例も存在すること、病理的にMHCが筋束辺縁で強発現している例が多いことから、血管炎や虚血が関与している可能性が示唆された。

O-13-1 MIBG心筋シンチにみるパーキンソン病・レビー小体型認知症の運動症状の病態

○西谷 信之、西尾 元伸、徳元 一樹
ペラルンド総合病院 神経内科

【目的】MIBG心筋シンチグラフィー検査所見から、パーキンソン病およびレビー小体型認知症における運動症状：静止時振戦および固縮の病態を明らかにする。【方法】2014年～2017年に当院神経内科を受診した、パーキンソン病および運動症状を認めるレビー小体型認知症患者において実施したMIBG心筋シンチグラフィー検査結果に対して、後方視的分析を行った。対象は113例（男性68名、平均年齢75.7歳、女性82名、同76.1歳）であった。発症から1年未満群と1年以上群、および静止時振戦群と固縮群に分け、早期および後期H/M比を比較した。【結果】患者の構成は、(A)経過1年未満・静止時振戦群18名、(B)1年以上・静止時振戦群27名、(C)1年未満・固縮群28名、(D)1年以上・固縮群40名であった。早期・後期H/M比ともに、経過1年以上群 (B群：H/M比早期 2.01 ± 0.39/後期 1.71 ± 0.37、D群：同 1.74 ± 0.47/1.48 ± 0.41) (mean ± S.D.)が経過1年未満群 (A群：同 2.26 ± 0.50/2.00 ± 0.48、C群：同 1.97 ± 0.45/1.71 ± 0.50)よりも、また固縮群 (C、D群)が静止時振戦群 (A、B群)よりも有意に低下していた (いずれも $p < 0.05$)。【結論】静止時振戦群、固縮群のいずれも経過1年以上で早期・後期H/M比が有意に低下しており、さらにその変化は静止時振戦群よりも固縮群で有意に低下していたことから、MIBG心筋シンチグラフィー検査は、パーキンソン病およびレビー小体型認知症における固縮の病態とその変化をより反映しているものと考えられた。

O-13-3 パーキンソン病の臨床診断における標準化MIBG心筋シンチグラフィの有用性の検討

○阿部 圭輔、青山 尚史、高橋 真、稲葉 彰、織茂 智之
公立学校共済組合関東中央病院神経内科

【目的】2015年にMovement Disorder Society (MDS) から報告された新しいパーキンソン病 (PD) の診断基準において、標準化されたH/M比を用いたMIBG心筋シンチグラフィ (MBG心筋シンチ) の有用性を検証する【方法】2015年1月から2016年12月に当院神経内科でMIBG心筋シンチを施行した542例の患者の内、Probable PD (P-PD) もしくはEstablished PD (E-PD) と診断された125例と変性疾患に伴うパーキンソン症候群 (進行性核上性麻痺、多系統萎縮症) と診断された44例、本態性振戦と診断された16例を対象とした。標準化されたH/M比のcut off値を早期像、後期像ともに2.2とし、早期像と後期像でPDの診断におけるMIBG心筋シンチの感度と特異度を算出、他の支持基準との比較を行った。【結果】PDの診断においてMIBG心筋シンチの早期像の感度77.6%、特異度90.0%、後期像の感度87.2%、特異度85.0%だった。他の支持基準ではL-Dopa反応性の感度66.4%、特異度83.9%、ジスキニアの感度14.3%、特異度100%、静止時振戦の感度68.8%、特異度60.0%、嗅覚消失 (OSIT-Jで4点以下) の感度44.0%、特異度57.7%であった。125例のPD患者の内訳はP-PDが23例、E-PDが102例であったが、MIBG心筋シンチの結果を考慮しない場合はP-PDが58例、E-PDが63例となり、4例が診断基準を満たさなかった。H-Y 2以下の軽症例に限った解析でも後期像のMIBG心筋シンチの感度は83.7%と最も高く、その他全ての支持基準の感度を上回っていた。【結論】MDSのPD診断基準に記載された支持基準の中で感度、特異度共に80%を超えたのは後期像のMIBG心筋シンチのみであった。またH-Y 2以下の早期のPDの診断でも特に有用な検査であると考えられた。

O-13-5 パーキンソン病患者の認知機能とDATスキャンにおける線条体集積の相関についての検討

○竹林 佳子¹、北村 健¹、石川 賢一^{1,2}、六車 一樹¹、藤井 裕樹¹
¹ 中国労災病院 神経内科、² 広島大学大学院脳神経内科学

【目的】DATスキャンの解析ソフトウェアであるDaTQUANT[®]は、線条体を尾状核、被殻前方部、被殻後部に分けて解析可能であり、Striate Uptake Ratio (SUR) を指標として定量値を算出する。近年大脳基底核-視床-皮質ループ回路において特に尾状核の働きと認知機能との関連が注目されており、今回我々はパーキンソン病患者において線条体を3部位に分け、各部位のSURと認知機能の相関について検討した。【方法】2014年3月から2016年12月までに初診から1年以内に当院でDATスキャンを施行した未治療のパーキンソン病患者 (UK-PDS brain bankの診断基準でdefinite PDと診断した) のうち、DATスキャン施行と同時に認知機能評価を行った30例 (男性12例、女性18例、平均年齢72.6 ± 13.1歳、平均H-Y重症度2.1 ± 1.3度) を対象とした。認知機能評価として全例にHDS-R、MMSEを施行し、25例にMoCA-Jを施行した。DaTQUANT[®]による解析での両側尾状核、被殻前方部、被殻後部及び線条体全体の各SURとHDS-R、MMSE、MoCA-Jの各総得点の相関についてWilcoxonの順位相関を用いて検討した。【結果】平均総得点はHDS-R 26.6 ± 5.7点、MMSE 27.3 ± 4.8点、MoCA-J 23.0 ± 7.0点であった。右側尾状核のSURはHDS-Rの総得点と有意な相関を認め、右側被殻前方部及び線条体全体のSURはHDS-R、MoCA-Jいずれの総得点とも有意な正の相関を認めた ($p < 0.05$, $r = 0.3 \sim 0.34$)。右側被殻後部及び左側線条体全体のSURはいずれの認知機能評価スケールとも相関はなかった。【結論】DATスキャンにおける右側尾状核を含む右側線条体前方部の集積低下はパーキンソン病患者の認知機能低下と関連する可能性がある。

O-13-2 123I-MIBG心筋シンチグラフィーとパーキンソン病患者における転倒リスクの評価

○村上 永尚¹、佐光 亘¹、土師正太郎¹、古川 貴大¹、宇山 直人²、音見 暢一²、和泉 唯信¹、原田 雅史²、梶 龍兒¹
¹ 徳島大学病院 神経内科、² 徳島大学病院 放射線科

【目的】パーキンソン病 (PD) において、転倒は骨折や寝たきりのリスクを高め、生活の質に大きく影響する。¹²³I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィーの後期相での取り込み低下はPDに特異的な所見とされ、PDの診断に有用であることが報告されている。しかしながら、MIBG心筋シンチグラフィーの後期相での取り込み低下がPD患者において、転倒リスクと関連があるか検討した研究はこれまでない。今回我々は、MIBG心筋シンチグラフィーの後期相における取り込み低下がPD患者における転倒リスクの評価において有用であるか検討を行った。【方法】①2007年4月1日から2017年3月31日の期間において当院に通院歴のあるPD患者。②MIBG心筋シンチグラフィーを撮影。③MIBG心筋シンチグラフィーを撮影後5年以上経過の追跡が可能。対象は①、②、③いずれも満たす患者とした。対象患者の病歴から転倒の有無及び、MIBG心筋シンチグラフィーを撮影してから転倒するまでの期間を抽出し、MIBG心筋シンチグラフィー後期相での取り込み低下を認めた群 (<1.95) と認めなかった群 (≥1.95) とに分類して Kaplan-Meierプロットを用いて検討した。【結果】当院に通院歴のあるPD患者438名中、MIBG心筋シンチグラフィーを撮影したPD患者が212名、撮影後5年以上病歴の追跡が可能なPD患者は53名であった。対象患者は男性30名、女性23名、平均発症年齢59.1 ± 10.9歳、MIBG心筋シンチグラフィー評価時平均年齢62.1 ± 10.2歳、平均罹病期間35.5 ± 37.0か月、平均Hoehn-Yahr重症度分類1.9 ± 0.7、平均経過観察期間86.7 ± 18.1か月であった。MIBG心筋シンチグラフィー後期相での取り込み低下群 (36名) では、取り込み低下がない群 (17名) と比し、転倒のリスクが有意に高い傾向が認められた ($p = 0.022$) 【結論】MIBG心筋シンチグラフィーはPD患者における転倒の予見に有用である可能性がある。

O-13-4 パーキンソン症候群に対するDAT Z-score画像の臨床応用

○高橋 竜一¹、石井 一成²、桼林 哲雄¹、丸本 浩平¹、多々野 誠¹、水田 英二¹
¹ 兵庫県立リハビリテーション西播磨病院 神経内科、
² 近畿大学医学部 放射線医学講座

目的:¹²³Ioflupane (DAT scan) 評価について現存ソフトウェアではドットサインが被殻の集積低下の指標として用いられるが、尾状核やその他の部位の低下は視覚的に判断が難しい。また、DAT viewでのSBRは基底核領域の大きい矩形ROIに對し用いられるため、各基底核や中脳被蓋の集積低下と被殻の集積低下の判別は難しい。さらに解析では位置ずれや、補正の方法、画像の定量的な読影法などに難点があることが知られている。そこで当院において各種頭部画像とともにNDB構築することにより、DAT Z-score画像の作成を試み、その有用性を検討した。方法：2017年4月から5月に正常被験者として男性11名女性9名に對し、¹²³Ioflupane (DAT scan)、¹²³IMP 脳血流SPECT、MRA、3D-T1WI、3D-T2WI、3D-FLAIR、DTIを施行した。MMSE28点以上かつ遅延再生2/3以上を正常とし、画像所見で認知機能及び運動機能に影響を与える明らかな脳血管障害は除外した。DaT Z-score画像の作成にあたってはMRI DARTelを用いてDaT画像を標準脳変換。それぞれのDaT画像を加算平均画像、標準偏差画像を作成し、加算平均画像をDaT templateとした。画像間演算を用いてZ-score画像=(患者画像-平均画像)/標準偏差画像によりZ-score mapを作成した。患者例として、DLB、DESHを伴うPD、PSPの患者に対してDAT Z-score画像の作成を行った。結果:DLBではほぼ基底核全域にDAT集積の低下を認め、PDでは左右差のある被殻後部の集積低下部位が描出された。加えてPSPでは被殻の集積低下はごく軽度で両側尾状核、中脳被蓋の集積低下が明瞭に描出された。視覚読影上疾患による集積低下部位の違いが明らかであった。考察:この点においてDAT-Z score画像は良好に各領域の集積低下を描出できた。結論：パーキンソン症候群をきたす疾患ごとにDAT集積の低下部位が異なる可能性があり、DAT Z-score画像は有用であると考えられた。

O-13-6 パーキンソン病薬物治療におけるドパミン代謝関連遺伝子多型と運動合併症との関わり

○別府美奈子¹、柿沼 翔子¹、澤井 摂¹、平野 成樹²、山中 義崇²、山本 達也³、糸賀 栄³、佐藤 謙⁴、千種 誠明³、西村 基³、野村 文夫⁴、桑原 聡²、田中 知明¹

¹ 千葉大学大学院医学研究院 分子病態解析学、

² 千葉大学医学部附属病院 神経内科、³ 千葉大学医学部附属病院 検査部、

⁴ 千葉大学医学部附属病院 マススペクトロメトリ検査診断学部門、

⁵ 国際医療福祉大学 福岡保健医療学部

【背景】パーキンソン病 (PD) の治療は、L-dopaやドパミン受容体作動薬を中心に、その作用を高める代謝酵素阻害剤などを組み合わせた薬物療法が基本となるが、ジスキネジアなどの運動合併症がしばしば問題となる。運動合併症の予測因子としては、発症年齢、L-dopa量、体重、性別、重症度などが報告されている。L-dopaについては容量依存性にジスキネジアの発症に関係すると言われており、ドパミン受容体やその代謝関連遺伝子多型は重要な役割を果たす可能性が示されているが、本邦PD患者におけるその詳細には十分に明らかにされていない。そこで当院におけるドパミン系治療薬を内服するPD患者を対象に、ドパミン代謝に関連する遺伝子多型解析を行い、その副作用発症との関連性を検討した。【方法】PD患者69名の末梢血より抽出したgenomic DNAを用い、ドパミン受容体及び代謝関連の遺伝子多型 (カテコールメチル転移酵素など7遺伝子) に対して、High resolution melting (HRM) 法 (10項目) とFragment解析 (1項目) でgenotypingを実施し、それらと臨床情報との関連解析を行った。【結果】対象のしたPD患者の発症年齢は61.0 ± 13.1才で、男性32名、女性37名であった。そのうちジスキネジアを発症した患者は23名 (33%)、症状の日内変動を認めた患者は65%であった。運動合併症と薬剤の種類・投薬量・投薬期間との関わりを後方視的に検討した結果、1日あたりのL-dopa換算用量とL-dopa量がジスキネジア発症に有意に関連することが確認された。さらに、遺伝子多型と関連解析の結果、ジスキネジア発症にドパミン代謝関連の遺伝子多型の関与を認めた。【考察】これらの一連の検討により、ドパミン代謝関連遺伝子多型がジスキネジア発症のリスク因子となりうることが明らかとなった。PD薬物治療に伴う副作用のリスク評価や、副作用軽減を目的した治療薬選択など、SNP解析に基づく個別化医療に応用できる可能性があると考えられた。

O-14-1 Alzheimer病患者にみられる類別詞の誤り

○古本 英晴、長瀬さつき、櫻井 透、三浦 康子
国立病院機構千葉医療センター 神経内科

【目的】名詞・動詞の類似性判断課題(SALA VC16, 17)においてAlzheimer病(AD)患者は正常対照に比して誤りが有意に多く、一種の強制的な関連づけを示す。このことからAD患者では個々の語の概念の境界が正常者よりも曖昧な状態であると考えられる(語のメトニミー化; 古本, 2015)。一方類別詞は事物の分類を反映し(松本・井上, 2003)、主体的な認識の様態を表している。AD患者の劣化した語の概念は類別詞の異常として現れる可能性がある。【対象】軽度AD群12名(AD1群: MMSE20以上、82.1±1.7歳、教育歴11.6±0.8年、MMSE20.9±0.5点)、中等度AD群12名(AD2群: MMSE20未満、81.6±1.4歳、10.2±0.8年、16.7±0.5点)、正常対照10名(C群: 76.8±1.4歳、11.5±0.6年、26.6±0.8点)。年齢に有意差を認める(p<.05)。【方法】SALA PR28を全例に施行。MoCAもAD患者22名に施行した。PR28の名詞・数詞・類別詞の各項目の正答数(各20点満点)を評価した。【結果】年齢を共変量とする共分散分析を施行。被験者群間に有意な主効果を認め(F2,30=6.977, p=.003)、被験者群と課題の間で有意な交互作用が見られた(F4,60=2.583, p=.046)。課題間には差は見られなかった(F2,60=.320)。交互作用はAD2群における数詞の成績が良好な点に由来すると思われた(数詞: AD1:19.4±0.2; AD2: 19.3±0.2; C: 20.0±0.0)。AD患者の示す誤りは名詞・類別詞の不一致が大半を占め(重回帰: 決定係数 .590)、とくに名詞正・類別詞誤が有意であった(β =.752, p<.001)。名詞誤・類別詞正は有意ではなかった(β =.184, p=.185)。【考察】AD群の良好な数詞の産出はいわゆる subtypingの保存を反映していると考えられた。一方、呼称は正しくとも類別詞を誤る点から、ADでは語の使用が表面的には正しくともその語の概念は不安定であると考えられ、語の類似性判断の結果に基づく考察を支持するものと考えられた。

O-14-3 posterior cortical atrophy と書字障害

○宮腰 夏輝、角南 陽子、板東 充秋、磯崎 英治
都立神経病院 神経内科

【目的】posterior cortical atrophy (PCA)の書字障害の特徴を明らかにする。【方法】PCAの4例について記録を分析。【結果】症例1は63歳右利き男性。4年前より歩行中に左に寄る。初診時MMSE 19、FAB10。パーキンソンズ、構成障害、地誌の失見当を認めた。MRIで右頭頂、後頭葉の萎縮。SPECTで同部位の血流低下。書字は形態は保たれるが、横書きの文章が突然縦書きに転じる。症例2は73歳右利き女性。数年前より箸を逆さに持つ。初診時、MMSE15、FAB11、RCPM17。右半身にパーキンソンズ、ミオクロヌスあり。右同名半盲、右半側空間無視、Balintの視覚失調、失書、左右失認、構成障害、両手の失行、地誌の失見当を認めた。MRIでは全般性萎縮、特に左頭頂葉、後頭葉で顕著。SPECTでは左頭頂、側頭、後頭葉の血流低下。書字は無反応や錯書もあり。連筆困難が目立つ。文字の上に書き連ねたり、縦書き、横書きが混在し判読不能。症例3は66歳右利き女性。2年前よりテレビのテロップが読みきれない。初診時、MMSE24、FAB15、RCPM25。右半身でパーキンソンズあり。右半側空間無視、両上肢、両視野の視覚性運動失調、失書、構成障害、両手の失行を認めた。MRIでは左優位の脳萎縮。SPECTでは左前頭葉、頭頂葉、後頭葉に血流低下。書字は、文字形態の想起が困難で文字も困難。枠中の左上に偏る。症例4は59歳右利き男性。息子が左利き。半年前より、木の葉が文字に見える。初診時、MMSE24、WAIS-IIIでVIQ105、PIQ65。右同名半盲、失読、失書、失算、構成障害、相貌失認を認めた。MRIでは左頭頂葉、後頭葉の萎縮。SPECTでは左前頭葉、頭頂葉、後頭葉で血流低下。書字は字画不足がめだつ。写字は保たれる。また、紙の左寄りに書く。【結論】視空間認知障害、失行、失書の組み合わせでPCAの書字障害はバラエティ豊かつ、深刻である。視空間障害による書字障害はPCAを発見する契機になりうる。

O-14-5 特発性正常圧水頭症のシャント手術における modified Rankin Scale 非改善例の背景因子

○栗山 長門¹、宮嶋 雅一³、中島 円³、徳田 隆彦²、渡邊 能行¹、黒沢美智子⁴、森 悦朗⁵、加藤 丈夫⁶、新井 一³
¹京都府立医科大学病院 地域保健医療疫学教室、
²京都府立医科大学医学部 神経内科学教室、
³順天堂大学医学部 脳神経外科教室、⁴順天堂大学大学医学部 衛生学教室、
⁵東北大学医学部 高次機能脳科学、⁶山形大学医学部 内科学第三講座教室

【目的】特発性正常圧水頭症 (iNPH) は、歩行障害、認知障害、排尿障害の3主徴を示す非変性疾患である。我々は、iNPHの全国疫学調査に関して推定受療者数などを報告してきた(Brain Behav. 2017)。一方、シャント手術が有効であることは知られているが、治療後の症状改善が著明に見られない場合もある。今回、手術後のdefinite iNPHについて、術後に十分な日常生活動作の改善の見られなかった群に注目し解析を行った。【方法】患者の疫学調査を実施し、日常生活動作にてmRS (modified Rankin Scale) (≥1)の改善の見られなかった群の臨床背景を把握した。【結果】1. 解析対象のdefinite iNPHは795名(平均77.1歳、男性474名)であった。治療は、VPシャント: 351名、LPシャント: 430例、VA シャント14名であった。2. Definite iNPH発症時年齢は、mRS1以上の改善が見られなかった群(非改善群)と見られる群(改善群)の2群間で有意でなかった。3. 初発症状では、非改善群にて歩行障害と排尿障害が有意に多かった。歩容では、足の挙上低下、開脚歩行が有意であった一方、歩幅減少は有意ではなかった。4. 併存症に関しては、高血圧や糖尿病など古典的な生活習慣病およびアルツハイマー病、整形外科疾患はいずれも有意ではなかった。5. 頭部MR画像所見では、径1.5cm以上の虚血巣は有意であったが、脳室周囲病変PVHは有意ではなかった。6. 髄液所見では、圧上昇、細胞増多、蛋白増多が、非改善群でいずれも有意に多く見られた。7. 2群間での術式による差は認められなかった。【結論および考察】definite iNPHの術後のmRS非改善の予測因子として、歩行障害の特徴と排尿障害に留意する必要がある。また、頭部MRIの虚血および髄液所見を有することはmRS非改善の因子である可能性が明らかとなった。今後、罹病期間や術式ごとの詳細の解析も予定している。*厚生科学研難治性疾患政策研究事業の助成を受けて実施した。

O-14-2 Presenilin 1 (PSEN1) の新規遺伝子変異による家族性アルツハイマー型認知症の一家系

○佐藤 大祐¹、斎藤 尚宏²、伊関 千書¹、飛田 宗重³、川勝 忍⁴、池内 健⁵、桑野 良三⁵、鈴木 匡¹
¹山形大学医学部 内科学第三講座 神経学分野、
²さといろ脳神経・内科クリニック、³国立病院機構米沢病院、
⁴福島県立医科大学会津医療センター精神医学、⁵新潟大学脳研究所

【目的】家族性アルツハイマー型認知症 (AD) の一家系の臨床的特徴を明らかにする。【方法】1家系4世代計29名のうち、14名が認知症と判明した。そのうち3名で遺伝子検査を施行し、PSEN1遺伝子の新規点突然変異(Tyr215Arg)を確認した。また、3例で剖検を実施し、AD病理を認めた。本家系の臨床的特徴を、本邦におけるPSEN1変異をもつ家族性ADのデータベース (JFAD) の45家系157症例と比較した。【結果】本家系はいずれも健忘で発症し、進行とともに他の高次脳機能障害(見当識障害、保続、失行、失語、失認、失算、構成障害)、精神症状、運動症状(固縮、動作緩慢、振戦、歩行障害、痙攣、ミオクロヌス)が加わる経過であった。発症年齢は44~61歳で平均49.7±5.7歳、中央値48歳、罹患年数は10.7±2.9年、死亡年齢は60.8±6.7歳であった。一方、JAFDの家系での発症年齢は44.9±7.2歳、中央値45歳、罹患年数は9.9±5.0年、死亡年齢は54.2±7.4歳、各家系内の発症年齢の差は1年~14年であった。慢性麻痺やパーキンソンズで発症する非典型的な症例を有する家系もあるが、大多数は孤発性ADに類似した症候であった。本家系は発症年齢、罹病期間ともJFADの家系の表現型にはほぼ一致したが、家系内の発症年齢の差が17年と大きかった。44歳発症女性と47歳発症男性ではApoE 3/3が確認された。【結論】PSEN1遺伝子変異では発症年齢や症候学的に多様な表現型を呈するが、発症年齢は変異や家系毎に一定の傾向がみられる。同一家系内で発症年齢が大きく異なる報告では、発症年齢の若年化にApoE4の関与が推察されている。本家系では発症年齢に大きなばらつきを認めたが、44歳、47歳発症の2例はApoE 3/3であり、ApoE以外の要因も発症年齢に関わることが示唆された。

O-14-4 発語失行の病態：機能マッピング、電気的線維追跡からの症例の考察

○坂本 光弘¹、松本 理器¹、下竹 昭寛²、太田真紀子¹、中谷 光良¹、中江 卓郎³、菊池 隆幸³、吉田 和道³、國枝 武治⁴、高橋 良輔¹、池田 昭夫²
¹京都大学大学院医学研究科 臨床神経学、²京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学、³京都大学大学院医学研究科 脳神経外科学、
⁴愛媛大学大学院医学系研究科 脳神経外科学

【目的】てんかん外科手術の術前に、高頻度皮質電気刺激による機能マッピングと単発刺激による電気的線維追跡(皮質皮質間誘発電位(CCEP)記録)を検討し得た症例で、左中心前回腹側領域のてんかん原性領域を切除後に一過性の純粋発語失行を呈した。術前機能評価の結果から、発語失行の病態について考察した。【方法】症例は難治性左前頭葉てんかんの16歳、右利き女性。脳MRIで左中心前回皮質直下に径約1 cmの腫瘍を認め、てんかん外科手術目的で当院に入院した。てんかん焦点同定と腫瘍周囲の言語・運動機能評価のため、硬膜下電極慢性留置を行い、機能マッピング、CCEP記録を含む術前評価を施行し(IRB #C1212)、術後の言語機能を厳密に評価した。【結果】皮質電気刺激による機能マッピングでは腫瘍に近接して舌運動野、陰性運動野が見られ、その周辺には言語野、顔面筋運動野、舌感覚野が同定された。てんかん焦点切除のため、腫瘍と隣接する中心前回腹側領域の舌運動野、陰性運動野を切除した。術直後から口輪筋及び舌舌に軽度の麻痺と、麻痺による障害では説明できない著明な発語の障害が出現した。発語は非常に努力様で非流暢であり、音の重みが顕著で、同じ音でも誤り方に一貫性がなく、発話時の考えた。症状は徐々に改善し、約1か月の経過で他覚的にはほぼ症状は消失したが、発話時の自覚的な違和感や残存した。CCEP解析では、切除した舌運動野は運動連関野(中心前回内の陰性運動野、補足運動野、中心後回)と結合し、陰性運動野は舌運動野に加えて背側言語経路などの言語表出関連領域(中前頭回、前補足運動野、線状回)と結合していた。【結論】本症例では、優位半球中心前回中下部の非常に小さな切除範囲で発語失行を呈した。機能的結合から、言語表出関連領域と結合する中心前回陰性運動野と発語に関係する舌運動野および両者間の機能結合の障害が、本患者の一過性の発語失行の本態と考察された。

O-14-6 特発性正常圧水頭症の基盤を成す進行性核上性麻痺の診断: pull testの有用性

○森 敏^{1,2}、佐伯 雅史¹、藤原 康弘¹、横江 勝²、松本 昌泰²
¹松下記念病院 神経内科、²星ヶ丘医療センター 脳神経内科

【目的】特発性正常圧水頭症 (iNPH) の症状はシャント術により一時的に改善するが、その後再び悪化する。これは、本症の基盤に進行性疾患が存在するため、剖検報告によると大半が進行性核上性麻痺 (PSP) で、その臨床亜型は「すくみ足を伴う純粋無動症」であった。しかし、本亜型のように病初期に眼球運動障害を呈さない例は、従来の診断基準ではPSPと診断できなかった。2017年6月に本診断基準が改訂され、各臨床亜型の診断も可能となった。今回は、iNPHの基盤に存在するPSPの診断にpull testが有用であることを報告する。【方法】iNPHの臨床徴候(歩行障害・認知機能障害・尿失禁)、特徴的形態画像所見(脳室拡大・円蓋部くも膜下腔狭小化・シルビウス裂開大)を呈し、タクトテスト陽性の連続3症例。画像検査は、CT/MRI、FP-CIT SPECTを実施した。また、pull testを含めて神経学的に検討した。【結果】MRI/CTでは、上視画像所見に加えて、中脳被蓋萎縮・第三脳室拡大を認めた。FP-CIT SPECTは全例で線条体の集積低下を認めた。神経所見としては、口突らし反射・固縮に加えて、pull testが陽性であった。3連続症例は新基準によりPSPと診断された。【結論】iNPHの基盤に存在するPSPの診断には、手技が容易で解釈も標準化されているpull testをつけ加えることが有用である。

O-15-1 軽症脳梗塞の3か月後転帰不良に関連する因子とは？

○小松 鉄平、北川 友通、浅原 有揮、向井 泰司、恩田亜沙子、池田 雅子、坂井健一郎、寺澤 由佳、大本 周作、三村 秀毅、井口 保之
東京慈恵会医科大学病院 神経内科

【目的】rt-PA静注療法適正治療指針においてNIHSS4点以下の軽症脳梗塞症例に対する投与は推奨されていない。しかし実臨床では発症時NIHSS4点以下の軽症脳梗塞症例でも3か月後mRS不良例に遭遇する。軽症発症の脳梗塞症例の予後不良因子を検討する。【方法】2012年4月から2017年10月まで当科に入院し、発症24時間以内の脳梗塞連続734例を後ろ向きに調査した。発症前mRS3以下、入院時NIHSS4点以下で、頭部MRIで明らかな梗塞巣があり、rt-PA静注療法もしくは血管内治療を行っていない症例を対象とした。【結果】294例（女性79例、年齢中央値66.5歳、入院時NIHSS中央値1）を対象とした。3か月後mRS4-6となったのは20人（6.8%）だった。3か月後mRS 4-6群は、頭蓋内動脈50%以上狭窄（24.1% vs 50%, $p=0.01$ ）、高齢者（65.5歳 vs 73.5歳, $p=0.01$ ）、女性が多かった（25.2% vs 50%, $p=0.03$ ）。3か月後mRS 4-6となることに関連する独立因子は、頭蓋内動脈50%以上狭窄（OR 2.6, 95% CI 1.05-6.8, $p=0.04$ ）、高齢者（OR 1.04, 95% CI 1.01-1.08, $p=0.02$ ）であった。【結論】頭蓋内動脈50%以上狭窄・高齢者は、脳梗塞発症時に軽症であっても3か月後の転帰が不良となる。

O-15-3 CONUT scoreは急性期脳梗塞患者の3ヶ月後の機能的予後を予測する

○内藤 裕之、祢津 智久、細見 直永、青木 志郎、木下 直人、下村 怜、上野 弘貴、越智 一秀、丸山 博文
広島大学大学院脳神経内科学

【目的】低栄養は、急性期脳梗塞患者の転帰不良の独立した危険因子であるが、低栄養の指標は十分に確立されていない。Controlling Nutritional Status (CONUT) scoreはアルブミン、リンパ球数、総コレステロールの測定値をスコア化し、多面的に栄養状態を評価する簡便な方法として知られ、循環器疾患及び悪性腫瘍において、CONUT score高値は予後不良に関連すると報告されている。我々は、急性期脳梗塞患者におけるCONUT scoreと脳卒中転帰との関係を検討した。【方法】2011年3月から2017年3月に当院へ入院した発症7日以内の急性期脳梗塞患者で、発症前のmodified Rankin Scale (mRS) <3を対象とした（264例, 70±12歳）。CONUT score（合計12点）は、既報の結果より5以上を低栄養と定義した（Nutr Hosp. 2005）。3ヶ月後のmRS <3を転帰良好群、mRS ≥3を転帰不良群とし、患者背景因子、CONUT scoreとの関連を検討した。【結果】対象患者の中で、230名の患者（87.1%）の3ヶ月後転帰を評価しえた。転帰不良群（n=85）では、転帰良好群よりも高齢で、Body Mass Index値が低く、心房細動や慢性心不全、貧血が高頻度に見られ、脂質異常症及び喫煙は少なかった。入院時のCONUT score及びNIHSS scoreは転帰不良群で有意に高かった（中央値 [四分位], Ⅰ [1-3] vs Ⅲ [4-6], $P<0.001$, Ⅱ [1-4] vs Ⅳ [4-24], $P<0.001$ ）。CONUT scoreが高いほど、転帰不良群の割合は増加し、低栄養（CONUT score ≥ 5, n=48）の患者の中で30例（62.5%）が転帰不良であった。多変量解析でも、CONUT score ≥ 5は独立して転帰不良と関連していた（OR 4.15, 95% CI 1.52-11.67, $P=0.005$ ）。【結論】急性期脳梗塞患者において、入院時のCONUT score高値は3ヶ月後の転帰不良に関連する。

O-15-5 推定糸球体濾過量 (eGFR) と脳梗塞再発の関連 -Fukuoka Stroke Registry-

○植木 香奈¹、桑城 貴弘¹、松尾 龍²、矢坂 正弘¹、中西 泰之¹、中村 麻子¹、後藤 聖司¹、吾郷 哲朗³、鴨打 正浩²、岡田 靖¹、北園 孝成³

¹ 国立病院機構 九州医療センター 臨床研究センター 脳血管センター 脳血管・神経内科、² 九州大学大学院医学研究院 医療経営・管理学、³ 九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学

【目的】推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) と脳梗塞再発の関連について検討する。【方法】2007年6月から2017年1月にかけてFukuoka Stroke Registry (FSR) に登録された発症7日以内の脳梗塞/一過性脳虚血発作連続11831症例（男性7031例、女性4800例、平均72±12歳）を対象とした。背景因子、臨床所見を登録し、定期的な予後調査を行った。【結果】11831症例の観察期間は平均1076±913日、脳梗塞再発は1788例（15%）であった。脳梗塞発症時のeGFRを3群（Ⅰ群：eGFR ≥ 60 (ml/min/1.73m²)、Ⅱ群：30 ≤ eGFR < 60、Ⅲ群：eGFR < 30）に分けて検討を行った。Ⅰ群：eGFR ≥ 60 (ml/min/1.73m²) は7419例（62%）、Ⅱ群：30 ≤ eGFR < 60は3517例（30%）、Ⅲ群：eGFR < 30は895例（8%）であった。臨床背景では、年齢はⅡ群で高かった（ $p<0.001$ ）が、高血圧（ $p<0.001$ ）、糖尿病（ $p<0.001$ ）、末梢動脈疾患（ $p<0.001$ ）、および虚血性心疾患（ $p<0.001$ ）の合併頻度はⅢ群において有意に高かった。入院時採血データでは、総コレステロール（ $p<0.001$ ）、LDLコレステロール（ $p<0.001$ ）、ヘマトクリット（ $p<0.001$ ）、ヘモグロビン（ $p<0.001$ ）の値は、いずれもⅠ群で有意に高く、Ⅲ群で低かった。さらに、フィブリノゲン（ $p<0.001$ ）、D-dimer（ $p<0.0001$ ）、高感度CRP（ $p<0.0001$ ）の値はⅢ群で最も高かった。3群間で、脳梗塞再発に対する危険度について、多変量Cox比例ハザードモデル法を用いて検討を行った。Ⅰ群に対してⅡ群では、Hazard ratio [HR] 1.22, 95% confidence interval [CI] 1.09-1.36（ $p<0.001$ ）、Ⅰ群に対してⅢ群では、[HR] 1.70, 95% [CI] 1.44-1.99（ $p<0.001$ ）であった。【結論】推定糸球体濾過量（eGFR）の高度低下を伴う虚血性脳卒中症例では、非低下症例に比して、脳梗塞再発の危険度が高まる。

O-15-2 繰り返す一過性脳虚血発作の発作間隔に関する考察

○永金 義成¹、尾原 知行²、山田 丈弘¹、田中次次郎¹、小島 雄太¹、中島 大輔¹、北大路隆正¹、山本 康正³
¹ 京都第二赤十字病院 脳神経内科、² 京都府立医科大学 神経内科、³ 京都桂病院 脳神経内科

【目的】主幹動脈の高度狭窄による一過性脳虚血発作 (TIA) では発作を繰り返すことがある。一方、穿通枝領域のTIA でも、capsular warning syndromeと呼ばれる定型的な脱力発作を繰り返すことがある。本研究では、繰り返すTIAの発作間隔と発症機序の関連について考察した。【方法】2007年4月から2015年3月に発症7日以内に入院したTIA連続257例から、7日以内に2回以上の脱力発作を繰り返したものを対象とした。TIAは発症24時間以内に局所神経症状が完全に消失したものと定義し、MRI画像所見での急性期梗塞巣の有無は問わないものとした。また、治療開始後に症状が消失した例はTIAに含めなかった。脱力発作の間隔は、1時間以内（H群）、24時間以内（D群）、7日以内（W群）の3群に分類し、背景因子、塞栓源性心疾患、主幹動脈病変、MRI病変を比較した。【結果】脱力発作を2回以上繰り返したTIAは43例（16.7%；平均67±12歳、男性74%）に認めた。脱力発作の間隔は平均23.7時間、中央値5時間であり、H群13例、D群16例、W群14例であった。心房細動は3例（H群0例、D群1例、W群2例）、主幹動脈病変は19例（2例、9例、8例）で、D群とW群で塞栓源性心疾患の頻度が高かった。MR DWI病変は26例（9例、7例、10例）に認め、H群では9例中7例が穿通枝病変であったのに対し、W群では10例中9例が大脳皮質病変であった。【結論】発作を繰り返すTIAでは発症機序により発作間隔が異なる可能性があり、脱力発作の間隔が1時間以内では穿通枝領域のTIA、1時間を越える場合は塞栓源性心・血管疾患によるTIAを想定して診療することが望ましい。

O-15-4 生体腎移植後虚血性脳血管障害の特徴と予後

○小泉 元彦、星野 岳郎、石塚健太郎、樋口 瑛子、白井 優香、遠井 素乃、北川 一夫
東京女子医科大学大学院 神経内科

背景：生体腎移植後に発症した脳血管障害の病態や重症度について詳細に検討した報告は少ない。方法：対象は2013年12月～2017年10月までに当科に入院し前向きに登録された発症1週間以内の虚血性脳血管障害連続466例のうち、腎移植手術の既往のある18例（3.9%、脳梗塞17例、一過性脳虚血発作1例）である。年齢、性別、透析期間、移植から脳血管障害発症までの期間、合併症、脳血管障害の病因病型、治療、機能的予後などについて検討した。結果：全18例の平均年齢は57.9歳（range, 37-73歳）、男性は14例（77.8%）、原疾患の内訳は糖尿病性腎症7例（38.8%）、腎硬化症1例（5.5%）、IgA腎症1例（5.5%）、慢性糸球体腎炎1例（5.5%）、痛風腎1例（5.5%）、ネフローゼ症候群1例（5.5%）、溶血性尿毒症症候群1例（5.5%）、不明5例（27.7%）で、全例で移植前に透析を行っていた。透析開始から腎移植までの期間、腎移植から脳血管障害発症までの期間はそれぞれ中央値で44か月、50か月だった。血管危険因子の合併頻度は、高血圧83.3%、脂質異常症50.0%、糖尿病50.0%、心房細動22.2%、慢性心不全5.6%、冠動脈疾患の既往5.6%だった。発症時NIHSSスコアの中央値（四分位範囲）は3（1-6）で、臨床病型の内訳は、アテローム血栓性3例（16.7%）、ラクナ1例（5.6%）、心原性3例（16.7%）、可逆性脳血管攣縮症候群1例（5.6%）のほか、病型不明例が10例（55.6%）を占めていた。病型不明例10例のうち、5例はembolic stroke of undetermined sources (ESUS) に該当し、4例はいわゆるbranch atheromatous disease (BAD) を呈していた。3か月後のmodified Rankin scaleが3以上の機能的予後不良例は4例であり、予後良好群（modified Rankin Scale 3未満）に比べて有意に体重が少なかった（平均、52.5 kg vs. 65.6 kg, $p=0.044$ ）。結論：生体腎移植後の虚血性脳血管障害患者はESUSやBADが多く、低体重患者では機能的予後が不良であった。

O-15-6 認知機能と脳卒中再発の関連について -Fukuoka Stroke Registry-

○前田 花佳¹、桑城 貴弘¹、松尾 龍²、矢坂 正弘¹、中西 泰之¹、中村 麻子¹、後藤 聖司¹、吾郷 哲朗³、鴨打 正浩²、岡田 靖¹、北園 孝成³

¹ 国立病院機構 九州医療センター 臨床研究センター 脳血管センター 脳血管・神経内科、² 九州大学大学院医学研究院 医療経営・管理学、³ 九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学

【目的】認知機能 (Mini-Mental State Examination : MMSE) と脳卒中再発の関連について検討する。【方法】2007年6月から2017年1月にかけてFukuoka Stroke Registry (FSR) に登録された発症7日以内の脳梗塞/一過性脳虚血発作11831例のうち、退院時NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) スコアにおける意識水準 (1a)/障害 (1b,c) 項目が全て0点であり、かつ退院時にMMSEが測定されている2439症例（男性1547例、女性892例、70±12歳）を対象とした。対象症例をMMSEにより、正常群（MMSE ≥ 28）、軽度認知障害群（24 ≤ MMSE ≤ 27）、認知症群（MMSE ≤ 23）の3群に分け、各群での臨床背景因子の比較、および脳卒中再発危険度についての検討を行った。【結果】2439例は、正常群1303例（53%）、軽度認知障害群602例（25%）、認知症群534例（22%）であった。3群での背景因子の比較では、認知症群では年齢（ $p<0.001$ ）および女性の頻度（ $p<0.001$ ）が有意に高かった。また、脳卒中既往（ $p<0.05$ ）、心房細動（ $p<0.001$ ）および虚血性心疾患（ $p<0.01$ ）の頻度も、認知症群で有意に高かった。全2439症例の観察期間は、1142±944日であり、脳卒中再発は368例（15%）に認められ、正常群で158例（12%）、軽度認知障害群で114例（19%）、認知症群で96例（18%）であった（ $p<0.001$ ）。また多変量調整をおこなったCox比例ハザードモデル解析では、正常群に対して軽度認知障害群では、Hazard ratio [HR] 1.65, 95% confidence interval [CI] 1.28-2.12（ $p<0.001$ ）、認知症群では、[HR] 1.51, 95% [CI] 1.14-2.00（ $p<0.01$ ）であった。【結論】脳梗塞発症患者において、認知機能低下例は正常例に比して脳卒中再発の危険度が高まり、その程度は軽度認知障害例であっても認知症例と同様である。

O-16-1 大脳皮質基底核症候群の皮質性感覚障害：voxel-based morphometryを用いた検討

○松田 佳奈^{1,3}、伊藤 正之²、田部井賢一^{2,3}、上田有紀人¹、朝日 理³、伊井裕一郎³、丹羽 篤³、谷口 彰³、松浦 慶太³、富本 秀和³
¹三重大学病院 リハビリテーション部、
²三重大学大学院医学系研究科 認知症医療学、
³三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学

【目的】大脳皮質基底核症候群 (CBS) の脳MRIの典型的所見として、傍中心溝領域の非対称性萎縮がある。また、診断項目の1つとして皮質性感覚障害が挙げられている。今回われわれは、CBS群とパーキンソン病 (PD) 群とを比較し、皮質性感覚障害の程度と灰白質容積の検討を行った。【対象】当院神経内科で、2013年4月～2017年8月にCBSと診断された14名および2016年11月～2017年3月にPDと診断された14名。患側はそれぞれ、CBS群は右12名、左2名、PD群は右10名、左4名であった。【方法】皮質性感覚検査 (触覚定位、皮膚書字覚、手触り覚、触覚性弁別、触覚性呼称、二点識別覚、重量覚)、知的機能・記憶検査などを実施した。群内・群間比較として、皮質性感覚の左右差の有無、認知機能、罹病期間などを検討した。解析にはt検定、 χ^2 検定、Mann-Whitney検定を用いた。画像検査として、脳MRIを行い、VBM (voxel based morphometry) 解析を施行した。【結果① (皮質性感覚)】CBS群は、全項目で患側が低下しており、触覚定位、皮膚書字覚、手触り覚、触覚性呼称、重量覚の5項目で有意差を認めた。PD群は全項目で健側と患側に有意差を認めなかった。群間比較では、CBS群は全項目でPD群より成績が不良で、触覚定位、皮膚書字覚、二点識別覚、重量覚の4項目が有意に低下していた。【結果② (VBM)】右手を患側とするCBS12名とPD10名を比較したところ、CBS群は、左側の中心後回と中心前回、両側補足運動野の灰白質容積が有意に小さかった。【結論】皮質性感覚障害はCBSに特徴的で、中心後回の萎縮が関与していると考えられた。補足運動野は、動作の意図から実行への変換が行われる領域とされており、CBS特有の手指動作の拙劣さには、両方の領域の機能低下が関与していると考えられた。

O-16-3 パーキンソン病における表情認知機能検査の検討

○檜皮谷泰寛、神崎 和紀、松本 拓也
新宮市立医療センター 神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) の認知機能障害については視空間認知障害や遂行機能障害などがよく知られているが、近年社会的認知機能障害の1つとして表情認知機能障害の存在がいわれている。PDにおける表情認知機能障害は扁桃体機能障害によるネガティブ表情認知の低下といわれており、モーフィング画像や動画などの表情認知機能検査が施行され報告されている。それらの報告ではある程度共通の検査手技を用いて検討されているが、通常使用される静止画や動画は同一のものではない。今回我々は標準化はされていないが研究用として市販されている表情認知機能検査を用いて認知症を認めないPD患者に表情認知課題を施行し評価、検討をおこなった。【対象・方法】認知症を認めないPD患者18名 (男性8名、女性10名) と年齢をマッチさせた対照患者19名 (男性10名、女性9名) に小松・中村・箱田らが作成したトーヨーフィジカルが発行している成人版表情認知検査を使用し評価をおこなった。PD患者にはMMSE、HDS-R、CDT、MDS-UPDRS、Yahr重症度の評価も施行した。対照患者との表情認知検査の比較と認知機能検査と罹病期間、運動症状との関連性について検討した。【結果】PD患者では対照患者に比べ有意に表情認知機能の低下が認められた。 $(p<0.05)$ MMSE、CDT、Yahr重症度、罹病期間は表情認知機能との関連は認めなかったが「よろこび」の表情認知とMDS-UPDRS、「かなしみ」の表情認知とHDS-Rに相関が認められた。【結論】PDでは表情認知機能の低下が認められることが示唆された。既報告ではネガティブ表情認知の障害が報告されているが本研究では表情別の有意差は認めなかった。運動症状と表情認知機能との関連性も今後さらなる検討が必要であると考えられる。

O-16-5 パーキンソン病および関連疾患における運動症候とドーパミン神経終末変性の関連の検討

○戸島 麻耶¹、上山 勉¹、池澤 淳²、島 淳²、澤本 伸克³、高橋 良輔²、中田 安浩¹、沖山 亮一¹、菅谷 慶三¹、横地 房子¹、磯崎 英治¹
¹都立神経病院脳神経内科、²京都大学大学院医学研究科臨床神経学、
³京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻、⁴都立神経病院神経放射線科

【目的】パーキンソン病 (PD)、パーキンソン病関連疾患 (PDRDs; 多系統萎縮症 (MSA)、進行性核上性麻痺 (PSP)、大脳皮質基底核変性症 (CBD)) 及びリベラ小体型認知症 (DLB) では黒質線条体のドーパミン神経が脱落し、ドーパミントランスポーターシンチグラフィ (DatSPECT) の集積低下が認められる。DatSPECT低下の程度と運動症候の重症度との関連がPDで指摘されているが、他の疾患については必ずしも明確になっていない。そこで、各疾患の重症度とDatSPECTの関連を解析し、疾患における特徴が認められないか検討した。【方法】2014年1月から同年12月に当科でDatSPECTを撮像したPD、PDRDsおよびDLB患者を後方視的に検討した。疾患重症度の指標としてHoehn&Yahr分類 (H-Y) を、DatSPECTの解析にはSpecific binding ratio (SBR) を用いた。【結果】PD89例 (男性36例、年齢 72 ± 10.7 歳、H-Y 2.99 ± 0.97)、PD以外34例 (男性14例、年齢 72 ± 7.75 歳、H-Y 3.65 ± 0.92) が抽出された。各疾患の内訳はDLB10例、MSA8例、PSP14例、CBS2例であった。DatSPECTの結果はPDではSBR 1.44 ± 0.56 、PD以外ではSBR 1.53 ± 0.51 であった。PDを含む全患者ではH-Yの上昇と共にSBRは低下する傾向を示した。疾患毎の解析で、DLBに注目するとH-YとSBRの関連は明確ではなかった。【結論】DLBでは運動症候の重症度とSBRの関連が乏しい可能性があり、ドーパミン神経の脱落による運動症候の発現機序がPDとは異なる可能性が示唆された。

O-16-2 Progressive supranuclear palsy-Parkinsonismの臨床的特徴

○山口 浩輝、浜口 毅、山田 正仁
金沢大学大学院 脳老化・神経病態学 (神経内科学)

【目的】進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) 症例のなかで、Progressive supranuclear palsy-Parkinsonism (PSP-P) 症例の臨床的特徴を明らかにする。【方法】1998年から2017年までの20年間に当科に入院した症例で臨床的にPSPと診断された症例およびPSPが疑われた症例について、2017年に提唱されたMDS clinical diagnostic criteria for PSPを用いて臨床診断を再検討した。56例がProbable PSPに該当し、17例がPSP-P、39例が非PSP-Pだった。2群間で発症年齢や臨床症状と経過、検査所見について比較検討した。【結果】PSP-P群は男性14例、女性3例で発症年齢は 67.2 ± 7.2 歳、非PSP-P群は男性21例、女性18例で発症年齢は 67.0 ± 7.9 歳で、2群間で発症年齢に有意差はなかったが $(p=0.80)$ 、男性患者の頻度がPSP-P群で有意に高かった $(p<0.05)$ 。心筋MIBGシンチを施行した症例では、H/M比の早期相 (1.89 ± 0.61 vs 2.56 ± 0.71 , $p<0.01$)、後期相 (1.83 ± 0.72 vs 2.63 ± 0.91 , $p<0.05$) ともPSP-P群で有意に低かった。ただし起立性低血圧、便秘、排尿障害について、いずれかの症状およびそれぞれの症状を認める頻度はPSP-P群と非PSP-P群でいずれも有意差が見られなかった。また頭部MRIで中脳被蓋の萎縮を呈する頻度 (100% vs 88.9% , $p=0.17$) や認知機能障害を認める頻度 (80.0% vs 83.8% , $p=0.72$) は有意差が見られなかった。PSP-P群を平均発症年齢 (67.2歳) より若年で発症した群 ($n=7$) と高齢で発症した群 ($n=10$) に分けて検討したところ、高齢で発症した群では歩行障害で発症する頻度が有意に高く (60.0% vs 0.0% , $p<0.05$)、前方への転倒が見られる頻度が有意に高かった (60.0% vs 0.0% , $p<0.05$)。【結論】PSP-P群は非PSP-P群と比較し、男性患者の割合が有意に多く、心筋MIBGシンチでH/M比が有意に低値だった。また高齢発症のPSP-P症例は、若年発症のものと比較して歩行障害で発症する頻度や前方への転倒が見られる頻度が有意に高かった。

O-16-4 Perry症候群の長期臨床経過の特徴

○渡邊 暁博、三好 絢子、荒畑 創、河野 祐治、山本 明史、笹ヶ迫直一
国立病院機構大牟田病院

【目的】ペリー症候群の長期期による臨床経過を調査しその特徴を明らかにする。【方法】2家系3例のPerry症候群の長期臨床経過を診療録から後方視的に調査した。【結果】対象症例は74歳死亡女性例 (p.F52L変異)、65歳生存男性例 (p.F52L変異)、56歳生存男性例 (p.G71A変異) であった。初発年齢は48歳、53歳、46歳であり、初発症状はうつ症状が2例、パーキンソン症状が1例であった。経過中うつ症状は2/3例に認め、パーキンソン症状は3/3例に認めた。体重減少は3/3例に認め、発症9年、発症11年、発症1年時点で体重減少を認めていた。気管切開人工呼吸器は2/3例に施行され、発症11年、発症3年時であった。2/2例で人工呼吸器装着前に頻呼吸を認めた。胃瘻は2/3例に施行され、発症11年時と発症4年時であった。脳血流シンチは3/3例で両側前頭葉の血流低下を認めた。FP-CIT-SPECTは3/3例で両側高度の取り込み低下を認めていた。MIBG心筋シンチでは2/3でH/M比の低下を認めていた。3/3例に大腿骨骨折の既往あり、1例は2回認めた。【結論】Perry症候群の長期経過では呼吸不全の前兆として頻呼吸 (2/2) が重要であると考えられた。転倒による大腿骨骨折 (3/3) が多く、注意が必要と考えられた。Ri検査ではTc-99m-ECD-SPECTで両側前頭葉の血流低下 (3/3) を認め、FP-CIT-SPECTで高度の取り込み低下 (3/3) を認めることが特徴と考えられた。MIBG心筋シンチの結果については一定していないため症例の蓄積が必要と考えられた。

O-16-6 パーキンソン症候群の誤嚥と咳嗽反射障害の関係

○山本 敏之、若杉 憲孝、西川 敦子、高橋 祐二、村田 美穂
国立精神・神経医療研究センター 神経内科

【目的】パーキンソン症候群における誤嚥と咳嗽反射障害の関係を検討した。【方法】2012年5月から2016年4月までの間に当院に入院したパーキンソン症候群患者のうち、日常の食事を経口摂取し、研究同意を取得できた90歳未満の患者359人を対象とした。パーキンソン病 (PD) 189人、認知症を伴うレヴィ小体病 (DLB+PDD) 63人、進行性核上性麻痺 (PSP) 55人、多系統萎縮症 (MSA) 41人、皮質基底核変性症 (CBS) 11人であった。すべての患者に嚥下造影検査を施行し、液体バリウム10mlの嚥下で誤嚥の有無を判定した。また、すべての患者に咳テストを施行した。咳テストは患者に1%クエン酸生理食塩水霧滴を吸入させ、30秒以内に咳が出ない場合を咳嗽反射の障害ありと判定した。誤嚥と咳嗽反射の障害の頻度をそれぞれ調べ、その関係を比較した。【結果】誤嚥は54人 (16%) に認められ、疾患別ではそれぞれPD 10%、DLB+PDD 30%、PSP 20%、MSA 15%、CBS 9%であった。咳嗽反射の障害は111人 (31%) に認められ、疾患別ではそれぞれPD 23%、DLB+PDD 56%、PSP 21%、MSA 37%、CBS 27%であった。誤嚥の頻度、咳嗽反射障害の頻度は、ともに疾患によるばらつきがあった (Kruskal Wallis検定: $p<0.01$, <0.01)。咳嗽反射の障害がある患者のうち誤嚥を認めた患者は、PD 21%、DLB+PDD 29%、PSP 21%、MSA 27%、CBS 9%であった。PDのみ咳テストから有意に誤嚥を判定できた (感度50%、特異度80%、 χ^2 検定: $p<0.01$)。【結論】パーキンソン症候群では疾患によって、誤嚥の頻度、咳嗽反射の障害の頻度が異なることを示した。PD患者は咳反射が障害されると誤嚥も多くなることから、不顕性誤嚥が多いことが示唆された。そして、咳テストはPDの誤嚥のスクリーニングに有用であった。DLB+PDD患者の咳嗽反射障害の頻度は誤嚥の頻度よりも高く、誤嚥が現れると誤嚥性肺炎のリスクが高い可能性があった。MSAとPSP、CBSは咳嗽反射の障害と誤嚥に関連はなかった。

O-17-1 多発性硬化症に対するフィンゴリモド治療中に発病したPML (本邦4症例目)

○森 雅裕¹、鶴沢 顕之¹、大谷 龍平¹、青山 辰次²、網野 寛¹、
織田 史子¹、小出 恭輔¹、吉峰 智子¹、北山 仁久¹、桑原 聡¹
¹千葉大学大学院医学研究院 神経内科学、²千葉大学医学部

【目的】多発性硬化症 (MS) に対するフィンゴリモド治療中に進行性多巣性白質脳症 (PML) を発病した症例の経過を提示し、MSを治療している臨床医に警鐘を鳴らすこと。【症例】症例はX歳男性。28年前に右視神経炎で発症し、その後、再発寛解型MSと診断された。Y-5年からフィンゴリモド治療を開始され、以後、明らかな再発は認められないもののY-2年ごろからは二次進行型へ移行。内服期間が5年となったY年某日、頭部MRIで左頭頂葉を主体とする白質のFLAIR高信号域が認められPMLが疑われ、脳脊髄液のJCV DNAのPCR検査が提出された。症状は従来からのMS症状のみであると考えられた (EDSS 6.5)。その後、意識障害を主体としたてんかん様症状を呈し再入院。抗てんかん薬が開始された。入院2日後にCSF JCV DNAが陽性であるとの仮報告を受け (その後の検体がNIHで検査され陽性を確認)、PMLと診断されフィンゴリモドが中止され、メフロキン・ミルタザピンの投与が開始された。1週間ほどで意識障害は消失し、元のMS症状以外に症状は明らかでなくなったが、その後の頭部MRIで造影増強効果を伴う無症候性の異常信号域を認められ免疫再構築症候群 (IRIS) と考えられた。IRISに対してはステロイドのパルス療法とそれに続く内服療法を施行され経過観察となっている。【考察】本邦4症例目の、MSに対するフィンゴリモド治療下のPML症例を報告した。本邦では約5800人のMS患者がフィンゴリモド治療を受けており、発症率は約1400人に1人と少なくとも、ナタリズマブに準じたPMLの管理が必要であると考えられた。

O-17-3 多発性硬化症患者におけるT細胞受容体レパトアの解析

○林 史恵、磯部 紀子、Guzailiayi Maimaitijiang、中村 優理、
篠田 絃司、松下 拓也、吉良 潤一
九州大学医学研究院神経内科学

【目的】多発性硬化症 (MS) 患者および健康者 (HC) 群のT細胞受容体 (TCR) レパトアを解析し、MSの病態に関連するTCRの特徴を明らかにする。【方法】当科通院中で膠原病合併やTCRレパトアに影響しうる薬剤使用のないMS 39例ならびにHC 19例を対象とした。両群間において、年齢、性別やHLA-DRB1*15:01、HLA-DRB1*04:05のアリル頻度に有意差はなかった。PBMCからRNAを抽出し、Adaptor-ligation PCR (AL-PCR) 法を用いた次世代シーケンスを行い、TCR α 鎖 (TRA)、 β 鎖 (TRB)、 γ 鎖 (TRG)、 δ 鎖 (TRD) のレパトア解析を行った。TCRの多様性を4つの指数を用いて評価した。次にV、J usageやCDR3長の分布の違いについて、MS群とHC群と比較した。【結果】MS群では、HC群に比べTRAとTRBにおいてレパトアの多様性が高かった。全検体において、加齢により各TCRの多様性が有意に低下していた。V usageは、TRBでTRBV4-3がMS群で有意に多く、Jでは、TRAでTRAJ56がMS群で有意に増加していた。TRD、TRGでは有意なVあるいはJ usageの違いはなかった。CDR3では、TRAにおいて、MS群で14個のアミノ酸から成るCDR3配列が有意に多かった。TRB、TRD、TRGではCDR3長の分布に差はなかった。【結論】MS群ではHCと比べ、TCRレパトアの多様性がTRAとTRBで高く、V usageやJ usageでも有意に多いgeneが認められ、TRAではCDR3 lengthの分布にも有意差が認められた。今後、MSに特徴的なCDR3 clonotypeを同定するため、CDR3長、V usage、J usage、HLAなどの情報を統合した解析を行う。

O-17-5 Cerebrospinal fluid mitochondrial DNA elicits innate immune response in NMO spectrum disorder

○山下 和哉¹、奥野 龍嶺¹、木下 允²、宮本 勝一³、南波 明子¹、
清水 幹人¹、甲田 秀樹¹、杉本 知之⁵、中辻 裕司⁶、熊ノ郷 淳⁷、
楠 進³、望月 亨¹

¹大阪大学神経内科、²大阪急性期・総合医療センター、
³近畿大学神経内科、⁴国立精神・神経医療研究センター、
⁵鹿児島大学理工学研究科 数理情報科学専攻、⁶富山大学神経内科、
⁷大阪大学呼吸器・免疫アレルギー内科

Objective: Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is an inflammatory disease of the central nervous system mediated by anti-aquaporin 4 autoantibody (AQP4-Ab). Complement-dependent astrocyte damage by AQP4-Ab is critical for pathogenesis, but additional inflammatory cascades may contribute to the establishment of lesion formation. Thus, we investigated the involvement of immune-reactive mitochondrial DNA (mtDNA) in cerebrospinal fluid (CSF) of NMOSD patients. Methods: Using quantitative PCR, we measured extracellular mtDNA levels in CSF of 27 NMOSD patients. Patients with multiple sclerosis, inflammatory neuropathy, or other neurological diseases were examined as controls. In addition, we measured extracellular mtDNA concentrations in human astrocytes stimulated with NMOSD sera, and quantified IL-1 β production in supernatants of mixed glial cells stimulated with DNA fractions from CSF of NMOSD patients. The roles of specific innate immune pathways were investigated by selectively inhibiting TLR9 and NLRP3 inflammasomes. Results: Extracellular mtDNA level was significantly elevated in CSF of NMOSD, and AQP4-Ab mediated release of extracellular mtDNA from astrocytes. DNA fractions from CSF of NMOSD patients promoted secretion of IL-1 β from mixed glial cells. Selective inhibition of TLR9 and NLRP3 inflammasomes revealed that mtDNA-mediated IL-1 β production depends on specific innate immune pathways. Conclusions: Extracellular mtDNA released by AQP4-Ab mediated astrocytic injury plays a pivotal role in augmenting neuroinflammation via innate immune signaling in NMOSD.

