

O-01-1 アルツハイマー病における髄液オレキシン濃度と認知機能の関連

○稲川 雄太、清水聰一郎、竹野下尚仁、都河 明人、廣瀬 大輔、金子 義嗣、小川 祐介、櫻井 博文、羽生 春夫
東京医科大学 高齢総合医学分野

【目的】最近、オレキシンAとアルツハイマー病(AD)との関連が検討されている。しかしながら、オレキシンAが、AD病理や認知機能にどのように影響を及ぼすかは依然として不明である。特に、脳脊髄液(CSF)オレキシンAレベルと認知機能との間の直接的な関連はこれまでに報告はない。本研究では、ADにおけるCSFオレキシン濃度と認知機能と関連について検討した。【方法】腰椎穿刺によりCSF採取を受けたAD患者58例を登録した。CSFオレキシンAレベルとCSF ADバイオマーカーレベル(リン酸化タウ[P-tau]、A β 40、およびA β 42のレベル、ならびにA β 40/A β 42およびP-tau/A β 42比)の相関を評価し、更に、CSFオレキシンAレベルとMMSEと(MoCA-Jスコアの相関を検討した。【結果】MMSEスコアとCSFA β 42レベルとの間に有意な相関があった($r = 0.293$, $p = 0.031$)。AD患者のCSFオレキシンA濃度は、MMSEスコア($r = 0.281$, $p = 0.038$)、MoCAスコア($r = 0.378$, $p = 0.013$)、およびCSFA β 40レベル($r = 0.374$, $p = 0.004$)と正の相関があった。【結論】AD患者において、オレキシンAは認知機能に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

O-01-2 認知予備能が髄液アルツハイマー病バイオマーカーと認知機能におよぼす影響の検討

○葛谷 聡¹、宮本 将和¹、陣上 直人²、江川 斉宏¹、打田 倫子¹、国立 淳子¹、木下 彩栄³、高橋 良輔¹
¹京都大学医学研究科 臨床神経学、
²京都大学医学研究科 初期診療・救急医学分野、
³京都大学医学研究科 人間健康科学系 在宅医療看護

【目的】高学歴の軽症アルツハイマー病(AD)患者の認知機能と髄液バイオマーカーを後方視的に比較検討する。【方法】対象は当院のものを忘れを主訴とする患者で臨床的に軽症AD(MMSE20点以上、年齢50歳以上)が疑われ、髄液中のアミロイド β_{40} (A β_{40})、アミロイド β_{42} (A β_{42})、総タウ(t-tau)、リン酸化タウ(p-tau)を測定し、ADバイオマーカー陽性が確認された47症例。認知予備能の指標として学歴を用い、学歴16年以上の高認知予備能群20例、15年以下の対照群27例に分類し、倫理委員会の承認のもと、髄液バイオマーカーの各パラメーターと認知機能評価の各スケール(MMSE, ADAS-Jcog)との相関を後方視的に比較検討した。【結果】学歴(mean(SD)[range])は、高認知予備能群が16.7(1.26)[16-21]年、対照群が12.0(1.60)[12-15]年、年齢(mean(SD)[range])はそれぞれ67.4(11.4)[50-89]歳、69.1(10.5)[51-86]歳とマッチした。AD病理に対する認知機能を評価する目的で、AD病理指標(t-tau or p-tau値 \times A $\beta_{40/42}$ 比など)をADAS-Jcogのスコアで除した比をAD疾患抵抗指標として測定したところ、高学歴群で対照群より優位に増加していた。【結論】高学歴のAD患者は、AD病理の進行に比して認知機能が比較的保たれており、認知予備能によるAD疾患抵抗性が示唆された。

O-01-3 アディポネクチンとAD病態の関連

○木村 成志、麻生 泰弘、藪内 健一、堀 大滋、石橋 正人、軸丸 美香、松原 悦朗
大分大学病院 神経内科

目的：糖尿病、肥満、炎症に関与する糖尿病、肥満、炎症に関与するアディポネクチンは、とアミロイド蓄積・脳糖代謝の関連を明らかにする。対象：65歳以上85歳未満の軽度認知障害者(MCI) 31例(男：女=11：20、平均年齢76.7 \pm 5.0歳、教育歴11.2 \pm 1.8年)を対象とした。脳脊髄液検査、PiB-PET、FDG-PETを施行した。方法：神経心理検査としてMMSE、ADAS、WMS-Rを施行した。マルチプレックススキャンノアッセイにより髄液中のアディポネクチンを測定した。PiB-PET、FDG-PETはSPM8の内部拡張プログラムであるMarsBarを用いて前頭葉、側頭頭頂葉、後部帯状回、小脳皮質にROIを設定し、大脳皮質全体および各ROIと小脳皮質の集積量からstandardized uptake value ratio (SUVR)を算出した。アディポネクチンと認知機能および画像検査結果を用いて単回帰分析を行い、次に年齢・性別・教育歴を交絡因子として重回帰分析を行った。 $p < 0.05$ を有意とした。結果：アディポネクチンと認知機能および脳内アミロイド蓄積量に有意な相関を認めなかった。アディポネクチンと皮質全体、前頭葉、側頭頭頂葉の糖代謝に相関がみられ、特に側頭頭頂葉では交絡因子を調整した後も有意な相関を認めた。結論：糖尿病、肥満、炎症に関与するアディポネクチンは、MCI due to ADにおいて脳糖代謝と関連する可能性が示唆された。

O-01-4 血清NMRデータを用いた新たなアルツハイマー病診断法の開発

○山崎 峰雄^{1,5}、葛谷 聡²、平川 慶子³、金浦 佳雅¹、木村 和美⁵、小池 薫⁶
¹日本医科大学千葉北総病院 脳神経内科、
²京都大学医学部附属病院 脳神経内科、³日本医科大学 磁気共鳴分析室、
⁴日本医科大学 法医学、⁵日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野、
⁶京都大学医学部 初期診療・救急医学分野

患者血清を用いて、我々が独自に開発した核磁気共鳴(NMR)計測とデータ解析を行うことにより、アルツハイマー病(AD)患者と、認知正常例および軽度認知障害(MCI)例との識別が可能か否かを検討し、将来的には、これまでに無い「ADの早期診断法」の開発を目指す。【目的】AD患者と非AD患者の血清を用いて両者が識別できるかを検討する。【方法】3病院にて、倫理委員会での承認のもと、もの忘れ外来を受診したAD患者と非AD患者の血清を採取した。222例の血清採取を行い、血液生化学データ、頭部MRIおよびSPECT画像所見、病期診断、臨床経過などから作成したデータベースを作成した。これを基にAD以外の疾患合併の可能性を極力除外した症例131例を選択した。解析方法として、振動工学の分野で用いられる「構造物の動的特性(モード)」を評価する振動解析の技法を取り入れた「核磁気共鳴(NMR)モード解析」の基礎技術を開発した(特許6281973号)。本法では血清を多数の原子や分子で構成される超分子の構造体ととらえ、血清中の水素原子核から得られたNMR信号を時間周波数解析することにより、血清が有する物理学的特性を決定するが、従来のNMRメタボロミクスなどの化学分析とは全く異なる方法である。【結果】MMSE点数による3群(25点以下、26-28点、29点以上)が、一部オーバーラップを認めるものの大部分がクラスター化し、血清により概ね識別できた。さらに臨床診断であるAD、軽度認知障害および認知機能正常例が、それぞれオーバーラップなくクラスター化し、3者の識別が可能であることを示された。【結論】本法は全く新しいAD診断のサロゲートマーカーとなる可能性がある。

O-01-5 加齢対認知症におけるMeynert基底核の $\alpha 7$ ニコチン受容体の生体描出

○尾内 康臣¹、中泉 享子²、寺田 達弘¹、武内 智康¹、吉川 悦次³、間賀田泰寛⁴
¹浜松医科大学 生体機能イメージング研究室、²浜松医科大学 精神医学講座、
³浜松ホトニクス中央研究所、⁴浜松医科大学 分子病態イメージング研究室

Objective: The present study was to investigate changes of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) in the Meynert nucleus (NBM) during aging in comparison with data of Alzheimer's disease (AD) by measuring levels of $\alpha 7$ nAChR availability semi-quantitatively using positron emission tomography (PET). Methods: Twenty cognitively normal subjects and 20 AD patients underwent neuropsychological tests, PET scans with $\alpha 7$ nAChR tracer [¹¹C]MeQAA. The levels of tracer binding were estimated in a simplified way suitable for clinical studies using a reference region method ([¹¹C]MeQAA RI), in which the corpus callosum (CC) and pons were chosen as reference regions, and compared with clinical parameters for age and cognitive tests using statistical parametric mapping (SPM) analysis. Results: Either method with CC or pons as a reference region enabled to illustrate reduction in [¹¹C]MeQAA RI in the between-group comparison, while the CC was found better for depicting it robustly. The SPM regression analysis within normal subjects showed [¹¹C]MeQAA RI in the NBM reduced with age but not with WAIS or MMSE scores. This NBM [¹¹C]MeQAA RI was found much lower in AD. The level of [¹¹C]MeQAA RI in the temporal and prefrontal cortices was significantly correlated with WAIS score in normal subjects. Conclusions: The present study indicates the $\alpha 7$ nAChR availability in the NBM is affected by aging and degeneration processes and that cortical $\alpha 7$ nAChR availability in the NBM projection regions such as medial prefrontal and temporal cortices is implicated in regulating cognitive functions.

O-01-6 脳脊髄液バイオマーカーによるAlzheimer's clinical syndromeの検討

○春日 健作¹、月江 珠緒¹、原 範和¹、樋口 陽^{1,2}、石黒 敬信^{1,2}、徳武 孝允²、宮下 哲典¹、小野寺 理²、池内 健¹
¹新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野、
²新潟大学脳研究所 神経内科学分野

【目的】2018年に提唱されたアルツハイマー病(AD)のResearch Frameworkにおいて、ADはバイオマーカーにより定義され、従来probableもしくはpossible AD dementiaとして扱われてきた臨床的な一群をAlzheimer's clinical syndrome (ACS)と呼称することが推奨された。ACSをきたす背景疾患としてAD以外の疾患の頻度と、そのバイオマーカーの特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】当施設にAD関連脳脊髄液バイオマーカーの解析依頼があった296例のうち、NIA-AA 2011診断基準でprobableもしくはpossible AD dementiaと診断された72例の脳脊髄液A β_{1-42} 、リン酸化タウ(p-tau)、総タウ(t-tau)およびA β_{x-42} 、A β_{x-40} を定量した。当施設でのカットオフを用いてNIA-AA Research Framework 2018のAT(N) systemのもとづいて分類した。【結果】ACSのうち、脳脊髄液バイオマーカーがADパターンを示した症例は57%に留まった。A β_{1-42} の低下を認めてp-tauの上昇のみを認めるものが21%を占めた。この一群には、A β_{1-42} がカットオフ直上の偽陰性例(A β 42/40はADと同程度に低下)と、A β 42/40の低下を認めないものが存在し、後者はt-tauの上昇を認めなかった。またA β_{1-42} の低下とp-tauの上昇のいずれも認めないものが13%存在した。【結論】ACSの脳脊髄液バイオマーカーから、AD以外の疾患が少なからず存在していると考えられた。A β_{1-42} の低下を伴わずp-tauのみが上昇し、神経障害(t-tau上昇)がADにくらべ軽度な一群が存在し、背景病理として神経原線維変化型認知症の可能性が示唆された。またAD関連バイオマーカーに異常を認めない一群も存在し、海馬硬化症や嗜銀顆粒性認知症などが背景病理として疑われた。

O-02-1 本邦における自己免疫性自律神経節障害の臨床的特徴の解析

○向野 晃弘¹、中根 俊成¹、渡利 茉莉²、樋口 理³、山川 誠²、前田 泰宏¹、高松孝太郎¹、松尾 秀徳¹、安東由喜雄²
¹熊本大学医学部附属病院 分子神経治療学寄附講座、²熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学、³国立病院機構長崎川棚医療センター 臨床研究部、⁴国立病院機構長崎川棚医療センター 神経内科

【目的】本邦のAAGの臨床像、治療予後を明らかにすること。【対象】2012年1月27日から2018年8月31日までに全国から集積した血清検体(1,787例、1,381サンプル)。【方法】抗gAChR抗体($\alpha 3$ 及び $\beta 4$ サブユニット)をルシフェラーゼ免疫沈降法で測定し、陽性と判明した179例において送付された臨床情報を元に年齢、性別、発症様式、各種自律神経症状(起立性低血圧・起立不耐、上/下部消化管症状、排尿障害など)の頻度、自律神経外症状(合併症、内分泌障害、中枢神経症状)の頻度、自律神経機能検査(MIBG心筋シンチ、CVRR)、髄液蛋白、免疫治療予後について解析した。【結果】年齢は59.2±19.7歳、男性が106人(59.2%)であった。抗体陽性は $\alpha 3$ 単独陽性が多く、64.8%で、慢性経過が74.3%と高率であった。各種自律神経症状の頻度は起立不耐が82.7%と最多で、起立性低血圧74.9%、下部消化管症状が74.3%と続いた。中枢神経障害が58例(33.1%)、内分泌異常が26例(14.5%)、他の自己免疫疾患の合併が53例(29.6%)と自律神経外症状を高率に認めた。CVRR異常は72.8%、MIBG心筋シンチでのH/M比異常は78.6%、髄液蛋白異常は48.4%に認めた。免疫治療施行40例中、急性期治療(ステロイドパルス、免疫グロブリン大量静注療法、血液浄化療法)と維持療法(経口プレドニゾロン、免疫抑制薬)を組み合わせた複合的免疫治療は14例実施されており、13例で有効であった。【結論】AAGは男性に多く、慢性の経過を辿る特徴を有することがわかってきた。自律神経外症状を合併する症例が多く、さらには複合的免疫治療が有効であるか可能性が示唆された。今後、多施設共同前向き研究を行い、自律神経機能検査と抗体レベルとの関連の検討や複合的免疫治療の有効性など更なる検討を行っていく。

O-02-3 自己免疫性GFAPアストロサイトパチーは特徴的な臨床像を呈する髄膜脳脊髄炎である

○木村 暁夫、竹腰 顕、吉倉 延亮、林 祐一、下畑 享良
岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野

【目的】近年、髄液抗GFAP抗体が陽性となり、ステロイド治療が奏功する自己免疫性GFAPアストロサイトパチーが報告された。今回、同疾患患者の検索とその臨床像を明らかにすることを目的として検討を行った。【方法】炎症性中枢神経疾患186例と機能的神経疾患31例を対象として、cell based assay (CBA) 法により髄液抗GFAP抗体を検索した。その後、抗体陽性患者の臨床像を検討した。【結果】対象患者217例中14例の髄液で抗GFAP抗体を検出した。抗体陽性髄液を用いたラット脳免疫組織染色では、全例でアストロサイトに対する反応性を確認した。抗体陽性患者の臨床診断名は、原因不明の髄膜脳炎8例、ADEM4例、抗NMDAR脳炎1例、梅毒性髄膜脳炎1例で、平均年齢42歳、男女比8:6であった。2例で腫瘍を合併し、いずれも卵巣奇形腫であった。その他自己抗体として、1例で抗NMDAR抗体を認めた。初期症状は発熱(93%)、頭痛(79%)が多く、発症から入院までの日数は平均9.8日、経過中に意識障害(79%)、髄膜刺激徴候(71%)、排尿障害(57%)、腱反射亢進(50%)、小脳性運動失調(43%)、ミオクロスムス(36%)、呼吸障害(29%)を認め、持続する低Na血症を高率に合併した(57%)。髄液一般検査では、単核球優位の細胞増多(平均168/ μ L)と蛋白量の増加(平均183mg/dL)を認め、髄液細胞増多は遅延し、正常化が得られるまでに発症から平均150日を要した(n=6)。頭部MRI異常所見を64%に認め、その内容は基底核領域・視床・大脳白質・脳幹の高信号変化であった。13例(93%)で、発症から平均19日目にステロイド点滴治療が開始され、7例(50%)でプレドニゾロンの後療法が平均266日間施行された。予後は良好でmRSの平均が4.6(入院時)→0.8(最終観察時)であった。入院期間は平均63日、後遺症として3例に排尿障害を認め、再発例は認めなかった。【結論】多数例の検討による自己免疫性GFAPアストロサイトパチーの本邦初の報告であり、その臨床像を明らかにした。

O-02-5 発生から8年が経過したHPVワクチン接種後の神経障害に関する病態と疫学に関する研究

○荒田 仁、高嶋 博
鹿児島大学脳神経内科

【目的】患者発生から8年が経過して解明した本疾患の病態について検討し疫学についても検証した。【方法】2012年～2019年に当科を受診した鹿児島県内25名、県外34名の子宮頸癌ワクチン接種後の神経障害患者59名(12～24歳)を対象に臨床症状を検討した。【結果】多くの患者が前医での心療内科の治療や整形外科の治療を経て来院していた。最も多くみられた症状は頭痛であり慢性的倦怠感、四肢体幹の非特異的な疼痛、運動障害、自律神経症状、記憶障害、睡眠障害を高頻度で認めた。患者発生から長期が経過して各患者において激しい精神症状は減少している。50%以上の患者で慢性脳内炎症性疾患であるME/CFS(筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群)のクライテリアを満たしていた。ME/CFSでは激しい不随意運動や痙攣、精神症状はそれほど多くないといわれるため、発症から時間が経過するにつれて臨床症状はME/CFSに近似的になる。27%で抗gAChR抗体が陽性であり、髄液Glu-R抗体は82%で陽性であり、その他にも各種自己抗体が見られており免疫学的なバックグラウンドが疑われた。SPECT3D-SSP解析では90%以上の患者で視床下部、脳幹部等での有意な血流低下を認めており脳深部での障害が疑われた。治療はステロイドはあまり効果的でなく、免疫吸着療法が最も有効だった。ワクチン接種数の減少に伴って、若年女性における同症状の患者の新規発生は激減しており、鹿児島県内での検討では患者発生率は接種人数の1000人に1人程度と高率だった。【結論】HPVワクチン接種後の神経障害はME/CFSと共通点が多く同一スペクトラム上の疾患であることが想定される。本疾患は自己免疫的な慢性脳内炎症性疾患である可能性が高く、免疫療法が有効であったが繰り返しの治療を必要とする重症患者も依然として多い。疫学的結果からは、ワクチンの積極推奨を再開した場合には患者の再増加が予想される。

O-02-2 自己免疫性自律神経節障害の能動免疫モデルの新規作製

○山川 誠¹、中根 俊成^{1,2}、池田 浩子³、伊原 栄吉³、向野 晃弘^{1,2}、高松孝太郎¹、小川 佳宏³、安東由喜雄¹
¹熊本大学大学院 生命科学研究部 脳神経内科学分野、²熊本大学医学部附属病院 分子神経治療学寄附講座、³九州大学大学院医学研究院 病態制御内科

【背景・目的】これまでに自律神経節アセチルコリン受容体 $\alpha 3$ サブユニット(gAChR $\alpha 3$)の細胞外エピトープである領域1-205を抗原としたウサギ能動免疫モデルが報告されている。今回の研究目的は自己免疫性自律神経節障害の能動免疫モデルマウスを作製することである。【方法】我々は細胞外エピトープにおけるT細胞認識部位を領域47-70(P1ペプチド)、および領域145-165(P2ペプチド)のいずれかと推測し、同部位のペプチドを作製した。C57B/6マウス(雌)12-13週齢時に上記ペプチドによるComplete Freund's adjuvant (CFA)を皮下注射した。さらに、免疫賦活目的で百日咳毒素を腹腔内注射した。コントロール群に関してはCFAのみを皮下注射した。P1ペプチド免疫群、P2ペプチド免疫群、コントロール群において各9匹ずつ手術を行った。免疫後、各群マウスの脈拍数・血圧・体重・運動機能を経時的に評価した。また、免疫後30日・60日・100日時点で各群3匹ずつの血清中抗体の有無、消化管運動機能を評価した。【結果】臨床症状に関してはP1およびP2ペプチド免疫群において免疫後30日までに血圧の不安定、脈拍の低下、消化管運動機能の低下、体重増加不良を認め、P2ペプチド群がP1ペプチド群に比して重症であった。ペプチドに対する抗体については免疫後30日時点で採取した血清ではP1およびP2ペプチド免疫群では全マウスでその産生を認め、免疫後60日時点でP2ペプチド免疫の1匹を除いて血清中抗体を認めた。【結論】マウスによる自己免疫性自律神経節障害の能動免疫モデルの作製に成功した。

O-02-4 脳炎・脳症患者における抗glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体の臨床的特徴

○武藤 浩平、森 仁、吉井 大祐、岡田真里子、柴田 曜、和田 隆史、額田遼太郎、荒武由利子、進藤 克郎
倉敷中央病院 脳神経内科

【目的】抗GAD抗体はスティッフパーソン症候群、小脳炎、辺縁系脳炎、自己免疫性てんかん、眼球運動障害を来す疾患など様々な病態への関与が報告されている。2016年3月4日付で自己免疫性介在性脳炎・脳症の診断に用いた場合に抗GAD抗体は診療報酬の算定が可能となり、測定しやすい環境となった。一方、抗GAD抗体の報告が増え、陽性症例に遭遇した際に、その解釈に迷う場合が少なくない。抗GAD抗体陽性の脳炎・脳症患者の臨床的特徴を検討した。【方法】2008年1月から2018年11月までに当科で入院し、抗GAD抗体が陽性と判明した患者を抽出した。その中で最終診断が脳炎・脳症と診断を受けた症例の病型、抗GAD抗体の推移、同時期に測定した他の自己抗体を後ろ向きに検討した。【結果】入院中に抗GAD抗体を測定した症例155例のうち抗体陽性例は31例、その中で最終診断が脳炎・脳症であった例は18例であった。病型の内訳は脳幹脳炎4例(ピクカースタッフ脳幹脳炎3例)、免疫介在性脳炎9例(辺縁系脳炎6例)、ヘルペス脳炎2例、インフルエンザ脳症3例、ムンプス脳炎1例であった(ヘルペス脳炎とインフルエンザ脳症の合併例1例含む)。臨床像と抗体価との対応に関して追跡可能であった10症例では、症状の発現に遅れて抗体価のピークが見られ(中央値36日)、治療後改善を認めた。抗GAD抗体と同時に陽性となった他の自己抗体のうち頻度が高いのは、抗SS-A抗体7例、抗TPO抗体7例、抗サイログロブリン抗体7例、抗グルタミン酸受容体抗体5例であった。【結論】脳炎・脳症の症例において、抗GAD抗体は遅れて陽性化する場合があり、治療後に改善する。他の自己抗体も合わせて陽性となる。このことを念頭に解釈すべき抗体である。

O-02-6 当院におけるADEM患者9例の臨床的特徴

○川村玲衣奈、陳 佑佳、中山 平、徳岡健太郎、野川 茂
東海大学医学部付属八王子病院 神経内科

【目的】当院における急性散在性脳脊髄炎の症例の特徴を明らかにする。【方法】2014年から2018年の4年間に急性散在性脳脊髄炎として加療を行った9例の患者背景、臨床症状、検査所見、治療方法、予後を検討した。【結果】発症年齢は15歳から59歳(平均33歳)であり、30歳代での発症が最も多かった。発熱は全例で認められた。尿閉(7例)や意識障害(5例)、視神経炎(2例)、対麻痺(2例)などの症状を呈し、6例で神経学的所見および、画像所見から多発病変が示唆された。MRIでは、大脳白質および皮質、基底核、脳幹、小脳、脊髄にT2延長病変を認めた。髄液検査では、蛋白が上昇している症例が多く、MBPは6例で上昇していた。後遺症を残した症例は2例のみで、他の症例はほぼ寛解した。治療としては発症早期より大量免疫グロブリン療法とステロイドパルス療法、血漿交換が行われていた。【結論】視力低下、尿閉の有無により、速やかに視神経炎、脊髄炎を診断し、加療することが予後を左右する。

O-03-1 視床下核脳深部刺激療法におけるLevodopa Equivalent Daily Amplitudeの検討

- 安部 克哉¹、木村 活生¹、岸田 日帯¹、北澤 悠¹、山田 壘¹、東山 雄一³、岡本 光生³、上木 英人³、土井 宏³、竹内 英之³、川崎 隆²、上田 直久¹、田中 章景³
- ¹ 横浜市立大学附属市民総合医療センター 神経内科、
² 横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経外科、
³ 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科・脳卒中医学

【目的】パーキンソン病(PD)治療において内服薬投与量をLevodopa Equivalent Daily Dose (LEDD)に換算し検討することがある。視床下核脳深部刺激療法(STN-DBS)は刺激治療の効果により内服薬減量が可能である。STN-DBS施行後刺激誘発性の合併症なく経過した症例のうち、運動症状改善率が平均より25%高かった症例から、DBS刺激電流値1mAあたりのLEDD相当値(Levodopa Equivalent Daily Amplitude: LEDA)を検討し、内服薬と刺激治療のバランスはどの程度が適切かを検討した。【方法】2015年8月以降当院でSTN-DBSを施行された患者で最低56週間フォローし得た症例のなかから刺激誘発性の合併症がなく、UPDRS-IIIの改善率が平均より25%高かった12例を抽出した。UPDRS-III・LEDD・DBS刺激条件を術後26・52週で検討し、LEDAを算出した。【結果】UPDRS-IIIの改善率は術前と比較し26・52週後に55.8+/-49.2%・69.9+/-49.7%であった。LEDDは術前698+/-566mg/日であり、26・52週後にそれぞれ552.3+/-280.0mg/日・400.2+/-76.9mg/日に減量され、DBS刺激電流値は各々4.9+/-3.4mA、6.2+/-3.9mAであった。減量されたLEDDとDBS刺激強度から、STN-DBS刺激1mAに相当するLEDAは36.3+/-25.7mg/mAと推定した。また、DBS後の総レボドパ換算量にしめる刺激治療の割合は36.3+/-15.3%であった。【結論】DBS刺激のレボドパ換算量を推定した。STN-DBS刺激は、36.3+/-25.7mg/mAに相当し、総レボドパ換算量にしめる刺激治療の割合は36.3+/-15.3%であった。この値は良好な予後を得た症例の解析から得られた結果であり、内服薬と刺激治療の理想的なバランスを表しているため、STN-DBSの機能予後を推測する上で参考になると考えられた。またLEDDは、DBS導入直後のスクリーニング時の電極刺激点選択や刺激条件検討にも有用であると考えられた。

O-03-3 LCIG療法中におけるレボドパ血中濃度の検討

- 山西 祐輝、多田 聡、安藤 利奈、辻井 智明、永井 将弘
愛媛大学大学院医学系研究科 薬物療法・神経内科学

【目的】レボドパ/カルビドパ配合経腸用液(levodopa-carbidopa intestinal gel; LCIG)療法は進行期パーキンソン病に対して使用されるデバイス療法であり、continuous dopaminergic stimulation (CDS)を実現できる治療法である。しかし、LCIG療法中にもかかわらず症状の変動をきたす患者を認め、その原因に関してレボドパ血中濃度の観点から検討した。【方法】当院にてLCIG療法中にレボドパ血中濃度測定を行った5名、17検査を対象とした。朝の投与の影響を取り除くため、LCIG療法開始後2時間以降のレボドパ血中濃度を用い、平均レボドパ血中濃度、レボドパ血中濃度変化、症状変化を後方視的に検討した。【結果】平均レボドパ血中濃度を検査日ごとに検討すると、患者①4.76-11.0μM、患者②6.70-11.04μM、患者③4.46-12.8μM、患者④11.2-11.6μM、患者⑤10.0-11.5μMとすべての患者において日差変動を認めた。同一日におけるレボドパ血中濃度変化を検討すると、最大2.79μMの日内変動があり、全検査での平均は1.27μMであった。症状変化は血中濃度変化と相関することが多かった。【結論】同一患者においても、レボドパ血中濃度の日差変動を認めた。持続投与量を減らしたにもかかわらず平均血中濃度の上昇をきたした例もあり、持続投与量だけでなく、レボドパ血中濃度検査時のPEG-Jチューブ先端位置や食事の影響が疑われた。LCIG療法開始後も症状を確認しながら持続投与量の変更が必要であり、特にPEG-Jチューブ入れ替え時には注意が必要と考えられた。また、LCIG療法中もレボドパ血中濃度は一定とはならず日内変動を認めた。

O-03-5 視床下核脳深部刺激療法施行症例における刺激調整の検討

- 山田 壘¹、木村 活生¹、岸田 日帯¹、北澤 悠¹、安部 克哉¹、東山 雄一³、岡本 光生³、上木 英人³、土井 宏³、竹内 英之³、川崎 隆²、上田 直久¹、田中 章景³
- ¹ 横浜市立大学附属市民総合医療センター 神経内科、
² 横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経外科、
³ 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学

【目的】視床下核脳深部刺激療法(STN-DBS)の進行期パーキンソン病(PD)に対する治療効果は高く長期予後は確立しているが、刺激調節に関する知見は未確立である。DBSリードには複数の刺激点があるが、全てを標的神経核内に配置することはできない。今回我々はSTN-DBSを施行し、良好な予後を得た症例においてどのように刺激設定・変更が行われたか後方視的に検討した。【方法】2016年10月から2017年9月まで当院でSTN-DBSを施行した症例のうち、UPDRS partⅢ値が40%以上改善した22例を対象に刺激導入時の設定、その後の長期経過における刺激設定の変更点に関して検討した。【結果】22例中14例では刺激点の変更はなく、刺激強度を強めたのみであった。他8例では刺激強度変更のほか、刺激点の変更が行われていた。術後のImpulse Control Disorder: ICD発生を懸念し、刺激導入初期はSTN中心でなく背外側の刺激点を使用した4例では、Micro Lesioning Effect: MLEが消失した時点で、当初より腹側、すなわちSTN中心の刺激点に変更していた。一方、別の4例ではMLEが消失した時点で残存または再発した振戦の抑制目的、または刺激点1点あたりの刺激を強めすぎることによるICD合併を懸念し、より背外側の刺激点を追加していた。刺激誘発性の有害事象が確認されない場合、刺激点を変更した症例はなかった。【結論】刺激開始時のスクリーニングで最も効果的な刺激点を選択され、十分な症状改善効果が得られた症例では長期経過後に刺激範囲を広げる必要はなく、残存症状の程度に合わせて、刺激強度を変更すればよい。一方、MLE消失後や有害事象出現時には刺激点を変更することで良好な予後が得られた。

O-03-2 レボドパ/カルビドパ配合経腸用液療法 14 例維持期におけるPEG-J関連合併症の検討

- 島村 宗尚^{1,2}、新崎信一郎³、池中 健介¹、小仲 邦¹、竹原 徹郎³、望月 秀樹¹
- ¹ 大阪大学神経内科、² 大阪大学健康発達医学講座、³ 大阪大学消化器内科

【目的】経皮内視鏡的胃腸腸造設術(PEG-J: percutaneous endoscopic gastrojejunostomy)によるレボドパ/カルビドパ配合経腸用液(LCIG: levodopa-carbidopa intestinal gel)療法は進行期パーキンソン病に有効である。しかし、デバイス関連の合併症の頻度は低くはなく、時に致死性であることも海外では報告されており、PEG-J関連の合併症についての検討が必要である。本検討では当科にてLCIG療法を導入した14症例の維持期におけるPEG-J関連合併症について検討した。【方法】2013年12月1日から2018年1月31日までの間に当科に入院し、PEG-J造設にてLCIG療法を開始した14例を対象として、造設後28日目以降のLCIG療法維持期に生じたPEG-Jに関連する合併症について後方視調査を行った。本臨床研究は当学倫理委員会にて2018年5月24日に承認された(承認番号17506)。【結果】PEG-J増設時の平均年齢は61.9 ± 12.1歳、発症からPEG-J造設までの平均期間は11.9 ± 3.4年、PEG-J造設からの平均治療期間は451.9 ± 482.7日であった。LCIG療法の効果は12例(85.7%)で認められたが、11例(78.6%)においてPEG-J関連合併症を認めた。高圧アラームでの来院は6例(42.8%)であり、外来でのフラッシュあるいは自然改善が3例(21.4%)、ポンプ交換での改善が3例(21.4%)、チューブ整備での改善は2例(14.3%)であった。穿孔、腹膜炎、潰瘍などの胃腸障害が2例(14.3%)、胃腹部の発赤あるいは過剰内芽6例(42.8%)、蜂窩織炎が1例(7.1%)で認められた。【結論】LCIG療法維持期では様々なPEG-J関連合併症が生じることがあるとともに時に重篤な合併症もあるため、十分な注意が必要であることが示唆された。

O-03-4 パーキンソン病患者 19 例における 52 週間レボドパカルビドパ経腸用ゲルの有効性の検討

- 志村 秀樹¹、島田 佳明¹、平 健一郎¹、森 聡生¹、渡邊 雅夫¹、服部 信孝²、土部 貴夫¹
- ¹ 順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科、
² 順天堂大学医学部附属順天堂医院

【目的】進行期パーキンソン病患者19例における52週間のレボドパカルビドパ経腸用ゲル療法の効果を検討した。【方法】対象患者は男性9例、女性10例。平均年齢は66.92±2.69。ホーエン・ヤール重症度分類はオン3.01±0.39、オフ時4.3±0.84。罹病期間は9.91±4.89年。経胃瘻空腸チューブからのレボドパカルビドパ経腸用ゲル(LCIG)療法導入前後においてオフ時間、生活に支障を来すジスキネジアを伴うオン時間、生活に支障を来すジスキネジアの無いオン時間について評価した。導入前は入院後3日間の平均、導入後は52週間後の3日間の平均で評価した。【結果】1日当たりの平均オフ時間はLCIG投与前6.42±1.61時間、LCIG投与後2.05±2.61時間。生活に支障を来すジスキネジアを伴うオン時間はLCIG投与前3.09±1.89時間、LCIG投与後0.6±0.71時間。生活に支障を来すジスキネジアの無いオン時間LCIG投与前8.25±1.99時間、LCIG投与後15.15±2.47。1日当たりの平均オフ時間、生活に支障を来すジスキネジアを伴うオン時間は有意に短縮(p<0.001)。生活に支障を来すジスキネジアの無いオン時間は有意に延長した(p<0.001)。【結論】LCIG療法は既存のパーキンソン病治療薬では改善が認められなかったウェリングオフ症状にも52週間継続投与時においても有効であった。

O-03-6 両側Gpi-DBS施行後パーキンソン病患者における刺激調整の有用性に関する検討

- 山本 真義、菊谷 明弘、平藤 哲也、岡 佑和、植木 秀伍、阿部宗一郎、斎木 英資、松本 禎之
公益財団法人田附興風会医学研究所 北野病院 神経内科

【目的】進行期パーキンソン病(PD)における治療抵抗性の運動合併症に対して脳深部刺激療法(DBS)は顕著な改善効果をもたらす。大規模臨床試験において淡蒼球内節DBS(GPi-DBS)は広く行われている視床下核DBS(STN-DBS)に劣らない効果が得られ、より認知機能や体軸症状の悪化を来さずらいことが示されており、病状に応じた刺激ターゲットが選択されるDBSでは導入後も進行に応じて刺激を調整し、継続的な症状改善と刺激合併症の抑制を行うことが重要である。これまでSTN-DBSにおいては刺激調整の知見が蓄積されているがGpi-DBSでは刺激調整に関する報告は少ない。【方法】当院で2010年1月から2016年12月まで入院した20例のGpi-DBS患者において、刺激調整で改善が得られた4例の臨床経過について検討した。【結果】症例1: 49歳発症、58歳DBS導入、罹患歴12年の男性。体の右への傾きおよび声量の低下の訴えを認めた。両側の刺激点の変更により声量が改善した。症例2: 50歳発症、67歳DBS導入、罹患歴20年の女性。体幹の前屈を主訴に入院し、両側の刺激をinterleaving刺激に変更することで姿勢異常は改善した。症例3: 58歳発症、65歳DBS導入、罹患歴8年の女性。左上下肢のジスキネジアの増悪に対して、右側の刺激をinterleaving刺激に変更し症状は改善した。症例4: 50歳発症、65歳DBS導入、罹患歴17年の女性。無動と両眼の開けにくさに対して一側のinterleaving刺激を双極刺激に変更し、対側のinterleaving刺激点の一部変更も行い、歩容および開眼の困難さが改善した。【結論】Gpi-DBS施行後も刺激調整により症状改善が得られる症例が少なからずあり、個々の病状に応じた調整が有用である。

O-04-1 急性期脳梗塞患者における亜急性期血圧変動はABI低値に独立して3ヶ月後転帰と関連する○内藤 裕之¹、細見 直永¹、葛目 大輔²、祢津 智久¹、青木 志郎¹、森本 優子¹、金星 匡人²、志賀 裕二¹、木下 直人¹、上野 弘貴¹、丸山 博文¹¹ 広島大学大学院脳神経内科学、² 近森病院脳神経内科

【目的】血圧変動の増大は脳卒中後の転帰に影響を及ぼす可能性が報告されているが、脳梗塞の急性期では、血圧変動が反応性の血圧上昇によるものか、真の血圧変動を反映しているかどうかを区別することは難しく、一定の見解が得られていない。近年、亜急性期の血圧変動が脳梗塞転帰不良に関連することが報告されつつあるが、亜急性期血圧変動に影響する因子は不明である。足関節上腕血圧比 (ABI) は末梢動脈疾患 (PAD) の診断に有用であり、PADは急性期脳梗塞後の転帰不良に関連することが知られている。そこで、我々は24時間血圧計 (ABPM) で評価した亜急性期の血圧変動がABI低値や転帰に関連するか検討した。【方法】2010年4月から2018年3月までに当院および共同研究機関に入院した急性期脳梗塞患者でABIと亜急性期 (中央値9日) にABPMを測定した連続症例を対象とした (831例、平均76歳)。ABIはABI<0.9をABI低値と定義し、ABPMによる24時間のSBPやDBPの標準偏差 (SD)、変動係数 (CV) との関連を検討した。3ヶ月後のmRS<3を転帰良好群、mRS ≥3を転帰不良群とし、ABIや血圧変動指標との関連を検討した。【結果】対象患者の中で、201例 (24.2%) がABI<0.9であった。ABI低値群はABI≥0.9の群に比べてDBP平均、SBP-SD、SBP-CV、DBP-SD、DBP-CVが有意に高値であった。重回帰分析にて患者背景因子で補正するとSBP-SD、SBP-CV、DBP-SD、DBP-CVはABI低値に有意に関連した。発症前mRS≥3の症例は除外して3ヶ月後の転帰を評価した492例を対象に検討すると、血圧変動指標とABI低値は患者背景因子で補正後も独立して3ヶ月後の転帰不良に有意に関連した。【結論】ABI低値を補正した急性期脳梗塞患者では亜急性期の血圧変動が増大した。血圧変動の増大、ABI低値は独立して3ヶ月後の転帰不良に関連した。

O-04-3 穿通枝領域梗塞に対するrt-PA療法後の臨床経過○増田 裕一、大谷 良、武田 清明、栗田 康弘、高田 真基、松成 亮太、十川 純平、中村 道三
京都医療センター 脳神経内科

【目的】本邦において、発症4.5時間以内の超急性期脳梗塞に対しrt-PA (recombinant tissue-type plasminogen activator) 療法の施行が強く推奨されている。しかし、BAD (Branch atheromatous disease) を含む穿通枝領域梗塞においてrt-PA療法施行後の症状増悪をしばしば経験する。そこで穿通枝領域梗塞における臨床背景やrt-PA療法施行後の臨床経過について検討した。【方法】対象は2011年1月～2017年12月に当院でrt-PA療法を施行した100症例とした。血行再建術を施行した31症例を除く69症例を穿通枝領域梗塞群 (n=19, 27.5%) と非穿通枝領域梗塞群 (n=50, 72.5%) の2群に分け、背景因子、併存疾患、臨床経過などについて比較検討した。2群の分類は脳神経内科医3人が画像所見を元に行った。臨床経過の主要評価項目は、症状増悪の有無、出血合併症の有無、退院時のmRS (modified Rankin Scale) とし、症状増悪の基準はNIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) における運動機能の1点以上の増加、もしくは脳神経内科医による悪化判定とした。有意水準は5%未満とした。【結果】穿通枝領域梗塞群は非穿通枝領域梗塞群と比較し、若年で低体重患者 (50 kg未満) が少なく、rt-PA投与前のNIHSSが有意に低かった。しかしrt-PA投与後に症状増悪を来す割合が有意に多く、2群間で退院時のmRSに有意差を認めなかった。穿通枝領域梗塞群における増悪例はrt-PA投与から中央値5.0時間で増悪し、症候性頭蓋内出血例はなかった。穿通枝領域梗塞群では、無症候性を含む出血合併症が有意に少なかった。【結論】穿通枝領域梗塞は非穿通枝領域梗塞と比較し、rt-PA施行後に症状増悪を認める症例が有意に多かった。穿通枝領域梗塞におけるrt-PA療法については、慎重な適応判断や、施行後24時間以内の治療につき検討が必要であると考えられる。穿通枝領域梗塞におけるrt-PA療法について更なるエビデンスの蓄積が必要と考える。

O-04-5 直接経口抗凝固薬内服中脳出血は軽症ではない○高橋潤一郎、小松 鉄平、白石 朋敬、中田 達志、佐藤 健朗、坂井健一郎、梅原 淳、大本 周作、村上 秀友、三村 秀毅、坂口 保之
東京慈恵会医科大学 神経内科

【目的】直接経口抗凝固薬 (DOAC) 内服中脳出血はビタミンK拮抗薬 (VKA) 内服中脳出血より発症率が低いとされているが、脳出血発症時の重症度を軽減するかは不明であるため検討した。【方法】2012年11月から2018年7月まで当科に入院し、発症24時間以内の症候性脳出血連続例を後ろ向きに調査した。二次性脳内出血 (脳動脈瘤、脳動脈奇形、脳腫瘍、頭部外傷による脳出血、梗塞の出血変化、可逆性後頭葉白質脳症) は除外した。抗凝固薬なし、VKA内服、DOAC内服の3群に分け、来院時NIHSS、来院時出血量、6時間後出血拡大、3ヶ月後死亡率を比較した。出血拡大の定義は6ml以上もしくは33%以上の拡大とした。【結果】172例 (女性59例、年齢中央値64.5歳、入院時NIHSS中央値8.5) を対象とした。抗凝固なし群157例 (90%)、VKA群6例 (3%)、DOAC群9例 (5%) 認め、来院時NIHSS (8 vs 6 vs 11; p=0.649)、来院時出血量 (9.2ml vs 10ml vs 12ml; p=0.60)、6時間後出血拡大 (15% vs 0% vs 22%; p=0.48) に差はなかったが、3ヶ月後死亡率はDOAC内服群で最も多かった (3% vs 0% vs 22%; p=0.017)。【結論】DOAC内服中脳出血は、抗凝固薬非関連脳出血やVKA内服中脳出血と比較して軽症ではない。

O-04-2 虚血性脳卒中でのクロピドグレル・プロトンポンプ阻害薬併用の急性期転帰への影響○池田 知聡¹、松原崇一郎^{1,2}、竹内 陽介¹、松尾 圭将¹、永沼 雅基¹、池野 幸一¹、稲富雄一郎¹、中島 誠²、米原 敏郎¹、安東由喜雄²¹ 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 神経内科学分野

【目的】クロピドグレル内服患者に対するプロトンポンプ阻害薬 (PPI) 併用は、心血管イベントを増加させることが指摘されているが、脳卒中急性期転帰についての研究報告は少ない。これら2剤の併用と急性期脳卒中転帰との関連を、後方視的に検証することを目的とした。【方法】対象は2013年4月から2018年9月までに地方都市の基幹病院である当院に発症7日以内の虚血性脳卒中中で入院し、急性期にクロピドグレルが投与された患者。急性期転帰指標は入院後増悪 (入院1週間以内のNIHSS 4以上の上昇)、当院退院時転帰不良 (mRS 4-5)、退院時死亡、消化管出血、急性冠症候群とした。PPI併用群と非併用群でこれらの指標を群間比較した。【結果】急性期虚血性脳卒中3,479例のうち、急性期にクロピドグレルを投与された患者は871例 (25%)、男性632例、73±12歳; 脳梗塞694例のTOAST病型はSV 31%、LA 42%、CE 3%、UD 20%、OT 3%; TIA 77例) であり、うちPPIを併用されたのは573例 (66%); esomeprazole 47%、lansoprazole 44%、rabeprazole 10%、omeprazole 4%) であった。PPI併用群では、急性冠症候群 (併用群0.9% vs. 非併用群0%, p=0.17) や消化管出血 (1.8% vs. 0.3%, p=0.11) が多い傾向にあったが有意差はなく、また入院後増悪 (7.1% vs. 7.1%) や転帰不良 (28% vs. 28%)、退院時死亡 (1.8% vs. 2.0%) には差がなかった。一方、esomeprazoleを除くPPI 3剤 (in vitroで血小板凝集抑制阻害が報告) に限定すると、限定PPI 併用群で急性冠症候群 (1.6% vs. 0%, p=0.01) と転帰不良 (33% vs. 25%, p=0.01) が多く見られた。しかし多変量解析では、限定PPI併用は転帰不良の独立した説明因子とはならなかった (OR 1.37; 95%CI 0.96-2.0)。【結語】本研究では、急性期にクロピドグレルが投与された虚血性脳卒中において、PPI併用の急性期転帰への影響は確認されなかった。

O-04-4 患者の転帰からみた軽症脳梗塞に対するrt-PA治療の有効性○鳥居 良太^{1,2}、村尾 厚徳¹、八木 覚¹、三田 晃弘¹、遠藤 利洋^{1,2}、今井 和憲¹、寺尾 心一^{1,2}
¹ 春日井市民病院 神経内科、² 春日井市民病院 脳卒中センター

【目的】軽症の急性期脳梗塞患者にrt-PA静注療法を行うべきか迷う場合があるが、我々は本治療の有効性を明らかにする。【対象と方法】2013年から2018年10月までに当科に入院した脳梗塞急性期患者は2216例であり、この中で初診時意識JCS 0の軽症患者でrt-PA治療を施行したA群と未施行B群を比較検討した。さらにrt-PA治療を施行した患者の初診時NIHSS 4点以下の最軽症、5-8点の軽症、9点以上の中等症の3群についても治療効果について検討した。【結果】I: 治療の有無による検討結果: 1) A群は251例 (平均70.0歳)、B群は1126例 (72.3歳) で、来院手段は救急搬送がA群で63%、B群で41%とA群で有意に多かった。平均在院日数 (中央値) はA群が13.3 (10)、B群が16.1 (12) とA群で有意に短かった。2) 転帰 (%) は自宅退院/施設入所/リハ転院/死亡 (脳ヘルニア) が、A群では76/5/18/1、B群では68/4/28/0と、A群では自宅退院が有意に多く、B群ではリハ転院が多かった。II: NIHSS値による検討結果: 1) 最軽症は114例 (69.6歳)、軽症は102例 (70.6歳)、中等症は35例 (70.9歳) あり、救急搬送がそれぞれ54%、73%、71%と最軽症例で低かった。2) 発症から治療開始 (分) までは最軽症が155.5 (中央値155)、軽症が151.2 (141)、中等症が133.9 (132) であった。3) 病態は心原性脳塞栓症が最軽症が11%、軽症が7%、中等症が17%であった。4) 退院時転帰 (%) は自宅退院/施設入所/リハ転院/死亡 (脳ヘルニア) が、最軽症で89/4/5/2 (0)、軽症が72/3/25/0、中等症が54/9/37/0であった。【結論】意識障害のない軽症脳梗塞患者ではrt-PA治療により、在院日数の短縮と自宅退院が有意に増加する。さらにrt-PA治療は軽症ほど効果的であり、NIHSS 4点以下の最軽症患者では約90%の自宅退院があり、たとえ軽症であっても積極的のrt-PA治療は試みるべきである。

O-04-6 NVAF患者におけるDabigatran服用によるPAR-1の変動について○大井 清貴、清水 美衣、名取 達徳、大浦 一雅、鎌田 麻美、吉田まき子、津田 圭介、寺山 靖夫
岩手医科大学 内科学講座 神経内科・老年科分野

【目的】直接トロンビン阻害薬であるDabigatran (以下Dab) は同時に血小板膜トロンビン受容体 (PAR-1) に影響を及ぼす。我々は非弁膜症性心房細動 (以下NVAF) において、DabによるPAR-1の変動について前向きに検討した。同時に活性化血小板マーカーとトロンビン惹起/TRAP惹起血小板凝集能を測定し、PAR-1発現率と比較した。【方法】新規にDabを服用するNVAF患者18例を対象に服用前後に採血を行った。フローサイトメトリーを用いてSPAN12、WEDE15の2種のPAR-1抗体陽性率、CD62P陽性率 (トロンビン添加-/+)、及びトロンビン惹起/TRAP惹起血小板凝集能を測定した。コントロールとして健康成人についても同様の測定を行った。【結果】健康者と比較し、NVAF患者のPAR-1発現率 (%) は有意に低値だった (p<0.01)。NVAF患者のDab服用前後の比較では、服用2週間後で増加する傾向を認めた。トロンビン添加試験では、健康者、NVAF服用前後ともに添加前と比較しPAR-1発現率は低下した。CD62Pはすべての群で発現を認めなかったが、トロンビン添加試験ではCD62Pが著明に発現した。しかし、服用後のCD62P上昇率は低かった。トロンビン惹起凝集能では、服用後は著明に抑制されたが、TRAP惹起凝集能は抑制されなかった。【考察】PAR-1抗体を用いてDabによるPAR-1の変動を捉えることができた。また、活性化血小板やトロンビン惹起凝集能においては、Dabの抗血小板作用を捉えることができた。PAR-1がもつ切斷・内化化といった特徴的な変化やPAR-1の血小板膜上の発現率、血小板のアポトーシスや産生などの病態や抗トロンビン薬との関連について今後さらなる検討が必要である。

O-05-1 Gray but not white matter astroglia-specific connexin 43 ablation ameliorates neuroinflammation

○Hayato Une^{1,2}, Satoshi Nagata¹, Ryo Yamasaki¹, Hiroo Yamaguchi¹, Koji Shinoda¹, Katsuhisa Masaki¹, Magdalena Götz³, Jun-ichi Kira¹
¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Department of Neurology, Iizuka Hospital, Japan, ³Physiological Genomics, Biomedical Center, Ludwig-Maximilians University Munich, Munich, Germany

[Background] We reported that astroglial Cx43 was decreased in acute lesions but increased in chronic lesions in autopsied multiple sclerosis (MS) cases, suggesting an involvement of astroglial Cx43 in lesion development. [Objectives] To clarify the roles of astroglial Cx43 in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), an animal model of MS. [Methods] We generated *Glast-Cre^{ERT2};Cx43^{fl/fl}* and *GFAP-Cre^{ERT1};Cx43^{fl/fl}* mice for tamoxifen-inducible conditional gray and white matter astroglia-specific Cx43 knock-out (GM Cx43 iCKO and WM Cx43 iCKO), respectively. These mice and their control littermates were immunized with myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide 35-55 after tamoxifen injection, and clinico-pathologically analyzed. [Results] EAE was significantly milder in both acute and chronic phases in GM Cx43 iCKO mice than in the control mice. At acute EAE, demyelination and infiltration of F4/80⁺ macrophages and Iba-1⁺ microglia were significantly less in GM Cx43 iCKO mice than the control mice while CD3⁺ T cells and GFAP⁺ astroglia were unchanged. Gene set enrichment analyses of cerebellar cortex revealed that A2 astrocyte-related and anti-inflammatory genes were significantly upregulated in GM Cx43 iCKO mice at naïve state and acute EAE compared with the control mice. WM Cx43 iCKO mice showed no change in EAE compared with the littermates. [Conclusions] GM but not WM astroglia-specific Cx43 ablation ameliorates EAE by inducing anti-inflammatory astroglia, suggesting that GM astroglia may play an important role in modulating intrathecal inflammatory condition.

O-05-3 Gut microbiota dysbiosis leading to the development and progression of multiple sclerosis

○Daiki Takewaki^{1,2}, Waki Sato^{1,2}, Wataru Suda^{3,4,5}, Lena Takayasu^{3,4}, Naveen Kumar³, Sachiko Miyake⁶, Masahira Hattori^{3,4,6}, Takashi Yamamura^{1,2}
¹Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Multiple Sclerosis Center, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ³Laboratory for microbiome science, RIKEN, Japan, ⁴School of International Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan, ⁵Department of Microbiology and Immunology, School of Medicine, Keio University, Japan, ⁶Department of Advanced Science and Engineering, Faculty of Science and Engineering, Waseda University, Japan, ⁷Department of Immunology, School of Medicine, Juntendo University, Japan

[Objective] To reveal the specific intestinal bacterial species involved in the pathogenesis of classical western-type multiple sclerosis (CMS), the incidence of which is dramatically increasing in Japan. [Methods] We compared the gut microbial 16S rRNA and metagenomic gene sequence data of 62 relapsing-remitting CMS patients, 15 secondary progressive CMS (SP-CMS) patients, 21 atypical MS patients, 20 neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) patients, and 55 age-matched healthy controls (HC). All results obtained from 16S rRNA analyses were verified by metagenomic analyses. [Results] Structural dysbiosis of the gut microbiota was confirmed in all MS clinical phenotypes and NMOSD. At a species level analysis, *Eubacterium rectale* was specifically reduced in CMS and negatively correlated with clinical severity score ($p = 0.0243$), and *Faecalibacterium prausnitzii* was specifically decreased in SP-CMS with the strongest negative correlation with clinical severity score ($p = 0.0005$). These two species are representative sources of gut microbiota-derived butyrate production. Metagenomic functional analyses intended for butyrate metabolism revealed the depletion of a key enzyme which works at the final step of butyrate synthesis in the CMS population compared with HCs ($p = 0.0031$). Additionally, several bacterial species were specifically abundant in SP-CMS and positively correlated with clinical severity score. [Conclusions] Our exploratory research suggests rational candidates of specific bacterial species that could be involved in the development and progression of MS.

O-05-5 T cell response to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) in patients with anti-MOG antibody

○Hirohiko Ono¹, Tatsuro Misu², Yoshiki Takai¹, Shuhei Nishiyama¹, Hiroshi Kuroda¹, Toshiyuki Takahashi³, Ichiro Nakashima⁴, Kazuo Fujihara⁵, Masashi Aoki¹
¹Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, Japan, ²Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Medicine, ³Department of Neurology, Yonezawa National Hospital, ⁴Department of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, ⁵Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University School of Medicine

Objective: T cells have been shown to be essential for the antibody-mediated destruction of astrocytes in anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody (ab)+ neuromyelitis optica (NMO). Recently, anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) ab is detected in central nervous system (CNS) inflammatory diseases. However, the role of T cells in MOG-ab+ CNS inflammatory diseases is poorly understood. Here we investigated the T cell response to MOG peptides in MOG-ab+ CNS inflammatory diseases. **Methods:** Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were obtained from 7 MOG-ab+ patients and 9 AQP4-ab+ patients. PBMCs were cultured with one of 14 overlapping peptides of MOG or 5 peptides of AQP4 or 2 peptides of myelin basic protein (MBP) or 2 peptides of proteolipid protein (PLP). CD69 expression on CD4 T cells was analyzed using flow cytometer and T cell responses to CNS peptides were evaluated. **Results:** Four out of 7 MOG-ab+ patients responded to MOG p181-205. One out of 7 MOG-ab+ patients responded to MOG p1-25, p16-40, p151-175, p196-218, AQP4 p21-40, p61-80, p131-150, MBP p84-102, PLP p139-154 and p185-209. Three out of 9 AQP4-ab+ patients responded to AQP4 p261-280. Two out of 9 AQP4-ab+ patients responded to MOG p185-205 and AQP4 p131-150. One out of 9 AQP4-ab+ patients responded to AQP4 p61-80, p211-230, MBP p143-168 and PLP p139-154. **Conclusion:** T cells from MOG-ab+ patients tended to respond against several CNS antigens, while T cells from AQP4-ab+ patients mainly responded against AQP4.

O-05-2 Disease-specific TCRs recognize CMV in Japanese MS with HLA-DRB1*04:05; a novel approach with GLIPH

○Fumie Hayashi¹, Noriko Isobe², Jacob Glanville³, Yuri Nakamura², Takuya Matsushita¹, Jun-ichi Kira¹
¹Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Department of Neurological Therapeutics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ³Computational and Systems Immunology Program, Stanford University School of Medicine

[Aim] To identify T cell receptors (TCRs) associated with multiple sclerosis (MS) pathogenesis by comparing TCR repertoire between Japanese MS patients and healthy controls (HCs). [Methods] Peripheral blood mononuclear cells from 39 MS patients and 19 HCs were obtained. Age, sex, and frequency of the susceptibility HLA alleles for Japanese MS (*HLA-DRB1*04:05* and *DRB1*15:01*) were matched between the two groups. Next-generation sequencing with an adaptor ligation PCR was conducted for TCR β chain genes. TCR motifs specific to Japanese MS in contrast with our HCs were determined with a novel clustering method, GLIPH (Grouping of Lymphocyte Interactions by Paratope Hotspots) which integrates multiple factors, such as V gene, complementarity-determining region 3 motif and HLA alleles. [Results] GLIPH consolidated all the 208,674 TCR clones into 1,294 representative clusters. When we focused on the TCR clusters that were highly enriched in the MS patients with same susceptibility HLA alleles, one TCR cluster was predicted to recognize cytomegalovirus (CMV-TCR) and 87.5% of MS patients with the CMV-TCR had *DRB1*04:05*. When *DRB1*04:05*-bearing MS patients were divided by the CMV-TCR positivity, EDSS and MSSS were lower in the group with CMV-TCR ($p = 0.013$ and 0.032 , respectively). [Conclusion] Using GLIPH, we could effectively narrow down MS-specific TCR motifs interacting with MS-associated HLA alleles. As the TCRs enriched in *HLA-DRB1*04:05*-bearing MS patients recognize CMV, CMV infection may be involved in development of MS with mild disease course in Japanese with *HLA-DRB1*04:05*.

O-05-4 Effect of immunogenetic background on JCV infection in Japanese patients with multiple sclerosis

○Yuri Nakamura¹, Mitsuru Watanabe¹, Noriko Isobe², Ayako Sakoda¹, Takuya Matsushita¹, Masami Tanaka^{3,4}, Jun-ichi Kira¹
¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Department of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ³Kyoto MS Center, Kyoto Min-Iren-Chuo Hospital, ⁴Department of Neurology, Kaikoukai Josai Hospital

Objective: Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare but serious complication of the drug, fingolimod (FTY). In Japan, multiple sclerosis (MS) patients treated with FTY are 10 times more likely to develop PML than equivalent patients in other countries. We aimed to clarify immunogenetic factors modulating PML risk in Japanese MS patients. **Methods:** We included 74 patients with MS. JCV antibody (JCV Ab) index and seropositivity, as surrogates for JCV infection, were measured. *HLA-DRB1* alleles of participants were determined. **Results:** Of the 74 patients, 72% were exposed to FTY. *HLA-DRB1*15:01* carriers had significantly lower frequency of JCV Ab positivity (42% vs. 80%, $p=0.002$), and a lower JCV Ab index (median 0.28 vs. 2.08, $p=0.008$) than non-carriers. Patients with *HLA-DRB1*15* also showed lower frequency of JCV Ab positivity (49% vs. 83%, $p=0.003$), and a lower JCV Ab index (median 0.39 vs. 2.29, $p=0.007$) than patients without *DRB1*15*. Among patients without *DRB1*15*, patients with *DRB1*04* had a higher frequency of JCV Ab positivity than those without *DRB1*04* (91% vs. 50%, $p=0.02$). After adjusting for age, sex, exposure to FTY, and *DRB1*04*, *DRB1*15:01* was significantly associated with JCV Ab positivity ($p=0.002$) and a higher JCV Ab index ($p=0.02$). **Conclusions:** *HLA-DRB1*15:01* and *DRB1*15* alleles are associated with a protective effect on JCV infection, while *DRB1*04* is associated with a risk of JCV infection in Japanese MS patients. Genetic backgrounds of MS patients should be taken into account when considering treatment with drugs that carry a risk of PML.

O-05-6 A novel model of primary progressive multiple sclerosis by oligodendroglial mutant alpha-synuclein

○Toru Saiga¹, Hiroo Yamaguchi¹, Dai Matsuse¹, Katsuhisa Masaki¹, Yiwen Cui¹, Ryo Yamasaki¹, Kenji Tanaka², Jun-ichi Kira¹
¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Keio University

Aim: Primary progressive multiple sclerosis (PPMS) is caused by oligodendroglia dystrophy, but neither models nor curative drugs exist. Pathologically, α -synuclein (α -syn) accumulates in glia and neurons in MS lesions. Epidemiologically, some MS patients later develop multiple system atrophy (MSA). Thus, we aimed to establish a novel model of PPMS by overexpression of mutant α -syn in oligodendroglia in a temporarily restrictive manner using Tet-off system. **Methods:** We generated TetO- α -synA53T Tg/+; PLP-tTA Tg/+ mice, which express mutant human A53T α -syn in oligodendroglia while they are fed without doxycycline. **Results:** Mice with A53T α -syn expression since myelination period showed progressive monoparesis/hemiparesis/paraparesis and ataxia. A53T α -syn accumulated asymmetrically in the spinal cord, brainstem and cerebellum. Extensive but asymmetric demyelination, and massive infiltrations of macrophage, activated microglia, and CD3⁺ T cells with GFAP⁺ astrogliosis were found. Mice with A53T α -syn expression after myelination period showed bradykinesia and tremor besides limb weakness and ataxia, reminiscent of MSA. These mice had inflammatory demyelination and striatal atrophy. Microarrays revealed marked upregulation of innate and acquired immunity-related gene expressions in the spinal cord. **Conclusion:** Expression of abnormal proteins such as mutant α -syn in oligodendroglia during myelination period may produce inflammatory demyelination of the spinal cord simulating PPMS while expression of such proteins in later period may cause striatal degeneration resembling MSA.

O-06-1 Development of FABP3 ligands inhibiting α -synuclein oligomerization in Parkinson's disease○Kohji Fukunaga, An Cheng, Yasuharu Shinoda
Dept Pharmacology, Tohoku University Grad Sch Pharm Sci, Japan

[Objective] The α -synuclein (α Syn) accumulation and inclusion trigger dopamine neuronal death and synapse dysfunction in PD. Fatty acid-binding protein 3 (FABP3) is highly expresses in dopaminergic neurons and aggravates α Syn oligomerization when exposure to 1-Methyl-2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in vivo and in vitro (J Biol Chem 2014;289:18957). We here discovered FABP3 ligands inhibiting α -synuclein oligomerization induced by arachidonic acid (AA). [Methods] FABP ligands were modified from FABP4 inhibitor BMS309403 and assessed their inhibitory action on AA-induced α -synuclein oligomerization using FABP3 and α Syn co-overexpressed Neuro2A cells. [Results] The AA treatment triggered α Syn oligomerization in Neuro2A cells in FABP3-dependent manner. A potent FABP3 ligand 1 totally blocked α Syn oligomerization induced by FABP3 and AA. In addition, ligands 7 and 8 also elicited inhibition of α Syn oligomerization in Neuro2A cells. Aggregation of α Syn in FABP3 and AA treated cells is also blocked by FABP3 ligand 1 in culture Neuro2A cells. [Conclusions] The long-chain unsaturated fatty acid such as AA induces α Syn oligomerization with FABP3, which highly expresses in dopaminergic neurons. In this work, we found that AA stimulates α Syn oligomerization in FABP3-dependent manner. We furthermore developed the low molecular compound, which reduce α Syn oligomerization. Taken together, the new FABP3 ligand is attractive therapeutic candidate for Parkinson and Lewy body diseases.

O-06-2 Parkin/PINK1 mouse modeling revealed no abnormal accumulation of mitochondria but increasing Ca^{2+} ○Tohru Kitada, Rie Hikita, Hideo Hirose
Ottawa-Kagaku

[Objectives] Our previous electron-microscope studies showed that Parkin or PINK1 single-gene knockout (KO) mice revealed no abnormal mitochondrial accumulation. To further confirm this and to test whether Parkin/PINK1 double-gene knockout leads to any synergistic effects on mitochondria morphologically or functionally, we generated a Parkin/PINK1 double KO mouse model. [Methods] We prepared electron-microscope samples from the brains of three KO mice and three controls. We then assessed the total number and size of mitochondria per unit area in both kinds of brains. We also assessed mitochondrial Ca^{2+} concentration and mitochondrial membrane potential in mouse embryonic fibroblasts (MEFs) derived from the double KO and control mice using a fluorescent imaging system and fluorescence-activated cell sorting. For fluorescent dyes, we utilized Fura2 for mitochondrial Ca^{2+} and TMRM for mitochondrial membrane potential. [Results] The electron-microscope study indicated that the total number of mitochondria in the double KO brains is similar to that of the brains of control mice. However, mitochondrial Ca^{2+} in MEFs from the KO mice is significantly increased compared to that of control mice. Furthermore, the membrane potential in MEFs from the KO mice is significantly decreased compared to that of controls. [Conclusions] Parkin/PINK1 KO mouse modeling suggests that Parkin contributes to maintaining mitochondrial quality directly rather than mitochondrial quality management such as mitophagy.

O-06-3 Parkin mutation analysis in our University and the phenotype of Parkin knockout mice○Shigeto Sato, Nobutaka Hattori
Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan

[Objective] Since Parkin was discovered, we have analyzed Parkin mutations. At the milestone of 2018 marking the 20th anniversary of Parkin, we summarized Parkin mutation. Parkin is associated with abnormal mitochondria elimination with mitophagy. It is known as a system that clears damaged mitochondria and it is involved by the cooperative work of hereditary Parkinson's disease causative gene Parkin and PINK1. Namely, PINK1 phosphorylation activity is enhanced with the occurrence of damaged mitochondria and the phosphorylation of ubiquitin and/or Parkin are promoted to induce mitophagy. Such studies are preceded by in vitro studies, but there is no evidence of the function in vivo. [Methods] We generated and examined the Parkin knockout mice to clarify the phenotype (behavioral analysis, mitochondria structure, dopaminergic neuron) with aging. [Results] Dopaminergic neuronal loss and motor dysfunction were observed in 120-week-old mice. In general, Parkin knockout mice demonstrated rare phenotype. We would like to discuss the characteristic phenotype of "Parkin".

O-06-4 withdrawn**O-06-5 In advanced Parkinsonism, Lee Silverman Voice Treatment is effective for both swallowing and speech**○Sonoko Nozaki^{1,2}, Takako Tanimura¹, Masako Fujii³, Kurachi³, Maiko Nishiguchi², Mitsuru Furuta¹, Shiro Yorifuji¹
¹Department of Neurology, Kansai Rosai Hospital, Japan, ²Department of Rehabilitation, Kansai Rosai Hospital, Japan, ³Department of Speech and Hearing Sciences, International University of Health and Welfare, Japan

[Objective] Lee Silverman Voice Treatment (LSVT®LOUD) is effective for improving phonation in early stage Parkinson's disease (PD), but little is known about its effects on swallowing and speech in advanced stage Parkinsonism. This study examined the effect of LSVT®LOUD on swallowing and speech parameters. [Methods] Ten participants (2 PD, 4 progressive supranuclear palsy, 4 multiple system atrophy; mean age 73 years, SD=10) referred for LSVT®LOUD were recruited. Mean duration of Parkinsonism was 5.9 y (SD=4.2). Prior to LSVT®LOUD, 4 weeks post-treatment, 2 and 4 months post-treatment, participants underwent a videofluoroscopic study (VF) of swallowing, and their speech intelligibility was evaluated by four speech-language-hearing therapists using a 5-point rating scale (Jpn. J. Logop. Phoniatr. 32:347-353, 1991) and voice characteristics were analyzed using Praat (speech analysis software). [Results] All participants completed the 4-week LSVT®LOUD program; 8 participants continued self-treatment after 4 months. At 4 weeks, oral transit time was significantly shortened ($p=0.04$, paired t-test), and pharyngeal transit time was also shortened, but not significantly, on VF. Speech intelligibility improved in 5 patients. All participants made significant gains in the average maximum phonation time for vowel /a/ ($p=0.02$, paired t-test). These changes were maintained at 4 months. [Conclusions] In advanced stage Parkinsonism, LSVT®LOUD not only demonstrates effects on speech, but also on swallowing function. These effects were maintained at 4 months with self-treatment at home.

O-06-6 Cognitive Behavior Therapy for Dystonia○Takashi Sakamoto¹, Kei Kobayashi^{1,2}, Issei Shinmei^{1,2}, Youhei Mukai¹, Masaru Horikoshi², Yuji Takahashi¹
¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²National Center for Cognitive Behavior Therapy and Research

[Object] There are several treatments for dystonia, however, some of the effects are limiting and the patients are likely to become unsatisfactory to the results. Because such discontents can affect to worsen the dystonia symptoms, in order to break this vicious circle, we developed a Cognitive Behavior Therapy program for dystonia (CBT-D). This study aims to evaluate the effectiveness and safety of CBT-D. [Method] Beck Depression Inventory-2nd Edition (BDI-II) is adopted as a primary measure, customary in CBT; idiopathic focal dystonia patients showing more than 14 points participated in CBT-D. Other Examinations of depression and anxiety as HADS, HAM-D, STAI are also evaluated as secondary measures, together with their dystonia symptoms by Dystonia Dysfunction Scale (DDS). [Result] Fourteen patients (10 male/4 female, mean disease duration 5.9 ± 3.3 years) completed the 8 CBT-D session with no adverse events. Depression and anxiety scores significantly improved and normalized; for example, BDI-II pre 22.0 ± 6.8 versus post 11.9 ± 8.0 ($p<0.001$). DDS also decreased from 5.3 ± 3.7 to 2.7 ± 1.8 ($p=0.002$). In some patients DDS improved independently of their depression and anxiety scores. As well, some patients had come to terms with the fact of dystonia symptoms or limitation of the treatments, leading to the improvement of total activities of daily lives, although the sores themselves had not so changed. [Conclusion] CBT-D is well effective with safety as a treatment for dystonia. CBT-D can act on the psychological factors causing the relieves of dystonia symptoms.

O-07-1 Perampanel administration to the Q129 and Q113 DRPLA transgenic mice○Tomoko Toyota¹, Huang Zhe², Kazumasa Okada¹, Toshiya Sato³, Shoji Tsuji¹, Hiroaki Adachi¹¹Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health School of Medicine, Japan, ²Shanghai TCM-integrated Hospital, ³Department of Laboratory Animal Science, Kitasato University School of Medicine, ⁴Department of Neurology, International University of Health and Welfare

Object: Previous our study revealed that not only Q129 but also Q113 DRPLA transgenic mice present progressive myoclonic epilepsy. Both mice presented continuous myoclonus and stimulus-sensitive generalized seizures and died in the status epilepticus. In recent reports, perampanel, a selective competitive AMPA receptor antagonist, revealed effect on progressive myoclonic epilepsy, such as Lafora disease and DRPLA. In this study, we investigated whether perampanel could improve myoclonus, epilepsy, and cerebellar ataxia in the Q129 and Q113 DRPLA transgenic mice. **Method:** Perampanel was administered to Q129 and Q113 DRPLA transgenic mice either 2.5mg/kg (Q129, n=5; Q113, n=8) or 5mg/kg (Q129, n=5; Q113, n=9), respectively everyday via oral gavage from 4-week-old (Q129) and 12-week-old (Q113). The control mice (Q129, n=4; Q113, n=9) received oral gavage of the same volume methyl cellulose solution. We analyzed motor function by rotarod task and foot prints. The mice were placed on rotarod under the speed of 4 rpm for 180 seconds. The maximum latency to fall from the rod out of three runs was recorded and analyzed statistically. We observed myoclonus and epilepsy with video. We also analyzed brain tissues of the mice immunohistochemically using IC2 and anti-glial fibrillary acidic protein antibodies. **Result:** The maximum latency to fall from the rod was significantly longer in the mice which was administered 5mg/kg/day of perampanel than the control (P<0.05). **Conclusion:** Perampanel may be effective not only for epilepsy and myoclonus but also for motor function.

O-07-3 Change in autonomic function by photic stimulation during conventional EEG recordings in epilepsy○Masako Kinoshita¹, Ai Demura², Hiroya Ohara³, Yutaka Demura⁴¹Department of Neurology, Utano National Hospital, National Hospital Organization, Japan, ²Department of Clinical Laboratory, Utano National Hospital, National Hospital Organization, ³Department of Neurology, MinamiNara General Medical Center, ⁴Department of Clinical Laboratory, National Cerebral and Cardiovascular Center

Introduction: Autonomic activity is susceptible to various stimuli including light. Here we investigated characteristics of sympathetic skin response (SSR) and heart rate variability (HRV) elicited by intermittent repetitive photic stimulation during conventional EEG recordings. **Methods:** Data were obtained from a 30-year-old male patient with focal epilepsy. EEG was recorded in conventional method. SSR was simultaneously recorded with electrodes set at palms, referenced to electrodes at hand dorsum. The frequencies of photic stimulation were 3, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, and 20 Hz, each delivered for 10 sec with the pause of 10 sec. The EEG records were reviewed offline (1 sec/3 cm, HF 60, TC 0.3) and characteristics of SSR waveforms were analyzed. Heart rate variability indices (LF: 0.04-0.15 Hz, HF: 0.15-0.50 Hz, and LF/HF) were analyzed by automatic detection of R waves, elimination of extreme outliers, and calculation of frequency power of 10 sec bins shifted by 1.0 sec (maximum entropy method, MemCalc, GMS). **Results:** SSR was elicited by initial 3 consecutive trains of stimuli (frequency 3, 6, and 8 Hz), and showed habituation (amplitude 1600, 1300, and 675 μ V). Then 10 Hz stimuli elicited large amplitude SSR (2400 μ V), and similar waveform spontaneously occurred before delivery of 12 Hz stimuli. Maximum LF/HF was shown during 10 and 12 Hz photic stimulation. **Conclusion:** The current study suggests that photic stimulation during conventional EEG recordings can elicit SSR which is in accord with cardiac sympathetic modulation.

O-07-5 Efficacy & Tolerability of Brivaracetam in the Treatment of Status Epilepticus: A Systematic Review

○Kevin Michael C. Moalong, Adrian I. Espiritu,

Marc Laurence L. Fernandez

Department of Neurosciences, College of Medicine, Philippine General Hospital, University of the Philippines Manila, Philippines

Background Status epilepticus is an emergent neurologic condition characterized by prolonged, excessive seizure activity that confers a high risk of morbidity and mortality. Brivaracetam may be used as an alternative anticonvulsant in the treatment of status epilepticus, although the sparseness of controlled studies on the topic limits its recommendation for this indication. **Objectives** This systematic review aims to determine the efficacy and safety of brivaracetam in the treatment of status epilepticus. **Methods** An electronic literature search was conducted through different databases to identify relevant studies based on set criteria. Qualitative analysis on treatment response, adverse events, and functional outcomes by standard scales was performed. **Results** Three retrospective case series with a total of 20 patients were identified and included in this review. Response to treatment defined as cessation of clinical and electrographic seizure activity was reported as success rates at 57.14%, 27%, and 0% across the studies. No significant adverse events were reported. Significant disability on Glasgow outcome scale (Median: 3) and modified Rankin scale (Mode: 5) was shown across patients post-treatment. **Conclusions** The evidence from retrospective case series showed that intravenous brivaracetam is capable of terminating clinical and electrographic seizures among patients with established and refractory status epilepticus but the significance of its effect is unclear. There is insufficient evidence to establish the safety of brivaracetam for this indication.

O-07-2 Magnetic Resonance Imaging (MRI) findings in non-convulsive epileptic state (NCSE)

○Oscar A. Martinez, Ariel Miquelini, Maria L. De Francesco, Adriana Garcia, Cristian Hardaman, Claudia Uribe, Maria S. Pacha Hospital Britanico de Buenos Aires, Argentina

Purpose: NCSE is a condition characterized by an altered state of consciousness and continuous epileptiform activity. It is a neurological emergency. Brain MRI findings were described in patients with convulsive status epilepticus. However, the imaging alterations in NCSE have been less studied. Our objective was to describe the MRI findings in patients with NCSE. **Methods:** Descriptive and retrospective study. We included patients older than 18 years with NCSE, diagnosed by clinical manifestations and EEG and who underwent an MRI within the first 72 hours of diagnosis. We excluded patients with NCSE whose critical clinical status did not allow performing RMI. **Results:** Pathological findings were found in 11 patients. We observed hyperintensity in the T2-FLAIR sequences in: a) hippocampus: 6 patients (30%), b) insula: 8 patients (40%), c) lenticular nucleus: 1 patient (5%), d) amygdala: 3 patients (15%), e) pulvinar nucleus of the thalamus: 1 patient (5%), f) para-hippocampal structures: 1 patient (5%). **Conclusion:** We found MRI alterations associated with NCSE in 55% of the patients studied. The lesions not only affected the cortical regions but also the subcortical areas. The prevalence of these findings could be underestimated by the critical state of some patients that prevented the performance of MRI in the acute stage.