O-17-2 PD-1 陽性CD8+ T細胞は多発性硬化症の治療効果を反映する

○古東 秀介¹、千原 典夫¹、赤谷 律¹、関口 兼司¹、戸田 達史^{1,2}
¹神戸大学大学院 医学研究科 神経内科学、
²東京大学大学院 医学系研究科 神経内科学

【目的】Programmed death 1 (PD-1) は、T細胞活性化の際に細胞表面に発現し、分化・増殖・サイトカイン産生を抑制阻害することが示されており、多発性硬化症 (MS) においてはその遺伝子PDCD1上のSNPsが進行性の経過と相関するなど、慢性進行期における免疫調整能の異常と関連することがいわれているが、その罹患期間、疾患活動性、疾患修飾薬における変化は明らかでない。本研究ではMS患者および健康人コントロールにおけるCD8⁺T細胞のPD-1発現を評価し、MSにおけるPD-1陽性CD8⁺T細胞の役割について明らかにすることを目的とした。【方法】2016年から2017年に当院を受診したMS患者 (41例) 及び健康人コントロール (10例) の末梢血核球細胞 (PBMC) を分離し、蛍光抗体を用いてPBMC中のT細胞亜分画についてFACS解析した。PD-1陽性T細胞の割合と病型や罹患期間、疾患活動性、疾患修飾薬との関連性について検討した。さらにPD-1陽性CD8⁺T細胞をFACS Ariaを用いてsortingしその細胞抑制性機能について*in vitro*培養系を用いて解析した。【結果】MS患者の病態修飾薬投与群はInterferon beta群、fingolimod群に分けられた。無治療MS患者群と比較し、Interferon beta治療群でPD-1陽性CD8⁺T細胞の割合が増加していた (p<0.05)。この細胞群は*in vitro*で共培養した他の細胞の増殖を抑制していた。【結論】PD-1陽性CD8⁺T細胞は抑制性機能を有し多発性硬化症の治療効果を反映すると考えた。

O-17-4 ジメチルフルマル酸治療 256 例の解析：フィンゴリモド等前治療後に治療空白期無く開始

○斎田 孝彦^{1,2,3}、Xi Hao^{1,2,3}、山内美智子^{1,3}、斎田 恭子^{1,2}
¹関西多発性硬化症センター、²入野医院、³京都神経内科クリニック

【目的】fingolimod (FIN) 等前治療からジメチルフルマル酸 (DMF) 治療への移行時に治療空白期挿入が推奨されているが増悪が懸念され、空白無しでの効果を評価【方法】DMFの再発型MS 256例を対象とした前方視的オープン研究を実施。直前治療FIN 198例、natalizumab (NAT) 24例等を比較。直前治療FIN、NAT群は全例が1年以上MS活動性 (臨床再発かMRI新/造影病巣のみ出現) 無いかPMLリスク有でDMFを希望。空白期無しで服薬を開始。1週目120mg1回、2週目120mg 2回、3週目120、240mg各1回、4週目以後240mg 2回/日と漸増、食中に服用。服用法、副作用、対応等を文書口頭事前説明し、疑問に電話対応し、必要に応じアスピリン、モンテルカスト等を使用した。全期間、3月毎と臨床再発時に脳を含むMRI評価を実施【結果】FIN群は年間再発率0.17、臨床再発8.6% (例)、MRI新/造影病巣のみ出現19% (例)、MS活動性の年間再発率0.39; NAT群は各0.15、8.4% (例)、24% (例)、0.40; 初回治療群は各0.12、8.6% (例)、0.32。初回治療群では初期に、FIN、NAT群では開始2-4月後にMS活動性出現が多く、FIN群では起立不能重度再発 (脳MRI造影病巣14~22個) 3例を含む。FIN治療終了時減少していた末梢血リンパ球は、DMF開始約3月で800~2000 mm³に戻った。4~12月後に500~1500レベルまで再低下する例がある。256例中のDMF中止37例 (14%) の理由はMS活動性22 (9%)、経済理由7 (3%)、副作用4 (経路3、腹痛1) (2%)、妊娠2 (1%) 等だった【結論】DMFをFIN、NAT治療後に治療空白期無しで開始し、年間再発率は各群0.17、0.15と治療空白期を挿入した国内治療 (6週間) の再発率0.6や既報告と較べ低い再発率を維持できた。しかし一部症例で3月後を中心に重度再発を含む活動性亢進を認め、高い効果の前治療からの移行時は特別の注意が必要である。また副作用による治療中断は欧米で5~20%と報告されているのに較べ本研究は2%と低く、本改訂導入法の有効性が示された。

O-17-6 MOG抗体陽性視神経炎における髄液サイトカインプロファイル

○中嶋 秀樹^{1,2}、本村 政勝³、田中 恵子⁴、一瀬 邦弘⁵、川上 純⁵、辻野 彰¹
¹長崎大学病院脳神経内科、
²順天堂大学医学部免疫学、³長崎総合科学大学工学部工学科医療電子コース、
⁴新潟大学脳研究所細胞神経生物学、⁵長崎大学病院第一内科

【背景】Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体は髄膜炎、脊髄炎および視神経炎 (ON; optic neuritis) などの脱髄性疾患で検出されることがあり、近年注目されている。【目的】特発性ON連続症例において、髄液および血清サイトカイン/ケモカイン濃度を測定しそれらの関連性を調べる。【方法】2009年4月~2015年9月の間に急性ONと診断し原因を特定できなかった特発性ONの入院症例36名について、血清MOG抗体をCell-based assayで測定し、髄液および血清中のサイトカイン/ケモカイン38種類をELISA法 (MILLIPLEX[®]) で測定し、GraphPad Prism[®]で統計解析を行った。【結果】特発性ON36名中、MOG抗体陽性8名、陰性28名であった。MOG抗体陽性群では、陰性群と比較し、髄液中のG-CSF、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-4、IL-12p40およびIL-17が有意に高値であった。また、髄膜脳炎、てんかん合併症例では、髄液中のFGF-2、GM-CSF、IL-12p40、IL-12p70、IL-2、IL-4、IL-7およびIFN- α 2が高値であった。血清サイトカイン/ケモカインは、MOG抗体陽性群では、陰性群と比較し、GM-CSFが高値、EotaxinとTGF- α が低値であった。【結論】当院におけるMOG抗体陽性ONでは、髄液と血清では異なるサイトカイン/ケモカインプロファイルを示した。MOG抗体陽性ONにおける炎症と脱髄には、Th1、Th17、マクロファージおよび顆粒球などの免疫細胞が関与している可能性がある。

O-18-1 おだやかな看取りを明日に活かすみち：在宅療養者を病理解剖の対象とする試みと問題点

○内原 俊記^{1,2}、融 衆太²、佐藤志津子³、中村 洋一⁴、山根 道雄²、新宅 洋^{2,5}、明石 巧⁵、棚島 次郎⁶、北川 昌伸⁷、廣川 勝彦²、入江 徹也²
¹ 東京都医学総合研究所 脳病理形態研究室、² 新渡戸記念中野総合病院、³ サクラクリニック、⁴ 中村在宅診療所、⁵ 東京医科歯科大学病理、⁶ 東京財団

【目的】地域基幹病院である当院は、在宅での看取りを病理解剖の対象とする新たな試みでも地域医療の充実を図ってきた。この実績をふまえ、同様の試みの充実と他地域での展開を模索する。【方法と結果】実績：在宅療養経験者の病理解剖が30例に達し、神経病理学的検索や学会発表に担当在宅医自身が関与する例もある。体制整備：当病院は連携する大学と協力し、在宅や施設での死亡例を病理解剖できる体制を確立した。病理解剖に要する費用（1体27万円程度）を賄うために、外部研究費を獲得し、他地域での試みも支援できる体制づくりに着手した。【結論】神経疾患療養者の看取りの場は今後在宅や施設に移行するが、病理解剖することは想定外で、我国は診療の質の担保し研究資源として未来に活かす機会を逸している。当院ではこの試みを通して、在宅医と地域連携が診療から病理まで拡大し、双方が医学的にも深化する場となりつつある。従来想定されていないこの試みの賛同者を増やし、対応する資金確保が不可欠だが、予見できる部分は乏しく、倫理的・法的手続きの整備もさらに必要である。社会の変化に伴い、人生の最終段階に関与する当事者達が直面する状況と意味は変化する。在宅剖検の導入がそこにどのように寄与できるかも視野にいれ、各地域に適した包括医療のよりよいありかたを模索したい。

O-18-3 人工呼吸器のアラーム伝送の院内実証実験

○中村 昭則¹、滝沢 正臣²、吉川健太郎³
¹ NHO まつもと医療センター 神経内科、² 信州大学医学部附属病院総合遠隔診療室、³ 信州大学医学部小児科

【目的】人工呼吸器を装着した患者の院内および在宅療養では、機器のトラブルやアラーム発生時の迅速な安全確保が求められる。特に生命維持装置である人工呼吸器のアラームは音響のみの通報であり、少し離れた場所に居る家族介護者や医療関係者へは伝わらなかったために不幸の転帰をとる例が後を絶たない。人工呼吸器がナースコール回線と接続される機能は有しているものもあるが、十分には普及していない。そこで、この課題の解決の糸口として人工呼吸器メーカーから機器情報を得た後、アラーム信号を複数の関係者への通報を可能とするシステム開発を目的とした。【方法】院内療養中でアラーム信号フォーマットの情報が提供された人工呼吸器が装着された神経難病患者4名を対象に、そのアラーム信号を、①遅延装置を挟んでナースコールスイッチとして看護師が携帯するPHSに外部送出し、同時に、②動作情報・アラーム情報をマイクロプロセッサを用いて病棟内無線LAN回線を介してマルチモニタリング表示を行った。【結果】ナースコールを介した人工呼吸器からのアラーム信号は看護師が携帯するPHSへの伝送が可能であった。また、同時に4台の人工呼吸器のモニタリング情報を1枚のパネル上でのリアルタイム表示とアラーム発生時に機器異常を表示することが可能であった。アラームは発生する音に加えて、PHSへの通報、マルチモニターでの表示・確認が可能となり、アラーム通報の三重化に成功した。【考察】人工呼吸器のアラームおよびモニタリング情報をナースコールとマルチモニタリングが行えたことから、院内での継続運用を行いながらその問題点を把握・整理していきたいと考えている。将来には、在宅などの異機種が混在した環境でも接続可能を目指して、各社の機器出力フォーマットのガイドラインおよび運用ガイドラインの策定を行う予定である。

O-18-5 髄液Progranulinは悪性リンパ腫および髄膜癌腫症のバイオマーカーである

○木村 暁夫¹、竹村 正男²、吉倉 延亮¹、林 祐一¹、下畑 享良¹
¹ 岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野、² 岐阜大学大学院医学系研究科 病態情報解析医学分野

【目的】前頭側頭型認知症の原因遺伝子産物である成長因子Progranulin (PGRN)は、腫瘍細胞においても発現が亢進することが報告されている。私たちは日常臨床において診断に苦慮することの多い中枢神経悪性リンパ腫や髄膜癌腫症を含む複数の神経疾患患者の髄液中PGRN値を測定し、その診断における有用性を検討した。【方法】病理学的に診断した中枢神経悪性リンパ腫患者12名と髄膜癌腫症患者8名、中枢神経浸潤のない悪性リンパ腫患者6名、中枢神経浸潤のない癌患者11名、感染性神経疾患患者37名、自己免疫性神経疾患患者45名、非炎症性神経疾患患者89名、機能的神経疾患患者20名の合計228名の髄液PGRN値をELISA法により測定し、各疾患群間で比較した。【結果】各疾患群のPGRN値[中央値(四分位)pg/mL]は、中枢神経悪性リンパ腫6.5(5.5-22)、髄膜癌腫症6.4(3.1-11)、中枢神経浸潤のない悪性リンパ腫1.3(1.0-1.6)、中枢神経浸潤のない癌1.0(0.7-1.1)、感染性神経疾患3.1(2.2-4.0)、自己免疫性神経疾患1.3(0.9-1.9)、非炎症性神経疾患1.2(1.0-1.5)、機能的神経疾患0.8(0.6-1.0)であった。中枢神経悪性リンパ腫と髄膜癌腫症の間には、PGRN値に有意差を認めなかったが、両群ともに中枢神経浸潤のない悪性リンパ腫や癌、その他神経疾患群との間に有意差をもってPGRN値の上昇を認めた。【結論】髄液PGRN値は、中枢神経悪性リンパ腫と髄膜癌腫症において特異的に上昇することを初めて明らかにした。特に悪性リンパ腫患者や癌患者の経過観察中に新たな神経所見を認めた場合、髄液PGRN値を測定することにより、これら疾患の中枢神経浸潤の合併を疑うことができる。髄液PGRN値は、中枢神経悪性リンパ腫や髄膜癌腫症の簡便なバイオマーカーになる可能性が示唆された。

O-18-2 終末期の神経難病患者の看取りとその最終死因について

○加藤 宏之、橋本 律夫、小川 朋子、田川 朝子、大塚美恵子、鈴木 智大
国際医療福祉大学病院 神経内科

【目的】当院神経難病センターは、神経難病を初診から看取りまで、在宅療養＋定期レスパイト入院を中心に、地域で一貫したチーム医療を提供している。進行期の神経難病は、最終的に、原疾患の進行や合併症の併発により最期を看取ることとなる。今回、われわれは、神経難病センターで看取った患者の死亡の実態をまとめた。【方法】2009年11月から2017年10月までの8年間に、当センターが主治医として加療継続中に死亡した筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多系統萎縮症(MSA)、パーキンソン病(PD)関連疾患、脊髄小脳変性症(SCD)の患者の病状と最終死因をまとめた。【結果】ALSは25名が死亡し、TPPV装着者2名(PEGあり、全経過7年、15年)は多臓器不全で死亡したが、他の23名(NPPV10名、気切2名、PEG20名、全経過0.6-16年)の死因は、呼吸不全14名、肺炎9名であった。MSA12名(MSA-C9名、MSA-P3名、NPPV4名、気切1名、PEG7名、全経過3.5-16年)は、突然死5名(うち自宅4名)、肺炎3名、悪性腫瘍2名、呼吸不全、急性腸炎、各1名であった。PD関連疾患21名(PD13名、PSP7名、CBD1名、全経過0.6-19年、PEG6名)の死因は、肺炎12名、心不全4名、脳出血、脳腫瘍、窒息、呼吸不全、突然死、各1名であった。SCD6名(PEG4名、全経過16-34年)の死因は全例肺炎(自宅1名)であった。なお、自宅と記した以外は病院で最期を看取った。【結論】医療依存度が高い終末期の神経難病の最終的な看取りはほとんどが病院であった。その中でも、ALSが25名と最も多く、TPPVを選択しない患者は全例、原疾患に関連する呼吸不全が肺炎で死亡した。MSAは突然死が多く、注意の喚起が必要である。終末期のPDやSCDでも肺炎での死亡が大多数を占めた。進行期以降の神経難病は多彩な合併症が起こるが、最終死因は呼吸器関連が最も多く、呼吸管理、誤嚥予防、感染対策は生命予後に直接関連する重要な課題であると考えられた。

O-18-4 小児期発症神経系疾患を有する患者の小児科・内科移行期医療

○望月 葉子、竹内 千仙、大迫 美穂、湊川みつ子、柴田 直美
都立北療育医療センター 神経内科

【目的】当院は障害者支援のための総合医療療育施設で、内科(主に神経内科)と小児科がある。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いことを、本学会で既に報告した。近年、小児期発症疾患を有する患者の小児期から成人期医療への移行が重要視されているが、受け手側の内科からの報告は少ない。当科患者における小児科からの移行の現状を調査し、移行期医療における課題を明らかにする。【方法】2017年8～10月に内科で診療した患者の診療録から、初診の時期と年齢、診断、小児科からの紹介の有無、経過を調査し検討した。【結果】患者は274人(平均38.5歳)、このうち移行例は130人(47.4%)で、脳性麻痺55人(42.3%)、指定難病と変性疾患21人(16.2%)、染色体異常14人(10.7%)、知的障害19人(14.6%)、その他21人(16.2%)であった。なお、てんかん合併が56人(43.8%)、高血圧、高脂血症の合併が6人であった。初診時年齢は12～56(平均27.2)歳で、1993～2008年の初診は0～4人/年、2009～2012年は5～7人/年、2012年以降は10人以上/年、2017年は現在までに20人以上と増えている。本人・家族が成人後の医療を希望しての受診は15人(11.5%)、ショートステイ利用を繰り返す中で希望したのは11人(8.4%)、その他は小児科医師から成人病合併や成人になったから等の指示を受けていた。一方、小児科終診の通告・主治医の退職で14人(10.8%)が止む無く受診された。【結論】移行例は2012年以後増加し、指定難病のほかてんかん合併例も多く、また成人病合併例もあるので、神経内科医師が果たす役割は大きい。十分に納得できずに移行した例がある一方、ショートステイを繰り返す中で移行を希望されることもあり、成人期医療への十分な理解を求めることが必要である。

O-18-6 当院で経験した海綿静脈洞症候群 13例の臨床的検討

○白田 真帆、高曽根 健、小川 有香、近藤 恭史、佐藤 充人、木下 朋実、吉長 恒明、中村 勝哉、宮崎 大吾、加藤 修明、岡島 良樹
信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

【目的】海綿静脈洞症候群(CSS)は主として動眼神経、滑車神経、三叉神経(V1、V2)、交感神経叢、内頸動脈が障害を受け、多彩な症状が出現する症候群である。その原因は様々で、その病変部位から診断が困難な場合も多い。今回、当院で経験したCSS症例の病因や臨床像について比較検討する。【方法】2007年から2017年に当院で診断・加療したCSSを呈した13症例について、臨床像、検査・画像所見、治療等について比較検討した。【結果】13症例のうち男性7人、女性6人で発症時の平均年齢は61.6歳(32～89歳)。病変部の生検で組織学的に診断がついた例はIgG4関連疾患、サルコイドーシス、食道癌転移、髄膜腫で各1例、敗血症からの翼突筋への細菌感染の波及による海綿静脈洞炎、家族性地中海熱に合併した海綿静脈洞炎と診断された例が各1例、生検は施行されていないが他疾患が鑑別されTolosa-Hunt症候群(THS)と診断された例が7例であった。眼窩痛や頭痛は13例中10例(76.9%)に認め、脳神経障害はⅡ:2例(15.4%)、Ⅲ:11例(84.6%)、Ⅴ:3例(23.1%)、Ⅵ:4例(30.8%)で、動眼神経が障害される頻度が高かった。THSと診断された例と他疾患との比較では、血清CRPの平均値がTHSで0.70 mg/dl、他疾患では3.71 mg/dlと優位に上昇しており、また髄液検査ではIgG4関連疾患でIgG index 1.1と高値を認めていた。頭部造影MRIを施行しえた12例全てで造影効果を認め、THS以外の他疾患では髄膜肥厚や骨破壊像を伴っていた。THSと診断された例では全例メチルプレドニゾロン大量静注療法で速やかに症状の改善が得られた。【結論】CSSの病因診断には血清・髄液所見、画像所見が有用な場合があるが、得られる情報は限られており、生検でなければ診断が困難な場合がある。画像や血清学的検査からTHS以外の他疾患が疑われる場合には積極的な生検を行う必要がある。

O-19-1 Association between primary cerebellar hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy

○Yuko Wada^{1,2}, Junichi Uemura¹, Takaya Kitano¹, Satoshi Kubo¹, Takashi Shiromoto¹, Tsuyoshi Inoue¹, Yoshiki Yagita¹, Hirotake Nishimura³, Kazumi Kimura⁴
¹Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, ²Department of Neurology, Rakuwakai Otowa Hospital, ³Department of Pathology, Kawasaki Medical School, ⁴Department of Neurological Science, Nippon Medical School Graduate School of Medicine

[Objective] The aim of this study is to clarify the association between cerebral amyloid angiopathy (CAA) and cerebellar hemorrhage (Cbll H). [Methods] We retrospectively enrolled 101 consecutive patients with acute Cbll H between 2007 and 2016. We excluded the patients with other causes of Cbll H on the basis of the Boston criteria. We divided remaining 66 patients into three groups according to the presence and location of chronic intracranial H (>5mm diameter foci) on T2-weighted (T2WI) images on the basis of the Boston criteria as follows: the CAA group, the deep (thalamus, basal ganglia, and brainstem)/mixed group, and the pure Cbll group. We compared the clinical findings between these three groups. Furthermore, we also investigated the distribution of vessels with CAA in the Cbll, frontal, temporal, parietal, and occipital regions in four autopsy cases. [Results] Five patients (7.6%) were diagnosed as probable CAA. 22 patients (33%) were classified into the deep/mixed group and 39 patients (59%) into the pure Cbll group. In the comparison between three groups, there were no significant differences in sex, ages, or other stroke risk factors. Among the four autopsied cases, only one case was considered as CAA-related Cbll H and showed that vessels with CAA were more frequent found in the Cbll region than in other brain areas. [Conclusions] Supratentorial hemorrhages on T2WI images might be a clue for investigating the cause of Cbll H. There is a possibility that some Cbll H patients presented atypical distribution of vessels with CAA, as in our case.

O-19-3 Small bleeding but poor prognosis: role of Cnm-positive *Streptococcus mutans* in cerebral hemorrhage

○Hiroyuki Ishiyama¹, Satoshi Saito¹, Shuichi Tonomura¹, Satoshi Hosoki¹, Kazuhiko Nakano², Kazunori Toyoda³, Masafumi Ihara¹
¹Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan, ²Department of Pediatric Dentistry, Osaka University Dental Hospital, Suita, Japan, ³Department of Stroke and Cerebrovascular Diseases, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan

Background and Purpose - Cnm is a collagen binding protein and oral Cnm-positive *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) infection is a strong risk factor for intracerebral hemorrhage (ICH). Here, we investigated clinical features of ICH in patients with Cnm-positive *S. mutans*. **Methods** - ICH patients who received oral bacterial assessment were enrolled. Clinical and radiological features were evaluated in patients with Cnm-positive *S. mutans* (Cnm+ group) and those without Cnm-positive *S. mutans* (Cnm- group). Clinical disability was scored by NIHSS in acute phase and by mRS in chronic phase. **Results** - Among 34 ICH patients, *S. mutans* was found in 24 patients. Nine patients had Cnm-positive *S. mutans*. Baseline characteristics (age, gender, smoking, alcohol, sBP, CCr and premorbid mRS) were comparable between the Cnm+ and Cnm- groups. The volume of ICH in the Cnm+ group was significantly smaller than that in the Cnm- group ($P=0.03$). Most (6/9) of the ICH in the Cnm+ group was located in the basal ganglia. The NIHSS scores at admission ($P=0.01$), hospital day 7 ($P=0.01$), and discharge ($P=0.02$) were all significantly lower in the Cnm+ group than in the Cnm- group. The mRS tended to increase until one year after stroke in the Cnm+ group but conversely decreased in the Cnm- group. Subsequently, the mRS at one year was comparable between the two groups ($P=0.64$). **Conclusions** - In ICH patients, presence of oral Cnm-positive *Streptococcus mutans* is associated with smaller hemorrhagic volume and lighter symptoms but with comparable long-term disability compared to the Cnm-negative counterpart.

O-19-5 The frequency of mutations in NOTCH3 or HTRA1 gene among Japanese CSVD patients

○Hiroaki Nozaki¹, Masahiro Uemura², Osamu Onodera²
¹Graduate School of Health Sciences, Niigata University, ²Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

[Objective] Adult-onset leukoencephalopathy caused by cerebral small-vessel disease (CSVD) is a common pathological condition in the elderly. Recent studies have suggested that mutations in *NOTCH3* or *HTRA1* are not rare among the CSVD patients. However, the frequency of the mutations in Japanese CSVD patients remains to be elucidated. The objective of this study was to clarify the issue. [Methods] We recruited 134 Japanese patients from 132 families using following criteria: age at onset younger than 70 years; neurological symptoms (stroke episodes, cognitive impairment, or gait disturbances); severe white matter lesions corresponded to Fazekas grade 3 on brain MRI. In these patients, 82 are male, and 52 are female. Median age at onset was 52 years (range, 23-64 years). Sixty-two patients had one or more first- or second-degree relatives with stroke. We performed sequencing for *NOTCH3* exon 2 to 24 and *HTRA1*. [Results] We found 12 missense mutations in *NOTCH3* from 16 patients and 3 missense and one nonsense mutations in *HTRA1* from 6 patients. In *NOTCH3* mutations, 10 are the mutations that lead to an odd number of cysteine residues within EGF-like repeats, and 2 are cysteine-sparing mutations that were previously reported in CSVD patients with vasculopathy with a granular osmiophilic material. In 4 *HTRA1* mutations, all are located in the protease domain of HTRA1. One is a novel mutation. Four patients have a mutation in a heterozygote state, and 2 patients have a mutation in a homozygote state. [Conclusion] Mutations in *NOTCH3* or *HTRA1* are not rare among Japanese CSVD patients.

O-19-2 An involvement of blood pressure variability on small cerebral vessel disease in atrial fibrillation

○Tsukasa Saito^{1,2}, Nobuyuki Sato¹, Yuichiro Kawamura¹, Naoyuki Hasebe¹
¹Internal medicine cardiovascular, respiratory and neurology division, Asahikawa Medical University, ²Physical Medicine and Rehabilitation, Asahikawa Medical University Hospital

Purpose: Cerebral microbleeds (CMBs) are widely accepted as a marker of vulnerability of the small cerebral vessels. We revealed that CMBs are significantly increased in patients with atrial fibrillation (AF). The beat-to-beat blood pressure variability (BPV) in AF is high. We hypothesized that a high BPV in AF would result in vulnerability of the small cerebral vessels. We evaluated the BPV using 24-hour ambulatory blood pressure measurements (ABPMs). We aimed to clarify the effect of the involvement of a high BPV on small cerebral vessel disease in AF. **Methods:** We enrolled 17 non-valvular AF patients who had undergone yearly brain magnetic resonance imaging (MRI) assessments for 7 or more years and conducted ABPMs on the patients. We divided the 4 AF patients with CMB increases within the last 3 years and 13 without, and compared them. **Results:** We did not find any significant differences in the average age or sex ratio between the 2 groups. The ratio of a dipper, non-dipper, extreme-dipper, and riser also was not significantly different between the 2 groups. The standard deviation (SD) of the 24-hour systolic blood pressure in the 4 AF patients with CMB increases was significantly higher than that in the AF patients without (19.83 ± 1.19 mmHg vs. 14.73 ± 2.76 mmHg, $p=0.011$). We also found similar trends in the SD of the daytime systolic blood pressure (18.51 ± 2.74 mmHg vs. 13.38 ± 3.59 mmHg, $p=0.019$). **Conclusion:** The higher BPV in AF is one of the mechanisms that causes vulnerability of small cerebral vessels.

O-19-4 High baPWV is associated with cognitive decline in lacunar infarction patients

○Masahiro Nakamori¹, Hayato Matsushima¹, Yuta Maetani¹, Eiji Imamura¹, Shinichi Wakabayashi², Yasuyo Mimori³, Hirofumi Maruyama⁴
¹Department of Neurology, Saiseikai Kajikawa Hospital, ²Department of Neurosurgery, Saiseikai Kajikawa Hospital, ³Faculty of Rehabilitation, Hiroshima International University, ⁴Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences

[Objective] Atherosclerosis is an important risk factor of cognitive decline. In this study, we investigated the relationship between cognitive function and ankle brachial pressure index (ABI)/brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) in lacunar infarction patients. **Methods** We included the records of consecutive patients with first lacunar infarction from 2011 to 2016. We excluded patients who had been diagnosed with dementia before or after the onset of stroke and had an MMSE score <20. In ABI, we used the lower side of the ankle and divided the results into two groups: ABI <0.9 and ABI ≥0.9. In baPWV, we used the higher side and divided into two groups around the median value of the subjects: baPWV >2000 cm/s and baPWV ≤2000 cm/s. Statistical variables included past medical history (hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia) and history of smoking and drinking. The study protocols were approved by the ethics committee of Saiseikai Kajikawa Hospital. **Results** We searched the records of 212 patients (71 females, 69.1 ± 11.9 years old). The mean MMSE score was 27.2 ± 2.8 . On the univariate analysis, MMSE was associated with baPWV but not ABI. On the multivariate analysis including patients' backgrounds, MMSE was independently associated with baPWV. In the comparison of MMSE subscore and baPWV, orientation, delayed recall, sentence writing, and graphic replication were associated with baPWV. **Conclusions** For lacunar infarction patients, baPWV was more important than ABI for predicting cognitive impairment and may contribute to small vessel damage.

O-19-6 Nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy in Japan

○Kenji Sakai¹, Mitsuharu Ueda², Akira Tamaoka³, Mikio Shoji⁴, Yukio Ando², Masahito Yamada¹
¹Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, ²Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, ³Department of Neurological Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, ⁴Department of Neurology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

Objective: A nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy-related intracerebral hemorrhage (CAA-related ICH) and cerebral amyloid angiopathy-related inflammation/vasculitis (CAA-ri) was conducted in Japan. **Methods:** We collected total number and clinical features of the patients with CAA-related ICH and CAA-ri who visited the hospitals between January 2012 and December 2014. We sent a questionnaire to randomly selected hospitals in Japan. The estimated number with 95% confidence interval (CI) was calculated. A second questionnaire on the detailed clinical features of each patient was obtained subsequently. **Results:** At the first survey, 2,348 departments out of 4,657 responded to the questionnaire (response rate: 50.4%). Returned total numbers of the patient with CAA-related ICH and CAA-ri were 1,338 and 61, respectively. The estimated numbers of patients with CAA-related ICH and CAA-ri were 5900 (95% CI, 4800 to 7100) and 170 (95% CI 110 to 220), respectively. Regarding 480 patients with CAA-related ICH, the average of age at onset was 77.9 years. The number of the cases increased with age. Significant female predominance was observed. Regarding sites of the hematoma, frontal lobe was the most frequent, followed by parietal, temporal, and occipital lobes, and cerebellum. Concerning 21 cases with CAA-ri, median years of the disease onset were 72.9. Cognitive impairment was the most frequent initial manifestations. Focal neurological signs were frequently observed during the course. **Conclusions:** We estimated numbers of patients with CAA-related ICH and CAA-ri in Japan.

O-20-1 Clinical significance of PSDs learned from Nationwide Creutzfeldt Jakob Disease Surveillance

○Yoshiyuki Kuroiwa¹, Ichirou Takumi², Hiroyuki Murai³, Kensaku Kasuga⁴, Yoshikazu Nakamura⁵, Toshiaki Hirai¹, Kimihiro Fujino¹, Yuichi Kawabata¹, Takashi Kurokawa¹, Yasuhisa Baba¹, Katsuya Satou⁶, Masafumi Harada⁷, Tetsuya Kitamoto⁸, Tadashi Tsukamoto⁹, Masahito Yamada¹⁰, Hidehiro Mizusawa⁹

¹Department of Neurology, Teikyo University Mizonokuchi Hospital, ²Department of Neurosurgery, Saint-Marianna Medical University, ³Department of Neurology, International University of Health and Welfare, ⁴Department of Neurology, Niigata University School of Medicine, ⁵Department of Epidemiology, Jichi Medical University, ⁶Department of Neurology, Nagasaki University School of Medicine, ⁷Department of Radiology, Tokushima University School of Medicine, ⁸Department of Pathology, Tohoku University School of Medicine, ⁹Department of Neurology, National Center for Neurology and Psychiatry, ¹⁰Department of Neurology, Kanazawa University School of Medicine

[Objective] The aim of our study is to evaluate how useful periodic synchronous discharges (PSDs) are for diagnosing CJD, analyzing nation-wide data of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) surveillance in Japan. [Methods] We investigated the occurrence rate of PSDs in 908 sporadic, 248 genetic, and 16 dura CJD, as well as in 572 non-CJD patients, enrolled in our study. [Results] The occurrence rate of PSDs in Japanese CJD surveillance was, 62% in total CJD patients, 72% in sporadic CJD, 25% in genetic CJD, and 75% in dura CJD, as well as 11% in non-CJD patients. Among 248 genetic CJD patients, the occurrence rate of PSDs was 69% in E200K mutation CJD, 69% in M232R mutation CJD, 14% in P102L mutation CJD, 2% in V180I mutation CJD, and 0% in P105L mutation CJD patients. [Conclusion] The PSDs are useful as a basic clue for differentiating CJD subtypes, along with diffusion-weighted MRI, and biochemical markers of 14-3-3 and tau proteins. Diagnosis in non-CJD patients registered in our CJD surveillance included status epilepticus, diffuse Lewy disease, Hashimoto encephalopathy, Wernicke encephalopathy, uremic encephalopathy, and lateral sinus thrombosis.

O-20-3 Long-term outcome of anti-NMDA receptor encephalitis in Japan

○Hidetō Nakajima
Neurology, Osaka Medical College

Objective: To assess the clinical features and outcome in Japanese patients with anti-NMDA receptor encephalitis, using self-reported questionnaires. Methods: Postal questionnaires were sent to patients through the Japanese anti-NMDA receptor encephalitis patients' associations. Survey participants were requested to evaluate neurological status with the modified Rankin scale (mRS), hospitalization period, social rehabilitation, treatment (first-line /second-line immunotherapy, tumour removal) and relapse probability. Results: In 37 patients, mean age was 21.8 years (range 5-50 years); 31 were women. All patients were treated with first-line immunotherapy (37 steroids, 31 intravenous immunoglobulin, 22 plasmapheresis, 20 combination of all 3); 11 patients underwent second-line immunotherapy (5 rituximab, 9 cyclophosphamide, 3 both). 9 patients (24%) had tumors. As disease severity, most patients (89%) had a maximum mRS of 5. As latest status, 22 patients (60%) achieved a good outcome (mRS 0-1), 6 patients mRS 2-3, 7 patients mRS 4-5 (mean mRS 1.6); 22 patients returned to work/school. 28 patients (76%) recovered to ambulatory status; mean period from onset to this status was 11 months. Mean period from onset to start improving was 9 months; mean hospitalization periods of initial/total medical institutions were 7/12 months. 8 patients (22%) had one or multiple relapses. Conclusions: Patients with anti-NMDAR encephalitis are more likely to show severe clinical course and take months to recover. However, majority of patients respond to immunotherapy and regain normal function.

O-20-5 Inhibition of survival gene ABL1 dramatically decreases HTLV-1 infected CD4+T cells in HAM/TSP

○Daisuke Kodama¹, Toshio Matsuzaki², Masakazu Tanaka¹, Eiji Matsuura³, Hiroshi Takashima³, Ryuji Kubota³, Shuji Izumo³

¹Division of Molecular Pathology, Center for Chronic Virus Diseases, Kagoshima University, ²Department of Neurology, Medical Corporation Sanshukai Ohkatsu Hospital, ³Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

[Objective] We investigated cellular genes in CD4+T cells in HAM. [Methods] We performed microarray and pathway analysis in each four cases of HAM, asymptomatic carriers, and negative controls. [Results] We identified 181 genes with more than two-fold change (up or down) only in HAM by microarray. Next, we mapped these genes onto TRANSPATH database. Thus, ABL1 tyrosine kinase gene known as T cell survival gene was included in 11 among 12 significant pathways. In cell viability assay, cell death were significantly induced in CD4+T cells treated with ABL1 inhibitor Imatinib or Nilotinib 5μM in HAM (N=6). To decide whether this effect is against simply CD4+T cells or specifically HTLV-1 infected cells, real-time PCR by TaqMan probe for pX is inappropriate because it detects proviral load (PVL) in even dead cells in vitro. Here, we have developed PMA (propidium monoazide)-HTLV-1 viability PCR that firstly uses membrane-impermeable and DNA-binding fluorescent dye PMA for mammalian cells and extends the theory for real-time PCR and screening of drug. In PBMCs treated with ABL1 inhibitors (at IC50 and Cmax) in HAM (N=16) and PVL decrease rate in live cells was calculated at 6h and 12h. At IC50, Imatinib showed approximately 50% and 70% decrease (6h, 12h) and Nilotinib showed dramatic decrease of 70% and 80%. Nilotinib that is more specific to catalytic region of ABL1 and BBB permeable was more significantly effective. [Conclusions] ABL1 inhibition specifically induces HTLV-1 infected CD4+T cells to death, dramatically decreases PVL in live cells, and suggests a new therapy of HAM.

O-20-2 Host cell-specific TDP-43 proteinopathy and aggresomes by Theiler's murine encephalomyelitis virus

○Katsuhisa Masaki, Yoshifumi Sonobe, Ghanashyam Ghadge, Raymond Roos
Department of Neurology, University of Chicago Medical Center

Background: TDP-43 is depleted from the nucleus and accumulates in cytoplasm, which contain stress granule (SG) markers, in neurons and glia of patients with ALS. Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) L protein is known to disrupt nucleocytoplasmic trafficking, however, mislocalization of TDP-43 has not been investigated. **Methods:** We infected BHK-21, L929, and HeLa cells with TMEV strains, including DA, DA with a deletion of L (DAdL), GDVII, and GDVIIΔL. We performed immunocytochemistry to detect the cellular localization and phosphorylation of TDP-43, and to identify SG markers with G3BP1, TIA-1, PTB, and eIF3. We inoculated TMEV in weanling SJL mice and assessed TDP-43 in infected neurons and glia. **Results:** Cytoplasmic mislocalization and phosphorylation of TDP-43 were observed in each cell line following infection with DA and GDVII. In BHK-21 and L929 cells, but not in HeLa cells, TDP-43 was tightly aggregated in a juxtanuclear location as a component of the aggresome, which could be disrupted by nocodazole. The aggresome also contained VP1 capsid protein, double-stranded RNA, and SG markers. In contrast, DAdL- and GDVIIΔL-infected cells had typical SGs with no mislocalization of TDP-43, and with no aggresome. GDVII-infected neurons and glia, but not DA-infected oligodendrocytes had cytoplasmic mislocalization of TDP-43 with phosphorylation. **Conclusion:** Our findings show that TMEV infection causes TDP-43 proteinopathy which might induce cellular dysfunction. The absence of aggresome formation in HeLa cells may reflect the abortive infection of these cells.

O-20-4 Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

○Tsuyoshi Hamaguchi¹, Kenji Sakai¹, Nobuo Sanjo², Ryusuke Ae³, Yosikazu Nakamura⁴, Tetsuyuki Kitamoto⁴, Shigeo Murayama⁵, Katsuya Satoh⁶, Masafumi Harada⁷, Tadashi Tsukamoto⁸, Hidehiro Mizusawa⁹, Masahito Yamada¹

¹Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, ²Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, ³Department of Public Health, Jichi Medical University, ⁴Departments of Neurological Science, Graduate School of Medicine, Tohoku University, ⁵Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, ⁶Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science, ⁷Department of Radiologic Technology, School of Health Sciences, The University of Tokushima, ⁸Department of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry

Background and purpose: The goal of the present study was to develop clinical diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) with high sensitivity and specificity. **Methods:** We investigated clinical information from patients with prion diseases where a diagnosis was confirmed with neuropathology and a genetic analysis of the prion protein gene (PRNP), and we also examined patients without prion diseases from a nationwide Japanese sample. **Results:** We investigated 236 patients with prion diseases, including 10 with MM2-cortical type sCJD, and 545 patients without prion diseases. To clinically diagnose MM2-cortical type sCJD, we proposed the following new criteria: 1. progressive dementia, 2. no mutation and methionine homozygote at codon 129 of PRNP, and 3. hyperintensity lesions confined to the cerebral cortex of brain on diffusion weighted images of magnetic resonance images, and 4. only 1 or fewer out of the following 4 clinical features within 6 months post-onset: (1) myoclonus, (2) pyramidal or extrapyramidal signs, (3) cerebellar ataxia or visual impairment, and (4) akinetic mutism. When these new clinical criteria were applied to our patients, diagnostic sensitivity and specificity of 'probable' MM2-cortical type sCJD was 88.9% and 98.7%, respectively. **Conclusion:** MM2-cortical type sCJD can be diagnosed at earlier stage using the new criteria with high sensitivity and specificity.

O-20-6 Cerebrospinal fluid polymorphonuclear lymphocytes in diagnosis of CNS inflammation

○Hiroshi Kuroda¹, Kimihiko Kaneko¹, Ryo Ogawa¹, Yoshiki Takai¹, Shuhei Nakahama¹, Toshiyuki Takahashi¹, Tatsuro Mitsu^{1,2}, Ichiro Nakashima³, Kazuo Fujihara⁴, Masashi Aoki¹

¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, ²Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Medicine, ³Department of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, ⁴Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University

[Background] Pleocytosis of polymorphonuclear lymphocytes (PMNL) in CSF is a characteristic of bacterial meningitis (BM). However, other inflammatory diseases in CNS may present PMNL pleocytosis. We aimed to evaluate the relevance of CSF-PMNL in diagnosis of inflammatory CNS diseases. **[Methods]** We retrospectively reviewed patients with CSF pleocytosis (> 5mm³) whose causative disease was definitely diagnosed. **[Results]** A total of 66 patients [median age 56 years, 55% male] were enrolled. Infectious causes and patient numbers were bacteria (n = 19), fungus (n = 3), tuberculosis (n = 2), herpes simplex virus (n = 4), varicella zoster virus (n = 4), Epstein Barr virus (n = 1), mycoplasma (n = 1). Non-infectious causes and numbers were neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) (n = 11), myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive CNS disorders (n = 5), autoimmune limbic encephalitis (n = 4), neurosarcoidosis (n = 2), neuro Behcet disease (NBD) (n = 1), pachymeningitis (n = 3), malignant lymphoma (n = 4), and carcinoma (n = 2). In patients with CSF pleocytosis, the percentages of PMNL-predominant CSF pleocytosis were BM (89%), fungal meningitis (33%), NMOSD (27%), NBD (100%), pachymeningitis (25%), lymphoma (25%). The percentages of both PMNL-predominant CSF pleocytosis and CSF hypoglycorrhachia (CSF/blood glucose < 0.4) were BM (89%), fungal meningitis (33%), NMOSD (18%), and lymphoma (25%). **[Conclusion]** It is noteworthy that fungal meningitis, NMOSD, or malignant lymphoma may present the PMNL-predominant CSF pleocytosis with hypoglycorrhachia.

O-21-1 Effects of chronic arsenic toxicity on nervous system in Toroku, Miyazaki

○Hitoshi Mochizuki^{1,2}, Nobuyuki Ishii^{1,2}, Yuka Ebihara^{1,2}, Ai Suzuki^{1,2}, Miyuki Miyamoto^{1,2}, Kazutaka Shiohara^{1,2}, Masamitsu Nakazato²
¹Department of Neurology, University of Miyazaki, ²Division of Neurology, Respiriology, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, University of Miyazaki

[Objective] Toroku is a small village in a narrow valley in Miyazaki prefecture, and residents' houses are dotted along Toroku River. Enormous amounts of effluent gases containing arsenic trioxide leaked from the roasters and intermittently covered the entire Toroku valley between 1920 and 1962. [Methods] One hundred and eighty-six patients (96 male, 90 female) with chronic arsenic exposure underwent annual Toroku Medical Examination from 1974 to the present. Their clinical features and subjective symptoms, olfactory, taste and hearing impairments, were interviewed, and their neurological findings of sensory neuropathy were examined. [Results] Their age at 1972 was 53.0 \pm 11.9 years old (mean \pm SD), and 101 patients (54%) had an employment history at mine. One hundred and twenty-six patients (68%) had symptoms of olfactory disturbance, 62 (33%) had those of taste disturbance, 139 (75%) had those of hearing disturbance. On neurological examination, pain sense was disturbed in 93 patients (50%) and vibration sense was disturbed in 118 (63%). Olfactory disturbance occurred more of patients with employment history at mine. Direct arsenic air exposure may have impaired the olfactory function. Cranial nerve impairments, olfactory, taste and hearing disturbances, were significantly positively correlated with each other, and were positively correlated with peripheral neuropathy. [Conclusion] In patients with chronic arsenic exposure, we showed for the first time that cranial nerve disturbance and peripheral neuropathy were correlated with each other.

O-21-3 Efficacy and Safety of Thalidomide as the First Line Therapy in POEMS syndrome

○Tomoki Suichi, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Kazumoto Shibuya, Hiroshi Amino, Atsuko Tsuneyama, Yo-ichi Suzuki, Satoshi Kuwabara
 Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

[Objective] POEMS syndrome is a rare devastating disorder characterized by demyelinating polyneuropathy, effusions, and multiple organ failure. A recent randomized controlled trial showed the efficacy and safety of thalidomide plus dexamethasone (TD) therapy for POEMS syndrome. The aim of this study is to investigate the efficacy and safety of TD as the first line therapy for POEMS. [Methods] We reviewed medical records of POEMS patients treated with thalidomide at our hospital since 2006. Remission rate, overall survival (OS), and adverse events were evaluated. Remission was defined as achievement of normal range of serum VEGF (<1000 pg/ml). OS was calculated from thalidomide administration and estimated by the Kaplan-Meier method. [Results] A total of 84 POEMS patients were treated with TD as the first line therapy. Remission rate by TD was 53%. Refractory patients received the second line therapy (transplantation, lenalidomide, and/or bortezomib) and 85% of the patients achieved remission. With 364 person-years of follow up, 5-year OS was 76% (95% CI=63%-84%) and 10-year OS was 62% (95% CI=40%-80%). Common adverse events were constipation (79%) and mild sinus bradycardia (42%). [Conclusions] Eighty-five percent of POEMS patients can achieve remission by TD or the following treatment. The adverse effects were mild. TD is effective and safe as the first line therapy for POEMS syndrome.

O-21-5 Diagnostic values of the criteria for anti-neurofascin 155 antibody-associated neuropathy

○Hidenori Ogata¹, Ryo Yamasaki¹, Takuya Matsushita¹, Masato Kadoya², Kenichi Kaida², Makoto Matsui³, Satoshi Kuwabara⁴, Susumu Kusunoki⁵, Jun-ichi Kira¹

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ²Department of Neurology, Anti-aging and Vascular Medicine, National Defense Medical College, ³Department of Neurology, Kanazawa Medical University, ⁴Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, ⁵Department of Neurology, Kinki University Faculty of Medicine

Background: We proposed tentative diagnostic criteria for anti-neurofascin 155 (NF155) antibody-related neuropathy. **Aim:** To evaluate diagnostic values of the criteria through a nationwide survey in Japan. **Methods:** Questionnaire sheets were sent to board certified neurologists and pediatric neurologists all over Japan. We collected clinical data and sera from patients who met all of the following items, which are less strict than proposed diagnostic criteria: (1) chronically progressive weakness and sensory dysfunction of extremities developing over at least 4 weeks, (2) nerve conduction study findings definitely meeting EFNS/PNS electrodiagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and (3) cerebrospinal fluid (CSF) protein levels \geq 100 mg/dl. During the period from June 2017 to November 2017, we collated 61 patients whose anti-NF155 antibody status had not been evaluated before. **Results:** The positivity rate for anti-NF155 antibodies was 26% (16/61), which was higher than any other reports. Only one patient showed asymmetric neurological findings. In this cohort, sensitivity and specificity of CSF protein levels \geq 200 mg/dl for anti-NF155 seroreactivity were 82% (13/16) and 56% (25/45), respectively. Sensitivity and specificity of the onset age <40 for anti-NF155 seroreactivity were 63% (10/16) and 67% (30/45), respectively. When those two items were combined, specificity increased to 87% (39/45) while sensitivity was 50% (8/16). **Conclusion:** We confirmed the diagnostic value of items in the diagnostic criteria using the new Japanese cohort.

O-21-2 Involvement of VEGF signal in blood-nerve barrier disruption of CIDP

○Toshihiko Maeda, Yasuteru Sano, Masatoshi Omoto, Fumitaka Shimizu, Yukio Takeshita, Hideaki Nishihara, Susumu Fujikawa, Kinya Matsuo, Takashi Kanda
 Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

Objectives Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) has various clinical subtypes and disease severity. Although the hypothesis that the difference in the degree of blood-nerve barrier (BNB) disruption prescribes the clinical phenotype of CIDP has been proposed, molecular marker defining these clinical features remains unclear. The aim of this study is to clarify whether vascular endothelial growth factor (VEGF) is involved in BNB damage and could be a molecular marker prescribing the clinical phenotype and severity of CIDP. **Methods** Serum VEGF concentration was measured for 23 patients with CIDP (13 typical CIDP, 10 MADSAM) and healthy control (HC) by ELISA, and relationship between VEGF level and clinical type as well as severity of CIDP was examined. In order to clarify the role of VEGF signal via CIDP sera on BNB collapse, western blot analysis was performed using an endothelial cell line derived from human BNB (FH-BNB). **Results** Serum VEGF concentration was significantly higher in CIDP patients than in healthy subjects. In addition, it was higher in typical CIDP compared to MADSAM. There was a positive correlation between severity (Hughes grade) and serum VEGF level. The treatment with CIDP sera decreased the amount of claudin-5 protein in FH-BNB cells. The protein levels of claudin-5 recovered after simultaneous treatment with VEGF neutralizing antibodies. **Conclusions** The VEGF signal was involved in the BNB collapse of CIDP, and serum VEGF level might be a molecular marker candidate reflecting the clinical phenotype and severity of CIDP.

O-21-4 Utility of Ca2+-dependent anti-GQ1b antibody in Fisher syndrome and related disorder in our hospital

○Taishi Wada¹, Ayumi Uchibori², Masato Kadoya¹, Atsuro Chiba², Midori Horiuchi¹, Keiichi Nakagawa¹, Yukari Komuta¹, Katsunori Ikewaki¹, Kenichi Kaida¹

¹Department of Neurology and Anti-aging Medicine, National Defense Medical College, ²Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kyorin University

【目的】Guillain-Barré症候群 (GBS) 重型であるFisher症候群 (FS) の特異的診断マーカーとして抗GQ1b-IgG抗体が知られているが、陽性率は約80%である。近年抗GQ1b-IgG抗体陰性血清の一部でCa²⁺を抗原抗体反応に必要とするCa²⁺依存性GQ1b-IgG (Ca-GQ1b) 抗体が陽性となることが報告されている。今回我々は、Ca-GQ1b抗体測定についてFSのほかFS/GBS overlap、外眼筋麻痺を伴うGBS (GBS-OP)、急性外眼筋麻痺 (AO)、Bickerstaff脳幹脳炎 (BBE) 等のFS類縁疾患 (FS-RD) における同抗体の頻度および陽性例の臨床像を解析し、その有用性について検討した。【方法】2008年以降に当施設で収集したFSおよびFS-RDのうちGQ1bおよびGQ1bを含む複合体に対するIgG抗体が陰性の17例 (FS 14例、FS/GBS overlap 1例、GBS-OP 1例、BBE 1例) を対象にCa-GQ1b抗体を測定し、同陽性例の臨床像について後方視的に解析した。【結果】Ca-GQ1b抗体陽性は6例 (35.3%) (Ca-GQ1b単独抗体陽性 4例、複合体抗体陽性 2例) で、病型はFS 4例、FS-RD 2例 (FS/GBS overlap 1、BBE 1) であった。Ca-GQ1b抗体陽性6例の年齢は36.5歳 (男/女=5/1)、先行感染は6例 (呼吸器5/消化器1)、臨床症状では複視6例、失調4例 (66%)、腱反射低下・消失3例 (50%) であった。Ca-GQ1b抗体陰性11例は年齢57.6歳 (男/女=10/1)、先行感染は4例 (36%) (呼吸器2/消化器2) であり、複視11例、失調10例 (91%)、腱反射低下・消失は5例 (45%)、Ca-GQ1b抗体陽性例と比し発症年齢が高く、先行感染は少数だった (p=0.02, 0.03)。【結論】Ca-GQ1b抗体陽性例の臨床像はFSと矛盾せず、Ca-GQ1b抗体測定はFSの診断マーカーとしての抗GQ1b抗体の臨床的意義をより高める。FSとの異同が問題となるFS-RDにおいてより積極的に測定すべきである。先行感染がない高齢発症FS-RDではGQ1b関連抗体は陰性の可能性が高い。

O-21-6 Guillain-Barré syndrome and related diseases after influenza virus infection

○Masaki Yamana, Motoi Kuwahara, Susumu Kusunoki
 Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine

【Objective】 The purpose of this study is to investigate the features of Guillain-Barré syndrome (GBS) and related diseases (GBSRD: GBS, Fisher syndrome (FS) and Bickerstaff brainstem encephalitis (BBE)) after influenza infection (GBSRD-I). **【Method】** We collected clinical information and acute phase serum samples from 64 patients who were diagnosed with GBSRD after influenza virus infection between October 2009 and February 2017. IgG antibodies against 11 glycolipids (GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD3, GT1b, GT1a, GQ1b, GalNAc-GD1a, and galactocerebroside) were examined in all patients. We compared the clinical features of GBSRD-I patients and those of 82 patients with GBSRD after *Campylobacter jejuni* infection (GBSRD-C). **【Result】** In GBSRD-I, 48 patients were diagnosed with GBS, 15 with FS and one with BBE. In GBSRD-C, 74 with GBS, 7 with FS and one with BBE. FS was more frequent in GBSRD-I (p=0.02). In the patients with GBS after influenza infection (GBS-I), cranial nerve deficits, sensory disturbance, and ataxia were more frequently observed than in those with GBS after *C. jejuni* infection (GBS-C) (p<0.01 for each symptom). The results of nerve conduction studies (assessed by Ho's criteria) exhibited acute inflammatory demyelinating polyneuropathy more frequently in GBS-I than in GBS-C (p<0.01). Among the anti-glycolipid antibodies, anti-GQ1b and anti-GT1a antibodies were the most frequently detected antibody in GBSRD-I (16/64, 25%) whereas anti-GM1 antibody in GBSRD-C (24/82, 29%). **【Conclusion】** The characteristics of GBSRD-I distinguished from those of GBSRD-C were clarified.

O-22-1 CXCR5+Th phenotype in MG

○Shinji Ashida¹, Chihiro Fujii¹, Yoichiro Okada², Yuichiro Hashi³, Mio Hamatani³, Hirofumi Ochi⁴, Kazuyuki Kawamura⁵, Akiyoshi Hirata⁶, Kiyoshi Nokihara⁶, Ryosuke Takahashi³, Toshiaki Mizuno¹, Takayuki Kondo²
¹Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, ²Department of Neurology, Kansai medical university, ³Department of Neurology Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Neurology and Geriatric Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine, ⁵Department of Neurology, National Hospital Organization Minami Kyoto Hospital, ⁶HiPep Laboratories

[Background] Anti-acetylcholine receptor antibody (AChR ab) is a pathogenic antibody in most cases with myasthenia gravis (MG). AChR ab is produced with the help of follicular helper T cells (Tfh) expressing CXCR5 either in secondary lymph node organs or the thymus. Circulating CXCR5+ Th cells may represent altered immunological condition of Tfh cells in lymphoid organs in MG. [Objective] To reveal alteration of Tfh phenotype in MG and whether immunological therapy corrects this alteration. [Methods] Fourteen untreated anti-AChR ab positive MG patients and the same number of healthy controls (HC) were enrolled. We analyzed peripheral blood T cells from MG before and after treatments and HC with relevant antibodies by flow cytometry. [Results] Total frequency of CXCR5+ cells in Th cells were not elevated in MG, but Inducible T-cell co-stimulator (ICOS), Programmed Death 1 (PD-1) were upregulated on CXCR5+ Th cells (ICOS^{high}CXCR5+ Th cells, MG versus HC, 35.6±3.0 vs 13.6±2.3%, p=0.0002; PD-1+CXCR5+ Th cells, MG versus HC, 27.2±9.1 vs 11.5±2.5%, p=0.0004). The observation suggested activation of Tfh cells and has raised a possibility that costimulation at the interplay between T-B cells was altered in MG. Immunotherapy reduced the frequency of CXCR5+ and ICOS^{high}CXCR5+ in Th cells in parallel with their clinical improvement. [Conclusion] Activated CXCR5+ Th cells were significantly higher in MG and immunotherapy corrects this alteration.

O-22-3 EMT is a common mechanism reprogramming Schwann cells in both M. leprae infection and nerve injury

○Toshihiro Masaki¹, Naomichi Sasaki¹, Anura Rambukkana²
¹Teikyo University of Science, ²MRC Centre for Regenerative Medicine, University of Edinburgh

[Objective] Previously, we discovered that M. leprae (ML) reprogram Schwann cells, and induce mesenchymal stem cell-like cells (called ML-R), in which epithelial mesenchymal transition (EMT) plays a role. Recently, evidence accumulated that nerve injury is a reprogramming process that de-differentiate Schwann cells (called NI-R), in which EMT might play a role. In this study, we will compare these two reprogramming processes bioinformatically, aiming at understanding the molecular mechanisms more precisely. [Materials and Methods] Transcriptome of mouse Schwann cells in ML-R was compared with that in NI-R. EMT-related genes were defined based on dbEMT database. [Results] In ML-R, 190 genes out of 344 EMT genes (55.2%) were activated in ML-R. As for master transcription factors (mTFs) of EMT (Snail/2, Twist1, Zeb1/2), 4 out of 5 (other than Zeb2) were highly activated in ML-R. In NI-R, 61 EMT genes were activated, and as for mTFs, only Zeb1 was activated. Also 33 EMT genes were commonly seen in ML-R and NI-R. For example, Hmga2, Cxcr4, Ptn, Fn1, Myc, and Ednra were highly activated in both processes. [Conclusion] While ML-R had significantly similar gene expression profile to NI-R, NI-R seemed to be a more partial EMT than ML-R. The fact that mTFs supposed to activate mesenchymal genes such as Snail and Twist1 were highly activated in ML-R, but not in NI-R, corresponded with activation of less EMT genes in NI-R than ML-R. Overall, while ML hijack partially the EMT machinery in NI-R, further molecular mechanisms might be exploited in ML-R.

O-22-5 Involvement of ER Stress and correlation with inflammatory changes in patients with dysferlinopathy

○Suqin Jin, Zhao xia Wang, Wei Zhang, He Lv, Lingchao Meng, Yun Yuan
 Neurology Department, Peking University First Hospital, China

Objective To investigate the involvement of endoplasmic reticulum (ER) stress in both dysferlinopathy patients and a dysferlin-deficient CIC12 cell model. And to observe the correlation between ER stress activation and inflammatory changes on muscle pathology. **Methods** A total of 20 confirmed dysferlinopathy patients and 6 normal controls (defined as Group 0) were included. The dysferlinopathy patients were subdivided into two groups: patients with mild class I major histocompatibility complex (MHC-I) up-regulation (Group 1, n=9) and patients with severe MHC-I up-regulation (Group 2, n=11). Immunohistochemistry and immunoblot study of ER stress markers (including GRP 78, Calnexin) and NF-κB activation were performed on muscle specimens. ER stress markers and NF-κB activation were analyzed by real time PCR and immunoblot methods in a dysferlin-deficient CIC12 cell model. **Results** GRP 78, calnexin and NF-κB were up-regulated in muscle specimens of dysferlinopathy patients than normal controls by immunoblot analysis (P<0.01), and were significantly up-regulated in Group 2 than in Group 1 (P<0.05). The distribution pattern of two ER stress markers was different according to immunohistochemistry on muscle pathology. However, no up-regulation of ER stress markers was observed in dysferlin-deficient cell model. **Conclusions** ER stress is up-regulated in muscle specimens of dysferlinopathy patients, and the degree of up-regulation correlated with the expression of MHC-I on muscle fibers.

O-22-2 Clinical characteristics of myasthenic crisis --- which patients are prone to and how we prevent it?

○Hidehiro Shibayama, Shun Akaike, Tatsuya Fukumoto, Masaki Tomura, Kentaro Tokumoto, Kadsue Tajima, Ryoko Takeuchi, Fumiaki Katada, Fumi Mitobe, Susumu Sato, Toshio Fukutake
 Division of Neurology, Kameda Medical Center

[Background] Scarce reports exist concerning characteristics of myasthenic crisis (MC) in patients with myasthenia gravis (MG) based on observation in single neurological center which can provide long-term care. [Patients & Methods] Medical charts of patients diagnosed and treated as MG between April 1995 and October 2017 were retrospectively reviewed and their clinical features were examined. Myasthenic crisis was defined by intubation without any explanatory cause other than MG. [Results] In the context of 110 MG patients (male 39, female 71; ACh receptor antibody positive 95, MuSK antibody positive 2, double seronegative 7; median disease year 6th), 14 MC were identified in 14 patients (12.7%) between less than a month and 16 years from the onset of MG. Compared with those without MC, MC patients have older disease onset (66.1±19.1 vs 54.7±19.3, p=0.042), higher rate of thymoma complication (8/14 vs 24/96, p=0.024), and tend to show lower rate of isolated ocular symptoms at presentation (48/96 vs 3/14, p=0.082). At MC immunosuppressive drugs or acetylcholinesterase inhibitors was used in each 8 patients. As for precipitating factor, delayed diagnosis, aspiration, infection, and recent operation seemed contributory in 4, 3, 2, and 2 cases respectively. Two patients presented into emergency room with type 2 respiratory failure without preceding diagnosis of MG. [Conclusions] To prevent MC, we should diagnose MG as early as possible and promptly introduce immunosuppressive therapy in cases of systemic manifestation with paying attention to their age and presence of thymoma.

O-22-4 Expression of transient receptor potential channel and related protein in a cardiotoxin injury model

○Kenya Murata^{1,2}, Megumi Mori², Hideofumi Ito²
¹Center for Educational Research and Development, Wakayama Medical University, ²Department of Neurology, Wakayama Medical University

Objective: To identify biomarkers for regenerating muscle fibers, we examined the expression of transient receptor potential cation channel vanilloid 1 (TRPV1) on regenerating muscle fibers injured by cardiotoxin. **Background:** Previous reports have described that activation of TRPV1 by its agonist capsaicin increased myogenin protein levels. TRPV1 plays an important role in skeletal muscle growth. **Design/Methods:** Tibialis anterior muscles in 8-12-week-old C57BL/6 mice were injured by cardiotoxin injection (10 μM). Mice were euthanized and muscles collected at 0, 8, 14 and 21 days post injury. Serial frozen sections of cardiotoxin-injured muscle specimens and muscle specimens from normal control subjects were examined by immunohistochemistry and Western blotting using antibodies against TRPV1, neural cell adhesion molecules (NCAM) and desmin. **Results:** One week after muscle injury, immunoreactivity for NCAM and TRPV1 was observed only in muscle nuclei of regenerating fibers, while that for desmin was not. Three weeks post cardiotoxin injury, both TRPV1 and desmin immunoreactivity were observed in muscle fibers that had been during muscle regeneration. The distribution pattern of TRPV1, NCAM and desmin was not always the same and the ratio of TRPV1/desmin double positive fibers was approximately 80% in all regenerating atrophic muscle fibers. From these results, investigation of NCAM expression alone is inadequate for prediction of muscle fiber regeneration. **Conclusions:** Our results suggest that both TRPV1 and desmin may be important biomarkers for muscle fibers proliferation.

O-22-6 Clinical follow up of anti signal recognition particle antibodies myopathy

○Yawen Zhao, Wei Zhang, Yun Yuan
 Peking university first hospital, China

Objective Anti signal recognition particle antibodies myopathy was gradually being paid attention to in recent years. The effect to immune therapy of this disease in previous reports are controversial. Therefore, we observed 48 cases of antisignal recognition particle antibody myopathy before and after immune therapy, evaluated the effect of immune therapy. **Methods:** 48 patients include 14 males and 34 females, aged between 4-71 years old, the course of disease was 7.5 months, which showed weakness of proximal limbs with subacute onset. Serum creatine kinase were 4754.7±2946.4 IU/L. Thigh MRI showed edema and fatty infiltration, muscle biopsy showed necrotic myopathy. All the patients were given prednisone combined or not with immunosuppressive therapy. We repeated serum creatine kinase and thigh MRI during therapy, compared the changes before and after treatment. **Results:** Thigh MRI showed edema in diffuse or posterior group of thigh muscles, combined with different degree fatty infiltration before immune treatment. After 3 months of immune therapy, muscle edema of thigh MRI elevated significantly, the average velocity of muscle edema was 3.74±2.52, the average velocity of muscle edema was 1.03±0.85 during 3 to 12 months and 0.72±0.38 after 12 months treatment, combined with the muscle strength improved and serum creatine kinase decreased. **Conclusion:** Anti signal recognition particle antibody myopathy is responsive to glucocorticoid, immunosuppressive agents. In the early diagnosis, the prognosis was significantly improved with the addition of immune globulin.

O-23-1 Early pathological features in Fingolimod-associated PML with mild IRIS

○Shuhei Nishiyama¹, Tatsuro Misu^{1,2}, Yukiko Shishido-hara³, Kazuo Nakamichi⁴, Masayuki Saijo⁵, Hiroshi Kuroda¹, Ichiro Nakashima⁵, Kazuo Fujiwara⁶, Masashi Aoki¹
¹Department of Neurology, Tohoku University, ²Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University, ³Department of Anatomic Pathology, Tokyo Medical University, ⁴Department of Virology I, Laboratory of Neurovirology, National Institute of Infectious Diseases, ⁵Division of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, ⁶Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University

[Objective] To clarify the clinical and neuropathologic features of fingolimod-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with mild immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) [Results] A female patient with MS treated fingolimod for 4 years had a gradual progression of right hemiparesis and aphasia with a new subcortical white matter lesion in the left precentral gyrus by initial MRI. Blood tests were normal, except for lymphopenia (160 cells/ μ L). One month after the cessation of fingolimod, brain MRI depicted a diffusely exacerbated hyperintensity on fluid-attenuated inversion recovery and diffusion-weighted imaging in the white matter with punctate gadolinium enhancement, suggesting PML-IRIS. A low level of JC virus (JCV)-DNA (15 copies/mL) was detected in the CSF. Biopsied brain tissues showed some small demyelinated foci with predominant loss of myelin-associated glycoprotein with infiltrations of lymphocytes and macrophages, but full inclusion body was not found. JCV-DNA was detected in an active inflammatory demyelinating lesion by in situ hybridization, possibly suggesting an early phase of PML. DNA extracted from the brain sample was positive for JCV-DNA (151 copies/cell). [Conclusion] In spite of low CSF JCV-DNA and unfound typical viral inclusions, early pathological changes caused by PML were found. The clinical and pathologic features in fingolimod-associated PML may have only early and weak characteristics with immunoreaction, differing from PML by other disease-modifying treatments (DMTs) such as natalizumab.

O-23-3 Protective effect of PD-1 during inflammatory JC virus infection of the central nervous system

○Nobuo Sanjo¹, Yukiko Shishido-hara², Yurie Nose¹, Daisuke Ono^{1,3}, Yoshiki Sekijima⁴, Takanori Yokota¹
¹Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences, ²Department of Anatomic pathology, Tokyo Medical University, ³Department of Neurology, Bokuto Hospital, ⁴Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

[Objective] The regulatory mechanism of virus-specific T cells by programmed cell death-1 (PD-1) is unknown. We investigated PD-1 regulation during acute John Cunningham (JC) viral infection and progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). [Methods] Seven pathologically diagnosed patients (four with good prognosis [GP] and three with poor prognosis [PP]) were analyzed. Fixed brain samples were histologically analyzed using hematoxylin and eosin, Kleihauer-Betke staining, and using anti-VP1, anti-VP2/3, anti-agnoprotein C, CD3, CD4, CD8, CD20, CD138, and PD-1 antibodies. [Results] Oligodendroglial-like cells with swollen nuclei of various sizes were observed, and many showed intranuclear inclusions. Immunohistochemistry (IHC) specific to JC virus capsid proteins (VP1 and VP2/3) and cytoplasmic agnoproteins showed positive in both groups. A significantly greater number of CD4-positive T cells and CD138-positive plasma cells were observed in the GP group. The average ratio of CD4:CD8 in the GP group (0.95) was significantly higher than that in the PP group. The ratios of PD-1: CD4+CD8 tended to be stable, and a relatively greater number of PD-1-positive cells were detected in the GP group. [Conclusions] A balanced inflammatory response accompanying with antibody-mediated immunity against the infectious agent is important for good PML prognosis. PD-1 is important for regulating functional exhaustion of CD8 T cells in chronic viral infection, and hence, a relatively greater number of PD-1-positive cells may protect from a strong immune response damaging brain tissues.

O-23-5 Morphological features of neuronal and glial tau pathology in GGT (Types II and III)

○Hidetomo Tanaka¹, Yasuko Toyoshima¹, Shinobu Kawakatsu², Takeshi Miura^{3,4}, Takeshi Ikeuchi³, Osamu Onodera⁴, Akiyoshi Kakita¹, Hitoshi Takahashi¹
¹Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, ²Department of Psychiatry, Aizu Medical Center, Fukushima Medical University, ³Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, ⁴Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

Globular glial tauopathy (GGT) is a new 4-repeat tauopathy, characterized pathologically by globular glial inclusions (GGIs), namely, oligodendrocyte (GOIs) and astrocyte (GAIs). GGT is classified into three pathological subtypes (Type I, II and III). However, the study of morphological differences between subtypes, is not enough. In addition, we don't know the collective view of NCIs in GGT. Objective: To clarify the pathological details of Type II and III, paying special attention to the morphological features of the GAIs and NCIs. Methods: Investigation on the tau pathology in 4 cases of GGT (Type II, n = 2; Type III, n = 2), using immunohistochemical, biochemical, 3D structural, ultrastructural, and quantitative analyses of tau positive inclusions. Results: Quantitative analysis of GGIs showed that the number of GAIs was much larger in Type III than in Type II. Morphologically, GAIs in Type II were large with radiating process-like structures and that in Type III were small, in spite of the perikaryal larger globular structures. 3D morphometric analysis supported above findings. NCIs observed could be divided into three unique subgroups in shape, including 1) diffuse granular, 2) thick cord-like and 3) round/horseshoe-shaped structures. In both Types, thick cord-like NCIs were a feature. Interestingly, the round/horseshoe-shaped NCIs were observed only in Type III. Conclusions: This study suggests that morphological features of GAIs are new differences between types and characteristic NCIs are new disease entity in GGT.

O-23-2 Clinical progression of Creutzfeldt-Jakob disease and its relation to cerebral cortical pathology

○Yasushi Iwasaki, Maya Mimuro, Mari Yoshida
 Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

[Objective] We conducted an investigation of the clinical progression of CJD and its relation to cerebral cortical pathology with a mind to improving understanding of the disease. [Methods] Forty-three cases of MM1-type sporadic CJD were included in the study. The average age at onset was 69.7 years, and the average disease duration was 13.5 months. [Results] The earliest pathologic finding was spongiform change and the next was gliosis. Neuropil rarefaction subsequently appeared, followed by neuron loss. Based on these observations, we proposed the following stages of cerebral cortical pathology: Stage I, spongiform change; Stage II, hypertrophic astrocytosis; Stage III, neuropil rarefaction; Stage IV, neuron loss; Stage V, status spongiosus; and Stage VI, large cavity formation. We found a statistically significant correlation between disease duration and stage. All diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI)-examined cases showed cortical hyperintensity (CHI) at the time of first imaging (average of 1.6 months after onset). Myoclonus and periodic sharp-wave complexes (PSWCs) were first observed on electroencephalograms at an average of 2.1 months and 2.2 months, respectively, after onset. The akinetic mutism state was observed 3.2 months after onset on average. [Conclusions] CHI seen on DWI is a better indicator of spongiform changes than of gliosis. The first observation times of CHI, myoclonus, and PSWCs approximately correspond to the early phase of Stage II. The time to reach the akinetic mutism state approximately corresponds to the middle phase of Stage II.

O-23-4 3-dimensional surface reconstruction from 2-dimensional images. Application to human autopsied brain

○Hiroshi Shintaku^{1,2}, Mari Yamaguchi³, Syuuta Toru⁴, Masanobu Kitagawa⁵, Katsui Hirokawa⁶, Toshiki Uchihara¹, Takanori Yokota²
¹Laboratory of Structural Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, ²Dept. of neurology and neurological science, Tokyo Medical and Dental University, ³Media technology Laboratory, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, ⁴Dept. of neurology, Nitobe Memorial Nakano General Hospital, ⁵Dept. of comprehensive pathology, Tokyo Medical and Dental University, ⁶Dept. of pathology, Nitobe Memorial Nakano General Hospital

[Purpose] Macroscopic findings of autopsied brain are key elements that may bridge clinical signs and symptoms to microscopic evaluation. Unfortunately, macroscopic findings are recorded and presented only through 2-dimensional images, which are much behind clinical imagery now presented on 3-dimensional basis. This is the first trial to implement this gap by providing 3-dimensional surface view of autopsied brains. Materials and methods: Two autopsied brains (normal and PSP) routinely fixed in formalin were photographed from multiple directions at about 30° intervals using digital single-lens reflex camera. These 2-dimensional images were put into a software Autodesk ReCap Pro cloud service (<http://www.autodesk.co.jp/products/recap/overview>) to reconstruct a 3-dimensional surface model. [Result] Reconstruction of 3-dimensional surface model of the brain hemisphere was successful from 60 to 80 images. It is now possible to observe gross or regional atrophy at whatever scale from whatever magnifications. [Conclusion] This is the first report that successfully reconstructed 3-dimensional surface model of human autopsied brains. It is still possible to improve this strategy by standardizing image acquisition (lighting, angle, stabilization of the brain) and data processing. With this 3-dimensional overview, it is now possible to identify more exact localization of the specimens sampled for microscopic examination and its relation to clinical findings including imagery. Furthermore, these reconstructed datasets may be useful for quantification of atrophy, that may represent disease-specific patterns.

O-23-6 Colocalization of TDP-43 and α -synuclein pathology in oligodendrocytes in multiple system atrophy

○Shunsuke Koga, Wen-lang Lin, Ronald Walton, Owen Ross, Dennis W. Dickson
 Department of Neuroscience, Mayo Clinic

Objective: Multiple system atrophy (MSA) is an α -synucleinopathy, in which glial cytoplasmic inclusions (GCIs) are the pathognomic feature of the disorder. Since aging is one of the risk factors for MSA, pathological hallmarks of other neurodegenerative diseases, such as TDP-43, sometimes coexist with MSA. This study aimed to assess the frequency, morphology, and distribution of TDP-43 pathology in MSA. Methods: This retrospective clinicopathologic study used 186 autopsy-confirmed MSA cases. Paraffin-embedded sections of amygdala and basal forebrain were screened with immunohistochemistry for phospho-TDP-43. In cases having TDP-43 pathology, further brain regions were assessed. We performed immunofluorescence (IF) staining and immunogold electron microscopy (IEM) to evaluate colocalization of TDP-43 and α -synuclein. Results: Various morphologies of TDP-43 pathology were detected in 13 cases (7%): subpial astrocytic inclusions, neuronal inclusions, GCIs, dystrophic neurites, and perivascular inclusions. TDP-43 pathology was restricted to the amygdala in eight cases, but one case had extensive TDP-43 pathology throughout the brain, including motor cortex, thalamic fasciculus, brainstem, and cerebellum. IF staining revealed colocalization of α -synuclein and TDP-43 in a subset of GCIs, and IEM confirmed this finding. Conclusions: The results suggest that TDP-43 pathology in MSA is distinct from aging-related changes. The case with extensive TDP-43 pathology indicates possible association between the two pathologies, although the clinical significance remains unclear.

O-24-1 全身型重症筋無力症における免疫治療抵抗例の予測因子

○小澤由希子¹、鶴沢 顕之¹、織田 史子¹、金井 哲也¹、川口 直樹^{1,2}、氷室 圭^{-1,3}、安田 真人¹、桑原 聡¹
¹千葉大学大学院医学研究院 神経内科学、²神経内科千葉 神経内科、³JR東京総合病院 神経内科

【目的】全身型重症筋無力症 (MG, myasthenia gravis) ではステロイド治療が主に行われるが、免疫治療に抵抗性でPrednisolone (PSL) の減量が困難な一群が存在する。本研究では治療介入開始1年後にMGFA post-intervention statusで軽微症状 (MM, minimal manifestation) が達成できなかった症例を治療抵抗性MGと定義し、治療早期の臨床的特徴から治療抵抗性が予測できないかを検討した。【方法】2012年1月から2016年10月までに当院を受診し、新規に免疫治療を始め、1年以上のフォローが可能であった全身型抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性MG47例を対象にした。観察項目として性別、発症時・初診時年齢、来院時MGFA、胸腺摘除の有無、来院時・3ヶ月後・6ヶ月後それぞれの時点における抗AChR抗体価・経口PSL内服量・MGADLスコア、治療介入までの期間、クリーゼ歴、その他の免疫治療の有無、合併症の有無を後ろ向きに検討した。【結果】47例中16例 (34%) が治療抵抗性MGであった。発症時・初診時年齢、MGFA、胸腺摘除の有無、抗AChR抗体価、クリーゼ歴、その他の免疫治療の有無、合併症の有無でMM達成に有意差は認めなかった。しかしMM達成群では男性が多く (p=0.06)、治療介入までの期間が短く (p=0.08)、3ヶ月後MGADLスコアが低い (p=0.07) 傾向にあった。またMM達成群では有意に6ヶ月後MGADLスコアが低く (p=0.02)、6ヶ月後PSL量が少なかった (p=0.02)。治療抵抗性の閾値はMGADLスコア 1 (感度93.7%、特異度48.4%)、PSL量22.5 mg/日 (感度68.8%、特異度77.5%) であり、ともに閾値以上では感度62.5%特異度90.4%であった。【結論】治療抵抗性MGの予測因子として、治療開始半年後のPSL量・MGADLスコアが有用な可能性がある。

O-24-3 Tumefactive demyelinating lesionと脳腫瘍との鑑別におけるproton MRSの有用性

○池口亮太郎¹、清水 優子¹、阿部香代子²、清水 悟³、丸山 隆志¹、新田 雅之¹、阿部光一郎²、川俣 貴一⁻⁴、北川 一夫¹
¹東京女子医科大学 神経内科、²東京女子医科大学 画像診断学・核医学講座、³東京女子医科大学 総合研究所、⁴東京女子医科大学 脳外科

【目的】本研究はTumefactive demyelinating lesion (TDL) と脳腫瘍の鑑別における、proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) の有用性について明らかにすることを目的とする。【方法】本研究は後ろ向き研究である。2004年1月から2014年4月の間に、当院に入院もしくは外来受診しproton MRSを施行した脳腫瘍患者、TDL患者を対象とした。異なるMRI装置を用いたため2つのコホートに分類した。コホート1 (2004年1月～2011年1月) は神経膠腫5名 (3名が高悪性度)、悪性リンパ腫患者2名、TDL 6名を対象とした (1.5テスラ MRI装置)。コホート2 (2011年1月～2014年4月) は神経膠腫患者12名 (5名が高悪性度)、悪性リンパ腫患者1名、TDL患者5名を対象とした (3.0テスラ MRI装置)。MRSは全てsingle voxel、PRESS法で行った。MRSで各代謝物のpeak areaを測定し、choline (Cho)/creatine (Cr)、N-acetylaspartate (NAA)/Cr、Cho/NAAを疾患間で比較した。ロジスティック回帰分析およびROC曲線解析を行い、各代謝物の疾患マーカーとしての感度、特異度、AUCを算出した。Methionine-PET (M-PET) とMRSの相関性および診断精度についても検討した。【結果】コホート1において、神経膠腫群のCho/NAAがTDL群よりも有意に高かったが、コホート2では差はなかった。高悪性度神経膠腫群、低悪性度神経膠腫群、TDL群間の比較では、コホート1と2ともに高悪性度神経膠腫群のCho/NAAがTDL群および低悪性度神経膠腫群よりも有意に高かった。ロジスティック回帰分析では、Cho/NAAが高悪性度神経膠腫を示唆する因子として抽出された (高悪性度神経膠腫群とTDL群間および低悪性度神経膠腫群間)。高悪性度神経膠腫群とTDL群間におけるCho/NAAのAUCは0.960、感度は80%、特異度は100%であった。またCho/NAAはM-PETにおける腫瘍正常組織比と有意に相関した (r2=0.944)。【結論】MRSはTDLと高悪性度神経膠腫との鑑別において有用である可能性が示唆された。

O-24-5 血清Sema4A高値の多発性硬化症患者がIFN- β 抵抗性を呈する機序についての検討

○南波 明子¹、奥野 龍祐¹、甲田 享²、山下 和哉¹、清水 幹人¹、木下 允³、熊ノ郷 秀樹¹、宮崎 雄生⁵、新野 正明⁵、宮本 勝一⁻⁶、中辻 裕司⁴、望月 淳樹¹
¹大阪大学神経内科、²国立精神・神経医療研究センター、³大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター、⁴大阪大学呼吸器免疫アレルギー内科、⁵国立病院機構北海道医療センター、⁶近畿大学神経内科、⁷富山大学神経内科

【目的】多発性硬化症 (MS) の治療選択肢が増える中で薬剤効果を発症早期に予測できないことが問題である。MSの第1選択薬の1つであるインターフェロン β (IFN- β) に対して約1/3の患者が無効であり、我々はこれまで、血清Sema4Aが再寛解型MS (RRMS) 患者の約30%で著明に高値を示し、血清Sema4A高値MS患者がIFN- β 治療抵抗性を予測する可能性があること、血清Sema4A高値MS患者にフィンゴリドが有効であることを報告してきた。今回我々は、多数例でSema4A高値MS患者の特徴について解析を行うとともに、Sema4A患者のOIFN- β 抵抗性のメカニズムについて検討した。【方法】59施設から得られた201名のRRMS患者の血清Sema4A値をELISA法で測定し、Sema4A高値例の臨床的特徴を評価した。6か月以上IFN- β 治療を受けた48名に関しては治療前後のNEDAを評価した。患者血清サイトカイン測定や、PBMC由来mRNAを用いたマイクロアレイ解析を行った。健常者PBMCとヒト単球のセラリン (THP1) に対してSema4A Fcによる刺激実験を行い、これまでIFN- β 治療抵抗性との関連が報告されていたIFN- β とMx1の発現をqPCR法で測定した。【結果】IFN- β 治療を受けたMS患者においてSema4A高値群は、発症年齢が早く、治療開始前のEDSS悪化や再発率が高く、NEDA達成率は低値群に比較して低かった。MRI病変分布や髄液の有意差は認めなかった。Sema4A高値MS群は、血清IL17、IL4、IL10が有意に高く、マイクロアレイではIFN- β やMx1の発現が亢進する傾向があった。健常者PBMCにおいてCPG-DNA刺激によるIFN- β とMx1発現は、Sema4AFc刺激により増強した。THP1細胞においてもLPS刺激によるIFN- β の発現が、Sema4AFc刺激により増強した。【結論】血清Sema4A高値MS患者がIFN- β 治療に抵抗性を示すことを改めて確認した。そのメカニズムとして、Sema4AによるTh17への分化促進や、Sema4A高値群のタイプ1インターフェロン関連シグナルの発現亢進が関与している可能性を見出した。

O-24-2 重症筋無力症骨格筋におけるPD-L1 の発現について

○岩佐 和夫¹、吉川 弘明²、古川 裕^{1,3}、山田 正仁¹
¹金沢大学 脳老化・神経病態学、²金沢大学 保健管理センター、³国立病院機構石川病院 神経内科

目的: Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) は、免疫チェックポイントシグナル伝達に重要なリガンドの一つである。PD-L1は、主に抗原提示細胞に発現しているが他の組織にも発現しており、活性化T細胞の抑止や制御性T細胞への分化誘導などに関わっている。骨格筋におけるPD-L1の発現亢進は筋炎で報告されているが、重症筋無力症 (MG) 骨格筋においては確認されていない。筋炎におけるPD-L1の発現亢進は、自己免疫反応や炎症反応の抑止機構に関わっていると考えられている。この研究では、MG骨格筋における免疫チェックポイントシグナル伝達による免疫調整機構について検討するため、MG骨格筋におけるPD-L1の発現を確認することを目的とした。方法: MG 15例 (胸腺腫合併例8例)、非筋原性疾患6例、筋炎5例の骨格筋よりmRNAを抽出し、RT-PCRにてPD-L1 mRNAおよびMHC class I構成蛋白の一つである β 2ミクログロブリン (β 2MG) のmRNAの発現について調べた。また、骨格筋組織の免疫組織染色をおこない、蛋白レベルでのPD-L1の発現を評価した。結果: PD-L1 mRNAの骨格筋における発現は、非筋原性疾患と比較して、筋炎 (p<0.005) およびMG (p<0.05) において有意に亢進していた。 β 2MG mRNAにおいても同様に筋炎 (p<0.001) およびMG (p<0.05) において有意に亢進していた。PD-L1mRNAおよび β 2MG mRNAの発現量はPearson相関係数を用いた解析において有意な正の相関を示した (r = 0.809, p<0.001)。骨格筋における免疫組織染色では、MG患者15例中11例で骨格筋細胞膜上および一部の細胞質内においてPD-L1の染色が確認された。筋炎では5例中全例でPD-L1の染色が陽性であったが、非筋原性疾患では有意な染色は確認されなかった。結論: 今回調べたMG患者の約70%で、骨格筋におけるPD-L1 発現亢進が確認された。PD-L1 mRNAと β 2MG mRNAの発現量は相関しており、両者に共通の発現誘導機構が働いている可能性が示唆された。

O-24-4 多発性硬化症患者において期待値を下回る脳萎縮は治療開始遅延と関連する

○横手 裕明、福島 明子、片山 優希、飯嶋 真秀、戸出のぞみ、融 衆太
新渡戸記念中野総合病院 神経内科

【目的】多発性硬化症 (MS) の身体障害度が脳萎縮と関連することが多くの研究で示されており、MS診療における脳容積評価の重要性が注目されている。脳萎縮は経時的に評価するのが最も妥当であるが、撮影機器や条件を同一にするのは実臨床では困難な場合もある。近年、Sormaniらは横断的データを用いた重回帰分析からexpected normalized brain volume (eNBV) を算出し、脳容積がeNBVを下回る "low NBV" 患者では、"high NBV" 患者に比べ2年後の身体障害悪化のリスクが1.75倍になることを示した。本研究では、Sormaniらの方法を用いてMS患者脳容積の横断的解析を行い、"low NBV" 患者の臨床的特徴を分析した。【対象と方法】著者らの所属する施設に通院するClinically isolated syndrome / 再寛解型MS患者を対象として、2016年4月～2017年6月の間に撮影された脳MRIと撮影同時期の臨床情報を抽出した。脳MRIの解析には3DT1強調画像とFLAIR画像の水平断 (3mmスライス) を使用し、解析ソフトはSIENAX (The FMRIB Software Library) とLesion Mapper (イリノイ大学) を用いた。既報告にならって、いくつかの臨床パラメータを独立変数としてeNBVを重回帰分析により算出し、実測脳容積 (NBV) をlow、medium、highと分類した。【結果】26名のMS症例のうち、19名が解析対象となった。対象患者の平均年齢は40.7 \pm 10.2歳、EDSS中央値は1.0 (0-6.0)、平均脳容積は、1394 \pm 94.82cm³であり、発症からdisease modifying therapy (DMT) 開始時までの期間は中央値3年 (0-16年) であった。DMTが早期に開始できた10例はlow NBVに該当するものなかったが、DMT開始が遅れた9例のうち4例 (44.4%) がlow NBVであった (Fisher's exact test, p=0.033)。【結論】横断的データからeNBVを算出することにより、low NBV患者群を特定できた。DMT開始遅延例の半数近くがlow NBVに該当し、早期にDMTを開始する重要性があらためて確認できた。

O-24-6 視神経脊髄炎関連疾患の総合障害度進行速度の検討

○大谷 龍平、森 雅裕、鶴沢 顕之、内田 智彦、栢田 大生、桑原 聡
千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

【目的】多発性硬化症 (MS) では総合障害度 (EDSS) が3.0に進行するまでの期間に関わらず、3.0から6.0に進行するまでの期間は一定であると報告されており、神経変性の関与が示唆されている。今回、中枢性免疫疾患である視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) を対象にEDSS進行速度を後方的に検討した。【方法】NMOSD患者101名に対して、発症、EDSS 3.0、EDSS 6.0に達した時期をそれぞれカルテから収集し、発症からEDSS 3.0に進行するまでの期間 (Phase I)、EDSS 3.0からEDSS 6.0に進行するまでの期間 (Phase II) を求めた。次にEDSS 3.0に進行した患者を、既報告に準じてPhase IIにより4群に分け (A: Phase I <3年、B: 3-6年、C: 6-10年、D: \geq 10年)、各群のPhase II期間 (年) を検討した。【結果】101名のNMOSD患者のうち、65名がEDSS 3.0に進行し、43名がEDSS 6.0に進行した。EDSS 3.0に進行した65名を4群に分けたとき、Phase I期間/Phase II期間 (年) の中央値 (IQR) は各、A群 (n = 32) が0 (0.3) / 0.95 (4.2)、B群 (n = 0) がデータなし、C群 (n = 4) が4.7 (1.8) / 2.6 (5.3)、D群 (n = 7) が19.1 (3.9) / 2.8 (3.0) 年であった。【結論】NMOSDにおけるEDSSはMSの既報より早期にEDSS 3.0に進行し、その後EDSS 6.0に進行するまでの期間も短い。EDSS 3.0から6.0に進行する期間はEDSS 3.0に進行するまでの期間に影響が少なく、初期の進行が比較的緩慢でもその後急速に進行するリスクを考慮する必要があることが再認識された。

O-25-1 解糖系酵素TPIIに対する抗体陽性症例と小脳失調、治療反応性○内堀 歩、千葉 厚郎
杏林大学病院 神経内科

【目的】先行感染後に小脳失調を呈する急性小脳性運動失調症 (acute cerebellar ataxia: ACA) では、小脳症状の出現に免疫学的機序の関与が考えられており、我々はACAの約35%でtriosephosphate isomerase (TPI) に対するIgM抗体陽性を報告した。今回、TPI抗体陽性多数症例の臨床的特徴・治療反応性を検討した。【対象・方法】2003年から2017年に当施設で抗体測定を行い、IgMまたはIgG classの TPI抗体が陽性であった20例。【結果】男性が18例、発症年齢は5〜74歳 (中央値27、平均25.7歳)。19例がIgM class、3例がIgG classで反応した。先行感染から神経症状発現までの期間は4日〜3週間、神経症状の主体は全例小脳性運動失調であった。髄液所見が確認できた11例のうち6例は正常で、4例で単核球優位の細胞数上昇を認めたが8〜40/ μ lと軽度で留まった。頭部CT、MRIが確認できた14例のうち13例は正常であり、1例で小脳皮質にT2WI高信号を認めた。TPI抗体価は3例で急性期に最も高く経時的に低下した。治療として6例でステロイドが投与され、またIVIgを施行された4例では全例で投与開始後より顕著な症状の改善を認めた。経過が確認できた10症例では後遺症を残さず回復した。【考察】IgM TPI抗体陽性症例は、EBV感染に関連してACAを発症する臨床的に均質な一群であり、若年男性に多く、髄液や画像での炎症所見に乏しい。IgM TPI抗体陽性症例ではステロイド治療よりもIVIgが著効する傾向がある。EBV感染後ACAではIgG classの反応はみられないが、EBV感染とは無関連でIgG TPI抗体を持つ症例でも小脳失調症状を呈し、高齢発症、他の免疫疾患の合併など異なる臨床的特徴を有した。

O-25-3 自己免疫性脳炎における自律神経障害の臨床的特徴に関する検討○山川 誠¹、中根 俊成¹、向野 見弘¹、木村 暁夫²、吉倉 延亮²、渡利 茉里¹、中原 圭一¹、高松孝太郎¹、下畑 享良²、安東由喜雄¹¹熊本大学病院 神経内科、
²岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野

【背景・目的】抗NMDA受容体 (NMDAR) 抗体脳炎をはじめとする自己免疫性脳炎においては自律神経障害が出現することが知られている。また、自己免疫性脳炎では他の自己抗体の出現、自己免疫疾患を合併することが報告されている。本研究では自己免疫性脳炎における自律神経障害の頻度、症状のパターンおよび抗gAChR抗体の有無を明らかにする。【対象・方法】2012-2016年に熊本大学病院および岐阜大学病院で自己免疫性脳炎と診断された症例、抗gAChR抗体測定依頼のあった自己免疫性脳炎における自律神経障害の詳細に関しては診療録とサマリー、われわれが作成した自律神経障害に関するフォームによる後方視的検討を行った。抗gAChR抗体測定はルシフェラーゼ免疫沈降法により施行した。【結果】抽出症例は30例 (抗NMDAR脳炎21例、Stiff person症候群 4例、progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) 1例、Isaccs症候群4例)であった。30症例のうち自律神経障害を認めた症例 (40%、12/30) では血圧変動、洞性徐脈、発汗過多、唾液分泌過多、排便障害、起立性低血圧を認めた。免疫治療が行われた一部の症例で自律神経症状の改善が確認できた。また自律神経障害を認めた症例の中の抗gAChR抗体が陽性であった症例 (13%、4/30) が認められた。【結論】今回の検討では各種の自己免疫性脳炎においてさまざまな自律神経障害を併発することが示され、さらに一部の症例で抗gAChR抗体が陽性であり、抗gAChR抗体が病態に関与している可能性が示された。正確に頻度や症状出現パターンを検証するには多施設共同前向き研究が必要である。

O-25-5 中枢神経症状を呈した抗gAChR抗体陽性患者の臨床的特徴と治療効果について○永田 龍世、荒田 仁、東 桂子、松浦 英治、高嶋 博
鹿児島大学病院 神経内科

【目的】抗gAChR抗体陽性者には、自律神経症状の他、多彩な症状を呈する例が存在する。当科で経験した抗gAChR抗体陽性の自己免疫性脳症患者について、臨床像や治療反応性等をまとめ、臨床的特徴を明らかにする。【方法】2013年1月から2017年10月に当院当科に入院し、原因不明の中枢神経症状を呈した79例の患者について抗gAChR抗体を測定し、陽性者の臨床像や治療経過をまとめた。抗gAChR抗体はカイアシルシフェラーゼ免疫沈降抗体法で α 3サブユニット、 β 4サブユニットのそれぞれに対する抗体を測定した。【結果】対象79例中、抗gAChR抗体陽性者は22例であり測定した患者の27.8% (22/79) であった。中枢神経由来と考えられる症状については、感覚障害が14例、うまく力が入らないなどの特徴的な脱力を呈した例が14例、疼痛が14例、不随意運動が6例、認知機能低下、思考力低下などの高次機能低下が6例、失調が15例であり、倦怠感や易疲労感を訴える例も3例で認めた。全例で自律神経障害を合併していた。19例で免疫療法を施行し、ステロイド投与が15例中13例、ステロイドパルスが13例中12例、IAPPは11例中9例、IVIgは7例中6例で効果を示した。アザチオプリンは主に維持療法で使用し10例中6例で効果を認めた。いずれも効果は部分的で併用療法や複数回の加療を必要とした。【結論】原因不明の中枢神経症状を呈する症例の中には抗gAChR抗体陽性者が存在し、自己免疫性脳症と診断した。AChR α 3サブユニットや β 4サブユニットは中枢神経系にも発現しており、抗gAChR抗体が直接作用している可能性もあるが、機序は不明である。より効果的な治療法の模索が必要だが、部分的でも免疫加療が奏功するため、抗gAChR抗体測定が原因不明の中枢神経症状を呈する患者の診断、治療の一助になると考えられる。

O-25-2 自己免疫性脳炎の全国調査：1次調査結果○大石真莉子¹、古賀 道明¹、渡邊 修²、米田 誠³、木村 暁夫⁴、田中 恵子⁵、栗山 長門⁶、中村 幸志⁷、中村 好一⁸、神田 隆¹¹山口大学大学院医学系研究科神経内科学、²鹿児島大学神経内科、
³福井県立大学看護福祉学部、⁴岐阜大学神経内科老年学分野、
⁵新潟大学脳研究所細胞神経生物学分野、⁶京都府立医科大学地域保健医療疫学、
⁷北海道大学公衆衛生学、⁸自治医科大学公衆衛生学

【目的】自己免疫性脳炎について様々な自己抗体が近年明らかとなり、その病態が解明されつつある。しかし、本邦での患者数や実際に行われている治療法などは明らかにされていない。本研究では自己免疫性脳炎・脳症の本邦での実態把握を行うことを目的とした。【方法】「自己免疫機序が考えられる脳炎・脳症」に関して、全国一次調査を郵送で行った。対象施設として、自己免疫性脳炎・脳症患者を診る機会があると考えられる「神経内科」、「脳神経外科」、「精神科」、「内科」、「小児科」の5科のいずれかを標榜する全医療機関の中から抽出した4850施設に1次調査票を送付した (抽出率約20%)。「自己免疫機序が考えられる脳炎・脳症」の診断基準として、(1)感染症が否定されている、(2)確立された自己抗体 (抗NADAR抗体、抗VGKC複合体抗体、抗NAE抗体) が検出されている、または免疫治療が奏功する、の2条件を満たすこととし、幅広い患者を拾い上げるように配慮した。2013年10月から2016年9月までの3年間に経験した症例数を調査した。【結果】2377施設から返答があり、回収率は49.2%であった。うち、277施設から計878症例 (男性 364人、女性 514人) の報告があげられた。上記のいずれかの自己抗体が陽性であった症例は53%であり、その内訳は抗NMDA受容体抗体が77%、抗VGKC複合体抗体が15%、抗NAE抗体が8%であった。以上の結果から、調査対象期間である3年間での推定される本邦の自己免疫性脳炎の患者数は約3000人である。【考察】現在、1次調査で返答頂いた施設に対し、詳細な質問票を送付する二次調査を実施、解析中である。今後、本研究の実態把握の結果から、新たな診断基準を作成予定である。

O-25-4 抗NMDA受容体抗体と抗MOG抗体あるいは抗AQP4抗体の重複した4例の臨床的検討○金子淳太郎¹、飯塚 高浩¹、金子 厚¹、富永奈保美¹、金澤 直美¹、葛目 大輔²、黒見祐美子³、宇川 義一³、西山 和利¹¹北里大学病院 神経内科学、²近森病院神経内科、³福島県立医科大学神経内科

【背景】抗NMDA受容体 (NMDAR) 脳炎に脱髄を合併した脳炎・脱髄重複症候群の症例が報告されている。【目的】抗NMDAR抗体と抗MOG抗体あるいは抗AQP4抗体陽性例の臨床的特徴を明らかにすることである。【方法】対象は2007年1月1日〜2017年9月10日までの間に抗神経細胞表面抗原 (NSA) 抗体を測定し、抗NMDAR抗体が陽性と判明した症例39例のうち、抗MOG抗体陽性3例 (男性3例、平均年齢30.7歳) と抗AQP4抗体陽性1例 (女性、51歳) である。これらの4例の臨床データを後方視的に検討した。抗体測定はDalmau labで行い、抗NSA抗体はcell-based assay (CBA) とフラットの脳凍結切片を用いた免疫組織化学を用いて測定し、抗MOG抗体と抗AQP4抗体はCBAで測定した。【結果】抗MOG抗体陽性例1例と抗AQP4抗体陽性例では、それぞれADEMと視神経脊髄炎が先行していた。4例中2例では脳炎発症時に頭部MRIで脱髄病変を認め、1例では脳溝に沿って著明に異常な増強効果を認め、1例では異常がなかった。症候学的には4例中3例は典型的な抗NMDAR脳炎を発症したが、1例ではてんかん発作のみを呈した。脳炎の急性期に視神経炎や脊髄炎を合併した症例はいなかった。全例免疫療法に反応した。【結語】脳炎脱髄重複症候群を呈する症例が少なからず存在する。抗AQP4抗体と抗MOG抗体はいずれも脱髄に関与していると推測される一方で、4例中3例は典型的な抗NMDAR脳炎の臨床経過をたどった。両者が合併し得ることを知った上で、病態については神経学的徴候と画像所見を合わせて総合的に診断する必要がある。一つの抗体の測定結果のみで、それぞれの症例における全ての神経症状や画像所見を、症状の多様性という言葉で説明しようとしてはいけない。

O-25-6 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体陽性の若年症例の臨床像解析—成人との比較—○渡利 茉里¹、中根 俊成¹、向野 見弘¹、高松孝太郎¹、前田 泰宏^{2,3}、樋口 理²、松尾 秀徳³、中島 誠¹、安東由喜雄¹¹熊本大学医学部附属病院 神経内科、²長崎川棚医療センター 臨床研究部、
³長崎川棚医療センター 神経内科

【背景】抗自律神経節アセチルコリン受容体 (gAChR) 抗体は一次性、二次性、慢性進行性、限局性の自律神経障害ニューロパチーなどを含んだ自己免疫性自律神経障害 (AAG) の自己抗体として同定されている。AAGに含まれる体位性頻脈症候群 (POTS) や慢性偽性腸閉塞 (CIPO) などの疾患は高齢者より若年者に多くみられるが、抗gAChR抗体陽性幼小児期・思春期の症例の臨床的特徴は明らかではない。【目的】抗gAChR抗体陽性の若年患者と成人患者の臨床像を比較し、それぞれの特徴を明らかにする。【方法】2012年1月から2016年4月の間に抗gAChR抗体測定依頼のあった症例のうち抗体陽性であり、抗体測定時19歳以下であった19例 (測定時の平均年齢12.3歳:男性12例・女性7例) を対象とした。抗gAChR抗体測定にはルシフェラーゼ免疫沈降法を用い、全症例において臨床症状および検査所見を後方視的に確認した。【結果】16例が α 3ユニット、2例が β 4ユニット陽性で1例は α 3、 β 4とも陽性であった。臨床経過は成人同様、急性・慢性とも存在し、初発症状は腹痛・嘔吐といった消化器症状と起立不耐が多かった。経過中に何らかの消化器症状が確認されたのは81%であり、53%が起立調節障害の診断基準を満たし、37%に瞳孔異常を認めた。また自律神経症状のみならず意識障害など中枢神経障害を示唆する症状を21%に認めた。IVIgやステロイドパルス、免疫抑制剤などの免疫治療の効果はさまざまで一部有効および著効が多かったが、治療を必要としなかった症例も認めた。【結論】成人症例と比較し、幼小児期・思春期症例では先行感染エピソード、初発症状としての消化管症状の割合、心血管系の自律神経機能障害としてPOTSがしめる割合がいずれも有意に高いことが特徴的であった。今後、小児科領域でのAAGに関する啓発と前向き多施設共同研究での多数例での検討が必要と考えられる。

O-26-1 パーキンソン病診断におけるイオフルパンSPECTとMIBG心筋シンチグラフィの有用性

○村田 博朗¹、土屋 舞¹、梅田 貴子²、高 紀信¹、羽田 貴礼¹、長坂 高村¹、新藤 和雅¹、大西 洋²、瀧山 嘉久¹
¹山梨大学病院 神経内科学講座、²山梨大学病院 放射線部

【目的】目的イオフルパンSPECT (DAT検査) とMIBG心筋シンチグラフィ (MIBG) の検査特性とMIBGで集積低下を認めないパーキンソン病 (PD) について臨床的な特徴を分析した。[方法] 2014年2月から2017年6月の間にパーキンソンニズムの精査目的で両検査を併用した190例を対象とした。進行性核上性麻痺 (PSP)、大脳皮質基底核変性症 (CBS)、多系統萎縮症 (MSA)、レビー小体型認知症 (DLB) の診断基準を用いて臨床診断を行った。DAT検査は線条体の集積パターンによる視覚的評価を行い、MIBGはH/Mのカットオフ値を2.2に設定した。各検査結果と臨床診断との一致率を算出し、PD診断におけるそれぞれの検査の感度・特異度を求めた。またPDについて両者の検査結果によって分類を行った。両者が異常であった症例をA群、DAT検査のみ異常であった症例をB群、MIBGのみ異常であった症例をC群、両者ともに正常であった症例をD群とし、各群に臨床的特徴があるかどうかを検討した。【結果】190例の臨床診断の内訳はPD98例、PSP20例、CBS6例、MSA13例、DLB7例、その他46例であった。PD診断におけるDAT検査の感度・特異度はそれぞれ96%・29%であった。MIBG心筋シンチの感度・特異度は58%・84%であり、両検査が共に異常であった場合の感度・特異度は55%・89%であり、少なくともどちらか一方が異常であった場合の感度・特異度は99%・24%であった。PD症例98例のうち、A群が54例、B群が40例、C群が3例、D群が1例であった。固縮を有する症例数はA群41例 (76%) vs B群16例 (40%) でP値<0.05 (検定) であり、B群では固縮を有する割合が優位に少なかった。【結論】両者がともに異常であった場合の特異度は89%であり、どちらか一方の検査が異常であった場合のPD診断における感度は99%と非常に高い値であった。両者を併用することによってさらに診断効率を上昇することが明らかになった。また固縮を認めないPDではMIBG心筋シンチで集積低下を認めないことが多く注意を要すると思われた。

O-26-3 臨床脳SPECT画像を用いたパーキンソン症候群の鑑別診断

○高屋 成利^{1,2,3}、澤本 伸克^{2,4}、岡田 知久^{3,5}、大久保豪祐⁵、西田 誠^{3,6}、富樫おかり⁷、福山 秀直⁷、高橋 良輔⁸
¹千里リハビリテーション病院、²京都大学大学院医学研究科・臨床神経学、³京都大学大学院医学研究科・脳機能総合研究センター、⁴京都大学大学院医学研究科・人間健康科学系専攻・近未来人間健康科学融合ユニット、⁵京都大学大学院医学研究科・放射線医学講座 (画像診断学・核医学)、⁶京都大学大学院医学研究科・脳神経外科学、⁷京都大学・学際融合教育研究推進センター

【目的】ドーパミントランスポーターSPECT (DAT-SPECT) と脳血流SPECT (IMP-SPECT) のデータを組み合わせた自動解析法が、(1) Lewy小体病 [LBD] (パーキンソン病とLewy小体型認知症) と非定型パーキンソン症候群 [APS] (進行性核上性麻痺 [PSP]、大脳皮質基底核変性症候群 [CBS] および多系統萎縮症 [MSA]) の鑑別、および (2) APS内での鑑別に有用か否かを調べた。【方法】当大学医学部附属病院神経内科に入院して精査を行い、LBDもしくはAPSと診断された79名の連続症患者を対象とした (LBD 46名、APS 33名)。自動解析を行い、各患者のDAT-SPECTとIMP-SPECTを、各脳領域にセグメンテーションした3次元MRIに重ね合わせた。その上で、線条体のDAT活動性およびレンズ核、小脳、前頭葉正中部、外側頭頭頂部の血流を抽出して、ロジスティック回帰分析の説明変数とした。ステップワイズ法を用いて、各々の診断を予測する上で重要な説明変数を選別した。得られた回帰モデルの診断能力を評価するために、ROC 解析を用いた。また、得られた回帰モデルが過剰適合を起こしておらず、安定したモデルであることを確認するために、1個抜き交差検証法 (LOOCV) を行って診断精度を評価した。【結果】LBDからAPSを鑑別するためのモデルにおいては、ROC曲線下面積 (AUC) が0.923で、LOOCVにおける診断精度は86.1%だった。LBDからPSP、CBSおよびMSAを鑑別するためのモデルにおいては、AUCおよびLOOCVにおける診断精度はそれぞれ、0.978/94.6%、0.978/87.0% および 0.880/80.3% であった。CBSとMSA、MSAとPSP、PSPとCBSを鑑別するためのモデルにおいては、AUCおよびLOOCVにおける診断精度はそれぞれ、0.967/91.3%、0.920/88.0% および 0.875/77.8% であった。【結論】線条体のDAT活動性および各領域の脳血流パターンを自動解析することにより、臨床情報だけでなく、神経変性に伴うパーキンソン症候群を高い精度で鑑別診断することができた。

O-26-5 レボドパ/カルビドパ配合経腸用液療法における血中濃度の検討ー効果と課題について

○矢部 勇人¹、大坪 治喜¹、安藤 利奈²、永井 将弘²、野元 正弘²
¹済生会松山病院 神経内科、²愛媛大学病院 薬物療法・神経内科

【目的】パーキンソン病に対してレボドパ/カルビドパ配合経腸用液療法を実施した症例ではオフ時間は短縮したが、一部の症例ではジスキネジアの増強がみられた。そこで、私たちはレボドパ/カルビドパ配合経腸用液療法を実施された症例の症状と血中濃度を評価し、効果と課題を検討したので報告する。【方法】当院および関連施設でレボドパ/カルビドパ配合経腸用液療法を施行され、血中濃度を評価したパーキンソン病7例に対して、血中濃度と症状の関連性、課題等について検討した。【結果】オフ時間は短縮した。効果が不十分で追加投与が頻回な症例ではジスキネジアが増加し長くなる症例が認められた。投与量と一定している例では一日の血中濃度はおおむね安定していた。しかしながら、血中濃度が保たれているにも関わらずオフ症状を訴える症例も認められた。オフに対しては追加投与で改善した。また、同一日の連続した測定においては血中濃度は安定していたが、個体間、また同一症例においても測定日によって血中濃度に変化を認めた。血中濃度の高い例ではジスキネジアが多かった。本人の満足度をもとに持続投与量を設定すると血中濃度が高値であった症例があり、減量にて状態を改善することが出来た。【結論】レボドパ/カルビドパ配合経腸用液療法にて血中濃度は一定となったが、症例ごと、また同一症例でも日によって血中濃度に変動が見られた。血中濃度の変化により、効果、ジスキネジアに変動がみられた。ドパの動態には体重や消化管での吸収・代謝などが関連している可能性があり、投与量の決定には臨床症状とともに、血中濃度のモニタリングが参考となる。