O-07-4 Dreamy state, delusions, audio-visual hallucinations, and metamorphopsia in a case of epilepsy

○Keiko Hatano, Takahiro Shimizu, Hideyuki Matsumoto,

Hideji Hashida

Department of Neurology, Japanese Red Cross Medical Center, Japan

Objective: To report the first case of temporal lobe epilepsy which presented with dreamy state, delusions, audio-visual hallucinations, and metamorphopsia. **Results:** A 65-year-old, right-handed man with a lesion in the right lateral temporal lobe developed generalized convulsion, and valproic acid (VPA) 800 mg/day was administered 9 years ago. The lesion started to grow, but VPA was reduced to 600 mg/day by himself 7 years ago. Three days before admission, he started to experience dreamy state, delusions, audio-visual hallucinations, and metamorphopsia intermittently without obvious consciousness impairment or convulsion. On admission, serum VPA concentration was 9 μ g/ml, and electroencephalography (EEG) showed right-dominant diffuse slow waves on basic activity. Brain MRI revealed that the lesion was enlarged to reach the border between temporal and occipital lobes, and abnormal hyperintensity in the right medial temporal lobe on DWI and T2WI emerged. Simple partial seizures were considered. After administering levetiracetam 1000 mg/day and increasing VPA to 800 mg/day on day 1, delusions and audio-visual hallucinations disappeared, and slow waves in EEG were reduced. After administering lacosamide 100 mg/day on day 8, dreamy state disappeared, and abnormal hyperintensity in the right medial temporal lobe in MRI were reduced. Metamorphopsia disappeared on day 12. **Discussion:** We speculated the mechanism of the various symptoms as follows: Epileptic activities spread from the lateral lesion to the right medial temporal lobe, partially involving the right occipital lobe.

O-07-6 Scalp-recorded direct current shifts precede rhythmic slow activities in status epilepticus○Hiroya Ohara^{1,5}, Masako Kinoshita², Masami Yamanaka³,Kazuma Tsuto⁴, Kazuma Sugie⁵, Akio Ikeda⁶¹Department of Neurology, Minami Nara General Medical Center, Japan,²Department of Neurology, Utano National Hospital, National HospitalOrganization, Japan, ³Department of Clinical Laboratory, Minami NaraGeneral Medical Center, Japan, ⁴Department of Neurology and Stroke

Treatment, Acute stroke center of Kyoto First Red Cross Hospital, Japan,

⁵Department of Neurology, Nara Medical University School of Medicine,Japan, ⁶Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto

University, Graduate School of Medicine, Japan

Introduction To investigate the association between direct current (DC) shifts and rhythmic slow activities (RSA) preceding ictal phenomena in a patient with poststroke status epilepticus. **Methods** Scalp-recorded video-EEG data (consecutive 31 min) of an 89-year-old female patient with remote symptomatic status epilepticus after cerebral infarction of right parietal lobe, who presented with deep coma and ictal manifestation of reproducible head turning, were investigated. The clinical onset of each seizure was defined as the onset of head turning by visual inspection of the video record. EEG record was evaluated in average reference montage using a time constant of 20 sec and with a speed of 30 sec per display screen. DC shifts were defined as negative deflection with the peak-peak amplitude exceeding 10 μ V. The onset of DC shifts was defined as the beginning of the negative slow deflection. We analyzed the temporal relationship among DC shifts, RSA, and clinical seizure onset. **Results** Of 51 seizure events with head turning, DC shifts and RSA were detected in 27 (53%) and 51 (100%) events, respectively. The distribution of DC shifts and RSA was in right frontal and right temporal areas, respectively. The onset of DC shifts was earlier than that of RSA (DC shifts 122 \pm 59 sec, RSA 0.3 \pm 0.1 sec, mean \pm SD, p<0.001). **Conclusion** The discordant distribution and early occurrence of DC shifts suggest their differential mechanism and origin in seizure generation and propagation as compared to RSA.

O-08-1 Impairment of insulin signaling by Alzheimer's amyloid-beta protein and protection by apomorphine

○Yasumasa Ohyagi, Satoko Takei, Hayato Okabe, Tsutomu Ide, Masayuki Ochi, Hirofumi Ochi
Department of Neurology and Geriatric Medicine, Ehime University, Japan

[Objective] Recently, diabetes-like mechanism has been suggested in the brain of Alzheimer's disease (AD). We have reported improvement of cognitive function and neuronal insulin resistance by apomorphine (APO) in an AD mouse model. Here, we studied the APO effects on insulin signaling affected by amyloid- β protein (A β). [Methods] A mouse neuroblastoma cell line, neuro-2a (N2a), was used. We measured levels of some insulin signaling-related phosphorylated proteins, Akt, mTOR, GSK-3 β , and phosphorylated tau protein (p-tau) in the cells treated with A β 40 and A β 42 peptides by western blot. To promote formation of A β oligomers, A β were pre-incubated at 37°C. Also, effects of APO on the toxicity of A β 42 were studied. [Results] First, we found insulin in N2 supplement to up-regulate phosphorylation of Akt (pAkt) in N2a cells in serum-free medium. Then, we used x0.5 N2 supplement to study the inhibitory effects of A β 42 on pAkt levels. In contrast, we found no effects of A β 40 in the same condition. Second, A β 42 oligomers formed by pre-incubation at 37°C for several hours inhibited insulin signaling and increased p-tau levels more effectively than A β 42 without pre-incubation. Third, APO treatment attenuated the insulin signaling-inhibitory effects of A β 42 oligomers and decreased p-tau levels. Thus, APO treatment may protect N2a cells from A β 42 oligomers-related impairment of insulin signaling. [Conclusions] We established an assay system to study insulin signaling in cultured cells, and plan to evaluate the efficacy of APO and other anti-diabetic drugs against toxicity of A β 42.

O-08-3 Elucidating axonal pathophysiology under fused in sarcoma (FUS) -mutant ALS motor neurons

○Tetsuya Akiyama¹, Naoki Suzuki¹, Mitsuru Ishikawa², Jiro Kawada^{3,4}, Fujii Teruo¹, Fumiyoshi Fujishima⁵, Ryo Funayama⁶, Keiko Nakayama⁶, Hiroaki Mitsuhashi¹, Hitoshi Warita¹, Hideyuki Okano⁷, Masashi Aoki¹
¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Physiology, School of Medicine, Keio University, ³Jikss Bioengineering Inc., ⁴Institute of Industrial Science, The University of Tokyo, ⁵Department of Anatomic Pathology, Tohoku University Graduate School of Medicine, ⁶Division of Cell Proliferation, United Centers for Advanced Research and Translational Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, ⁷Department of Applied Biochemistry, School of Engineering, Tokai University

[Objective] The characteristic structure of motor neurons (MNs), particularly of the long axons, becomes damaged in the early stages of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). However, the molecular pathophysiology of axonal degeneration remains to be fully elucidated. *Fused in sarcoma* (FUS) is one of the most common ALS causative gene which have multifunction on neuronal axon *via* RNA metabolisms. We aim to elucidate the axon pathomechanism associated with FUS mutation. [Methods] We constructed two sets of isogenic human-induced pluripotent stem cell (hiPSCs)-derived MNs possessing the single amino acid difference in the FUS. By combining the two sets of isogenic MNs with novel microfluidic device, whole axon RNA profiling was compared. [Results] We identified aberrant morphology in FUS-mutant hiPSCs-derived MN axons compared with isogenic controls as a novel phenotype. Moreover, we applied microfluidic devices that enable axon bundles to be produced for omics analysis and conducted RNA profiling of isolated axons. Thus, we further revealed the entire *in vitro* RNA profile of the human MN axon and identified a causative factor of aberrant axon morphology in FUS-mutant MNs. Intervention in the novel factor revealed the reproducibility of the morphological change in axon even *in vivo*. [Conclusions] Analyzing the axonal fraction of hiPSC-derived MNs using microfluidic devices revealed a key regulator of FUS-mutant MN axon morphology.

O-08-5 Blood-nerve barrier disruption induced by immunoglobulin G from Guillain-Barré syndrome patients

○Fumitaka Shimizu, Michiaki Koga, Natsumi Fujii, Ryota Sato, Takuma Sato, Yukio Takeshita, Yasuteru Sano, Toshihiko Maeda, Masaya Honda, Takashi Kanda
Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan

Background: Guillain-Barré syndrome (GBS) is an auto-immune-mediated acute neuropathy. Serum anti-glycolipid IgG antibodies play an important role in the pathogenesis of GBS with antecedent infections by *C.jejuni* and *H.influenzae*. Disruption of the blood-nerve barrier (BNB) is considered to be key step in the development of GBS. **Objective:** The purposes of the present study are to clarify (1) the effects on BNB-forming cells induced by immunoglobulin G (IgG) and (2) the association of these effects with antecedent infectious agents in GBS. **Methods:** Serum IgG preparations from 77 patients with GBS, 51 with neuroinflammatory and neurodegeneration disease, and 24 healthy controls were used. IgG was exposed to the human peripheral nerve microvascular endothelial cells (FH-BNB cells) and the amount of nuclear NF- κ B p65 positive cells was analyzed using high-content imaging system. Association between the amount of nuclear NF- κ B p65 positive cells and clinical data of patients was evaluated. Antecedent infections were serologically tested by in-house ELISAs. **Results:** IgGs from GBS patient group significantly induced nuclear translocation of NF- κ B p65, compared to disease and healthy control groups. IgGs from patients with GBS after *C.jejuni* or *H.influenzae* infections showed significant increase of NF- κ B p65 nuclear translocation in FH-BNB cells than those from control groups. **Conclusions:** IgGs from GBS patients showed the biological effect on BNB-forming endothelial cells. Further analysis using the proteomics methods will be need to identify the novel target BNB antigen.

O-08-2 PLA2G6 regulates neuronal functions and a-synuclein stability through the membrane remodeling

○Akio Mori^{1,2}, Taku Hatano^{1,2}, Takahiro Koinuma^{1,2}, Tsuyoshi Inoshita², Kahori Shiba², Ayami Okuzumi^{1,2}, Yuzuru Imai², Nobutaka Hattori^{1,2}
¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Mutations in *PLA2G6* gene are responsible for *PARK14*-linked Parkinson's disease (PD) with a-synuclein (a-syn) aggregation and dopaminergic (DA) neurodegeneration. *PLA2G6* gene encodes enzyme that hydrolyze the sn-2 ester bonds of phospholipids, generating free fatty acids and lysophospholipids. PLA2G6 has been proposed to be involved in membrane homeostasis and phospholipids remodeling. However, the physiological substrates of PLA2G6 are still unclear, and also it remains unknown how alterations in lipid metabolism contribute to PD pathogenesis accompanied by a-syn aggregation. [Methods] In this study, we generated PLA2G6-null *Drosophila* by CRISPR/Cas9 technology. We analyzed the lipid composition in the flies brain by Electrospray ionization-Mass spectrometry. [Results] *PLA2G6* deficient *Drosophila* exhibits the degeneration of DA neurons. Lipid analysis of brain tissues reveals that the acyl-chain length of phospholipids is shortened by *PLA2G6* loss. Furthermore, a-syn aggregation was accelerated by *PLA2G6* loss and pathogenic mutant expression. These phenotypes and a-syn aggregation were suppressed by the administration of linoleic acid, correcting the brain lipid composition. [Conclusions] Our findings suggest that membrane remodeling by PLA2G6 is required for the survival of DA neurons and a-syn stability to prevent a-syn aggregation. Furthermore, this study indicates that the dietary manipulation of fatty acids is a promising method to control risks for PD and related disorders.

O-08-4 The loss of Pdk in Drosophila causes locomotive defects with dopaminergic neuronal degeneration

○Takashi Kasai¹, Jo Shimizu², Yumiko Azuma¹, Hideki Yoshida², Masamitsu Yamaguchi², Takahiko Tokuda^{1,3}, Toshiaki Mizuno¹
¹Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ²Department of Applied Biology, Kyoto Institute of Technology, ³Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine

[Background] Phosphoglycerate kinase 1 (PGK-1) is a glycolytic enzyme encoded by *PGK-1*, which maps to the X chromosome. PGK-1 deficiency, which was classically recognized as glycogen disease type 9, causes X-linked recessive hereditary chronic hemolytic anemia, myopathy, and neurological disorders due to insufficient ATP regeneration. Early-onset parkinsonism has occasionally been reported as a neurological complication of this condition. We have reported a boy with PGK-1 deficiency presenting early-onset parkinsonism and his mother with early-onset Parkinson's disease (PD) who is a heterozygous carrier of the mutation. [Objectives] We aimed to investigate phenotypes of *Drosophila* models with *Pgk* (a single *Drosophila* ortholog for human *PGK-1*) knockdown and validate whether degeneration in dopaminergic neurons is present under the loss of PGK function. [Results] Fly models with dopaminergic neuron specific *Pgk* knockdown exhibited reduced climbing ability of adulthood and dopaminergic neuronal loss in their late-life. Knockdown of *Pgk* in eye imaginal discs induced morphologically aberrant rough eyes. [Conclusion] Our results demonstrated that decreased expression of *Drosophila* *Pgk* is sufficient to cause degeneration of dopaminergic neurons and locomotive disability, providing supportive evidence to the idea that loss of PGK-1 confer susceptibility to Parkinson's disease (PD). The rough-eye phenotype presented in the *Pgk* knockdown models can be utilized to investigate genetic and/or molecular interaction between *Pgk* and other PD related genes.

O-08-6 The effect of NMO-IgG and anti-IL-6 receptor monoclonal antibody (SA237) for the Blood-Brain Barrier

○Yukio Takeshita¹, Kenichi Serizawa², Susumu Fujikawa¹, Fumitaka Shimizu¹, Toshihiko Maeda¹, Yasuteru Sano¹, Michiaki Koga¹, Takashi Kanda¹
¹Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan, ²Product Research Department, Chugai Pharmaceutical Co.

[Background] Neuromyelitis optica (NMO) is an autoimmune inflammatory astrocytopathy with prominent blood-brain barrier (BBB) breakdown. We reported that anti-GRP78 and anti-AQP4 antibodies in NMO-IgG were important factors for BBB breakdown via IL-6 induction in astrocyte. Recently the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) was shown to be effective in NMO by inactivating the plasmablast which are a major source of NMO-IgG. However, it remains uncertain how IL-6 signal blockade affects on the BBB breakdown in NMO. [Aim] We examined the effects of NMO-IgG and SA237 (satralizumab), which has a fourfold greater duration of action than tocilizumab, at the BBB. [Methods] We construct the *in vitro* NMO model on the insert incorporating tri-culture of conditionally immortalized human endothelial cell line (EC), pericyte cell line and astrocyte cell line (AST) by the Nunc UpCell technology. NMO-IgG was from NMO serum pool. After addition of SA237 and NMO- or healthy control-IgG to EC (vascular) or AST (brain parenchymal) side, the transendothelial resistance (TEER) values were measured by automated CellScope device which can record the TEER every minute for 5 days. [Results] Although vascular or brain parenchymal application of NMO-IgG itself decreased TEER values compared to control-IgG, TEER values under the condition of SA237 + NMO-IgG to EC or AST side are significantly higher than NMO-IgG only. [Conclusion] These results indicated that SA237 could recover the NMO-IgG induced BBB dysfunction and that IL-6 signal blockade therapy might effect on the BBB breakdown in NMO.

O-09-1 日本人重症筋無力症患者におけるエクリズマブの長期有効性・安全性の検討

○村井 弘之¹、鶴沢 顕之²、鈴木 靖士³、今井 富裕⁴、白石 裕一⁵、鈴木 秀和⁶、奥村明之進⁷、Fanny O'brien⁸、Jing-jing Wang⁸、Kenji Fujita⁸、檜沢 公明⁹
¹国際医療福祉大学 神経内科、²千葉大学大学院医学研究院、³国立病院機構 仙台医療センター、⁴札幌医科大学、⁵長崎大学、⁶育和会記念病院、⁷刀根山病院、⁸Alexion Pharmaceuticals、⁹総合花巻病院

【目的】26週間の第3相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (REGAIN試験) において、終末補体阻害薬エクリズマブは、重症筋無力症 (MG) 症状を改善させた (既報)。今回、非盲検継続試験のサブ解析において、日本人患者と白人患者におけるエクリズマブの有効性及び安全性を比較検討したので、報告する。【方法】REGAIN試験から投与を継続した抗アセチルコリン受容体抗体陽性の日本人MG患者11例及び白人MG患者 88例について、MGスコアを用いて52週でのエクリズマブの有効性及び安全性を検討した。【結果】REGAIN試験のプラセボ群から継続試験にてエクリズマブの投与が開始された患者は日本人8例、白人40例であった。これら何れの群においても、継続試験開始後、MG症状は早期から改善し、52週間持続した。日本人及び白人MG患者における継続試験ベースラインから52週のMG-ADL及びQMGスコアの変化量 (平均値 [標準誤差]) は、それぞれ-2.4 [1.34] vs -3.3 [0.65]、-2.9 [1.98] vs -4.3 [0.79]であった。Myasthenia Gravis Composite (MGC) およびMG QoL15においても同様に人種差はなかった (MGC: -4.5 [2.63] vs -4.9 [1.19]; MG-QoL15: -8.6 [5.68] vs -6.5 [1.93])。本解析時点まで、髄膜炎感染は認められず、エクリズマブの安全性プロファイルは、従来の報告と同様であった。【結論】本サブ解析において、日本人及び白人 MG患者における有効性及び安全性に人種差はなく、そのプロファイルはREGAIN試験対象患者集団と同様であった。

O-09-3 一過性全健忘の画像的特徴と臨床症状に関する多施設共同後ろ向き観察研究

○東田 京子¹、岡崎 周平¹、藤堂 謙一¹、佐々木 勉¹、尾原 信行²、吉本 武史³、古賀 政利³、猪原 匡史³、山本 司郎⁴、橋川 一雄⁴、幸原 伸夫²、望月 秀樹¹
¹大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学、²神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科、³国立循環器病研究センター 脳血管部門、⁴国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科

【目的】本研究では、一過性全健忘と診断された症例における患者背景、発症誘因および臨床経過と頭部MRI画像所見との関連性を明らかにすることを目的とした。【方法】2006年4月1日から2018年3月31日の間に関西圏にある4つの3次医療機関に入院もしくは外来受診した一過性全健忘の患者について、各施設の診療録およびデータベースから後方視的にデータを抽出した。そのうち、頭部MRI拡散強調画像 (DWI) を撮像した成人症例を対象とした。【結果】計277名の症例を収集し、平均年齢は65.2±8.9歳、女性60.3%、再発率は8.3%であった。発症誘因は78.3%にみられ、その内訳は情動ストレス、身体活動、水への接触・温度変化、咳、排便などであった。症状持続時間は中央値 10 [四分位範囲 5-22] 時間 (n=259)、随伴症状は16.2%にみられ、そのうち頭痛は8.3%、嘔気嘔吐は2.5%の症例にみられた。DWI陽性症例は72例 (26.0%)、頭部MRIが複数回撮影された症例は全体の23.1%にとどまった。DWIでの海馬病変陽性率は初回11.6%、2回目65.6%であった。発症時刻から初回MRI撮像までの時間はDWI陽性例で7 [4.5-18] 時間 (n=209) であり、2回目MRIでは 43 [27-74] 時間 (n=64) であった。頭部MRIの撮像条件が1.5テスラより3.0テスラ、スライス厚が5mm以上より2~3mmで有意にDWI陽性例が多かったが、DWI陽性病変は片頭痛や脳血管リスクとは関連がなかった。また、発症から48~72時間後の頭部MRI撮像でのDWI陽性率が最も高く、発症6日以降ではすべて陰性であった。【結論】一過性全健忘におけるDWIでの海馬病変陽性率は、片頭痛や脳血管リスクとは関連がなく、撮影のタイミングや撮像条件と関連した。一過性全健忘におけるDWI海馬病変の検出には適切な撮像条件の設定と発症から撮影までのタイミングが重要である。

O-09-5 心房細動合併脳梗塞の急性期再発とDOACの開始時期との関連—多施設共同前向き調査—

○野村 栄一^{1,2}、大下 智彦³、仲 博満⁴、松島 勇人⁵、久保 智司⁶、今村 栄次⁷、鳥居 剛⁷、細見 直永³、丸山 博文³、松本 昌泰⁸
¹広島市市民病院 脳神経内科、²脳神経センター大田記念病院 脳神経内科、³広島大学大学院 脳神経内科学、⁴県立広島病院 脳神経内科、⁵翠清会梶川病院 脳神経内科、⁶中国労災病院 脳神経内科、⁷国立病院機構呉医療センター 脳神経内科、⁸堺市立総合医療センター

【目的】心房細動を有する脳梗塞において、急性期の再発予防を目的とした抗凝固薬、特に直接作用型経口抗凝固薬 (以下DOAC) の適切な開始時期について知見を得ること。【方法】2015年1月から2016年3月にかけて広島県内を中心とした10施設から、発症72時間以内に入院した脳梗塞で、心房細動の既往があるか入院時に心房細動が発見された症例を連続で前向きに登録した。発症から2週間以内の症候性の虚血性脳卒中の再発、症候性の頭蓋内出血 (出血性梗塞を含む)、死亡等を評価項目とし、抗凝固薬、特にDOACとの開始について検討した。【結果】405例が登録され、年齢の中央値は81.0歳で46.9%が男性、入院時のNIHSSの中央値は10であった。全体の51.9%で未分画ヘパリンが使用され、開始の中央値は入院1日目であった。経口抗凝固薬は全体の77.8%で使用され (45.7%がDOAC単独、29.1%がワルファリン単独、3.0%が期間中に両方を切り替えて使用)、開始の中央値は入院3日目であった。症候性の虚血性脳卒中の再発は3.5%、症候性の頭蓋内出血 (出血性梗塞を含む) は2.2%、死亡は3.2%であった。DOAC単独使用群185例 (アピキサパン124例、リバーロキサパン33例、ダビガトラン16例、エドキサパン12例) では、同様の順で3.2%、0.5%、1.1%であった。DOAC単独使用群6例の症候性の虚血性脳卒中の再発は全例DOACの投与後に生じ、1例の症候性の頭蓋内出血はDOACの投与前に生じていた。また虚血性脳卒中の再発の6例中5例は入院1日目にDOACが開始されていた。【結論】脳梗塞の急性期においてDOACは安全に使用されている一方で、虚血性脳卒中の再発の多くで入院1日目にDOACが開始されていた。発症後の極めて早期におけるDOAC投与の是非については今後検討していく必要がある。

O-09-2 サフィナミドのwearing offを有するパーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照試験

○服部 信孝¹、坪井 義夫²、山本 彰彦³、笹川 裕次³、野元 正弘⁴
¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科、²福岡大学病院、³Meiji Seika ファルマ株式会社、⁴愛媛大学医学部附属病院・済生会今治医療・福祉センター

【目的】サフィナミドは選択的MAO-B 阻害、ナトリウムチャネル阻害の両作用を有する薬剤であり、日本では承認申請中である。本試験の目的は日本人PD患者にレボドパ併用下でサフィナミドを24週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボ (P) と比較することである。【方法】本試験は、観察期 (28日) 及び治療期 (24週) で構成される多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験であり、サフィナミド50 mg、100 mg又はPを1日1回24週間経口投与した。主な組み入れ基準は、改定Hoehn & Yahr重症度分類が2~4度 (off時)、過去24週間以上レボドパ配合剤を服用しており、wearing offがみられる30歳以上のPD患者とした。主要評価項目は、治療期24週後の1日平均on時間のベースラインからの変化量とした。主な副次評価項目は、治療期24週後のUPDRS Part III (on時) のベースラインからの変化量、有害事象及び副作用発現率とした。【結果】406名の被験者に治療薬を投与し、有効性解析対象は395名であった。主要評価項目である1日平均on時間の変化量は、P群-0.17時間、50 mg群1.22時間、100 mg群1.49時間で、50 mg群、100 mg群のP群との差は、それぞれ1.39時間 (p=0.0002)、1.66時間 (p<0.0001) であった。副次評価項目のUPDRS Part III (on時) の変化量は、P群-1.17、50 mg群-5.24、100 mg群-5.35で、50 mg群、100 mg群のP群との差は、それぞれ4.06 (p<0.0001)、4.18 (p<0.0001) であった。有害事象による中止はP群7.1%、50 mg群4.5%及び100 mg群4.5%であった。副作用はP群24.8%、50 mg群31.6%、100 mg群30.3%で発現した。発現率が高い副作用はシスキネジア (2.1%、8.3%、10.6%)、幻視 (1.4%、3.0%、4.5%) であった。【結論】サフィナミドはレボドパ併用下で、Pに対する有意なon時間増加、on時の運動機能改善を示した。副作用発現率はP群と同程度であり安全に使用できる薬剤であることが確認された。

O-09-4 高用量E0302の筋萎縮性側索硬化症に対する第Ⅲ相医師主導治験の進捗状況

○沖 良祐¹、和泉 唯信¹、野寺 裕之¹、佐藤 康敬²、軒原 浩²、楊河 宏章²、桑原 聡³、梶 龍兒⁴、JETALS collaborators⁵
¹徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学、²徳島大学病院臨床試験管理センター、³千葉大学大学院医学研究院神経内科学、⁴国立病院機構宇多野病院、⁵JETALS collaborators

【目的】高用量メコバミン (E0302) は、発症3年未満の筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis : ALS) 患者を対象とした臨床第II/III相試験 (E0302/081-761) では、プラセボ群に対してE0302 (メコバミン) 25 mg群及び50 mg群は優越性を示すことができなかったが、ALS発症1年未満の部分集団では、イベント発生 (非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡) までの期間の延長及びALSFRS-R合計点数の低下の抑制に用量反応性が認められた。このため、発症1年以内のALS患者を対象に「高用量E0302の筋萎縮性側索硬化症に対する第Ⅲ相試験-医師主導治験」(JETALS) (E0302-TOK-763) を計画した。【方法】本治験は多施設共同 (全国25施設)、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験であり、観察期・治療期・継続投与期の3期で構成される。主な選択基準は、発症1年未満、Updated Awaji基準にてdefinite, probable, probable-laboratory-supportedに該当、ALS重症度基準1度又は2度、観察期間中 (12週間) にALSFRS-Rの合計点数が1-2点低下した患者である。被験者は治療期にE0302 50mg もしくはプラセボを週1回、16 週間、筋肉内投与を受ける。継続投与期には、希望者に対して2020年3月までE0302 50mgを投与し、自己注射または訪問看護利用による在宅注射も可とする。目標症例数は治療期128例 (E0302 50mg 群64例、プラセボ群 64例) である。主要評価項目は割付日から治療期16週目までのALSFRS-Rの合計点数の変化量である。症例登録期間は2017年11月から2019年9月予定である。【結果】抄録作成時点の登録症例数は観察期/治療期 115例/56例 (目標 : 148例/54例)、観察期治療期移行は65.5%である (予想 : 50%)。【結論】観察期治療期移行率が予想より高くなっている要因について、診断基準としてUpdated Awaji基準を採用したことが影響している可能性がある。

O-09-6 Natalizumab 6週毎投与 (6WD) の効果と安全性: 日本人多発性硬化症 104 人の評価

○斎田 恭子^{1,2,3}、斎田 孝彦^{1,2}、都 琦^{1,2}、山内美智子^{1,2}
¹関西多発性硬化症センター、²入野医院、³京都博愛会病院

【目的】多発性硬化症 (MS) のNatalizumab (NAT) 治療は高い有効性が示されているが、790名以上の進行性多巣性白質脳症 (PML) 発生が報告されており、そのリスク回避法の開発が課題である。300mg、28日毎点滴で承認されているが、実臨床で投与間隔が延長されることもある。米国当局の命によるNAT使用全例調査対象90,038人の中、全抗JCV抗体陽性者の解析では平均投与間隔36.5日以上群815例の最大10年の観察ではPML発生が無いと報告 (2018年) された。しかし有効性データは存在しない。本研究ではNATの6週毎投与 (dosing) (6WD) で高い有効性が維持されるか、PML発生が無いかを評価する。【方法】対象は日本人MS 104人 (抗JCV抗体陽性89人、75%はindex >1.5でPML高リスク)。男女比2.5: 1、年齢平均44才、罹病期間平均14年、EDSS平均2.2 (0-7.5)。6WDを2018年2月開始し長期継続を予定しているが、その中間解析を報告する。6WD開始1年前より12週毎と再発時に造影MRIと診察を実施し、MS活動性 (臨床再発 and/or MRI新病巣・造影病巣出現)、EDSS、PML等安全性を評価。【結果】6WD開始前1年間のMS活動性はDimethyl Fumarate (DMF) 群 (46人) 1.4、NAT群 (29人) 0.21 (2名、6回のみ)、Fingolimod (FIN) 群 (25人) 0.12、他群 (4人) 1.0。6WD中にMS活動性が出現したのは、NAT4週毎投与の前治療期間中 3 回以上の高いMS活動性が持続した2名のみ。102人では全く無い。抗JCV抗体強陽性で前治療長期継続中からPMLリスク高かった者が多いが、現時点で発生は無い。【結論】日本人MSで6WDは4週毎投与とはほぼ同等の高い効果を示し利便性、経済効果も高い。日本人MSでFIN治療2年以上継続、JCV抗体陽性、年齢40才以上群ではPMLリスクが最大1/200人と高いリスクが示唆されている。病初期から効果の高いMS治療薬使用開始が長期予後改善に重要であるが、治療薬選択肢の少ない日本では、PMLリスク回避が最大の課題である。NAT6WDが有望な選択肢であることが示唆された。

O-10-1 Human motor control network as revealed by CCEP connectivity analysis of the negative motor area

○Masaya Togo¹, Riki Matsumoto¹, Akihiro Shimotake², Tamaki Kobayashi³, Takuro Nakae⁴, Takayuki Kikuchi³, Masao Matsuhashi², Kazumichi Yoshida³, Takeharu Kunieda⁵, Susumu Miyamoto³, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda²

¹ Kyoto University Graduate School of Medicine, Department of Neurology, Japan, ² Kyoto University Graduate School of Medicine, Department of Epilepsy, Movement disorder and physiology, ³ Kyoto University Graduate School of Medicine, Department of Neurosurgery, ⁴ Shiga General Hospital, Department of Neurosurgery, ⁵ Ehime University Graduate School of Medicine, Department of Neurosurgery

Objective: The negative motor area (NMA) is defined as the area where high frequency electrical cortical stimulation inhibits voluntary movements. Quantitative analysis of the impaired behavior has implicated functional difference between the precentral and premotor NMA: the former is associated with limb-kinetic apraxia and the latter with the higher-order apraxia (Togo et al. JSN2018). We aimed to clarify the connectivity of NMA subserving these functions by means of cortico-cortical evoked potential (CCEP). **Methods:** Subjects were eight patients with partial epilepsy who underwent intracranial electrode placement. Single pulse electrical stimuli were delivered to the NMA at premotor (3 patients) and precentral area (5). All CCEP responses were coregistered into the MNI space. **Results:** Regarding the lateral convexity, the precentral NMA stimulation elicited responses around the postcentral gyrus, while the premotor NMA stimulation around the supramarginal gyrus. As for the medial side, stimulation of both NMAs elicited responses in the supplementary motor area (SMA)/preSMA in 3 patients. **Conclusion:** NMAs mainly connects to the postcentral and supramarginal gyrus likely via the superior longitudinal fasciculus, while to the SMA/preSMA likely through the frontal aslant tract. The connectivity difference between the precentral and premotor NMA in the lateral convexity may account for the functional difference in higher motor control. These findings provide clinicians with insights to the connectivity basis of apraxia for presurgical functional mapping and stroke rehabilitation.

O-10-3 Cluster analysis can help classify the ictal direct current (DC) shifts into 2 types

○Shunsuke Kajikawa¹, Masao Matsuhashi², Katsuya Kobayashi³, Takefumi Hitomi¹, Masako Daifu³, Yukihiro Yamao⁵, Takayuki Kikuchi⁵, Kazumichi Yoshida⁵, Takeharu Kunieda⁶, Takao Namiki⁷, Ichiro Tsuda⁸, Riki Matsumoto¹, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda²

¹ Department of Neurology, Kyoto University graduate school, Japan, ² Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³ Epilepsy center, Cleveland Clinic, ⁴ Department of Clinical Laboratory, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁵ Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁶ Department of Neurosurgery, Ehime University Graduate School of Medicine, ⁷ Department of Mathematics, Hokkaido University, ⁸ Chubu University Academy of Emerging Sciences

Objective: Ictal direct current (DC) shifts could be a surrogate marker of epileptogenicity, which is usually recorded with time constant (TC) 10 sec. However, mostly EEG amplifiers with TC 2 sec are clinically used. Here, we examined clinical utility of ictal DC shifts with TC 2 sec. We investigated subtypes of ictal DC shifts by TC 10 sec and 2 sec and by means of cluster analysis, and then tried to correlate them with pathology. **Methods:** We recruited 21 patients with intractable partial epilepsy whose ECoG was recorded with TC 10 sec. We analyzed 1 electrode with the earliest ictal DC shifts of one typical seizure in each patient. We measured the amplitude and duration of ictal DC shifts from the onset to peak, and compared them between TC 10 sec and 2 sec. We also calculated the attenuation rate of amplitude produced by applying small TC. Furthermore, we added cluster analysis (hierarchical and group average method) for subtype classification. **Results:** We analyzed 105 seizures in 21 patients. Almost all (92.4%) of the ictal DC shifts with TC 2 sec were > 200 μ V in amplitude. Cluster analysis classified the ictal DC shifts into 2 types, i.e., rapid development pattern, and slow development pattern. Each pattern included 72 and 33 seizures, respectively. There was correlations between subtype patterns and underlying pathology (at least FCD type IA and IIA, respectively). **Conclusion:** We could identify ictal DC shifts by means of both TC 10 sec and 2 sec, and 2 subtypes were delineated. Positive association with pathology and those 2 subtypes was suggested.

O-10-5 Effect of expanded repeats and aging on disease progress in benign adult familial myoclonus epilepsy

○Shuichi Neshige^{1,2}, Takefumi Hitomi³, Kazuki Oi¹, Katsuya Kobayashi¹, Masao Matsuhashi⁴, Shimotake Akihiro⁴, Riki Matsumoto¹, Masutaro Kanda⁵, Hirofumi Maruyama², Hiroyuki Ishiura⁶, Shoji Tsuji^{7,8}, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda³

¹ Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ² Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Japan, ³ Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ⁴ Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ⁵ Department of Neurology, Takeda General Hospital, Japan, ⁶ Department of Neurology, The University of Tokyo Hospital, Japan, ⁷ Department of Molecular Neurology, The University of Tokyo Hospital, Japan, ⁸ International University of Health and Welfare, Japan

Background: Recent genetic study highlighted abnormal expanded repeats in BAFME (benign adult familial myoclonus epilepsy) and the correlation between the repeat length and onset age of epilepsy. To clarify the correlations among age-associated progression, neurophysics and genetics are also challenging. **Method:** We retrospectively evaluated 11 patients with BAFME (8 male; mean age, 48.5 ± 17.7) who had 1) cortical tremors (onset age: 32.9 ± 13.2), 2) disease duration of >10 years, and 3) examined expansions of intronic TTTCA and TTTTA repeats (mean size was 6.8 ± 1.9 kb [range: 4.9-10.4 kb]). The partial correlations were also analyzed among clinical features, somatosensory evoked potentials (SEPs), and expanded repeats. **Results:** Among 11 BAFME patients, most of them (91%) were treated with clonazepam or valproic acid. Giant SEPs (>6.3 μ V of P25 or N33 amplitude) were observed in 10 (91%) patients. Based on the partial correlation analysis among aging, SEPs and expanded repeats size, correlation coefficients between age and amplitudes of early cortical components (N20, P25, and N33) were 0.67 ($p=0.15$), 0.54 ($p=0.09$), and 0.15 ($p=0.63$), respectively. In contrast, the correlation coefficients between the expansion and amplitudes of N20, P25, and N33 were 0.21 ($p=0.76$), -0.36 ($p=0.70$), and -0.13 ($p=0.96$), respectively. **Conclusion:** Cortical excitability reflected as giant SEP is more affected by aging rather than repeat expansions, suggesting that the expansions, that is a causative of BAFME, may not fully regulate prognosis. Case accumulation warrants our speculations.

O-10-2 Changes of striatal serotonergic transmission in a rat model of levodopa-induced dyskinesia

○Rie Tohge¹, Satoshi Kaneko¹, Satoshi Morise¹, Mitsuaki Oki¹, Masataka Nakamura^{1,2}, Norihiro Takenouchi^{1,2}, Kusaka Hirofumi¹

¹ Department of Neurology, Kansai medical university, Japan, ² Department of Microbiology, Kansai medical university

[Objective] Non-dopaminergic neurotransmitters, such as serotonin and adenosine, have been emphasized on the pathophysiology of Parkinson's disease (PD). To investigate the changes of striatal serotonergic transmission in levodopa-induced dyskinesia (LID), we analyzed striatal mRNA expressions of serotonin transporter (SERT) and serotonin receptors (5-HT1A and 5-HT1B) in relation to the development of LID. **[Methods]** PD model rats made by 6-OHDA injection into the unilateral medial forebrain bundle were subdivided into five groups and treated as follows; 1) no medication (N), 2) intermittent levodopa injection (I), 3) continuous levodopa injection (C), 4) intermittent levodopa and zonisamide (ZNS) injections (IZ) and 5) intermittent ZNS injection (Z). Two weeks after treatment, the severity of LID was evaluated. Striatal mRNA expressions of SERT, 5-HT1A and 5-HT1B were quantitated by real-time RT-PCR and compared between lesioned and intact sides. **[Results]** LID was neither observed in N, C nor Z, but was found in I. IZ also developed LID, but the dyskinesia in it was less severe than that in I. The mRNA expressions of SERT, 5-HT1A and 5-HT1B were elevated in the lesioned striatum of N. The enhanced expressions of SERT, 5-HT1A and 5-HT1B in N were all recovered normally in C and Z. However, only 5-HT1B expression remained elevated in I and IZ. **[Conclusions]** Modes of levodopa injection and ZNS may influence striatal serotonergic transmission in the rat model of PD. Relative increase in 5-HT1B receptors compared to 5-HT1A receptors may be related to LID development.