O-26-2 パーキンソン病における嗅覚障害とDAT-SPECTの集積低下は関連する

○中原 淳夫、梅原 淳、岡 尚省
東京慈恵会医科大学附属第三病院 神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) では運動症状が出現前から嗅覚障害が生じることが知られている。一方、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・脱落を評価するためパーキンソン関連疾患の補助診断として近年用いられている。今回我々はPD患者における嗅覚障害とDAT-SPECTでの基底核への集積低下との関連を検討した。【対象・方法】2012年9月から2016年10月までの未治療早期PD患者連続124例を対象とした。嗅覚障害の評価法としてOSIT-Jを用い、後方視的にOSIT-J施行前後3か月以内にDAT-SPECTを施行した76例を抽出した。頭部MRI上で副鼻腔炎を認めた9例は除外し67例を対象とした。OSIT-Jと、年齢、性別、罹病期間、MIBG心筋シンチグラフィ心胸郭比早期相 (earlyH/M比)、後期相 (delayH/M比)、wash out ratio (WR)、DAT-SPECTでのspecific binding ratio (SBR) の最大値 (SBRmax)、最小値 (SBRmin)、平均値 (SBRave)、線条体、被殻、尾状核での取込み量との関連をそれぞれ検討した。【結果】OSIT-JはearlyH/M比と有意な相関 ($r=0.25, p=0.02$) を認め、OSIT-Jが低値例ではearlyH/M比が低い傾向にあった。しかし、年齢、性別、罹病期間、delayH/M比、WRとの間には関連は認めなかった。OSIT-JはDAT-SPECTにおけるSBRmax、SBRmin、SBRaveのいずれとも有意な相関を認め (SBRmax: $r=0.45, p=0.0001$, SBRmin: $r=0.38, p=0.0009$, SBRave: $r=0.43, p=0.0003$)、OSIT-Jが低値症例はどれいずれの取込みも低値であった。線条体、被殻、尾状核の各部分では、有意差はないものの線条体と尾状核での相関関係が被殻と比べ強い傾向にあった (線条体: $r=0.43, p=0.0007$, 被殻: $r=0.34, p=0.02$, 尾状核: $r=0.44, p=0.0006$)。【結論】嗅覚障害とDAT-SPECTの集積に有意な相関を認め、嗅覚障害の強い例の方がDAT-SPECTの集積が低値であった。DAT-SPECTの集積低下の部位間で嗅覚障害との関連に差がある可能性があり、さらに今後の検討が必要である。

O-26-4 嗅覚障害を伴ったパーキンソン病・軽度認知障害患者におけるアミロイドイメージの検討

○三野 俊和¹、小坂 理^{1,2}、齊藤 明奈¹、荻田みのり¹、長谷川 樹¹、竹内 潤¹、武田 景敏¹、河邊 謙治³、渡辺 恭良⁴、伊藤 義彰¹
¹大阪市立大学院医学研究科神経内科、²ツカザキ病院 神経内科、³大阪市立大学大学院医学研究科核医学、⁴理研ライフサイエンス技術基盤研究センター

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) においてはアミロイドイメージ陽性所見を伴うことが多いと報告されており我々は既にDLB患者においてアミロイドイメージ陽性例では陰性例に比較して認知機能低下の進行が早く高度であることを報告している。認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) やパーキンソン病・軽度認知障害 (PD-MCI) においては陽性所見を伴うことが少ないと報告されておりパーキンソン症状が先行する群において将来の認知症の発症をアミロイドイメージで予測することは困難と考えられる。一方アルツハイマー病に関するアミロイドイメージの解析結果では健常コントロールを含めた対象において嗅覚障害を有する群で陽性所見が多いことが報告されている。また嗅覚障害を伴うパーキンソン病ではPDDに移行しやすいことが報告されている。そこで今回我々は嗅覚障害を伴ったPD-MCIに限定した場合にアミロイドイメージ陽性所見が得られるかどうかを検討した。【方法】対象は嗅覚障害を伴うPD-MCI5例。嗅覚障害はOSIT-Jにて数値化した。アミロイドイメージはPiB400-500MBqを経静脈的に1分以上かけて投与し50-70分後のstatic撮影をEminence-B PET scannerで施行、加算画像を作成し小脳を参照領域にSUVRを算出した。対象のアミロイドイメージ陽性率を健常ボランティア陽性率と比較した。【結果】OSIT-Jは4例で嗅覚障害 (0-4点) を示し1例で嗅覚障害が疑われた (5点)。アミロイドイメージは1例で陽性を示し4例で陰性を示した。アミロイドイメージ陽性例のMMSEおよびOSIT-Jは27点、0点であり陰性例ではそれぞれ平均24.5点、2.5点であった。対象におけるアミロイドイメージ陽性率は20%と年齢を考慮した健常群と同等であった。【結論】PD-MCIの段階では認知機能低下にアミロイドの関与は少ないことが示された。既報告と合わせアミロイドの存在がMCIからの認知症の進展を促進する可能性が示唆され今後経時的な観察が必要と考えられる。

O-26-6 全身性ジストニアと黒質のメラニン沈着

○池澤 淳^{1,4}、横地 房子¹、沖山 亮一¹、熊田 聡子²、戸島 麻耶¹、上山 勉¹、中田 安浩³、磯崎 英治¹
¹都立神経病院 脳神経内科、²都立神経病院 神経小児科、³都立神経病院 神経放射線科、⁴横浜市立大学 神経内科・脳卒中科

【目的】ジストニアは運動過剰症であると考えられ、基底核ループで黒質からの入力が過剰な病態として説明される。しかし、DYT5 (瀬川病) はL-dopaの合成を担うGTP cyclohydrolase 1 (GCH1) の異常によってジストニアを発現する。パーキンソン病と同様にジストニアに対して淡蒼球内節 (globus pallidus internus, Gpi) に対する脳深部刺激療法 (DBS) が有効であるが、その神経生理学・病理学的な病態は明らかでない。Iacono Dらは13例のジストニアにおいて病理学的な検討を行い黒質神経細胞の脱落を報告した (Tremor and Other Hyperkinetic Movements, 2015)。我々は神経メラニン画像 (neuromelanin imaging) を用いて、全身性ジストニアにおける黒質メラニンの異常について検討した。【方法】症例は全身性のジストニア4例: 平均年齢44.75歳、男性2名、女性2名。DYT11 1例、原因不明3例: 3例中2例で軽度のパーキンソン症状があった。3T-MRIによる神経メラニン画像を撮影 (GE, Discovery MR 750) し、メラニン沈着の程度について検討した。【結果】4例中3例 (DYT11例を含む) で、メラニン沈着の低下を示した。なお、メラニン沈着の低下を示した3例中2例ではパーキンソン症状が全くなく、ダクトスキャン (イオフルパン (123I) スペクト) も正常であった。【結論】全身性ジストニアでは神経メラニン画像でメラニン沈着低下を示す例があり、黒質神経細胞の脱落が示唆される。

O-27-1 抗血栓治療中に発症した脳梗塞の特徴

○山田 丈弘、田中瑛次郎、小島 雄太、中島 大輔、北大路隆正、永金 義成
京都第二赤十字病院 脳神経内科

【目的】抗血栓治療は、脳梗塞の二次予防に有効とされる。一方、抗血栓治療中に脳梗塞を発症した場合、抗血栓治療をしていない脳梗塞と比較して、軽症に抑えられるかどうかは明らかではない。本研究では、脳梗塞発症時の重症度が抗血栓治療により軽症化するという仮説について検証する。【方法】2014年4月から2017年3月に当科で発症7日以内に入院治療した急性期脳梗塞連続997例を対象とした。発症時の抗血栓治療（抗凝固薬または抗血小板薬）の有無により、抗血栓治療あり（AT群）と抗血栓治療なし（N群、自己中断や休薬を含む）に分類し、臨床背景とともに入院時重症度（NIHSS）を比較した。【結果】AT群327例（33%）、N群670例（67%）であった。AT群（中央値80歳、男57%）はN群（中央値75歳、男56%）に比して高齢で（ $p<0.0001$ ）、心房細動（44% vs 22%、 $p<0.0001$ ）と脳卒中既往（46% vs 6%、 $p<0.0001$ ）の頻度が高かった。性別、血管リスク因子、脳梗塞病型は群間で差がなかった。入院時NIHSSはAT群で高かった（中央値4 vs 3、 $p=0.0049$ ）。次に、脳卒中既往のある188例（AT群150例、80歳、男61%；N群38例、78歳、男61%）に限ると、年齢、性別、血管リスク因子、心房細動、脳梗塞病型は群間で差を認めず、入院時NIHSSはAT群で低かった（中央値4 vs 6、 $p=0.0274$ ）。【結論】抗血栓治療中に発症した脳梗塞患者は高齢で心房細動の合併頻度が高く、約半数が脳卒中既往を有していた。脳卒中既往例に限ると、抗血栓治療中に発症した患者群で入院時重症度が低く、抗血栓治療が脳梗塞再発時の重症度を軽減した可能性がある。

O-27-3 延髄外側梗塞による同側下肢単麻痺-錐体交叉における下肢支配線維の局在

○高橋 恵子¹、津田 浩昌^{1,2}、田中こずえ²
¹ 東京都保健医療公社豊島病院 神経内科、
² がん・感染症センター 都立駒込病院 脳神経内科

【緒言】延髄外側梗塞により同側下肢の単麻痺を呈した既報告はLiuによる1例のみであり、延髄下部において、皮質脊髄路の下肢支配線維が上肢支配線維よりも吻側で交叉するという仮説が提唱された（Eur J Neurol 2006;13:e8-9）。我々は、Liuの仮説を裏付けるのに有用であった、延髄外側梗塞のきわめて貴重な2症例を報告する。【症例提示】症例1:48歳、女性。主訴：左後頭部痛、回転性眩暈、構音障害。既往歴：高血圧症。現病歴：主訴が突然発症した。神経学的には、左中枢性顔面神経麻痺、右上・下肢の温度覚・痛覚低下がみられた。頭部MRI拡散強調画像で、左下部延髄外側に限局した淡い梗塞巣が検出された。MRAで左椎骨動脈の解離がみられた。オザグレルNa・エダラボンが開始された。翌日には、軽度の左下肢筋力低下、左舌咽神経麻痺、共働型斜偏位、左ホルネル症候群がみられた。頭部MRI拡散強調画像では、梗塞巣が左下部延髄外側から頸髄側索の最吻側にまで拡大していた。症例2:76歳、男性。主訴：左下肢脱力。既往歴：高血圧症。現病歴：主訴が突然発症した。神経学的には、軽度の左下肢純運動性単麻痺以外に異常所見はみられなかった。頭部MRI拡散強調画像で、左下部延髄外側・頸髄移行部に限局した梗塞巣が検出された。MRAで、左椎骨動脈の描出が不良であった。2症例とも保存的治療とリハビリテーションにより、一か月以内に無症状となった。【考察】症例1は、梗塞巣が下部延髄外側から頸髄側索の最吻側へ拡大したために同側の下肢単麻痺が出現しており、Liuの仮説に矛盾しない臨床経過であった。また、Liuの症例では後頭部痛、回転性眩暈、眼振、ホルネル症候群、末梢性顔面神経麻痺、交代性の温度覚・痛覚低下が随伴した。症例2は、錐体交叉よりも尾側における皮質脊髄路の下肢支配線維に梗塞巣が限局していたと推定された。【結語】自験2症例に基づき、我々はLiuの仮説に同意する。

O-27-5 他疾患で入院中に発症した脳梗塞に対する急性期血管再開通療法の阻害となる因子の検討

○綾野 水樹^{1,2}、蛭沢 志織^{1,3}、河野 浩之^{1,4}、塩川 芳昭^{1,5}、千葉 厚郎^{1,2}、平野 照之^{1,4}
¹ 杏林大学医学部付属病院 脳卒中センター、² 杏林大学医学部 神経内科、
³ 杏林大学医学部付属病院 看護部、⁴ 杏林大学医学部 脳卒中医学、
⁵ 杏林大学医学部 脳神経外科

【背景と目的】他疾患による入院中に発症した脳梗塞の治療には、その特殊な状況や背景疾患による様々な影響が及ぶ。当院入院中に発症した虚血性脳卒中患者の治療状況について把握し、急性期再開通療法の阻害となる因子を明らかにする。【対象と方法】2013年4月から2017年3月の4年間に当院の他診療科に入院した全患者から、入院中に虚血性脳卒中を新規発症した連続症例を抽出し、該当症例の急性期治療に関する情報を診療録から調査した。【結果】期間中、当院脳卒中センター（当センター）以外の新規入院は91,566例あり、そのうち107例（0.1%、女性40例 37%、年齢76.9±10.5歳）が虚血性脳卒中を発症した。急性期血管再開通療法を行った症例は11例（rt-PA静注療法6例（5.6%）、血管内治療8例（7.5%）、併用3例（2.8%））で、他科入院中発症虚血性脳卒中症例の10.3%だった。急性期血管再開通療法を施行した例では、最終未発症時刻から医師が症状に気付くまで、医師が症状に気付いてから当センター医師の接触までの時間はそれぞれ中央値15.0分（2.5-44分）、中央値25.0分（15.51分）だった。施行しなかった例には鎮静・意識障害等のため最終未発症時刻が確定できない例が多く存在した。症状発覚から接触までの時間は中央値135.5分（64.3-279.2）だった。最終未発症時刻から4時間半未満で症状に気付かれるも当センター医師の接触が同時間内にできなかった症例は17例あり、全例が入院診療科で検査を行った後にコンサルトされていた。4時間半以内に当センター医師が接触したのがrt-PA静注療法を施行しなかった症例は38例（36%）存在し、投与を見送った理由は軽症・症状改善が14例、禁忌項目への抵触が24例、その他5例（重複あり）だった。【結論】入院中発症例の急性期再開通療法施行の阻害因子としては時間的要素が最も大きい。医療側の体制整備などにより対応に要する時間を短縮すれば、適応となる症例が増加することが見込まれる。

O-27-2 直接作用型経口抗凝固薬の治療中に発症した急性期出血・虚血性脳卒中例の臨床的特徴

○秋山 久尚、土橋 瑠子、貫井 咲希、荒賀 崇、長谷川泰弘
聖マリアンナ医科大学大学院 神経内科

【目的】直接作用型経口抗凝固薬（direct oral anticoagulants：DOAC）治療中に発症する出血・虚血性脳卒中例は、DOACの普及とともに遭遇することが増加している。今回、我々はDOACの治療中に発症した急性期出血・虚血性脳卒中例の臨床的特徴を検討した。【方法】2013年3月から約4.5年間、DOACの治療中に急性期出血・虚血性脳卒中を発症し入院した患者を対象とし、その臨床的特徴を後方視的に検討した。【結果】出血性脳卒中は15例（ICH群）、虚血性脳卒中は38例（IS群）に認めた。ICH群は平均年齢が75.4±8.9歳、リバロキサパン9例（60.0%）、エドキサパン4例（26.7%）、アビキサパン2例（13.3%）とXa因子阻害薬例のみで発症し、抗血小板薬併用は3例のみであった。出血部位は視床6例（40.0%）、被殻3例（20.0%）が多く、平均血腫量は視床4.6±3.9ml、被殻22.1±18.7ml、全例11.3±15.2mlであった。死亡は1例、平均入院日数は全例で49.7±44.7日であった。IS群は平均年齢が非弁膜症性心房細動への投与例（NVAf：AF群）で79.1±10.1歳、静脈血栓塞栓症への投与例（VTE：V群）で66.0±9.8歳、AF群はリバロキサパンとアビキサパンが各々10例（35.7%）、V群はエドキサパンが8例（80.0%）であった。担瘤例はV群（7例・70.0%）で、内服中断時の発症はAF群（7例・25.0%）で多かった。また入院時平均NIHSSスコア値（5.0±7.6 vs. 10.4±10.3点）、Trousseau症候群例（0例 vs. 6例・60.0%）、死亡例（3例・10.7% vs. 6例・60.0%）はAF群よりV群で多かった。【結論】DOACの治療中に発症する出血性脳卒中例は高齢者、Xa因子阻害剤治療例に多く、大血腫・増大例、死亡例、長期入院例とも認められた。一方、虚血性脳卒中例はAF群でリバロキサパンとアビキサパン例に多く、死亡例は少なかったが、V群では担瘤（Trousseau症候群）例、エドキサパン例が多く、転帰不良例が少なくなくTrousseau症候群にDOAC治療は有効でない可能性が示唆された。

O-27-4 延髄外側梗塞における患側上下肢感覚障害

○奈良 典子¹、中溝 知樹¹、菅原恵梨子¹、工藤 洋祐¹、天野 悠¹、渡邊 耕介¹、桔梗 英幸¹、釘本 千春¹、山本 正博¹、甘利 和光^{1,2}、城倉 健¹
¹ 横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 神経内科、
² 横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 脳神経血管内治療科

【目的】最近我々は、延髄外側梗塞において患側上下肢感覚障害の出現頻度が従来考えられているよりも高い（約30%）ことを見出した。今回は患側上下肢感覚障害と他の症状との関連や責任病巣の特徴について検討した。【方法】2014年6月から2017年11月の間に当院に入院した新規発症の延髄外側梗塞患者37例を対象とし、発症7日以内に出現した神経症状の共起関係をJaccard indexを用いて解析した。さらに延髄を高・中・低位に3分割し、梗塞部位別の各症状の出現頻度を分析した。【結果】対象患者の年齢は41-84歳（平均60.6±9.6）で92%を男性が占めた。症状は頻度が高い順に、患側顔面と健側上下肢の感覚障害（89%）、患側への側方突進（86%）、患側上下肢の測定障害（81%）、嚥下障害（76%）、めまい（70%）、構音障害（68%）、Horner徴候（64%）、嘔気嘔吐（62%）、患側顔面麻痺（60%）、視視（53%）、吃逆（50%）、患側上下肢麻痺（47%）、頭痛（46%）、患側上下肢感覚障害（35%）であった。患側上下肢感覚障害に共起しやすい症状は、患側上下肢測定障害（0.433）、嚥下障害（0.414）、視視（0.409）、患側顔面の感覚障害（0.406）であり、顔面麻痺（0.222）や嘔気嘔吐（0.286）は共起しにくかった。患側上下肢感覚障害は延髄低位ほど出現しやすく（ $P<0.05$ ）、他にも患側への側方突進（ $P<0.05$ ）、患側上下肢測定障害（ $P<0.05$ ）、患側顔面の感覚障害（ $P<0.05$ ）が低位程出現しやすかった。また視視（ $P=0.14$ ）も低位に多い傾向を認めた。【結語】共起する症状や梗塞部位別の出現頻度から、患側上下肢感覚障害は楔状束核・薄束核から対側に渡る前までの固有感覚路の障害に起因すると考える。

O-27-6 Trends in antiplatelet therapy for Moyamoya disease: experienced versus less-experienced facilities

○大木 宏一¹、勝又 雅裕¹、伊澤 良兼¹、高橋 慎一¹、鈴木 則宏¹、寶金 清博²、もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）の診断・治療に関する研究班
¹ 慶應義塾大学 医学部 神経内科、² 北海道大学 大学院医学研究科 脳神経外科

Objective: The efficacy and safety of antiplatelet drugs (APDs) in patients with Moyamoya disease (MMD) remain unclear. This study reports the results of a nationwide survey conducted in Japan in 2016 to explain the trends in antiplatelet therapy for MMD. Methods: We obtained data via questionnaires from each clinical department of 765 hospitals that are specialized in stroke management. Then, we analyzed the data and compared the experienced facilities (defined as facilities managing more than 10 cases / year) with less-experienced facilities to determine experts' opinion. Results: In the survey, 330 departments provided medical care for MMD. (Of these, 118 departments were defined as experienced facilities.) For ischemic stroke, 218 departments agreed to use APDs "in principle". After surgery for ischemic MMD, the use of APDs in a certain period was the most popular opinion (74 departments). No difference was observed between experienced and less-experienced facilities in the strategies for ischemic MMD. In asymptomatic MMD, 256 departments reported no use of APDs "in principle". The opinion of "no use of APDs" was more often observed in experienced facilities than less-experienced facilities in asymptomatic MMD. In general, aspirin was the most commonly used APDs, followed by cilostazol and clopidogrel. Conclusions: The treatment policies for APDs in MMD were widely differed in accordance with the facilities and individual patient conditions. In asymptomatic MMD, experienced facilities were more cautious in using APDs than less-experienced facilities.

O-28-1 頸動脈ステント留置術におけるembolic debrisの病理組織学的検討

○前川 嵩太¹、柴田 益成¹、瀬口 優¹、小林 和人¹、佐野 貴則²、内藤 寛³、矢花 正⁴、宮 史卓²
¹伊勢赤十字病院 脳卒中センター 脳血管内治療科、
²伊勢赤十字病院 脳卒中センター 脳神経外科、
³伊勢赤十字病院 脳卒中センター 神経内科、⁴伊勢赤十字病院 病理科

<目的>頸動脈ステント留置術 (CAS) は確立された手技であるが、術中の遠位塞栓が大きな問題の一つである。<方法>2015年11月から2016年8月まで当施設で内頸動脈狭窄に対してCASを施行し、EPDからの回収組織の病理組織学的検討を行った症例が対象。CASの手技は、主にParodi変法を用いた。当院でのParodi変法は、病変の遠位にFilter型EPD (DEPD)、近位にバルーン付きガイディングカテーテル (PEPD)、及び、外頸動脈にはバルーン型EPD (ECEPD) を留置し、flow reversalの血流を輸血セットを介して静脈に還流している。捕捉された組織はヘマトキシリン-エオジン染色を行い、主要構成要素 (赤血球、白血球、フィブリン) に関しては画像解析ソフトを用いて色面積を用いて比率を計算した。術後に拡散強調像で高信号領域の増加を認めた群 (DWI+) と認めなかった群 (DWI-) に分けて解析を行った。<結果>2015年11月から2017年7月まで連続53例のCASが施行された。このうち内頸動脈狭窄症に対するCASが51例で、緊急CAS 8例を除いた43例で解析を行った。Parodi変法で行った症例が40例、PEPDとECEPDによる症例が2例、DEPDのみの症例が1例であり、DEPD 20個、PEPD 41個で評価に十分な組織が得られた。DWI+群28例 (65%), DWI-群15例 (35%) であった。DWI+群では、DWI-群に比して捕捉された組織内にコレステロール結晶をより多く認めた。 (75% vs 13%, p<0.01)。入院時のLDL-コレステロールの値に有意差を認めなかったが、 (107.5 ± 28.4 mg/dl vs 109.8 ± 32.7 mg/dl, p=0.81) 入院時にスタチンを内服していた患者がDWI+群で有意に多かった。 (75% vs 33%, p=0.01) 手術時のステチンの割合に差を認めなかった。 (82% vs 80%, p=1) 主要構成要素に有意差を認めなかった。<結論>CASの術中遠位塞栓にデブリ内のコレステロール結晶と脂質異常症の既往が関連すると考えられた。

O-28-3 非心原性脳梗塞患者における入院時血漿BNP値は脳梗塞発症 3 ヶ月以内の死亡と関連がある

○荒川 将史、下山 隆、須田 智、西山 康裕、木村 和美
日本医科大学大学院 医学研究科 神経内科学分野

【目的】脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は心室筋、心房から放出されるホルモンで、心原性脳塞栓症の短期および長期死亡の予測因子であると報告されている。本研究では、非心原性脳梗塞においても入院時血漿BNP値が脳梗塞発症3ヶ月以内の死亡と関連があるか検討した。【方法】前向き脳卒中レジストリを用い、2014年9月から2016年11月までに当院に入院した急性期脳梗塞患者を対象とした。入院時に血漿BNP値を測定していない、もしくは脳梗塞発症3ヶ月後のmRSが不明な症例は除外した。患者を発症3ヶ月以内に死亡した群 (死亡群) と生存群の2群に振り分け、血漿BNP値および臨床的特徴について比較検討を行った。さらに血漿BNP値が脳梗塞発症 3 ヶ月以内の死亡と独立した関連因子であるか多変量解析を用いて評価した。【結果】497例 (男性 328例, 年齢中央値 71歳) を登録した。25例 (5.0%) が脳梗塞発症発症3か月以内に死亡した。入院時NIHSSスコア (13.1 vs. 3.8, p < 0.001) および血漿BNP値 (203.8 pg/ml vs. 80.6 pg/ml, p < 0.001) は死亡群で有意に高かった。脳梗塞発症3ヶ月以内の死亡を予測する血漿BNP値のカットオフ値は65.0 pg/ml (感度 72.0%, 特異度 71.2%) であった。多変量解析では、血漿BNP値 >65.0 pg/ml (オッズ比, 3.20 ; 95%信頼区間 1.07 - 9.54, p=0.037) は脳梗塞発症3ヶ月以内の死亡と独立した関連因子であった。【結論】非心原性脳梗塞患者における入院時血漿BNP値は脳梗塞発症3ヶ月以内の死亡と関連がある。

O-28-5 塞栓源不明脳塞栓症におけるリスク因子としての心臓バイオマーカー

○立石 洋平¹、金本 篤¹、中岡賢治朗¹、福岡かほり¹、北之園寛子¹、太田 理絵¹、長岡 正義¹、吉村 俊祐¹、宮崎禎一郎¹、白石 裕一¹、諸藤 陽一²、堀江 信貴²、出雲 剛²、辻野 彰¹
¹長崎大学病院 脳神経内科、²長崎大学病院 脳神経外科

【目的】大きな卵円孔開存 (Large patent foramen ovale: L-PFO) は塞栓源不明脳塞栓症 (Embolic stroke of undetermined source: ESUS) のリスク因子として重要である。一方、心臓バイオマーカーの異常を示すatrial cardiopathyがESUSに関連するかどうかは明らかでない。【方法】2012年5月から2017年9月までに当院に入院し、経食道心エコーを施行したESUS患者を登録した。心臓拡張障害は経胸壁心エコーで得られた拡張早期僧帽弁通過血流速度 (E波) と中隔壁の拡張早期僧帽弁輪移動速度 (e'波) の比 (E/e') で評価した。PFOと左心耳血流速度は経食道心エコーで評価した。L-PFOを有するESUS (L-PFO群) と有しないESUS (no L-PFO群) で2群に分け、患者背景や特徴、心臓バイオマーカー (Brain natriuretic peptide: BNP、左房径、E/e'、Ejection fraction (EF) <40%の有無、左心耳血流速度) を比較した。no L-PFO群における虚血性支配動脈の50%未満狭窄病変の関わりを調べた。【結果】ESUS患者256人のうち経食道心エコーが施行された139人 (年齢中央値 73歳、男性88人) を検討した。L-PFO群は25人 (18%) であった。no L-PFO群はL-PFO群と比較し、log10 BNP が高値 (調整オッズ比 3.11, 95%信頼区間 1.17-8.22, p=0.0159)、log10 E/e' が高値 (調整オッズ比 260.11, 95%信頼区間 6.86-9861.48, p=0.0014) であった。左房径とEF<40%の有無、左心耳血流速度は両群間で差がなかった (p=0.139, p=0.999 and p=0.918)。no L-PFO群でBNP=<50pg/mlかつE/e'=<12である患者は、単独の血管領域に虚血果を呈する場合、その領域を支配する動脈に50%未満の狭窄病変を有する患者が多い傾向であった (14% vs. 0%, p=0.103)。【結論】L-PFOを有しないESUS患者は心原性塞栓と関連するBNP高値や心臓拡張障害を有していた。心臓バイオマーカー異常で示されたatrial cardiopathyはESUSの塞栓機序の一つかもしれない。

O-28-2 症候性内頸動脈狭窄に対する頸動脈ステント留置術の最適な施行時期に関する検討

○國枝 武伸、三宅 浩介、阪本 宏樹、隠岐 光彬、柘植 彩子、金子 鋭、目下 博文
関西医科大学附属医院 神経内科

【目的】症候性内頸動脈狭窄 (ICS) に対する頸動脈ステント留置術 (CAS) の適切な施行時期に関する明確な指針は示されていない。そこで本研究では、major adverse event (MAE) 発症に関連する因子を検討し、CASの最適な施行時期を明らかにする。【方法】2009年4月から2017年5月までの間に当科で症候性ICSに対してCASを施行した症例を対象とした。CAS後のMAE発症群 (M群) と非発症群 (N群) の2群に分け、年齢、頸動脈の狭窄率、plaque/muscle比、後拉張の有無、脳虚血イベント発症からCAS施行までの日数、の各因子において単変量解析を行った。また、有意差が得られたものにはROC解析を用いてcut-off値を算出した。【結果】期間中にCASを施行した連続123例中、無症候性ICSに対するCAS 70例及びEmergency CAS 11例を除いた42例が対象となった。MAEは5例 (11.9%) に発症した (minor stroke 3例 (低血圧2例, 塞栓1例), TIA 1例, 過灌注症候群1例)。各因子のうち、脳虚血イベント発症からCAS施行までの日数のみが群間の有意差を認めており (M群31日 vs. N群59日, p=0.024)、ROC解析の結果cut-off値は39日と算出された。【考察】本研究においては、脳虚血イベント発症からCAS施行までの期間が40日以降の症例ではMAEを認めなかった。MAE発症例のうち低血圧による血行力学的脳梗塞が4割を占めており、症候性ICSに対するCASの最適な施行時期としては、脳循環自動調節能が回復する虚血イベント発症から40日程度の期間を空けることが望ましいと考えられた。

O-28-4 急性期虚血性脳卒中に対する経静脈的血栓溶解療法後の早期神経症候増悪例の頻度と特徴

○田中 弘二¹、松本 省二²、山田 猛³、長野 祐久⁴、高瀬敬一郎⁵、波多野武人⁶、山崎 亮¹、吉良 潤一¹
¹九州大学大学院医学研究院神経内科学、²小倉記念病院 脳神経内科、
³済生会福岡総合病院 神経内科 脳・血管内科、⁴福岡市民病院 神経内科、
⁵飯塚病院 神経内科、⁶小倉記念病院 脳神経外科

【目的】急性期虚血性脳卒中に対する経静脈的血栓溶解療法後の早期神経症候増悪は転帰不良と関連するとされているが、その臨床的特徴に関して本邦での検討はまだ少ない。当教室における経静脈的血栓溶解療法に関する後ろ向き研究のデータベースを用いて経静脈的血栓溶解療法後の早期神経症候増悪例の頻度と特徴を調べる。【方法】当教室の関連病院4施設において2005年10月から2015年12月に急性期虚血性脳卒中に対して経静脈的血栓溶解療法を行った連続例を後ろ向きに登録した。経静脈的血栓溶解療法後の早期神経症候増悪は施行後24時間以内にNational Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scoreが4点以上増悪した場合と定義した。神経症候増悪の原因は脳梗塞の進行、症候性頭蓋内出血、脳梗塞の再発に分け、増悪例と非増悪例で臨床的特徴を比較した。画像上の脳主幹動脈閉塞は内頸動脈、中大脳動脈近位部 (M1) ないし脳底動脈の閉塞と定義した。【結果】全体で749例 (男性454例、年齢 73.3 ± 12.3歳) が登録された。早期の神経症候増悪は86例 (12%) にみられ、内訳は脳梗塞の進行が53例 (61%)、症候性頭蓋内出血が21例 (24%)、脳梗塞の再発が13例 (15%) であった。増悪例は非増悪例と比較して心房細動の頻度が高く (63% vs. 50%, p = 0.018)、投与前NIHSS scoreが高かった (中央値 17 vs. 14, p < 0.001)。投与前の画像検査は89%でCT、83%でMRIが行われていたが、増悪例は非増悪例と比較してAlberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) が7点以下 (14% vs. 4%, p < 0.001)、ないし拡散強調画像のASPECTSが6点以下 (31% vs. 10%, p < 0.001) の頻度が高く、脳主幹動脈閉塞を有する頻度が高かった (60% vs. 39%, p < 0.001)。【結論】経静脈的血栓溶解療法後の早期神経症候増悪は10%以上に生じ、心房細動があること、NIHSS scoreが高いことに加え、画像上の早期虚血性変化がより広汎で、脳主幹動脈閉塞があることが関連していた。

O-28-6 急性期脳梗塞患者における入院時BNP値および入院後BNP値の変化と発作性心房細動の関係

○久保 智司、岩本 高典、植村 順一、大山 直紀、八木田佳樹
川崎医科大学 脳卒中医学

<目的> 脳梗塞患者の再発予防においては発症機序を的確に診断し適切な抗血栓療法を選択することが重要である。しかし、発作性心房細動 (Paf) の診断には困難を伴うことも多い。近年、急性期脳梗塞患者のBNP値がPaf合併の予測因子となりうる可能性が報告されている。本研究では急性期脳梗塞患者における血清BNP値とPafの関連について検討した。<方法> 2016年7月から2017年6月まで当院に入院した発症7日以内の脳梗塞患者を対象に、入院時BNP値と入院後のBNP値の変化がPafの合併とどのように関連しているかについて後ろ向きに検討した。<結果> 対象患者は340例で、透析患者11例、持続性心房細動合併患者53例、入院時BNP値を測定していない3例を除外した連続273例を解析対象とした。このうちPaf合併群は41例、Paf非検出群は232例であった。Paf合併群はPaf非検出群に比べ高齢 (81.3 vs. 71.4, p<0.001) であり、来院時拡張期血圧が低値 (81 vs. 87, p=0.047) であった。性別、入院時BMI、既往歴として高血圧症、糖尿病、脂質異常症、慢性腎障害、脳卒中や飲酒歴、喫煙歴、来院時収縮期血圧は有意差を認めなかった。入院時D-dimer値、BNP値はいずれもPaf合併群で高値であった (1.4 vs. 0.8, p=0.025; 214.4 vs. 42.4, p<0.001)。入院中にBNP値を再検していた患者 (Paf合併群19例、Paf非検出群85例) において検討したところ、Paf合併群では再検したBNP値もPaf非検出群に比べ高値であったが (2016 vs. 53.4, p<0.001)、入院時からBNP値が低下した患者の割合は有意差を認めなかった (58.8% vs. 79.0%, p=0.090)。BNP値が10pg/ml以上低下した患者の割合はPaf合併群で高かった (45.9% vs. 73.7%, p=0.026)。ステップワイズ法を用いた多変量解析によると、BNP値の10pg/ml以上低下のみPaf合併と有意な関連を示した (オッズ比 3.61, 95%信頼区間 1.11-13.71)。<結果> 急性期脳梗塞患者における入院後のBNP値変化はPafの合併と関連していた。

O-29-1 頭部MRI-DWI/FLAIRで高信号域をみとめた急性脳炎・脳症例の特徴

○山本 敦史¹、今井 啓輔¹、濱中 正嗣¹、五影 昌弘¹、山崎 英一¹、傳 和真¹、猪奥 徹也¹、山田 丈弘²、辻 有希子³、中村 拓真³、徳田 直輝⁴
¹ 京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、² 京都第二赤十字病院 脳神経内科、³ 京都府立医科大学 神経内科、⁴ 京都岡本記念病院 神経内科

【目的】頭部MRI-DWI/FLAIRで高信号域をみとめた急性脳炎・脳症例の特徴を明らかにする。【方法】2010年4月から2017年10月までに当施設に緊急入院した急性脳炎・脳症の連続112例を対象とした。対象を頭部MRI-DWI/FLAIRで高信号域をみとめた例(HI群)とみとめなかった例(NHI群)に分類し、両群にて背景因子と初発症状、MRI以外の検査所見、免疫療法、最終診断、転帰を比較した。【結果】HI群/NHI群は58/54例であり、前者での高信号域の主座の内訳は皮質下白質24例(41%)、辺縁系17例(29%)、視床7例、脳梁膨大部4例、その他(脳幹、小脳など)6例であった。HI群/NHI群において、背景因子は女性28/24例、年齢中央値60.5/65.5歳であり、両群に差はなかった。初発症状は発熱33/28例、痙攣24/16例、精神症状28/28例であり、HI群にて発熱と痙攣がやや多かった。MRI以外の検査所見については、髄液検査の細胞数増多や蛋白上昇が35/11例、脳液検査のPLEDsやPSDが5/2例でみられ、HI群にて異常所見が多かった。免疫療法はステロイドパルス療法が39/21例、免疫グロブリン大量静注療法が6/3例、血漿交換療法が8/4例で実施されており、HI群にて同療法が多い傾向にあった。最終診断は自己免疫性14/5例、傍感染性13/13例、代謝性6/5例、高血圧性4/0例、薬剤性2/4例、原因不明19/27例であり、HI群にて自己免疫性脳炎、高血圧性脳症が多かった。転帰については在院日数中央値325/18日、直接自宅退院33/37例、死亡4/3例であり、HI群にて在院日数が長かった。【結論】頭部MRI-DWI/FLAIRで高信号域をみとめた急性脳炎・脳症例では、約4割が皮質下白質、約3割が辺縁系に高信号を呈しており、初発症状として発熱・痙攣が多く、髄液や脳液での異常所見がみられやすく、免疫療法を実施される自己免疫性脳炎が多く、在院日数が長かった。急性脳炎・脳症では、頭部MRIでの高信号の有無による経過の違いを理解した上で診療にあたる必要がある。

O-29-3 致死性家族性不眠症に合併するlaryngeal stridorの検討

○福岡 卓也、中里 良彦、川崎 一史、三宅 晃史、光藤 尚、高橋 一司、山元 敏正
埼玉医科大学 神経内科

【目的】致死性家族性不眠症(Fatal Familial Insomnia: FFI)は進行性不眠症で発症し様々な自律神経症状(発汗過多、発熱、頻脈、排尿障害など)、運動症状(構音障害、失調、振戦、ミオクローヌス、パーキンソンズなど)、精神症状(性格変化、幻覚など)を呈し感染症による死亡や突然死を来すことが知られている。今回我々は持続的なlaryngeal stridorを呈し急性呼吸不全のため、緊急呼吸管理を必要としたFFIを経験したので、本症候の臨床的意義を検討する。【方法】当院に入院したFFIの2例を対象とした。症例1: 58歳男性(母親詳細不明プリオン病で死亡) 小声と小刻み歩行で発症。睡眠ヒストグラムは覚醒からstage 1が100%であった。7ヵ月後laryngeal stridorと急性呼吸不全を呈し人工呼吸管理下で気管切開を施行された。9ヵ月後に肺炎で死亡。症例2: 61歳男性、不眠、幻視、記憶力障害、異常行動で発症し1ヵ月後に睡眠時無呼吸の診断でCPAP施行された。6ヵ月後に呼吸障害が悪化し当院に入院した。入院時よりlaryngeal stridorを認め、呼吸不全を呈したため気管切開施行されたが9ヵ月後に死亡。2症例とも喉頭ファイバーで声帯閉大不全はなかった。2症例ともcodon129 Met/Met、codon178 Asp/Asnの遺伝子異常を認めた。【結果】2症例とも経過中に持続的なlaryngeal stridorを認め、呼吸不全のため緊急で呼吸管理と気管切開術を必要とした。これまでFFIによるlaryngeal stridorの報告は1報告(5症例)のみであった。この5症例は全例、睡眠中にlaryngeal stridorが生じ、睡眠時の喉頭不随意運動による声門閉大不全が機序として推定されている。本検討では2症例とも喉頭ファイバーで声帯閉大不全がなかったことはこの考えを支持する。【結論】FFIによるlaryngeal stridorが持続的に出現した場合には気道閉塞をきたしており、laryngeal stridorが聴取された場合は直ちに気管切開術などの気道管理を実施すべきである。

O-29-5 HSV脳炎治療後に遅発性白質病変をきたした4症例の検討

○三村 直哉、藤原 悟、瀬川 翔太、田村 亮太、大平純一朗、上田 潤、村上 泰隆、石井 淳子、尾原 信行、河野 智之、吉村 元、川本 未知、幸原 伸夫
神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科

【背景】HSV脳炎の多くは、治療により単相性の経過をたどる。しかし、12% - 27%の症例では髄液中のウイルスが陰性化し、アシクロビルを代表とする抗ウイルス治療が終了した後に神経症状の増悪をきたすことが報告されている。近年、そのような症例において、抗NMDA受容体抗体が陽性例の報告がなされ、自己免疫学的な機序が推察されている。【目的】HSV脳炎において遅発性に白質病変をきたす症例への免疫学的治療法の有効性を検討する。【方法】2001年10月から2017年7月までに当院に入院し、髄液のPCR検査でHSV-1が陽性となった連続18例の脳炎患者のうち、白質病変を遅発性にきたした4症例を後方視的に調べ、免疫学的治療の有効性を検討した。【結果】症例は全て女性(56.7±10.7歳)で、免疫異常は指摘できなかった。いずれの症例も発症してから4日以内にアシクロビルでの治療を開始している。全例において、腎機能障害や意識状態の悪化などの理由で、治療開始1週間以内にビラビンの切り替えもしくは併用を行なった。治療開始してから16.3±2.5日には髄液PCR再検でウイルスの陰性化を確認し、意識レベルの改善を得た。また脳液で周期性一個性てんかん型放電の所見が4例中2例で認めた。遅発性の意識障害、白質病変は全例ともウイルス陰性化の後であり、再び陽転化した症例はなかった。ステロイドパルスや免疫グロブリン大量静注療法を繰り返し施行した後に、意識レベルの改善と白質病変の消退を3症例で認めた。抗NMDA受容体抗体を検出した1例は、広範な白質病変と脳萎縮をきたし状態の改善が得られなかった。【結論】HSV脳炎治療後に出現する遅発性白質病変に対して、積極的な免疫学的治療が重要と考えられた。

O-29-2 神経梅毒におけるJarisch-Herxheimer反応：自験11例における検討

○菊池 昂太、北國 圭一、内田 雄大、畑中 裕己、園生 雅弘
帝京大学病院 神経内科

【背景・目的】神経梅毒は近年、減少傾向にあるものの多彩な精神神経症状を呈し未だ神経内科で遭遇する重要な疾患の一つである。駆梅に際してペニシリン投与で引き起こされるJarisch-Herxheimer反応(JHR)は古典的には発熱、悪寒、頭痛などの全身症状と皮膚病変の悪化とされる。一方、神経梅毒では全身症状のみならず錯乱、興奮、幻覚などの多彩な精神神経症状を呈するとされる。過去に神経梅毒におけるJHRの複数例での検討は少ない。今回、当科で経験した神経梅毒症例を対象にその特徴、背景因子などについて後方視的に検討した。【方法】1994年から2017年11月までに当科で神経梅毒と診断されペニシリン静注療法を行った症例を後ろ向きに抽出した。【結果】11例(男性11例、女性0例、年齢32~58歳)が抽出された。JHRは11例中6例(54.5%)で認められた。JHR出現までの時間は2~10時間であった。全身症状(発熱、血圧低下)の出現、精神症状の出現・増悪(不穏・異常行動)は各々3例(50%)ずつ認められた。両者の併発は認められなかった。全身症状は24時間以内に消失し一過性であったが精神症状に関してはそれを越えて遷延し何らかの介入が必要であった。精神神経症状型のJHRを呈した3例では残る8例に比べ髄液中のTPHA定量値が有意に高い傾向にあった(P=0.03)。一方、細胞数、蛋白に有意差は認めなかった。【結論】神経梅毒におけるJHRでは全身症状を伴わず精神症状の出現、あるいは増悪としてのみ発現する可能性がある。遷延することもあり治療開始に際して注意が必要である。また髄液中TPHA定量値は中枢神経における梅毒の活動性を示し精神神経症状型のJHRの発症と関連している可能性が考えられた。

O-29-4 ダニ媒介性脳炎の経験

○中村 雅一¹、網野 格¹、好井健太郎²、中野 史人¹、南 尚哉¹、宮崎 雄生¹、藤木 直人¹、土井 静樹¹、秋本 幸子¹、新野 正明¹、菊地 誠志¹
¹ 北海道医療センター 神経内科、² 北海道大学大学院獣医学研究院 衛生学分野 公衆衛生学教室

【目的】ダニ媒介性脳炎は、マダニに媒介されるフラヴィウイルスによる人畜共通感染症であり、ウイルスによりヨーロッパ型、シベリア型、極東型などに分類される。ロシアやヨーロッパでは1930年代から知られているが、日本では1993年に北海道南部で最初のダニ媒介性脳炎患者が発見された。さらに、同地域の野ネズミ、マダニからウイルスも分離され、北海道は流行地と判明した。その後、2016年以降に2症例が北海道で確認されたが診断例が極めて少数であり、未診断例の潜在が懸念される。我々は、国内4症例目を経験したので、同脳炎の周知を目的に臨床像、検査所見などを提示する。【方法】当科経験症例の臨床像、検査所見、及び同脳炎に関する既知の情報を提示する。【結果】症例は、北海道在住の70歳代男性、地元の山に入ることが多く、ダニ刺咬歴がある。某日、左下眼瞼付近が腫脹し、2週間後に発熱、頭痛を訴え始めた。その2日後に意識障害のため搬送され、呼吸不全に人工呼吸が開始された。単核球優位の髄液細胞増多、及び右側頭葉内側、右被殻、右視床の病変より脳炎と考えられた。抗生剤、アシクロビル、免疫グロブリン、ステロイド投与を開始されるも脳病変は増加した。しかし、緩徐に意識障害は改善し、第17病日に呼吸器を離脱し、第36病日に髄液細胞数の顕著な減少より治癒と判断された。高次脳機能障害、左片麻痺が残り、経口摂取困難のため胃瘻が造設された。搬送時と2週間後のベア血清における同脳炎ウイルス抗体価の上昇より診断された。本症例は重度の後遺症を残し、国内4症例中2症例は急性期に死亡しており、我が国での同脳炎は予後不良と推測される。治療は未確立だが、海外では既にワクチンが普及している。【結論】診断促進により我が国での同脳炎の疫学、臨床像が明らかにされると共に、早急に予防治療が導入されることが期待される。

O-29-6 本邦における進行性多巣性白質脳症(PML)サーベイランスの現状と報告

○三浦 義治¹、阿江 竜介²、高橋 和也³、浜口 毅⁴、中道 一生⁵、西條 政幸⁵、高橋 健太⁵、鈴木 忠樹⁵、穴戸 原由紀子⁶、松村 謙¹、石橋 賢士¹、三條 伸夫⁷、雪竹 基弘⁸、岸田 修二¹、中村 好一²、野村 恭一⁹、水澤 英洋¹⁰、山田 正仁⁴

¹ 都立駒込病院 神経内科、² 自治医科大学 公衆衛生学、³ 国立病院機構脳医大病院 神経内科、⁴ 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)、⁵ 国立感染症研究所、⁶ 東京医科大学 人体病理学分野、⁷ 東京医科大学歯科大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経病態学(神経内科学)分野、⁸ 佐賀中部病院 神経内科、⁹ 埼玉医科大学総合医療センター 神経内科、¹⁰ 国立精神・神経医療研究センター

【背景】これまで国内発症進行性多巣性白質脳症(PML)の正確な疫学調査ができた国はない。【方法】本邦では2010年以降髄液JCVPPCR検査依頼時調査票およびPML情報センター相談時の調査票を中心に調査を行い、また平成28年1月よりPMLサーベイランス委員会事務局を設置して情報収集委託施設に複数のサーベイランス委員を擁したPMLサーベイランス委員会による症例登録調査システムを開始し、集計した。【結果】これまで197の本邦発症PML疑い症例の情報が収集中である。このPML疑い症例の基礎疾患の内訳は血液疾患・悪性腫瘍41例、膠原病・自己免疫疾患20例、HIV感染症18例、多発性硬化症18例、腎疾患12例であった。このPML疑い症例のうち髄液JCVPPCR検査陽性は43例あり、ProbablePMLと考えられた。脳病理組織学的検査は18例で施行されていた。ProbablePML以上と診断された43例の基礎疾患の内訳は血液疾患・悪性腫瘍16例、膠原病・自己免疫疾患13例、多HIV感染症5例、発性硬化症4例で、腎疾患4例であった。一方塩酸メフロキン治療施行例も増加傾向にあり、本サーベイランス情報収集施設が新たに加わり、合計56症例(塩酸メフロキン治療40症例)にて追加の解析をすすめている。HIV-PMLでは約40%、non-HIV-PMLでは約30%の症例に塩酸メフロキン投与にて臨床症状の改善はみられているが統計学的有意差は検出できなかった。【結論】近年PMLの基礎疾患は大きく変化する一方で、HIV感染症が減少し、血液疾患・悪性腫瘍および膠原病自己免疫疾患の増加が目立ち、さらに多発性硬化症も増加傾向にある。引き続きサーベイランスを行いながら疫学調査と解析をすすめ、また塩酸メフロキン治療に加えてミルタザピンや他薬の効果なども検証してゆく。

O-30-1 軸索機能検査法による慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの神経終末病変評価○網野 寛、澁谷 和幹、三澤 園子、関口 緑、水地 智基、
常山 篤子、鈴木 陽一、桑原 聡
千葉大学大学院医学研究院神経内科学

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経根炎(CIDP)は、免疫介在性の脱髄性ニューロパチーである。臨床病型により細かく分類されるが、左右対称性で遠位筋と近位筋が同等の筋力低下を生じる病型は典型的CIDPとされる。典型的CIDPでは遠位潜時やF波潜時の延長が目立ち、神経終末・根優位に脱髄病変を生じることが指摘されている。軸索興奮性検査は、末梢神経の機能や病態を検索できる電気生理学的検査手法である。我々はこれまで、加速度計をこの軸索機能検査に用いることで、神経終末の軸索特性を評価する手法を確立した。本手法を典型的CIDPに応用することで、より詳細な病態の解析を試みた。【方法】典型的CIDP患者20例(男性11例、平均年齢61歳)、正常対象20例(男性8例、平均年齢39歳)を対象とした。軸索機能検査は以下の二つを行い、比較検討した。一つは尺骨神経を手首部で刺激し、小指外転で複合筋活動電位を検出する通常の軸索機能検査。もう一つは、筋腹筋内神経を刺激し、小指外転筋の筋収縮を加速度計を用いて評価する手法である。【結果】典型的CIDPでは両測定法において、正常対照と比較しThreshold electrotonusの過分極側の閾値変化増大を認めた。その変化は、通常の手首部刺激による評価より運動点刺激の方がより顕著であった。一方Strength Duration Time Constant (SDTC)では優位な差は認められなかった。【結論】典型的CIDPでは正常対象と比較し、Threshold electrotonus過分極側の閾値変化の増大が報告されており(Sung et al, Muscle Nerve, 2004)、この変化は脱髄により生じると考えられている。運動点刺激ではより顕著な変化を認めたことから、神経終末刺激による軸索興奮性検査手法は、典型的CIDPの脱髄病変を鋭敏に検出できる可能性がある。

O-30-3 Latent addition法を用いたALSにおける持続性Na+電流上昇と病気進展についての検討○金井 数明¹、横田 隆徳²、澁谷 和幹³、叶内 匡²、中里 朋子¹、
岩井 雄太³、三澤 園子³、大山 彦光¹、下 泰司¹、清水 俊夫¹、
服部 信孝³、桑原 聡³¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科、²東京医科歯科大学 神経内科、
³千葉大学 神経内科、⁴都立神経病院 神経内科

【目的】ALSでは持続性Na⁺電流の指標であるSDTC上群昇は有意に予後が悪いことが報告されている。ただし軸索興奮特性の指標がALSの進展速度と関連するかは明確ではない。今回より持続性Na⁺電流を精密に測定できるとされるlatent addition法を用いて検討した。【方法】対象は改訂El EscorialまたはAwaji基準でprobableまたはdefinite ALSと診断したALS78例。正中神経において通常の神経伝導検査と共にlatent addition法で持続性Na⁺電流を評価した。発症部位により球型・上肢型・下肢型の3型に分け、初発部位から他部位への進展の時間と持続性Na⁺電流との関係性を評価した。【結果】latent addition法で評価された持続性Na⁺電流の高値群は低値群に比べ有意に他部位への進展期間が短縮していた(P<0.05)【結論】持続性Na⁺電流の上昇は、より早い病気の進展に関連している。ALSにおける運動神経軸索の興奮性増大は、運動神経の細胞死と関連する可能性がある。

O-30-5 A Study in 208 consecutive idiopathic REM sleep behavior disorder patients○大倉 睦美、杉田 淑子、藤井 陽子、糸賀 一美、谷口 充孝、
大井 元晴
大阪回生病院 睡眠医療センター

[Objective] Several lines of evidence indicate that idiopathic REM sleep behavior disorder (iRBD) is usually a manifestation of the prodromal stages of synucleinopathy. The polysomnographical hallmark of RBD is loss of the skeletal muscle atonia of REM sleep (REM sleep without atonia; RWA). The aim of this study was to investigate clinical and PSG characteristic of Japanese patients with iRBD. [Methods] The subjects were patients who came to our center, between June 2010 and December 2013. Our RWA scoring is based on The AASM Manual for Scoring 2.3. If chin EMG activity was present for more than 50% of each 30-second epoch, that epoch was scored as tonic. Phasic EMG density was represented the percentage of 3 second mini-epochs containing EMG activity lasting 0.1 to 5 seconds. We calculated the percentage of tonic REM, phasic and REM density. [Results] RBD was diagnosed in 235 patients. Patients with neurological disease or taking antidepressants were excluded from this study. Two hundred eight patients were diagnosed as iRBD (M:157 F:51, 68.7 ± 6.8 years). The mean values of tonic REM percentage, phasic EMG activity and any activity were 35.6, 29.4 and 49.4%. We confirmed that eight patients converted to Parkinson disease (1) or dementia with Lewy bodies (7). [Conclusions] Demographic characteristics and percentage of RWA in Japanese iRBD was very similar to the previously reported results from the large case series. Further studies with longitudinal assessment and testing thresholds in different races will reveal biomarkers and risk factors for neurodegeneration in iRBD.

O-30-2 トランスサイレチン型FAP患者における体幹部長さ依存性細径線維障害○小平 農¹、大橋 信彦¹、森田 洋²、関島 良樹¹¹信州大学 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、
²信州大学 総合健康安全センター

【目的】トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (ATTR-FAP) 患者における体幹部細径線維障害につき、Computer Aided Sensory Evaluation System (CASE)-IVを用いた定量的感覚試験 (Quantitative sensory testing: QST) および近年考案された選択的細径線維刺激法である表皮内電気刺激 (Intraepidermal electrical stimulation: IES)を用いて検索する。また、QSTとIESの結果を比較することでIESの臨床応用の可能性につき検討する。【方法】対象はATTR-FAP患者16名。A δ 線維機能評価法であるQSTの冷刺激およびIESによる選択的A δ 線維(痛覚)刺激をTh10レベルの前腹部、側腹部、背部に加え、各部位での感覚閾値を計測した。また、前腹部と背部でIESによる誘発脳電位 (15回刺激加算)を記録し、その振幅を計測した。【結果】QSTの冷感覚閾値は側腹部(-2.8 ± 5.1℃)および背部(-2.6 ± 5.0℃)と比較し、前腹部(-8.4 ± 7.6℃)で閾値がそれぞれ上昇($p < 0.001$)もしくは上昇している傾向($p = 0.05$)にあった。IESでは背部(0.068 ± 0.063mA)と比較し、前腹部(0.118 ± 0.088mA)で痛覚閾値が上昇していた($p < 0.005$)。誘発脳電位振幅は背部(16.9 ± 7.2 μ V)と比較し、前腹部刺激(9.4 ± 7.2 μ V)で低下していた($p < 0.005$)。QSTとIESの感覚閾値は逆相関($r_s = -0.65, p < 0.001$)、QSTとIESの誘発脳電位振幅は相関し($r_s = 0.35, p < 0.05$)、IESの感覚閾値と誘発脳電位振幅は逆相関している傾向($r_s = -0.28, p = 0.11$)にあった。【結論】ATTR-FAP患者における体幹部長さ依存性細径線維障害の存在をQSTおよびIESを用いて明らかにした。QSTとIESの結果はおおむね相関もしくは逆相関していたことから、IESは様々な体部位での細径線維障害評価法として有用である可能性がある。

O-30-4 運動神経軸索のNa+およびK+電流変化はALSにおける病気の進展速度に関与する○中里 朋子、金井 数明、大山 彦光、下 泰司、服部 信孝
順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

【目的】ALSでは神経軸索興奮特性検査の諸指標が強い予後関連因子として働くことが報告されている (Kanai et al 2012)。Na⁺電流に関しては持続性Na⁺電流の指標であるSDTCの延長群で予後が悪く、K⁺電流の指標に関してはSupernormalityの減少群(脱分極方向へ変化)は有意に予後が悪いとされる。今回、運動神経軸索興奮特性と病気の進展速度との関連について検討をおこなった。【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、軸索興奮特性に影響を及ぼし得る合併症のないALS 37例。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 (QTRAC: Institute of Neurology, London, UK)。既報でALSの予後関連因子として報告されている Δ FRS (Kimura et al 2006)を各患者で算出し、持続性Na⁺電流の指標であるSDTCとK電流の指標であるSupernormalityと関連性を検討した。【結果】 Δ FRS上昇は持続性Na⁺電流の指標であるSDTCの延長 ($p < 0.05$) および K⁺電流の指標であるSupernormalityの減少と有意な相関関係を認めた ($P < 0.01$)【結論】持続性Na⁺電流の指標であるSDTCの延長およびK⁺電流の指標であるSupernormalityの減少は、より早い病気の進展に関連している可能性がある。持続性Na⁺電流の指標であるSDTCの延長は膜の過剰興奮性と関連し、Supernormalityの減少は膜の脱分極と関連している可能性が示唆されており、これらの変化がALSにおける運動神経の細胞死および病気の進展速度と関連している可能性がある。

O-30-6 Tourette症候群におけるサッカード○杉山 雄亮^{1,2}、福田 秀樹²、寺尾 安生³、徳重 真一⁴、星野 恭子²、
濱田 雅¹、宇川 義一³、戸田 達史¹¹東京大学医学部神経内科、²瀬川記念小児神経学クリニック、
³杏林大学医学部細胞生理学教室、⁴杏林大学医学部神経内科、
⁵福島県立医科大学医学部神経内科学講座

【目的】Tourette症候群 (TS) は小児期に発症し年齢とともに改善することの多い運動・音声チックを主体とした神経精神疾患で、チックの原因として大脳基底核のドーパミン神経系活性低下に伴伴する受容体の過活動が考えられている。我々はパーキンソン病におけるサッカードによりそのドーパミン神経機能を調べてきた。同様の視点からTSにおけるサッカード (visually-guided saccade (VGS), memory-guided saccade (MGS))を検討した。【方法】男子 (5~16歳)の患者62名と正常被験者49名においてVGSとMGSを40回ずつ以上眼電図を用いて計測した。VGSではドーム内の中心点が2~28秒点灯した後左右5、10、20°いずれかの視標が点灯し、この点の移動を目で追うよう指示した。MGSでは中心点を見ている間に視標が50ミリ秒点灯し、中心点が消灯したらすぐ記憶したその場所に視線を動かすよう指示した。中心点消灯から眼球運動開始までの潜時と最初のサッカードの振幅などにつき検討した。【結果】年齢をマッチさせた29組に対し各パラメータにつき検定を行なった。TSではVGSでの潜時は5°では遅く (202.0 vs 203.3 ms) 20°では速かった (251.2 vs 236.0 ms)。20°と5°での潜時の差は長かった (49.1 vs 32.6 ms*)。振幅はいずれもTSの方が小さかった (5°: 4.9 vs 5.4°, 20°: 18.3 vs 19.0°*)。MGSでの潜時は5°では遅く (324.1 vs 338.5 ms) 20°では速かった (308.4 vs 290.3 ms)。振幅については差がなかった。MGSの施行率は61.5 vs 83.1%と低かった。Saccades to cueの頻度はやや低かったが有意差はなかった (30.2 vs 36.6%)。* $p < 0.05$, † $p < 0.01$ 【結論】TSにおいてVGS・MGSの潜時延長と振幅過小を認め、とりわけ中心部に比べ周辺部の視標への潜時が遅かった。基底核からの上丘へのtonic inhibitionが一様に強いことで特に周辺部へのサッカードを司るサッカードニューロンの活動性が下がり潜時が遅くなったと考えた。

O-31-1 手根管症候群の神経伝導検査は「感覚優位の障害」ではない：適正な重症度分類について

○宮地 洋輔^{1,2}、大石知瑞子^{1,3}、溝井 令一^{1,4}、田中 章景²、園生 雅弘¹
¹帝京大学病院 神経内科、²横浜市立大学 神経内科・脳卒中科、
³杏林大学 神経内科、⁴埼玉医科大学 神経内科

【目的】手根管症候群 (CTS) は「感覚神経優位の障害」としばしば言われるが、実際には正中神経の各分枝にそれぞれ特異的な障害されやすさがあり、これが適切な表現ではないということを我々は昨年の本学会で報告した。ただし、CTSの既存の重症度分類は運動神経より感覚神経が先に障害されるという前提で作られており、感覚神経伝導速度 (SCV) の低下が運動遅位潜時 (DML) の延長より、感覚神経活動電位 (SNAP) 消失が複合筋活動電位 (CMAP) より、いずれも先行する形になっている。しかしこれにあてはまらない例を経験することすくなくからずある。本研究では、CTSの重症度の境界線における運動・感覚神経の障害度を集計し、より適正な重症度分類について検討する。【方法】臨床症候で定義されたエントリー基準を満たし、DML、示指順行性SCVを含む6つの検査パラメータが得られたCTS例を後方視的に抽出した。各検査は、先行研究のカットオフ値を用いて異常を判定した。【結果】対象は166例166手 (55.8±14.5歳、女性126例)。DMLは117例、SCVは120例で異常であり、DML正常・SCV低下例が13例、DML延長・SCV正常例が10例みられた。またCMAP残存・SNAP消失例、CMAP消失・SNAP残存例はいずれも3例であった【結論】CTSは感覚優位の障害とはいえず、運動神経の所見が感覚神経の所見より重い症例が逆と同頭数存在し、そういった症例は既存の重症度分類ではうまく分類できない。CTSの重症度分類は、鋭敏な方法のみ異常という最軽症に次ぐ重症度には通常の感覚・運動神経伝導検査の異常を併記すべきで、またSNAP消失がCMAP消失に先行するとは限らないことに留意したものにすべきと考える。

O-31-3 ATTR-FAP患者が CIDPと誤診される電気生理学的ピットフォール

○大橋 信彦¹、小平 農¹、森田 洋²、関島 良樹^{1,3}
¹信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、
²信州大学 総合健康安全センター、³信州大学 バイオメディカル研究所

【目的】家族歴のはっきりしない非集積性のトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (ATTR-FAP) 患者は特徴のない運動感覚型ニューロパチーを呈し、初期にChronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) と誤診されることも多いが、その電気生理学的特徴は不明である。一方、CIDPの電気診断基準としてEuropean Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) 電気診断基準が汎用されているが、low cut filterの設定により複合筋活動電位持続時間 (DCMAP) が大きく変化することが問題提起されている (Mitsuma et al, Clin Neurophysiol 2015)。本研究ではATTR-FAP患者がCIDPと誤診されう電気生理学的特徴を明らかにする。【方法】対象は治療開始前のATTR-FAP患者102名。当科初診時の一側尺骨神経、脛骨神経での運動神経伝導検査 (low cut filter 2Hz) における遠位潜時 (DL)、運動神経伝導速度、F波潜時・出現率、DCMAP、伝導ブロック (CB)、時間的分散 (TD) を評価し、EFNS/PNS電気診断基準を満たす割合やその特徴を検討した。【結果】個々のパラメーターでは、尺骨神経F波 (9名)、DCMAP (41名)、脛骨神経DL (9名)、TD (9名) においてEFNS/PNS電気診断基準を満たす症例が多かったが、CBを呈する症例はなかった。全体として12名 (12%) が definite CIDPに該当したが、脛骨神経CMAP振幅は全例で2mV以下に低下し、高度軸索障害を呈していた。尺骨神経DCMAPはMitsumaらの基準値を用いた場合、definite CIDPが1名のみとなった。【結論】ATTR-FAPでは高度軸索障害に伴う伝導遅延のためCIDPと誤診される可能性があるが、CBは認めない。誤診を減らすためにはlow cut filterを考慮した結果の解釈も必要である。

O-31-5 非V30M型遺伝性ATTRアミロイドーシスに対して肝移植は有効なのか？

○山下 太郎^{1,2}、植田 光晴¹、野村 隼也¹、津田 幸元¹、井上 泰輝¹、増田 曜章¹、三隅 洋平¹、高松孝太郎^{1,2}、大林 光念³、安東由喜雄¹
¹熊本大学 神経内科、²熊本大学 神経難病診療体制構築事業、
³熊本大学 構造機能解析学

【目的】遺伝性トランスサイレチン (ATTR) アミロイドーシス (家族性アミロイドポリニューロパチー) において、異型TTRの約95%が肝臓から産生されることから、血中の異型TTRを減少させる肝移植療法が行われている。患者数が最多であり末梢神経障害や自律神経障害を主徴とするV30M型に対しては、臨床症候の進行抑制、生命予後の改善効果が知られている。しかし、心不全や中枢神経症候など多彩な症候をきたし、V30M型より生命予後不良とされる非V30M型に対する肝移植の有効性は十分知られていない。本研究の目的は、肝移植の、非V30M型の生命予後に対する効果を明らかにすることである。【方法】対象は、1990年1月から2017年6月までに、当施設に入院した非V30M型本症患者、連続48例。患者の遺伝子型、発症時年齢、性、肝移植の有無、肝移植時年齢、生命予後について検討した。【結果】結果 (非移植群：肝移植群) はそれぞれ以下の通り。患者数 (39人：9人)、遺伝子型 (S50I 8人、Y114C 10人、他21人：S50I 1人、Y114C 5人、他3人)、発症時年齢 (歳) (中央値、最大-最小) (47.6、28.7-70.2：40.8、30.5-57.4)、肝移植時年齢 (歳) (49.8、32.1-62.0)、性別 (男59.0%：55.6%)、10年生存率 (48.9%：87.5%)、50%生存期間 (8.6年：14.9年)。カプランマイヤー法で解析すると肝移植群の生存期間は非移植群と比較して有意に長かった (Log-rank検定p<0.01)。発症時年齢60歳未満の患者のみを対象とした両群間比較でも同様だった (p<0.05) 【結論】肝移植は非V30M型の生命予後に対してでも有効であることが明らかとなった。現在試みられている遺伝子サイレンシングによる血中異型TTR減少療法も、非V30M型に有効である可能性が考えられた。しかし非V30M型に対する肝移植効果はV30M型に対する効果に比較して劣っており、肝移植の適応検討は慎重に行うべきと考えられた。

O-31-2 皮膚動脈炎の脳白質病変の検討

○伊佐早健司¹、白石 真¹、川上 民裕²、長谷川泰弘¹
¹聖マリアンナ医科大学病院 神経内科、²聖マリアンナ医科大学病院 皮膚科

【背景/目的】皮膚動脈炎 (cutaneous arteritis：CA) は皮膚に限局する血管炎であり、稀に脳血管障害を合併し全身性血管炎 (結節性多発動脈炎) へ移行する。CA患者において無症候性白質病変が散見されるが、全身型への移行ととらえるべきかに関しては、一定の解釈が存在しない。【目的】皮膚動脈炎における脳病変の実態を明らかにする。【対象と方法】対象は、2014年～2016年までに皮膚生検を施行して皮膚動脈炎と確定診断された症例の中で、頭部MRIを施行しているものとした。頭部MRI FLAIR画像を用いて側脳室や深部白質病変の有無により2群に分け、両群の臨床背景を比較した。【結果】頭蓋内の評価をされたCA症例中、脳梗塞が1例、脳出血が1例にみられ、CAの診断基準に該当しないため除外し、CAは28例 (男性10例、平均年齢46.6±13.6歳) を対象症例とした。白質病変を有した群 (C群) 5例 (16.6%)、脳白質病変を有さない群 (NC群) 23例 (76.7%) と比べて、年齢はC群53.3±10.5歳、44.7±13.7歳とC群で高い傾向であった (P=0.06)。NC群で高血圧が2例、脂質異常症が7例にみられたが、C群ではいずれの症例もみられなかった。皮膚動脈炎に伴う末梢神経症状として、両群全例で感覚障害が、NC群のみに4例で運動障害がみられた。初発症状から頭部画像評価までの期間はC群で87±100ヶ月、NC群で50±42ヶ月であり両群での差はなかった。一方、発症から皮膚生検に至る期間は、NS群で5.0±6.0ヶ月に対して、C群では33.0±36.1ヶ月 (P=0.001) と、C群では確定診断が遅延していた。【結論】皮膚動脈炎患者においても白質病変が存在し、特に確定診断に時間を要する例がみられた。脳白質病変が全身型血管炎への移行に関するバイオマーカーとなりうるか検証する必要がある。

O-31-4 MALDI-TOF-MSを用いた変異型トランスサイレチンの迅速な検出法の開発

○野村 隼也、植田 光晴、松本紗也加、三隅 洋平、増田 曜章、山下 太郎、安東由喜雄
熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野

【目的】遺伝性ATTRアミロイドーシスの診断は、トランスサイレチンアミロイド沈着の病理学的な証明、遺伝子検査によるTTR遺伝子変異の同定より行われる。TTR遺伝子にはこれまでに140種類以上の病原性変異が報告されているが、質量分析法により患者血清中に共存する野生型TTRおよび変異型TTRの質量差によって、変異型TTRを検出することができる。本研究では、遺伝性ATTRアミロイドーシスの補助診断法としてのMALDI-TOF-MSの有用性を明らかにすることを目的とした。【方法】遺伝性ATTRアミロイドーシスを疑われた289名の患者の血清サンプルを用い、MALDI-TOF-MSによりTTRのMSピークの解析を行った。遺伝性ATTRアミロイドーシスの確定診断はTTR遺伝子に対するDNA検査によって行った。【結果】DNA検査によって43例でTTR遺伝子変異を認めた。MALDI-TOF-MSによって43例中39例で変異型TTRの質量ピークを検出できた。一方、43例中4例は変異型TTRの質量ピークを検出できなかった。MALDI-TOF-MSで検出できなかった遺伝子変異はGlu61Lys (3例)、Glu89Gln (1例) であり、野生型TTRとの質量変化はそれぞれ、-0.94 Da、-9.9 Daであった。MALDI-TOF-MSによる解析は1サンプルあたり30分間を必要とした。【結論】MALDI-TOF-MSは10 Da以上の質量変化を伴う変異TTRを迅速にリアルタイムで検出可能であり、遺伝性ATTRアミロイドーシスの補助診断として有用である。

O-31-6 新規トランスサイレチンアミロイドーシス線虫モデルの開発

○津田 幸元¹、植田 光晴¹、山中 邦俊²、増田 曜章¹、三隅 洋平¹、小椋 光²、安東由喜雄¹
¹熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学分野、
²熊本大学 発生医学研究所 分子細胞制御分野

【目的】トランスサイレチン (ATTR) アミロイドーシスは全身の細胞外組織に沈着したトランスサイレチン (TTR) に由来するアミロイドによって引き起こされる致死的な疾患であり、異型のトランスサイレチンに関連した家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) と野生型のトランスサイレチンのみが関与する全身性老人性アミロイドーシス (SSA) がある。FAPの治療として肝移植やTTR四量体安定化剤が開発されてきたが、これらの効果は発症早期の段階でこそ有効であり、進行期においてはあまり有効とは言えない。また、SSAにおいてはまだ有効な治療が確立していない現状がある。本研究の目的は、TTRアミロイドーシスのモデルとしてのトランスジェニック線虫を開発し、本疾患の治療薬候補の効果を検討することである。【方法】各種 TTR (野生型および変異型 (V30M) の全長TTR、N末端側TTR、C末端側TTRのcDNAとenhanced green fluorescent protein (EGFP) の融合蛋白質を導入したプラスミドDNAを用いた線虫生殖腺ヘマクローインジェクションを行った。表現型が安定したトランスジェニック線虫株を用いて、TTRの局在および凝集体の形態、運動能、寿命の解析を行った。さらに、TTRを発現する本線虫モデルに対する3つの治療候補薬 (エビゴカテニンゲレート (EGCG) とジフルニサルとシクロデキストリン) の効果を評価した。【結果】C末端側TTRを発現する線虫株においては、他の株に比較して早期から多数のEGFPで標識されたTTRの凝集体が体壁筋内に形成され、運動機能の低下と生存期間の短縮が認められた。また、C末端側TTRを発現する線虫株においてEGCGは運動機能の改善と生存期間の延長を示した。一方、ジフルニサルとシクロデキストリンはそれらの効果は示さなかった。【結論】我々が開発したC末端側TTRを発現するトランスジェニック線虫はTTRアミロイドーシスのモデルとなりうる。また、EGCGは本疾患の治療候補薬となりうる。

O-32-1 Ictal direct current shifts can be intracranially recorded even with time constant 2 seconds

○Shunsuke Kajikawa¹, Katsuya Kobayashi¹, Masako Daifu¹, Masao Matsuhashi², Takefumi Hitomi³, Yukihiro Yamao⁴, Takayuki Kikuchi¹, Kazumichi Yoshida⁴, Takeharu Kunieda⁵, Riki Matsumoto¹, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda⁶

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ²Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Department of Clinical Laboratory, Kyoto University Hospital, ⁴Department of Neurosurgery, Kyoto University Hospital, ⁵Department of Neurosurgery, Ehime University Hospital, ⁶Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine.

[Objective] Ictal DC shifts, considered as a surrogate marker of epileptogenicity, is usually recorded with time constant (TC) of 10 sec by wide-band EEG. However, some institutes have a limitation of TC of 2 sec in recording. We evaluated the ictal DC shifts recording with TC 2 sec and estimated correlation between pathology and attenuation rate from TC 10 sec to 2 sec. [Methods] We recruited 14 epilepsy patients who underwent chronic intracranial electrode implantation. The bandpass filter of electrocorticograms was 0.016-300 or 600 Hz and sampling rate was 1,000 or 2,000 Hz. We analyzed ictal DC shifts by means of EEG review program (Nihon Kohden, Tokyo, Japan). We adopted 1 electrode with the earliest ictal DC shifts by TC 10 sec in each seizure, estimated the amplitude from the onset to peak of ictal DC shifts with TC 10 sec and 2 sec, and calculated the attenuation rates. As a study of smaller number of patients, we presented in the annual congress of Japan Epilepsy Society in 2017. [Results] We analyzed a total of 89 seizures. 1) Almost all (96.6%) of the amplitude of ictal DC shifts with TC 2 sec were more than 200 μ V. 2) The attenuation rate in case with pathology of focal cortical dysplasia (FCD) type 1A and neuroepithelial tumor was low, while that of oligodendroglioma and FCD type 2A was high. Attenuation rate depended on DC waveform pattern (rapid development or slow development). [Conclusion] We demonstrated that most of the ictal DC shifts can be recorded with TC 2 sec. The attenuation rates differ by the DC waveform pattern, and also likely by the pathology.

O-32-3 Pathophysiological analysis of DRPLA transgenic mice that present progressive myoclonic epilepsy

○Tomoko Toyota¹, Zhe Huang¹, Kazumasa Okada¹, Toshiya Sato², Shoji Tsuji³, Hiroaki Adachi¹

¹Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health School of Medicine, Japan, ²Department of Laboratory Animal Science, Kitasato University School of Medicine, ³Department of Molecular Neurology, University of Tokyo Graduate School of Medicine

Objective: Dentatorubral-pallidolysian atrophy (DRPLA) is an autosomal dominant neurodegenerative disease that presents progressive myoclonic epilepsy in the juvenile-onset type. DRPLA is characterized by progressive dementia, cerebellar ataxia, choreoathetosis, myoclonus and epilepsy. In this study, we aimed to analyze the pathophysiology of DRPLA transgenic mice harboring a single copy of the full-length human atrophin-1 gene with 113 and 129 CAG repeats. **Methods:** We observed five Q113 and four Q129 mice. We tried to simultaneously record electroencephalography (EEG) and video (video-EEG) of the Q113 and the Q129 mice. We also performed immunohistochemical analyses of the Q113 mice at the various weeks of age and the Q129 mice at 12 weeks using 1C2 antibody. **Results:** Video-EEG revealed epileptiform discharges, myoclonus and generalized tonic-clonic seizure. Q129 mice died in the status epilepticus. This is the first study that recorded video-EEG of DRPLA transgenic mice. In immunohistochemical analyses, brain tissues of all five Q113 mice (12, 16, 21, 24, and 26-week-old) and a Q129 mouse were obtained. The pathological findings revealed diffuse nuclear accumulation of abnormal atrophin-1 protein in the cerebral cortex and cerebellum. **Conclusions:** We detected epileptic seizures and corresponding epileptiform discharges in the Q129 mice. The Q113 and Q129 mice developed similar epileptic phenotypes as previously reported in the juvenile-onset DRPLA patients.

O-32-5 Electroencephalography-based non-primary motor area mapping comparable with cortical stimulation

○Shuichiro Neshige^{1,2}, Masao Matsuhashi³, Masaya Togo¹, Katsuya Kobayashi¹, Akihiro Shimotake⁴, Takefumi Hitomi⁵, Takayuki Kikuchi⁶, Kazumichi Yoshida⁴, Takeharu Kunieda⁷, Riki Matsumoto¹, Hirofumi Maruyama², Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda⁴

¹Department of Neurology, Graduate school of Medicine, Kyoto University, ²Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, ³Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁵Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁶Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁷Department of Neurosurgery, Ehime University Graduate School of Medicine

Objective: To derive and validate the score of electrocorticography (ECOG)-based non-primary motor area mapping (NPMA score) comparable with electrical cortical stimulation (ECS)-based NPMA mapping in brain surgery. **Method:** We analyzed ECOG (band-pass filter, 0.016-300/600 Hz) with subdural electrodes on the frontal lobe recorded from focal epilepsy patients before epilepsy surgery. NPMA score was retrospectively derived from multivariate analysis in the derivation group (7 patients, 713 electrodes, from 2010 to 2013) and further validated in the validation group (7 patients, 772 electrodes, from 2014 to 2017). We assessed the accuracy and reliability of NPMA score against ECS. **Results:** Multivariate analysis in the derivation group emerged a six-point score to predict ECS-based NPMA map (movement-related slow cortical potential [yes=2, no=0], 40-80 Hz band power increase [yes=2, no=0], 8-24 Hz band power decrease [yes=1, no=0], and electrode anatomical localization [1 to 11]), which were validated to the validation group. Area under the curves (AUC) was 0.89 (95% CI, 0.78-0.95) in the derivation group. Good prediction (specificity, 94%; sensitivity, 100%) and discrimination (AUC, 0.87; 95% CI, 0.80-0.92) were reproduced in the validation group. The surgically resected areas with high NPMA score were significantly associated with poor postoperative functional outcome relative to those with low score ($p = 0.009$). **Conclusion:** NPMA score is accurate and reliable in mapping NPMA, with a potential feasibility of compensating ECS and predicting postoperative functional deficits.

O-32-2 EEG Pattern in Lance-Adams Syndrome Versus Myoclonic Status Epilepticus using Simplified aEEG

○Gemmalynn B. Sarapuddin, Hitoshi Kobata, Takayoshi Negoro, Adam Tucker, Naoki Akita, Yuu Shimizu, Yoshiki Yagi, Ryosuke Zushi, Hiroshi Hazui

Osaka Mishima Emergency Critical Care Center, Japan

Objective: Myoclonic status epilepticus (MSE) after a successful cardiopulmonary resuscitation is considered a poor prognostic indicator. However, it can be misdiagnosed in patients with persistent coma who are receiving sedation. In particular, it is important not to confuse it with Lance-Adams Syndrome (LAS), a clinical entity with a favorable outcome. We aim to show that simplified aEEG is a useful tool to differentiate the two, especially in the acute phase. **Methods:** One-hundred six post-cardiac arrest patients admitted to the ICU from November 2012 to September 2017 were monitored with aEEG using a simplified single-channel montage (FPI-Ref, FP2-Ref, FPI-FP2). Dominating aEEG pattern were classified according to Oh et al. Cerebral performance categories (CPC) was used to assign functional outcome on discharge. **Results:** Two patients (1.8%) developed LAS while 6 patients (5.6%) had MSE. In both cases of LAS, aEEG evolved from initial flat trace into a continuous normal voltage (CNV) pattern in 2hrs for case 1 and in 20hrs for case 2. Both patients discharged with a CPC score 2, good outcome. Burst suppression (BS), Electrographic status epilepticus (ESE) and flat trace persisting >24hrs were seen in patients with MSE and poor outcome. **Conclusions:** Simplified single channel aEEG monitoring is useful in differentiating LAS from MSE in the acute phase. Flat trace evolving into CNV pattern in 24hrs is seen with Lance-Adams syndrome. BS, ESE and non-evolving flat trace pattern within 24 hours portend poor outcome and were seen in myoclonic status epilepticus.

O-32-4 Very small dose of perampanel improved refractory cortical myoclonus

○Kazuki Oi¹, Katsuya Kobayashi¹, Takefumi Hitomi², Shuichiro Neshige¹, Akihiro Shimotake³, Daiki Fujii⁴, Riki Matsumoto⁵, Shuhei Kasama⁵, Masutaro Kanda⁶, Yoshiaki Wada⁷, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda⁸

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ²Department of Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Neurology, Kurashiki Central Hospital, ⁵Department of Neurology, Hyogo College of Medicine, ⁶Department of Neurology, Takeda General Hospital, ⁷Department of Rehabilitation, Nissan Tamagawa Hospital

<Objective> Perampanel (PER) has recently been reported to be effective on cortical myoclonus, however its mechanism has not been elucidated. We aimed to clarify the clinico-electrophysiological impacts of PER in patients with refractory cortical myoclonus. <Method> We evaluated 18 patients with cortical myoclonus (10 male; mean age of 48.4±16.2) including 7 Unverricht-Lundborg disease, 6 benign adult familial myoclonus epilepsy, 2 dentatorubral-pallidolysian atrophy, 1 Gaucher disease, and 2 Lance-Adams syndrome. The correlations were analyzed among clinical scores (degree of myoclonus and ADL), latency and amplitude of somatosensory evoked potential (SEP), and blood concentration of PER. The adverse events were also evaluated. <Results> After the PER administration (mean dose of 26±1.1 mg/day), significant decrement of myoclonus/ADL score, SEP amplitudes and significant prolongation of SEP latency were observed. The changes in SEP amplitude did not correlate with clinical scores. On the other hand, the degree of prolonged latency of P25 (23.9±17 to 24.8±1.8 ms) significantly correlated with both improved ADL score and the blood concentration of PER ($p=0.04$, $p=0.02$, respectively). N33 also showed the significant positive correlation to the lesser degree. <Conclusion> The very small dose of PER dramatically improved the myoclonus and ADL. The correlation between the prolonged P25 latency and the improved ADL score may suggest that PER lessened the degree of synchronized discharges in the central efferent pathway, since P25 at least partly arose from primary motor cortex.

O-32-6 Compensation of semantic memory after dominant anterior temporal lobe resection in epilepsy surgery

○Makiko Ota¹, Akihiro Shimotake², Riki Matsumoto¹, Mitsuhiro Sakamoto¹, Masako Daifu¹, Takuro Nakae³, Takayuki Kikuchi³, Kazumichi Yoshida³, Takeharu Kunieda^{3,4}, Susumu Miyamoto⁵, Ryosuke Takahashi¹, Matthew Lambon Ralph⁵, Akio Ikeda²

¹Dept. of neurology, Kyoto Univ. Grad. Sch. of Med., ²Dept. of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University, Grad. Sch. of Med., ³Dept. of neurosurgery, Kyoto Univ. Grad. Sch. of Med., ⁴Dept. of neurosurgery, Ehime Univ. Grad. Sch. of Med., ⁵Neurosci. And Aphasia Res. Unit, Univ. of Manchester, Sch. of Psychological Sci., Manchester, United Kingdom

Background: Semantic dementia studies have shown that the anterior temporal lobe (ATL) is a key structure for semantic memory. For epilepsy surgery, the dominant ventral ATL is known as the basal temporal language area. The compensational mechanism after ATL resection remains elusive. **Objective:** To clarify postoperative compensational course of semantic memory. **Methods:** We studied 8 patients with intractable temporal lobe epilepsy (TLE) who underwent focus resection of the language-dominant ATL. Patients performed semantic tasks (synonym judgment, picture naming, association, and spoken-word picture matching) and a number size judgement task (control task) before and after surgery (1 week, 1 month, 6 months and 1 year). We evaluated inverse efficiency score (IES = reaction time/accuracy rate) considering speed-accuracy tradeoff. **Results:** Preoperatively, IES was significantly higher than the control group (22 elderly healthy subjects) in synonym task. In postoperative 1 week, there was significant increase of IES in all semantic tasks, but not in number task. Increased IES remained significant at 1 month after surgery in synonym, naming and picture matching tasks, which mostly recovered to baseline in 6 months. **Conclusion:** Dominant TLE patients preoperatively showed impaired semantic memory. ATL resection resulted in immediate decline of semantic function, which generally improved within 6 months, indicating the presence of dynamic plastic compensation. Future longitudinal combined neuroimaging and neuropsychological study warrants elucidation of compensatory mechanism.

O-33-1 Serum polyamine metabolic changes in neurodegenerative diseases

○Shinji Saiki, Yukiko Sasazawa, Motoki Fujimaki, Akio Mori, Taku Hatano, Norihiko Furuya, Yutaka Oji, Kei-ichi Ishikawa, Ayami Okuzumi, Nobutaka Hattori
Department of Neurology, Juntendo University

[Background] Serum/plasma polyamine metabolism abnormalities have been identified in various pathological states including cancers. However, it remains unclear whether or not polyamine metabolism is altered in neurodegenerative diseases. [Study purpose] To figure out neurodegenerative disease-specific abnormalities in polyamine metabolism. [Patients and methods] 277 subjects (Normal control: 49, Parkinson's disease (PD) 186, Alzheimer's disease: 23; Progressive supranuclear palsy (PSP): 19) were included in this study. 8 polyamine metabolites were evaluated in all subjects. Also, Hoehn and Yahr state for PD, Unified Parkinson's Disease Rating Scale-motor section (UPDRS-III) for PD, Mini Mental State Examinations (MMSE) for all patients were performed. [Results] Acetylated polyamines (N1-acetylspermidine and N8-acetylspermidine, N1,8-diacetylspermidine, N1-acetylspermine, N1,12-diacetylspermine) were significantly upregulated in PD and PSP compared to controls. Especially in PD, disease severity assessed by Hoehn and Yahr stage and UPDRS was significantly correlated with N1,8-diacetylspermidine and N8-acetylspermidine. No association of each metabolite with MMSE was detected. [Conclusion] Some acetylated polyamines would be useful as a surrogating biomarker for PD.

O-33-3 Altered regulation of serum lysosomal hydrolase activity in Parkinson's disease

○Yoshiki Niimi¹, Toshiki Maeda¹, Kouichi Kikuchi¹, Ryunosuke Nagao¹, Kenichiro Murate¹, Seiko Hirota¹, Chika Hikichi¹, Tomomasa Ishikawa¹, Yasuaki Mizutani¹, Sayuri Shima¹, Akihiro Ueda¹, Shinji Ito¹, Wataru Satake², Tatsushi Toda², Nobutaka Hattori³, Tatsuro Mutoh¹
¹Department of Neurology, Fujita Health University School of Medicine, ²Division of Neurology/Molecular Brain Science, Kobe University Graduate School of Medicine, ³Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

[Objective] There is growing evidence that impairments of the autophagy-lysosome pathway play a crucial role in the pathogenesis of PD (Parkinson's disease). Although recent reports demonstrate changes in lysosomal acid hydrolase activity in cerebrospinal fluid (CSF) and leukocytes from sporadic PD patients, little is known in serum so far. Thus, we investigated whether lysosomal dysfunction is present in the periphery such as serum in PD. [Methods] Sporadic PD patients without GBA1 mutations (n=68) and age- and sex-matched normal controls (NC) (n=45) were enrolled. We measured the activities of the lysosomal enzymes, α -galactosidase, β -galactosidase, β -glucosidase, and β -hexosaminidase. We also examined the relationship between each lysosomal enzyme activity and clinical features. [Results] We found significant negative correlations between age and α -galactosidase or β -galactosidase activities in the NC groups, whereas this correlation was not observed in PD patients. We found that β -galactosidase activity was significantly higher in the PD. There was no significant relationship between any lysosomal enzyme activity and disease duration or severity. [Conclusions] The present study clearly demonstrated that lysosomal dysfunction is evident in the periphery and that serum lysosomal enzyme activity can be used for the diagnosis of PD. Furthermore, the fact that negative correlation between serum lysosomal enzyme activity and age was not observed in the PD suggested the abnormality in regulating the steady-state levels of peripheral acid hydrolase activities in this disorder.

O-33-5 A dopaminergic phenotype with alpha-synuclein accumulation in the A53T-SNCA-BAC transgenic rat

○Maiko Uemura¹, Masashi Ikuno¹, Tomoyuki Taguchi¹, Kouji Ueda², Shinya Okuda¹, Yusuke Hatanaka¹, Norihito Uemura¹, Hodaka Yamakado¹, Ryosuke Takahashi¹
¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan, ²Cancer Proteomics Group, Genome Center, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan

<Objective> Parkinson's disease (PD) is characterized by a broad range of motor and non-motor symptoms associated with the dopaminergic (DA) neuron loss and the Lewy pathology mainly composed of α -synuclein (α -syn). An appropriate animal model is essential to elucidate PD pathogenesis. However, developed genetic animal models have recapitulated only partially, not entirely the PD symptoms and pathology: DA neuron loss in association with spreading α -syn aggregation. In addition, to develop preclinical PD biomarker is demanded for the pre-symptomatic treatment because more than half of DA neurons have been already lost when the motor symptoms appear. However, it is difficult to select preclinical PD patients for the biomarker. <Methods> We generated a transgenic rat harboring the human SNCA gene with A53T mutation and some risk polymorphisms using bacterial artificial chromosome technology (A53T-SNCA-BAC rat). The rats (n = 4-8) were analyzed behaviorally, histologically and biochemically. The cerebrospinal fluid (CSF) of transgenic and wild-type rats was collected followed by exosome extraction and proteome analysis. <Results> A53T-SNCA-BAC rats showed phosphorylated α -syn accumulation with accompanying the decreased number of DA neurons and locomotor activity. Proteome analysis of CSF exosome showed some candidates for PD biomarker. <Interpretation> A53T-SNCA-BAC rats recapitulated the PD symptoms and pathology. This novel transgenic rat model is expected to be a valuable tool not only to tackle with the PD pathogenesis but also to develop biomarker for preclinical PD.

O-33-2 Withdrawn**O-33-4 ASSOCIATION BETWEEN PARK2 AND DIABETES AND RELATED PATHOLOGIES**

○Hiroyo Eguchi¹, Mica Imaizumi², Manabu Funayama³, Shinji Saiki², Shigetomo Sato², Yuzuru Imai⁴, Hideto Miwa¹, Shinya Nagamatsu⁵, Nobutaka Hattori²
¹Juntendo University Nerima Hospital Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, ²Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, ³Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University, ⁴Department of Neurology, Department of Research for Parkinson's Disease, Juntendo University School of Medicine, ⁵Department of Biochemistry, Kyorin University School of Medicine

Objection Recent attention has been focused on the role of parkin in mitochondrial quality control, leading to the speculation that parkin may contribute to glucose metabolism. Here, we sought to determine the dysfunction of mitochondria and insulin signaling, leading to glucose intolerance, in humans and model mice with loss-of-function mutations in parkin. Methods First, we performed a retrospective case-control study on 19 individuals with parkin-mutant PD (PARK2) and 17 controls with sporadic PD. The surrogate measures of beta cell function were calculated based on results of oral glucose tolerance test (OGTT). Next, we performed OGTT on mice to evaluate insulin secretion. Finally, we investigated insulin signaling in parkin KO MEF and parkin KD SHSY5Y. Results In a multivariate analysis, glucose intolerance was significantly more frequent in PARK2 than in control, and a significant association existed between parkin mutation and lower levels of insulinogenic index ($P = 0.012$). Parkin KO mice developed impaired insulin secretion and glucose intolerance in OGTT, and sequentially resulted in loss of β cells with age. Attenuation of insulin signaling seemed to be a consequence of mitochondria disturbance in parkin-KO MEF. The impaired insulin signaling and excess apoptosis were confirmed in parkin KD SHSY5Y. Conclusions The results of this study suggest that parkin mutation is a risk factor for glucose intolerance, and diminished insulin signaling might contribute to PARK2 pathology.

O-33-6 Development of a new biomarker for Parkinson disease by measuring alpha-synuclein fibril in CSF

○Keita Kakuda¹, Kensuke Ikenaka¹, Katsuya Araki², Yuta Kajiyama¹, Kuni Konaka¹, Takuma Omichi³, Takahiko Tokuda³, Masatomo So⁴, Yuji Goto¹, Hideki Mochizuki¹
¹Department of Neurology, Osaka University, ²Department of Neurology, Toyonaka Municipal Hospital, ³Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, ⁴Institute for Protein Research, Osaka University

[Object] To establish a new biomarker for Parkinson disease (PD) that reflects the accumulation of alpha-synuclein (α Syn) in the brain by evaluating the amount of aggregate of misfolded α Syn in patient's CSF, and to develop more reliable biomarker for monitoring the disease modifying therapies. [Methods] HANABI Amyloid Burst Inducer (HANABI) is a novel real-time sonication induced conversion assay, which detects minute amounts of α Syn oligomer/fibril by evaluating their seeding ability to recombinant monomer α Syn. The assay conditions were adapted so as to detect the *in vitro* preformed α Syn fibril (PFF) or released fibril in the cell culture medium from α Syn overexpression cells, and then, we analyzed the patient's CSF obtained from 44 PD and 17 control patients). We compared the HANABI kinetics with clinical scores and imaging data. [Results] The lag time for fibril formation by HANABI were shortened by PFF in dose dependent manner and we could detect as 0.5 ng/ml of PFF. CSF from PD showed significantly shorter lag time than control. (PD 328 ± 35 min vs control 348 ± 27 min, $p=0.04$) Within PD group, the lag time was correlated with MIBG H/M ratio ($r=0.41$, $p=0.02$), as well as CSF oligomers measured by ELISA ($r=-0.55$, $p=0.02$). [Discussion] These findings suggest that HANABI is a sensitive tool for detection of α Syn oligomer/fibril in CSF and can be useful for the diagnostic biomarker as well as monitoring the disease progression.

O-34-1 The inhibitory core of the myostatin prodomain has potential to treat muscle atrophy

○Yutaka Ohsawa¹, Yuta Fukai¹, Hiroki Hagiwara², Yoshihide Sunada¹
¹Neurology, Kawasaki Medical School, ²Medical Science, Teikyo University of Science

Myostatin, a muscle-specific transforming growth factor- β (TGF- β), negatively regulates skeletal muscle mass. The N-terminal prodomain of myostatin noncovalently binds to and suppresses the C-terminal mature domain (ligand) as an inactive circulating complex. Here, we identified a 29-amino acid region that inhibited myostatin-induced transcriptional activity by 79% compared with the full-length prodomain. This inhibitory core resides near the N-terminus of the prodomain and includes an α -helix that is evolutionarily conserved among other TGF- β family members, but suppresses activation of myostatin and growth and differentiation factor 11 (GDF11) that share identical membrane receptors. Interestingly, the inhibitory core co-localized and co-immunoprecipitated with not only the ligand, but also its type I and type II membrane receptors. Intramuscular injection of the synthetic peptide corresponding to the inhibitory core (p29) ameliorates alleviated muscle atrophy and decreased the absolute force in caveolin 3-deficient limb-girdle muscular dystrophy 1C model mice. Our findings indicate a novel concept for this newly identified inhibitory core of the prodomain of myostatin: that it not only suppresses the ligand, but also prevents two distinct membrane receptors from binding to the ligand. This study provides a strong rationale for the use of p29 in the amelioration of skeletal muscle atrophy in various clinical settings.

O-34-3 BBB-crossing delivery mechanism of glucosylated nanocarrier by glycemic control

○Hiroya Kuwahara¹, Yasutaka Anraku^{2,3}, Kazunori Kataoka^{3,4}, Takanori Yokota¹
¹Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, ²Graduate School of Engineering, The University of Tokyo, ³Innovation Center of NanoMedicine, ⁴Policy Alternatives Research Institute, The University of Tokyo

Background: We have developed a glucosylated nanocarrier efficiently crossing the blood-brain barrier (BBB) upon intravenous administration and accumulating in neurons, by introducing glycemic control (glycemic increase after fasting). The BBB-crossing delivery mechanism of the nanocarrier has yet to be elucidated. **Methods:** We constructed a 30 nm-sized glucosylated self-assembled supramolecular micelle (Gluc/m). We intravenously injected fluorescent-labeled Gluc/m to glycemic-controlled BALB/c mice and examined its accumulation in the brain by fluorometric determination (n=5). Then we evaluated the effect of phloretin (an inhibitor of glucose transporter-1 (GLUT1)) on the brain accumulation and conducted immunohistochemical studies to visualize recycling endosomes on the brain sections after an injection of Gluc/m. **Results:** Gluc/m accumulated abundantly in the brain (about 6% dose/g-brain in three days) in response to a glycemic increase after a fasting condition for 24 h. A prior injection of phloretin considerably decreased the brain accumulation in a dose-dependent manner. Intravenously administered Gluc/m was partially localized at recycling endosomes immunolabeled with anti-Rab11a antibody in the brain microvascular endothelial cells, only when the glycemic control was introduced. **Conclusion:** The BBB-crossing delivery of glucosylated nanocarrier is considered to occur along with the phenomenon of the highly expressed GLUT1 in brain microvascular endothelial cells migrating intracellularly from the luminal to the abluminal plasma membrane.

O-34-5 A new class of double-stranded oligonucleotide enhances in vivo potency of microRNA silencing

○Kotaro Yoshioka, Taiki Kunieda, Yutaro Asami, Huiji Guo, Seiya Enomoto, Haruka Miyata, Kie Tanaka, Wenyng Piao, Hiroya Kuwahara, Kazutaka Nishina, Tetsuya Nagata, Takanori Yokota
 Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University

Objective: MicroRNAs (miRNAs) are important therapeutic targets for intractable neurological diseases. Although antisense oligonucleotides that regulate miRNA (antimiRs) have been developed, improving their *in vivo* potency is highly desirable. We here introduce a new technology, heteroduplex oligonucleotide (HDO)-antimiR, which consists of an antimiR and its complementary RNA. The present study revealed *in vivo* potency of HDO-antimiR. **Methods:** First, we administered intravenously HDO-antimiR or the original antimiR targeting several types of miRNA in liver into mice (n = 5) and estimated miRNA silencing effect by qRT-PCR, northern blotting and phenotypic change. We next evaluated miRNA silencing effect of HDO-antimiR in central nervous system by intraventricular injection into mice (n = 4). **Results:** HDO-antimiR demonstrated 14-fold higher potency of silencing miRNA in liver compared to the original antimiR (ED50: 0.63 vs 9.46 nmol/kg) in sequence-specific and dose-dependent manner, resulting in enhancement of effect on messenger RNA and phenotype mediated by the miRNA. HDO-antimiR showed also highly potency in brain. **Conclusion:** Our novel concept of HDO-antimiR is useful for the development of therapeutic oligonucleotide for miRNA-mediated diseases.

O-34-2 Development of blood-brain barrier-crossing amyloid-beta oligomer antibody

○Takanori Yokota¹, Hiroya Kuwahara¹, Tetsuya Nagata¹, Yasutaka Anraku^{2,3}, Makoto Nakakido², Nobuo Sanjo¹, Kouhei Tsumoto², Kazunori Kataoka^{3,4}, Etsuro Matsubara⁵
¹Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, ²Graduate School of Engineering, The University of Tokyo, ³Innovation Center of NanoMedicine, ⁴Policy Alternatives Research Institute, The University of Tokyo, ⁵Department of Neurology, Oita University

Background: We have developed a glucosylated nanocarrier efficiently crossing the blood-brain barrier (BBB) upon intravenous administration by introducing glycemic control (glycemic increase after fasting). The antibodies against amyloid- β oligomer (ABO) is expected to be useful for the imaging and treatment of Alzheimer's disease. **Methods:** We prepared a recombinant Fab' antibody fragment against ABO by using an *E. coli* expression system and constructed a glucosylated self-assembled supramolecular micelle conjugated with the Fab' fragments on its surface (Gluc-Fab'/m). Binding of Gluc-Fab'/m to ABO was examined by surface plasmon resonance technology. Then we intravenously injected fluorescent-labeled Gluc-Fab'/m to a glycemic-controlled BALB/c mouse and evaluated the delivery of Gluc-Fab'/m into the brain by intravital real-time confocal laser-scanning microscopy. **Results:** We obtained a monodisperse Gluc-Fab'/m with a diameter of 30-40 nm conjugated with up to three Fab' fragments. The surface plasmon resonance technology revealed the binding activity of Gluc-Fab'/m to ABO, which increased depending on the numbers of Fab' fragments. We directly observed the transition of Gluc-Fab'/m from inside the vasculature into brain across the BBB by introducing glycemic control. **Conclusion:** Our glucosylated nanocarrier delivers a Fab' antibody fragment against ABO into the brain upon intravenous administration by inducing glycemic increase after a prior fasting condition, which may serve as a powerful tool of ABO imaging and effective ABO-targeted therapy for Alzheimer's disease.

O-34-4 Excision of myotonic dystrophy CTG repeat by CRISPR/Cas9 double nicking

○Fumiaki Saito¹, Hiroki Hagiwara², Toshihiro Masaki², Miki Ikeda¹, Teruo Shimizu³, Kiichiro Matsumura¹, Masahiro Sonoo¹
¹Department of Neurology, Teikyo University, ²Department of Medical Science, Teikyo University of Science, ³Faculty of Medical Technology, Teikyo University

[Objective] Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is an autosomal dominant disorder characterized by muscular atrophy, myotonia, cardiac arrhythmia, insulin resistance, and cataract. DM1 is caused by expansion of the CTG repeat in 3' UTR of DMPK gene. In the previous annual meeting of the society, we showed that the expanded CTG repeat is excisable by CRISPR/Cas9 genome editing using Cas9 nuclease. However, to apply this innovative technology for the therapeutic purpose, we have to ultimately prevent undesired off-target mutagenesis. In this study, we examined Cas9 double nicking strategy for the repeat excision to improve targeting specificity and avoid the off-target effects. [Methods] We designed several guide RNAs for Cas9 double nicking at 5' and 3' region encompassing the CTG repeat. HEK293 cells and fibroblasts derived from DM1 patients were transfected with expression plasmids encoding Cas9 nickase and the guide RNAs. [Results] All guide RNA pairs we designed generated double strand break in the 3' UTR of DMPK gene as evidenced by T7 endonuclease assay. With co-transfection of the vectors encoding Cas9 nickase and fore guide RNA (two for 5' and two for 3' region of the repeat), a new band with smaller molecular mass was detected by PCR. Sanger sequencing revealed that the band consists of DMPK 3'UTR sequence lacking the CTG repeat. [Conclusions] We demonstrated that the CTG repeat of myotonic dystrophy is excised by CRISPR/Cas9 double nicking. With this strategy, off-target mutation is expected to be much reduced compared to the conventional Cas9 nuclease.

O-34-6 Withdrawn

O-35-1 DTI study of white matter reveals the structural and functional connectome changes in AD○Siwei Chen¹, Lewei Zhou², Hongxi Zhong¹, Yongan Sun¹, Guiying Yan²¹ Peking University First Hospital, China, ² Academy of Mathematics and Systems Science, Chinese Academy of Sciences, China

Objective: To construct the structural brain network with DTI eigenvalues and combine the structural and functional network together, which can prompt the early detection of the AD's network changes. **Methods:** We got thirteen AD patients' DTI and T1 MRI images and eight non-AD's images. Then, we use PANDA (version1.3.1) based on FSL and matlab (2012a) to preprocess these DICOM data and choose deterministic method using FACT algorithm to construct the FN brain network with AAL-90ICBM152 as the pattern. By constructing the mathematics model, we can get the stationary information distribution of 90 brain regions for AD and non-AD. We calculate the sum of nerve fibers for every person and do the permutation test which confirms that the number of nerve fibers in AD patients' FN brain network is significantly less than non-AD's. **Results:** This study shows the information distribution of the 2nd, 67th and 68th brain regions are most significantly different between AD and non-AD. Many other researches focus on fMRI of MCI, and they get similar results. It is reasonable to infer that the information flow changes in the three brain regions plays a special role in AD. Besides, the permutation test result shows us the number of nerve fibers in AD patients' FN brain network is significantly less than non-AD's. The decrease may be an important pathogenic factor in AD. **Conclusions:** The structural changes correspond to the functional network changes. Detecting the structural changes of a patient by DTI techniques can serve as a future bio-marker of early prediction for AD.

O-35-3 Toxic Abeta conformer and tau in CSF obtained from the cases of AD dementia, a preliminary study○Yasushi Tomidokoro¹, Kazuhiro Ishii¹, Kazuhiro Irie², Akira Tamaoka¹¹ University of Tsukuba- Faculty of Medicine, Dept. of Neurology, ² Graduate School of Agriculture- Kyoto University, Division of Food Science and Biotechnology

[Background] The position of the turn structure at Gly25-Ser26 or Glu22-Asp23 in A β molecules, plays an important role in the toxicity of A β . The proportion of toxic A β conformer, A β with turn structure at Glu22-Asp23, is reported to be elevated in cerebrospinal fluid (CSF) obtained from Alzheimer disease (AD) cases [Murakami et al, 2016]. **[Objective]** To test the meaning as a biomarker, the amount of toxic A β conformer in CSF was compared with the amounts of total tau and phosphorylated-tau (p-tau). **[Materials and Methods]** CSF obtained from the cases of AD dementia (n=7, ages of 50s-70s) and non-demented control neurological disorders (n=7, ages of 50s-70s) was analyzed by ELISA using toxic A β conformer-specific 24B3 (Tomidokoro et al. Proceeding Meeting, 2017). The diagnosis of AD dementia was confirmed by the amounts of A β and tau in CSF. The amounts of toxic conformer were compared with total tau and p-tau. The cases complicated with preclinical AD was excluded from the control neurological disorder cases. **[Results]** The amount of toxic conformer showed positive correlation with the amount of total tau in the control (R²=0.9), but not in AD cases (R²=0.08). The amount of toxic conformer did not show significant correlation with p-tau (R²=0.32 in AD and 0.004 in the control cases). **[Conclusions]** Our preliminary study suggested the possible correlation between A β conformer and total tau in CSF obtained from non-AD control subjects. The number of cases are supposed to be increased to see if the correlation is significant or not.

O-35-5 Reduced mitochondrial activity in the living brain of early-stage Alzheimer's disease○Tatsuhiko Terada^{1,2}, Tomokazu Obi¹, Tomoyasu Bunai², Takashi Matsudaira^{1,2}, Yasukiyo Araki¹, Akira Sugiura¹, Kinnya Yamazaki¹, Hideo Tsukada³, Yasuomi Ouchi²¹ Department of Neurology, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, ² Department of Biofunctional Imaging, Preeminent Medical Photonics Education & Research Center, Institute for Medical Photonics Research, Hamamatsu University School of Medicine, ³ Central Research Laboratory, Hamamatsu Photonics KK

Objective No in vivo study exists about the difference between anaerobic glycolysis-related glucose metabolism and mitochondrial activity in early Alzheimer's disease (AD). [¹¹C]BCPP-EF has been developed as a new PET tracer for the activity of mitochondrial complex I (MC-1). We examined the change in MC-1 activity and compared the regional uptake of [¹¹C]BCPP-EF with that of [¹⁸F]FDG in early-stage AD patients using PET to know the pathophysiological significance of the mitochondrial activity seen in AD. **Methods** Twenty one AD patients (CDR 05-1) and age-matched fifteen normal controls underwent [¹¹C]BCPP-EF and [¹⁸F]FDG PET measurements. The standard uptake value ratio (normalized by the global brain count) (SUVr) was calculated in both measures. Voxelwise and regions-of-interest analyses were used to compare regional levels of SUVr for two parameters between AD and controls. **Results** In AD, while [¹⁸F]FDG decreased in the precuneus, cingulate, temporal and frontal cortex as expected, levels of [¹¹C]BCPP-EF were significantly lower in the hippocampus, temporal, parietal, and frontal cortex. The direct comparison between [¹¹C]BCPP-EF and [¹⁸F]FDG showed significant positive correlation in multiple regions such as the parahippocampus, amygdala, frontal, temporal, parietal, occipital cortices but not in the hippocampus in the AD. **Conclusion** In contrast to [¹⁸F]FDG reduction highlighting in the precuneus, reduced mitochondrial activity in the hippocampus was worth noticing in early-stage AD. The mitochondrial hypoactivity may concur with the neurodegeneration process in AD.

O-35-2 Transient focal neurological episodes in AD cases presenting cortical superficial siderosis

○Masaki Ikeda, Hiro'o Kasahara, Yukio Fujita, Kazuaki Nagashima, Yoshio Ikeda

Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine

[Objective] Cortical superficial siderosis (cSS) in some AD cases is highly associated with cerebral amyloid angiopathy (CAA), also known to present not only dementia but Transient focal neurological episodes (TFNEs), alternatively called, Amyloid spells. We elucidate clinical prognostic relationship with cSS, TFNEs and AD biomarkers (Neuroimaging and CSF). **[Methods]** Participants were 16 AD cases presenting cSS (cSS-AD) confirmed by MRI (T2WI or SWI), compatible with lower scores of MMSE, MoCA-J and related neuropsychiatric tests. They were also performed ^{99m}Tc ECD-SPECT, ¹¹C PiB-PET, CSF markers (A β 1-42, ptau-181) and APOE genotyping. We investigated clinical records of them, including convexal subarachnoid hemorrhage (cSAH) and lobar intracerebral hemorrhage (ICH). **[Results]** The clinical informations of cSS-AD were AAO (Age at onset): 74.75 \pm 7.84 years old, MMSE: 21.75 \pm 5.26, MoCA-J: 15.85 \pm 6.62, CSF of A β 1-42: 167.60 \pm 33.84pg/ml, ptau-181: 56.92 \pm 20.74pg/ml, in which A β 1-42 was lower and ptau-181 was higher than non-dementia subjects. ¹¹C PiB-PET performed 7 cSS-AD cases showed all positive finding. APOE ϵ 4 carrier was 44.4%. 7 AD cases presenting TFNEs showed ICH (57.14%) and cSAH (42.86%), respectively highly occurred. **[Conclusions]** cSS in AD cases highly suffered from TFNEs and also high risk for lobar ICH and cSAH.