O-10-4 AVXS-101 Gene-Replacement Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) : Study Update

○Bryan E. Mcgill¹, Meredith Schultz², Kathryn Swoboda³, Michelle Farrar⁴, Kayoko Saito⁵, Mari Matsuo⁵, Tamaki Kato⁵, Sidney Spector¹, Authorship Truncated⁶, Kevin A. Strauss⁷

¹ AveXis Inc, USA, ² University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, ³ Massachusetts General Hospital, ⁴ Sydney Children's Hospital, ⁵ Tokyo Women's Medical University, ⁶ Complete author list will be included at presentation, ⁷ Clinic for Special Children

Purpose: SMA is a neurodegenerative disease caused by biallelic survival motor neuron 1 gene (*SMN1*) deletion/mutation. Copies of a similar gene (*SMN2*) modify disease severity. In a phase 1 study, *SMN2* gene-replacement therapy, onasemnogene APOB lipoprotein particle (AVXS-101), improved survival and motor function of symptomatic SMA type 1 patients (2 copies of *SMN2* [2xSMN2]) dosed 6 months or less. Because motor neuron loss can be insidious and disease progression is rapid, early intervention is critical. This study evaluates efficacy and safety of AVXS-101 in presymptomatic SMA newborns. **Methods:** SPRINT is a multicenter, open-label, single-arm, phase 3 study enrolling at least 27 SMA patients with 2x or 3xSMN2. Asymptomatic infants aged 6 weeks or less receive a one-time intravenous AVXS-101 infusion (1.1x10¹⁴ vg/kg). Safety and efficacy are assessed through study end at 18 months (2xSMN2) or 24 months (3xSMN2). Primary outcomes are independent sitting for at least 30 seconds (2xSMN2) or assisted standing (3xSMN2) at study end. **Results:** From April to September 2018, 7 infants received AVXS-101 (4 female; 6 with 2xSMN2; 1 with 3xSMN2) at ages 8-37 days (median:12; mean:21). Mean baseline CHOP-INTEND score was 41.7 (n=6), which increased by 6.8, 11.0, 18.0, and 22.5 points at day 14 (n=4), month 1 (n=3), 2 (n=3), and 3 (n=2). Updated data will be presented. Asia Pacific cohort data will be presented. **Conclusions:** Preliminary data from SPRINT show rapid motor function improvements in presymptomatic SMA patients, which may be associated with future survival and motor milestone achievement.

O-10-6 presentation was cancelled

O-11-1 CIDPに対するIVIg維持療法の現状と課題

○神林 隆道、桑原 碧、神谷 久雄、宮地 洋輔、北國 圭一、
畑中 裕己、國生 雅弘
帝京大学病院 神経内科

【目的】近年、CIDPに対するIVIgによる維持療法の概念が定着してきており、本邦でも免疫グロブリン製剤にCIDPに対する運動機能低下の進行抑制の効能・効果が追加承認され、外来通院でも可能な治療法であることから、IVIgによる維持療法を行うCIDP患者の増加が予測される。しかしながら、どのような症例にどのようなタイミングで維持療法を導入すべきか、また、投与間隔延長および投与量減量、中止を検討する目安や基準は確立されていない。CIDPに対するIVIgによる維持療法の現状を評価し、投与間隔や投与量の最適化に必要な条件を検討する。【方法】2018年10月時点において、当科にてIVIgによる維持療法を施行しているCIDP患者を後方視的に抽出し、IVIgの投与間隔、投与量、ステロイド併用の有無、維持療法中の症状増悪の有無、現在の維持療法の継続期間などを検討した。症状増悪はINCAT Overall Disability Sum Scaleが1点以上増悪した場合とした。【結果】2018年10月時点でIVIgによる維持療法を施行している患者は14例抽出された。免疫グロブリン製剤に追加承認された運動機能低下の進行抑制の用法・用量に準じた維持療法を行っているのは4例で、IVIgの投与間隔、投与量は症例ごとに異なっている傾向が見られた。14例中7例は半年間以上、さらにそのうちの5例は1年間以上現在の維持療法にて症状の増悪を認めていなかった。【結論】長期間症状が安定している症例においては、IVIgの投与間隔延長や投与量減量が検討できると思われるが、実際には患者から再発への不安などの訴えのために現状維持の症例が多かった。CIDPの臨床経過には多様性があることは念頭に置く必要があるが、漫然とした無用なIVIgを避けるために、患者に合わせてIVIgの投与量および投与間隔を最適化する努力をする必要がある。今後、CIDPに対する維持療法の投与間隔延長や減量、中止のタイミングを検討するための指標の策定、検証が望まれる。

O-11-3 抗GQ1b関連抗体陽性Bickerstaff脳幹脳炎の臨床的特徴

○吉川 恵輔、桑原 基、森川みゆき、楠 進
近畿大病院附属病院 神経内科

【目的】2012年の全国調査に基づいたBickerstaff脳幹脳炎(BBE)の診断基準では抗体陽性率の低いprobable BBEに多様な病態が含まれている可能性が示唆された。そこで、今回我々はBBEを抗GQ1b抗体の有無に分けて特徴を比較した。【方法】2014年から2017年に当院へBBEの病名で抗ガングリオンド抗体の測定依頼があった641例の中から、診断基準に合致した83例(definite 50例, probable 33例)を抽出した。抗GQ1b抗体はELISA法で測定し、抗GQ1b抗体陰性であった症例はグライコレイ法およびCa²⁺を添加したアッセイ系でも抗体測定を行い、抗GQ1b関連抗体陽性例と陰性例で特徴を検討した。【結果】抗GQ1b関連抗体は73例(男性43例、女性30例、年齢中央値40歳[15-80])で陽性、10例(男性5例、女性5例、年齢中央値50歳[19-84])で陰性であった。抗体陽性例では、(1)呼吸器感染を契機に発症する(69.9% vs 20.0%, p<0.01)、(2)感覚障害を伴う(56.2% vs 10.0%, p<0.01)、(3)脳脊髄液の細胞数や蛋白が陰性群と比較して低値である(中央値: 13.0/ μ l vs 81.7/ μ l, p<0.01 and 61 mg/dl vs 159mg/dl, p<0.01)、(4)画像異常を認めない(8.2% vs 50.0%, p<0.01)、(5)意識障害の改善が早い(中央値: 10日 vs 23日, p=0.015)、という特徴が明らかになった。【結論】BBEは抗GQ1b関連抗体の陽性例と陰性例で病態が異なる可能性があり、抗GQ1b関連抗体陽性例は比較的一均な疾患群と考えられた。

O-11-5 CIDPモデルマウスにおける病態の解析

○飯島 正博^{1,2}、深見 祐樹²、仁紫 了爾²、川頭 祐一²、小池 春樹²、祖父江 元³、勝野 雅央²
¹名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部病院、
²名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科、³名古屋大学大学院医学系研究科

【目的】CIDPモデルマウスとされるNOD B7-2ノックアウトマウスの臨床病理学的特徴を評価し、免疫グロブリン(Ig)投与による治療的介入により変動する免疫担当細胞の病変部分布を解析する。【方法】40匹のメスNOD B7-2ノックアウトを無作為に2群化(2mgもしくは4mg/g体重/週のIg間欠的腹腔内投与群(IPIg)と生理食塩水投与による対照群)し、18週齢から33週齢における体重変化、病変部坐骨神経の形態学的評価(HE、トエボン包埋トリジンブルー染色、およびときぼし)と免疫組織学的評価を施行した。【結果】IPIg群は病期全般(18~25週齢)において、対照群と比べて有意に体重増加をきたした(病期後半(25~33週齢)では増加傾向の減退を認めた。同時期にはfasciculus内におけるマクロファージとCD4陽性リンパ球の浸潤が対照群では顕在化するが、IPIg群ではこれらが高度に抑制された。一方、病期後半(25~33週齢)以降、対照群でCD8陽性T細胞の病変部浸潤が顕在化し、これは2mg/g体重/週では抑制効力が、2mg/g体重/週2回(総量4mg/g体重/週)ではマクロファージ、CD4陽性リンパ球のみならずCD8陽性リンパ球の病変部浸潤も抑制が確認された。【結論】NOD B7-2ノックアウトマウスの末梢神経障害にかかわるエフェクターとして、マクロファージならびにCD4陽性リンパ球の関与が示された。これらのエフェクターはともにIgによる抑制効果を示すが、CD8陽性リンパ球の抑制効力はIg依存性であることが示唆された。本モデルマウスは少なくとも重層の自己免疫機序(マクロファージ+CD4陽性リンパ球、CD8陽性リンパ球)で構成され、それぞれの免疫グロブリン反応性が異なることが示された。

O-11-2 クロウ・深瀬症候群の全国疫学調査の報告

○水地 智基、三澤 園子、別府美奈子、関口 緑、澁谷 和幹、
網野 寛、常山 篤子、鈴木 陽一、中村 圭吾、桑原 聡
千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科

【目的】クロウ・深瀬症候群は単クローン性形質細胞増殖を背景に、多発ニューロパチーを中核とする全身症状を呈する希少疾患である。2003年に本邦で実施された疫学調査によると、患者数は約340名と推定されている。本症候群は2015年1月に指定難病に認定されたが、現在の有病率、治療内容、予後の実態は不明である。本研究は現在のクロウ・深瀬症候群の有病率、臨床的特徴、治療動向、予後を調査する事を目的とした。【方法】2015年に全国の神経内科医、血液内科医を対象としたアンケートによる疫学調査を行った。一次調査では2012年4月から2015年3月の期間に診察したクロウ・深瀬症候群の患者数を集計し、二次調査では患者の臨床背景や治療内容を集計した。【結果】一次調査では283名の患者が報告された。この結果より、本邦におけるクロウ・深瀬症候群の推定患者数は392名(95%信頼区間、320-464名)、有病率は0.3/10万人と計算された。二次調査では167症例の臨床情報が報告された。発症年齢の中央値は54歳(範囲、21-84歳)、男女比は約1.5:1であった。全例で多発ニューロパチーを認めたが、単クローン性形質細胞増殖が同定された症例は89%であった。その他の全身症状では、皮膚変化(84%)、浮腫・胸腹水(81%)、臓器腫大(76%)の頻度が高かった。160名が放射線療法、ステロイド単独療法、メルファラン療法、サリドマイド療法、レナリドミド療法、ボルテゾミブ療法、自家末梢血幹細胞移植の、いずれかにより治療された。主要な治療選択肢はサリドマイド療法と自家末梢血幹細胞移植であり、それぞれ86名、71名が治療を受けた。10年全生存率は93% (95%信頼区間、86-96%)であった。【結論】本調査により現在のクロウ・深瀬症候群の有病率と治療動向、予後が明らかとなった。サリドマイド療法と自家末梢血幹細胞移植等の新規治療の登場により、クロウ・深瀬症候群の予後は大幅に改善している。

O-11-4 フィッシャー-症候群における臨床像と病態:先行感染が規定している

○古賀 道明¹、岸 雅彦²、福迫 俊弘³、永田 倫之⁴、生田 尚美⁵、
加藤 幹元⁶、川井 元晴¹、神田 隆¹
¹山口大学 脳神経内科、²東邦大学医療センター佐倉病院 脳神経内科、
³山口県立総合医療センター 神経内科、⁴山口赤十字病院 脳神経内科、
⁵宇部興産中央病院 神経内科、⁶下関医療センター 脳神経内科

【目的】フィッシャー-症候群(FS)は多様な先行感染が契機となって発症する。本研究では、ギラン・バレー-症候群(GBS)と同様にFSでも先行感染により病態や臨床像が規定されているか検討した。【方法】FS 70例(GBSなどに移行した症例を含む)を対象に、先行感染を血中抗体・細菌培養により同定した。ピーク時の神経所見や重症度、入院日数、糖脂質抗体(IgGサブクラスを含む)の情報を収集し、さらに血清中ICAM-1濃度を測定した。【結果】H influenzae感染後FS (FSの21%): 眼筋麻痺以外の脳神経麻痺や四肢筋力低下、意識障害は稀で、ピーク時に重症化(=自力歩行不可)する症例は約半数にとどまった。*C. jejuni*感染後FS (FSの14%): FSの三徴の全てを呈することは稀で、最終診断は60%の症例がFS不典型(急性外眼筋麻痺±運動失調)であった。重症化する症例は半数であった。差明を初発症状とする症例が3割でみられた。サイロメガロウイルス(CMV)感染後FS (FSの8.6%): 球麻痺や四肢での他覚的感覚障害が高頻度であった。全例でIVIg施行にも関わらず重症化しやすく(100%)、入院期間が長い傾向を示した。糖脂質抗体: 先行感染により糖脂質抗体のパターンに差はなかった。糖脂質抗体のIgGサブクラスは、CMV感染後FSではIgG3優位で、他はIgG1優位であった。血清中可溶性ICAM-1濃度: 先行感染により血中ICAM-1濃度に差はみられなかった。【結論】GBSと同様にFSにおいても、先行感染と臨床像とが密接に関連することが示された。特にCMV感染後FSでは、球麻痺や四肢感覚障害をきたし重症化しやすい。GBSで細胞性免疫のマーカーとされるICAM-1濃度も先行感染によって差はなかった。FSにおいては先行感染に関わらず液性免疫が病態の中心であると考えられる。

O-11-6 経静脈的免疫グロブリン療法が著効する慢性炎症性脱髄性多発神経炎患者の臨床的特徴

○深見 祐樹¹、飯島 正博^{1,2}、仁紫 了爾¹、川頭 祐一¹、小池 春樹¹、
祖父江 元³、勝野 雅央¹
¹名古屋大学 神経内科、²名古屋大学 先端医療開発部、
³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神経炎(CIDP)は様々な病型を包含するが、経静脈的免疫グロブリン療法(IVIg)に抵抗性を示すIgG4サブクラス自己抗体陽性CIDP症例は、均一な臨床像を呈する新たな亜型として認識されつつある。一方でIVIgが著効するCIDPもまた経験するがその特徴は明らかではない。そこでIVIg著効CIDPの臨床的特徴の抽出を試みた。【方法】EFNS/PNSガイドラインpossible以上の当院入院歴のあるCIDP患者から既知の自己抗体陽性例を除く35例を抽出し、初回IVIg治療でmRS 2以上の改善を認めた例を著効群(13例、37%)、それ以外を非著効群(22例、63%)として、臨床ならびに各種検査所見を比較検討した。【結果】IVIg著効群の発症年齢中央値は44(14-68)歳、罹病期間5(3-39)年、女性5例(38%)。病型は12例(92%)がTypical CIDP、全例ともIVIg進行抑制療法を要した。寛解から再発までの期間の中央値は2か月(1-12か月)、10例(76%)で10回以上の再発を認めた。IVIg著効群は非著効群と比較して、Romberg徴候(23% vs 50%)および振戦(7% vs 27%)は少ない傾向で、筋萎縮は有意に少なかった(15% vs 59%; OR.013, 95%CI.0.02-0.71)。また上肢から障害が始まる例がIVIg著効群で有意に多かった(53% vs 18%; OR.5.25; 95%CI.1.13-24.42)。なお脳脊髄液蛋白やMRI陽性所見で差異は認めなかった。【結論】IVIgが著効するCIDPの多くはTypicalで、Romberg徴候や振戦、筋萎縮の合併は乏しかった。また上肢しびれや脱力から始まる運動感覚障害を呈し、頻回の再発をきたすためIVIg維持療法の導入を余儀無くされるなど独自の病型を形成する可能性が示唆された。

O-12-1 尿中L-FABPは急性期脳梗塞患者の急性腎障害発症を予測するバイオマーカーである

○下山 隆、佐藤 貴洋、坂本 悠記、須田 智、西山 康裕、木村 和美
日本医科大学病院 脳神経内科

【目的】尿中L-FABPは集中治療室や心血管手術後の急性腎障害 (AKI) 発症との関連が報告されている。我々は尿中L-FABPが急性期脳梗塞患者のAKI発症を予測するバイオマーカーとなり得るか前向きに検討した。【方法】2017年1月から2018年9月までに当院に入院した発症24時間以内の急性期脳梗塞患者連続例を対象とした。AKIは入院48時間以内に血清クレアチニン値が0.3mg/dl以上、入院7日以内に50%以上の上昇した症例をAKIと定義した。尿中L-FABP値を3群 (low:<10 ng/ml, intermediate:10-19.9 ng/ml, high: 20 ng/ml) に分け年齢、性別、NIHSS score、危険因子、血清Cr、eGFR、尿中アルブミン値で補正し多変量解析を行いAKIの独立因子となり得るか検討した。さらにAKIが転帰不良 (退院時mRS>4) と関連があるか評価した。【結果】474例 (男性 308例, 年齢中央値 74歳) を登録した。27例 (5.7%) がAKIを発症した。尿中L-FABP値はAKI群で有意に高値であった (29.5 ng/ml vs. 3.8 ng/ml, $P<0.001$)。AKI発症頻度はlow 1.1%, intermediate 7.5%, high 27.5%であり、AKIを予測する尿中L-FABPのカットオフ値は12.9 ng/ml (感度 85.2%、特異度 82.1%) であった。多変量解析ではintermediate (OR, 5.249; 95%CI 1.0741-25.723, $P=0.041$) と high (OR, 21.921; 95%CI 5.461-87.995, $P<0.001$) で尿中L-FABP値はAKI発症の独立因子であった。AKIは転帰不良の独立因子であったが (OR, 3.978; 95%CI 1.268-12.477, $P=0.012$)、尿中L-FABP値は転帰不良と関連はなかった。【結論】尿中L-FABPは急性期脳梗塞患者のAKI発症を予測する有用なバイオマーカーである。

O-12-3 頭蓋内動脈解離における好中球対リンパ球比の臨床的意義

○井 建一郎¹、三輪 佳織¹、溝口 忠孝¹、池之内 初¹、入江 研一¹、蒔田 直輝¹、築家 秀和¹、佐藤 徹¹、高橋 淳¹、猪原 匡史³、豊田 一則¹、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 脳神経外科、
³ 国立循環器病研究センター 脳神経内科

【背景・目的】頭蓋内動脈解離 (intracranial artery dissection; IAD) は、若年成人における脳卒中の主要な原因であり、虚血性脳卒中、くも膜下出血、頭痛単独とのいずれの発症様式になりうる。IADの脳卒中発症のサブタイプ、さらに転帰予測は確立していない。本研究は好中球対リンパ球比 (neutrophil-to-lymphocyte ratio; NLR) に注目し、IADの脳卒中サブタイプや機能的予後の関連性を検討した。【方法】当院前向き脳卒中レジストリデータベースを用い、2011年1月～2016年12月の期間に初発のIADの診断で入院したIAD患者を対象とした。IADのうち、虚血性脳卒中、くも膜下出血、頭痛単独の3群の診断から、入院時血液検査のNLRと脳卒中サブタイプや3か月後機能的予後 (modified Rankin Scale 0-2vs3-6) の関連をロジスティック回帰分析で評価した。【結果】全105症例 から、6例がIADの再発による重複例、6例が虚血性脳卒中・くも膜下出血の合併例、1例が白血球分画未測定例でいずれも除外した。92例 (52±12歳, 男性68.5%) を解析対象とし、虚血性脳卒中中群が33例 (35.9%)、くも膜下出血群が34例 (37.0%)、頭痛単独群が25例 (27.1%) であった。単変量解析では、NLRはくも膜下出血群 (中央値 4.76; 四分位範囲 2.11—13.34) は虚血性脳卒中群 (中央値 3.02; 四分位範囲 1.67—4.95) や頭痛単独群 (中央値 3.00; 四分位範囲 1.67—4.95) より有意に高かった (vs虚血性脳卒中群: $P=0.02$, vs頭痛単独群: $P=0.015$)。年齢、性別や喫煙で調整をした多変量解析で、NLR高値はくも膜下出血に独立した関連を認めた (オッズ比 2.29, 95%信頼区間 [CI] 1.32—4.00)。年齢と性別で調整した多変量解析ではNLRは3か月後予後不良に独立して関連したが、変量に脳卒中のサブタイプを追加すると、NLRと予後の関連性は認めなかった。【結論】NLRはIAD患者の脳卒中サブタイプの中で、くも膜下出血と関連した。一方で、NLRは予後と独立して関連しなかった。

O-13-1 パーキンソン病治療薬がもたらす局所脳血流変化 (第2報)

○田口宗太郎、田邊 奈千、丹羽 淳一、道勇 学
愛知医科大学病院 神経内科

【背景】我々が論じてきたパーキンソン病 (PD) 治療薬による局所脳血流変化と運動症状の関係のほか、PD治療薬の影響を受け得る非運動症状である幻覚とPD治療薬による局所脳血流変化の関係もPD脳循環研究の課題のひとつである。【目的】PD治療薬による血流変化が幻覚に影響される脳領域を探索し、PD患者の幻覚発症機序の解明に繋げる。【方法】対象は、30名のPD患者 (男19名・女11名、年齢73.5±8.2歳、罹病期間6.4±6.3年、幻覚あり14名・なし16名)。^{99m}Tc-ECD SPECTを1日2回PD治療薬投与前後で撮影。得られたSPECTデータを統計的に処理し、病変占有率 (Extent) を算出。領域毎の投薬前後のExtentの変化とMDS-UPDRS part I&II幻覚スコアの相関を統計解析した。【結果】幻覚スコアは、PD治療薬がもたらした中心前回 ($r=0.48$)、中心後回 ($r=0.52$)、上頭頂小葉 ($r=0.46$)、一次視覚野 ($r=0.40$)、尾状核 ($r=0.45$) 血流変化と相関し ($p<0.05$)、外側膝状体 ($r=-0.14$, $p=0.45$)、中側頭回 ($r=-0.19$, $p=0.32$)、上側頭回 ($r=-0.08$, $p=0.66$) の血流変化とは相関しなかった。また、二次視覚野、視覚連合野、下側頭回は、有意な血流変化自体みられなかった。【考察】一次視覚野に始まる大脳皮質の視覚処理系は、上頭頂小葉などの頭頂葉、側頭葉、前頭葉に終止する。さらに、前頭葉と尾状核はじめ大脳基底核は密接に連関する。PD治療薬による血流変化が幻覚に影響されたこれら視覚処理系の領域は、PD治療の副作用でもある幻覚の発症機序に関与している可能性が考えられた。いっぽう、幻覚との関連が報告される側頭葉は、PD治療と関わりが小さいと思われる。【結論】PD治療薬による血流変化が幻覚に影響される脳領域が存在する。

O-12-2 脳梗塞急性期病型毎の微小塞栓子 (Microembolic signals: MES) 検出頻度と再発との関連

○樋口 瑛子、遠井 素乃、白井 優香、星野 岳郎、安達有多子、北川 一夫
東京女子医科大学 脳神経内科

【目的】経頭蓋ドプラ (Transcranial Doppler: TCD) による微小塞栓信号 (Microembolic Signals: MES) は急性期脳梗塞において時に検出される。しかしその陽性率と臨床的意義は不明であり、それらを明らかにすることを目的とした。【方法】当院で2017年4月から2018年7月までに発症1週間以内に入院した急性期脳梗塞患者連続164症例に対してTCDを用いて側頭骨窓から中大脳動脈 (Middle cerebral artery: MCA) 血流速度を1時間連続モニターしMESの有無を評価した。頭部MRI拡散強調画像で内頸動脈領域の急性期脳梗塞を確認でき、病巣側MCAの血流モニタリング可能な59症例を病型別に分類しMES陽性率を算出した。また脳梗塞発症3ヶ月後の脳卒中再発、全死亡を評価した。【結果】59症例の内訳はアテローム血栓性脳梗塞 (large artery atherosclerosis: LAA) 13例、心原性脳塞栓症 (cardioembolism: CE) 11例、脳小血管病 (cerebral small vessel disease: SVD) 15例、塞栓源不明の脳梗塞 (Embolic stroke of undetermined source: ESUS) 20例であった。MES陽性率はLAA 53.8%、CE 45.5%、SVD 26.7%、ESUS 50% ($p=0.450$) であった。MESは高血圧、脂質異常症、糖尿病と関連性しなかった。脳卒中発症3ヶ月以内の再発率はMES陽性群17.4%、MES陰性群0% ($p=0.045$)、死亡率はMES陽性群8.7%、MES陰性群0% ($p=0.105$) であった。【結論】MESは全ての病型で認められ、LAA、ESUSでは半数以上で観察された。MES陽性は発症3か月後の死亡と相関しなかったが脳卒中再発を予測する独立因子であることが示唆された。

O-12-4 脳梗塞既往者および動脈硬化リスク保有者の病態からみた血中MR-proAM 測定の有用性

○栗山 長門¹、小山 見英¹、猪原 匡史²、齊藤 聡²、眞木 崇州³、尾崎 悦子¹、渡邊 能行¹
¹ 京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療疫学、² 国立循環器病研究センター 脳神経内科、³ 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

【背景及び目的】アドレノメデュリン (adrenomedullin: AM) は、脳・心循環系への関与が示唆されている。AMは、脳内の血管系に分布する生理ペプチドであり、白質病変に対して反応性に高値を示す (Kuriyama N, et al. J Alzheimers Dis 2017)。近年、AMの前駆物質であるMid-regional pro-AM (MR-proAM) が生体内で安定性があり、臨床応用が期待されているため、血中MR-proAMと生活習慣病を主因とする血管性臓器障害および脳梗塞既往との関連を解析する。【方法】対象者1298名 (平均57.6歳、男性431名) の血液及び既往歴の臨床情報を用いて、血栓性脳梗塞既往者 (心原性脳梗塞を除く) および脳梗塞リスク因子 (= 高血圧症・脂質異常症・糖尿病) 保有者の血中MR-proAM濃度の検討と、動脈硬化指標のarterial stiffness (baPWV) との関連を検討する。本研究は、平成20年度より継続しているコホート内症例対照研究として実施した。【結果】①血中MR-proAMは、年齢と有意な正の相関を認めた。②血中MR-proAMは、肥満者 (BMI> 25) 群 (230名)、高血圧症群 (407名)、脂質異常症群 (579名)、糖尿病群 (76名) のいずれにおいても、男女共に、非肥満者群やこれらの動脈硬化リスク因子非有病群に比べて、有意に高値であった。③リスク因子が増すほど、血中MR-proAMは高値となり、特に上記4つすべてのリスク因子を有する男性群では、0.542nmol/L (vs リスク因子無し群0.423nmol/L) と有意に高値であった。④年齢・性をマッチさせた脳梗塞 (男性) 既往群 (7名) において、既往なし群に比べて0.541nmol/L (vs 0.416nmol/L) と高値を示した。⑤年齢、BMI、服薬状況にて調整しても、baPWVとMR-proAMは有意な正の関係を認めた ($p<0.05$)。【結論】血中MR-proAMは、血栓性脳梗塞既往者および動脈硬化リスク保有者の病態を把握できるsurrogateマーカーである可能性がある。今後、MR-proAM高値群が脳卒中予備群であるか、前向き追跡調査中である。

O-13-2 18F-THK5351 PETによる進行性核上性麻痺とパーキンソン病の鑑別の検討

○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 龍一³、菅野 直人¹、吉田 隼¹、小林 潤平¹、荒井 啓³、谷内 一彦⁴、古本 祥三⁵、田代 学⁶、工藤 圭司³、武田 篤³、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 サイクロトロン 核薬学研究部、⁶ 東北大学 サイクロトロン 核医学研究部、⁷ 仙台西多賀病院 神経内科

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) とパーキンソン病 (PD) はともに認知症やパーキンソニズムを来し診断に苦慮することがある。今回、我々はモノアミン酸化酵素Bとタウ凝集体に結合する¹⁸F-THK5351トレーサーを用いて、¹⁸F-THK5351 PETがPSPとPDの鑑別に有用であるかを検討した。【方法】PSP 17名、PD 7名、正常健常者 (NC) 10名に、認知・運動機能検査、脳MRI、¹⁸F-THK5351 PETを施行した。PMOD ver3.6 (PNEURO) ソフトを用いて、各個人のMRI画像から関心領域を設定し、各領域と小脳皮質の比 (SUVR) を算出した。Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線からArea Under the Curve (AUC) 値を算出し両疾患の鑑別に用いた。また、各種臨床スコア (認知・運動機能スコア) とSUVR値との相関について検討した。【結果】PSP群ではNC群と比較して淡蒼球などで、PD群と比較して中脳、淡蒼球、視床などで有意に¹⁸F-THK5351の集積増加を認めた ($p<0.05$)。PSP、PDにおいて、各種臨床スコアとSUVR値の間に相関を認めなかった。PSPとPDの鑑別では中脳 (AUC = 0.8487)、淡蒼球 (AUC = 0.8067)、視床 (AUC = 0.7563) が有用であった。【結論】各種臨床スコアと¹⁸F-THK5351集積には相関がなかったが、PSPとPD患者群では¹⁸F-THK5351の集積パターンが異なり、¹⁸F-THK5351 PETはPSPとPDの疾患鑑別に有用であることが示唆された。

O-13-3 パーキンソン病患者における4連発磁気刺激法の長期増強様効果への薬物治療の影響

○守安正太郎¹、清水 崇宏¹、本田 誠¹、宇川 義一²、花島 律子¹¹鳥取大学医学部医学科脳神経医学講座脳神経内科学分野、²福島県立医科大学神経再生医療学講座

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者の運動野の可塑性変化については、これまで theta burst stimulation (TBS) や paired-associative stimulation (PAS) などの非侵襲脳刺激法 (NIBS) による検討により、症状 off 時の長期増強 (LTP) 様効果の消失と、L-Dopa による改善が示されている。新しい NIBS の 4 連発磁気刺激法 (QPS) は他の NIBS よりも個体間の結果のばらつきが少ないとされているが、QPS を用いた PD 患者における可塑性変化の検討はまだ十分ではない。今回、PD 患者の一次運動野に対する QPS の LTP 様効果への薬物治療の影響について検討した。【方法】8 名の PD 患者 (平均年齢 65 ± 10.2 歳) にて検討を行った。左一次運動野を刺激し、右第一背側骨間筋より MEP を算出した上で薬物治療の有無で比較を行った。【結果】8 名の PD 患者中、薬物内服なしの off 状態で 7 名と薬物内服後の on 状態 5 名で検討したところ、RMT (on 39.8% v.s. off 51.3%, p = 0.07) と AMT (on 29% v.s. off 34.1%, p = 0.14) は on 時の方が閾値が低い傾向にあったが有意な変化はなかった。QPS 後 MEP の増加率は、off 時には +8.4% と十分な増加がみられなかった。on 時には +43.5% と回復の傾向がみられた。【結論】PD 患者における QPS の LTP 様作用は薬物治療がないときに不十分となり、L-Dopa により改善される事が示唆され、これまでの動物やヒトでの知見と一致した。

O-14-1 神経メラニン画像 520 例の検討 疾患毎によるその特徴について

○松浦 慶太¹、伊井裕一郎¹、田部井賢一²、前田 正幸³、海野 真記⁴、富本 秀和¹¹三重大学 脳神経内科、²産業技術大学院大学産業技術研究科、³三重大学先進画像診断学、⁴三重大学 放射線科

【目的】3T-MRI を用いた神経メラニン画像 (NMI) は、パーキンソン病 (PD) や進行性核上性麻痺 (PSP) の診断などに有用であるとの報告がなされている。今回我々は、当院で撮影した 500 例を超える NMI を用いて、診断に対する有用性を確認することを目的とした。【方法】当院で 2010 年 10 月から 2018 年 10 月までに NMI 撮影を行ったのべ 565 例 (重複を除く) と 520 例) を対象として、診断と NMI の結果の確認を行った。【結果】それぞれの臨床的診断は、正常 (NC) 11 例 (平均 74.9 歳)、PD 234 例 (平均 68.4 歳)、レビー小体型認知症 (DLB) (平均 76.3 歳)、血管性パーキンソン病 (VP) (平均 76.1 歳)、薬剤性パーキンソン病 (DIP) (平均 67.6 歳)、PSP 46 例 (平均 72.4 歳)、皮質基底核症候群 (CBS) 20 例 (平均 71.3 歳)、多系統萎縮症 (MSA) -P22 例 (平均 66.0 歳)、MSA-C8 例 (平均 70.3 歳)、本態性振戦 (ET) 14 例 (平均 76.4 歳)、脊髄小脳変性症 (SCD) 6 例 (平均 51.2 歳)、その他 (診断未確定含む) が 91 例であり、未確定診断例ではパーキンソン病が 43 例と最も多かった。黒質面積 (SN-AREA) は PD、DLB、PSP、CBS、MSA-P が NC と比して有意に小さく、SCD において小さい傾向があり、6 例中 4 例が SCA3 (遺伝子確定) であった。青斑核 (LC) のコントラスト比は PD において有意差をもって正常より低く、DLB、MSA-C において低い傾向を認めた。また PD が PSP、CBS に対し有意に低かった。注意すべき事例として高アンモニア血症事例では SN の高信号が顕著となることがあった。【結論】PD、PSP、MSA-P などの神経変性疾患においてその診断、鑑別に NMI が助けになるものと考えられた。

O-14-3 パーキンソン病と脳卒中のビタミン D

○横山絵里子、宮田 美生

秋田県立リハビリテーション・精神医療センター リハビリテーション科

【目的】パーキンソン病ではビタミン D (VD) との関連が報告されており、VD と栄養指標、運動機能、日常生活動作 (ADL)、骨密度との関連性を慢性期脳卒中と比較して検討した。【方法】対象はパーキンソン病 57 例 (中央値は年齢 76 歳、罹病期間 5.9 年、Yahr 重症度分類 IV)、慢性期脳卒中 87 例 (中央値は年齢 73 歳、罹病期間 20 年) で、入院時に 1,25-(OH)₂ビタミン D、カルシウム、アルブミン (Alb)、ヘモグロビン (Hb)、総コレステロール、ビタミン B₁、B₆、B₁₂、尿酸、総ホモシチンを測定し、身長、体重から body mass index を算出した。同時期に握力、下肢運動年齢 (MA)、Barthel index (BI)、functional independence measure、骨密度を評価した。t 検定で 2 群の VD を比較し、Spearman の順位相関係数を用いて VD と栄養指標、運動機能、ADL、骨密度との相関関係を検討した。【結果】VD はパーキンソン病より脳卒中で低値であった (p < 0.001)。パーキンソン病の VD は Yahr の重症度が高いほど低値であった (統計的有意性なし)。パーキンソン病の VD は MA と正の相関を認め (p < 0.05)、栄養指標、ADL との有意な相関はなかった。脳卒中の VD は Alb、Hb、MA、BI と正の相関を認めた (p < 0.05)。いずれの群でも VD と骨密度との有意な相関は認めなかった。【結論】パーキンソン病では、VD と重症度や運動機能との関連が示唆され、栄養状態、ADL、骨密度との関連は認めなかった。脳卒中では VD と栄養状態、運動機能、ADL との関連を認め、パーキンソン病と脳卒中では異なる要因が VD 低下に影響する可能性があった。

O-13-4 レビー小体病における前頭葉機能障害は DAT-SPECT の集積低下と関連する

○中原 淳夫¹、比嘉 瞳¹、梅原 淳²、岡 尚省¹¹東京慈恵会医科大学附属第三病院 神経内科、²東京慈恵会医科大学附属病院 神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) に代表されるレビー小体病 (LBD) では運動症状の出現前から嗅覚障害が生じることが知られている。嗅覚障害は嗅球から前頭前野へ進展すること、前頭前野が基底核経路の入出力ループと関連していることを考え、我々は LBD 患者における前頭葉機能とドパミントランスポーター SPECT (DAT-SPECT) 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 2018 年 10 月までの未治療早期 LBD 患者連続 139 例 (PD 124 例、レビー小体型認知症 11 例、認知症を伴う PD 4 例) を対象とした。嗅覚障害の評価には OSIT-J、前頭葉機能評価には Frontal Assessment Battery (FAB) を用いた。後方視的に OSIT-J、FAB 施行前後 3 か月以内に DAT-SPECT を施行した 84 例を抽出し、脳血流 SPECT における前頭葉集積低下により 28 例の集積低下群と 56 例の集積正常群に大別した。OSIT-J、FAB と DAT-SPECT での specific binding ratio (SBR) の最大値 (SBRmax)、最小値 (SBRmin)、さらに線条体、被殻、尾状核での取込みを計測しそれぞれの関連を検討した。なお OSIT-J、FAB の cut off はそれぞれ 4/5、12/13 とした。【結果】OSIT-J の平均は 4.0、FAB の平均は 14.1 であった。OSIT-J と FAB との間には有意な相関 (r = 0.40, p = 0.002) を認めた。FAB 低値例では正常例と比較して SBRmax、SBRmin の有意な低下を認めた。脳血流 SPECT の集積正常群および低下群において、嗅覚に関してはいずれの群も OSIT-J 低値に従い SBRmax、SBRmin が有意に低下した。一方、前頭葉機能に関しては脳血流 SPECT の集積正常群では FAB と SBR とに有意な関連を認めず、集積低下群では FAB 低値に従い SBRmax、SBRmin が有意に低下した。OSIT-J、FAB の低下と線条体、被殻、尾状核の各取込み量との間には関連を認めなかった。【結論】レビー小体病において、前頭葉機能障害が顕著な例でより DAT-SPECT の集積が低下した。嗅覚と前頭葉機能は障害の時期が異なることが示唆された。

O-14-2 レビー小体型認知症における脳脊髄液 Aβ 40 の検討

○金丸 和富、仙石 鎌平、仁科 裕史、村山 繁雄

東京都健康長寿医療センター 神経内科

【目的】レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) の脳において、高率にアミロイド β 蛋白 (Aβ) の沈着がみられ、脳脊髄液 (CSF) 中の Aβ 42 の濃度は低下することを以前報告した。今回、DLB における CSF Aβ 40 を測定しアルツハイマー病 (AD) と比較した。【方法】対象は、臨床的に診断された DLB 17 例 (78.9 ± 6.7 歳、女性 6 例、男性 11 例)、AD 34 例 (75.4 ± 8.2 歳、女性 24 例、男性 10 例)、脳脊髄液バイオマーカー (CSF Aβ 40、Aβ 42) は、承諾を得た後、腰椎穿刺によって得た脳脊髄液を用い、ELISA (Fujirebio, Belgium) により測定した。その結果を両群間で比較した。【結果】CSF Aβ 40 (pg/ml) は、DLB: 3337.9 ± 1859.4、AD: 5497.7 ± 1886.4 と DLB において有意に低下していた (t 検定、p < 0.001)。AD は正常基準値内 (>4500 pg/ml) であった。CSF Aβ 42 (pg/ml) は、DLB: 361.8 ± 147.3、AD: 266.6 ± 125.5 と、いずれも正常基準値 (>500 pg/ml) に比して低値をとったが、AD でより低下していた (t 検定、p < 0.05)。【結論】CSF Aβ 40 は、AD と比較して DLB で有意に低下しており、AD と DLB の鑑別に有用である。DLB においては、CSF Aβ 40 と Aβ 42 のいずれも低値であり、AD における CSF Aβ 42 の低下とは異なる機序の可能性がある。