O-35-4 withdrawn**O-35-6 Accumulation of advanced glycation endproducts (AGEs) and risk of mild cognitive impairment (MCI)**○Yasumasa Ohyagi¹, Michiya Igase¹, Masayuki Ochi¹, Akira Shiraoka¹, Sayaka Matsumoto¹, Yoko Okada¹, Maya Ohara¹, Hirofumi Ochi¹, Katsuhiko Kohara², Yasuharu Tabara³¹ Department of Neurology and Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, Ehime University, ² Faculty of Collaborative Regional Innovation, Ehime University, ³ Center for Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University

【目的】近年、終末糖化産物 (Advanced glycation endproducts, AGEs) の蓄積が認知症発症に関連することが示唆されているが、軽度認知障害 (MCI) とAGEsの関連は不明である。MCIと皮膚AGEs蓄積との関連について検討する。**【方法】**当大病院の抗加齢ドック受診者226名 (男性84名、平均年齢67.9歳) を対象とした。AGEsの自家蛍光性質を利用したAGE reader (DiagnOptics, オランダ) を用いて、皮膚AGEsをSkin autofluorescence (SAF) として定量解析した。脳萎縮はMRI画像の側脳室下角面積 (temporal horn area: THA) で、動脈硬化症は脈波伝搬速度 (brachial ankle pulse wave velocity: baPWV) で評価した。MCI-Screen (Medical Care Corporation, USA) 日本語版によりMCIを診断した。**【結果】**MCIは18名 (7.9%) で、SAFは正常群と比べてMCI群で有意に高かった (2.56 \pm 0.55 vs. 2.10 \pm 0.41; p < 0.001)。また、年齢、BNP、THAおよびbaPWVがMCI群で有意に高く、eGFRは有意に低かった。さらに、各因子を3分位に分けたところ、すべての因子とMCI率に有意な相関を認めた。SAF \geq 2.27 AUをカットオフ値とした場合、年齢、BNP、baPWV、eGFR、THAなど他の交絡因子で補正後もオッズ比は6.402と有意に高かった (p = 0.009)。**【結論】**SAFはMCIの独立した決定因子であり、MCI高リスク群を抽出する上で有用なバイオマーカーと考えられた。

O-36-1 Misfolding and Accumulation of Endogenous Alpha-Synuclein in Primary Oligodendrocyte Precursor Cells○Seiji Kaji¹, Takakuni Maki¹, Hisanori Kinoshita¹, Norihito Uemura¹, Takashi Ayaki¹, Takahiro Furuta², Makoto Urushitani³, Masato Hasegawa⁴, Yuichi Ono⁵, Ted Dawson⁶, Kazuhiro Iwai⁷, Ryoosuke Takahashi¹¹ Kyoto University Graduate School of Medicine, Dept of Neurology, ² Kyoto University Graduate School of Medicine, Dept of Morphological Brain Science, ³ Shiga University of Medical Science, ⁴ Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Dept of Dementia and Higher Brain Function, ⁵ KAN Research Institute, Inc., Dept of Developmental Neurobiology, ⁶ Johns Hopkins University School of Medicine, Institute for Cell Engineering and the Dept of Neurology, ⁷ Kyoto University Graduate School of Medicine, Dept of Molecular and Cellular Physiology

[Objective] The accumulation of α -synuclein (α -syn) in oligodendrocyte (OLG) is the main pathological feature of multiple system atrophy (MSA). In the present study using primary cell culture, we investigated pathological relevance of endogenous α -syn accumulation in oligodendroglial cells and its impact on OLG function. [Methods] Using neonatal rats, we obtained oligodendrocyte precursor cell (OPC) and mature OLG culture. Cells were incubated with α -syn pre-formed fibrils (PFFs), which were generated from bacterially expressed recombinant human α -syn. The intracellular localization of α -syn and presence of multimerization were analyzed by different antibodies against α -syn of human (exogenous) and rat (endogenous) origins. Furthermore, we evaluated the neuro-supportive function of OLGs with/without α -syn aggregates by transferring the conditioned medium (CM) from OLG to primary neuron culture. [Results] Extracellular application of α -syn PFFs to OPCs induced intracellular aggregates containing both exogenous and endogenous α -syn. Insufficient autophagy-lysosomal degradation was considered as the underlying mechanism of endogenous α -syn accumulation. Through the differentiation of OPCs containing these aggregates, we reproduced the cellular pathology of MSA. The presence of α -syn-immunopositive aggregates in OLGs was associated with reduced survival of primary neurons, which was verified by CM transfer experiments. [Conclusions] Our *in vitro* study indicates a possibility that misfolding of endogenous α -syn contributes aggregate formation and OLG dysfunction.

O-36-3 TDP-43 regulates early-phase insulin secretion via Cav1.2-mediated exocytosis in islet cells○Kunihiko Araki¹, Amane Araki¹, Daiyu Honda¹, Takako Izumoto², Kyota Aoyagi³, Atsushi Hashizume¹, Yasuhiro Hijikata¹, Shinichiro Yamada¹, Yohei Iguchi¹, Kazuhiro Ikumi¹, Tetsuyuki Hirayama¹, Kaoru Kawai¹, Shinsuke Ishigaki¹, Shin Tsunekawa², Hiroshi Arima², Shin-ichi Muramatsu¹, Mica Imaizumi¹, Gen Sobue², Masahisa Katsuno¹
¹ Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ² Department of Endocrinology and Diabetes, Nagoya University Graduate School of Medicine, ³ Department of Biochemistry, Kyorin University School of Medicine, ⁴ Division of Neurology, Jichi Medical University, ⁵ Brain and Mind Research Center, Nagoya University Graduate School of Medicine

[Objective] TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) is an RNA-binding protein, the nuclear depletion of which is the histopathological hallmark of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), a fatal neurodegenerative disorder affecting both upper and lower motor neurons. Besides motor symptoms, ALS patients often develop non-neuronal signs including glucose intolerance, but underlying pathomechanism is still controversial: impaired insulin secretion and/or insulin resistance. [Methods] We performed oral glucose tolerance test in 25 patients with ALS, and histopathological analysis on autopsied islet specimens with ALS. Next, we investigated the insulin secretory machinery in TDP-43 knocked down cultured beta cells (MIN6) and beta cell-specific TDP-43 knock-out mice. [Results] ALS subjects had reduced early-phase insulin secretion. Nuclear localization of TDP-43 is lost in the autopsied islets of ALS. Loss of TDP-43 inhibits exocytosis by suppressing transcription of Cav1.2 calcium channel and thereby reduces early-phase insulin secretion in both MIN6 and beta cell-specific TDP-43 knock-out mice. Overexpression of Cav1.2 restores the early-phase insulin secretion in the TDP-43 knocked down MIN6 cells. [Conclusion] Our findings suggest that TDP-43 regulates cellular exocytosis mediated by L-type calcium channels and thus plays an important role in the early-phase of insulin secretion by the pancreatic islets. Nuclear loss of TDP-43 is thus implicated in not only selective loss of motor neurons, but glucose intolerance due to impaired insulin secretion at an early stage of ALS.

O-36-5 ALS8 protein, VAP, maintains nuclear protein homeostasis via ER-nuclear interaction○Hiroshi Tsuda^{1,2}, Hideki Mochizuki²¹ Montreal Neurological Institute, McGill University, ² Department of Neurology, Graduate school of Osaka University

Background: Most cellular organelles are able to sense levels of misfolded proteins and protect cells against toxicity resulting from the misfolded proteins. It is, however, currently unclear how cells safeguard nucleus against misfolded proteins. Importantly, defects in nuclear protein homeostasis has been shown to be a major pathology of ALS. **Methods:** To characterize how nucleus maintains protein homeostasis, we studied VAP protein, in which mutations cause a familial form of ALS, ALS8. We established Drosophila modelling ALS8. We have also created Vap null mutants in flies to study how VAP is required for nuclear protein homeostasis. **Results:** VAP is localized at ER and tether the ER and other organelles including nucleus. Loss of VAP causes the accumulation of ubiquitinated proteins in the nucleus, suggesting that VAP is required for protein homeostasis in the nucleus. Significantly, the accumulation of ubiquitinated proteins in vap-null mutant cells is organized in particles derived from nuclear membrane. TEM analysis showed that particles bud off from the nucleus into the cytoplasm in vap-null mutants. Hence, our data show that VAP is required to maintain the proper integrity of the NM and that VAP regulates protein homeostasis in the nucleus. **Conclusions:** We showed how organelle interaction is essential for nuclear homeostasis. Our line of research will enable us to uncover a novel aspect in homeostasis and allow for a more understanding of ALS and various age-related diseases.

O-36-2 Parkin has alternative dual functions, E3 ligase and redox molecule, and a unique recycling system○Tohru Kitada, Rie Hikita, Hideo Hirose
Ottawa-Kagaku

[Objective] The current prevailing knowledge is that Parkin's primary function as E3 ligase Parkin is to ubiquitinate damaged mitochondria and removes them, although this has not been pathologically confirmed. Other evidence has confirmed that Parkin protects against oxidative stress, especially in mitochondria. In response, our objectives in this study were to test whether Parkin reacts with and reduces H_2O_2 , a primary oxidant in mitochondria, and to clarify the relationship between the hypotheses. [Methods] We prepared purified Parkin protein for H_2O_2 and peroxidase activity assays with Amplex Red reagent (Molecular Probes) and fluorescence spectroscopy. We also used purified Parkin for *in vitro* parkin autoubiquitination and Fas-associated factor 1 (FAF1) polyubiquitination assays. Furthermore, we over-expressed flag-Parkin and then performed H_2O_2 or dithiothreitol (DTT) incubations directly on HEK293 cells. [Results] We treated H_2O_2 directly with purified Parkin protein, which cleared H_2O_2 in a dose-dependent manner. In the two polyubiquitination assays, H_2O_2 facilitated the generation of Parkin's dimerization and polyubiquitin chain formation; H_2O_2 also reduces E3 ligase activity, which reduces FAF1 polyubiquitination. However, DTT decomposes Parkin autoubiquitination and Parkin dimer to the monomer level, which reactivates E3 ligase activity and facilitates FAF1 ubiquitination to a far greater extent. [Conclusions] Parkin protein has alternative and reversible functions as E3 ligase and redox molecule that reduces oxidative stress, and has a unique recycling system.

O-36-4 Autophagy regulates synuclein homeostasis and contributes Lewy Body formation○Shigeto Sato¹, Sachiko Noda¹, Takahiro Fukuda², Toshiki Uchiyama³, Nobutaka Hattori¹¹ Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine, ² Division of Neuropathology, Department of Neuropathology, The Jikei University, ³ Laboratory of Structural Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

[Objective] Parkinson's disease, the most common neurodegenerative disorder, is characterized by the loss of nigrostriatal dopamine neurons and formation of intracellular Lewy bodies (LB), which consist primarily of synuclein. Inactivation of constitutive autophagy results in the formation of cytoplasmic inclusions in neurons. But the relationship between impaired autophagy and LB as well as the *in vivo* process of formation remains unknown. Here, we characterize dopamine (DA) neuron-specific autophagy-deficient mice and provide *in vivo* evidence for LB formation. [Method] In order to understand the effects of autophagy impairment on DA neurons, we characterized conditional knock-out mice harboring a tyrosine hydroxylase neuron-specific deletion of Atg7 and observed their age-related pathological and motor phenotypes. [Result] Synuclein deposition is preceded by p62 and resulted in the formation of inclusions containing synuclein and p62. The number and size of these inclusions were gradually increased in neurites rather than soma with aging. These inclusions may facilitate peripheral failures including mitochondrial transport. As a result, DA neuron loss and motor dysfunction were observed over 100-week-old mice. [Conclusion] Autophagy regulates homeostasis of both p62 and synuclein. These different levels of regulation may provide insight into the mechanism underlying LB formation. This model is useful for elucidating endogenous synuclein progression and evaluating pathology *in vivo*.

O-36-6 Tau-related dysfunction of BRCA1 lead to reduced neuronal plasticity in Alzheimer's disease○Tatsuo Mano¹, Takashi Nonaka², Airi Tarutani², Tadafumi Hashimoto³, Masato Hasegawa², Takeshi Iwatsubo³, Atsushi Iwata¹, Tatsushi Toda¹¹ Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, ² Department of Dementia and Higher Brain Function, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, ³ Department of Neuropathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

[Objective] Through neuron-specific methylome analysis, we previously demonstrated that BRCA1, one of the major DNA repair proteins, is malfunctioning in Alzheimer's disease (AD). We aimed to elucidate how BRCA1 impairment leads to neuronal dysfunction in AD. [Methods] The effect of amyloid β ($A\beta$) on DNA damage and BRCA1 expression was analyzed using N2a cells. DNA damage was quantified by comet assay. In seed-dependent tau aggregation model, human tau cDNA and recombinant tau fibril were introduced in SH-SY5Y cells. To analyze BRCA1 function *in vivo*, lentiviral BRCA1 shRNA was injected into the dentate gyrus of APP/PS1 mice. [Results] $A\beta$ treatment in N2a cells increased BRCA1 expression in a concentration-dependent manner, and BRCA1 knock-down (KD) induced DNA damage and reduced neurite-like processes. BRCA1 shifted to insoluble fraction and co-localized with cytoplasmic tau in tau aggregation model, suggesting BRCA1 is supposed to fix $A\beta$ -induced DNA damage, and its tau-related dysfunction resulted in DNA damage leading to reduced neuronal plasticity. To confirm these phenomena *in vivo*, we analyzed APP/PS1 and 3xTg-AD mice. BRCA1 stayed in soluble fraction in APP/PS1 mice, and its KD resulted in DNA damage and reduced synapse density. In 3xTg-AD mice, BRCA1 became insoluble and mislocalized to the cytoplasm, resulted in increased DNA damage in an age-dependent manner, suggesting association of tau-aggregation and BRCA1 dysfunction. [Conclusions] Our data demonstrated tau-related BRCA1 dysfunction induced DNA damage accumulation leading to reduced neuronal plasticity in AD.

O-37-1 Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in Japanese population

○Masaki Niino¹, Toshiyuki Fukazawa², Jun-ichi Kira³, Tatsusada Okuno⁴, Masahiro Mori⁵, Nobuo Sanjo⁶, Takashi Ohashi⁷, Hikoaki Fukaura⁸, Juichi Fujimori⁹, Yuko Shimizu¹⁰, Nobuhiro Mifune¹¹, Yusei Miyazaki¹, Eri Takahashi¹, Seiji Kikuchi¹, Dawn Langdon¹², Ralph Benedict¹³, Makoto Matsui¹⁴
¹Department of Clinical Research, Hokkaido Medical Center, ²Sapporo Neurology Hospital, ³Department of Neurology, Kyushu University, ⁴Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, ⁵Department of Neurology, Chiba University, ⁶Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, ⁷Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, ⁸Department of Neurology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, ⁹Department of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, ¹⁰Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, ¹¹School of Management, Kochi University of Technology, ¹²Department of Psychology, Royal Holloway University of London, ¹³Department of Neurology, University at Buffalo, ¹⁴Department of Neurology, Kanazawa Medical University

Background: Prevalence of cognitive decline in multiple sclerosis (MS) has been historically underestimated due to difficulty in detecting cognitive impairment. BICAMS is a simple, practical and potentially universal battery for cognitive impairment in patients with MS. **Objectives:** To validate the Japanese version of BICAMS in MS patients and healthy controls. **Methods:** Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT2) and Brief Visuospatial Memory Test - Revised (BVMTR) were performed in 162 MS patients and 126 healthy controls (HC). To test its reliability, BICAMS was re-administered in a subset of 28 MS patients and 30 HC. **Results:** The mean (\pm SD) raw scores in the MS and HC groups were as follows: SDMT: MS 47.8 \pm 13.8, HC 61.0 \pm 9.5; CVLT2: MS 48.6 \pm 12.6, HC 55.7 \pm 10.5; BVMTR: MS 23.4 \pm 8.2, HC 28.3 \pm 5.4, respectively, and significant differences were found between the two groups on all tests ($p < 0.0001$). Cohen's d values were 1.08, 0.60, and 0.67 in SDMT, CVLT2, and BVMTR, respectively. A significant negative correlation between age at examination and each BICAMS component was found in both MS patients and controls. In MS patients, relatively strong negative correlations were found between EDSS and scores of all 3 tests of BICAMS. The test-retest reliability coefficients for each test were as follows: SDMT: $r = 0.93$; CVLT2: $r = 0.82$; and BVMTR: $r = 0.77$ ($p < 0.0001$). **Conclusion:** BICAMS is a useful battery to screen cognitive impairment in MS patients, and the study provides validation of the Japanese version of BICAMS.

O-37-3 Oligodendroglia-specific connexin47 deletion produces a relapse-remitting multiple sclerosis model

○Ryo Yamasaki, Yanan Zhao, Hiroo Yamaguchi, Jun-ichi Kira
 Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Background: Multiple sclerosis (MS) is characterized by a relapse-remitting course and impaired remyelination. Connexins (Cxs) form a gap junction channel, through which second messengers and energy sources are exchanged. Astroglia express Cx30 and 43 while oligodendroglia express Cx32 and 47. We and others reported early and persistent decrease of Cx47 in the acute and chronic MS lesions. However the roles of Cx47 in MS remain unknown. **Objective:** To elucidate roles of oligodendroglial Cx47 in pathophysiology of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), an animal model of MS. **Methods:** We generated Plp-CreERT; Cx47 fl/fl mice and administered tamoxifen after myelin development to allow tamoxifen-inducible oligodendroglia-specific Cx47 knockout (Cx47 iCKO). Mice were immunization with myelin oligodendroglia glycoprotein peptide35-55 14 days after tamoxifen treatment. Control fl/fl mice were also treated by tamoxifen. **Results:** Acute EAE was aggravated with greater peak clinical scores in Cx47 iCKO mice than control mice. Moreover, Cx47 iCKO mice significantly more frequently showed a relapsing-remitting course in the chronic phase that control mice. Histologically, inflammatory cell infiltrates were markedly increased, resulting in more severe demyelination in the acute phase. In chronic phase, myelin density was still decreased in Cx47 iCKO mice whereas it was increased in control mice. **Conclusion:** Oligodendroglial Cx47 iCKO produced a relapse-remitting MS model with remyelination failure, suggesting critical roles of Cx47 in neuroinflammation and remyelination.

O-37-5 Gut microbiota and their metabolites affect cuprizone-induced demyelination

○Daisuke Noto¹, Yasunobu Hoshino^{1,2}, Tong Chen¹, Miho Mizuno¹, Sachiko Miyake¹
¹Department of Immunology, Juntendo University School of Medicine, ²Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

Background: Recently, many studies have suggested the association of gut microbiota and diseases of the central nervous system (CNS) including multiple sclerosis (MS). Demyelination and impaired remyelination are the critical factor of MS pathogenesis. But the relation between gut microbiota and demyelination or oligodendrocyte have not been fully elucidated. **Methods:** We administered a mixture of non-absorbing antibiotics orally to mice with cuprizone-induced demyelination. To investigate the relationship between demyelination and metabolites of gut microbiota, we assessed the effect of oral administration of short-chain fatty acids (SCFAs); acetate, propionate or butyrate, on cuprizone-induced demyelination. After 3 weeks of antibiotics or SCFAs administration, we evaluated the demyelination and accumulation of microglia using immunohistochemistry. **Results:** Oral administration of antibiotics significantly enhanced cuprizone-induced demyelination in corpus callosum after 3 weeks of administration. Immunohistochemical analysis revealed that administration of antibiotics significantly increased the number of Iba-1 positive microglia in corpus callosum. Oral administration of butyrate significantly ameliorated demyelination. And butyrate-treated mice showed reduced number of microglia in corpus callosum. **Conclusion:** Gut microbiota and their metabolites such as SCFAs affect cuprizone-induced demyelination in CNS. Further studies are needed to elucidate the association of gut microbiota and glial cells including oligodendrocyte and microglia.

O-37-2 Optimal management of neuromyelitis optica spectrum disorders by oral prednisolone monotherapy

○Yoshiki Takai¹, Ichiro Nakashima^{1,2}, Toshiyuki Takahashi^{1,3}, Tatsuro Misu^{1,4}, Hiroshi Kuroda¹, Syuhei Nishiyama¹, Ryo Ogawa¹, Kimihiko Kanoko¹, Kazuo Fujiwara^{1,5}, Masashi Aoki¹
¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, ³Department of Neurology, National Yonezawa Hospital, ⁴Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Medicine, ⁵Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University

Objective: To evaluate the efficacy and optimal dosing of low-dose prednisolone (PSL) monotherapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). **Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of 89 aquaporin-4 antibody-positive NMOSD patients followed at our department from January 2000 to December 2016. **Results:** All cases were Japanese. The age of the 89 patients was 44.8 \pm 14.5 years and the disease duration was 11.5 \pm 9.3 years. Treatment was PSL monotherapy in 66% of cases (mean dose: 7.8 \pm 3.7 mg/day). Under the PSL treatment, annualized relapse rate (ARR) was significantly decreased and disability was stabilized (PSL monotherapy vs no-medication; ARR: 0.21 vs 0.98, $P < 0.01$, EDSS change: 0.02 vs 0.89, $P < 0.01$). Using Kaplan-Meier curves, we estimated the relapse-free rate at 10 years would be 46.5% in PSL monotherapy and 7.1% in no-medication, respectively ($P < 0.01$). Early tapering (10 mg or less within 1 year, and/or 5 mg or less within 2 years) was associated with frequent relapses compared to gradual tapering (36.7% with early tapering vs 17.7% with gradual tapering, odds ratio 2.69, $P = 0.02$). However, the relapse was suppressed when PSL was reduced to 5 mg or less after 2 years of acute treatment (53.8% in 5mg or less within 2 years vs 13.6% in 5mg or less after 2 years, odds ratio 7.39, $P = 0.02$). **Conclusions:** PSL monotherapy was useful to reduce relapse frequency and stabilize disability in aquaporin-4 antibody-positive NMOSD, and sufficient relapse prevention was achieved in over 80% of cases by carefully and gradually reducing the PSL dose.

O-37-4 A longitudinal study of cognitive function in the CNS autoimmune disorders

○Takahiro Wakasugi, Etsuji Saji, Fumihiro Yanagimura, Osamu Onodera, Izumi Kawachi
 Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

[Objective] Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune demyelinating disease of the central nervous system. The aim of this study was to identify progression of cognitive impairment (CI) in a Japanese cohort of MS, and we thus assessed a longitudinal change of cognition in patients with MS during long-term courses. **[Methods]** We performed a prospective longitudinal study for 16 patients with MS. All patients were investigated for clinical features and were performed using the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N) at baseline and at least 3 year-follow-up. **[Results]** The mean follow-up periods for assessments was 5.6 years. Among 16 patients with MS (male/female = 6/10; relapsing form, 13; progressive form, 3), the mean ages were 27.1 (SD 8.8) years and 39.3 years (SD 8.5), at onset of the disease and at enrollment of this study, respectively. The mean disease duration was 12.1 (SD 10.3) years. Sixty-nine percent patients had the disease-modifying drugs (interferon β , 63%; fingolimod, 6%). During at least 3 year-follow-up, the mean annual relapse rate was 0.2 (SD 0.2), the mean annual change of EDSS change was 0.1 (SD 0.3), and the BRB-N index had significantly deteriorated ($p = 0.0085$). Among the items of the BRB-N, spatial recall test (SPART) and delayed SPART had significantly deteriorated ($p = 0.0081$ and $p = 0.0023$, respectively). **[Conclusion]** BRB-N is a useful assessment in evaluating cognitive function of MS during long-term courses. These data suggest that progression of CI was present in patients with MS during at least 3 year-follow-up.

O-37-6 Blood-brain barrier-activation induced by immunoglobulin G in neuromyelitis optica spectrum disorder

○Fumitaka Shimizu, Yuka Hamamoto, Yukio Takeshita, Yasuteru Sano, Toshihiko Maeda, Susumu Fujikawa, Shinya Honda, Takashi Kanda
 Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan

Background: We previously reported the association between blood-brain barrier (BBB) dysfunction and glucose-regulated protein 78 (GRP 78) autoantibody in neuromyelitis optica (NMO). **Objective:** The purpose of this study is to clarify whether BBB-endothelial cell activation induced by immunoglobulin G (IgG) is associated with clinical phenotype, disease activity and marker of BBB disruption. **Methods:** We purified serum IgG from 18 sera with NMO spectrum disorder (NMOSD) patients, who were positive for anti-AQP4 antibodies (12 longitudinally extensive transverse myelitis [LETM] and 6 optic neuritis [ON]) and 9 healthy controls. IgG was exposed to the human brain microvascular endothelial cells (TY10) and the amount of nuclear NF- κ B p65 positive cells was analyzed using high-content imaging system as a marker of endothelial cell activation. **Results:** IgG in LETM group significantly induced nuclear translocation of NF- κ B p65, compared to those from ON group and healthy control group. Significant correlation was observed between the amounts of NF- κ B nuclear positive cells and clinical marker of BBB disruption, including Gd-enhancement in spinal MRI and the cerebrospinal fluid/serum albumin ratio. This effect was significantly reduced at the remission phase in the individual NMOSD patients. **Conclusion:** Endothelial cell activation was associated with LETM phenotype, clinical markers of BBB disruption and disease activity. These observation may explain the phenotypical differences between NMOSD subtypes, LETM and isolated ON.

O-38-1 ロボットスーツHAL®介入後の歩行分析で脊髄小脳変性症の運動学習機能を評価する

○武井 麻子、坂野 康介、中城 雄一、濱田 晋輔、相馬 広幸、野中 道夫、本間 早苗、濱田 啓子、森若 文雄
北祐会神経内科病院

【目的】脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration: SCD) 患者のリハビリテーションは原疾患による学習機能障害のため効果が得にくい。ロボットスーツHAL® (HAL) には適切な運動の反復により神経可塑性を促進する運動学習効果がある。SCD患者に対し、HAL介入前後の三軸型加速度計見守りゲイト君 (三軸歩行分析器) による歩行分析を行い、残存する運動学習機能を評価した。【方法】対象は自立歩行可能なSCD5症例 (66.4±12.8歳; 男2女3例; LCCA 2、SCA6、MJD2)。HALによるトレーニングを9回実施。介入前後及び2週間後に失調性歩行をScale for the assessment and rating of ataxia (SARA) で評価し、失調性歩行の特徴である歩行の動揺とばらつきについて三軸歩行分析器により左右振幅と変動係数 (CV) (%)、上下振幅 (cm) とCV (%), ステップ時間のCV (%) を測定した。【結果】HAL介入前に比して、すべての測定値はHAL介入直後および終了2週間後減少した (SARA-G; 3.80 ± 0.40 vs. 2.60 ± 0.80, 2.60 ± 0.80, 左右振幅; 5.30 ± 2.42 vs. 4.39 ± 1.92, 4.94 ± 1.89, CV; 18 vs. 17, 15, 上下振幅; 3.05 ± 0.58 vs. 2.81±1.90, 2.85 ± 2.11, CV; 34 vs. 20, 22, ステップ時間; CV右/左, 17/11 vs. 7/5, 11/11)。【結論】HAL使用直後および終了2週間後のSARA-G等測定値の減少から、SCDでは運動学習機能は低下するも残存している事が示唆された。これまで困難であった小脳障害による学習機能の定量的評価がHAL介入前後の歩行分析により可能になると考えられた。またSCDのリハビリテーションにおけるHALの有効性が示唆されたが、今後HAL未介入時とのRCTが必要である。

O-38-3 脳卒中急性期Hybrid Assistive Limb治療の施行頻度と有効性についての検討

○山口 啓二¹、中井 良幸¹、岡田 弘明¹、金井 雅裕¹、深見 祐樹²、中島 孝²
¹一宮西病院神経内科、²名古屋大学医学部付属病院神経内科、
³国立病院機構新潟病院神経内科

【目的】Hybrid Assistive Limb (HAL) はNCY-3001試験により神経筋8疾患の歩行障害の改善に有効であることが示され、脳卒中回復期に対する有効性の検証が進められているが、急性期での検討は十分でない。今回、脳卒中急性期におけるHAL治療の頻度と有効性との関連を検討する目的で前向き研究を行った。【方法】対象は急性期脳卒中中で当院に入院した患者のうち以下の選択基準を満たすものとした。参入基準: 20~89歳、発症8~14日、急性期脳出血・脳梗塞、Functional Ambulation Category (FAC) 0~2。除外基準: HAL装着困難・装着歩行困難、JCS≥2、MMSE<23、重篤な心肺機能障害、点滴治療・酸素投与中、同意得られず。対象を交互にH群 (HAL治療週5回、計20回) とL群 (同週3回、計12回) とに割り付けた。HAL治療はHAL医療用下肢タイプ (HAL-ML05) を用いて40分の歩行訓練を行い、通常理学療法はHAL実施日20分、非実施日60分、連日4週間行った。有効性はFugl-Meyer Assessment F下肢機能 (FMA-LE)、6m歩行速度、FAC、Functional Independence Measure (FIM) を介入前後で評価し (ウィルコクソン符号付順位検定)、変化の群間比較 (マン・ホイットニ検定) を行った (有意水準: $p<0.05$)。【結果】H群9例、L群8例で、年齢 (70.66才)、身長 (160.156cm)、体重 (62.66kg) に有意差はなかった (平均値)。各評価項目はFMA-LE (20→26, 19→24)、6m歩行速度 (0.48→0.96, 0.46→1.13m/s)、FAC (1.0→2.9, 0.8→3.0)、FIM (83→106, 77→103) といずれも有意な改善を認めたが (H群: 前→後、L群: 前→後 (平均値))、両群間で改善の程度に有意差はなかった (p 値は各々、0.38, 0.29, 0.58, 0.74)。【結論】脳卒中急性期のHAL治療は、頻度が週3回と5回とでは有効性に明らかな差が生じない可能性が示唆された。

O-38-5 脳波位相同期による脳卒中後の失語症評価

○河野 倅司^{1,4}、服部 憲明^{1,2,3,4}、畠中めぐみ¹、宇野 裕¹、矢倉 一¹、藤本 宏明¹、吉岡 知美¹、長廻 倫子¹、乙宗 宏範^{1,2}、北城 圭一¹、宮井 一郎¹
¹森之宮病院 神経リハビリテーション研究部、
²大阪大学 大学院医学研究科 神経内科学、
³大阪大学 国際医工情報センター 臨床医工学寄附研究部門、
⁴理化学研究所 脳科学総合研究センター BSI-トヨタ連携センター・脳リズム情報処理連携ユニット

【目的】脳波は非侵襲的、簡便に脳活動を評価できるが脳卒中後の神経ネットワーク解析に関する報告は限られている。我々は脳波位相同期指数 (Phase Synchrony Index: PSI) に着目し、半球間および半球内PSIが亜急性期脳卒中患者の上肢運動機能、空間認知機能、ADLの各スコアと選択的に相関することを報告してきた。本研究の目的は脳卒中後の失語症評価におけるPSIの有効性の検証である。【方法】回復期リハビリテーション目的で入院した初発左半球脳梗塞患者のうち、書面で同意を得られた者を対象とした。患者群は入院時に何らかの失語症状を呈した24名 (平均年齢67.4±14.0歳、女性16名、全員右利き) であり24名の健常者を対照群とした。失語症の評価はStandard Language Test of Aphasia (SLTA) から呼称スコア (Naming score: NS; 20点満点) を用いた。閉眼時脳波 (19ch) からPSIを算出し、3組の関心領域 (PSI: 1) Broca野周辺と反対側の相同部位間の半球間PSI (F7F8-PSI)、2) 左半球内前頭葉・側頭葉間PSI (F7T5-PSI)、3) 右半球内前頭葉・側頭葉間PSI (F8T6-PSI) について検討を行った。まずPSI値を健常者と比較し、ついでNSとの相関を検討した。 (unpaired t-testおよびSpearmanの ρ)。【結果】半球間 (F7F8) PSIは β 帯で対照群より低値であり、NSと正の相関を示した ($p = 0.58, p = 0.015$)。一方、左半球内 (F7T5) PSIは β 帯、右半球内 (F8T6) PSIは δ 帯で対照群より高値であり、NSと負の相関を示した ($p = -0.68, p = 0.001, p = -0.53, p = 0.035$)。【結論】半球間、半球内の各PSIは呼称スコアと有意な相関を示し、その周波数帯は関心領域ごとに異なっていた。PSIは失語症に関する神経ネットワークの可塑的变化を反映するbiomarkerとしても有用であると考えられた。

O-38-2 神経筋疾患におけるHAL®医療用下肢タイプを用いた歩行訓練の有用性について

○橋本 里奈、榊原 聡子、見城 昌邦、横川 ゆき、片山 泰司、齋藤由扶子、養場 郁子、大綱 晃
国立病院機構東名古屋病院 神経内科

【目的】神経筋疾患に対するHAL®医療用下肢タイプを用いた歩行訓練について、当院での使用実態を明らかにし、有用性および安全性について検討する。【対象と方法】2017年2月から2017年11月までの間に、当院にてHAL®医療用下肢タイプ (以下HAL) を用いた歩行訓練を行った患者を対象とし、HALの効果、副反応および臨床経過について後方視的に検討した。【結果】上記期間中にHALを用いた歩行訓練を行ったものは11症例であった (男性9例、女性2例、平均年齢58.7 ± 14.9歳)。疾患内訳は、神経筋疾患7例 (筋萎縮性側索硬化症3例、シャルコー・マリー・トゥース病2例、脊髄性筋萎縮症1例、球脊髄性筋萎縮症1例)、筋疾患4例 (筋強直性ジストロフィー2例、封入体筋炎2例) であった。HALでの歩行訓練開始前、2分間歩行距離は84.3 ± 52.3mであったのが訓練終了後は96.2 ± 68.0mと歩行距離の改善を認めた ($p = 0.0117$)。10m歩行速度は97.0 ± 57.4m/秒から120.8 ± 67.0m/秒へと改善した ($p = 0.0313$)。Visual analogue scaleを用いた歩行満足度の評価では、開始前に2.69であったのが終了後は5.1と向上していた ($p = 0.039$)。その一方で、等尺性膝伸筋筋力体重比は右0.21 ± 0.19、左0.20 ± 0.19であったのが、終了後は右0.18 ± 0.19、左0.18 ± 0.19とHAL訓練前後での有意差を認めなかった ($p = 0.37, 0.56$)。Functional Independence Measure (FIM), modified Rankin scale (mRs) についても、訓練前後での有意差を認めなかった。有害事象として皮膚損傷や筋肉痛などを認めたが、重篤なものは認めず、全員が予定されたHAL訓練回数を完遂した。【結論】HALによる歩行訓練は神経筋疾患による歩行障害の改善に有効であることが示唆された。

O-38-4 rTMSによる脳卒中後上肢麻痺改善効果と脳の各運動関連領域の活動性変化の検討

○片井 聡¹、松嶋 聡¹、木下 朋実¹、鈴木 彩子¹、宮坂 洋¹、辻 勉²、大澤 道彦²、後藤 暁子³
¹鹿教湯三才山リハビリテーションセンター 鹿教湯病院 神経内科、
²鹿教湯三才山リハビリテーションセンター 鹿教湯病院 脳神経外科、
³鹿教湯三才山リハビリテーションセンター 鹿教湯病院 リハビリテーション科

【目的】われわれは一昨年度の本学会において、「低頻度rTMS+集中的作業療法」の治療前後で脳の運動領域 (Brodmann4野+6野) の活動性が変化することを報告した。今回は、運動領域を一次運動野・運動前野・補足運動野・小脳に分け、各領域の活動性変化を詳細に検討した。【方法】対象は慢性期脳卒中後上肢麻痺患者38例。方法は、非病変側大脳半球一次運動野の手領域に1Hzの低頻度rTMSを20分間照射し、続いて集中的作業療法を1時間行った。これを1セッションとし、2週間の入院期間中に合計18セッションを行った。入院時と退院時に上肢機能検査とfMRIを施行。fMRIは、運動課題として、麻痺側手指の開閉運動を行った。関心領域を両側の一次運動野・運動前野・補足運動野・小脳に設定し、脳活動の偏り (左右差) の指標であるLaterality Index (LI) を算出した。LIは-1~1の値をとり、数が大きいほど病変側の脳活動の割合が非病変側に比して大きいことを示す。【結果】上肢機能検査成績は治療後に有意な改善が認められた ($P<0.05$)。各領域の治療前後におけるLIの変化は、一次運動野: 0.66→0.81 ($P<0.05$)、運動前野: 0.57→0.72 ($P<0.05$)、補足運動野: 0.20→0.23 (NS)、小脳: -0.11→-0.12 (NS) であり、LIは一次運動野・運動前野で有意な上昇が認められた。また、一次運動野ではLIの変化と上肢機能検査のWolf Motor Function Test成績の変化との間に有意な相関が認められた ($r = -0.44, P<0.05$)。【結論】rTMS+集中的作業療法による脳卒中後上肢麻痺改善効果は、一次運動野・運動前野・補足運動野・小脳のうち、一次運動野・運動前野の活動性変化 (非病変側から病変側への活動のシフト) と密接に関連していることが示唆された。

O-38-6 Cerebellar structural neuroplasticity underlying recovery after stroke

○花川 隆¹、堀田富士子²、新藤恵一郎²、牛場 直子²、廣澤 全紀²、山崎 稜²、佐藤 義尚²、高城 翔太²、水野 勝広³、里宇 明元³
¹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先進脳画像研究部、
²東京都リハビリテーション病院、
³慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室

Purpose: To understand the neuroplastic mechanisms underlying stroke recovery, we analyzed structural magnetic resonance imaging (MRI) in patients with subacute stroke in both cross-sectional and longitudinal manners. Methods: We recruited 61 patients with stroke at a sub-acute stage, and obtained 3D T1-weighted structural MRI at a 3-T MRI and Fugl-Meyer assessment (FMA) scale. The first assessment at admission was available from 54 patients, the second assessment (8 weeks later) from 42 patients, and the third assessment at discharge from 23 patients. We delineated lesion masks, which served cost-function masking for spatial normalization and data for voxel-based lesion symptom mapping (VSLM). We processed gray matter volume (GM) using DARTEL-based voxel-based morphometry (VBM). The right-side lesions were flipped to the left side. We searched regional GM correlated with FMA for the cross-sectional analysis, and those with plastic changes in the longitudinal analysis. Results: The mean total FMA was 163, 175, and 183 for the first, second and third assessments, respectively. In VSLM, the level of impairment was correlated with lesions in the ipsilesional subcortical white matter. The cross-sectional VBM revealed that GM volume in the ipsilesional cerebellum was correlated with a higher level of residual ability. Consistently, the longitudinal VBM analysis showed increased GM in the cerebellum, pons and premotor cortex in the ipsilesional side. Conclusion: The present study suggests that the neuroplasticity of the cerebellum may contribute to recovery after stroke.

O-39-1 PLA2G6 関連神経変性症の α シヌクレイノパチーにおけるtyrosine hydroxylaseの関与○隅 寿恵^{1,2}、三木 康生³、陸 雄一^{4,5,6}、加藤 信介⁷、若林 孝一³、吉田 眞理⁸、望月 秀樹²¹ 市立東大阪医療センター臨床検査科、² 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学、³ 弘前大学医学研究科脳神経病理学講座、⁴ 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科、⁵ 愛知医科大学加齢医学研究所、⁶ サルベトリエール病院神経病理、⁷ 鳥取大学医学部医学科脳病態医学分野

【目的】膜リン脂質の代謝障害と脂質蓄積が病態と考えられるPLA2G6関連神経変性症 (PLAN) 脳ではレヴィ小体が多数形成され、疾患モデルマウスの変性膜にはリン酸化 α シヌクレイン (pASyn) が蓄積する。カテコラミン合成系の律速酵素であるチロシンヒドロキシラーゼ (TH) は膜リン脂質に結合することが以前より知られる。PLANにおける α シヌクレイノパチーの病態を明らかにするためにTHと α シヌクレイノパチーの関係を病理学的に明らかにする。【方法】PLAN患者 (n=2 age 20, 48 罹病年数17, 23) と孤発性パーキンソン病患者 (sPD, n=7, age 77 \pm 6 罹病年数14 \pm 8) の黒質について比較した。pASynとTHに対する抗体を用いて、免疫組織化学的に二重染色を施行した。細胞体にpASyn陽性封入体を有する神経細胞数と総神経細胞における割合を算出した。pASyn陽性封入体の外縁が半周以上TH陽性である場合をTH陽性、陰性あるいは外縁のTH発現が半周以下の場合をTH陰性と定義し評価した。【結果】PLANの2症例では、それぞれ黒質神経細胞の44% (41個)、11% (18個) にpASyn陽性封入体を認めた。pASyn陽性封入体のTH陽性率はそれぞれ90%、83%と高率であった。THの発現は、pASyn陽性封入体のhalo部分に観察され、TH陽性顆粒が集簇するパターンや封入体表面が膜状にTH強陽性となるパターンがみられた。sPD群では、黒質神経細胞の5.7 \pm 3.4% (4 \pm 3個) にpASyn陽性封入体を認めた。pASyn陽性封入体のTH陽性率はsPD群全体で27%であった。封入体におけるTH発現パターンはPLANと同様であったが、封入体表面が膜状にTH強陽性を呈するのは稀であった。【結論】PLAN患者2症例の黒質神経細胞におけるpASyn陽性封入体にTHが高親和性を有する可能性が示唆された。PLANの黒質ではsPDよりもpASyn陽性封入体が高頻度に形成され、ドバミン合成能が高まっている可能性が示唆された。

O-39-3 ドミノ肝移植レシピエントにおける医原性アミロイドーシスの臨床病理的検討 (第2報)○吉長 恒明¹、矢崎 正英^{2,3}、亀谷富由樹⁴、関島 良樹^{1,3}¹ 信州大学病院 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、² 信州大学保健学科、³ 信州大学バイオメディカル研究所、⁴ 東京都医学総合研究所

【目的】肝移植時に摘出された家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者肝をグラフトとして使用するドミノ肝移植では、ドミノ・レシピエントに発症するde novo amyloidosis が最大の問題である。本症の自然経過や詳細な病態についてはまだまだ報告が少ない。【対象】当院でアミロイドーシス定期評価を行っている12名のドミノ・レシピエント (男性6名、女性6名。肝移植時平均年齢 53.7 \pm 9.8歳) について、アミロイドーシス発症状況、組織アミロイド沈着動態について検討した【結果】12名のドミノ・レシピエントのうち3名で、FAP臨床症状を認めた。肝移植からアミロイド沈着とアミロイドーシス関連症状の出現までの平均期間は、それぞれ5.8 \pm 3.6年、10.1 \pm 1.9年であり、発症時の年齢は58.3 \pm 9.8歳であった。他2名で移植後から生じたしびれがあるが、進行性の経過ではない。アミロイドーシス発症患者では継続的に下肢CMAP値の低下が確認され、またアミロイド沈着の検出は、腹壁脂肪生検より、胃十二指腸粘膜の生検標本で陽性率が高かった。【結論】ドミノ肝移植後医原性FAPは移植後約8-10年で発症することが多いが、組織アミロイド沈着は、移植後極めて早期 (最短短1年) の段階から生じている可能性がある。なお、現在沈着アミロイド蛋白の生化学的特徴については解析中である。

O-39-5 CIDPにおける病型別臨床病理の検討○池田 昇平¹、仁紫 了爾¹、川頭 祐一¹、飯島 正博¹、小池 春樹¹、勝野 雅央¹、祖父江 元^{1,2}¹ 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科、² 名古屋大学大学院医学系研究科

【目的】慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) の臨床病型は多様だが、各病型の病態に関する知見は十分には明らかではない。今回我々は腓腹神経生検を行ったCIDP患者における病型別の臨床病理学的特徴を比較検討した。【方法】2001年から2016年までに腓腹神経生検を施行したCIDP患者のうち、European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) 2010年改訂診断基準のdefiniteもしくはprobableに該当し、糖尿病やビタミン欠乏などの病理学的評価に影響を与える基礎疾患を除外した116例を対象とした。生検時の症候から病型分類をした後、臨床所見、電気生理学的所見、腓腹神経病理所見の検討を行った。【結果】116例の内訳は男性64例、女性52例。年齢は57.1 \pm 16.7歳。罹病期間は28.0 \pm 50.2ヶ月。臨床病型はtypical CIDP 63例 (54.3%)、multifocal acquired demyelinating sensory and motor (MADSAM) 15例 (12.9%)、demyelinating acquired distal symmetric neuropathy (DADS) 18例 (15.5%)、pure sensory 15例 (12.9%)、pure motor 4例 (3.4%)、focal 1例 (0.9%) であり、各病型間では性別や年齢、発症から生検までの期間には有意差を認めなかった。臨床的にMADSAMにおいて筋萎縮の頻度が高く、typical CIDPとMADSAMで機能的重症度が高い傾向がみられた。腓腹神経病理所見ではtypical CIDPと比較してMADSAMにおいて有髄線維脱落的神経束間差異が目立った。軸索再生像はMADSAMで高頻度にみられ、DADSおよびpure sensoryではaxon bulbが多い傾向を認めた。【結論】CIDPでは病型間で病理所見が異なる可能性が示唆された。特にMADSAMにおいて部位差のある有髄線維密度の低下がみられ、typical CIDPとは異なる病態が示唆された。

O-39-2 Background pathology of 'corticobasal degeneration (CBD) mimics' -Japanese validation study of CBD-○下畑 享良¹、饗場 郁子²、吉田 眞理³、豊島 靖子⁴、村山 繁雄⁵、内原 俊記⁶、新井 哲明⁷、齋藤由扶子²、矢部 一郎^{3,8}、長谷川隆文⁹、齊藤 祐子¹⁰、瀧川 洋史¹¹、長谷川一子¹²、池内 健¹³、長谷川成人¹⁴、小森 隆司¹⁵、若林 孝一¹⁶、徳丸 阿耶¹⁷、櫻井 圭太¹⁷、中島 健二¹⁸、J-VAC study group¹ 岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野、² 国立病院機構名古屋病院神経内科、³ 愛知医科大学加齢医学研究所、⁴ 新潟大学脳研究所病理学、⁵ 東京都健康長寿医療

センター 神経内科・バイオリソースセンター・高齢者ブレインバンク (神経病理)、

⁶ 東京都医学総合研究所、⁷ 筑波大学医学医療系精神医学、⁸ 北海道大学神経内科、⁹ 東北大学神経内科、¹⁰ 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部、¹¹ 鳥取大学脳神経内科、¹² 国立病院機構相模原病院神経内科、¹³ 新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野、¹⁴ 東京都医学総合研究所、¹⁵ 東京都立神経病院検査科、¹⁶ 弘前大学脳神経病理学、¹⁷ 東京都健康長寿医療センター放射線診断学、¹⁸ 国立病院機構松江医療センター

[Objective] To determine the background pathology of Japanese patients with 'corticobasal degeneration (CBD) mimics'. [Methods] Patients for whom detailed clinicopathological findings were available, among those who were diagnosed as clinically CBD or corticobasal syndrome (CBS) during the central review. The evaluation items included age at onset, age at the time of death, final clinical diagnosis and presence of clinical signs and symptoms both at presentation and during the entire clinical course. [Results] We identified 32 pathologically confirmed patients from 25 Japanese institutions. The age at onset was 65.5 \pm 8.9 (mean \pm SD) years. Disease duration was 7.7 \pm 3.1 years. Pathological analyses demonstrated that progressive supranuclear palsy (PSP) were the most common diagnosis (34%), followed by Alzheimer disease (AD; 19%), globular glial tauopathies (GGT; 7%) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD)-TDP (7%), and other diseases including dementia with Lewy bodies (DLB), Pick disease, FTLD-FUS, prion disease and glioblastoma. [Conclusions] 'CBD mimics' include 4 repeat tauopathies (PSP and GGT; 41%), non-4 repeat tauopathies (AD, Pick disease; 22%) and other diseases (DLB, FTLD, prion disease and glioblastoma etc.). Because disease-modifying treatments for CBD may also be beneficial for 4 repeat tauopathies, exclusion of non-4 repeat tauopathies and other diseases are absolutely necessary.

O-39-4 グラン・バレー症候群とCIDPにおける脱髄の進展様式に関する超微形態学的検討

○小池 春樹、仁紫 了爾、池田 昇平、川頭 祐一、飯島 正博、勝野 雅央、祖父江 元

名古屋大学 神経内科

【目的】グラン・バレー症候群 (GBS) と慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) においては、近年、自己抗体に関する研究が進んでいるが、既知の抗体が陰性の例も多く、特にマクロファージを介した脱髄の病態機序は十分明らかになっていない。今回、腓腹神経生検にてマクロファージによる脱髄病変が見られた急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (AIDP) 患者とCIDP患者における脱髄像の超微形態学的検討をおこなった。【方法】AIDP 12例 (61.7 \pm 12.9, mean \pm SD 歳、男性8例、女性4例) とCIDP 13例 (63.5 \pm 10.6, 男性9例、女性4例) の腓腹神経横断像および縦断像を電子顕微鏡にて観察した。【結果】有髄線維を囲む基底膜内に入り込んだマクロファージを全例で認めた。基底膜外にもマクロファージは散見されたが、有髄線維の周囲に複数が集簇している場合が多かった。基底膜内ではマクロファージの細胞質の突起が髄鞘を破壊する像がみられた。絞輪間部ではマクロファージの突起の先端が隣接する周期線の間に侵入して数層の髄鞘を剥がす像が多く見られたのに対し、傍絞輪部では髄鞘の終末ループと軸索膜の間に突起が侵入する像が見られた。マクロファージによる髄鞘破壊像は絞輪間部に多く見られる例と傍絞輪部に多く見られる例があり、脱髄の好発部位は症例によって異なる可能性が示唆された。これらの所見はAIDPとCIDPで共通していた。また、マクロファージの基底膜内への侵入は絞輪間部とランビエ絞輪部の双方でみられたが、症例によって部位が異なっていた。【結論】GBSとCIDPでは類似した脱髄の進展様式を認めた。マクロファージの基底膜内への侵入部位は症例によって異なり、特定の部位を認識する機序の解明が今後の課題である。

O-39-6 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 81 例の臨床病理 -ANCA陽性例と陰性例の差異-○仁紫 了爾¹、池田 昇平¹、大山 健¹、川頭 祐一¹、飯島 正博¹、小池 春樹¹、勝野 雅央¹、祖父江 元^{1,2}¹ 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科、² 名古屋大学大学院医学系研究科

【目的】好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) は血管炎性ニューロパチーの原因となる重要な疾患の一つである。今回ニューロパチーを伴うEGPAにおける臨床病理学的特徴をMPO-ANCA陽性例と陰性例にわけて検討した。【方法】対象は腓腹神経生検を施行したEGPA 81例 (男性37例、女性44例)。年齢は61.4 \pm 13.9 (mean \pm SD) 歳であった。32例 (39.5%) がMPO-ANCA陽性であり、49例 (60.5%) がMPO-ANCA陰性であった。【結果】臨床所見はMPO-ANCA陽性例とMPO-ANCA陰性例の間で概ね類似していたが、血清CRP値はMPO-ANCA陽性例において有意に高かった (6.4 \pm 5.0 vs. 4.2 \pm 4.5, mg/dl, p < 0.05)。腓腹神経病理所見では、MPO-ANCA陽性例は血管のフィブリノイド壊死 (37.5% vs. 2.0%, p < 0.0001) や血管壁の破壊・閉塞の所見 (37.5% vs. 6.1%, p < 0.001) を高頻度に認めた。一方、MPO-ANCA陰性例では神経上肢の血管内腔の好酸球 (0.15 \pm 0.31 vs. 0.47 \pm 0.71, 個/総血管数, p < 0.01) や血管内皮に接着した好酸球 (0.074 \pm 0.17 vs. 0.28 \pm 0.44, 個/総血管数, p < 0.01) を多く認め、血管外への好酸球浸潤も多い傾向があった (14.4 \pm 70.8 vs. 19.5 \pm 50.3, 個/mm²)。MPO-ANCA陰性例では神経内鞘への好酸球浸潤も多く認めた (3.1% vs. 38.8%, p < 0.001)。【結論】EGPAではMPO-ANCA陽性例とMPO-ANCA陰性例で臨床病理所見が異なることが明らかになった。好酸球が関連した組織障害とANCAが関連した血管障害の混在した病態が推察される。

O-40-1 脳主幹動脈疾患患者におけるMRIの異なる撮像法による微小脳出血検出に関する検討

○野瀬可南子、緒方 利安、木村 聡、福原 康介、坪井 義夫
福岡大学病院 神経内科

【目的】画像の進歩により微小脳出血 (Cerebral micro bleeds: CMBs) の検出が容易になった。CMBsはT2 star (T2*)、T2 star weighted angiography (SWAN)、Susceptibility-weighted imaging (SWI) などの磁化率強調画像で検出されるが、その優劣について検討した報告は少ない。我々は当院の脳主幹動脈疾患 (Cerebral Large Artery Disease: CLAD) のデータベースを用いて、撮影法ごとのCMBsの出現頻度、認知機能との関連性につき比較検討を行った。【方法】2011年9月から2016年6月までに当院脳神経センターに入院した、内頸動脈狭窄もしくは中大脳動脈狭窄を有するCLAD患者のうち、磁化率強調画像を含めた頭部MRIを撮影し、かつ認知機能評価を行った症例を対象とした。撮像法はT2*、SWI、SWANの3群に分け、その背景因子、CMBsの出現の有無や頻度、認知機能との関連性を比較した。【結果】対象はCLAD 263人 (年齢70.2±8.5歳、男性202人、T2* 35人、SWI 154人、SWAN 74人) で、3群間で年齢、性別、高血圧、糖尿病、脂質異常症、飲酒、喫煙120日以内の症候の有無、抗血栓薬内服の有無などの背景因子に有意差はなかった。CMBsの検出において、T2*はその他の撮像法よりもCMBsの検出頻度が低かった (T2* vs SWI vs SWAN : 14% 56% 54%、p<0.01)。3群でCMBsの有無、もしくはCMBsの総数と、Montreal Cognitive Assessment (MoCA) との間に有意な相関は認めなかった。【結論】CLAD患者においてCMBsの検出頻度に関してT2*よりもSWIあるいはSWANの方が優れていたが、CMBsと認知機能に明らかな相関はみられなかった。

O-40-3 心臓血管手術施行後の脳梗塞の症候と画像解析

○池田 知聡¹、稲富雄一郎²、中島 誠¹、米原 敏郎²、安東由喜雄¹
¹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、²済生会熊本病院 神経内科

【目的】心臓血管手術後の脳梗塞合併についての報告は多いが、その発症機序について言及したものは少ない。本研究の目的は、術後脳梗塞発症機序解明の一助として、脳梗塞の画像的特徴と臨床的転帰を明らかにすることである。【方法】対象は2013年10月から2015年9月の単施設で行われた心臓血管手術506例553件 (心臓弁置換術192件、冠動脈バイパス術128件、胸腹部大動脈血管置換術233件)。術後2週間以内に続発した脳梗塞の患者背景、臨床像、画像的特徴、さらに臨床的転帰を後方視的に調査した。【結果】症候性脳梗塞は全体で18例24件 (3.6%、平均年齢73歳、女性6例) に発症した。術式の内訳は心臓弁置換術5件、冠動脈バイパス術9件、大動脈血管置換術10件 (胸部10件; 腹部0件; 胸腹部0件) であり、複数の術式が行われたものが6例であった。11例が陳旧性病変を有していた。新規病変は多発11例、単発7例であり、病変部位はテント上領域のみ10例、テント下領域のみ1例、両領域7例であった。また大脳皮質を含まない皮質下白質病変が6例に認められ、うち3例は境界領域病変を含んでいた。発症時の抗血栓薬としては、ヘパリンが7例、ワルファリンが4例、アスピリンが4例に投与されており (一部重複)、非投与は6例であった。出血性梗塞は4例に生じていた。全身性塞栓症は3例に見られ、このうち2例は死に退院であった。【結論】心臓血管術後脳梗塞の病態としては、塞栓機序のみならず、血行力学性機序の関与も考えられた。全身塞栓症を合併した症例は、予後不良であった。

O-40-5 血管内リンパ腫の診断におけるMR I拡散強調画像および磁化率強調画像の有用性

○山中 治郎¹、景山 卓²、末長 敏彦¹
¹天理よろづ相談所病院 神経内科、²東海記念病院

【目的】血管内リンパ腫 (IVL) は血管内に限局した腫瘍細胞の増殖を特徴とする非ホジキンリンパ腫で、中枢神経は好発部位の一つである。頭部MRIで多彩な所見を呈し、脳梗塞などの他疾患との鑑別が問題となる。本研究ではIVL患者の頭部MRIにおいて、拡散強調画像 (DWI) および磁化率強調画像 (SWI) について注目し、その特徴を評価した。【方法】2005年5月から2016年12月の間に当院でIVLと診断し、頭部MRIを撮像した患者を対象とした。患者背景、臨床症状、血液検査、頭部MRI (T2強調画像、DWI、造影T1強調画像、SWI) について評価を行った。【結果】期間中に当院で診断したIVL患者は18名で、7名 (63-81歳、男性4名) が頭部MRIを撮像されており対象とした。6名は治療前に複数回MRIが撮像され、SWIは4名で撮像された。診断は皮膚生検によって行い、3名は診断確定のため2回施行した。対象患者の内、1名で胃に節腫脹と脾腫を認めた。多彩な神経学的所見を呈し、尿閉と体幹失調をそれぞれ3名で認めた。全例でLDH (196-599IU/ml)、sIL2Rの上昇 (1570-8290U/ml) を認めた。頭部MRIでは全ての患者においてDWIで深部白質に多発高信号域が認められ、4名は初回のMRIで脳梗塞と診断された。DWI高信号は4-25週間持続して認められ、経時的に増大傾向が認められた。同病変はT2WIでは高信号で、ガドリニウムで造影されなかった。SWIでは深部白質に低信号病変が多発して認められ、DWI高信号病変と局在が一致した。病変は治療後に消失した。【結論】本研究のIVL患者群では、DWIで高信号域が多発し、それが持続的に認められ、SWIで同部位に低信号域を認めることが特徴と考えられた。

O-40-2 内頸動脈ステント留置術適応例での脳MRI FLAIR画像におけるhyperintense vesselの検討

○宮本 翔平¹、三木 一徳²、石橋 哲¹、唐鎌 淳²、壽美田一貴²、吉野 義一²、根本 繁²、横田 隆徳¹
¹東京医科歯科大学 神経内科、²東京医科歯科大学 血管内治療科