O-14-4 健康診断の結果を用いたパーキンソン病の発症前バイオマーカーの検索

○横井 克典、服部 誠、渡辺 宏久、勝野 雅央

名古屋大学脳神経内科

【目的】ほとんどの神経変性疾患において、神経症状の発症前から分子病態が進行していることが明らかになっている。パーキンソン病 (PD) では α-synuclein の蓄積は運動症状の出現より以前に始まっていると考えられており、発症前の症候としてレム睡眠行動障害や嗅覚低下、自律神経症状などが知られている。本研究の目的は PD 患者の健康診断のデータを用いて発症前の血清学的マーカーの変化を解析し、発症前バイオマーカーを特定することである。【方法】発症前後での健診データを有する男性 24 名、女性 26 名の PD 患者のデータを収集し、最小二乗法により傾向と推移を解析した。これらを、健康者男性 48 名、女性 46 名の健診データと比較検討をするので、バイオマーカーの特定を試みた。【結果】PD 患者では、健診でのパラメーターのうち、身長、体重、腹囲、赤血球、ヘモグロビン、LDL コレステロール、収縮期ならびに拡張期血圧といった複数の項目で発症前からの低下を認めた。また、アルカリフォスファターゼや HDL コレステロールでは上昇を認めた。これらの項目は発症後も同様の傾向を認め、体重や血圧等の項目では男女で差を認めた。【結論】PD 患者の発症前バイオマーカーとして、今回の検討により複数の因子を特定することができた。今後、レム睡眠行動障害や嗅覚低下等の既知の発症前因子を有する患者を診療する際に、健診データの発症前バイオマーカーの推移を追うことで、早期診断、発症前診断の一助になることが考えられる。また、複数の発症前バイオマーカーの推移を検討することで発症前の病態の一部を明らかにできる可能性がある。

O-15-1 進行性核上性麻痺新診断基準の検証～病理診断例における感度・特異度の検討～○饗場 郁子¹、齋藤由扶子¹、横川 ゆき¹、片山 泰司¹、見城 昌邦¹、橋本 里奈¹、榎原 聡子¹、佐藤 美咲¹、中辻 秀朗¹、犬飼 晃¹、岩崎 靖²、三室 マヤ²、赤木 明生²、吉田 眞理²¹国立病院機構東名古屋病院 神経内科、²愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】2017年にPSP新診断基準（以下新基準）が発表されたが、妥当性はまだ検証されていない。そこで病理診断例において、新基準の感度・特異度を検討し、妥当性を検証する。【方法】対象は、他の中枢神経系疾患の合併のないPSP病理診断例（以下PSP例）およびいずれかの時期にPSPと臨床診断され、病理診断がPSPでなかった例（以下mimics例）。新基準を当てはめ、PSP例において感度を、mimics例において特異度を、診察時および全経過各々で検討し、初期の臨床病型を調査する。【結果】PSP病理診断例は16例（死亡時年齢76.9±5.5歳、罹病年数6.3±3.5年）およびmimics例は7例（死亡時年齢70.7±11.8歳、罹病年数7.4±3.5年）であった。Mimics例の病理診断は大脳皮質基底核変性症2例、Globular glial tauopathy 1例、Atypical 4R tauopathy 1例、Alzheimer病1例、Alexander病1例、Senile dementia of NFT type 1例であった。PSP例では全例が新基準の病型いずれかに該当し、prob PSP-RS 81%/94%（診察時/全経過）、Prob PSP-P 81%/94%、Prob PSP-PGF 19%/31%、Prob PSP-F 69%/94%。最も初期の診断はs.o.PSP-PIが75%で最も多く、次いでPossi PSP-PGFが13%であった。除外基準に抵触した例は19%で、新基準の感度は81%であった。一方mimics例もいずれかのPSP新基準の病型に該当し、prob PSP-RS 86%/86%、Prob PSP-P 100%/100%、Prob PSP-F 71%/71%であったが、Prob PSP-PGFに該当した例は認めなかった。Mimics例の最も初期の病型はs.o. PIが最も多く86%で、s.o. Fが14%であった。除外基準によりPSPを除外できたのは43%であった。除外基準から「早期の小脳失調」をはずすと感度は94%に上昇し、「早期の著明な行動異常」および「辺縁系の萎縮」を加えると特異度は71%へ上昇した。【結論】PSP新基準の感度は81%、特異度は43%であり、感度・特異度を向上させるためには、除外基準の改訂が必要である。

O-15-3 パーキンソン病における運動および知覚学習の転移効果○上田 直久¹、北澤 悠¹、東山 雄²、木村 活生¹、岡本 光生²、上木 英人²、土井 宏²、岸田 日帯²、竹内 英之²、兄矢野 繁²、田中 章景²¹横浜市立大学附属市民総合医療センター神経内科、²横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学、脳卒中医学、³横浜南共済病院神経内科

【背景】パーキンソン病（PD）における運動・知覚学習に関する報告は多数あるが、それらに応用する運動・知覚学習の転移効果についての報告はほとんどなく、また、関与する神経機構を含め詳細なメカニズムも未解明である。【目的】PDにおける運動および知覚学習転移について、健常者（HC）との比較を行い、さらに各種臨床パラメーターとの関連性を検討した。【方法】対象はPD患者30名とHC30名。①運動学習として時計回り30°、75°、60°の3種のvisuomotor rotation perturbation task（VRPT）を、いずれが無くなるまで学習させた。その前後に45°でのVRPTを行い、ずれ角度の改善度を運動学習転移度とした。②知覚学習として、4つの絵から特定のカテゴリーに属して色が異なる絵を探す「色の除外テスト」を25セット行った。その前後に、上記と同様に形状が異なる絵を探す「形状の除外テスト」を4セットずつ行い、正答までの時間の改善度を知覚学習転移度とした。それぞれの学習転移度に関してPDとHCで比較した。PDにおいて、運動学習転移度と知覚学習転移度との相関や、学習転移度とMDS-UPDRS III、各種高次機能検査、脳血流分布との相関を解析した。【結果】PDではHCに比して運動・知覚学習転移度が低下していた。PDにおいて運動学習転移度と知覚学習転移度の間には軽度の相関傾向を認めた。また、運動学習転移度とTrail Making Test、視覚認知関連部位での脳血流との間にも相関傾向を認めた。【考察】PDでは運動・知覚学習転移能力が障害されていることが明らかになった。特に運動学習転移では視覚運動に関するパラメーターと相関があり、神経機構上の関連性が考えられた。運動学習転移と知覚学習転移では共通する関連脳組織部位の存在が示唆されたが、今回の検討では明らかでなかった。

O-16-1 Alleviation of SCA3 via Growth Hormone Therapy○Chin-san Liu, Wen-ling Cheng
Changhua Christian Hospital, Taiwan

Objects: Growth Hormone Injection (GHI) may provide an innovated therapy to minimize the progression of spinocerebellar atrophy - type III/SCA3. Methods: MJD84Q and MJD15Q transgenic mice, harboring a YAC transgene that expresses a human ATXN3 gene modified with an expanded 84 CAG repeat and 15CAG repeat motif, were applied in this study. Transgenic mice were randomly divided into three groups (n=5): a normal MJD15Q normal group, MJD84Q GHI-group received 1.5 mg GH and MJD84Q placebo-group received PBS via intraperitoneal injection weekly from the postnatal age of 9 months to 18 months. Results: The locomotor functions of MJD84Q mice were greatly maintained after GHI compared with PBS therapy in the evaluation of Rotorad, Behavior box and CatWalk XT system. The average number of the Purkinje cells per 100 μm in the cortex of cerebellar was quantified after sacrificed. MJD84Q mice without GH treatment revealed a significant reduction of Purkinje cells compared with the MJD15Q normal mice, which was restored to a normal level after GH treatment. The number of TUNEL-positive cells was significantly increased in the MJD84Q groups compared with that of the MJD15Q group. However, GH-treatment significantly attenuated the apoptotic nuclei in the cerebellum leaflet region compared with MJD84Q group. Conclusion: GHI may provide a potential therapy in alleviating progression of SCA3.

O-15-2 パーキンソン病の自律神経障害評価における瞳孔径測定の有用性の検討○荒賀 崇、白石 眞、長谷川泰弘
聖マリアンナ医科大学 脳神経内科

【目的】Parkinson病（PD）における心筋MIBGシンチグラフィは節後性交感神経である心臓交感神経障害を判別し心臓交感神経の変性と脱落を評価する。近年、MIBGの取り込み低下は、PD診断の支持基準の一つとされている。一方、瞳孔径を変化させる内眼筋も心筋と同様に自律神経により調節される。本邦で汎用されているMIBG心筋シンチグラフィと瞳孔反応が関連しているかを検討することにある。【方法】対象はPD52例（平均年齢72.8±9.4歳、罹病期間6.5±4.9年、男性52%）と健常者21例（平均年齢38±9.5歳）とした。瞳孔測定は、ISCAN社製の卓上型の高速カメラ（ETL-200）を用いて、瞳孔径を60Hzでピクセル数を計測した。瞳孔反応の負荷は、1) 18秒間最大収縮による握力負荷、2) 80luxから10秒間の400luxの照明負荷を10秒間行い、負荷前後の瞳孔径の反応率をそれぞれ計3回測定した。【結果】PD群の握力負荷の反応率は25.4±32.2%で健常群の17.9±15.4%と比べ有意差は認められなかったのに対し（p=0.679）、PD群の照明負荷の反応率は29.1±10.8%で健常群の36.3±7.5%と比べ有意に小さかった（p=0.011）。また、照明負荷の反応率を罹病期間三分位間で比較すると早期（3年以下）は中期（7年以下）、進行期（8年以上）と比べ、有意に大きかった（第1三分位 vs 第2三分位 p=0.025, 第1三分位 vs 第3三分位 p=0.004）。多変量線形回帰分析では心筋MIBGシンチグラフィにおけるWash out比は照明負荷時の瞳孔径変化率に影響を及ぼす独立した因子であった（p=0.004）。【結論】PDの瞳孔反応は病態の進展を反映しており、特に照明負荷時の瞳孔反応率は心筋MIBGシンチグラフィとの関連が示唆された。今後PDの診断に有用である可能性があり、更なる症例の蓄積が必要である。

O-15-4 健診受診者におけるパーキンソン病の非運動症状のスコア分布とPD at risk群抽出の試み○服部 誠¹、横井 克典¹、渡辺 宏久^{1,2}、田中 康博¹、佐藤 茉紀¹、川島 基³、堀 明洋⁴、勝野 雅夫¹¹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だいたいクリニック 健診センター、⁴久美愛厚生病院

【目的】健常者におけるパーキンソン病の非運動症状のスコア分布を明らかにし、その中からPD at risk群を同定する方法を検討する。【方法】共同研究機関の健診受診者に対して、PASE（身体活動量）、SCOPA-AUT（自律神経障害）、RBDSQ（レム睡眠行動障害）、SAOQ（嗅覚障害）、BDI-II（うつ）、ESS（日中の眠気）を施行する。アンケートの結果によりハイリスク群と正常群の2群に分け、両群に対してDaTSCAN、MIBG心筋シンチグラフィを含む各種検査を前向きに施行する。【結果】2017年3月～2018年3月に12378名に対してアンケートを配布し、4953名（男性2641名、女性2312名）の受診者から回答を得た。年齢は51.14±10.43歳（20～87歳）で、PASEは133.26±82.46、SCOPA-AUTは4.96±4.16、SAOQは96.53±10.55%、RBDSQは2.12±2.07、BDI-IIは7.00±6.62、ESSは7.96±4.42であった。50歳以上かつSCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQのうち2つ以上で90パーセンタイル以上の異常値を示す者をPDハイリスク群と定義した。ハイリスク群に該当した者は156名（男性114名、女性42名）で、年齢は61.43±7.07歳、PASEは123.10±79.54、SCOPA-AUTは12.51±5.19、SAOQは82.37±19.79%、RBDSQは4.98±2.74、BDI-IIは11.97±8.32、ESSは9.59±4.96であった。ハイリスク群10例に対してPDに関する各種検査を施行したところ、全例で運動機能や認知機能は保たれていたが、4例でレム睡眠行動障害、嗅覚障害に加えてMIBG心筋シンチグラフィで異常所見を認めた。【結論】高齢かつ複数の非運動症状を有する群では、非運動症状のスコアが全体に異常を示しており、PD発症のハイリスク群と考えられた。このハイリスク群の中にMIBG心筋シンチグラフィで異常を示す者が存在し、prodromal期のレビー小体病であることが示唆された。

O-16-2 Identification and pathogenicity of anti-Sez6l2 antibody in Cerebellar Ataxia○Hiroaki Yaguchi^{1,2,3}、Ichiro Yabe¹、Hidehisa Takahashi³、Masashi Watanabe³、Masahiko Watanabe⁴、Shigetsugu Hatakeyama³¹Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School ofMedicine, Hokkaido University, Japan、²Department of Neurology, BrainScience Center, Sapporo City General Hospital, Japan、³Department of

Biochemistry, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine,

Hokkaido University, Japan、⁴Department of Anatomy, Faculty of Medicine

and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan

Objective: Many studies showed that autoantibodies were important in some types of neurological diseases. Cerebellar ataxia (CA) is a key example of a central nervous system disorders and recent reports have suggested a link between CA and autoimmune reactions. However, compared with cerebrum, spinal cord, nerve root and peripheral nerve, cerebellar was not enough paid attention from the viewpoint of antibodies. We tried to identify anti-neuronal antibodies and the corresponding autoantigens. Methods: Patients and control sera and molecular biological approaches were used. Results: We performed immunoblotting analysis with sera using lysates from the mouse cerebellum. A protein of 170 kDa was detected by the serum of a patient with CA. Immunoprecipitation made it possible to identify Sez6l2 as the antigen. The serum recognizes the extracellular domain of Sez6l2. Sez6l2 protein binds to both adducin and GluR1. The extracellular domains of Sez6l2 and GluR1 are required for their interactions. We showed a decrease of binding between the extracellular domain of Sez6l2 protein and the extracellular domain of GluR1 protein by the patient's serum. Conclusions: We detected a new anti-neuronal antibody, anti-Sez6l2, in a patient with efficacy of immunotherapy (Yaguchi et al. J Neurol 2014). The other research group also reported sez6l2-antibody associated progressive CA (Borsche et al. J Neurol 2018). Recently, we showed pathogenicity of anti-Sez6l2 antibodies in the patient through inhibition of direct binding between Sez6l2 and GluR1 (Yaguchi et al. BBRC 2017 and J Neurol 2018).

O-16-3 CTA/CTG repeat sizes affect age at onset and phenotype in SCA8

○Makoto Samukawa¹, Makito Hirano¹, Kazumasa Saigoh¹, Shigeru Kawai¹, Yukihiko Hamada², Daisuke Takahashi³, Yusaku Nakamura⁴, Susumu Kusunoki¹
¹Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Izumi City General Hospital, ³Department of Vascular Neurology, National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center, ⁴Division of Neurology, Department of Community Medicine, Kindai University

Background Spinocerebellar ataxia type 8 (SCA8), a rare autosomal dominant disease with incomplete penetrance, is caused by expanded CTA/CTG repeats in the untranslated region of the *ATXN8OS* gene. While many patients had pure cerebellar ataxia, some had parkinsonism such as Parkinson's disease, corticobasal degeneration, and multiple system atrophy. **Methods** We analyzed the *ATXN8OS* gene in 150 Japanese patients with ataxia and 76 patients with Parkinson's disease or related disorders. We systematically reassessed 123 patients with SCA8, both our patients and those reported in other studies for analyzing repeat sizes, age at onset, and phenotypes. We also analyzed repeat sizes and age at examinations of 42 unaffected individuals in reported studies. **Results** We for the first time found that two patients with progressive supranuclear palsy (PSP) had mutations in the *ATXN8OS* gene. Systematic analyses revealed that patients with parkinsonism had significantly shorter CTA/CTG repeat expansions and older age at onset than those with predominant ataxia. We also found a significant inverse relationship between repeat sizes and age at onset in all patients, which has not been reported previously. Only 20% of unaffected individuals were older than the oldest age of patients with similar repeat sizes, suggesting that the disease penetrance may be higher than previously thought. **Conclusion** Our results may contribute to genetic counseling, improve understanding of the pathomechanism, and extend the clinical phenotype of SCA8.

O-17-1 筋萎縮性側索硬化症における認知障害と行動異常の関連性

○渡辺 保裕、足立 正、瀧川 洋史、花島 律子、ALS-FTD-Q リサーチグループ
 鳥取大学医学部 医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野

〔目的〕筋萎縮性側索硬化症 (ALS) および前頭側頭型認知症 (FTD) の認知障害、行動・性格変化に関する多施設共同研究 (ALS-FTD-Q リサーチ) から、FTD を伴わず ALS として登録された症例を対象としてより軽微な異常を含めた認知障害、行動異常の全体像の描出を試みた。FTD の診断に年齢 (65 歳以下) は重要な要素であるが、ALS における年齢と認知障害、行動異常との関連についても検討を行った。〔方法〕全国19施設での共同研究として集積した症例から ALS として登録された症例を解析した。ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), 呼吸機能検査, 語流暢性検査を実施し、匿名化のうえ臨床情報を収集した。MoCA では (21 ≤ MoCA ≤ 25 を軽度障害とし、その両端に異常群と正常群を定義した。FAB では 11 ≤ FAB ≤ 15 を軽度障害, ALS-FTD-Q では 22 ≤ ALS-FTD-Q ≤ 28 を軽度障害とした。〔結果〕軽度障害を含めた認知障害は、登録されたALS症例のうちMoCAおよびFABで65%以上の例が該当した。ALS-FTD-Qで評価した行動異常は、軽度の例も含めると12%に認められた。65歳で区切った2群で認知機能、行動障害の検討を行うと、認知機能は66歳以上で有意差をもって不良であり、この差は、性、経過月数、教育歴を調整しても有意であった。一方行動異常は65歳以下のグループで不良な傾向があったが統計的な有意差には至らなかった。〔結論〕軽度の異常を含めるとALSの70%に認知障害、行動異常のいずれかが認められた。より軽症な段階からの非薬物的あるいは薬物的な介入の重要性が指摘されるため、ALSにおいては認知障害、行動異常の存在に注意を払う必要がある。FTDでは65歳以下の若年発症が重要視されるが、ALSではむしろ66歳以上で認知機能障害を認められる割合が高かった。

O-17-3 筋萎縮性側索硬化症の予後予測における血清尿酸値の有用性：メタアナリシスによる検討

○土師正太郎¹、佐光 亘¹、村上 永尚¹、大崎 裕亮¹、和泉 唯信¹、梶 龍児²
¹徳島大学大学院 医歯薬学系研究部 臨床神経科学、
²独立行政法人国立病院機構宇多野病院

〔目的〕筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の平均余命は発症後3.5年とされるが、その経過は患者によって大きく異なる。そのため、ALSの臨床試験では、予後予測因子によって患者を分類することが重要だが、未だALSの予後予測因子として確立されたものはない。血清尿酸値 (UA) はALSの予後予測因子として複数報告されているが、有用性について一貫した結果は得られていない。今回我々はALS患者におけるUAの予後予測能について、メタアナリシスを用いて解析を行った。〔方法〕2018年7月にPubMed・Scopusを用いて文献検索を行った。文献検索は二人の検者が独立して行い、一致しない文献については二人で検討を行った。組み入れの基準として以下を設定した。1) UAを計測している、2) UAの予後予測因子としての有用性をハザード比と95%信頼区間で示している、またはそれらを計算できるだけのデータが得られる、4) endpointを死亡もしくは気管切開としている。情報が入り不足している場合には論文の著者に問い合わせを行い、必要な情報が得られたものを組み入れた。自験例の結果もメタアナリシスに組み込んだ。各文献の統合にはrandom-effect modelを使用し、感度分析や出版バイアスについて評価した。出版バイアスの補正にはtrim-and-fill法を使用した。各解析は全体、男性、女性の3パターンで行った。〔結果〕4つの報告より、計1883人 (男性1180人、女性703人) のALS患者をメタアナリシスに組み込んだ。UAは全体 (HR 0.87, 95%CI 0.80 - 0.94, $p = 0.001$)、男性 (HR 0.83, 95%CI 0.75 - 0.91, $p < 0.001$)、女性 (HR 0.76, 95%CI 0.66 - 0.86, $p < 0.001$) と性別によらず有意なALSの予後予測因子であることが示された。感度分析では本結果の頑強性が証明され、出版バイアスは否定できなかったが、trim-and-fill法で補正したところ、各結果は有意性を保っていた。〔結論〕UA高値は性差によらず、ALS患者の予後良好を示唆する因子であることが示された。

O-16-4 Eye-hand coordination in visually and memory guided reaching tasks in 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, Japan, ²Department of Neurology, Kyorin University, ³Department of Neurology, NTT Medical Center Tokyo, ⁴Department of Neurology, The University of Tokyo, ⁵Department of Neurdegeneration, Fukushima Medical University, ⁶Department of Molecular Neurology, International University of Health and Welfare

Objectives: Eye and hand movements are known to be closely linked in daily actions (eye-hand coordination), and the cerebellum plays a pivotal role not only in controlling movements of both effectors but also in their coordination. To clarify the role of the cerebellum in eye-hand coordination, we studied eye and finger movements in hereditary spinocerebellar degeneration during visual reaching tasks, with a system that can record the trajectories of eye and hand movements simultaneously. **Methods:** Subjects were 8 SCA (SCA6 or 31) patients with pure cerebellar symptoms and 9 age-matched normal controls (NC). Subjects performed visually and memory guided reaching tasks. A video-based eye tracker recorded eye movements, while a touch panel recorded the trajectory of the finger during the task. **Results:** In most trials, the eyes preceded the finger movements to the target. In both tasks, the total time from the offset of fixation spot to arrival of finger at target position was increased significantly in SCD. Besides duration of finger movement, the interval between the offset of saccades and the onset of finger movement was also longer in SCA than in NC. In the memory guided task significantly more trials without eye movement were observed in NC than in SCA. **Conclusion:** The time interval between the offset of gaze movement and onset of finger movement was greater in SCA than in NC. This may be due to the deficit of eye-hand coordination in SCA. Although in the memory guided task eye movement were often omitted in NC, patients with cerebellar dysfunction may fail to suppress it.

O-17-2 エダラボン治療が筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の生存期間に及ぼす影響の検討

○保前 英希、高橋 俊樹、長井 梓、加納 崇裕
 帯広厚生病院 脳神経内科

【背景】2015年以降本邦においてエダラボン治療がALS患者に広く実施されるようになったものの、長期にわたる効果に関しての報告は少ない。【目的】エダラボン治療がALS患者の生存に及ぼす影響を後方視的に検証する。【方法】エダラボン治療導入以前からの2011～13年に当科を初診した患者 (A群) 21例と、導入後の2015～2017年に初診した患者 (B群) 29例の生存期間 (発症から死亡またはTPPV移行まで) を、2018年10月までの臨床記録から統計的に分析した。【結果】性別：A群男12例・女9例；B群男20例・女9例、発症時平均年齢：A群69.9歳；B群67.4歳、初診時ALS重症度：A群2.6；B群2.3、にいずれも有意差はなかった。A群にエダラボン治療実施者はいなかったが、B群では26例 (55%) にエダラボン治療 (2～37か月：中間値17か月) が実施された。平均生存期間はA群19.9か月 (95%CI：14.9-25.0)；B群32.8か月 (95%CI：27.0-38.6) で、Log Rank検定ではB群の生存期間が有意に長かった ($p < 0.01$)。両群で行われた治療を多変量解析にて検討したところ、リルゾール内服、胃瘻造設、bipap使用に有意差はないものの、エダラボン治療は有意にB群に関与していた ($P < 0.001$)。【結語】エダラボン治療によりALSの生存期間は延長しうるものと推測された。

O-17-4 神経難病を対象とした緩和ケアチーム (PCT) の活動とその成果の報告

○清水 俊夫¹、木村 英紀¹、森島 亮¹、清水 尚子²、小野崎香苗²、新井 玉雨²、工藤芽衣子³、笠原 良雄⁴、本間 武蔵⁴、原田 明子⁴、林 光子⁴、山口 拳人⁴、阪口 優理⁵、中山 優季⁶、磯崎 英治¹
¹都立神経病院 脳神経内科、
²都立神経病院 看護科、³都立神経病院 患者支援センター、
⁴都立神経病院 リハビリテーション科、⁵都立神経病院 神経精神科、
⁶東京都医学総合研究所 ALS 看護ケアプロジェクト

【背景】神経変性疾患を代表とする神経難病においては、その終末期に疾患特有の苦痛があり、がん領域の終末期緩和ケアとは異なる対応が必要である。神経難病の終末期緩和ケアのあり方はまだ確立されているとは言えない。【目的・方法】当院では、2013年6月終末期緩和ケアプロジェクトチームが組織され、定期的な活動を開始した。その後、2017年4月院内委員会として緩和ケア委員会が発足し、同時に緩和ケアチーム (PCT) が立ち上げられて活動を開始した。その間の活動内容の検証をし、今後の展望について報告する。【結果】当初の終末期緩和ケアプロジェクトチームによるミーティングは2ヶ月に1回開催し、症例検討を継続するとともに、13項目からなる終末期の苦痛スケールの作成、緩和ケアに関する文献の抄読、当院独自の終末期筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 緩和ケアガイドラインの作成、年8～10回の院内講演会、日本緩和医療学会での発表などを行った。ガイドラインや講演会はALSに特化したものだったが、日本神経学会のガイドラインに沿いながらスタッフの主観も交えて実際の診療に即したものととなった。2017年4月以後は、各病棟にリンクナースをおき、コンサルテーションを受けるとともに、週1回PCT回診を行い、診療活動を行った。PCT発足前の比較的長期にわたる準備は、円滑なPCT活動推進のための土台となった。PCT回診の対象者は多くが終末期もしくは非侵襲的呼吸補助を受けているALS患者であったが、その他筋強直性ジストロフィー、多系統萎縮症なども対象とした。【結語】PCT活動はALS以外の神経疾患患者にも必要であるが、疾患により終末期像は異なるため、各疾患に即したガイドラインの作成が必要である。また緩和ケアの質の向上のために、今後院内ガイドラインの修正、検証システムの構築、積極的な情報発信が必要である。

O-18-1 睡眠呼吸障害の重症度と無症候性脳血管障害との関連について

○赤岩 靖久¹、沼畑 恭子¹、乗峯 苑子¹、吉澤 健太¹、横田 隆子¹、小川 知宏¹、尾上 祐行¹、滝口 義晃^{1,2}、宮本 智之¹
¹ 獨協医科大学埼玉医療センター 脳神経内科、
² 獨協医科大学埼玉医療センター附属越谷クリニック

【目的】閉塞性睡眠時無呼吸症候群をはじめとした睡眠呼吸障害 (SDB: Sleep Disordered Breathing) は、重篤な心血管疾患を発症しやすく、脳梗塞の独立した危険因子であることが知られている。また、近年、無症候性脳血管障害の進展に寄与することも報告されており、注目を集めている。当施設の脳ドック受診者における、SDBの有無およびその程度と、大脳白質病変や頸動脈病変などの無症候性脳血管障害との関連について検討した。【方法】2016年4月から2017年12月に脳ドックを受診した792名のうち、頭部MRI・MRA、頸部血管超音波および睡眠時無呼吸簡易検査を行った560名 (男性358名、平均57.3歳) を対象にした。呼吸障害指数 (RDI) を算出し、5未満の正常群と5以上のSDB群で比較した。SDB群を、5~15 (軽症)、15~30 (中等症)、30以上 (重症) に分けて検討した。【結果】正常群145名 (男性56, 51.7歳)、SDB群は415名 (男性302, 59.4歳) であった。SDB群は正常群に比べ、BMI (24.3, 21.9)、収縮期/拡張期血圧 (129.4/81.2, 119.8/73.3mmHg)、plaque score (3.64, 2.14)、白質病変の有無 (23.2, 8.4%) などが有意に (p<0.001) 上昇していた。また、正常群・SDB軽症・中等症・重症群において、脈波伝導速度、無症候性脳梗塞の有無、深部白質病変の程度は、SDBの重症度に伴い有意に上昇していた。【結論】本研究において、SDB群は脳ドック受診者の74.1%に認められた。SDBの重症群では、頸動脈プラークや白質病変などの無症候性脳血管障害と相関が認められた。脳ドックにおいて、SDBの評価をすることは、大脳白質病変あるいは動脈硬化病変を早期に発見するうえで重要であると考えられた。

O-18-3 当院頭痛外来における可逆性脳血管攣縮症候群の臨床的検討

○菊井 祥二、宮原 淳一、杉山 華子、孝橋 陸生、山川健太郎、関野 大介、柏谷 嘉宏、竹島多賀夫
 富永病院 脳神経内科

【目的】本邦で可逆性脳血管攣縮症候群 (RCVS) の臨床的特徴を検討した報告は少なく、三次頭痛センターにおけるRCVSの特徴を検討する。【対象と方法】2011年2月1日から2018年10月31日の間に当院脳神経内科・頭痛外来を受診し、神経学的検査や適切な画像診断を行い、国際頭痛分類第3版に基づき、RCVSによる頭痛と診断された29例。特発性か二次性か、一次性頭痛の既往、誘因、経過、合併症などについて後方視的に検討した。【結果】年齢は45.7±14.9歳 (M:F=2:27) で女性が多かった。雷鳴頭痛発症から8.2±7.4日 (0-36日) で受診していた。24例 (82.8%) は特発性で5例 (17.2%) は二次性で、内訳は4例が薬剤性 (SSRI2例、免疫抑制剤2例) で、1例はクッシング症候群を罹患していた。15例 (51.7%) で前兆のない片頭痛、5例 (17.2%) で高血圧の既往がみられた。誘因は入浴4例、排尿・排便4例、激しい運動3例、性行為3例、咳嗽2例で、13例では明らかな誘因はなかった。22例 (75.8%) は入院加療とし、安静を促し、頭痛に対する対症療法を行った。1例で痙攣がみられたが、自然軽快した。画像上、1例でPRESがみられたが、脳血管障害がみられた症例はなく、神経学的脱脳症状を残存した症例もなく、全例で予後は良好であった。RCVSの再発例はなく、雷鳴頭痛は全例で1ヵ月以内に消失したが、1例 (3.4%) で1ヵ月以後で発症時の雷鳴頭痛と性状の異なる頭痛が残存し、RCVSの既往による持続性頭痛と考えられた。【結論】欧米の報国と同様に中年女性、片頭痛の既往がみられる症例が多いが、今回の検討では、特発性が多く、脳卒中の併発や予後不良例は少なかった。対象患者が頭痛センター受診患者のみであることや入院加療を行った症例が多いことが予後良好に繋がった可能性があるが、民族差の存在もあると推察された。

O-19-1 Classification of clinically diagnosed AD associated with diabetes based on amyloid and tau PET

○Haruo Hanyu¹, Naoto Takenoshita¹, Soichiro Shimizu¹, Kentaro Hirao¹, Hirofumi Sakurai¹, Kenji Ishii²
¹ Department of Geriatric Medicine, Japan, ² Research Team for Neuroimaging, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

[Objective] Type 2 diabetes mellitus (DM) is at an increased risk for the development of dementia. We classified patients with clinically diagnosed Alzheimer disease (AD) associated with DM into subgroups based on amyloid and tau PET and examined differences in clinical and radiological findings between subgroups. [Methods] Forty-nine patients with probable or possible AD associated with DM were classified based on ¹¹C-PiB (amyloid) and ¹¹C-PBB3 (tau) PET findings. [Results] Patients were classified into a PiB+/PBB3+ group (n=21, AD pathology), a PiB-/PBB3+ group (n=18, tauopathy), and a PiB-/PBB3- group (n=10, non-amyloid/non-tau neuronal damage). The tauopathy group was characterized by less-well controlled glycemia, high frequency of insulin therapy, high percentage of time in hypoglycemia, impaired frontal lobe function (executive and attention), slow progression of cognitive decline, low frequency of ApoE4 carrier, less severe medial temporal lobe atrophy, and low frequency of posterior cerebral hypoperfusion. These features are consistent with our proposed clinical entity, referred to as diabetes-related dementia. [Conclusions] There are heterogeneous neuropathologies among patients with clinically diagnosed AD with DM. A dementia subgroup suggestive of tauopathy is strongly associated with DM-related metabolic abnormalities. This study highlights the identification of the novel dementia subgroup (diabetes-related dementia) for considering an appropriate therapy and care in clinical practice.

O-18-2 A型ボツリヌス毒素 (BTA) の片頭痛発作予防効果

○大澤美貴雄¹、飯嶋 睦²
¹ 東京クリニック ボツリヌス神経治療センター、
² 東京女子医科大学 脳神経内科

【目的】BTAは、抗侵害受容作用を有し、欧米では慢性片頭痛予防に対し認可されている。今回、BTA治療前より片頭痛を併発した片側顔面攣縮 (HFS)、顔面連合運動 (FS)、眼瞼攣縮 (BL)、攣縮性斜頸 (ST)、各患者で、本薬の片頭痛発作予防効果の有無を検討した。【対象】HFS 5例、FS 1例、BL 1例、ST 8例、計15例で、女性14例、男性 1例、年齢28~67歳であった。片頭痛は、6例で前兆を伴い、各BTA治療セッション直前の頻度が連日~月3・4回で、片頭痛発作予防・頓挫薬が8例で効果不十分または無効であった。【方法】BTAは、施注筋1カ所当たりHFS・BLともに顔面筋に1.25~2.5単位、FSで同0.625単位、S Tで頭頸部筋に5~40単位、1回当たりHFSで顔面筋に6.25~23.75単位、FSで同5.625単位、STで頭頸部筋に50~100単位より開始し、3ヵ月間隔で効果、副作用をみながら漸増した。治療セッション毎に片頭痛発作の頻度、程度、発作頓挫薬の作用へのBTA効果の有無を検討した。【結果】片頭痛発作は、12例 (80%) でBTA施注直後~1週間後から約2・3ヵ月間消失し、うち5例で前兆の閃輝暗点の消失を伴った。BTAによる片頭痛発作消失・程度改善時、HFS、FS、BL例では共通の施注筋が皺眉筋、眼輪筋、鼻根筋、口輪筋で、施注筋1カ所当たり0.625~2.5単位、1回当たり5.625~23.75単位であった。ST例では、頭半棘筋6例、下頭斜筋5例、肩甲挙筋5例、後頭直筋1例であり、施注筋1カ所当たり5~35単位、1回当たり50~230単位であった。【結論】BTAで片頭痛発作の消失・程度改善した施注筋は、STでは頭半棘筋、下頭斜筋または後頭直筋を含み、いずれも第1・2頸髄領域であった。BTAは、一部は低用量でも、顔面・頸上部筋 (後者の施注筋は、第1・2頸髄領域であり、侵害情報処理に関与する三叉神経脊髄路尾側亜核支配) への施注が、片頭痛発作予防効果を約2・3ヵ月間示し、特に同発作急性期治療・発作予防薬の効果不十分・無効例には有用である。

O-18-4 レム睡眠行動異常症からレビー小体病へ進展した症例のドパミン機能検査の比較検討

○宮本 智之¹、宮本 雅之^{2,3}
¹ 獨協医科大学埼玉医療センター 脳神経内科、
² 獨協医科大学睡眠医療センター、³ 獨協医科大学看護学部

【目的】特発性レム睡眠行動異常症 (IRBD) は確定診断された10年後に約半数以上の症例で、神経変性疾患に進展していくことが各国から報告されている。今回我々はIRBDにおける神経変性疾患の短期予測に、ドパミン節前機能の評価が有用であるか否かを検討した。【方法】IRBD 52例 (男性48例、女性 4例、平均66.8歳) に対してAADC活性を評価するFMT・PETによってドパミン節前神経の機能を評価 (ベースライン時) し、平均5.8±2.4年時に転帰を調査した結果、パーキンソン病 (PD) とレビー小体型認知症 (DLB) に進展した症例におけるベースライン時の線条体の集積程度を比較検討した。【結果】IRBDからPDあるいはDLBに進展した症例のドパミン節前機能検査 (ベースライン時) において集積低下を呈したものはPD11例中4例 (36.4%)、DLB 7例中1例 (14.3%) であった。DLBに進展した症例はPDに進展した症例に比べてFMT・PETの集積が正常であった症例の割合が高かった。【結論】IRBDにおいてドパミン節前機能を評価するにあたり、臨床的にDLBが疑われた症例においてはその解釈に注意を要し、フォローアップの再評価が必要である。

O-19-2 Accumulation of adiponectin in the cerebral cortex under chronic cerebral hypoperfusion in the rat

○Yu Takahashi¹, Hideaki Wakita¹, Kenmei Mizutani², Atsushi Watanabe³, Shigeru Sonoda⁴, Hidekazu Tomimoto⁵
¹ Department of Internal Medicine, Nanakuri Memorial Hospital, Fujita Health University, Japan, ² Joint Research Support Promotion Facility, Center for Research Promotion and Support Fujita Health University, ³ Laboratory of Research Advancement, Research Institute, National Center for Geriatrics and Gerontology, ⁴ Department of Rehabilitation Medicine II, School of Medicine, Fujita Health University, ⁵ Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Mie University

Purpose: Adiponectin has been shown to increase after acute cerebral ischemia, and have a protective effect against ischemic neuronal injury. Chronic cerebral hypoperfusion has been associated with white matter change and risk of dementia. Cerebrovascular white matter lesions can be experimentally induced in the rat brain induced by permanent occlusion of both common carotid arteries. To clarify the role of adiponectin under chronic cerebral hypoperfusion, we investigated the expression of adiponectin and adiponectin receptor 1 (ADRI) in the brain following permanent bilateral carotid artery occlusion in rats. Methods: Male Wistar rats were used at 1, 3, 7, 14, and 30 days after occlusion. The levels of adiponectin monomer and trimer were measured by Western blot analysis. Serial sections were immunostained. Klüver-Barrera staining was used to evaluate tissue damage. Results: The level of adiponectin trimer in the brain was significantly increased after chronic cerebral hypoperfusion (p<0.05). The increase of the number of adiponectin-accumulated vessels was observed in cerebral cortex (p<0.01). The number of ADRI-immunopositive vessels was increased in the cerebral cortex (p<0.01). Adiponectin was colocalized with ADRI. Adiponectin accumulation was not detected in the white matter. Rarefaction of the white matter was observed. No damages were detected in cerebral cortex. Conclusion: The difference in the accumulation of adiponectin between cerebral cortex and white matter may be correlated with the vulnerability of white matter under chronic cerebral hypoperfusion.

O-19-3 Cancelled

O-19-4 Continuous electroencephalography findings of sporadic neuronal intranuclear inclusion disease

○Naoto Nagino¹, Tomohiro Kodama¹, Satoshi Egawa², Satoru Miyao³, Hidetoshi Nakamoto³, Yuichi Kubota^{1,3}
¹Stroke & Epilepsy Center, TMG Asaka Medical Center, Japan,
²Neurocritical Care Unit, TMG Asaka Medical Center, ³Department of Neurosurgery, TMG Asaka Medical Center

[Introduction] Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by eosinophilic intranuclear inclusions in neuronal cells. Sporadic NIID cases present with dementia as the most prominent manifestation. Disturbance of consciousness have been reported in up to 40% in sporadic NIID. These clinical manifestations are similar with other cases with altered mental status (AMS). Skin biopsy has been reported to be useful diagnostic tool for NIID, however, it might be challenging at an early clinical stage. In elderly patients with AMS, non-convulsive status epilepticus (NCSE) is in the differential diagnosis. To confirm NCSE, continuous EEG (cEEG) is the gold standard for diagnosis. Here, we report two cases of NIID performed cEEG. **[Patient1]** A 60s-year-old female with a history of transient global amnesia 7 years before admission presented with AMS. The diagnosis of sporadic NIID was made, based on the skin biopsy. cEEG (> 48hrs) revealed slow asymmetric back ground activity, that was decreased on the right hemisphere. **[Patient2]** A 60s-year-old female with a history of NIID presented with inability to communicate properly one day before admission. cEEG (> 48hrs) revealed slow back ground activity. **[Results]** The results of cEEG revealed neither epileptiform discharges nor periodic discharges. **[Conclusion]** To the best of our knowledge, this is the first report that described cEEG of the patients with NIID. It is suggested that disturbance of consciousness in the patients with NIID is not attributed to NCSE based on the results of cEEG.

O-20-1 三次救急病院におけるNAGスケールの検証

○作田 健一¹、向井 泰司¹、長谷川意純²、奥野 憲司²、梶原 一輝³、田中 俊英³、谷口 洋¹
¹東京慈恵会医科大学附属柏病院 神経内科、
²東京慈恵会医科大学附属柏病院 救急部、
³東京慈恵会医科大学附属柏病院 脳神経外科

【目的】血腫拡大の予測スケールとして報告されたNAGスケール ((入院時NIHSS ≥ 10 , 抗凝固薬使用歴 (Anticoagulant use), 入院時血糖値 (Glucose) ≥ 133 mg/dL, それぞれ1点ずつの加点方式で3点満点) は、血腫拡大に関与する因子のうち画像所見以外の客観的因子を用いて構成されている。しかし、これは二次救急病院のコホートで作成されたものであり、比較的軽症者が多い。本研究では三次救急病院のコホートでその予測能を検証した。**【方法】**2017年1月から2018年9月に当院に入院した急性期脳出血患者連続92例のうち、発症から24時間以内に頭部CTを撮影しえた症例を対象とした。入院後3時間、24時間、7日間、もしくは症状増悪時に頭部CTを撮影し、血腫拡大の有無を評価した。来院時心停止例、頭部CTの再検前に死亡または手術となった例、二次性脳出血 (外傷、腫瘍、動脈瘤、血管腫、動静脈奇形) 例は除外した。血腫拡大の定義は、初回CTと比較して3%を超える増加、もしくは純増6mL以上と定義した。NAGの点数毎の血腫拡大確率と入院死亡率について検討した。**【結果】**40例 (男性28例、年齢中央値65歳、NIHSS中央値11点) が抽出された。血腫拡大は15例 (38%) で認められ、入院中死亡は7例 (18%) で認めた。血腫拡大群と非拡大群の比較では、拡大群では入院時の血糖値が高値 (182 mg/dL vs 127 mg/dL, $P=0.002$)、NAGが高値 (2 vs 1, $P=0.002$) であった。NAGスケールの点数毎の血腫拡大の頻度は、0点: 13%、1点: 19%、2点: 64%、3点: 100% ($P=0.002$) で、入院中死亡率は、0点: 0%、1点: 13%、2点: 29%、3点: 50% ($P=0.049$) であった。**【結論】**より重症例の多い三次救急においてもNAG scaleは血腫拡大の予測に有用である。

O-20-3 慢性腎臓病の病期は急性期脳梗塞の予後と相関があるか? -K-PLUS レジストリー-

○林 広隆¹、中島 誠¹、伊藤 康幸²、幸崎弥之助³、和田 邦泰⁴、稲富雄一郎²、米原 敏郎³、寺崎 修司⁴、橋本洋一郎⁶、安東由喜雄¹
¹熊本大学大学院 脳神経内科、
²水俣市立総合医療センター 神経内科、³熊本医療センター 神経内科、
⁴熊本赤十字病院 神経内科、⁵済生会熊本病院 脳卒中センター 神経内科、
⁶熊本市民病院 神経内科

【目的】慢性腎臓病 (CKD) 患者は脳梗塞発症後の死亡率が高く、機能予後が悪いことが知られている。しかし、CKDの病期別の予後の検討は未だ不十分である。本研究の目的は、多施設脳卒中レジストリーであるK-PLUSのデータを用いて、CKD病期と脳梗塞発症後の急性期病院内死亡率及び退院時機能予後について明らかにすることである。**【方法】**2013年から2017年の間にK-PLUSに登録された患者計6,430例を対象とし、入院時クレアチニン値から算出されたeGFRによりCKD病期を決定した。CKD病期ごとに患者背景 (年齢、発症前mRS、併存症など)、入院時NIHSSスコア、脳梗塞病型、超急性期治療 (t-PA投与の有無、血栓回収療法の有無)、急性期病院退院時のmRSを比較した。さらにCKD病期と急性期死亡、急性期病院退院時の日常生活非自立 (mRS ≥ 3) との関係をロジスティック回帰分析により検討した。**【結果】**CKD病期の割合は、G1: 15%、G2: 44%、G3: 33%、G4: 4%、G5: 4% (うち70%で血液浄化療法中) であった。G4では年齢 (中央値: 84、四分位: 75-89)、発症前mRS (同1, 0-3)、入院時NIHSSスコア (8, 3-21) が高く、心房細動併存 (40%)、うつ心性心不全併存 (25%)、心原性脳塞栓症 (40%) の割合が高かった。転帰についてはG4で急性期死亡が最も多く (6%)、急性期病院退院時のmRS ≥ 3 の割合が高かった (71%)。背景因子と超急性期治療で調整した結果、CKD病期と急性期死亡との間には独立した関連は見られなかった。一方、日常生活非自立にはG5を除く病期G2-G4が独立して関連しており、血液浄化療法の導入が予後に影響する可能性が示された。

O-20-2 日本人のアテローム血栓性脳梗塞の強力な遺伝子多型 RNF213 p.4810K

○猪原 匡史¹、岡崎 周平²、森本 貴昭⁹、鎌谷洋一郎^{3,4}、上村 鉄平¹、原田 浩二⁸、富田 努⁵、東山 綾⁵、高橋 淳⁵、中川原謙二⁵、古賀 政利⁵、豊田 一則⁵、鷺田 和夫¹、齊藤 聡¹、望月 秀樹²、秦 淳⁷、二宮 利治⁶、吾郷 哲朗⁶、久保 充明¹、小泉 昭夫⁸
¹国立循環器病研究センター 脳神経内科、²大阪大学大学院医学研究科 神経内科学、
³京都大学・マギル大学ゲノム医学国際連携専攻、⁴理化学研究所生命医科学研究センター、
⁵国立循環器病研究センター、⁶九州大学大学院医学研究科病態機能内科学、
⁷九州大学大学院医学研究科衛生・公衆衛生学分野、⁸京都大学大学院医学研究科 環境衛生学、
⁹京都大学大学院医学研究科 脳神経外科

【背景】脳梗塞、特に頭蓋内狭窄を伴うアテローム血栓性脳梗塞は、アジア人に多いとされるが、その遺伝的背景は明らかになっていない。我々は以前、もやもや病感受性遺伝子RNF213の遺伝子改変動物が脳循環障害を呈することを示した。そこで、RNF213遺伝子の東アジアにおける創始者多型であるp.4810Kに注目し、この多型が日本人の脳梗塞発症のリスクになるとの仮説を立て、日本国内3つのバイオバンクと欧州コホートのデータを用いて検討した。**【方法】**3つの独立した国内バイオバンク (国立循環器病研究センター・バイオバンク、バイオバンク・ジャパン、久山町・福岡脳卒中データベース) に登録された合計46,958名 (脳梗塞17,752名、対照29,206名) を対象に2段階ケース・コントロール研究を実施し、固定効果モデルを用いてメタ解析を行った。脳梗塞の病型分類はTOAST分類を用いた。また人種間での比較のため、欧州のINTERSTROKE研究に登録されたヨーロッパ人1,689名 (脳梗塞826例、対照863例) についても解析した。**【結果】**日本国内の3つの集団全てでRNF213 p.4810K多型と脳梗塞、特にアテローム血栓性脳梗塞との間に有意な関連が認められた。メタ解析の結果、p.4810K多型は脳梗塞 (オッズ比1.91、95%信頼区間1.55-2.36、 $p=1.5 \times 10^{-4}$) およびアテローム血栓性脳梗塞 (OR 3.58、95%CI 2.55-5.03、 $p=2.0 \times 10^{-4}$) と有意な相関が認められた。この関連は女性でより顕著に認められ、この多型のキャリアでは脳梗塞の発症年齢が平均4.1歳若かった ($p=1.1 \times 10^{-6}$)。ヨーロッパ人ではこの多型は極めて稀であり、脳梗塞との関連は認めなかった。**【結論】**RNF213 p.4810K多型は日本人において、脳梗塞、特にアテローム血栓性脳梗塞の強い危険因子である。

O-20-4 3D-Dirで検出した皮質微小梗塞の鑑別: 脳アミロイド血管症と微小塞栓の予測スコア

○石川 英洋¹、伊井裕一郎¹、新堂 晃大¹、田部井賢一^{1,2}、伊藤 愛¹、松山 裕文¹、丹羽 篤¹、松浦 慶太¹、海野 真記³、前田 正幸¹、富本 秀利¹
¹三重大学医学部 脳神経内科、
²首都大学東京 産業技術大学院大学産業技術研究科、
³三重大学医学部 放射線科、⁴三重大学医学部 先進画像診断学講座

【目的】皮質微小梗塞 (CMI) は、径1~2mm以上であれば3T-MRIの3D-Double inversion recovery (DIR) 法で検出可能である。CMIの主な成因に、微小塞栓と脳アミロイド血管症 (CAA) がある。MRIでCMIを認めた際に成因が鑑別できれば、脳梗塞発症予防や認知機能障害への早期介入が可能となる。本研究は、微小塞栓によるCMIとCAAによるCMIの画像上の鑑別点を明らかにすることを目的とした。**【方法】**当院3D-DIR、3D-SWIを撮像した655例の3T-MRI画像から、皮質に径10mm未満のDIR高信号、SWI等信号の病変を認めた119例を後方視的に抽出した。脳塞栓症既往例を脳塞栓群、修正ボストン基準でpossible CAAあるいはprobable CAAを満たす例をCAA群として、2群の病変の数、分布、大きさの特徴を比較した。**【結果】**亜急性期から慢性期の皮質微小梗塞は3D-DIRで明瞭に検出された。脳塞栓群は43例 (病変総数236個)、CAA群は27例 (病変総数83個) であった。1例あたりの病変数は塞栓群が多かった (5.5個 vs 3.1個、 $p=0.001$)。病変の分布は塞栓群で頭頂葉に多く ($p=0.037$)、CAA群で後頭葉に多かった ($p<0.001$)。皮質内眼周かつ径5mm未満の病変はCAA群が多かった (92% vs 71%、 $p<0.001$)。塞栓群では皮質下を含む病変が多く (23% vs 6%、 $p<0.001$)、径5mmを超える病変も多かった (17% vs 5%、 $p=0.003$)。以上より微小塞栓を成因とするCMIの予測スコア (微小塞栓予測スコア) を設定したところ、スコア2点以上で感度79%、特異度78%であった。**【結論】**脳塞栓を成因とする症例は頭頂葉優位の分布を示した。サイズや皮質下進展の有無、多発の有無をスコア化した基準を用いることでCMIの成因を鑑別できる可能性がある。

O-21-1 The difference in the distribution of fasciculations between multifocal motor neuropathy and ALS○Yukiko Tsuji¹, Yu-ichi Noto¹, Yuta Kojima¹, Kensuke Shiga², Masanori Nakagawa¹, Toshiaki Mizuno¹¹Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ²MATSUSHITA Memorial Hospital, ³North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine

Background: Frequent fasciculations and muscle atrophy are observed in multifocal motor neuropathy (MMN) which can mimic amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We have demonstrated the widespread pattern of fasciculations in ALS by using muscle ultrasound. However, the distribution of the fasciculations in MMN has not been well explored. **Objective:** The aim of this study is to elucidate the distribution pattern of fasciculations in MMN compared with that in ALS by using muscle ultrasound. **Method:** This study included 5 patients with MMN and 15 patients with ALS. Muscle ultrasound was performed in 41 muscles (the tongue muscle and 40 muscles of the trunk and limbs on both sides) in patients with MMN. In ALS, the tongue muscle and 20 muscles on the side of the onset were examined. We observed each muscle for 60 seconds to judge the presence of fasciculations. **Result:** The fasciculations detection rate per patient on the onset side was significantly higher in ALS patients ($45.8 \pm 5.1\%$, mean \pm SD) than in MMN patients ($21.9 \pm 8.8\%$) ($p < 0.05$). In MMN patients, no fasciculation was detected in the tongue and the truncal muscles of the thoracic segment. There was no difference in the fasciculations detection rate between the onset side and the opposite side and between the upper limbs and lower limbs in MMN. **Conclusion:** In MMN, fasciculations were detected widely in the limbs by using muscle ultrasound. However, the detection rate in MMN was lesser than in ALS. Furthermore, no detection of the fasciculations in the tongue and truncal muscles may help to differentiate MMN from ALS.

O-21-3 Dual-analysis with skin biopsy and ultrasound in Sjögren's syndrome with painful sensory neuropathy○Takeshi Yoshida¹, Hiroyuki Nodera², Hiroki Mizukami³¹Department of Neurology and Rheumatology, Chikamori Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Tokushima University Hospital, ³Department of Pathology and Molecular Medicine, Hirosaki University

[Objective] Painful sensory neuropathy (PSN) is one of the most common peripheral neuropathies associated with Sjögren's syndrome (SS). Recently, using skin biopsy tissue, assessment of intraepidermal nerve fiber density (IENFD) has become the gold standard for the evaluation of PSN. Ultrasound (US) is shown to be useful for the diagnosis of PSN. However, there has been no study evaluating efficacy of US in SS-PSN. Our objective was to evaluate usefulness of US and IENFD for the evaluation of SS-PSN. **[Methods]** We underwent retrospective chart review. The pain symptom, glandular and extraglandular symptoms, immunological tests, and nerve conduction study (NCS) were reviewed. We also reviewed US assessment of diameter of peripheral nerves at prespecified point. In all patients we underwent skin biopsy at lateral thigh and lower leg. For the assessment of IENFD, we used anti-PGP9.5 antibody. **[Results]** We included total of eight patients, and so far, four cases completed analysis of IENFD. Their median age was 73 years old. Anti-SS-A antibody was positive in three cases. Two cases did not show neurological abnormalities except neuropathic pain. NCS showed reduced amplitude of sural nerve SNAP. US showed increased diameter of sural nerve and/or tibial nerve in two patients. IENFD was decreased in two patients. Patients with decreased IENFD showed older age, high disease activity, and no increase in diameter of sural nerve. **[Conclusions]** This preliminary study showed variable phenotype in SS-PSN. Difference in US finding and IENFD may reflect different pathomechanism of pain.

O-22-1 Perlecan分子からみたSchwartz-Jampel syndromeとDyssegmental dysplasia分類の検討○山下 由利¹, 山田 崇弘³, 石田 王介¹, 大西 聡⁵, 大橋 博文⁶, 野中 里紗², 大野 欽司⁷, 西村 玄⁸, 池川 志郎⁸, 服部 信孝¹, 平澤 恵理¹¹順天堂大学医学部 神経学講座, ²順天堂大学大学院医学研究科 認知症診断・予防・治療学講座, ³京都大学医学部附属病棟 遺伝子診療部, ⁴聖マリアンナ医科大学 小児科, ⁵大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学, ⁶埼玉県立小児医療センター 遺伝科, ⁷名古屋大学医学部研究科 神経遺伝情報学, ⁸理化学研究所 生命医学研究センター 骨関節疾患研究チーム

[目的]perlecanは基底膜の主要構成成分となるヘパラン硫酸プロテオグリカンである。perlecan遺伝子 (*HSPG2*) の変異による常染色体劣性の稀少性疾患として、軟骨異常性筋強直症 (Schwartz-Jampel syndrome; SJS) と分節異常骨形成症 (Dyssegmental dysplasia; DD) が報告されている。DDは周産期致死性のSilverman-Handmaker型 (DDSH) と軽症のRolland-Desbuquois型 (DDRD) に分類される。SJS、DDともに骨・軟骨異常を主症状とするが、SJSでは軽症、DDでは重症である。SJSのうちの主症状であるミオトニアに関しては、DDでは十分検討されていない。DDでは、針筋電図検査を行うことが少なく、ミオトニアが見逃されている可能性がある。以前我々は、DDSHではperlecanが細胞外に分泌されず機能完全欠損となり、SJSではperlecanが細胞外に分泌され部分的に機能することを確認した。DDRDにおけるperlecanの検討は未だ報告がない。今回我々は、DDと診断された症例の臨床的特徴とperlecanの発現様式を比較検討した。[方法]DDと臨床診断された症例のうち、現時点で3年以上の生存を確認している長期生存4例について、臨床像、*HSPG2*遺伝子変異、perlecanの免疫染色の解析を行った。免疫染色にはperlecanの5つのドメインに対する抗体を用いた。[結果]遺伝子解析で、4例すべてに*HSPG2*の変異を2個アレル (3例が複合ヘテロ接合で1例はホモ接合) に同定した。興味深いことに、4例に共通した変異が検出され、この変異をホモ接合で持つ症例は骨変化が重度であり、臨床的にDDSHと診断されていた。しかし、本患者培養線維芽細胞を用いた免疫染色では、一部のドメインに対する抗体の染色は陰性であったが、細胞外にperlecanが局在することがわかった。[結論]本研究で解析したDDRD例では*HSPG2*の変異を認め、perlecan欠損に起因すると考えられた。DDとSJSはperlecan異常による疾患スペクトラムとして区分できると考えられた。

O-21-2 Drug screening using highly amyloidogenic C-terminal region of transthyretin○Masamitsu Okada¹, Mitsuharu Ueda¹, Mineyuki Mizuguchi², Yohei Misumi¹, Teruaki Masuda¹, Masayoshi Tasaki¹, Toshiya Nomura¹, Yasuteru Inoue¹, Taro Yamashita¹, Yukio Ando¹¹Department of Neurology, Kumamoto University, Japan, ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

[Objective] Transthyretin (TTR) is one of the major amyloidogenic proteins and causes two types, hereditary TTR (ATTRm) and non-hereditary TTR (ATTRwt) amyloidosis. In recent years, several therapeutic strategies to reduce or stabilize amyloidogenic TTR have been proposed. However, we still do not have therapies directly inhibiting amyloid formation or disrupting disease-causing amyloid deposits in ATTR amyloidosis. In this study, we developed a novel high throughput screening (HTS) method using highly amyloidogenic C-terminal fragments of TTR and performed drug screening. **[Methods]** We used recombinant C-terminal region of TTR expressed by *Escherichia coli*. For the amyloid formation in cultured cells, cells were seeded in half-area 96-well culture plates. Cells were treated with TTR in Opti-MEM containing 1% penicillin/streptomycin solution. We detected amyloid deposits in cultured cells by 1-Fluoro-2,5-bis [(E)-3-carboxy-4-hydroxystyryl] benzene (FSB) staining and ELISA. We performed drug screening using a library consisting of 1,280 off-patent drugs. **[Results]** The C-terminal region of TTR formed amyloid fibrils in cultured cells. We also developed a novel cell-based HTS method for evaluating TTR amyloid formation in cultured cells. The Z'-factor of our novel cell-based HTS method was sufficient for screening of drugs. Using this HTS method, we found several candidate drugs to inhibit amyloid formation. **[Conclusion]** Our novel HTS method directly targeting TTR amyloid formation may be useful for discovering novel drugs for ATTR amyloidosis.

O-21-4 Sarcopenia in mitochondrial disorders, a clinical and myopathological study○Yue Hou, Zhaoxia Wang
Peking University First Hospital, China

Objective Underweight is common in patients with mitochondrial disorders. The aim of the study was to explore the altered body composition and myopathologic changes in chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO) and Mitochondrial encephalomyopathy with lactate acidosis and stroke-like episodes (MELAS). **Methods** Clinical assessments, anthropometric measurements and body composition analysis were performed in mitochondrial disease patients (50 CPEO and 45 MELAS) and corresponding age and gender-matched healthy controls. In addition, the myopathological changes were quantified via whole slide imaging, including the proportion of abnormal muscle fibers and the minimal Feret diameter of type I and II fibers. **Results** Both CPEO and MELAS patients had lower fat-free mass (13.27 ± 2.94 kg/cm², 13.29 ± 1.70 kg/cm²) and skeletal muscle mass (7.26 ± 1.44 kg/cm², 13.29 ± 1.70 kg/cm²) compared with controls ($p < 0.01$). These patients had poorer physical performance, which correlated with skeletal muscle mass index ($p < 0.05$). The size of muscle fibers was decreased in patients, especially the type II fibers, and correlated with percentages of ragged red fibers, ragged blue fibers and COX-deficient fibers. The miniFeret diameters of type I and type II muscle fibers had a correlation with appendicular skeletal muscle mass index ($r = 0.423$, $p = 0.032$; $r = 0.415$, $p = 0.050$). **Conclusions** It is probable that mitochondrial defect induces muscle fiber atrophy that related to the loss of muscle mass, which could contribute to the sarcopenia.

O-22-2 神経難病センターにおける筋萎縮性側索硬化症の人工呼吸器装着の実態と課題○加藤 宏之、橋本 律夫、小川 朋子、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、在宅療養+定期レスパイト入院を中心に初診から看取りまで、地域で一貫したチーム医療を提供している。進行期の筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、最終的に人工呼吸器装着の有無を判断する必要がある。今回、当センターにおけるALSの人工呼吸器装着(NPPVおよびTPPV)の実態と経緯を調査した。[方法]2010年1月から2017年12月の8年間に当センターに入院し、人工呼吸器を装着したALS患者、および、装着せずに死亡した患者、計37名(男23名、女14名)の装着の経緯と経過をまとめた。[結果]人工呼吸器装着を希望せずに呼吸不全あるいは肺炎で死亡した患者は11名で、全経過4.7±4.3年であった。NPPVを装着した患者は20名で、発症から装着までの期間は2.1±1.7年で、その状態で死亡が10名(全経過3.3±1.1年)、TPPVに移行6名、転院1名、生存中3名であった。TPPV装着は12名で、装着までの期間は3.4±1.6年、その状態で死亡が1名(全経過6.7年)、転院6名、生存中5名であった。当センターでは原則として人工呼吸器装着での長期療養入院は困難で、在宅療養+定期レスパイト入院で維持できない患者は長期療養専門病院への転院(TPPV 6名、NPPV 1名)となった。今回の対象者では、呼吸器装着なし11名(30%)、NPPV装着20名(54%)、TPPV装着12名(32%)で、比較的早期のNPPV導入が半数を越えた。TPPVの長期在宅療養が困難なため7名(58%)が専門病院へ転院した。NPPVは転院先確保が困難で終末期の医療依存度が高いため、当院での看取りが11名(55%)と多かった。[結論]人工呼吸器装着の決定は多様であり、装着後の長期療養環境や医療依存度を考慮して決定する必要がある。長期療養入院のための医療連携が重要である。

O-22-3 SLEにおけるMRI大脳白質病変と脳梗塞発症の関連についての検討

○佐野 恵理¹、谷 裕基¹、永井 孝治²、細川 隆史¹、石田 志門¹、武内 徹¹、荒若 繁樹¹
¹大阪医科大学 脳神経内科、²大阪医科大学 リウマチ・膠原病内科

【目的】各年代におけるSLE患者のMRI大脳白質病変の有病率を調べ、脳梗塞発症との関連を検討した。【方法】2012年4月～2018年6月に当院膠原病科を受診したSLE患者のうち脳MRIを撮影した146名（12歳～80歳、女性のみ、死亡例は除く）、及び非脳血管関連疾患患者コントロール（Ctl）群として2017年1月～2018年10月に当科を受診し脳MRIを撮影した130名（15歳～87歳、女性のみ）を対象とした。診療録より後ろ向きに臨床情報を収集した。大脳白質病変を脳ドックガイドライン2014に従い脳室周囲病変（PVH）と深部皮質下病変（DSWMH）毎にグレード化して評価した。複数回MRIを撮影している場合は初回の検査について評価した。各グレードをMRI撮影年代別にSLE群とCtl群で比較し、Fisherの正確検定を用いて解析した。次に、SLE群において各グレードと脳梗塞発症との関連についてFisherの正確検定を用いて解析した。【結果】10から30歳代ではCtl群でPVH及びDSWMHの発生を認めなかった（グレード0が100%）。一方、SLE群ではグレード1以上のPVHを6.3%に、DSWMHを7.6%に認めた。Ctl群と比較し、SLE群では40歳代のDSWMH（ $P=0.0167$ ）、50歳代のPVH（ $P=0.0073$ ）及びDSWMH（ $P=0.0037$ ）に有意なグレードの上昇を認めた。次に10から50歳代のSLE群をPVH及びDSWMHの各グレードが0と1以上のグループに分け、脳梗塞発症との関連を検討比較したところ、グレード1以上のグループでは有意に脳梗塞の発症が多かった（PVH: $P=0.0005$ 、オッズ比=7.1（2.4-21.3）；DSWMH: $P=0.0007$ 、オッズ比=6.5（2.1-20.2））。【結論】10から50歳代のSLE患者では、無症候性にMRI大脳白質病変が出現している。さらに、大脳白質病変が認められるSLE患者は、脳梗塞を発症するリスクが高い。無症候性のうちに脳MRIを撮影し大脳白質病変を評価することによって、将来の脳梗塞の発症を予防できる可能性が示唆された。

O-22-4 スモン患者における大腿骨近位部骨折発生は東北地区で低率である

○千田 圭二¹、小長谷正明²、橋本 修二³

¹国立病院機構岩手病院 脳神経内科、²国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科、³藤田医科大学医学部衛生学講座

【目的】1970年に原因物質キノホルムが発売中止されて以来、スモンの新規発生はなくなったが、多くの患者が後遺症に苛まれており、全国検診が1988年より毎年継続されている。スモン患者の骨折については大腿骨近位部骨折（近位部骨折）が60歳代以下で一般より高頻度であることが知られている。今回、スモン患者における近位部骨折発生率の地域差について検討した。【方法】1993～2017年のスモン検診の調査個人票22,815冊から「最近1年間の転倒」による骨折の項の記載に基づき骨折事例と骨折部位を抽出した。検討項目は、25年間の全骨折発生率と骨折部位別発生率、5年毎に5期に分けた近位部骨折5年発生率の経時的変化と地域差、受診者の性別・年齢別構成と歩行機能（近位部骨折の関連因子）、および近位部骨折の発生期待値とし、全国と東北地区、または全国7地域で比較した。既報の全国大腿骨頸部骨折調査における性別・年齢階層別発生率を用いて期待値を算出した。統計解析にはPoisson分布による検定、カイ2乗検定などを用い、確率5%未満の場合に有意と判定した。【結果】①25年間の近位部骨折発生率は全国6.8%に対して東北地区で2.5%と低率（粗発生比；全国の36.8%）であった。②全骨折発生率は全国56.7%、東北53.2%と同等であり、肩関節、手関節、肋骨および脊椎の骨折発生率においても全国と東北地区で特に差はなかった。③近位部骨折5年発生率を全国7地区で比較すると、第3期以外は東北地区が最低であった。④検診受診者の男女比、高齢者比率、歩行能力において全国と東北地区で差はなかった。⑤近位部骨折発生数は、全国で期待値の1.18倍と多かったが、東北地区で0.56倍と少なかった（標準化発生比；全国の47.5%）。【結論】スモン患者において近位部骨折発生率に地域差がある。東北地区では特に小さく、全国大腿骨頸部骨折調査で示されている東北地区の低率の程度以上に小さい可能性がある。

O-23-1 An Integrative Platform for Rare Diseases Research of Japan

○Yoshihiko Furusawa¹, Izumi Yamaguchi², Naoko Yagishita³, Kazumasa Tanzawa¹, Yoichiro Kamatani², Minami Matsukawa⁵, Yuji Takahashi¹, Shinji Kosugi⁵, Yoshihisa Yamano³, Fumihiko Matsuda²

¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²The Center for Genomic Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical, Science, St. Marianna University School of Medicine, ⁴Department of Business Promotion Headquarters, EPS Corporation, ⁵Department of Medical Ethics and Medical Genetics, Kyoto University Graduate School of Medicine

[Objectives] In Japan, about 300 research projects on rare diseases are funded by the Ministry of Health, Labour and Welfare and the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED). Importantly, one third of these projects are targeting neurological diseases. At present, the data produced by each project are managed individually, making it difficult to share large-scale data across multiple projects. The aim of this study is to construct a platform for gathering and integrating data. [Methods] The platform started in 2017 and offers incentives to researchers for data-sharing by providing a centralized database to guarantee secure and permanent data storage, best practice recommendations to reduce researcher's efforts for ethical issues. Furthermore, the platform provides bioinformatics tools for genomic studies. [Results] The platform consists of clinical information unit, genomic information unit and personal information unit handling information shared by researchers. Documents including protocols and written consent form containing information for data-sharing were prepared. EDC system for patient registry was established. Whole genome sequencing data derived from about 3,000 Japanese individuals were prepared as population control for genomic analyses. 41 research projects including 12 projects targeting neurological diseases are currently under the process to cooperate. [Conclusions] The use of the platform is expected to lead to streamlined data collection, improved quality assurance, improved data accessibility, and promotion of collaboration and secondary use.

O-23-3 Conceptualizing Stroke: Experience and Perceptions of the Adult Filipino Patient

○Dan Neftalie A. Juangco, Diana-lynn S. Que, Wynette Solis, Maria Cristina San Jose
 St. Luke's Medical Center, Philippines

Objective: Since there is no direct translation of the word "stroke" in Filipino, this study will determine how the Filipino stroke patients understand and feel about their disease and the terms they use and associate with stroke. In doing so, history taking and stroke education can be modified to address these cultural and linguistic factors. **Method:** This is a phenomenological, qualitative study where participants were recruited by a purposive, non - probability, convenience sampling. Participants were interviewed using prepared questions. Using the Colaizzi method for qualitative data analysis, overlying themes were integrated to form a comprehensive description of the experience of having a stroke. **Results:** Fifteen participants were included. Four overlying themes were noted: symptomatology, definition of stroke, effects on living, and fears. Defining stroke was tangential and was by describing its effects, pathophysiology, risk factors, or circumstances. Symptoms were described by things they cannot do, or by referencing to something more familiar. Perception of stroke severity depends on the limitation of movement, and ability to do activities. The fear of not being able to provide for and be a burden to the family is seen. **Conclusion:** This study was able to see how patients understand their disease, what it does to them, and what they fear most about their disease. We were also able to identify themes and terms that came from the patients themselves. Through this study, we can improve the way we communicate to our patients.

O-23-2 Neurological and imaging findings of vertical one-and-a-half syndrome: report of three cases

○Masakazu Hirose, Haruo Yamanaka, Hiromichi Nakao, Satoko Yamaguchi, Chika Honjo, Kaoru Yagita, Kaoru Obata, Akiyo Shinde, Toshihiko Suenaga
 Department of Neurology, Tenri Hospital, Japan

Background Ocular motility dysfunction composed of a combination of bilateral upward and ipsilateral downward gaze palsy, known as vertical one-and-a-half syndrome (VOHS), results from lesions affecting the unilateral thalamomesencephalic junction (TMJ). Limited studies have reported on VOHS and the clinical features differ between the studies. This study describes the clinico-neuroradiological correlation of three patients who presented VOHS. **Methods** Patients were 2 men and 1 woman with VOHS, ranging in age from 65 to 72 years. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed an infarction of unilateral TMJ in all cases. Bilateral vertical oculocephalic reflex and Bell's phenomenon was disturbed and light reflex of the ipsilateral eye was diminished in two cases. One case had contralateral pseudo-abducens palsy, another had esotropia of contralateral eye and the other had the Horner's syndrome on contralateral eye. **Results** Although several previous studies have reported that VOHS is a form of supranuclear vertical gaze palsy, this study demonstrates that nuclear gaze palsy is also involved in VOHS. The spread of lesions on MRI differs between the 3 cases, which may correspond to the variety of eye movement disorders. **Conclusion** Lesions in the unilateral TMJ may cause VOHS and a subtle difference in the lesions leads to widely varied neurological findings. Detailed neuro-ophthalmological and MRI investigation for patients with VOHS can provide further information about the organization of eye movements.

O-23-4 Women with X-linked adrenoleukodystrophy: a case report

○Ying Li
 Department of Neurology, Peking University First Hospital, China

Abstract Objective: X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is the most common peroxisomal disorder caused by mutations in the ABCD1 gene that result in accumulation of very long chain fatty acid (VLCFA) in plasm and tissues. For X-linked recessive inheritance, it was assumed that female carriers remain asymptomatic. However, more than a half of the female carriers display clinical symptoms over the age of 40 years. Here we describe a female heterozygote with X-ALD. **Methods:** A woman in her 50s presented with slowly progressive gait disturbance and family history revealed that both of her two sons died of X-ALD. **Results:** After admission, neurological examination revealed spastic paraparesis and sensory ataxia. No abnormal white matter signal was found on brain magnetic resonance imaging (MRI). Laboratory testing showed normal adrenal function. Electrophysiological examination indicated that conduction velocity of extremities was slowed down. Finally, Female heterozygote with X-ALD was diagnosed by ABCD1 gene mutation (c421G>A) with elevated serum VLCFA. **Conclusions:** Female heterozygotes are mostly manifested as adrenomyeloneuropathy-like phenotype. X-ALD should be considered in the differential diagnosis of chronic myelopathy especially among the middle aged women.

O-24-1 Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors

○Morinobu Seki¹, Akinori Uruha², Yuko Ohnuki³, Sachiko Kamada⁴, Tomoko Noda⁵, Asako Onda⁶, Masayuki Ohira⁷, Aiko Isami⁸, Shunya Nakane⁹, Seiya Noda², Sachiko Yutani³, Akira Hanazono¹, Hiroshi Yaguchi⁶, Masaki Takao⁷, Masahisa Katsuno⁵, Jin Nakahara¹, Shiro Matsubara², Ichizo Nishino¹⁰, Shigeaki Suzuki¹
¹Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, ³Department of Neurology, Tokai University School of Medicine, ⁴Department of Neurology, Akita University School of Medicine, ⁵Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ⁶Department of Neurology, Jikei University Kashiwa Hospital, ⁷Department of Neurology, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University, ⁸Department of Neurology, Nagaoka Red Cross Hospital, ⁹Department of Molecular Neurology and Therapeutics, Kumamoto University Hospital, ¹⁰Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, and Department of Genome Medicine Development, Medical Genome Center, National Center of Neurology and Psychiatry

[Objective] To characterize the inflammatory myopathy associated with programmed cell death 1 inhibitors (PD-1 myopathy). [Methods] We studied 19 patients with PD-1 myopathy (13 men and 6 women, mean age 70 years), who were referred to our University. As control groups, we used 68 patients with anti-signal recognition particle antibodies and 51 patients with anti-aminocyl transfer RNA synthetase antibodies. [Results] Non-small cell lung cancer was the most common underlying cancer. PD-1 inhibitor consisted of 11 nivolumab and 8 pembrolizumab. PD-1 myopathy occurred 29 days on average after the first administration of PD-1 inhibitor. The initial muscle weakness was ptosis in 10 patients, 15 patients had ptosis, 13 diplopia, 8 facial muscle weakness, 10 bulbar symptoms, 13 limb weakness, 14 neck weakness, 4 cardiac involvement, 6 respiratory involvement and 16 myalgia. Ocular, facial, cardiac and respiratory involvement and myalgia were more frequently observed than controls. Serum creatine kinase was increased to 5247 IU/L on average. Autoantibodies related to inflammatory myopathy were negative, while anti-striational antibodies were found in 13 patients. HLA-C*12:02 alleles were more frequently detected than healthy controls. Muscle pathology was characterized by multifocal necrotic myofibers with endomysial inflammation and expression of MHC class I. Immunotherapy with corticosteroids was generally effective for muscle weakness. [Conclusions] Based on our clinical, histological and immunological findings, PD-1 myopathy is a discrete subset of inflammatory myopathy.

O-24-3 Respiratory dysfunction of Becker muscular dystrophy

○Madoka Mori-yoshimura¹, Yasushi Oya¹, Hirofumi Komaki², Narihiro Minami^{3,4,5}, Ichizo Nishino^{1,5}, Kazuhiko Segawa⁶, Yuji Takahashi¹
¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Child Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ³Department of Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁴Medical Genome Center, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁵Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁶Department of Cardiology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

Respiratory dysfunction in Becker muscular dystrophy Background: Few studies have examined respiratory dysfunction in Becker muscular dystrophy (BMD). This study aimed to examine clinical details of respiratory dysfunction among patients with BMD. Methods: This retrospective study reviewed respiratory function parameters of adult patients with BMD using medical records, and compared these parameters with various other patient characteristics to assess correlations. Patients with BMD aged over 17 years who had been diagnosed genetically and/or pathologically were included in the analysis. Results: Of the source population of 135 patients, respiratory function was assessed in 85. Two of these patients had no symptoms, and seven had died. Mean % forced vital capacity (%FVC) was $93.3 \pm 22.8\%$ (median, 96.1%; range, 5.1-134.1%). In 16 (19%) of the 85 patients, %FVC was <80%. Of these, seven were ambulant. Age, age at onset, ambulation and cardiac function did not differ between with or without respiratory dysfunction, whereas age at onset were significantly earlier in patients with respiratory dysfunction (7.7 ± 4.7 vs. 14.4 ± 11.9 , $p = 0.001$). One non-ambulant patient was a continuous NPPV user, and another patients had been recommended NPPV use but refused. Conclusion: Patients with BMD are at risk of developing respiratory dysfunction. Respiratory function should be carefully monitored in this patient population. Risk factors for respiratory failure in patients with BMD are unknown, and thus a multicenter natural history study could be informative.