【目的】急性期脳梗塞では、MRI FLAIR画像でしばしば軟膜動脈の高信号を認め、hyperintense vessel (HV) と呼ばれている。これは、側副血行路となりうる軟膜動脈の遅滞した血流を反映していると考えられている。頸部内頸動脈高度狭窄例では、脳慢性低灌流状態になる場合があり、側副血行路が発達している症例があるが、HVに関する検討はなされていない。そこで、頸部内頸動脈高度狭窄例に対する頸動脈ステント留置術 (Carotid Artery Stenting: CAS) の行った症例のHVを後方視的に解析した。【方法】2010年8月から2017年10月までの間に当院でCASを施行した84例の症例の臨床情報、画像データを収集し、HVの出現率や関連するパラメータに関して比較検討を行った。血管造影の所見については、定量的脳血管造影検査 (quantitative digital subtraction angiography : qDSA) を用いてCAS前後の末梢血管の流速の定量を行った。【結果】84例のうち、13症例で内頸動脈狭窄と同側の中大脳動脈灌流領域にHVを認め、脳灌流画像を撮像している例では全例で同部位の脳血流低下を認めた。HV陽性例では、CAS治療後に10例でHVが減少または消失し、3例で変化を認めなかった。HV減少群、HV持続群の内頸動脈の狭窄率 (NASCET) は、同側 (73% vs 77%)、対側 (45% vs 46%) ともに差はなかったが、HV減少群はHV持続群と比較し、qDSAでCAS治療後の脳灌流状態のより高い改善率を認めた。【結論】HVは急性期脳梗塞だけでなく、内頸動脈高度狭窄例でも一定の割合で認められた。CAS後には多くは脳灌流状態が改善され、側副血行路が活用されなくなるためHVが消失すると考えられるが、持続する場合は脳灌流状態の改善に乏しく、脳実質内のno-reflow現象などがその原因として推察された。

O-40-4 若年者の潜因性脳卒中における脳アミロイドアンギオパチー検索の必要性

○中島 昌典¹、岡野 晴子¹、市川弥生子¹、平野 照之²、千葉 厚郎¹
¹杏林大学 医学部 神経内科、²杏林大学 医学部 脳卒中医学

【目的】超高齢社会を迎え、脳アミロイドアンギオパチー (CAA) 鑑別の重要性が増している。一般に皮質下出血や微小脳出血 (CMBs) の存在からCAAを考慮するが、皮質または皮質下小梗塞もCAAに関連する。今回、若年者の潜因性脳卒中においてCAAが潜在する可能性に関して、当院の原因不明の皮質または皮質下小梗塞に着目して検索した。【対象・方法】2016年1月から2017年6月までの期間に当院脳卒中センターに入院した原因不明の皮質または皮質下小梗塞のうち、CAA診断基準の年齢制限を踏まえ55歳未満の症例を抽出した。全例に頭部MRI・MRA、経胸壁心臓超音波検査、頸動脈超音波検査、ホルター心電図検査を実施した。MRIは1.5テスラでT2強調画像はgradient echo法、それ以外はspin echo法により撮像した。【結果】6例が該当し、年齢は42.5±8.1 (42、30-54) 歳、男性4例だった。高血圧症の既往があり、CMBsが深部白質にもあるが皮質下優位にあり、抗血栓療法を導入したが皮質下小梗塞の再発を認めたのが1例あった。CMBsなど出血を認めず、抗血栓療法を導入したのが4例で、うち1例は皮質下小梗塞の再発を認めた。1例は経過からややも病と判断した。【結論】脳実質出血や皮質または皮質下のCMBs、白質脳症など以外にも、CAAに関連した脳血管障害として皮質または皮質下小梗塞が挙げられている。今回の検討から、皮質または皮質下小梗塞を認めた場合、T2強調画像によるCMBsの検索が重要であり、深部白質のCMBsであってもCAAの可能性も考慮すべきと考える。皮質または皮質下小梗塞がCAAと関連するとすれば、若年者についてはCMBsの有無に関わらず、皮質または皮質下小梗塞の存在がCAAの指標となりえる。CMBsがなく、抗血栓療法を導入しても皮質または皮質下小梗塞を再発する場合、CAAを念頭におき、長期に経過観察する必要がある。

O-40-6 健常者における 18F-THK5351 PETの所見

○横井 孝政¹、渡辺 宏久²、加藤 隼康¹、小倉 礼¹、川畑 和也¹、榊田 道人¹、原 一洋¹、大嶽れい子²、山口 博司²、宮尾 眞一³、勝野 雅央¹、谷内 一彦¹、岡村 信行⁵、祖父江 元²
¹名古屋大学 神経内科、²名古屋大学 脳とこころの研究センター、³名鉄病院 神経内科、⁴東北大学 機能薬理学、⁵東北医科薬科大学 薬理学

【目的】PETトレーサーである¹⁸F-THK5351は、タウ蛋白および、アストロサイトーシス下に存在するMAO-Bと結合する。今回、¹¹C-PiBPETにてアミロイドβが陰性だった健常者における、THK5351PETの集積パターンを解析し、年齢との関連について検討した。【方法】神経疾患や精神疾患の既往がなく、神経診察で正常、CDR 0点、MMSE 26点以上、ACE-R 89点以上、WMS論理的記憶検査IIで各年代別平均点より-1SD以上の得点、アミロイドβ陰性 (PiBPETにてglobal Standard Uptake Value Ratio (SUVR) 値が1.5未満) の40代から80代の健常者65名を対象として、THK5351PETを施行した。T2WI MRIにてFazekas grade2以上の白質高信号所見がみられる例は除外した。【結果】THK5351 PETにおいて、腹側線条体、淡蒼球、脳梁下野、扁桃核、被殻、視床、海馬、尾状核、前方帯状回でSUVRが2.0を超えていた。年齢との関係では、被殻、淡蒼球、中・下側頭回、下頭頂小葉、島回などでは有意に相関してSUVR値が上昇したが、海馬、後部帯状回、上頭頂小葉、楔前部、舌状回、楔部などの関心領域のSUVR値と年齢との有意な相関はみられなかった。【結論】THK5351PETでは、大脳において一律に年齢に伴ってSUVR値が増加するのではなく、加齢とともにMAO-Bの増加する基底核領域やprimary age related tauopathyと関連する領域において上昇していた。一方、後部帯状回や楔前部などアルツハイマー病の発症と関連する領域の集積は乏しく、年齢の影響も強くないことから、これらの領域における病態との関連を検討する上では有用なトレーサーであると考えられた。

O-41-1 多系統萎縮症におけるプロトン密度強調画像を用いた小脳の信号強度の検討○山口 晃典¹、原田太以佑¹、松島 理明²、矢部 一郎²、佐々木秀直²、工藤 興亮¹¹北海道大学病院放射線診断科、²北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科

【目的】小脳型多系統萎縮症 (MSA-C) は α -シヌクレインの沈着により横橋線維、中小脳脚、小脳白質の有髄線維の脱落や変性を引き起こすとされ、MRI所見ではプロトン密度強調画像 (PDWI) の橋十字兆候が知られている。小脳虫部上部から変性するという報告もあるが、小脳実質の信号変化に着目した検討はない。本検討ではMSA-C症例においてPDWIにおける小脳の信号強度を検討した。【方法】対象は2010年～2013年に当院で1.5T MRI (MAGNETOM VISION 1.5T, SIEMENS, Munich, Bayern) で撮像された症例。MSA群としてMSA-C 15例 (平均年齢は59.5 ± 9.3歳、平均罹病期間は3.7 ± 2.9年)、対照群としてパーキンソン病 (PD) 15症例 (71.3 ± 6.0歳、11.5 ± 6.3年)。画像評価は2D-PDWIで脳梁膨大部、中小脳脚、小脳白質、小脳虫部上部に5mm程度の円形の関心領域 (ROI) を手動で設定し、ROI内の信号平均値を用いた。脳梁膨大部と各部位との比でMann-Whitney's U Testを用いてMSA群と対照群を比較し、統計学的有意差を $p < 0.05$ とした。【結果】MSA群と対照群の信号比はそれぞれ、右中小脳脚で1.20 ± 0.06, 1.06 ± 0.03、左中小脳脚で1.20 ± 0.04, 1.04 ± 0.03、右小脳白質で1.25 ± 0.05, 1.09 ± 0.05、左小脳白質で1.24 ± 0.06, 1.07 ± 0.03、小脳虫部上部で1.25 ± 0.03, 1.21 ± 0.04であり、いずれもMSA群で信号比が高く、全部位において統計学的な有意差 ($p < 0.01$) を認めた。【結論】MSA-C症例においてPDWIの小脳の信号強度は高く、MSAの診断に有用な可能性が示唆された。

O-41-3 MSA-CIにおける歩行状態とVBM解析○田口 丈士、南里 和紀、赫 寛雄、山崎 純、渡邊 江莉、大久保芳彦、上田 優樹、加藤 陽久、相澤 仁志
東京医科大学病院 神経内科

【はじめに】我々はこれまでの当学術大会にて、多系統萎縮症 (MSA-C) 例におけるVBM画像をもちいた灰白質・白質別の画像病期分類や進展度についての検討をおこなってきた。今回は、小脳・脳幹のExtent・Zスコアと罹病期間・歩行スコアとの関連性と平均画像について検討した。【方法】対象は2007年以降にVoxel-Based Morphometry (VBM) 解析を施したMSA40例のうちMSA-Pを除いた33例 (のべ53例)。男性14例・女性19例、発症年齢48歳～74歳 (中央値59歳)、罹病期間5～129ヶ月 (中央値43ヶ月)。MSA-Cの診断はGilmanらの診断基準でprobableまたはpossibleの症例で小脳症状が優位なものとした。1.5T矢状断3D-T1強調画像でMRIを撮像し、VSRAD advanceにより得られたVBMデータをvoxel-based Stereotactic Extraction Estimation (vbSEE) 解析した。LEVEL1解析での灰白質 (GM)・白質 (WM) ごとの小脳・脳幹のExtentとZスコアの左右の平均値を算出した。多変量解析で罹病期間・歩行スコアと関連する因子を検討した。歩行スコアは、SARAのgaitより独歩0-4 (21例)、杖5 (9例)、歩行器6-7 (15例)、寝たきり8 (8例) の4群に分け、群間比較と平均画像を作成した。 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。【結果】小脳・脳幹におけるExtent・Zスコアと、罹病期間・歩行スコアの相関関係については、小脳WMのExtentを除き有意な相関がみられた。重回帰分析では、罹病期間:Zスコアは小脳GM・WM、Extentは脳幹GM・WMが、歩行スコア:Extentの脳幹GM・WMが、独立した因子であった。歩行状態4群について、罹病期間の中央値は独歩22ヶ月、杖31ヶ月、歩行器61ヶ月、寝たきり116ヶ月で、独歩vs杖群以外の群間比較で有意差がみられた。またどの群間においても脳幹WM Zスコアにおいて有意差がみられ、平均画像における比較が有用であった。【考察・結論】VSRADをもちいたVBM解析は、日常診療で浸透している診断ツールであり、MSA-Cにおける臨床病期の予測が可能である。

O-41-5 DNMT1 遺伝子変異家系における臨床的特徴の検討○宮上 紀之¹、山西 祐輝¹、多田 聡¹、安藤 利奈¹、西川 典子¹、野元 正弘¹、永井 将弘¹、高嶋 博²¹愛媛大学病院薬物療法・神経内科、²鹿児島大学神経内科・老年病学

【目的】DNMT1遺伝子異常はhereditary sensory and autonomic neuropathy with dementia and hearing loss (HSAN1E) や、autosomal dominant cerebellar ataxia, deafness and narcolepsy (ADCA-DN) を引き起こす原因とされているが、その臨床症状は多彩である。今回我々は、DNMT1遺伝子変異を認めた1家系の臨床像について報告する。【方法】DNMT1遺伝子変異 (p.Y511H) を認めた1家系4症例の臨床経過、神経生理検査、神経画像検査等について検討した。【結果】発症年齢は平均37.5歳、初発症状は難聴1例、うつ状態2例、体幹失調1例で、主訴は4例とも体幹失調にともなう歩行障害であった。4例いずれも小脳失調を認めており、頭部MRIにおいても小脳萎縮を認めていた。HSANで多くみられる皮膚潰瘍は2例で認め、内1例は難治性であり皮膚科を定期受診していた。難聴で発症した1例では40歳時より高音域の感音性難聴を認めており、10年後の聴力検査では全音域の感音性難聴に進行していた。4例の認知機能検査の検査時の年齢は平均48歳 (44歳52歳) で、平均HDS-R 21.5/30点、MMSE 24.8/30点、FAB 12.5/18点であった。神経伝導検査では4例すべてにSNAP低値を認めた。CV-RRは施行した3例中2例で低下を認めた。また、MIBG心筋シンチグラフィーを施行した2例においてH/M比の低下は認められなかった。【結論】DNMT1遺伝子変異は多彩な臨床症状は呈し、本家系では小脳失調が前景に立ったことから当初遺伝性脊髄小脳変性症が疑われた。しかし、sensory neuropathyや、難治性皮膚潰瘍の存在が確定診断へつながった。本家系を通して本症の多彩な臨床症状を提示し、全身の詳細な診察が重要であることを強調したい。

O-41-2 脊髄小脳変性症および多系統萎縮症における脳構造の萎縮と神経心理学的関与○眞木 二葉、長谷川泰弘、原 大祐、田中 成明、佐々木梨衣
聖マリアンナ医科大学 神経内科

【背景】脊髄小脳変性症 (SCD) は病理学的に異なる疾患群からなり、進行増悪の経過も異なる。治療効果の高い早期の診断は、一部遺伝子診断可能な症例を除き困難であることは、治療法開発のための無作為化試験 (RCT) デザインの阻害因子となっている。【目的】神経心理学的検査と小脳体積、脳梁面積との関連性について検討することにある。【方法】SCD患者21人を対象とした。内訳は遺伝性脊髄小脳失調症 (SCA) 7人、皮質性小脳萎縮症 (CCA) 8人、多系統萎縮症 (MSA) 6人であった。当院における変性性小脳失調症の追跡データベース (n=86、追跡期間: 最長77ヶ月) を用い、追跡時のICARSスコアと、同時期に行った矢状断MRI (1.5T, T1) DICOM データより得た小脳体積と脳梁面積を用いた。小脳体積と脳梁面積は頭蓋前後径で除して体格補正を行った値 (Vdx, ADx) を用いた。全症例で下位検査MMSE、TMT-A、TMT-B、コース立方体組み合せテスト、三宅式記憶力検査、ベントン視覚記憶検査、レーブン色彩マトリックス検査、聴覚性検出課題を施行した。また、簡単上肢機能検査 (STEF) も評価した。【結果】Adxは三宅式の無関係2回目 ($p = 0.02$)、3回目 ($p = 0.008$)、ベントン視覚記憶検査における正解数 ($p = 0.032$) と相関した。【結語】脳梁萎縮は、脊髄小脳変性症患者においてさらなる神経心理学的検査を必要とする患者を選択するための有用なMRIマーカーの可能性がある。

O-41-4 Shy-Drager症候群再考○布村 仁一、富山 誠彦、鈴木千恵子、新井 陽、西嶌 春生、上野 達哉、羽賀 理恵、今 智矢、船水 章央、馬場 正之
青森県立中央病院 神経内科

【目的】Shy-Drager症候群 (SDS) は1960年ShyとDragerにより起立性低血圧を中心とする自律神経障害と運動障害が合併する疾患として報告され、その後その病理学的共通性からオリブ橋小脳萎縮症、線条体黒質変性症とともに多系統萎縮症 (MSA) として一括して提唱されたが、現在ではMSAはMSA-CとMSA-Pに分類され、SDSは病型分類から除外されている。しかしながらわが国では現在でも指定難病としてSDSをMSAの一型として扱っており、確かにMSAのなかで自律神経症状が初発症状である例を経験する。今回MSA患者で自律神経障害が運動症状に先行した患者につき検討し、SDSという診断名の臨床的意義について考察する。【対象・方法】第2回コンセンサス会議基準でprobable MSAと診断された38例 (男17、女21) について、後方視的に臨床病型、初発症状を調査し、初発が自律神経症状であった例を抽出しその頻度、内容、自律神経症状発症から運動症状発現までの期間を検討した。【結果】最終的な病型は27例がMSA-C、11例がMSA-P。9例で自律神経症状が運動症状に先行し、その症状は全例排尿障害であった。自律神経症状先行例の病型はMSA-Cが6例、MSA-Pが1例であった。自律神経症状出現から運動症状発現までの期間は概ね3年以内であったが5年以上先行したと考えられる例も存在した。【考察】本検討では自律神経障害から発症するMSA全体の1/4と少なからず存在した。自律神経障害、特に排尿障害が先行する症例は最初に神経内科は受診しない。40歳代、50歳代での泌尿器科治療歴は注目すべきものと思われる。診断基準上MSAは運動症状を呈しなければ診断されないが、今後MSAの根本治療を考えるとすれば、運動症状出現前に診断、治療介入可能な病態の可能性があり、臨床の場ではSDSは現在においても考えておくべき疾患概念と思われる。

O-41-6 SLC20A2 に変異を認める特発性基底核石灰化症 (IBGC1) 患者の病態解析○保住 功^{1,2}、栗田 尚佳¹、位田 雅俊¹、山田 恵²、林 祐一²、大塚 貴²¹岐阜県立大学 薬物治療学、²岐阜大学 神経内科

【目的】登録してある家族性IBGC (FIBGC) 20家系のうち8家系でSLC20A2に変異を認めている (40%)。SLC20A2はNa依存性のⅢ型リン酸トランスポーター (PiT-2) をcodeしている。PiT-2はPiT-1とともに細胞内にリン酸 (Pi) を細胞内に取り込むトランスポーターである。SLC20A2の変異がどのような機能異常をもたらすかについて検討を行う。【方法】SLC20A2に病的な変異を認めた患者 (IBGC1) の各変異について、CHO細胞に遺伝子を組み込み、Piの細胞内への取り込み能について測定した。またIBGC患者29例、コントロール群13例の髄液中の電解質 (Na, K, Cl, Ca, P) について、倫理委員会の承認、文章による患者の同意を得て、測定を行った。【結果】4つの変異SLC20A2変異を導入したCHO細胞のPi取り込み能は、Na存在下で、WTと比較して明らかに低下していた。またSLC20A2に病的な変異を認めた6例の患者の髄液中の電解質ではPiの値のみ、13例のコントロール群、3例のPDGFBに変異に認める患者 (IBGC4) 群、また未だ遺伝変異が明らかにされていない残りの20例のIBGC患者群と比較しても統計的に高値であった。【結論】髄液中のPiの値はIBGC、特にIBGC1のパイオマーカー、治療の指標に使用できると考えられた。IBGC、特にIBGC 1の病態の根底には脳内のPiホメオスタシスの異常があると推測された。さらに病的機能獲得も含めた細胞系を用いた機能解析、生体における病態の検索からトランスレーショナルな病態解明を行い、治療薬開発につなげて行きたい。

O-42-1 ESUS患者の脳梗塞の大きさ、分布別にみた心臓超音波所見の特徴

○石塚健太郎、星野 岳郎、芦原 京美、樋口 瑛子、白井 優香、遠井 素乃、萩原 誠久、北川 一夫
東京女子医科大学病院

【目的】Embolic stroke of undetermined source (ESUS, 塞栓源不明の脳梗塞)患者において、脳梗塞をサイズおよび分布に応じた心臓超音波所見の違いを検討した。方法：2013年11月から2017年7月に当科で入院加療を行った急性期脳梗塞患者連続434例のうち、入院時に頭部MRI、入院後に経食道および経胸壁心臓超音波を施行したESUS患者42例(平均年齢60.8歳、男性30例)を対象とした。ESUSの定義はHartらの基準を用いて診断した。頭部MRIは拡散強調画像を用い、15mm以下を小梗塞、15mmより大きく、大脳半球の3分の1未満の梗塞場合を中梗塞、それ以上のものを大梗塞と定義し、小梗塞と中および大梗塞の2群間の比較を行った。分布については単一の支配血管の1つ以上の脳梗塞を単一梗塞、複数の支配毛血管にまたがるものを多発梗塞と定義した。大動脈複合粥腫病変は4mm以上のプラーク、可動性または潰瘍形成のいずれかを有するものと定義した。結果：小梗塞では中および大梗塞に比べて左心耳内血流速度は有意に遅かった(57.2 cm/s vs. 70.5 cm/s, $P < 0.05$)。左房径の拡大(3.8cm以上)(38.1% vs. 30.0%, $P = 0.58$)、E/e'高値(15以上)(26.3% vs. 15.8%, $P = 0.42$)、LAVI高値(34以上)(30.0% vs. 27.8%, $P = 0.88$)は小梗塞群で多い傾向にあった。一方、複合大動脈粥腫の保有は小梗塞で少ない傾向にあった(27.8% vs. 45.0%, $P = 0.27$)。単一梗塞では多発梗塞に比べて左心耳内血流速度は遅い傾向にあり(64.0 vs. 80.0 $P = 0.21$)、左房径の拡大(3.8cm以上)(29.4% vs. 0.0%, $P = 0.11$)、LAVI高値(29.0% vs. 0.0%, $P = 0.11$)、複合大動脈粥腫の保有(37.5% vs. 25.0%, $P = 0.62$)は単一梗塞で割合が多い傾向にあった。E/e'高値(15.6% vs. 50.0%, $P = 0.10$)の割合は単一梗塞で少ない傾向にあった。結論：ESUS患者における脳梗塞では小梗塞は中および大梗塞に比べて心原性の素因を有すると考えられた。

O-42-3 症候性の頭蓋内狭窄病変に対する待機的な経皮的脳血管形成術

○今井 啓輔¹、濱中 正嗣¹、山崎 英一¹、五影 昌弘¹、山本 敦史¹、傳 和真¹、猪奥 徹也¹、梅澤 邦彦²、山田 丈弘³、徳田 直輝⁴、武澤 秀理⁵
¹京都第一赤十字病院 急性期脳卒中センター 脳神経・脳卒中科、
²京都第一赤十字病院 急性期脳卒中センター 脳神経外科、
³京都第二赤十字病院 脳神経内科、⁴京都岡本記念病院 神経内科、
⁵済生会滋賀県病院 神経内科

【目的】症候性の頭蓋内狭窄病変に対する経皮的脳血管形成術(IC-PTA)についてはSAMMPRIS試験ではその有用性が示されなかったが、本邦における実臨床では数多くの症例に実施されている。当施設における待機的IC-PTAの成績を明らかにする【方法】2006年4月から2017年8月に当施設でのIC-PTA連続109例の中で、緊急IC-PTA例52例を除外した57例を対象とした。対象における背景因子、手技、成績を検討した【結果】待機的IC-PTA例57例において、背景因子に関しては、年齢中央値69歳、男性39例、イベント発症時抗血栓療法57例(100%)、手術までの日数の中央値20日、狭窄率85%、治療血管(ICA-MCA-BA-VA)35-10-5-5、手術に適した病変形態(Modified Mori (MM)分類type A or B1)33例(58%)であり、33例中20例がICAであった。治療部位としてはICA、MM分類としてはtype A or B1が多かった。手技に関しては、ステント留置25(44%)例、ICAのIC-PTA時protection15(43%)例であり、周術期抗血栓薬はDAPT20例、TAPT34例、抗血小板薬と抗凝固薬併用3例であった。半数以上でステント無しでのPTAで手技を終了していた。成績に関しては、技術的成功(残存狭窄50%未満で24時間以内の死亡・脳卒中なし)38(67%)例、残存狭窄率26%、30日以内の脳卒中3(5%)例、30日以降から1年目までの治療部位に関連した脳梗塞0例、再狭窄30例(52%)例、再治療5例(9%)であった【結論】待機的IC-PTAではICAで病変形態の適しているものに多く実施されていた。ステント留置は半数未満で、残存狭窄率と再狭窄率は高かったが、合併症発症率と術後経過は許容範囲であった。待機的IC-PTAは適応選択と使用手技を考慮して実施すれば有効な治療になりうる。

O-42-5 高齢者急性期脳梗塞に対するrt-PA静注療法の臨床検討

○新井 徳子、出口 一郎、林 健、棚橋 紀夫、高尾 昌樹
埼玉医科大学国際医療センター 神経内科

【背景】わが国では高齢化の進行に伴い脳卒中を発症する高齢者が増加している。そのため高齢者に対してrt-PA静注療法を行う症例も少なくない。しかしながら本邦のrt-PA治療適応指針では高齢者(81歳以上)は慎重投与となっており、rt-PA治療後の合併症の増加が懸念されている。我々は高齢者に対するrt-PA静注療法の臨床成績について後ろ向きに検討した。【方法】2007年4月から2017年4月の間に急性期脳梗塞に対して当院でrt-PA治療を行った患者のうち、入院前のADLが自立していた321例を対象とし、81歳未満および81歳以上の症例について、転帰(3か月後のmRS)および症候性頭蓋内出血(sICH)に関して比較検討した。また単変量解析で有意差のついた因子について傾向スコアマッチングを行い交絡因子を調整した上で比較も行った。【結果】81歳以上は58例(18.1%)、81歳未満は263例(81.9%)であった。転帰良好(mRS 0-1)の割合は81歳未満に比べ81歳以上で有意に低かった(42.6% vs. 13.8% $P < 0.01$)。死亡率は81歳以上で有意に高かった(4.2% vs. 13.8% $P = 0.01$)。sICHに関しては両群間で差はなかった(3.0% vs. 3.4% $P = 1.00$)。マッチング後も転帰良好の割合は81歳以上で有意に低かった(50.0% vs. 18.8% $P = 0.01$)。死亡率およびsICHに関しては両群間で差はなかった(死亡率3.1% vs. 12.5% $P = 0.355$, sICH: 3.1% vs. 3.1% $P = 1.00$)。【結論】81歳以上のrt-PA静注療法は81歳未満と比べ治療後の転帰良好の割合が低かった。sICHの頻度には差はなかった。

O-42-2 血栓除去術を受けた急性期脳梗塞例における回収血栓の病理所見と臨床的因子の関係

○濱中 正嗣¹、今井 啓輔¹、山崎 英一¹、五影 昌弘¹、傳 和真¹、山本 敦史¹、猪奥 徹也¹、梅澤 邦彦²、浦田 洋二³、山田 丈弘⁴、武澤 秀理⁵、徳田 直輝⁶

¹京都第一赤十字病院 急性期脳卒中センター 脳神経・脳卒中科、
²京都第一赤十字病院 急性期脳卒中センター 脳神経外科、
³京都第一赤十字病院 病理診断科、⁴京都第二赤十字病院 脳神経内科、
⁵済生会滋賀県病院 神経内科、⁶京都岡本記念病院 神経内科

【目的】血栓除去術を受けた急性期脳梗塞例における回収血栓の病理所見と臨床的因子の関係を明らかにする【方法】2010年10月から2017年10月までに当施設での血栓除去にて血栓が回収された連続例を対象とした。回収血栓を病理診断し、赤血球成分比率により7割以上の赤血球優位血栓(R群)、3割以下のフィブリン・血小板優位血栓(P群)、その中間の混合血栓(M群)の3群に分類した。背景因子(臨床病型、画像所見)と手術内容、成績を三群で比較した【結果】対象は176例であり、R群は83例、M群は53例、P群は40例であった。臨床病型としてR群・M群・P群にて心原性脳塞栓症69(83%)/38(72%)/19(48%)例、アテローム血栓性脳梗塞6(7%)/1(2%)/11(28%)例、塞栓源不明脳塞栓症(ESUS)7(8%)/11(21%)/10(25%)例であり、R群とM群では心原性脳塞栓症が、P群ではアテローム血栓性脳梗塞が多かった。画像所見として単純CTのhyperdense artery sign (HAS)62(77%)/37(74%)/18(49%)例($p < 0.05$)、MRI-T2*のsusceptibility vessel sign (SVS)49(83%)/36(86%)/14(42%)例($p < 0.05$)でみられ、R群とM群ではHASとSVSが多かった。手術内容として血栓回収の使用機器は、OPTIMOでのforced suction14(17%)/4(8%)/7(18%)例、Penumbra system (PS)38(46%)/15(28%)/10(25%)例($p < 0.05$)、Stent-retriever (SR)27(33%)/23(43%)/17(43%)例、PSとSR併用2(2%)/7(13%)/3(8%)例であり、R群ではPSが多かった。手術成績としてTICI2b以上の再開通は78(94%)/49(92%)/38(95%)例でみられ三群間で差はなかった。【結論】血栓除去術での回収血栓は赤血球優位のものが半数近くを占め、同血栓回収例では、心原性脳塞栓症、画像上のHAS・SVS、PSを用いた血栓除去が多くみられた。

O-42-4 高感度CRPと非心原性脳梗塞患者の早期神経学的所見増悪の関係について

○竹子 優歩¹、下山 隆¹、須田 智¹、長井弘一郎¹、佐藤 貴洋¹、荒川 将史¹、西山 康裕¹、三品 雅洋²、木村 和美¹
¹日本医科大学神経・脳血管内科、²日本医科大学武蔵小杉病院

【目的】高感度CRP(High sensitive CRP: hs-CRP)が急性期非心原性脳梗塞患者の早期神経学的所見増悪(Early Neurological Deterioration: END)のマーカーとなりうるか検証した。【方法】2014年9月から2017年3月の間に当院に入院した急性期非心原性脳梗塞患者を対象とし入院時にhs-CRPを測定していない症例は除外した。入院後7日以内にNIHSSが2点以上増悪した症例をENDと定義した。全患者をEND群と非END群に分け、臨床的特徴を比較した。ENDに関連する因子は多変量ロジスティック解析を用いて検討した。【結果】511例(男性352例、年齢中央値72[61-80]歳)を登録した。ENDは104例(20.4%)に認められ、脳卒中のリスク因子に関しては、糖尿病の頻度はEND群で有意に多かった(37.5% vs. 24.6%, $P = 0.010$)。入院時NIHSSスコア(4 vs. 3, $P = 0.010$)と血清hs-CRP(1.77 mg/L vs. 1.07 mg/L, $p = 0.005$)はEND群で有意に高かった。血清hs-CRP>1.55 mg/Lをカットオフとした際にENDを予測する感度55.8%、特異度60.0%であった。多変量ロジスティック回帰解析では、血清hs-CRP>1.55 mg/L(odds ratio [OR] 1.794; 95% confidence interval [CI], 1.137-2.831, $P = 0.012$)と糖尿病(OR 1.800; 95% CI, 1.128-2.872, $P = 0.014$)は急性期非心原性脳梗塞のENDに関連する独立した因子であった。さらに、hs-CRPは脳梗塞発症90日後の転帰予後不良(mRS>3)(2.79 mg/L vs. 0.76 mg/L, $P < 0.001$)に関連していた。【結論】hs-CRPは急性期非心原性脳梗塞のENDと3か月後の転帰にも関連していた。

O-42-6 TCD眼窩窓アプローチはCAS術後過灌流症候群の予測に有用である

○田中 陽平¹、高野 弘基¹、鈴木 倫明²、源甲斐信行²、阿部 博史²
¹立川総合病院 神経内科、²立川総合病院 脳神経外科

【緒言】TCDはCAS術後過灌流症候群の予測に有用であるが、アジア人では側頭窓アプローチが時に困難である。当院ではCAS周術期に側頭窓アプローチによる中大脳動脈(MCA)M1血流速度と眼窩窓アプローチによる内頸動脈(ICA)siphon部血流速度を測定している。側頭窓アプローチが困難例には眼窩窓アプローチで代用しており、その有用性を検討した。【対象及び方法】2011年1月から2017年10月までの待機的CAS症例197例を調査し、術前後に脳血流SPECT(術前はアセタゾラミド負荷)、TCDによる側頭窓および眼窩窓アプローチを施行した151例を対象とした。TCDは側頭窓アプローチはM1の、眼窩窓アプローチはICA siphonの平均血流速度(MFV)を評価し、術前後のMFVの比を求めた。脳血流SPECTは治療側MCA領域の血流を対象とし、安静時血流量(CBF)と脳循環予備能(CVR)を評価し、術前後のCBFの比を求めた。M1とICA siphonのMFVの相関関係、TCD MFV比とSPECT CBF比の相関関係を検討した。さらにICA siphon MFV比のカットオフ値をTCCFでMCAのMFVを測定した先行研究を参考にして1.5とした場合の、過灌流症候群やCVRとの関係性について検討した。【結果】術前と術後のM1 MFVとICA siphon MFVはそれぞれ有意な相関関係を認めた($r = 0.42$, $r = 0.49$)。またICA siphon MFV比とSPECT CBF比も有意な相関関係を認めた($r = 0.28$)。過灌流症候群は1例のみで認められ、ICA siphon MFV比は1.56と上昇していた。過灌流症候群のリスクとなるCVRが10%以下である症例は8例あり、うち4例はICA siphon MFV比が1.5以上あり、有意に多かった($p = 0.042$)。【結論】TCD眼窩窓アプローチによるICA siphonの血流評価はCAS周術期モニタリングに有用であり、過灌流症候群の予測、予防に役立つと考えられる。

O-43-1 髄膜癌腫症の臨床的検討

○林 正裕、立山 佳祐、石橋はるか、杉本 太路、黒川 勝己、山脇 健盛
広島市民病院 脳神経内科

【目的】髄膜癌腫症 (leptomeningeal carcinomatosis, 以下LMC) は癌細胞が髄腔に転移することによって起こる疾患であり、予後不良と言われている。今回我々は当科で診療を行ったLMCについてその特徴を検討した。【方法】2013年1月から2017年11月までの期間において当科で診療を行い、髄膜癌腫症と診断した32例のうち、細胞診にて確定診断に至った17例について、髄液細胞数、蛋白、糖、画像所見、転帰について後方視的にその特徴を検討した。【結果】男性8例、女性9例、年齢中央値68歳 (39-84歳)、原疾患は肺腺癌13例、乳癌2例、胃癌1例、悪性黒色腫1例であった。髄液検査では、蛋白中央値80 (34-514) mg/dL、細胞数中央値13 (2-124)/mm³、多形核球中央値47.3 (0-85.7) %、糖43.5 (6-80) mg/dLであった。転帰については、17例中経過を追い得た12例において、診断から死亡までの中央値は83 (24-574) 日であった。髄液CEAを測定した症例は7例で、髄液CEA中央値70.6 (0.6-398.9) ng/mL、髄液CEA/血中CEAの中央値1.93 (0.3-54.8) で、7例中6例において髄液CEA/血中CEA>1であった。頭部MRIにおいて髄膜増強効果がみられた例は9例で、DA patternが2例、PS patternが7例であった。残り10例のうち脳転移のみを認めた例は8例で、2例では特筆すべき画像所見は認めなかった。【結論】画像所見では明らかな髄膜癌腫症を示唆する所見はなくとも、髄液細胞診で陽性となる例が半数ほど認められた。また、髄液CEA/血中CEAは7例中6例で>1となっており、LMCを疑う症例では髄液CEAを積極的に測定することが診断に有用である可能性が考えられた。

O-43-3 中国チチハル旧日本軍遺棄化学兵器被害者の自律神経障害の検討

○磯野 理¹、橋田亜由美²
¹ 京都民医連第二中央病院 神経内科、² 東大阪生協病院

【目的】我々は、2003年8月中国黒竜江省チチハル市内で旧日本軍遺棄化学兵器に被曝した被害者の検診を2006年より2017年11月まで定期的に計7回行ってきた。化学兵器はばらん性毒ガスのSulfur Mustard (SM) およびLewisiteの混合物と推定された。チチハル被害者はSMでは見られない著しい自律神経症状を呈していた。今回その自律神経機能について検討を加えたので報告する。【対象と方法】対象は2008年から2014年の検診に参加し自律神経検査を施行した24名 (男22名、女2名、平均年齢42.4歳、18-62歳)。被害者の自律神経症候をまとめ、自律神経機能評価として寒冷昇圧試験、能動的起立テスト、心電図CV_{RR}の3種類の検査を行った。【結果】自律神経関連症候 (6割以上に存在) : 易疲労、脱力、胸部苦悶、動悸、脱力、多汗、めまい、陰萎、頻尿、下痢。 自律神経検査 : 寒冷負荷試験 : 2008年に17名中11名 (64.7%) に昇圧反応を認めず、うち2名で血圧低下。2014年20名中12名 (60%) で昇圧なし、うち7名血圧低下。能動的起立試験 (2014年検診) : 21名中8名 (38.0%) に異常所見を認めた。起立性低血圧 5 / 21 (23.8%)。体位性頻脈症候群POTS 3 / 21 (14.2%)。CV_{RR} : 2008年12名中5名 (41.7%) で低下、2014年は20名中低下は3名 (15%)、うち1名は糖尿病。【考察】SMは呼吸、眼、皮膚症状が3大症状とされ、自律神経障害の報告はほとんどない。当初チチハル被害者も集団ヒステリー、PTSDなどが疑われた。今回の検討でチチハル被害者において、コリン作動性のみならずノルアドレナリン作動性ニューロンを介した中枢性の交感系および副交感系に及ぶ広汎な自律神経障害が明らかになった。さらに被曝から10年以上経過したにも関わらず症状が持続していることも大きな特徴であった。【結論】チチハル被害者の自律神経障害の原因は不明だが、SMよりも有機ヒ素系毒ガスであるLewisiteの中枢神経系への影響が強く疑われる。

O-43-5 腹壁反射 (腹皮反射abdominal skin reflex) の臨床的意義の検討

○古谷 博和、宮本 由賀、古島 朋美、森田ゆかり、古田興之介、大崎 康史
高知大学病院 神経内科学教室

【目的】腹壁反射 (腹皮反射abdominal skin reflex, ASR) にどのような臨床的意義があるかについて臨床的検討を行った。【方法】ASRは爪楊枝の頭で被験者の腹壁上部、中部、下部を素早くこすり、いずれかの部分に出現したら陽性と判断した。2013年9月から2017年11月までに高知大学医学部神経内科学外来を受診した1200名の新患患者のうちからASRを含む神経学的所見をとったのべ1,030症例の年齢、ASRの有無、左右差の有無、最終臨床診断について検討を行った。【結果】10歳代ではABRは90%近くに出現したが、加齢に伴い出現率は減少し、40歳代半ばで出現率は50%を切り、60歳代で25%、80歳以上では10%を切ることが判明した。左右差のある症例に限ると末梢神経・神経根障害21例 (うち高度左右差例1例、以下同様)、脊髄炎・脊髄症15例 (3例)、パーキンソン病関連疾患11例 (4例)、脳血管障害 (9例)、脳炎・脳症・脳腫瘍・脳挫傷7例 (0例)、脱髄疾患9例 (3例)、運動ニューロン疾患5例 (1例)、その他17例 (0例) であった。【結論】ASRは以前より加齢に伴って出現率は減少し、左右差のある時に錐体路障害や脊髄病変を疑うとされいており、現在では40歳代半ば以降で出現率は1/2となり、末梢神経・神経根障害やパーキンソン病関連疾患、脱髄疾患などでも左右差が出現することが判明した。

O-43-2 眼球口蓋振戦、下オリーブ核の造影・ASL高信号が確認された脳幹部悪性リンパ腫の1例

○佐藤 澄人、柴原 一陽、宮坂 和弘、稲村 彰紀、隈部 俊宏
北里大学医学部 脳神経外科

【目的】脳幹部悪性リンパ腫の治療経過中、下オリーブ核の画像変化が出現し、次いで眼球口蓋振戦が生じた症例を提示する。【症例】35歳の女性。浮動性めまいとふらつきで発症し、神経学的に右MLF症候群および右顔面神経麻痺を認めた。頭部MRIで橋背側右側から中脳下部背側に及ぶ造影病変が認められた。術前に下オリーブ核の異常所見は認めなかった。開頭腫瘍摘出術を行い、diffuse large B-cell lymphomaの病理診断を得た。術後、大量メトトレキセート療法および放射線治療を行い腫瘍は消失した。術後1ヶ月のMRI T2強調画像およびarterial spin labeling (ASL) 画像で左下オリーブ核の高信号が出現した。術後3ヶ月の画像では両側の下オリーブ核に同様の所見を認め、軽度の増強効果を伴うようになった。術後6ヶ月には両側下オリーブ核の増強効果は強くなり、垂直性眼振および口蓋振戦を認めるようになった。原発巣の再発所見は認められなかった。眼球電図と舌骨筋群の表面筋電図の同時記録で、垂直性眼振と喉頭の動きが3-4 Hzの同リズムでほぼ同期していることが観察され、眼球口蓋振戦と診断した。【考察】Guillain-Mollaret三角を構成している、歯状核から下オリーブ核に投射する中心被蓋路の障害により下オリーブ核の肥大変性が生じ、口蓋振戦もしくは眼球口蓋振戦がみられることがある。本例は脳幹部の悪性リンパ腫の治療経過中、MRI所見で両側下オリーブ核の増強効果を伴う異常信号が出現し、眼球口蓋振戦が認められるようになった。特定領域に思入れが強くなり過ぎると病態を正確に診断できなくなる。下オリーブ核の肥大変性のASLや造影所見についてはこれまで報告がなく、肥大変性が腫瘍性変化か診断に苦慮する症例であり、さらなる経過観察を行い病態を解明したい。

O-43-4 神経サルコイドーシス 26 例の後方視的検討

○工藤 彰彦、佐藤 翔紀、佐藤 智香、長沼 亮彦、上床 尚、西村 洋昭、白井 慎一、高橋 育子、松島 理明、矢部 一郎、佐々木秀直
北海道大学病院 神経内科

[Objective] Diagnosing neurosarcoidosis is often difficult only with symptoms and imaging findings because it can occur either in isolation or finding a biopsy site in areas other than the nervous system can be difficult. We reveal the clinical characteristics of neurosarcoidosis, which may help to diagnose patients easier. [Methods] We retrospectively analyzed 26 patients diagnosed as neurosarcoidosis clinically at our hospital from April 2000 to October 2017. [Results] The median age at diagnosis was 62 years old (24-85). There were 11 patients with spinal cord lesions, five with cerebral lesions (four with meningitis and one with vasculitis) and five with cranial nerve lesions. Histology was obtained in 20 patients and biopsy site with the most positive results was the mediastinal lymph node. Serum angiotensin-converting enzyme (ACE) levels were elevated in nine out of 25 patients. Serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) levels were elevated in 14 out of 26 patients. Cerebrospinal fluid (CSF) was collected from 25 patients, where CSF pleocytosis was shown in 17 patients and elevated protein levels were detected in 14 patients. The abnormal uptake of FDG-PET was observed in seven patients with spinal cord sarcoidosis. 24 patients were treated with steroids, and 5 were administered combined therapy with other immunosuppressants, methotrexate, tacrolimus and adalimumab. [Conclusion] The elevation of serum sIL-2R and CSF pleocytosis may be findings supportive of neurosarcoidosis, and the uptake of FDG may indicate usefulness for diagnosing spinal cord sarcoidosis.

O-43-6 Pellagraの臨床的特徴と脳血流SPECTの検討

○稲垣 良輔¹、邦武 克彦¹、古川 宗磨¹、岩田 麻衣¹、守吉 秀行³、小倉 礼²、鈴木淳一郎¹、西田 卓¹、伊藤 泰広¹
¹ トヨタ記念病院 神経内科、² 名古屋大学医学部 神経内科、³ 中津川市民病院 神経内科

【目的】ペラグラはナイアシン欠乏によって生じる病態で、古典的3徴としてDementia、Diarrhea、Dermatitisの3Dが知られている。当院での11症例と比較し、その特徴と傾向を明らかにする。【方法】当院で2012～2017年にナイアシン低値を確認し、ペラグラと診断した11例の臨床症状と、6例の脳血流SPECTを検討した。【結果】背景はアルコール多飲8例、食事摂取不良2例、薬物中毒1例。11例中Dementia 8例、Diarrhea 5例、Dermatitis 3例。上記3徴が全て揃ったのは0例、2徴は5例、1徴のみは6例だった。中には難治性水様下痢のみで、低K血症 (2.1 mEq/l) を来し、診断・加療した例もあった。神経症候では記憶力低下よりも譫妄、変動する意識障害を呈し、腱反射亢進、クローヌス、歩行障害などの神経症候を呈する例が多かった。頭部MRI上は異常ないが、脳血流SPECTでびまん性の脳血流低下を来す症例が多く、voxel-based stereotactic extraction estimation (vbSEE) によって、全例で上前頭回と中心後回に血流低下を認めた。【結論】ペラグラで古典的3徴を呈する例は少ない。特にDermatitisを伴う例は少ない。Dementiaもむしろ譫妄に近く、特にアルコール常用者では、アルコール譫妄と誤認されやすい。脳血流SPECTがペラグラ診断に有用な可能性があり、上前頭回と中心後回における血流低下が臨床症状に関係している可能性がある。

O-44-1 Graph Theoryによるパーキンソン病・多系統萎縮症の小脳を中心としたネットワーク解析

○佐光 亘¹、阿部 考志²、柿正太郎¹、村上 永尚¹、古川 貴大¹、和泉 唯信¹、原田 雅史²、梶 龍児¹
¹徳島大学病院 神経内科、²徳島大学病院 放射線科

【目的】resting state functional MRI (RSfMRI) における、関心領域間のfunctional connectivity (FC) に対するGraph Theoryの応用は、機能的ネットワーク解析法として認識されている。パーキンソン病 (PD) と多系統萎縮症 (MSA) は、パーキンソニズムを来す疾患という点では臨床的に共通しているが、ドパミン関連薬への反応性・予後は大きく異なり、この違いは両疾患間の小脳を中心とするネットワークレベルでの差異に基づくという仮説を我々は持っている。上記差異を明らかにするためにGraph Theoryを用いて本研究を行った。【方法】UK brain bank criteriaを満たすPD症例23人、MSAのconsensus criteriaを満たすMSA症例11人と頭部MRI上明らかな異常を認めない対照例11人を対象とした。RSfMRIに関しては、前処理後に被殻、淡蒼球、小脳、視床、感覚・補足運動野を含む関心領域間のFCを算出し、adjacency matrixを作成した。network-based statisticsを用いて、上記ネットワーク内における群間差を示すグループとしての結合を検出した。さらにadjacency matrixを二値化し、上記ネットワークのtransitivity、shortest path length、degree、assortativityを評価した。【結果】対照・MSA群では第IX半球小葉と第X虫部小葉間のFCが正であるが、PDでのみ負へと逆転していた (ANOVA, $P = 0.01$)。特にPDとMSA間では有意な差が認められた (Tukey, $P = 0.009$)。その他の測定値では、transitivityのみ対照群に比し有意にMSA群で低下していた (ANOVA, $P = 0.021$; Tukey, $P = 0.018$)。また、第IX半球小葉と第X虫部小葉間のFCはPDの罹患期間と負の相関があった ($r = -0.45$, $P = 0.03$)。【結論】小脳半球-虫部間結合におけるPD特異的な負のFCと、それがPDの進行とともにさらに強まることを見出した。これらの結果は、PDにおける上記FCの変化がネットワークレベルでの代償機構の一部であり、疾患進行のマーカーとなる可能性を示唆している。

O-44-3 MRIを利用した進行性核上性麻痺とパーキンソン病患者における中脳水道断面積の検討

○関 大成¹、寺島 俊幸²、一坂 秀一²、佐藤 達哉¹、勝又 淳子¹、中元ふみ子¹、前川 理沙¹、日出山拓人¹、椎尾 康¹
¹東京通信病院 神経内科、²東京通信病院 放射線科

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) において病理学的に中脳水道周囲灰白質の神経細胞脱落を反映し中脳水道が拡張することが知られているが、MRIを用いて検討した報告は少ない。我々はvolumetric MRIを用い、PSP患者とパーキンソン病 (PD) 患者とを比較し、中脳水道の拡張がPSP患者で有意に認められるか検討した。【方法】2009年から2017年の8年間、T1-weighted volumetric MRIが施行され、臨床的にPSPと診断した10例 (男8例、女2例、平均年齢77.7歳) とPDと診断した患者8例 (男4例、女4例、平均年齢70.4歳) を対象とした。T1-weighted volumetric MRI矢状断でincisural line (鞍結節と大脳静脈・直静脈洞・下矢状静脈洞の合流部を結ぶ線) を同定し、同部位でMRI画像を軸位像に再構成し、中脳水道断面積を算出した。PSP群とPD群で、統計的手法 (Mann-Whitney U test) を用いて比較した。【結果】中脳水道の平均面積はPSP群で $38.3 \pm 12.9 \text{ mm}^2$ (Mean \pm SD)、PD患者群で $26.1 \pm 11.4 \text{ mm}^2$ (Mean \pm SD) であり、PSP群で有意に中脳水道が拡張していた ($p < 0.05$)。【結論】中脳水道断面積の拡大はPSPとPDを鑑別する指標となる可能性がある。

O-44-5 パーキンソン病における体脂肪減少の原因～自律神経障害とグレリン分泌～

○朴 貴瑛、大江田知子、森 裕子、富田 聡、梅村 敦史、高坂 雅之、杉山 博、澤田 秀幸
宇多野病院 神経内科・臨床研究部

【目的】先行研究においてパーキンソン病 (PD) の体重減少の特徴とグレリン分泌の関連を横断的に検討したところ、PDでは健常者に比して男女とも体脂肪が減少しており、本来代償的に増加するべき血漿グレリン濃度が、男性において有意に低下していた。グレリン分泌は自律神経によって制御されており、PDの自律神経障害による分泌不全が、脂肪代謝の恒常性を障害している可能性がある。本研究では、自律神経障害、グレリン分泌低下が体脂肪変化に関連するか検討した。【方法】2年間の前向き観察研究。対象は同意の得られたPD患者22名 (男性12名、女性10名)。観察開始時および2年後に体重、体組成、血漿グレリン値を測定し、男女別に比較した。また自律神経障害の指標として、Self-reported autonomic symptoms in Parkinson's disease (SCOPA-AUT) スコアを用い、グレリン値、体脂肪変化との関連を検討した。【結果】2年間で男女ともに体重は減少傾向 (男性 $-2.7 \pm 2.4 \text{ kg}$ 、女性 $-0.4 \pm 1.2 \text{ kg}$) がみられ、男性では体脂肪量が有意に減少した ($-2.6 \pm 3.7 \text{ kg}$, $p = 0.034$)。男性は、2年後のグレリン値が低いほど2年間の体脂肪減少率が高い傾向がみられた ($r = 0.58$, $p = 0.069$)。また、SCOPA-AUTスコアが高い (障害が強い) ほど、体重減少率が有意に高く ($r = 0.63$, $p = 0.028$)、体脂肪減少率とも関連が示唆された ($r = 0.50$, $p = 0.102$)。さらに、SCOPA-AUTが高いとグレリン値が低い傾向がみられた。一方女性では、体脂肪変化、グレリン値、自律神経障害の間に明らかな関連は認めなかった。【結論】PD男性では自律神経障害の程度、グレリン分泌低下、体脂肪減少との間に関連が示唆され、自律神経障害によるグレリン分泌不全が、PDの脂肪減少の原因である可能性がある。

O-44-2 パーキンソン病患者における後頭葉白質萎縮の検討

○結城奈津子¹、水原 亮¹、木村 正志¹、吉岡 亮²
¹国立病院機構舞鶴医療センター神経内科、
²国立病院機構舞鶴医療センター臨床研究部

【目的】前回の本学会で、われわれはレビー小体型認知症患者の白質容積をVSRAD advanceを用いて解析し、後頭葉白質の萎縮を認めたことを報告した。今回、われわれはパーキンソン病 (PD) 患者においてVSRAD advanceを用いて白質容積を検討し、後頭葉の白質萎縮と臨床症状、検査所見との関連性を検討した。【方法】PD患者33例 (70.3 \pm 8.9歳、男性15例) を対象とし、VSRAD advanceを用いて灰白質、白質容積を解析し、Zスコア2以上の容積低下部位を評価した。後頭葉白質萎縮の有無によって対象を二群に分け、灰白質・白質萎縮、Z-score、H&Y重症度分類、MMSE、認知症・幻視・RBDの有無、MIBG心筋シンチグラフィ、DATスキャンの結果を比較した。脳血流はIMP-SPECTで評価し、血流低下部位をSEE解析で評価した。二群間の比較にはMann-WhitneyのU検定を用いた。【結果】1) 18例で後頭葉に白質萎縮を認めた (萎縮あり群: 71.6 \pm 8.8歳、男性8例)。2) 15例では後頭葉白質に萎縮を認めなかった (萎縮なし群: 68.8 \pm 9.0歳、男性10例)。3) 灰白質萎縮率: 4.50/3.42% (萎縮あり群/萎縮なし群)、白質萎縮率: 3.26/3.42%、Z-score: 1.15/0.96、H&Y重症度分類: 3.1/2.8、MMSE: 24.0/26.8で認知症: 4/2人、幻視: 5/2人、RBD: 2/0人で二群間に有意差は認めなかった。3) H/Mは、早期相: 1.80/2.09、後期相: 1.60/1.90でSBRは、右: 2.47/1.75、左: 1.90/1.58で後期相のH/Mに有意差を認めた。4) 後頭葉白質萎縮あり群では、萎縮なし群に比較して、左上側頭回、中側頭回、下側頭回、紡錘状回、右前部帯状回の脳血流が有意に低下していた。【結論】PD患者における後頭葉白質萎縮は、左上側頭回、中側頭回、下側頭回、紡錘状回、右前部帯状回の血流低下と関連していた。左下縦束や左下側頭回・紡錘状回は幻視との関連性が示唆されている部位であり、PD患者でも障害されている可能性が示唆された。

O-44-4 パーキンソン病患者におけるMRI上の中脳/橋面積比と自律神経症状の関連

○松原 健朗、藤田 裕明、松原 正典、鈴木 主輔、沼尾 文香、門脇 太郎、椎名 智彦、櫻本 浩隆、平田 幸一
獨協医科大学 神経内科

【目的】我々はパーキンソン病 (PD) 患者を対象に頭部MRI 上の中脳、橋面積および中脳/橋面積比と自律神経症状との関連を調査した。【方法】2016年6月から2017年7月まで当院を受診したパーキンソン病患者52例 (男性20例/女性32例; 年齢68.4 \pm 10.1歳; Hoehn and Yahr重症度 2.60 \pm 1.0) を対象とした。頭部MRI T1強調画像矢状断にて中脳及び橋の面積をマニュアルにて測定し、中脳/橋面積比を算出した。自律神経症状はSCOPA-AUT日本語版を用いて評価した。運動機能と治療による運動合併症はMDS-UPDRS IIIとIVを用いて評価した。睡眠障害、日中の眠気、抑うつ症状の評価にはPD睡眠評価尺度-2 (PDSS-2)、エプワース眠気尺度 (ESS)、ベック抑うつ尺度II (BDI-II) を用いた。ドパミントランスポーター (DAT) スキャン、MIBG心筋シンチ、カード型嗅覚同定検査 Open Essence (OE、和光) を施行した。【結果】中脳/橋面積比とSCOPA-AUTの下位項目cardiovascularが正相関を示した。中脳面積とMMSE、レボドパ換算用量 (Levodopa Equivalent Dose) が正相関を示し、年齢、発症年齢が負相関を示した。橋面積はMMSEと正相関を示し、年齢、発症年齢、HY重症度、SCOPA-AUTの下位項目urinaryおよびcardiovascular domainとは負の相関を示した。【結論】我々の検討よりPDにおける中脳/橋面積比と自律神経症状との関連性が示唆された。

O-44-6 表情定量解析を用いたパーキンソン病の仮面様顔貌の病態解明

○東山 雄一¹、木村 活生²、上木 英人¹、岸田 日帯²、土井 宏¹、上田 直久²、竹内 英之¹、田中 章景¹
¹横浜市立大学医学部 神経内科学・脳卒中医学、
²横浜市立大学附属市民総合医療センター 神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) の仮面様顔貌は、これまで運動症状の一つと考えられてきており、近年注目されている非運動症状との関連については殆ど検討されてこなかった。我々はPDと健常者の表情変化を定量解析し、各種運動・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症状ではなく、認知機能低下を背景とした非運動症状の側面を有す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 38例と同年代の健常者 (HC) 24例を対象とした。各被験者にInternational Affective Picture Systemより選択した快・不快画像をランダムに視覚提示し内容を供述させた際の表情変化を表情解析ソフトにより定量分析した。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、うつ・共感性評価尺度・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による安静時fMRI解析を行い、仮面様顔貌に関連する神経基盤の検討を行った。【結果】PD群、HC群の平均年齢 (SD) は、それぞれ69.9歳 (7.1)、70.2歳 (7.4) と有意差は認めなかった。一方FFSはPD群で2.1 (1.0)、HC群で3.1 (0.8) と有意差を認め ($p < 0.001$)、PD群で表情変動が減少していた。重回帰分析の結果、表情変動の減少は運動スコアとは関連せず、注意・遂行機能ドメインを中心とした神経心理検査、さらに抑うつや共感性の尺度との関連を認めた。また、安静時fMRI解析の結果、仮面様顔貌と関連し、基底核や前頭葉を中心とした機能的結合性の異常を認めた。【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、認知機能や情動障害と関連したより高次の症候である可能性が示唆された。

O-45-1 A familial case of PDE10A-associated childhood-onset chorea with bilateral striatal lesions

○Satoko Miyatake^{1,2}, Ikuko Shirai³, Satoko Kumada³, Yasuhiro Nakata⁴, Naomichi Matsumoto²
¹Clinical Genetics Department, Yokohama City University Hospital,
²Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine,
³Department of Neuropediatrics, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital,
⁴Department of Neuroradiology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

Aim: To elucidate the genetic cause for a family with benign hereditary chorea (BHC). **Methods:** Whole-exome sequencing (WES) of the family, and following Sanger sequencing were performed. Clinical information was obtained from the medical record. **Results:** Four individuals from a three-generation family showed slowly progressive chorea starting at the age of 5-15 years. Choreic movement became more generalized, spreading from the trunk to the extremities, and was more prominent in older generations. Brain MRI performed on two of the individuals showed characteristic bilateral striatal lesions. Genetic tests for *NKX2-1* mutation and repeat expansions for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 17, dentatorubral-pallidoluysian atrophy, and Huntington's disease had been performed, with no pathogenic findings. We performed WES on the family identifying a c.898T>C (p.Phe300Leu) mutation in *PDE10A*, which was confirmed in all affected members by Sanger sequencing. **Conclusion:** To date, there have been only four reported European individuals with childhood-onset chorea and bilateral striatal lesions, having *de novo* mutation in *PDE10A*. Two of the four had an identical c.898T>C mutation, implying that this mutation is recurrent among different ethnic groups, and it can be inherited. We report that *PDE10A* mutation is associated with familial BHC. *PDE10A* screening should be considered in case with slowly progressing, pure choreic features with deteriorating necrotic striatal lesions.