O-24-2 Clinical and genetic spectrum of sarcoglycanopathies in a large cohort of Chinese patients

○Zhiying Xie, Meng Yu, Zhaoxia Wang, Wei Zhang, Hui Xiong, Yun Yuan
Peking University First Hospital, China

Objective: To determine the clinical and genetic spectrum of sarcoglycanopathies in Chinese patients. **Methods:** Screening of 3638 patients for suspected neuromuscular disease identified 25 with sarcoglycanopathies, comprising 18 with limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) type 2D (LGMD2D), 6 with LGMD2E, and one with LGMD2C. One patient with LGMD2D also had Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. All patients underwent extensive clinical evaluation. Disease severity was defined by hierarchical analysis. Genetic analysis and muscle biopsies were performed in all cases. **Results:** The clinical phenotypes of the patients with LGMD2D and LGMD2E were markedly heterogeneous. Muscle biopsy showed a dystrophic pattern in 19 patients and mild myopathic changes in 6. Thirty-six percent of the genotypes were predicted correctly by sarcoglycan expression (4 LGMD2D, 4 LGMD2E, and one LGMD2C). There was a significant positive correlation between the α -sarcoglycan level and disease severity in LGMD2D. Thirty-three mutations were identified in *SGCA*, *SGCB*, *SGCG*, and *PMP22*, 14 of which were novel. The missense mutation c.662G>A (p.R221H) was the most common mutation in *SGCA*. Missense mutations in *SGCA* in both alleles were associated with a relative benign disease course. No obvious clinical, sarcoglycan expression, and genetic correlation was found in LGMD2E. **Conclusions:** This study expands the clinical and genetic spectrum of sarcoglycanopathies in Chinese patients and provided evidence that disease severity of LGMD2D may be predicted by α -sarcoglycan expression and *SGCA* mutations.

O-24-4 Homozygous c.3G>A mutation in CYRAB contribute to fatal infantile hypertonic myofibrillar myopathy

○Uet Yu¹, Chunxi Han^{1,2}, Jing Duan^{1,2}, Jiahui Mai^{1,2}, Jianxiang Liao¹
¹Department of Neurology, Shenzhen Children's Hospital, China, ²Department of Neuromuscular Research Lab, Shenzhen Children's Hospital, China

Objectives: Four male infants from Mainland China were observed to have a fatal neuromuscular disorder that characterized by skeletal muscle stiffness predominantly the abdominal and trunk muscles, and experienced rapid progression of respiratory insufficiency. *CRYAB* gene mutation has been reported in Canadian aboriginal infants with similar clinical manifestations. However, genes related to the infants in Chinese population has not been identified. **Methods:** Clinical data and biomedical status of the patients were examined. Muscle biopsies, Electromyograms (EMG), and electron microscopy were performed. Muscle tissues were sectioned and stained by immunohistochemistry (IHC). Blood samples were prepared and sequenced for pathogenic mutations in *CRYAB*. **Results:** The onset of symptoms was observed during early infancy. Biomedical examination showed an early increase of serum CK, ALT, and AST levels. Three out of four patients showed elevated productions of anti-Ach receptor antibody. The EMG showed increased insertion activities and profuse fibrillation potentials. IHC staining of sections showed accumulations of desmin within the muscle cells. Muscle fibers with dense granules in the formation of Z-bands were observed across sarcomeres by electron microscopy. All patients were homozygous carrying c.3G>A mutation within *CRYAB*, suggesting a change from the production of Met to Ile. All parents were asymptomatic heterozygous. **Conclusions:** We discovered a novel mutation in the *CRYAB* gene that may be the genetic basis of infantile hypertonic myofibrillar myopathy in Chinese infants.

O-25-1 改訂版自己免疫性てんかん診断アルゴリズムの有用性の向上：免疫組織染色等の検証

- 坂本 光弘¹、松本 理寛¹、十川 純平²、武山 博文³、端 祐一郎⁴、小林 勝哉¹、下竹 昭寛⁵、Frank Leybold⁶、Klaus-Peter Wandinger⁷、近藤 誉之⁴、高橋 良輔¹、池田 昭夫⁵
- ¹ 京都大学大学院医学研究科臨床神経学、² 国立病院機構京都医療センター-脳神経内科、
³ 京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座、⁴ 関西医科大学総合医療センター-神経内科、
⁵ 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座、⁶ University Hospital Schleswig-Holstein, Neuroimmunology, Institute of Clinical Chemistry, and Department of Neurology、⁷ University Hospital Schleswig-Holstein, Institute of Clinical Chemistry and Department of Neurology

【目的】自己免疫性てんかんは免疫療法により治療可能な病態であり、その迅速な診断は重要であるが、その最も確実な診断手法である抗神経抗体の測定は困難ことが多い。そこで我々は抗神経抗体の測定無しに自己免疫性てんかんの診断が可能な診断アルゴリズムを提唱した(坂本ら, 臨床神経学, 2018)。今回このアルゴリズムの臨床上の有用性を、免疫組織染色による抗神経抗体測定の結果を用いて再検討し、さらに改訂版アルゴリズムを提唱する。【方法】てんかん発作及びその疑いで当院脳神経内科外来を受診し、関連する診療情報からてんかん専門医が自己免疫性てんかんを疑った患者のうち、ラット脳免疫組織染色及び自己免疫性てんかん/辺縁系脳炎に関連する17種の抗神経抗体をcell based assay (CBA) により測定した61例を対象とし、我々の提唱するアルゴリズムを適用した。アルゴリズムは病歴・臨床症状と各種検査所見(Toledano et al.) からなり、改訂版として発作週周期の自律神経症状と両側性のてんかん性放電の有無について追加検討した。アルゴリズムは異常検査項目の数などから6つのカテゴリに分類でき、各カテゴリと抗神経抗体の有無について検討した。【結果】免疫組織染色は61例中15例で陽性であり、このうち既知の抗神経抗体に対するCBAは11例(抗LGI1抗体6例、抗GAD抗体4例、抗NMDA受容体抗体1例)で陽性であった。検査所見の異常項目数に關してROC曲線からcut off値を検討したところ、[2つ以上の検査所見の異常で抗神経抗体陽性と最も相関がみられた。改訂前の診断アルゴリズムでは感度66.7%、特異度80.4%であり、改訂版アルゴリズムでは感度80%、特異度76.1%であった。【結論】適切なカットオフ値を用い、提唱したアルゴリズムが抗神経抗体の存在を予測できる可能性が示された。改訂版アルゴリズムがより感度が高く実臨床に役立つと考えられる。今後はより多数例での前向きな検討が求められる。

O-25-3 抗てんかん薬の骨代謝マーカーに対する影響

- 岡田 聡¹、小泉 健三¹、仁科 牧子²、片山 正輝³、井上 賢³、菅 貞郎³
- ¹ 東京歯科大学市川総合病院 神経内科、² 東京歯科大学市川総合病院 内科、
³ 東京歯科大学市川総合病院 脳神経外科

【目的】抗てんかん薬 (AED) の骨代謝への影響については既に数多く報告されているが新規AEDについては少ない。レベチラセタム (LEV) は骨密度に負の影響を与えるという報告はあるが、否定的な報告もあり一定しない。今回われわれは、LEV、ラモトリギン(LTG)、酵素誘導型AED、バルプロ酸(VA)の骨代謝マーカーに対する影響を検討した。【方法】対象は48例のてんかん患者(女性21例、男性27例、年齢32-90才)でAEDはフェニトイン(PH) 11例、カルバマゼピン(CBZ) 7例、VA 18例、LEV 25例、LTG 5例であった。全例でAED投与開始後1年以上経過していた。骨吸収マーカーの血清TRACP-5b、骨形成マーカーの血清骨型ALP (BAP) を測定し、年齢、性別、各AEDの影響をポアソン回帰分析で解析した。【結果】性別、VA、CBZ、PH内服はTRACP-5b値の回帰モデルに有意に影響を与え、より高値になるように作用した。偏回帰係数(95% 信頼区間)とp値はそれぞれ0.13 (-0.22 - 0.03)p=0.014、0.15 (0.02-0.27)p=0.015、0.30 (0.13-0.47)p=0.001、0.25 (0.13-0.38) p<0.0001だった。一方BAP値はLEV、CBZ、PH内服に有意に影響を受け、より高値となった。偏回帰係数(95% 信頼区間)とp値はそれぞれ0.66 (0.22-1.09)p=0.003、1.09 (0.57-1.60)p < 0.0001、0.79 (0.42-1.16)p < 0.0001 だった。【結論】LEV、CBZはTRACP-5bおよびBAP値に有意に影響し、VAはTRACP-5b値、PHはBAP値にそれぞれ有意に影響した。LTGはこれらの骨代謝マーカー値に影響しなかった。

O-25-5 一過性てんかん性健忘の発作時脳波記録：非ヘルペス性辺縁系脳炎の初期に出現した一例

- 邊見名見子^{1,2}、音成秀一郎^{2,3}、千葉 智哉¹、高田 和城¹、池田 昭夫¹、高橋 良輔²、横江 勝¹
- ¹ 地域医療機能推進機構 星ヶ丘医療センター、² 京都大学大学院医学研究科 脳神経内科、³ 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 脳神経内科学、
⁴ 京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学

【背景】一過性てんかん性健忘 (TAE) は発作活動が海馬に局限し、意識減損なく健忘症状のみを呈する側頭葉てんかんの亜型だが、その病態は明らかでない。【症例】60歳、右利き女性。【現病歴】X-7日より一過性に5分程度の悪寒・鳥肌が繰り返し出現し、X-2日に意識障害で他院に搬送され、不穏状態を経て数十分後に意識回復し、同日の頭部CTと血液検査で異常なく帰宅した。X-日、起床後から普段通り身支度を行い会話も成立したが「朝ご飯はだれが作った？」と直前の状況を何度も尋ねる異常言動で当院来院した。【初診時所見】JCS I-0、見当識は保たれり明らかな失語なく会話は成立、失行、失認ないが記憶力障害は持続し、診察開始時のごや自身が病院を受診した経緯の説明を覚えていない、その他神経学的異常なし。【既往歴】単純型熱性けいれんの家族歴があるが周産期障害・頭部外傷・中枢神経感染症などてんかんの危険因子なし【経過】TAE疑いで即実施した脳波検査中、意識は保持され、検査指示に応じたが記憶力障害は持続し、30分間の記録中に左中間頭部(T3)の律動性α波を起始として発作時脳波を3回認め、その発作時進展はいずれも側頭部にほぼ限局した。発作間欠期ではT3の不規則間欠性δ波を認めた。TEA様の症状は起床後約6時間で自然消失した。同日の頭部MRIで両側海馬異常高信号と扁桃体腫大を認め、辺縁系脳炎としてアシクロビルとステロイドで加療開始した。【考察】急性の辺縁系脳炎の発症早期に臨床的にTAEを呈した稀な一例の発作時脳波を記録した。TAEはその発作持続時間が短く、脳波に関する報告は発作間欠期に限られ、発作時脳波の報告は極めて稀である。TAEの発作時脳波は通常の側頭葉由来の複雑部分発作時の脳波に比べてやや不明瞭な発作時パターンを示し、本例の報告はTAE病態の解明の一助となり得る。治療後の脳波の継続的変化含めて報告する。

O-25-2 てんかん重積状態患者での前期高齢者と後期高齢者の違い

- 崔 敦史¹、傳 和真¹、今井 啓輔¹、濱中 正嗣¹、五影 昌弘¹、山本 敬史¹、猪奥 徹也¹、長 正訓¹、毛受 奏子¹、山崎 英一²
- ¹ 京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、
² 横浜新都市脳神経外科病院 脳神経内科・脳血管内科

【目的】てんかん重積状態(SE)患者における前期高齢者と後期高齢者の違いを明らかにする。【方法】2014年4月から2018年4月までの間に救急搬入時SEを呈していた連続117例中、65歳以上の高齢患者を対象。初療時に脳卒中や低酸素脳症に伴う急性症候性発作が明らかな例は除外。対象を前期高齢者(65歳以上75歳未満; early-stage: ES群)と後期高齢者(75歳以上; latter-stage: LS群)の2群に分類し、背景因子、発作型、病因、初療内容、予後を両群間で比較した。【結果】対象は66例であり、ES群、LS群ともに33例であった。背景因子としてはES群/LS群にて、年齢中央値71/84歳、発症前mRS中央値 2/3、初回発作19 (58%)/21 (64%) 例であり、LS群で入院前のmRSが高値であった。発作型としてnon-convulsive SE (NCSE) 3 (9%)/8 (24%) であり、LS群でNCSEが多かった。病因としては、過去の脳卒中16 (48%)/11 (33%) 例、認知症2 (6%)/12 (36%) 例、脳挫傷後2 (6%)/1 (3%) 例、中枢神経感染症4 (12%)/2 (6%) 例、その他10 (30%)/4 (12%) 例であり、LS群で認知症が多かった。初療内容としては、ジアゼパム(DZP) 単剤4 (12%)/4 (12%) 例、フェニトイン(PHT) 単剤3 (6%)/3 (6%) 例、DZPとPHTの併用24 (72%)/18 (55%) 例、DZPとPHTと静脈麻酔薬併用2 (6%)/5 (15%) 例、レベチラセタム(LEV) 併用23 (70%)/21 (64%) 例、気管挿管1 (3%)/6 (18%) 例であり、LS群で静脈麻酔薬使用と気管挿管が多かった。予後としては、入院日数(中央値) 16/19日、mRS悪化7 (21%)/16 (49%) 例、自宅退院困難9 (27%)/15 (45%) 例であり、LS群でmRS悪化と自宅退院困難が多かった。【結語】SE患者において後期高齢者では、前期高齢者に比して、入院前mRSが高値であり、NCSE、認知症、初療時の静脈麻酔薬・気管挿管併用、自宅退院困難の例が多かった。

O-25-4 てんかん発作伝播における脳機能的結合性の関与

- 上原 平¹、向野 隆彦²、横山 淳²、岡留 俊樹²、迎 伸孝³、酒田あゆみ⁴、吉良 潤一⁴、飛松 省三¹
- ¹ 九州大学大学院医学研究院 臨床神経生理学、
² 九州大学大学院医学研究院 神経内科学、
³ 九州大学大学院医学研究院 脳神経外科学、⁴ 九州大学病院 検査部

【目的】てんかん発作の伝播と脳ネットワークの関連性が注目されているが、それが患者特有のネットワークなのか否か明らかになっていない。本研究では、てんかん発作起始時の速波活動の広がり、と、健常者の脳機能的ネットワークとの関連性を検証する。【方法】切除外科治療の術前検査として、難治性焦点性てんかん患者から記録した頭蓋内脳波を用いて発作時脳波を解析した。発作起始部から離れた領域に、1秒以内に速波活動が生じる患者を組み入れた。頭蓋内電極位置を空間的標準化し、公開されている安静時機能的MRIのデータベース(human connectome project)を用いて、発作起始域と早期伝播域に対応する領域の、健常者(100名)における機能的結合性を解析した。また、機能的結合性に基づいたクラスタリングを行い、両者が同じクラスタに属しているかを検証した。このクラスタはデフォルト・モード・ネットワークなどの安静時機能的ネットワークに対応する。統計学的解析には、混合効果モデルを用い、電極間距離の影響も考慮した多変量解析を行った。【結果】9名(16-33歳、男性4名、女性5名)の患者から27箇所の早期伝播域を同定した。うち5名では、速波活動に先行して棘波を認めた。健常者において、早期伝播域に対応する領域は、それ以外と比べて、発作起始域に対応する領域と強い機能的結合性を認めた(p = 0.023)。また、健常者100名それぞれのデータでクラスタリングを行ったところ、発作起始域と早期伝播域に対応する領域は、同じクラスタに属する割合が有意に高値であった(p = 0.0004)。先行する棘波の有無には関連性を認めなかった。【結論】発作起始後早期の伝播に関しては、健常者にも共通する脳の機能的ネットワークが関与していることが示唆された。

O-25-6 てんかん重積状態に対する救急室でのレベチラセタム静注loadingの後方視的検討

- 傳 和真¹、今井 啓輔¹、濱中 正嗣¹、五影 昌弘¹、山本 敬史¹、崔 聡¹、長 正訓¹、毛受 奏子¹、山崎 英一²
- ¹ 京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、
² 横浜新都市脳神経外科病院 脳神経内科・脳血管内科

【目的】救急搬送されたてんかん重積状態(SE)患者に対するレベチラセタム(LEV) 静注loading(2000mg以上単回静注)の有用性を明らかにする【方法】2012年6月から2018年11月までに救急経由で当科に入院したてんかん例303例中、搬入時にSEであり初療時にLEV2000mg以上の単回投与が実施された例を対象とし、静注群(IV群)と経管投与群(T群)に分け、背景因子、病因、発作型、初療内容、効果、予後、副作用を両群間において診療録に基づき後方視的に比較検討した【結果】対象は74例であり、IV群38例、T群36例であった。IV群/T群にて、男性23 (61%)/23 (62%) 例、年齢中央値68.5 (19.90)/71 (28.95) 歳、てんかん既往18 (46%)/10 (27%) 例、入院前mRS3以上11 (29%)/10 (27%) 例、肝障害9 (22%)/13 (35%) 例、腎障害8 (20%)/9 (24%) 例であり、IV群にててんかん既往例が多かった。病因は両群にて脳血管障害(late seizure)12 (32%)/8 (22%) 例、急性症候性発作10 (26%)/9 (25%) 例、発作4 (11%)/2 (6%) 例、認知症3 (8%)/7 (19%) 例、外傷後1 (3%)/4 (11%) 例、脳腫瘍0/1 (3%) 例、脳術後1 (3%)/0例、頭蓋内器質的疾患1 (3%)/0例、その他1 (3%)/1 (3%) 例、不明5 (12%)/4 (11%) 例であり、IV群にて脳血管障害と急業が多く、認知症と外傷が少なかった。発作型は両群にて焦点発作35 (92%)/36 (100%) 例、全般発作3 (8%)/0例であった。焦点発作例のうち両側性強直間代発作への伸展(FB-TCS) 18 (35例、51%)/28 (36例、78%) 例、非けいれん性てんかん重積3/35 (9%)/1/36 (3%) 例であり、IV群においてFB-TCSが少なかった。両群にて、静脈麻酔(気管挿管下)による鎮痙6 (16%)/9 (25%) 例、早期(1週以内)再発6 (16%)/12 (33%) 例、入院前レベルまでの改善31 (82%)/20 (56%) 例であり、IV群で静脈麻酔使用と再発が少なく、入院前レベルまでの改善例が多かった。両群にてLEV関連の重篤な副作用はなかった。【結論】SEに対する救急室でのLEV静注loadingは、LEV経管投与と比較し、背景因子の違いはあるものの、鎮痙・再発予防に有効であった。

O-26-1 特発性正常圧水頭症へのシャント手術および髄液排出試験の認知機能変化の相関性

○浅原 有揮¹、久郷麻希子¹、厚地 正道²、長島 弘泰²、小林 一成³、鈴木 正彦¹
¹ 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター神経内科、
² 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター脳神経外科、
³ 東京慈恵会医科大学葛飾医療センターリハビリテーション科

【目的】特発性正常圧水頭症では認知機能低下を合併する例が多く、ADL低下の一因となっている。この認知機能低下はシャント手術で改善する例が多く、通常髄液排出試験により評価される。しかし、髄液排出試験での認知機能の回復とシャント手術の効果の相関性を十分に評価した研究は少ない。本研究では髄液排出試験後およびシャント手術後の認知機能の変化に関連性があるかを評価することを目的とした。【方法】対象は2016年1月から2018年7月までの期間、当院でシャント術を施行した特発性正常圧水頭症例とした。髄液排出試験からシャント手術まで1年以上期間の空いたものを除外し、45例(平均年齢78歳、手術までの平均日数89日、LPシャント41例、VPシャント4例)のデータを用いた。これらの症例のMMSEの点数を、髄液排出試験前日を基準として、髄液排出試験翌日、シャント術1か月後それぞれの变化に相関性が見られるか後方向視的に解析した。本研究は大学の倫理委員会の承認を得て施行した(承認番号 24-235)。【結果】髄液排出試験翌日、シャント術1か月後それぞれのMMSEの点数変化に相関性が見られ(P=0.018)、相関係数は0.351であった。【結論】髄液排出試験前後の認知機能の変化から、シャント術後の認知機能およびADLの改善の有無を予測できる可能性がある。

O-26-3 iNPHの基盤に存在するPSPの画像診断: concaved tegmentum

○森 敏、滋賀 健介
松下記念病院 脳神経内科

【背景】特発性正常圧水頭症(iNPH)の症状はシャント術で一時的に改善するが、その後再び悪化する。これは、本症の基盤に変性疾患が存在するため、病理所見は大半が進行性核上性麻痺(PSP)である。その臨床表現型は、すくみ足を呈し緩徐に進行する軽症型(progressive gait freezing)と報告されており、病初期に眼球運動障害を欠く本型型の診断は困難である。【目的】今回、iNPHの基盤に存在するPSPの形態画像診断において、concaved tegmentumに着目することが有用であることを報告する。【対象と方法】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。【結果】神経所見としては、口尖らし反射・固縮に加えて、pull testが陽性であった。3連続症例は2017年の改訂新基準によりPSPと診断された。FP-CIT SPECTは全例で線条体の集積低下を認めた。また、MRI/CTの正中矢状断において、concaved tegmentum(中脳被蓋上面が凹状を呈する所見)を認めた。【考察】中脳被蓋萎縮はPSPに特異的な所見であり"humming bird sign"として夙に有名であるが、その判断には主観が入り厳密さを欠く。形態画像診断においては、正中矢状断を撮像しconcaved tegmentumを確認することにより、同萎縮がより客観的かつ簡便に捉えられると考える。【結論】iNPHの基盤に存在するPSPを診断するにあたり、concaved tegmentumに着目することが実臨床において有用と考えられる。

O-26-5 脳損傷例におけるWason selection taskの検討

○板東 充秋¹、角南 陽子¹、磯崎 英治¹、谷口 司²、井上 里美³、栗崎 博司³
¹ 都立神経病院 脳神経内科、² 都立神経病院 精神科、³ 石神井ひろクリニック

【目的】脳損傷例における社会的・領域特異的な論理の障害を評価するため、Stone(2002)のWason Selection Task(以後WST)の日本語版を作成し、その臨床的意義を検討した。【方法と対象】Stoneの検査を日本語用に選択修正した。検査は、1) 社会的交換、2) 安全規則、3) 利害なき規則で、条件式P>Qに関する4つの選択肢のうち正しい2つを選べば正答とする。検査の難易度が、利害なき規則>社会的交換≧安全規則と予測されるのでABBA法に従い配列した各8試行の検査を施行した。対象：前頭葉外側例 8例、脳腫瘍例 2例、脳炎1例。昨年発表したALS例とも成績を比較した。問題点として、一般知能の低下、語彙や文法理解障害、複雑な文の理解障害、カバーストリーの想像の困難、カードの設定の想像の困難、前件と後件の関係の理解障害、利害(危険、詐欺師)検出の障害などが考えられ、検査や誤反応による鑑別法を検討した。【結果と結論】1) 全例、利害なき規則の成績は低かった。2) 複雑な文や文意の理解障害や他の前頭葉機能検査が障害された例では、WSTにおける社会的交換も安全規則も障害されていた。3) 前頭葉外側例では、複雑な文や文意の理解や、他の前頭葉機能検査が保たれる場合でも、WSTにおける社会的交換や安全規則が障害されることがあった。4) 一方、前頭葉が保たれていた脳炎や脳腫瘍例では、社会的交換も安全規則も保たれていた。5) 従って、前頭葉が損傷されると、WSTにおける利害検出論理が障害される可能性がある。6) 病変の小さい前頭葉外側例で、社会的交換が障害され、安全規則が比較的保たれた例があり、これらの例は、Stoneに従えば、側頭極からの入力路の障害の可能性がある。7) 検査は、脳損傷例の社会的・領域特異的な論理の障害の評価に有用である可能性がある。

O-26-2 特発性正常圧水頭症の重症度に関連した安静時脳内ネットワークに関する検証

○菅野 重範^{1,4}、小川 薫^{1,2}、佐藤 一志²、工藤 貴弘²、荒井 啓晶³、大友 智³、渋谷 聡⁴、鈴木 匡子¹
¹ 東北大学大学院医学系研究科 高次機能障害学分野、
² みやぎ県南中核病院 放射線部、³ みやぎ県南中核病院 脳神経外科、
⁴ みやぎ県南中核病院 脳神経内科

【目的】特発性正常圧水頭症(iNPH)患者における臨床症状の重症度に関連する安静時脳内ネットワーク(RSN)について検証した。【方法】iNPH診療ガイドラインの臨床診断基準を満たしたProbable iNPH患者20人と健康者(NC)10人が参加した。臨床症状の重症度指標としてiNPH grading scale(iNPHGS)の総得点、3m起立歩行試験(TUG)の所要時間、Frontal assessment battery(FAB)の総得点を用いた。各被験者の安静時における脳活動をMRIにより測定し、脳画像解析ソフトであるMELODICによる独立成分分析をiNPH群、NC群に分けて施行したところ、iNPH群では67、NC群では44の成分が検出された。ネットワークの性質上歩行能力や認知機能との関連が予想されるDefault mode network(DMN)、Cerebellar network(CN)、Basal ganglia network(BGN)、Left fronto-parietal network(LFPN)、Right fronto-parietal network(RFPN)が両群において確認されたため、各ネットワーク全体の機能的結合性について各群間で比較し、iNPH群における各RSNの機能的結合性と臨床症状の重症度指標との関連性について検証した。【結果】iNPH群におけるDMN、CN、BGN、LFPN、RFPNの機能的結合性は、NC群と比較し全て有意に低下していた。iNPH群においてはDMNの機能的結合性のみがiNPHGSの総得点との間に有意な負の相関を示し、FABの総得点との間に有意な正の相関を示した。【結論】歩行能力や認知機能との関連が想定されたRSN全体の機能的結合性はiNPH患者において全て低下されていたが、臨床症状の重症度と機能的結合性が関連していたRSNはその中核であるDMNのみであった。本研究の結果は状況に応じた各ネットワークの活動を統括しているDMNの障害によってiNPHの臨床症状が増悪する可能性を示唆したが、iNPHではDMNが他のネットワーク障害を代償する可能性があるとの報告もあり、iNPHにおけるDMNの特性は病期によって変化するのかもしれない。

O-26-4 海馬の左右差の臨床的検討

○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】左の海馬は言語性記憶と関連し、右の海馬は非言語性記憶と関連するとの見方が一般的であるが、てんかん以外の疾患で海馬の記憶をはじめとする機能的左右差を論じた報告は多くない。今回、我々はてんかん以外の疾患で海馬機能の検討を試みた【方法】頭部MRI、T2強調画像をなし、FLAIRにて海馬に異常信号がみられ、同一入院期間中に神経心理検査を施行した症例の記録を後方視的に検討【結果】MRIで左海馬に高信号がみられたのが9例(LtH)、右海馬が2例(RtH)、両側海馬が3例(BiH)。背景疾患は辺縁系脳炎が9例、脳梗塞が5例。LtH、BiHでは失語で評価困難だった1例を除き、全例で逆行性健忘を認めた。RtHは2例とも、街並み失認があり、逆行性健忘は認めず。WMSRを施行した9例のうち、言語性記憶と視覚性記憶の指標に10以上の乖離がみられたのがLtH2例、BiH1例、いずれも脳炎例。脳梗塞例では乖離のある症例なし。左海馬、基底核に病変のある脳炎例(言語性記憶72、視覚性記憶106)はWAIS-IIIのVIQが109と保たれ、言語性記憶低下があると考えられる。他の2例は、WAIS-IIIとの比較から言語性、視覚性記憶は程度の差はあるが共に低下している。これらの3例は発症から2か月以上経過後に心理検査が施行されており、他の脳炎例と検査時期が異なる。RtHの2例は、WAIS-III、WMSRの言語性記憶、視覚性記憶、共に正常範囲。【結論】左海馬に病変を持つ1例で言語性記憶低下を認めたが、その他の症例では言語性に限局した記憶障害を認めず。脳梗塞症例や脳炎急性期に評価した症例では左海馬単独病変であっても、言語性記憶、視覚性記憶に乖離はなく低下していた。右海馬例では、視覚性記憶の障害ではなく、地誌的視覚性記憶の選択的障害がみられた。左右の海馬の機能区分に言語、非言語といった分割法は不適当と考える。

O-26-6 メモリー外来を受診した臨床経過の異なる脳アミロイドアンギオパチー関連微小出血3例

○立花 久嗣¹、古和 久朋^{1,2}、松山 賢一^{3,4}、大塚 喜久¹、千原 典夫¹、上田 健博¹、関口 兼司¹
¹ 神戸大学大学院医学研究科 神経内科、
² 神戸大学大学院保健学研究科 保健学、
³ 甲南病院 精神科、
⁴ 神戸大学大学院医学研究科 精神医学分野

【目的】脳アミロイドアンギオパチー(Cerebral amyloid angiopathy: CAA)ではアミロイドβ(amyloid β: Aβ)蛋白が脳内の中小血管壁に沈着し起こる血管障害により認知機能障害を起こす。Boston criteriaよりprobable CAA関連出血と診断した当院メモリー外来を受診した3例について後方視的に検討する。【方法】症例1は66歳女性。1年前よりお金の支払いができない、書字や読書困難が出現し紹介された。記憶障害は目立たず喚語困難を認めたことから失語症が鑑別になった。症例2は66歳男性。1年前から言ったことを忘れる、落ち着きのなさや徘徊があり紹介された。症例3は75歳女性。2か月前に長女が体調を崩したことをきっかけに心配事で眠れない、通帳の管理ができなくなり紹介されうつ病が鑑別になった。【結果】症例1はMMSE16点、注意障害が目立った。喚語困難とともに意味記憶障害も目立つようになった。WABでの失語指数は79.4(健常者97.7±3.0)、復唱は保たれていた。頭部MRIでFazekas grade IIの白質病変を認めた。T2*強調画像で後頭葉優位に皮質下に多発するmicro bleeds(MBs)を認めCAA関連出血に伴う失語症状の進行と判断した。症例2はMMSE14点、頭部MRIでT2*強調画像で後頭葉優位に皮質下に多発するMBsを認めた。近時記憶障害を認めアルツハイマー型認知症の合併と判断しドネペジルを開始したが消化性潰瘍、首下がりをはじめ同業を中止、首下がり消失した。落ちつきのなさや常同行動がありメンチンを漸増したところ症状は軽減した。症例3はMMSE23点、他院で鬱症状に対してパロキセチン、ドネペジルが処方された。頭部MRIではFazekas grade IIIの白質病変を認めT2*強調画像で皮質下に多発するMBsを認めた。注意障害がありCAAの白質病変の関与を考えた。初診から8年の経過でも趣味の太極拳を続けるなど活動性が保たれている。【結論】CAA関連微小出血は多様な臨床経過をたどり注意深い経過観察が必要である。

O-27-1 体動によるNIRSデータへの影響とvideo-NIRS systemの構築

○佐藤 正之¹、岡本 恵介²、田部井賢一¹、木田 博隆¹、富本 秀和^{1,3}、江田 英雄¹
¹三重大学大学院医学系研究科 認知症医療学講座、²紀南病院 検査室、
³三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学、⁴光産業創成大学院大学

【目的】機能的MRI (fMRI) における課題遂行時の oxygenated hemoglobin (oxy-Hb) の過代償とそれに伴うdeoxygenated hemoglobin (deoxy-Hb) 濃度の相対的減少による信号変化は BOLD効果と呼ばれる。Near-infrared spectroscopy (NIRS) データにおいても課題施行時の脳活動では deoxy-Hb濃度が低下すると予想される。今回、NIRSデータに対する体動の影響を deoxy-Hb濃度を指標に検討し、ビデオによる同時撮影を用いたvideo-NIRS systemを構築した。実験1：【対象】健康ボランティア 5名 (男 2 女 3、36.0±5.0歳) 。【方法】頭部・顔面・四肢等の11種類の体動中のoxy-Hb 濃度と deoxy-Hb 濃度の変化を、NIRSを用いて両側前額部で測定した。【結果】47個 (85%) の計測でdeoxy-Hb 濃度は増加、3個 (5%) で不変であった。【結論】NIRSデータにおけるdeoxy-Hb濃度の上昇・不変は、体動によるartifactの混入が考えられる。実験2：【対象】地域在住高齢者 176名 (男 24 女 152、72.0±6.0歳) 。【方法】頭部固定のためのヘッドレストへの枕と、課題施行中の様子を録画するためのビデオキャプチャースoftwareを用いてvideo-NIRS systemを構築し、語想起課題施行中のoxy、deoxy-Hb濃度の変化を両側前額部で測定した。【結果】167例 (95%) でdeoxy-Hb濃度が減少していた。そのうちの2例と、濃度が増加・不変であった9例ではいずれも、施行中の体動がビデオで確認された。【結論】NIRSデータへの体動の混入を防止するために video-NIRS systemは有効である。【まとめ】脳活動によるNIRSデータを得るためには、頭部の固定と施行中の体動のチェック、deoxy-Hb濃度の減少の確認が必要である。

O-27-3 パーキンソン病における臨床症状変化と脳内機能的結合

○門田 勝彦¹、小野田慶一¹、小黒 浩明¹、三浦 真悟¹、安部 哲史¹、米海 壮志¹、稲垣 諭史¹、金井由貴恵¹、長井 篤²、山口 修平¹
¹島根大学医学部内科学講座第3、²島根大学医学部臨床検査部

【目的】パーキンソン病における臨床症状の変化と、安静時機能的MRIデータから算出された脳の機能的結合の関連を検討した。【方法】パーキンソン病患者27例を対象とし、(平均年齢68.4±8.7歳、男性14例、女性13例) 6ヶ月間の臨床症状の変化と脳内機能的結合の変化との関連をみた。ベースライン時と6ヶ月後においてUPDARSによる臨床評価と安静時機能的MRIによる機能結合測定を行った。安静時機能的MRIデータは全脳を246の関心領域に分割し、それぞれの時系列活動を算出した。関心領域ごとの時系列間の相関をすべてのペアで求め、Z変換して機能的結合の指標とした。【結果】ベースラインにおけるUPDRSは21.3±13.7で、6ヶ月後におけるUPDRSは19.2±10.8であった。そして機能的結合はベースライン時と比較して、6ヶ月後では前帯状回と前頭・側頭・頭頂皮質の結合の増加が認められた。さらに、年齢・性別・ベースライン時のUPDRSを共変量として、UPDRSの変化と機能的結合の変化の関係を検討した。その結果、左背外側前頭前野と右腹外側前頭前野の機能的結合の変化がUPDRSの変化と負の相関しており、この両側の前頭前野間の機能的結合が高まるほど臨床症状が改善することが示された。【結論】本研究の結果は、パーキンソン病患者における症状回復に左右の前頭前野の機能的結合が関与していることを示唆している。

O-27-5 神経筋疾患における舌のMRI：ALSを中心に

○井上 裕康¹、武藤 昌裕²、谷口 葉子¹、北村 太郎¹、三浦 敏晴¹、山田健太郎¹
¹名古屋市立東部医療センター 神経内科、
²名古屋市立東部医療センター 放射線科

【背景】神経筋疾患において、舌の萎縮の有無は重要な所見である。多くは視診により判断されるが、個人差もありしばしば判断に難渋する。MRIは軟部組織の状態の把握に優れておりALSの舌の所見について報告が出てきている。【目的】神経筋疾患の患者において臨床所見・症状とMRIでの舌の所見との関連を検討する。【方法】ALSを始めとした神経筋疾患14例について舌のMRIを撮像し、診断・症状と舌の画像所見について比較した。画像については放射線科専門医によって評価した。【結果】14例の平均年齢は74.2歳、男性7名、女性7名、疾患はALSが6例、脊髄小脳変性症 (SCA31) の患者が2例、MSA-Pが1例、重症筋無力症が2例、封入体筋炎が1例、両側大脳半球脳梗塞後遺症が1例、超高齢の橋梗塞急性期が1例であった。ALSの患者はMRI撮像時点で構音・嚥下障害は全例で認めた。視診での舌の萎縮は6名中4名でのみ指摘されたが、MRIでは全例で舌の萎縮・T1高信号 (Bright tongue sign) を認めた。MSA-Pの患者は視診でも舌萎縮があり、MRIでも舌萎縮、脂肪変性が見られた。両側大脳半球脳梗塞後遺症では高度の仮性球麻痺を呈していた。視診でも舌萎縮があり、MRIでも高度の萎縮、脂肪変性を認めた。超高齢の橋梗塞急性期の症例は脳梗塞発症前の構音・嚥下障害はなく、視診・MRIとも舌は正常であった。封入体筋炎の症例はMRI撮像時点では構音・嚥下障害はなく、視診・MRIともに舌は正常であった。重症筋無力症は2例、視診での舌の萎縮は2例とも無かったが、MRIでは1例で萎縮があり脂肪変性は2例ともみられた。遺伝性脊髄小脳変性症 (SCA31) の2例では、構音障害を認めたが視診・MRIで舌は正常であった。【結論】ALSの患者は全例でMRIにおいて舌の萎縮、脂肪変性を認めた。一部視診での萎縮を指摘できない段階でMRIでは指摘出来ており、MRIの方が鋭敏な可能性が示された。一方でALS以外の疾患でも萎縮、脂肪変性が見られた。実際に撮像する際の問題点なども含め報告する。

O-27-2 神経変性疾患のリハビリテーションにおけるfunctional connectivity networkの検討

○金 一晔¹、山田 篤史²、園田 悠馬³、山本 寛¹、矢端 博行¹、塚本 剛士¹、和田 英貴¹、玉木 良高¹、小川 暢弘¹、北村 彰浩¹、山川 勇¹、川合 寛道¹、漆谷 真¹
¹滋賀医科大学 脳神経内科、
²滋賀医科大学 革新的医療機器・システム研究開発講座、
³滋賀医科大学医学部附属病院 リハビリテーション部