O-45-3 Genotype-phenotype analysis of Japanese familial ALS pedigrees with *SOD1* mutations

○Ayumi Nishiyama¹, Naoki Suzuki¹, Hitoshi Warita¹, Rumiko Izumi¹, Naoko Shimakura¹, Tetsuya Akiyama¹, Shion Osana¹, Masaaki Kato¹, Tetsuya Niihori², Yoko Aoki², Masashi Aoki¹
¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine,
²Department of Medical Genetics, Tohoku University School of Medicine

Background: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an adult-onset neurodegenerative disease characterized by systemic loss of motor neurons. Approximately 10% of ALS cases are familial. In a consecutive series of 122 Japanese familial ALS pedigrees, we recently reported *SOD1* mutations as the most common causes. **Objective:** To reveal genotype-phenotype profiles of familial ALS pedigrees with *SOD1* mutations. **Patients and Methods:** In 122 pedigrees with familial ALS, we performed Sanger sequencing of all exons in *SOD1* or targeted next-generation sequencing of 22 known ALS-related genes. We also examined *C9orf72* hexanucleotide repeat expansion. Clinical records were reviewed for phenotypic characterization. **Results:** Twenty-four different mutations in *SOD1* were identified in 32.7% (40/122). No other known gene mutations were detected. In *SOD1*-linked familial ALS cases, the mean age at onset is 47.8±12.8 years. The p.H47R (H46R), the most common (20.0% among *SOD1* mutants), followed by p.L127S (L126S) mutation (12.5%), are associated with later onset in lower limbs and slower progression. The families with L126S or p.N87S (N86S) mutations (10.0%) showed reduced penetrance. Affected members of families with other amino acid substitutions of Cys6 (7.5%) commonly showed rapid progression. A patient with p.L9V (L8V) mutation also has an atypical phenotype with long duration of the disease. **Conclusion:** We further clarified the genetic profiles in *SOD1*-linked Japanese familial ALS. The specific *SOD1* mutations may have possible genotype-phenotype relationships.

O-45-5 The pathological role of P413L variant chromogranin B in female amyotrophic lateral sclerosis

○Yasuyuki Ohta^{1,2}, Genevieve Soucy², Daniel Phaneuf², Jean-nicolas Audet², Francois Gros-louis², Toru Yamashita¹, Kota Sato¹, Mami Takemoto¹, Jingwei Shang¹, Nozomi Hishikawa¹, Jean-pierre Julien², Koji Abe¹
¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, Japan, ²Research Centre of Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec, Canada

[Background] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive, fatal neurodegenerative disease that is characterized by selective loss of central and peripheral motor neurons. Recently, we reported that the variant chromogranin B (CHGB) P413L allele act as modifiers of onset and progression in Japanese female ALS because of higher expression levels compared to males due to a sex-determining region Y element in the gene promoter. The P413L CHGB conferred an earlier ALS disease onset in women of Japanese and French Canadian origins with less effect in men. **[Objective/Methods]** To analyze the pathological role of P413L CHGB as disease modifier in ALS using the samples of CHGB/G37R- superoxide dismutase 1 (*SOD1*) double transgenic mice. **[Results]** The P413L CHGB transgene in G37R *SOD1* mice precipitated disease onset and pathological changes related to misfolded *SOD1* and enhanced ER stress specifically in female mice. In contrast, overexpression of the wild-type (WT) CHGB in G37R *SOD1* mice did not affect disease onset but significantly accelerated disease progression and pathological changes. **[Conclusions]** We confirmed that CHGB variants may act as modifiers of onset and progression in female ALS by neuropathological analyses.

O-45-2 Difference of genetically aggregated tissue specific networks between Japanese and Caucasian MS

○Takuya Matsushita¹, Yuri Nakamura¹, Koji Shinoda¹, Mitsuru Watanabe¹, Noriko Isobe², Jun-ichi Kira¹, the Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium¹
¹Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University,
²Department of Neurological Therapeutics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

[Background] Many associated variants were detected in multiple sclerosis (MS) from genome-wide association studies (GWAS), although not much is known about the biological effect of each variant. **[Objective]** To reveal specific tissues where the associated genes with Japanese MS are more densely interconnected than expected and clarify difference of associated tissues between Japanese and European descent MS. **[Methods]** GWAS was conducted in 533 Japanese patients with MS and 1,789 controls. After removing variants in major histocompatibility complex region and converting variant p values into gene p values, the effects applied to tissue-specific regulatory networks. Interconnectivities were compared with index calculated in the same way for 10,000 permutations of the ranked gene list. Those enrichment scores were compared with ones calculated by using GWAS results in European descent MS. All methods were following a report by Marbach D, et al. (Nat Methods, 2016) **[Results]** In 32 high level regulatory networks and three protein-protein networks, genes associated with Japanese MS were densely interconnected in neurons and fetal brain, connective tissue, and lymphocytes networks (corrected enrichment score > 1). On the other hand, any specific networks were detected by using genes associated with European descent MS. Among networks of lymphocytes, the associated genes aggregated in network from natural killer cells. **[Conclusions]** The associated genes were functionally different between Japanese and European descent MS from the view point of tissue specific regulatory network.

O-45-4 Validation of genetic factors affecting survival in Japanese ALS patients

○Ryoichi Nakamura¹, Naoki Atsuta¹, Genki Tohna¹, Masahiro Nakatochi¹, Naoki Hayashi¹, Daichi Yokoi¹, Hirohisa Watanabe¹, Masahisa Katsuno¹, Yuishin Izumi¹, Mitsuya Morita¹, Akira Taniguchi¹, Nobutaka Hattori¹, Osamu Kano¹, Masaya Oda¹, Koji Abe¹, Satoshi Kuwabara¹, Kouichi Mizoguchi¹⁰, Ryuji Kajii¹, Gen Sobue¹, JaCALs^{2,3,4,5}
¹Nagoya University, ²Tokushima University, ³Jichi Medical University,
⁴Mie University, ⁵Juntendo University, ⁶Toho University Omori Medical Center, ⁷Vihara Hananoso Hospital, ⁸Okayama University,
⁹Chiba University, ¹⁰National Hospital Organization Shizuoka Medical Center

Purpose Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a clinically heterogeneous disease, and the prognosis in ALS patients has been reported to be variable among different ethnic populations. The aim of this study is to validate the single-nucleotide polymorphisms (SNPs) which were reported to affect survival of ALS patients from Caucasian cohorts in a Japanese ALS cohort. **Methods** We included 937 ALS patients from a multicenter prospective ALS cohort in Japan, who were diagnosed as definite, probable, probable laboratory-supported or possible ALS according to the revised El Escorial criteria. We conducted genotyping using the HumanOmniExpressExomeBeadChip, and analyzed the SNPs in *CAMTA1*, *KIFAP3* and *UNC13A*, which were reported to affect survival of ALS patients in Caucasian cohorts. The effect on survival was assessed using the Kaplan-Meier analysis. Multivariate analysis was performed with the Cox proportional hazard model. **Results** The SNPs in the *CAMTA1* and the *KIFAP3* gene were not significantly associated with survival in our study. The SNP rs12608932 in the *UNC13A* gene was associated with survival under the recessive model (p=0.049). However, the rs12608932 was not an independent prognostic factor in Cox model adjusting for the other known prognostic factors. **Conclusions** The previously reported SNPs associated with survival in European ALS patients were not fully replicated in Japanese ALS patients. To clarify genetic background affecting survival of Japanese ALS patients, we should promote a genome-wide association study to search genetic factors for prognosis in Japanese cohort.

O-45-6 Parent-of-origin effects in Multiple Sclerosis

○Noriko Isobe¹, Andy Tsai², Stacy J. Caillier³, Adam Santaniello³, Jun-ichi Kira¹, Stephen L. Hauser¹, Jorge R. Oksenberg³
¹Department of Neurological Therapeutics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ²Computational Biology and computer Science, Massachusetts Institute of Technology, ³Department of Neurology, University of California, San Francisco, ⁴Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Objectives: Parent-of-origin effect describes a phenotype that depends on whether a causative allele was inherited from the mother or the father. We aimed to investigate whether any parent-of-origin effects are observed in multiple sclerosis (MS) susceptibility. **Methods:** We utilized a genome-wide single nucleotide polymorphism (SNP) dataset of 931 family trios (consisting of an affected child and both parents) of European origin. After strand phasing and SNP imputation, parent-of-origin effects were analyzed with PREMIM/EMIM software. For each SNP, p values for maternal and paternal inheritance effects were assessed and those with p < 0.05 were evaluated. **Results:** Out of 198 MS risk-associated non-MHC SNPs, 24 had nominal statistically significant maternal parent-of-origin effects, whereas 21 had nominal paternal parent-of-origin effects. Interestingly, in the EV15 region in chromosome 1 where multiple independent MS variants were identified, a SNP closest to GF11 predicted to be a paternally imprinted gene, had paternal parent-of-origin effect for MS risk (rs58394161, p = 0.0099). **Conclusions:** We analyzed parent-of-origin effects in MS and showed that some MS-associated variants had parent-of-origin effects in MS susceptibility. Parent-of-origin effects in a region with multiple independent MS variants may provide important clues on the functional mechanisms that contribute to MS risk.

O-46-1 Regulation of TDP-43-mediated neurotoxicity by ribosome-related factors○Seiichi Nagano^{1,2}, Hideki Mochizuki¹, Toshiyuki Araki²¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, ²Department of PNS Research, National Institute of Neuroscience, CNRP

OBJECTIVE: In amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD), an RNA binding protein TDP-43 abnormally deposits in neurons. We hypothesized that the deposition of TDP-43 disrupts mRNA transport to axons by the protein, and identified mRNAs of ribosomal proteins (Rp) as target mRNAs that are supposed to decrease in axons of ALS/FTLD. In this study, we investigated the influence of localization of *trans*-factors controlling translation of Rp mRNAs in neurons, and examined the effect on morphological change of neurons caused by decreased expression of TDP-43. **METHODS:** FLAG-tagged *trans*-factors of Rp mRNAs were expressed in cortical neurons to observe their intracellular localization. Among them, colocalization with TDP-43 and Rp mRNA was analyzed for the *trans*-factor localized in axons. We also investigated whether the defect of axonal outgrowth caused by decreased expression of TDP-43 was corrected by overexpression of the *trans*-factor. **RESULTS:** One of the *trans*-factors X existed in axons co-localized with TDP-43 and Rp mRNA, forming RNA transport granules with each other. Overexpression of X significantly improved the axonal outgrowth defected by the decrease of TDP-43 expression. **CONCLUSION:** As a neurodegenerative mechanism in ALS/FTLD, ribosomal dysfunction in axons can be involved via impairment of axonal transport of Rp mRNAs by TDP-43. Upregulation of X is suggested to treat neurodegeneration in ALS/FTLD.

O-46-3 Ghrelin improved dystonia/behavioral dysfunctions with an atypical form of Rett syndrome patient○Kenji Orimoto¹, Toyojiro Matsuishi², Kotaro Yuge³¹Department of General Medicine, Fureai Higashi-totsuka Hospital, ²Research Center for Children, Research Center for Rett syndrome, St. Mary's Hospital, ³Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine

[Background and Objective] Different types of mutations in MECP2 can account for the variability of clinical features in patients with RTT. The C-terminal (CT) truncating mutations in MECP2 correlate with milder clinical phenotypes. Here, we present a case of atypical form of RTT with small deletion in CT of MECP2. The patient has been treated with Ghrelin for more than two years. The specific aim of this study is to investigate the effects of Ghrelin on the clinical spectrum. **[Methods]** The patient was diagnosed with RTT at the age of 26, the clinical symptoms include sleep disorders characterized by non-24 hours (7 days) sleep-awake rhythm, impulsiveness, and dystonia. DNA sequence analysis of the patient demonstrated 5 base-pair deletion was seen within C-terminus of MECP2 gene. Ghrelin was intravenously administered at a dose of 3 μ g/kg once a day for 1 or 2 days and maintained thereafter every month, and the effects were assessed by the Visual Analog Scale. **[Results]** Many of the neurological symptoms including autonomic disorders, emotional problems, extrapyramidal symptoms, and motor impairment were improved to varying extents. **[Conclusion]** Although the mutated MeCP2 protein of the patient retains the critical functional domains of MeCP2, it lacks phosphorylation site triggered by dopamine. It is recently reported that dopamine/DRD1 signaling dependent on the Ghrelin receptor, and MeCP2 regulates mTOR signaling. Ghrelin could exert its functions via collecting dopamine and mTOR signaling impaired by MeCP2 deficits.

O-46-5 Rho-kinase ROCK Inhibitor Decreases Oligomeric Tau Protein via Activation of Autophagy○Tadanori Hamano^{1,2}, Norimichi Shirafuji^{1,2}, Shu-hui Yen³, Hirotake Yoshida⁴, M. Nicholas Kanaan⁵, Kouji Hayashi¹, Hirohito Sasaki¹, Kitazaki Yuki¹, Soichi Enomoto¹, Masamichi Ikawa¹, Osamu Yamamura¹, Youshi Fujita⁶, Masaru Kuriyama⁷, Yasunari Nakamoto¹¹Second Department of Internal Medicine, University of Fukui, ²Department of Aging and Dementia, University of Fukui, ³Mayo Clinic Jacksonville, ⁴National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG), ⁵Department of Translational Science and Molecular Medicine, College of Human Medicine, Michigan State University, ⁶Fujita Neurology Hospital, ⁷Ota Memorial Hospital

Neurofibrillary tangles (NFT), which is pathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD), is composed of highly phosphorylated tau proteins. We have shown that pitavastatin reduces total and phosphorylated tau levels using a cell culture model of tauopathy. The decrease in tau was suspected to be due to Rho-associated coiled coil protein kinase (ROCK) inhibition by pitavastatin (Hamano et al., 2012). ROCK, which plays central roles in the organization of the actin cytoskeleton, are the promising target for the treatment for human disorders. Actually, several ROCK inhibitors are clinically applied for the prevention of vasospasms after subarachnoid hemorrhage, or for the treatment of glaucoma. We have examined the effect of the ROCK inhibitors (H 1152, and Y-27632) on tau protein phosphorylation in detail. **[Methods]** We used a human neuroblastoma cell line, MIC cells, which expresses wild-type tau protein (4R0N) via tetracycline off (TetOff) induction. **[Results]** Phosphorylation levels of tau protein and caspase cleaved tau were reduced by the ROCK inhibitor. Tau oligomer specific antibody, TOC1 positive oligomeric tau was also decreased by ROCK inhibitor. The ROCK inhibitor inactivated GSK3 β , Cdk5, and caspase. Reduction of caspase-cleaved tau and IFN- γ was also observed. ROCK inhibitor activated autophagy, which considered as important degradation system of tau protein. **[Conclusions]** Although the exact mechanisms should be examined, ROCK inhibitor may shed light on the therapeutics of tauopathy, including AD.

O-46-2 High-Speed Atomic Force Microscopy Reveals Structural Dynamics of Amyloid β 1-42 Aggregates (2)○Kenjiro Ono^{1,2}, Takahiro Nakayama³, Masahiro Itami³, Ryoichi Takahashi², David B Teplow⁴, Masahito Yamada²¹Department of Neurology, Showa University School of Medicine, ²Department of Neurology and Neurobiology and Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, ³Bio-AFM Frontier Research Center, Kanazawa University, ⁴Department of Neurology, The University of California, Los Angeles School of Medicine

[Objective] On the basis of genetic evidence, biochemical data, and animal models, A β has been suggested to be responsible for the pathogenesis of AD. A β molecules tend to aggregate to form oligomers, protofibrils (PF), and mature fibrils. Although mature fibrils in the final stage have been thought to be the cause of Alzheimer's disease (AD) pathogenesis, recent studies suggest that A β intermediates are more deleterious than are extracellular fibril forms. For this reason, elucidation of the relationships among the soluble state such as monomeric, early intermediate state such as PF, and final state such as mature fibrils on A β aggregation pathways *in vitro* has been main purpose in this study. **[Methods]** We used high-speed atomic force microscopy (HS-AFM). In preparation for HS-AFM observation, we separated A β 1-42 peptides into low- and high-molecular-weight populations (LMW and HMW, respectively) by size exclusion chromatography. The LMW population comprised monomeric and low-order oligomeric A β 1-42. The HMW population contained protofibrils (PF). We found A β 1-42 fibrils was mainly formed not from PF but from LMW of A β 1-42. In addition, we also observed dissociation of single PF to LMW in PF incubation. **[Conclusions]** These results supports that PF is off-pathway aggregate in A β fibril formation. We discuss new possible mechanism in the assembly model from soluble state such as monomeric A β to final state such as mature fibrils.

O-46-4 S1P1 activation enhances leptomeningeal collateral development and improves outcome after stroke○Satoru Ishibashi¹, Eri Iwasawa¹, Motohiro Suzuki¹, Fuying Li¹, Masahiko Ichijo², Kazunori Miki³, Takanori Yokota¹¹Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, ²Department of Neurology, Musashino Red Cross Hospital, ³Department of Endovascular Surgery, Tokyo Medical and Dental University

[Objective] Collateral development after acute ischemic stroke is triggered by shear stress, and sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1P1) on endothelial cells was reported to sense shear stress and transduce its signalling pathways. In this study, we investigated the effect of an S1P1-selective agonist (SEW2871) on leptomeningeal collateral arteries in acute stroke model. **[Methods]** BALB/c mice (n=118) underwent left middle cerebral artery occlusion (pMCAO). Time profile of the S1P1 expression were analyzed after surgery. SEW2871 or vehicle were intraperitoneally injected, and neurological functions, leptomeningeal arteries, and infarct volume were compared after treatment. **[Results]** S1P1 expression in endothelial cells was increased peaking at 6 hours after pMCAO. After SEW2871 treatment for pMCAO, the number of leptomeningeal collateral arteries was significantly increased (4.1 ± 0.4 vs. 2.1 ± 0.3 , $p < 0.01$), infarct volume was decreased ($138 \pm 25\%$ vs. $25.5 \pm 28\%$, $p < 0.01$), and neurological outcome improved in the SEW2871 group compared with controls. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) phosphorylation was 1.5 fold increased at 6 hours after pMCAO ($p < 0.01$), and the expression of tight junction proteins of ischemic cortex at 3 days after pMCAO was significantly higher in the SEW2871 group compared with controls ($p < 0.01$). **[Conclusions]** S1P1-selective agonist enhanced leptomeningeal collateral circulation via eNOS phosphorylation and reinforced blood-brain barrier integrity in acute ischemic stroke mice, leading to smaller infarct volume and better neurological outcome.

O-46-6 Substantial axonal degeneration has occurred before motor neuron loss in ALS models○Naoki Suzuki¹, Tetsuya Akiyama¹, Jiro Kawada^{2,3}, Feng Tian⁴, Mitsuru Ishikawa⁵, Takeshi Soné⁶, Koki Fujimori⁵, Shio Mitsuzawa¹, Hiroya Ono¹, Shion Osana¹, Kensuke Ikeda¹, Tomomi Shijo¹, Ayumi Nishiyama¹, Rumiko Izumi¹, Masaaki Kato¹, Hitoshi Warita¹, Hideyuki Okano⁵, Teruo Fujii², Kevin Eggan¹, Masashi Aoki¹¹Department of Neurology, Tohoku University, ²Institute of Industrial Science, The University of Tokyo, ³Jiksan Bioengineering, ⁴Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard Stem Cell Institute, Harvard University, ⁵Department of Physiology, School of Medicine, Keio University

Purpose: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an adult-onset neurodegenerative disorder characterized by the death of motor neurons and degeneration of axons. Potential interventions would be facilitated if motor axon degeneration could be more readily visualized. Moreover, we can find novel therapeutic target if we can isolate axons efficiently. **Methods:** We demonstrate that stimulated Raman scattering (SRS) microscopy could be used to sensitively monitor peripheral nerve degeneration in three ALS mouse models and ALS autopsy materials. We developed a microfluidic device to form motor nerve organoid which can be used to analyze axonal degeneration of stem cell derived motor neurons *in vitro*. **Results:** Three-dimensional imaging of pre-symptomatic SOD1 mouse models and data processing by a correlation-based algorithm revealed that significant degeneration of peripheral nerves could be detected coincidentally with the earliest detectable signs of muscle denervation and preceded physiologically measurable motor function decline. We also found that peripheral degeneration was an early event in FUS as well as C9orf72 repeat expansion models of ALS. Furthermore, we found degeneration of peripheral nerves in ALS autopsy. Enough amount of RNA for omics analysis was yielded from the novel microfluidic device. **Conclusions:** Our study demonstrates that SRS imaging is a sensitive and quantitative means of measuring disease progression, greatly facilitating future studies of disease mechanisms and candidate therapeutics. Axonal degeneration could be the target of early intervention in ALS.

O-47-1 Neuronal apoptosis inhibitory protein as a risk factor and a new diagnostic biomarker in ALS○Osamu Kano¹, Kazunori Tanaka², Takuya Kanno², Yasuo Iwasaki¹, Joh E Ikeda^{2,3}¹Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, ²NGP Biomedical Research Institute, Neugen Pharma Inc., ³Department of Molecular Neurology, Kitasato University Graduate School of Medical Sciences

[Background] The delineation of molecular pathology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) pivots on an identification of biomarker. We have previously reported that Bromocriptine sustained motor function and slowed disease progression in ALS, being allied with upregulation of neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP). NAIP is known to protect neuronal cells against oxidative injury, implying that NAIP level may modulate disease progression in ALS. [Objective] To investigate NAIP level in relation to disease progression in ALS patients. [Methods] As NAIP specifically expresses in mononuclear cells (MNC), its NAIP level in ALS patients and healthy controls (ALS/Control: n=18/12) were measured by NAIP-Dot blotting and quantitated as per μg of whole protein extract from MNC. To assess the correlation between change of NAIP and disease progression, NAIP level and ALS functional Rating Scale-Revised (ALSF-RS-R) score were monitored through 1 year. We have obtained patients' consent and Institutional Review Board approval. [Results] The NAIP level at baseline in ALS patients and healthy controls were 0.62 ± 0.29 ng and 1.34 ± 0.61 ng, respectively ($p < 0.001$). Regression analysis showed that longitudinal higher amount of NAIP level were related with less changes in ALSFRS-R (%) at 12-month ($p = 0.016$; $R^2 = 0.799$), indicating that higher increase of NAIP level resulted in slower disease progression through regular interval. [Conclusion] Our data implies that NAIP will have broad implications for ALS symptoms as a risk factor and have a highly correlation with disease progression.

O-47-3 ADAR2-mediated A-to-I sites in extracellular RNAs as a biomarker of amyotrophic lateral sclerosis○Takashi Hosaka^{1,2}, Takenari Yamashita², Sayaka Teramoto², Naoki Hirose², Akira Tamaoka¹, Shin Kwak²¹Department of Neurology, Institute of clinical medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan, ²Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

[Background] There are no reliable biomarkers of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). In the majority of patients with sporadic ALS, RNA editing at the glutamine/arginine (Q/R) site of GluA2 mRNA is abnormally reduced in the motor neurons due to downregulation of an RNA editing enzyme called adenosine deaminase acting on RNA 2 (ADAR2). Furthermore, TDP-43 pathology, the pathological hallmark of ALS, is observed in the motor neurons lacking ADAR2-immunoreactivity in ALS patients. Conditional ADAR2 knockout mice, a mechanistic model of sporadic ALS, exhibit TDP-43 pathology-like TDP-43 mislocalization in the ADAR2-lacking motor neurons, suggesting a pivotal role of ADAR2 downregulation in the ALS pathogenesis. Because of easy accessibility, detection of RNAs reflecting ADAR2 activity in body fluids would be a biomarker for ALS. [Materials and Methods] We searched for RNAs that possess ADAR2 sites in the mouse motor neurons by comparing wild-type and ADAR2 knockout mice. We examined whether these mouse analogous sites in human RNAs were detectable in the cultured medium of SH-SY5Y cells, and assessed changes of the editing efficiency by overexpression or knockdown of ADAR2. [Results] We identified 5 extracellularly secreted host RNAs that had 10 ADAR2 sites in total and found that editing efficiency at all the 10 sites changed in accordance with overexpression or downregulation of ADAR2. [Conclusion] Because these host RNAs can be theoretically detectable in the body fluids of ALS patients, changes of editing efficiency at these ADAR2 sites would become a biomarker of ALS.

O-47-5 The verification of miRNA target genes as a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis

○Ikuko Takahashi, Yuka Hama, Ryoji Naganuma, Chika Sato, Hisashi Uwatoko, Shinichi Shirai, Masaaki Matsushima, Ichiro Yabe, Hidenao Sasaki

Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University

[Objective] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease which leads to the loss of upper and lower motor neurons. MicroRNA (miRNA) is essential for nervous system development, and many of the genes associated with genetic ALS have pathological biological pathways related to RNA metabolism, and their pathogenesis may be affecting the maturing processes of miRNA. We previously specified hsa-miR-663b, hsa-miR-4649-5p and hsa-miR-4299 as potential biomarkers for ALS by comparing the plasma and cerebrospinal fluids, and our next aim is to elucidate their function. [Methods] The synthesized miRNAs were transfected into SH-SY5Y cells with a transfection reagent, and the comprehensive gene expression from overexpression model cells were compared with the control using microarray systems from Agilent (CA, USA). The raw data was quantile normalized and statistically analyzed with JMP (SAS Institute Inc. NC, USA). [Results] Differentially expressed genes (DEGs) were defined as ones where both the fold change was smaller than half and the p-value was less than 0.01. We identified about 20 or more DEGs for one miRNA. Some DEGs of hsa-miR-663b were found to be related to neuronal networks. It is worthy of special mention that hsa-miR-4649-5p and hsa-miR-4299 had 16 genes or long non-coding RNAs, extracted as DEGs, in common. [Conclusion] We verified the target genes of up or down miRNAs in the fluids of ALS patients, and found genes and non-coding RNAs that are thought to participate in the function of nervous cells and systems.

O-47-2 Cytoplasmic aggregation involving RNA-binding proteins in spinal cord of ALS model rats○Hitoshi Warita¹, Tomomi Shijo², Kensuke Ikeda², Tetsuya Akiyama¹, Hiroya Ono¹, Shio Mitsuzawa², Ayumi Nishiyama¹, Rumiko Izumi¹, Naoki Suzuki¹, Masashi Aoki²¹Department of Neurology, Tohoku University Hospital, ²Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine

[Objective] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease characterized by adult-onset loss of motor neurons. Mutations in various genes encoding heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNPs) are linked to ALS/multisystem proteinopathy. Here, we examined a possible involvement of hnRNPs in a rat model of ALS. [Methods] By phenotypic validation, transgenic (Tg) rats overexpressing familial ALS-linked mutant Cu/Zn superoxide dismutase gene (*SOD1*) were divided into 3 stages, and used with their age-matched wild-type littermates ($n = 4$ per group). To assess the hnRNPs' localization under confocal laser microscopy, perfusion-fixed spinal cord cryosections were harvested for multiple immunofluorohistochemistry. [Results] In controls, the examined RNPs were localized mainly in the nuclei of neurons and glial cells. In contrast, symptomatic Tg rats distinctly showed cytoplasmic localization of hnRNP1 in a fraction of the vulnerable neurons. We also found significantly increased number of the ventral horn neurons exhibiting granular or diffuse cytoplasmic hnRNP1⁺ staining in Tg rats as compared with controls. Loss of nuclear hnRNPs including transactive response DNA-binding protein 43 kDa, which represents cytoplasmic mislocalization in the majority of the cases with ALS, was not evident in the Tg rats. [Conclusions] The present results suggest a possible underlying pathomechanism associated with dysregulated ribostasis in the cases of *SOD1*-linked as well as non-*SOD1*-linked ALS.

O-47-4 CCR2-positive immune cells play protective roles in ALS model mice

○Wataru Shiraishi, Ryo Yamasaki, Jun-ichi Kira

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

[Objective] In mutant superoxide dismutase-1 (mSOD1)-transgenic (tg) mice, commonly used amyotrophic lateral sclerosis (ALS) model mice, inflammatory responses occur during disease progression. In these mice, non-neuronal cells such as microglia, astrocytes and peripheral blood-born macrophages are activated. Several reports suggest that immunocytes, especially monocytes, infiltrate peripheral nerves in an early course, contributing to disease progression in ALS. However, the roles of such immunocytes remain unknown. Chemokine-receptor 2 (CCR2) is a receptor for C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2), inducing pro-inflammatory immunocyte infiltration. We therefore aimed to clarify the roles of CCR2-bearing immunocytes in disease progression using mSOD1-tg mice. [Methods] We created transgenic CCR2^{RFP/RFP} mSOD1-tg mice, in which CCR2^{RFP} is homozygously expressed, resulting in a CCR2-knockout phenotype. We assessed the disease course of CCR2^{RFP/RFP} mSOD1-tg mice and compared with that of CCR2^{RFP/WT} mSOD1-tg mice (CCR2 hetero-knockout phenotype). Body weight, rota-rod test, and clinical scores were examined. [Results] CCR2^{RFP/RFP} mSOD1-tg mice demonstrated earlier onset than CCR2 hetero-knockout mice by a rota-rod test and body weight measurement. Pathologically, the ventral roots of CCR2^{RFP/RFP} mSOD1-tg mice had less CCR2-positive immunocyte invasion and more mutant SOD1 protein accumulation than CCR2 hetero-knockout mice. [Conclusion] These results suggest that CCR2-positive immunocytes play important protective roles in ALS through clearance of mSOD1 from peripheral nerves.

O-47-6 Characteristics of nerve size in ALS subtype using neuromuscular ultrasound○Jun Tsugawa¹, Yu-ichi Noto², Thanuja Dharmadasa¹, William Huynh¹, Matthew C Kiernan¹¹Brain and Mind Centre, Sydney Medical School, University of Sydney,²Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

Background: Patients with ALS can be divided into three subtypes based on the initial region of clinical involvement progression, but, it is unknown if the clinical subtype demonstrates any preferential nerve involvement. **Objective:** To identify whether the preferential nerve involvement can be detected by ultrasound in ALS subtypes, and to determine whether these findings can be used to differentiate ALS patients from healthy controls. **Methods:** Ultrasound images of the median nerve, ulnar nerve, peroneal nerve, tibial nerves, and cervical nerve of 107 patients with ALS and 66 healthy controls were collected. The patients with ALS were grouped according to clinical subtype [upper limb onset (U-ALS), n=30; bulbar onset (B-ALS), n=48; lower limb onset (L-ALS), n=29]. Nerve cross-sectional areas (CSA) were measured at each location, and distal / proximal CSA ratios were calculated for the median nerve, ulnar nerve and tibial nerve. Values were then compared between each ALS subtype and control group. **Result:** There were no differences between the CSAs for the control group and the B-ALS or L-ALS groups. Median nerve CSA at the arm was significantly smaller in the U-ALS group than in the control group. The median/ulnar nerve CSA ratio at arm was significantly decreased, and the median nerve forearm/upper arm CSA ratio was significantly increased in U-ALS. **Conclusion:** Our findings suggest that there may be preferential involvement of the median nerve in the arm over other nerves in U-ALS, and that ratios including the median nerve could be used as ultrasound-based biomarker for U-ALS.

O-48-1 Detection of prodromal cognitive impairments with resting-state functional connectivity in elderly

○Shuhei Yamaguchi, Toshikazu Kawagoe, Keiichi Onoda, Hiroyuki Takayoshi, Satoshi Abe, Chizuko Hamada, Hanako Matsuda, Shingo Mitaki, Hiroaki Oguro
Department of Internal Medicine III, Faculty of Medicine, Shimane University

[Objective] Subjective memory complaints (SMC) are common among older adults, which is a preceding state of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. There is less evidence as for neural functional connectivity during resting-state, which could detect the subtle brain network abnormality in neurodegenerative illness before any manifestations of cognitive and behavioral changes. [Methods] Using our database of health examination system (n=155, 60-83 y.o.), we investigated whether there is a relationship between SMC and various kinds of cognitive tests, and explored brain regions that are responsible for the level of SMC in terms of functional and structural alterations. [Results] The results indicated that people with SMC was relatively depressive but no cognitive tests were associated with the level of SMC. Imaging data have shown that four posterior regions including the lingual gyrus, cuneus, anterior insula and superior parietal lobule were depicted, where the connectivity pattern was related to the level of SMC, and no volumetric alterations were found in association with SMC. The post-hoc seed-based analysis indicated that functional connectivity in the occipital and parietal regions was increased in association with the augmentation of SMC. [Conclusions] Although further longitudinal investigation with larger sample is necessary, we suggest that SMC and resting-state functional connectivity of those regions might reflect very initial compensation-like alterations and could be a sign of cognitive decline.

O-48-3 Generation of mutant presenilin 1 mice using a novel RNA-guided base editing technology

○Hiroki Sasaguri^{1,2}, Misaki Sekiguchi¹, Ryo Fujioka¹, Kenichi Nagata¹, Takaomi Saido¹
¹RIKEN Center for Brain Science, ²Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

Objective: Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia. The precise disease mechanisms are still unknown, however, small number of AD patients with autosomal-dominant inheritance are known to have mutations in the *presenilin 1* (*Psen1*) gene. Animal models of AD that recapitulate the pathology represent indispensable tools for understanding molecular mechanisms and for use in preclinical studies. Knock-in mice with familial AD (fAD)-related mutations have several advantages over overexpressing transgenic mice, however, conventional gene targeting technology is time-consuming and inapplicable for some species. To generate mutant *Psen1* mice efficiently, we utilize a novel RNA-guided base editing technology based on the CRISPR/Cas9 system. **Methods:** The Cas9 nuclease fused with a cytidine deaminase, named Base Editor (BE), is known to sufficiently convert the target C:G pairs to T:A under presence of single guide RNAs (sgRNAs). We designed sgRNA targeting mouse *Psen1* to introduce P436S mutation, and injected them with BE mRNA into mouse zygotes. **Results:** One out of 43 mice had P436S mutation (2.3%), and 13 had P436L mutation (30.2%). Not only *Psen1*-P436S mice, but also *Psen1*-P436L mice showed pathological pattern of amyloid β production in the brain, suggesting that P436L mutation has also pathological effects although it has not been reported as a fAD-related mutation in patients. **Conclusions:** BE enables us to generate animal models with high efficiency in a short time. Using a similar strategy, we will try to generate a novel non-human primate model of AD.

O-48-5 Brain Calcifications in Adult-onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia

○Takuya Konno^{1,2}, Takeshi Miura^{2,3}, Daniel Broderick¹, Naomi Mezaki^{2,3}, Osamu Onodera², Rosa Rademakers³, Takeshi Ikeuchi¹, Zbigniew Wszolek³
¹Department of Neurology, Mayo Clinic, ²Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, ³Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, ⁴Department of Radiology, Mayo Clinic, ⁵Department of Neuroscience, Mayo Clinic

Objective: To describe characteristic brain calcifications in patients with adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP) associated with heterozygous *CSF1R* mutation. **Methods:** We retrospectively collected genetically-confirmed ALSP patients who had brain calcifications on CT scans from two institutions where genetic testing was performed. We conducted literature review to identify additional patients. **Results:** We identified 20 patients in our institutions and 10 patients in the literature (10 male and 20 female patients). The mean age of onset was significantly younger in female patients than male patients (35.8 vs 45.8 years, $P = 0.0162$, 95% confidential interval 2.005-18.016). The brain calcifications were usually small and distributed in specific regions. They were always located in the frontal white matter adjacent to the anterior horns of the lateral ventricles (100%, 30/30; bilaterally in the majority) and to a lesser extent in the parietal subcortical white matter (43%, 13/30). A striking pattern of the calcifications, called "stepping stone appearance," was observed on a sagittal view in 9 patients. In a patient, the calcifications were evident even at a month after birth. There was an asymptomatic carrier who had brain calcifications for at least 20 years. **Conclusions:** The brain calcifications in ALSP are highly specific and useful diagnostic biomarker. Thin-section (1-mm) CT scans and reconstructed sagittal images are helpful in detection. The calcifications may be independent from clinical symptoms or white matter degeneration.

O-48-2 Effects of vitamin B12 on memory function and complexity of the cortical structure

○Atsushi Kimura, Ryuta Kinnno, Shohei Nomoto, Remi Kubota, Yukiko Mori, Akinori Futamura, Azusa Shiromaru, Takeshi Kuroda, Satoshi Yano, Hidetomo Murakami, Kenjiro Ono
Division of Neurology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine

[Objective] Previous studies have shown that B-vitamin affects cognitive function and gray matter volume in elderly patients. We examined how B-vitamin affects the cognitive function, regional cerebral blood flow (rCBF), and cortical structure. [Methods] We examined 50 patients aged over 75 years, who had consulted at our memory clinic. Serum vitamin (Vit) B₁, B₁₂ and folic acid concentrations were measured and WMS-R was performed for each patient. We calculated rCBF from SPECT data. Cortical thickness and cortical fractal dimension (FD), as the parameters of cortical complexity, were calculated from high resolution MRI data by surface-based morphometry (SBM). [Results] We found significant positive correlations between serum VitB₁₂ concentration and WMS-R subtests of visual paired associates II, verbal paired associates I/II ($p < 0.05$). Also serum VitB₁₂ concentration positively correlated with rCBF in the medial temporal areas including the bilateral hippocampus ($p < 0.05$). Moreover, SBM showed that the serum VitB₁₂ concentration positively correlated with the cortical thickness and FD in the medial temporal areas including the right entorhinal cortex and right parahippocampal gyrus ($p < 0.05$). By contrast, neither serum VitB₁ nor folic acid concentrations showed correlations with rCBF, cortical thickness, and FD in the medial temporal areas. [Conclusions] These results suggested that VitB₁₂ affects not only memory function and rCBF but also the cortical thickness and complexity in the medial temporal areas.

O-48-4 Silencing of FUS induces disruption of fiber tracts from the caudate nucleus in marmoset

○Kuniyuki Endo¹, Shinsuke Ishigaki¹, Hirohisa Watanabe¹, Masahisa Katsuno¹, Gen Sobue²
¹Dept. Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²Nagoya University Graduate School of Medicine

[Objective] Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is one of the devastating dementia syndromes characterized by abnormal social cognitions and behaviors. Based on findings that the structural change in the caudate nucleus could be an early pathological event of FTLD patients, we are aiming to investigate whether FUS-silencing in the caudate affects neuronal networks and/or brain structure. [Methods] The AAV encoding shRNA against FUS (AAV-shFUS) was injected into the frontal cortex or caudate nucleus of 2 middle aged adult female marmosets (ages 4 and 6), whereas AAV encoding control shRNA (AAV-Cont) was injected into the contralateral side. The brain was excised at 6 or 10 weeks post-injection. An ex-vivo 9.4 T magnetic resonance imaging (MRI) study was performed followed by immunohistochemistry. [Results] Global tractography using 3 shell data (b=1000, b=3000, and b=5000) revealed the shortening of caudate-connected tracts in the AAV-shFUS injection side compared to the AAV-Cont injection side (mean length 8.51 vs 9.96; $p < 0.0001$). Immunohistochemistry validated that approximately 80 % of endogenous FUS was downregulated accompanied with marked glial inflammation in the AAV-shFUS injected cortex or caudate nucleus. [Conclusions] Our results indicated that caudate-specific FUS silencing in marmoset recapitulates structural changes observed in FTLD patients. Further investigation is necessary to determine whether the higher behavioral/cognitive changes are involved as well.

O-48-6 Efficacy of regenerative associate cell injection in mice chronic cerebral ischemic dementia model

○Ryoko Imazeki¹, Eiichiro Nagata², Haruchika Masuda¹, Saori Kohara², Hiroko Yuzawa², Natsuko Fujii², Takayuki Asahara³, Shunya Takizawa²
¹Department of Physiology, School of Medicine, Tokai University, ²Department of Neurology, School of Medicine, Tokai University, ³Department of Regenerative Medicine, School of Medicine, Tokai University

[OBJECTIVE] We have developed novel cell population obtained from quality and quantity-controlled culture of unfractionated mononuclear cells, renamed regenerative associate cells (RACs). RACs have a potential to activate anti-inflammatory and angiogenic monocytes/macrophages and helper T lymphocytes. In this study, we evaluate the efficacy of RACs which were injected into vein using vascular dementia mice model. [METHODS] We put a small metal coil of 0.18 mm inside diameter into bilateral common carotid arteries of female C57B / 6 mice of 10 weeks old (control group: n=7, RACs group: n= 5) or 40 weeks old (control group: n=3, RACs group: n=5). Behavioral learning examination was performed using Y maze test. [RESULTS] At the age of 10 weeks mice, there was no significant difference of behavioral learning examination between RACs and control groups, while at the age of 40 weeks mice, RACs group improved both spatial work recognition and spontaneous exercise compared to the control group. [CONCLUSION] The result reveals that in vascular dementia mice, RACs transplantation is more effective in older dementia mice in terms of behavioral learning.

O-49-1 特発性炎症性筋疾患における組織学的再分類の臨床的有用性の検討

○蓑田 紗希¹、新出 明代¹、廣瀬 正和¹、八木田 薫¹、山中 治郎¹、酒巻 春日¹、月田 和人¹、和田 一孝¹、小畑 馨¹、八田 和太²、末長 敏彦¹

¹ 天理よろづ相談所病院 神経内科、² 天理よろづ相談所病院総合内科

【目的】特発性炎症性筋疾患 (IIMs) の組織学的な分類、自己抗体による分類は近年変化している。既に診断されているIIMs症例で、筋病理所見や自己抗体を再検討することでその臨床的特徴をあきらかにする。【方法】2008年1月から2017年10月までに神経内科、膠原病・総合内科、呼吸器内科で臨床症状、筋病理所見よりIMMsと診断された73症例(男性25例、女性48例、皮膚筋炎(DM) 18例、多発筋炎(PM) 18例、抗ARS抗体症候群(ASS) 19例、免疫介在性壊死性ミオパチー (IMNM) 4例、その他14例)で診断当時の組織標本(HE, mGT, NADH, ATPase)を用いて組織学的に再検討を行った。併せて臨床経過、検査所見等を後方視的に検討した。【結果】PMと診断されていた18例中、2例は非壊死筋線維を炎症細胞が取り囲みPMと診断したが、12例は壊死再生像をみとめるものの炎症細胞の浸潤は乏しくIMNMの組織学的特徴を有していた。DMと診断されていた18例中2例は線維束周囲性萎縮をみとめDMと診断したが、5例は壊死・再生線維の筋線維束周辺部への群集がありASSの組織学的特徴を有していた。今回新たにIMNMと診断された症例は、2014年以前に診断された症例が9例であった。ASSと診断された19例中、9例は筋外症状が主体で抗ARS抗体が陽性であることで確定診断されているものの、筋力低下が軽度あるいは検査上CK値の上昇が軽微で、組織学的には結合組織や血管への炎症細胞の浸潤のみなど非特異的な変化のみとめた症例が含まれていた。【結論】IIMsは過去に臨床所見を重視して分類されてきたが、近年新たに病理所見を重視した分類がなされつつある。また、IMNM、ASSはともに多くの自己抗体が新たに確認され、診断、病型分類、予後の推定、治療法選択に有用となっている。過去のIMMs症例の組織学的所見を再検討し、自己抗体検査を用いた新たな分類による診断を確認することが、今後の治療選択や筋外症状発症の予測や予後の推定に有用であると考えられる。

O-49-3 封入体筋炎と傍脊柱筋萎縮の関連性についての検討

○崎山 佑介、橋口 昭大、兒玉 憲人、岡本 裕嗣、松浦 英治、高嶋 博
鹿児島大学病院 神経内科・老年病学

【背景】封入体筋炎 (inclusion body myositis: 以下IBM) では前腕の深指筋筋や大腿四頭筋の筋萎縮が顕著であることが知られている。近年、傍脊柱筋が萎縮したIBM症例を経験し、臨床的特徴のひとつである可能性を考えた。【目的】封入体筋炎では傍脊柱筋に萎縮を生じやすいか検証する。【方法】封入体筋炎15例の傍脊柱筋のCT画像をRetrospectiveに評価した。対照群は年齢と性別をマッチさせた重症筋無力症の21例とした。部位は胸椎レベルと腰椎レベル、筋萎縮の程度はGrade 0 (萎縮なし)、Grade 1 (軽度)、Grade 2 (中等度)、Grade 3 (高度) の4段階で評価した。また封入体筋炎の筋病理も再評価した。サルコペニア、臥床状態 (modify Rankin Scale ≥5)、脊椎疾患のある症例は傍脊柱筋に影響する大除外した。【結果】中等度以上 (Grade 2 or 3) を有意な筋萎縮としてその割合を調べた結果、胸椎レベルではIBM群38% (5例/13例)、対照群19% (4例/21例)で統計学的に有意はなく (p値: 0.254)。一方で腰椎レベルではIBM群64% (9例/14例)、対照群15% (3例/20例)で統計学的に有意差がみられた (p値: 0.005)。またHTLV-1抗体陽性のIBMの57% (4例/7例)では胸椎から腰椎レベルまで広範囲に傍脊柱筋が萎縮していた。【考察】傍脊柱筋が萎縮する割合はIBM群が対照群に比べて高く、HTLV-1抗体の関与が示唆された。一方で、IBMの筋病理ではミトコンドリア異常を呈したものが多かった。傍脊柱筋はミトコンドリアが豊富な遅筋 (type 1 fiber) が主体であることから、傍脊柱筋萎縮の病態にミトコンドリア異常が関与している可能性も考えられた。【結論】傍脊柱筋の萎縮はIBM症例において特徴的な所見である可能性があり、症例を蓄積して検証していく。

O-49-5 ミオパチーの横隔膜超音波と横隔神経伝導検査の有用性の検討

○野田 佳克^{1,2}、関口 兼司²

¹ 中田医院、² 神戸大学大学院医学研究科神経内科

【目的】筋ジストロフィーなどのミオパチーの呼吸機能障害は、生命予後に直接関係するため極めて重要であり、適切な評価および管理が必要である。スパイロメトリーは、患者の協力が必要不可欠であるが、小児や顔面筋力低下がある患者では正確に評価することが難しい。筋疾患の呼吸筋力の客観的な評価のため、横隔膜超音波検査の有用性を検討する。【方法】当院通院中で、遺伝子検査や筋生検にて確定診断をしたミオパチー患者19例を対象とした。いずれの症例にも呼吸機能検査、横隔神経伝導検査、横隔膜超音波検査を施行した。正確な検査が困難な症例や心肺疾患の合併のある症例は除外した。また、当院通院中の筋萎縮性側索硬化症患者31例における横隔膜検査の結果を比較した。【結果】ミオパチー患者19例は、平均年齢50.4歳、% FVC低下が10例 (53%)、横隔膜の萎縮 (Diaphragm thickness:DT<1.2mm) が11例 (58%)、CMAP振幅低下 (CMAP振幅<400 μ V) が7例 (39%)であった。超音波における安静呼吸時の横隔膜厚 (DT) は% FVCと相関を認めた ($r = 0.88$, $p < 0.001$)。横隔膜CMAPの低下 (CMAP<400 μ V) の症例はすべて横隔膜の萎縮 (DT<1.2mm) を認めた。横隔膜厚 (DT) はCMAPと弱い相関があり、一秒率とは相関しなかった。【結論】筋疾患患者において、超音波検査にて、横隔膜の萎縮を認める症例があり、横隔膜厚は% FVCと相関を認めた。横隔膜超音波は非侵襲的で患者の協力を必要としないため、ベッドサイドで簡便に施行することが可能で、筋疾患の呼吸機能を把握する上で有用である。

O-49-2 封入体筋炎の病理診断基準のみを満たし臨床基準を満たさない症例の詳細検討

○比嘉 瞳¹、森 まどか¹、大矢 寧¹、小林 庸子²、西野 一三^{3,4}、高橋 祐二¹

¹ 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科、

² 国立精神・神経医療研究センター病院 身体リハビリテーション科、

³ 国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第一部、⁴ 国立精神・神経医療研究センター・メディカルゲノムセンター

【背景】封入体筋炎 (inclusion body myositis, IBM) は中年に好発する炎症性筋疾患で、手指筋筋や大腿四頭筋に目立つ筋力低下を伴い、筋病理学的にCD8陽性細胞を主体とした炎症所見を認める。しかし病理学的にIBMと診断した症例のなかに臨床診断基準を満たさない症例がある。【目的】病理学的にIBMと診断され、IBMの臨床診断基準を満たさない症例の特徴・長期経過・治療効果を調べる。【方法】2011年4月から2017年10月までに当院を受診し、病理学的にIBMと診断された患者を対象とし、ENMC基準でClinico-pathologically-definedないし厚生労働省厚生労働省調査研究班診断基準でIBMIに該当しない患者を抽出した。治療効果判定は治療開始後2年以内の6分間歩行の改善率 (%) を用いた。【結果】対象症例は22例中11例で、9例が筋力低下の分布、1例は発症年齢、1例は進行の速さが非該当項目であった。全例が歩行可能だった。8名が免疫グロブリン大量療法 (IVIg) とPSLを併用、2例でIVIgのみ、1例はPSL、タクロリムス、mPSLパルスで治療していた。6分間歩行の10%以上の改善は7例にみられた。PSLとIVIg併用例では8例中5例で一時的に回復を認め、6分間歩行の改善率は平均で14.1%の効果を認め、最大効果に至るまでの平均期間は10.5ヶ月であった。全5症例がその後は悪化、治療入時のレベルに増悪した期間は平均で治療開始から21ヶ月であった。PSL、プログラフ、ステロイドパルスで治療した例では7ヶ月目に20.5%の改善を認め、38ヶ月後に増悪した。改善を認めなかった4例は、ステロイドミオパチーを合併した1例を除き、治療開始時平均78歳で治療反応群より高齢であった。【結論】IBM病理を呈する筋炎症例で臨床的診断基準を満たさない場合は免疫調整療法を行うことで若年層で治療効果を認めるが、改善を維持できないことが多い。

O-49-4 筋強直性ジストロフィーでは低血糖がしばしば生じている

○高田 博仁¹、岩橋 博見²、松村 剛³、松井 未紗³、高橋 正紀⁴、久保田智哉⁵、木村 隆⁵、油川 陽子⁵、今 清寛¹

¹ 国立病院機構青森病院 神経内科、

² 大阪大学大学院医学系研究科糖尿病病態医療学寄附講座、³ 国立病院機構

刀根山病院 神経内科、⁴ 大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学講座、

⁵ 国立病院機構旭川医療センター 脳神経内科

【目的】糖代謝異常は筋強直性ジストロフィー (DM) における多彩な合併症の一つである。2型糖尿病とは異なった病態の関与が想定されており、インスリン抵抗性が指摘されているものの、DM特有の臨床的徴候は未だ全容が明らかにされていない。本研究の目的は、血糖持続測定器 (CGM) により詳細な血糖変動の解析を行い、DMに特異的な耐糖能障害の特徴を明らかにすることである。【方法】DM患者30例 (年齢49±14歳、CTG反復数1228±673、body mass index (BMI) 22.1±4.6; 平均±標準偏差) を対象として、CGMを72時間記録、記録の最後に終口糖負荷試験 (OGTT) を実施した。【結果】OGTTの結果は、正常型7例、糖尿病型15例、糖尿病型8例だった。各型における血中インスリン (IRI) 値の平均値を本邦における既報告データと比較すると、DM境界型・糖尿病型では、BMIが同様である対照群境界型・糖尿病型に比し、IRIのピーク値が高く、120分後もIRI高値が持続した。DM正常型でも、対照群正常型よりBMIが小さいにも関わらず、同じパターンを呈した。CGMの解析では、DM正常型7例中6例およびDM境界型15例中4例に低血糖が認められており、低血糖は夜間・早朝のみならず食後にもみられていた。1日におけるグルコース値の変動波形パターンを観察すると、①日中はほぼ同じ範囲で変動、②朝昼夕と徐々に上昇、③朝食後からそのままだけらず高めの上で推移の3つのパターンがみられ、この順序で耐糖能が悪化しているものと判断された。【結論】DMではOGTT正常型でも高インスリン血症が存在することが確認された。OGTT正常型・境界型でしばしば低血糖が認められていたことは、インスリン抵抗性のために食事によるインスリン過剰分泌を来した結果であることを示唆しており、DMに特徴的な所見と考えられた。

O-49-6 疾患関連遺伝子エクソームパネルを用いた遺伝性ミオパチー進行期の遺伝学的解析

○中村憲一郎¹、後藤 勝政¹、石川 知子¹、島崎 里恵¹、松田 貴雄²、松原 悦朗³

¹ 国立病院機構 西別府病院 神経内科、² 国立病院機構 西別府病院 生殖・遺伝科、

³ 大分大学医学部 神経内科

【目的】遺伝性ミオパチー (及び筋ジストロフィー) では、進行期に高度の筋萎縮・脂肪変性を来し、臨床所見による診断が困難なことがあり、また、鑑別のため複数の遺伝子の解析が必要となることが多い。本疾患群において疾患関連遺伝子エクソームパネルを用いた遺伝学的解析の有用性を検討する。【方法】倫理審査委員会の承認を得て、文書で同意を得た進行期の筋萎縮性疾患9例について、疾患関連遺伝子エクソームパネルを用いて4813遺伝子のエクソンの塩基配列を解析した。変異解析ソフト、疾患原因予想ソフト等を用いて疾患と関連する遺伝子変異を解析した。【結果】遺伝学的解析前の臨床診断は、進行性筋ジストロフィー (PMD) 2例、肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) 1例、遠位型ミオパチー4例 (2例は緑取り空胞を伴う)、rigid spine syndrome 1例、進行性筋萎縮症1例であった。解析時の年齢は20~80歳 (中央値43歳)、罹病期間は20~60年 (中央値38年) であった。遺伝学的解析の結果、PMDでは、*DMD* 遺伝子に、1例でexon 70にナンセンス変異、1例でexon 15に1塩基欠失を認めた。LGMDでは、*FKTN* 遺伝子の複合ヘテロミスセンス変異を認めた。遠位型ミオパチーでは、3例で、*GNE* 遺伝子にホモミスセンス変異、*DYSF* 遺伝子にホモナンセンス変異、*DNAJB2* 遺伝子に1塩基挿入 (ホモ) を認め、1例は疾患と関連する遺伝子変異を同定できなかった。Rigid spine syndromeでは*BAG3* 遺伝子に、進行性筋萎縮症では*LMA* 遺伝子にヘテロミスセンス変異を認めた。*DMD* 遺伝子の1塩基欠失、*DNAJB2* 遺伝子の1塩基挿入ではフレームシフトが生じ途中で終止コドンとなった。*DMD*、*FKTN*、*DYSF*、*DNAJB2* 遺伝子で認めた変異は新規と考えられた。【結論】遺伝性ミオパチーの進行期において疾患関連遺伝子エクソームパネルを用いた遺伝学的解析が病的変異の同定に有用である。