【目的】神経変性疾患の病態研究において脳内神経回路解析が注目されており、MRIを用いた代表的解析方法に拡散MRIでの解剖学的結合と安静時機能的MRIでの機能的結合の解析が知られている。我々は短期集中リハビリテーション介入を行って運動失調の改善が得られた脊髄小脳変性症患者において拡散および安静時機能的MRIを施行し、その効果が及ぼす脳のfunctional connectivity networkを検討した。【方法】平成30年2月に当学において臨床研究として承認された「脊髄小脳変性症患者における集中リハビリテーションが脳内機能結合に及ぼす影響についての磁気共鳴画像定量化を用いた比較検討試験」のプロトコールに則って、脊髄小脳変性症患者に実施した集中リハビリテーションの前後で脳MRIを取得し、神経線維走行や脳部位間で活動が同期している関心領域の変化を画像解析統計ソフト (SPM12、CONN、BrainSuite) を用いて解析した。【結果】平成30年11月時点で目標の50症例のうち18症例の登録ができて臨床研究を継続中である。解析が可能な症例を順次検討したところ集中リハビリテーションを行ったものにおいてCaudate r (94)・FP1 (2) およびOFusG r (74)・IFG oper l (12) に強いConnectivityを認め、Scale for the Assessment and Rating of Ataxiaのスコアで平均2.9の改善が得られた5症例においてnetworks、Visual、Lateral l (142)・Cereb45 r (113)・iLOC l (46) の領域間でConnectivityの変化 (負の相関) が最も目立った。【結論】尾状核と前頭極の相関はリハビリテーションによる運動制御の学習フィードバック処理に関連している結果として矛盾しないが、他の相関に関して説明可能な知見が見つからなかった。また、小脳失調においては小脳と視覚情報処理の機能的結合が代償している可能性が示された。ただし、研究途中の結果であり更なる症例の蓄積と様々な角度からの解析が必要である。

O-27-4 脳ドック受診者における全脳MRI画像の特徴

○渡邊ひかる、瀬田 健博
AOI 国際病院健康管理センター

【目的】脳ドック受診者における全脳MRI画像を読影すると、上顎洞をはじめとする慢性副鼻腔炎が示唆される所見や大脳白質の虚血性病変が散見される。慢性副鼻腔炎に罹患すると鼻呼吸が困難となり、睡眠時無呼吸症候群のrisk factorになりうると考えられ、更に睡眠時無呼吸症候群は生活習慣病のrisk factorにもなりうる。そこで当院の全脳MRI画像を評価し、慢性副鼻腔炎と脳虚血性病変との関連性について検討した。【方法】対象は2018年4月2日から同年6月30日の3か月間に当院で脳ドックを受診した69名について、全脳MRIを撮像し副鼻腔炎及び脳虚血病変の有無に関して検討を行った。読影は脳外科、神経内科、放射線科の3名の医師が独立に行なった。背景因子については、ドック受診時の問診票及び受診結果から取得した。【結果】2018年4月2日から同年6月30日の間に当院での脳ドック受診者は69名であった。そのうち、画像上明らかに副鼻腔の手術歴があった1名を除外した。対象68名の内訳は、男性52名、女性16名、平均年齢51.4歳であった。画像上慢性副鼻腔炎を疑う所見が見られたのは、31名 (45.6%)、その内訳は男性22名、女性9名、平均年齢52.4歳 (上顎洞19名、篩骨洞9名、蝶形骨洞3名) であった。脳虚血性病変が見られたのは、慢性副鼻腔炎有所見者群では16名 (51.6%)、無所見者群では10名 (27.0%) であった。【結論】今回の検討では、慢性副鼻腔炎と脳虚血性病変との明らかな有意差は認められなかったが、画像上慢性副鼻腔炎を有した受診者のうち重度の症例に関しては脳虚血性病変との関連があると思われる。原因として睡眠時無呼吸症候群などが生じ、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病などのrisk factorとなり脳虚血病変に移行した可能性があると考えられた。今後は、副鼻腔病変を有する受診者に対し耳鼻科へ紹介すると積極的に治療介入することで脳虚血性病変への移行を未然に防ぐことが可能ではないかと示唆された。

O-27-6 有機ヒ素中毒による脳血流変化について

○石井 一弘¹、根本 清貴²、岩崎 信明³、武田 徹⁴、増田 知之⁵、柴田 康行⁶、玉岡 晃¹
¹筑波大学附属病院 脳神経内科、²筑波大学附属病院 精神科、
³茨城県立医療大学 小児科、⁴北里大学 医療衛生学部、⁵筑波大学 神経生物学、
⁶国立環境研究所 環境計測研究センター

【目的】2003年茨城県神栖市で毒ガス原材料であるDPAAの不法投棄による飲用地下水汚染が発覚し、地域住民157名が経口からDPAA暴露を受けた。症候は小脳・脳幹症状 (振戦、失調性歩行、眼振など) と側頭・後頭葉症状 (記憶障害、視覚異常など) である。脳血流SPECTの定性的解析で症候に一致した脳部位の血流低下を指摘したが、統計画像解析による血流低下を証明していなかった。本研究は統計画像解析でDPAA暴露後1年以内の脳血流変化を明らかにすることを目的とした。【方法】DPAA暴露者76名を対象にし、過去の診療録や健診の結果から有症候群35名、無症候群43名を募った。健康対照者38名を募った。DPAA暴露者はDPAA汚染井戸水、飲水中止から1年以内に撮像した¹²³I-IMP脳血流SPECTの画像データを用いた。DPAA暴露者の飲水井戸水中のDPAA濃度と爪・髪中のDPAA濃度を測定した。有症候群、無症候群および健康対照者の年齢・性別・教育歴・喫煙量・飲酒量を調べた。次に3群間または2群間で有意差がある因子を共変量とし、SPM12で統計画像解析を行った。【結果】有症候群と無症候群を比較したところ有症候群で爪・髪中のDPAA濃度と飲水中のDPAA濃度が有意に高値であった。統計画像解析では有症候群で右下後頭回、両側楔部の有意な血流低下が認められた。さらに飲水でDPAA濃度と爪・髪中DPAA濃度に正の相関 (R=0.426、p=0.0002) が爪・髪中DPAA濃度と下後頭回と両側楔部に関心領域としたSPECT領域とに負の相関 (R=0.434、p=0.0195) が認められた。【結論】DPAA曝露後1年以内は両側後頭葉で血流低下が見られ、この血流低下はDPAA曝露量と相関していた。従って、DPAA曝露指標となる可能性があり、DPAA中毒における臨床指標として利用できると思われる。

O-28-1 医原性ATTRアミロイドーシスと遺伝性ATTRアミロイドーシスの臨床像の比較検討

○三隅 洋平、増田 曜章、植田 光晴、野村 隼也、磯口 藍斗、井上 泰輝、岡田 匡亮、山下 太郎、安東由喜雄
熊本大学 脳神経内科

【目的】異型トランスサイレチン (TTR) は主に肝臓から産生されることから、遺伝性ATTRアミロイドーシスに対して肝移植療法が行われてきた。本症患者から摘出された肝臓は、世界的なドナー肝の不足を背景に、末期の肝疾患患者に対する救命手段としてドミノ肝移植グラフトとして使用されている。このようなドミノ肝移植を受けた二次レシピエントにTTRアミロイドが沈着する医原性ATTRアミロイドーシスの報告例が近年増加している。本研究では本症の臨床像の詳細を明らかにすることを目的とした。【方法】ドミノ肝移植の二次ドナーである遺伝性ATTRアミロイドーシス患者30例とその二次レシピエント30例を対象とした。二次レシピエントのアミロイドーシス発症の有無は、定期的な生検および臨床所見の評価により行った。アミロイドーシスを発症した症例においては、臨床スコア、神経伝導検査、各種自律神経機能検査、心臓超音波検査を行い、遺伝性ATTRアミロイドーシス患者と比較を行った。【結果】ドミノレシピエント30例中13例にアミロイド沈着を認め、7症例に末梢神経障害を確認した。肝臓移植からアミロイド沈着までの平均期間は8.5年間であった。移植時に高齢であった症例では、移植からアミロイド沈着までの期間が短い傾向があった。初発症候は、全例が下肢末梢優位の感覚低下あるいは異常感覚で、遺伝性ATTRアミロイドーシス患者と比較すると自律神経障害の出現頻度は低く、その程度も軽度であった。眼アミロイドーシスを示唆する所見を呈した症例はなかった。一方、病初期より心室壁肥厚や心拡張障害を示唆する所見を呈する症例があった。【結論】医原性ATTRアミロイドーシスは、遺伝性ATTRアミロイドーシスと臨床像が異なると考えられる。

O-28-3 体位性頻脈症候群 (POTS) に対する治療の挑戦

○岩崎 理¹、角南 陽子¹、宮腰 夏輝¹、蕨 陽子¹、佐藤 恭子²、中根 俊成³、磯崎 英治¹
¹ 東京都立神経病院 脳神経内科、² 東京女子医科大学東医療センター 内科、³ 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学

【目的】POTSの自然経過は明らかでないが、慢性化した症例が神経内科を受診することが増えてきている。学業や職務に重大な支障をきたすことも多いが、しばしば既存の薬剤治療は奏功しない。そのため、治療方針の最適化が望まれている。今回、我々はPOTSに免疫治療が奏功するか評価した。【方法】免疫グロブリン (IVIg) やステロイドパルス療法 (IVMP) を行ったPOTS 7症例に対し治療効果を判定した。主観項目の評価に関しては、筋痛性脳脊髄炎の疲労度評価法のperformance status (PS) を使用した。客観的な尺度としては、Head-up tilt試験 (HUT)、体位によるカテコラミン値の変化、MIBG-心筋シンチ、CVR-R、交感神経皮膚反応 (SSR) を用いた。さらにPOTSとの関連が指摘されている抗ganglionic AChR (gAChR) 抗体、抗G蛋白共役型受容体 (GPCR) 抗体の検索を行った。【結果】平均罹病期間は5.4年、PSは8が5例、6が1例、3が1例であった。不登校や就労困難を来していた原因は起立不耐症の他、多彩な自律神経症状 (腹部症状、乾燥症状、月経困難、反応性低血糖) やbrain fogであった。HUTでの脈拍増加は平均45.7bpm、MIBG取り込み低下は2例、CVR-R低下は2例、SSRは全例異常なし、抗gAChR抗体陽性は1例、抗GPCR抗体は全例で陽性だった。治療の内訳はIVIgが1例、IVMPが4例、IVIg、IVMPともに施行したのが2例、5例でPSが改善し、MIBGが低下していた2例では治療後の改善を認めた。CVR-Rの改善は2例で認めた。【結論】IVMPやIVIgで自覚症状の改善もさることながら、MIBGやCVR-Rなどの他覚所見の改善も複数の症例で得られた。奏功した機序は不明ながらも、POTSには未知の自己免疫疾患、ないし神経炎症性疾患がかなり多く含まれている可能性が高い。既存の治療に反応しない症例にIVMPやIVIgを検討する価値がある。

O-28-5 脊磁図による腰部神経根障害の可視化

○岡田 吉智¹、川端 茂徳²、佐々木 亨³、赤座 実徳⁴、星野 優子²、関原 謙介⁵、足立 善昭⁶、渡部 泰士^{1,3}、長谷川由貴¹、佐藤 慎司¹、三谷 悠貴¹、金 碩燦¹、大川 淳³
¹ 株式会社リコー リコー未来技術研究所、² 東京医科歯科大学 大学院 先端技術医療応用学講座、³ 東京医科歯科大学 大学院 整形外科科学講座、⁴ 東京医科歯科大学 大学院 呼吸器神経系解析学分野、⁵ 金沢工業大学 先端電子技術応用研究所

【目的】MRIの進歩により脊椎の神経圧迫性疾患の形態診断は容易になったが、画像上の圧迫と神経障害は一致しないこともあり、神経機能診断の重要性は未だ衰えていない。我々はこれまでに、脊椎の神経磁界計測 (脊磁図) により健康者の脊椎の神経活動を無侵襲で可視化・評価できることを報告した。今回、腰部神経根障害患者の脊磁図を測定し、その有用性を検討した。【方法】一側下肢痛を主訴とする腰椎椎間板ヘルニア患者 6 例 (平均36.7歳) を対象とした。腓骨神経または脛骨神経を経皮的に電気刺激し、132chの高感度磁気センサ (脊磁計) を用いて腰部背側体表から脊磁図を測定した (加算平均4,000回)。得られた磁気信号から腰部神経活動電流を算出し、単純X線画像と重畳し可視化した。【結果】健側では全例で椎間孔から流入し、脊柱管内を上行する神経活動電流分布が可視化された。患側では、6例中3例でヘルニアのある椎間板高位で神経活動電流が減衰することが確認でき、圧迫部位での神経伝導障害を診断できた。1例は、安静時では症状のない軽症例で、健康者の脊髄磁界計測と同様の結果となった。残りの2例はそれぞれ高度肥満、末梢神経炎合併例であり、磁場信号が小さく、神経障害の診断は可能であったが、詳細な障害部位診断に至らなかった。【結論】脊磁図により、腰椎部での神経活動を高い空間精度で可視化し、障害部位での活動電流の減衰や伝導遅延を診断することができた。神経磁界計測は、MRIなどの形態診断と別視点をもつとして、今後症例を重ねていくことで脊髄神経障害の診断・予後予測に貢献する可能性が高い。

O-28-2 SQUID磁気センサによる正中神経・尺骨神経刺激後の腕神経叢の神経活動の可視化

○渡部 泰士^{1,2}、川端 茂徳³、赤座 実徳⁴、尾崎 勇⁵、牛尾 修太²、佐々木 亨²、長谷川由貴¹、足立 善昭⁶、関原 謙介³、大川 淳²
¹ 株式会社リコー リコー未来技術研究所、² 東京医科歯科大学大学院 整形外科科学分野、³ 東京医科歯科大学大学院 先端技術医療応用学講座、⁴ 東京医科歯科大学大学院 呼吸器・神経系解析学分野、⁵ 青森県立保健大学 健康科学部、⁶ 金沢工業大学 先端電子技術応用研究所

【背景】現在、腕神経叢における神経障害に対する診断手法は確立されていない。我々はこれまでに神経磁界計測により脊髄・馬尾・神経根の神経活動を単純X線画像と融合させ、可視化できることを報告してきた。今回、我々は腕神経叢部の神経磁界計測法を開発し、腕神経叢部の神経電気活動を可視化することに成功したので報告する。【方法】対象は健康人5名である。測定には我々が開発した132channelのSQUID (超伝導量子干渉素子) 磁気センサを用いた。被検者の前頸部から鎖骨遠位をセンサ直上に当て、正中神経・尺骨神経を手関節部で経皮的に最大上刺激し、神経誘発磁界磁界をそれぞれ測定した (刺激頻度5Hz、2000回加算)。同時にErb点にてSEPを測定した。測定された磁場データから等価電流分布を計算し、X線正面画像上に重ね合わせ可視化した。神経走行に沿って仮想電極を設定し、各部位での等価電流波形を求めた。【結果】全例で正中神経・尺骨神経刺激後の腕神経叢部における神経誘発磁界が測定された。磁界信号から計算された等価電流分布図では、潜時7.0 msから13.0 msにおいて神経走行に沿って烏口突起内側から鎖骨下を通過し、正中神経刺激ではC6-T1椎間孔、尺骨神経刺激ではC8-T1椎間孔にいたる電流が可視化された。電流波形の頂点潜時から計算した伝導速度はそれぞれ71.7±6.7 m/s、71.8±7.5 m/sであった。Erb点でのSEP波形と磁界から計算された電流波形の頂点潜時は一致した。【考察】上記結果は解剖学的、電気生理学的に妥当であることから、磁気計測により腕神経叢部における神経電気活動を高い時空間分解能で可視化できたと考えられる。神経磁界計測法は、腕神経叢の内側・外側神経束からC6-Th1神経根にいたる広い範囲の腕神経叢の機能評価が可能な新たな検査手法として診療に大きく貢献する可能性が高い。

O-28-4 指神経刺激後の正中神経活動磁界計測による手根管症候群の機能診断

○佐々木 亨¹、川端 茂徳²、赤座 実徳³、星野 優子²、関原 謙介²、足立 善昭^{1,5}、渡部 泰士^{1,5}、長谷川由貴⁵、佐藤 慎司⁵、三谷 悠貴⁵、金 碩燦⁵、岡田 吉智⁵、大川 淳⁵
¹ 東京医科歯科大学 大学院 整形外科科学講座、² 東京医科歯科大学 大学院 先端技術医療応用学講座、³ 東京医科歯科大学大学院 呼吸器神経系解析学分野、⁴ 金沢工業大学 先端電子技術応用研究所、⁵ 株式会社リコー リコー未来技術研究所

【目的】神経電気活動により発生する磁界は電位に比べて周囲の骨・軟部組織の影響を受けにくく、神経磁界計測は理論的に高い空間分解能を有する。我々はこれまでに、単一指神経刺激後の正中神経磁界測定による手根管症候群の診断に成功しているが、信号強度が弱く症例に限りがあることが問題であった。今回、刺激線数を増やすため、複数指神経同時刺激を行い、手根管症候群の診断に成功したので報告する。【方法】対象は手根管症候群16人 (両側例12例、片側例4例、平均年齢62.6歳) と健康者4人8手 (平均年齢29.3歳)。示指と中指の指神経を同時刺激 (頻度3Hz、強度 感覚閾値2.3倍、2000回加算) し、SQUIDセンサにて手掌部の神経活動磁界を測定した。得られた磁界信号から空間フィルタ法を用いて等価電流分布を計算し、単純X線画像に重畳した。正中神経に沿って仮想電極を設定し、神経活動電流波形を計算し、頂点潜時より伝導速度を求め、電位計測と比較した。【結果】健康手12手では、神経走行に沿って近位・遠位に向く軸索内電流と、その間に垂直に流入する腕分極部の内向き電流の軸索活動パターンが伝導する様子が可視化された。磁場強度は単一指神経刺激の約1.9倍であった。手根管症候群28手17手では、手掌部を伝導してきた活動電流が手根管内に減衰や遅延した。残りの11手は、信号強度が小さく、神経障害があることは診断できたが、詳細な障害部位診断はできなかった。これらは、CSM合併例や電位計測でも測定不能な重症例であった。【結論】神経磁界測定は、周囲組織の影響を受けにくく、簡便な手法で手根管内の任意の点における神経活動電流分布を測定でき、高い空間分解能かつ定量的に神経活動の可視化が可能である。本手法は単一指刺激よりも強い磁場強度を得られるため、手根管内の局所的な伝導障害をより多くの症例で診断することができ、神経磁界計測の手根管症候群診断への応用に大きく近づいた。

O-28-6 手根管症候群の感覚神経伝導検査の比較法におけるonset潜時とpeak潜時の比較

○宮地 洋輔^{1,2}、大石知瑞子^{1,3}、神谷 久雄¹、田中 章景²、國生 雅弘¹
¹ 帝京大学医学部脳神経内科、² 横浜市立大学医学部神経内科・脳卒中科、³ 杏林大学医学部神経内科

【目的】手根管症候群 (CTS) の診断に用いられる神経伝導検査では、感覚神経伝導検査で尺骨神経あるいは橈骨神経との比較を行う環指比較法・母指比較法が、感度の高い検査として用いられている。これらの方法では、2つの神経の間で刺激-記録間距離を等しくし、感覚神経活動電位 (SNAP) の潜時を比較するが、その際にSNAPの立ち上がり (onset) 潜時を用いる方法とピーク (peak) 潜時を用いる方法とがある。我が国ではonset潜時差を用いている施設が多いが、過去の報告ではpeak潜時差を用いているものがあり、我々もpeak潜時差を用いている。本研究では、onset潜時差、peak潜時差両者でのカットオフ値や感度を比較した。【方法】臨床症候で定義されたエントリ基準を満たし、神経伝導検査が実施されたCTS例を後方的に抽出した。また、年齢をマッチさせた無症候者から、我々の先行研究にない神経伝導検査の偽陽性例を抽出・除外したものを対照群とした。環指比較法・母指比較法でのonset潜時差とpeak潜時差をそれぞれ抽出し (ringdif-o、ringdif-p、thumdbdif-o、thumdbdif-p)、対照群の平均値+2.5SDとしてカットオフ値を設定し、CTS群における感度を求めた。【結果】対照群は66例66手 (49.9±17.9歳、女性36例) が対象となり、ringdif-o、ringdif-pのカットオフ値は0.38 ms、0.49 ms、thumdbdif-o、thumdbdif-pのカットオフ値は0.45 ms、0.47 msとなった。CTS群144例144手 (54.3±14.3歳、女性111例) における感度は、ringdif-o、ringdif-pがそれぞれ86.1%、88.9%、thumdbdif-o、thumdbdif-pが78.5%、79.9%となった。【結論】環指比較法においてはpeak潜時、母指比較法においてはonset潜時の方が感度が高かった。カットオフ値は両法ともpeak潜時の方が低値となった。少なくとも最も感度が高く有用な環指比較法では、peak潜時の方が有用と考えられた。これはonset潜時の決定において若干の曖昧さが残るためと思われる。

O-29-1 Quantitative measurement of anti-plexin D1 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay

○Takayuki Fujii, Ryo Yamasaki, Yukino Miyachi, Kyoko Iinuma, Jun-ichi Kira

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

[Objective] Anti-plexin D1 antibodies are a novel biomarker for neuropathic pain (NeP). We have used tissue-based indirect immunofluorescence (IFA) with mouse dorsal root ganglion to detect anti-plexin D1 antibodies, which is not suitable for a large-scale study and observer dependent. Therefore, we aim to establish enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for anti-plexin D1 antibodies screening. [Methods] Sera from 11 IFA-seropositive NeP patients and 126 IFA-seronegative patients including 77 NeP patients and 49 non-NeP patients were measured for anti-human plexin D1 antibodies by an indirect ELISA using recombinant human plexin D1 protein (rhPlexin D1) which corresponds to extracellular domain (amino acid 47-1271) as antigens. The results expressed as corrected optical density (cOD) calculated by subtracting the OD values of PBS as the control. The area under the curve (AUC), Youden Index, sensitivity, and specificity were determined through receiver operator curve analysis. [Results] IFA-seropositive NeP patients had significantly higher mean cOD than IFA-seronegative patients (mean \pm standard deviation; 0.65 ± 0.55 versus 0.07 ± 0.16 , $p < 0.05$). The diagnostic accuracy was high because the AUC was 0.962. The cutoff cOD value at 0.16 defined by Youden index produced sensitivity and specificity of 100% and 90%. Plasma exchange resulted in a decrease in ELISA cOD value accompanied by the numerical rating scale and current perception threshold of C fiber improvement. [Conclusions] ELISA with rhPlexin D1 could be a suitable screening tool for anti-plexin D1 antibodies.

O-29-3 The role of Eomesodermin-expressing T-helper cells in neurodegenerative diseases

○Tomomi Kanazawa^{1,5}, Wakiro Sato^{1,2}, Ben Raveney¹, Daiki Takewaki¹, Yuma Yokoi³, Yuji Takahashi⁴, Akira Tamaoka⁵, Shinji Oki¹, Takashi Yamamura^{1,2}

¹Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Tokyo, Japan, ²Multiple Sclerosis Center, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Tokyo, Japan, ³Department of Psychiatry, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Tokyo, Japan, ⁴Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Tokyo, Japan, ⁵Department of Neurology, Tsukuba University Graduate School of Medicine, Japan

[Background] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Alzheimer's disease (AD) are representative neurodegenerative diseases. Pathological studies have revealed T cell infiltration into lesions, but the role remains unclear. We previously reported that Eomesodermin (Eomes)-expressing T-helper (Th) cells increased in the peripheral blood (PB) from secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) patients, and that those cells potentially exhibit cytotoxic effect on neuronal cells via granzyme B. Given that pathological features of SPMS include neurodegenerative components, we investigated how Eomes⁺ Th cells involved in ALS and AD. [Methods] PB from ALS patients (n=20), AD patients (n=16), and age/sex-matched controls (n=9) were obtained. The frequency of Eomes⁺ Th cells were evaluated by flow cytometry and their cytotoxic capacity were investigated using cytotoxic markers. Additionally, we analyzed the correlation with clinical information. [Results] The frequency of Eomes⁺ Th cells among total Th cells were significantly increased in AD patients ($14.0 \pm 6.7\%$, $p < 0.05$) and ALS patients with short disease duration ($15.0 \pm 8.8\%$, $p < 0.05$), compared to healthy controls ($8.4 \pm 3.0\%$). Most of Eomes⁺ Th cells from patients were effector memory T cells and expressed high level of cytotoxic markers. In AD patients, there were positive correlation between disease severity and the frequency of Eomes⁺ Th cells. [Conclusion] Similar to SPMS, Eomes⁺ Th cells may play an important role in the pathology of ALS and AD through their cytotoxicity.

O-29-5 A novel secondary progressive MS model by oligodendroglia-specific conditional knockout of Cx47

○Yinan Zhao^{1,2}, Ryo Yamasaki¹, Marion Wijering¹, Hiroo Yamaguchi¹, Jun-ichi Kira¹

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, China

Background: Various disease-modifying drugs show little efficacy for secondary progressive multiple sclerosis (SPMS), which lacks suitable animal models. Connexins (Cx) form gap junctions, which not only appose adjacent cells but also exchange small molecules. Oligodendroglial Cx32 and Cx47 play a vital role in maintaining oligodendroglia and myelin. We previously reported widespread loss of Cx32 and Cx47 in SPMS lesions. Aim: To elucidate the role of Cx47 loss in chronic neuroinflammation and establish a novel SPMS model. Methods: Plp-CreERT; Cx47^{fl/fl} mice were generated and administered tamoxifen to induce oligodendroglia-specific conditional knockout of Cx47 (Cx47 iCKO). Ten days after tamoxifen treatment, Cx47 iCKO mice and their control littermates were immunized by myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide 35-55 (MOG₃₅₋₅₅) to induce experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). Results: Cx47 iCKO mice exhibited exacerbation of EAE symptoms in acute and chronic phases and more severe demyelination and T cell infiltration compared with control mice, although the disease onset and MOG₃₅₋₅₅-specific splenic T cell response were unaltered. Immunohistochemistry and microarray analyses revealed that Cx47 iCKO mice had more pronounced activation of pro-inflammatory microglia and astroglia than control mice in acute and chronic phases. Conclusion: These findings suggest that oligodendroglial Cx47 plays a pivotal role in chronic neuroinflammation via activation of microglia and astroglia. Relapsing progressive EAE in Cx47 iCKO mice may provide a unique model of SPMS.

O-29-2 Astrocyte-microglial inflammatory circuit is regulated by GSTM1 abundant in astrocytes

○Eisuke Dohi^{1,2}, Eric Choi¹, Swati Agarwal¹, Indigo Rose¹, Santiago Gonzalez¹, Takashi Imai¹, Akira Sawa¹, Shin-ichi Kano^{1,2}

¹Johns Hopkins University School of Medicine Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, USA, ²Department of Psychiatry and Behavioral Neurobiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham AL, USA

[Objective] Although astrocyte heterogeneity is one of the biggest topic for understanding of neuroinflammation, astrocytic intrinsic factor which affect their reactivity for inflammation is still unclear. Here we investigated glutathione S-transferase Mu 1 (GSTM1), one of the signature proteins for astrocyte, and found its unexpected roles in neuroinflammation. [Method] *In vitro*, astrocytes collected from p3-5 pup's cortex were infected with lenti-virus to suppress the *Gstm1* expression, and then purified with MACS sorting. For co-culture, BV2 microglia were used. TNF- α or LPS was administered, and cells and culture supernatants were harvested 6h later. *In vivo*, AAV was stereotactically injected in the mPFC of GFAP-Cre mice to suppress the *Gstm1* expression in astrocyte. Three to four weeks later, 5mg/kg LPS was injected intraperitoneally and brains were harvested 48h later. [Results] Knockdown of GSTM1 decreased *Tgfb1* mRNA and upregulated *Il33* mRNA in pure astrocyte culture with or without TNF- α . GSTM1 was required for the activation of NF- κ B and the production of astrocytic inflammatory mediators such as CCL2, Csf1 and Csf2. In co-culture, *Gstm1* silencing in astrocytes also attenuated LPS-induced TNF- α production by BV2 microglia. Finally, microglial activation was attenuated by astrocyte-specific silencing of GSTM1 expression in neuroinflammation. [Conclusion] Our study identified a critical role of astrocytic GSTM1 for basal responsiveness of astrocytic activation and astrocyte-microglial inflammatory circuit in a non-cell autonomous manner during brain inflammation.

O-29-4 Association of HLA-DRB1*0901 with Japanese patients with chronic progressive neuro-Behçet's disease

○Hirotoshi Kikuchi¹, Shunsei Hirohata²

¹Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Japan, ²Department of Rheumatology and Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine

Purpose: It has been well appreciated that HLA-B51 is significantly associated with Behçet's disease (BD). However, there have been no reports on MHC class II antigen in chronic progressive type neuro-BD (CPNB). The current studies were carried out to examine whether there is any association of MHC class II antigen in CPNB. **Methods:** 42 Japanese BD patients meeting the International Criteria for Behçet's Disease were enrolled, including 12 patients with acute type neuro-BD (ANB) and 15 patients with CPNB. Since CPNB has high positivity for HLA-B51, 14 patients of HLA-B51-positive non-NB were included as a control group. The diagnosis of ANB and CPNB was performed according to the diagnostic criteria proposed by the Japanese research committee for BD. The genotype determination of HLA-DR was performed using peripheral blood by polymerase chain reaction (PCR)-sequence based typing. **Results:** The HLA-B51-positive rate was 41.7% in ANB, 86.7% in CPNB. *HLA-DRB1*0901* were found in 16.7%, 66.7%, and 14.3% of ANB, CPNB and non-NB HLA-B51 positive control, respectively. The relative risk (RR) and odds ratio (OR) of ANB and CPNB due to the presence of *HLA-DRB1*0901* was 2.500 ($p=0.0185$) and 10.0 (95% CI: 1.557 to 64.23), respectively. The RR and OR of CPNB and HLA-B51-positive non-NB due to the presence of *HLA-DRB1*0901* was 2.833 ($p=0.0078$) and 12.0 (95% CI: 1.901 to 75.75), respectively. **Conclusion:** These results disclosed that *HLA-DRB1*0901* is significantly associated with CPNB.

O-29-6 Up-regulation of connexin43 in astrocytes and dural fibroblasts in hypertrophic pachymeningitis (HP)

Yiwen Cui^{1,2}, ○Katsuhisa Masaki¹, Ryo Yamasaki¹, Hiroo Yamaguchi¹, Takuya Matsushita¹, Mari Yoshida³, Jun-ichi Kira¹

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Department of Neurology, Panjin Central Hospital, Panjin, China, Japan, ³Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Japan

Objective: We reported that mice with a mutation (Y136F) in the linker for activation of T cells (LAT) is a novel animal model of IgG4-related HP. Our model shows massive inflammatory infiltrates and progressive fibrosis in the dura but no inflammatory infiltrates in the brain parenchyma. In this study, we aimed to clarify whether dural inflammation influences the underlying brain parenchyma. **Methods:** Dura and cerebrum in LATY136F mutant and wild-type (WT) mice at aged 3, 6 and 13 weeks (n=5, respectively) were immunohistochemically evaluated using neuronal markers, NeuN and neurofilament, and glial cell markers, GFAP, aquaporin-4 (AQP4), connexin 43 (Cx43), myelin basic protein (MBP) and Iba-1. **Results:** LATY136F mice with dural inflammation had activated astrocytes at the surface of cerebral cortex at 6 and 13 weeks of age. Immunoreactivities for GFAP, AQP4 and Cx43 were increased in the glia limitans of cerebral surface and parenchyma compared with WT mice. By contrast, microglial activation was subtle, and neither demyelination nor neuronal loss was evident in LATY136F mouse brain. Unexpectedly, we found up-regulation of Cx43 in the proliferating fibroblasts in dural lesions of LATY136F mice. Expression of Cx43 was also up-regulated in fibroblasts of atopsiad dural from a patient with IgG4-related HP. **Conclusion:** Dural inflammation may involve cerebral astrocyte activation in HP. Up-regulation of Cx43 in fibroblast is characteristic in dural lesions of mice and human IgG4-related HP, which could be a potential novel therapeutic target by a Cx43 mimetic peptide.

O-30-1 Oral immunization with soybean storage protein containing Abeta4-10 in Alzheimer's model mice

○Takeshi Kawarabayashi, Takumi Nakamura, Yusuke Seino, Mie Hirohata, Mikio Shoji
Department of Neurology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] We have developed a transgenic soybean that produces transgenic soybean seed storage protein containing Aβ4-10 (Aβ+), which is sufficient sequence of Th2 epitope for safe oral immunization without T-cell responses. We validate the efficacy of Aβ+ oral vaccines using an AD mouse model, TgCRND8. [Methods] One mg of Aβ+ or control protein (Aβ-) was administered to TgCRND8 mice once a week from 9 weeks up to 58 weeks. Memory was evaluated by a spatial reference memory version of the Morris water maze (MWM). Brains were collected at 23 weeks (Aβ+ n=9, Aβ- n=11), 43 weeks (Aβ+ n=7, Aβ- n=6), and 59 weeks (Aβ+ n=6, Aβ- n=72) after the last MWM test. [Results] Aβ+ immunization raised both anti-Aβ antibodies and cellular immune responses. Spatial learning decline was prevented in the Aβ+ immunized group from 21 to 57 weeks. Aβ oligomers decreased in TBS fractions, corresponding to an increase in high molecular weight Aβ oligomers in SDS extracts and Aβ smears in formic acid fraction of the Aβ+ treated group. There was significant inhibition of histological Aβ burden, especially in diffuse plaques, and suppression of microglial inflammation. Processing of amyloid-β protein precursor was not different between Aβ+ and Aβ- groups. No evidence of amyloid-related inflammatory angiopathy was observed. [Conclusions] Aβ+ oral immunization could be a promising, cheap, and long-term safe disease-modifying therapy to prevent the pathological process in AD.

O-30-3 The Mild Behavioural Impairment Checklist for Detection of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia

○Sophie Hu¹, Scott Patten^{1,2,3,4,5}, Gordon Fick^{1,5}, Eric Smith^{2,4}, Zahinoor Ismail^{1,2,3,4,5}
¹Department of Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, AB, Canada, ²Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Calgary, AB, Canada, ³Department of Psychiatry, University of Calgary, Calgary, AB, Canada, ⁴Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary, Calgary, AB, Canada, ⁵O'Brien Institute for Public Health, University of Calgary, Calgary, AB, Canada, ⁶Mathison Centre for Mental Health Research, University of Calgary, Calgary, AB, Canada

Background: Dementia cases are expected to double by 2031. Neuropsychiatric symptoms (NPS) are recognized as early markers. MBI is a syndrome characterized by emergent and sustained NPS as an at-risk state for dementia. MBI domains include apathy, mood and anxiety, impulse dyscontrol, social cognition, and psychosis. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C) is a case ascertainment tool for MBI. **Objective:** To explore the utility of the MBI-C and neuropsychiatric inventory questionnaire (NPI-Q) in relation to cognitive impairment, measured by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). **Methods:** The MBI-C (n=393) and NPI-Q (n=857) were administered to SCD (n=70 vs. n=165), MCI (n=100 vs. n=249) and dementia (n=223 vs. n=443) patients. We analyzed baseline MBI-C and NPI-Q scores using linear regression. **Results:** With greater cognitive impairment, NPS scores increase. Those with worse cognition tend to be older, female and have less education. For every point increase in MBI-C, there is a 0.082 point decrease in MoCA (p<0.0001). For every point increase in NPI-Q, there is a 0.153 point decrease in MoCA (p<0.0001). All domains except Social Cognition are significantly associated with a decrease in MoCA. Psychosis is most significant for both MBI-C (-1.034; p<0.0001) and NPI-Q (-1.563; p<0.0001). There is no modification but age and education are confounders. **Conclusion:** The MBI-C is better able to detect NPS than the NPI-Q given the shallower point change in MoCA. Both cognitive and behavioral scales should be administered to patients.

O-30-5 Cancelled**O-30-2 Effects of vitamin B12 on memory function in elderly patients**

○Atsushi Kimura¹, Ryuta Kinno², Akinori Futamura¹, Shohei Nomoto¹, Satomi Kubota¹, Yukiko Mori¹, Azusa Sugimoto¹, Takeshi Kuroda¹, Satoshi Yano¹, Hidetomo Murakami³, Kenjiro Ono¹
¹Division of Neurology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Showa University, Fujigaoka Hospital, ³Department of Neurology, Jikei University School of Medicine

[Objective] It has been known that the vitamin (Vit) B12 affects memory function. We examined the effects of the Vit B12 on the cognitive function and regional cerebral blood flow (rCBF). [Methods] We examined 46 participants, who were divided into three groups: Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment (MCI) and healthy controls (HC). 3D-SSP was used to quantify the rCBF of hippocampus, thalamus and callosomarginal regions. Multiple regression analysis was conducted to examine the correlations among Vit B12, WMS-R, and rCBF in each group. [Results] Regarding the correlations between VitB12 and memory function, we found that the Vit B12 was significantly correlated with the WMS-R scores of visual paired association I/II in MCI group, and verbal paired associates I in AD group (all, p<0.05). In addition, there were significant correlations between VitB12 and WMS-R scores of visual reproduction I, logical memory I, and visual memory span in HC group (all, p<0.05). Regarding the correlations between VitB12 and rCBF, VitB12 concentration was significantly correlated with the rCBF of left hippocampal in the MCI group (all, p<0.05). Neither AD nor HC groups showed significant correlations between rCBF and Vit B12. Finally, the rCBF of left hippocampus was certainly correlated with visual paired association I/II (all, p<0.05). [Conclusions] These results suggested that VitB12 affects memory function and rCBF, especially in the MCI. Considering the relationship between WMS-R and rCBF, VitB12 may affect progression of dementia.

O-30-4 Effects of sex, educational background, and CKD grading on longitudinal decline in J-ADNI study

○Atsushi Iwata¹, Ryoko Ihara¹, Kazushi Suzuki¹, Takeshi Iwatsubo², J-ADNI³
¹The University of Tokyo Hospital Neurology, Japan, ²The University of Tokyo Neuropathology, ³Japanese Alzheimer's disease Imaging Initiative

INTRODUCTION: The objective of this study was to determine whether sex or education level affects the rate of longitudinal cognitive decline in Japanese patients with Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative (ADNI) defined mild cognitive impairment (MCI). **METHODS:** We accessed the entire J-ADNI dataset of 537 individuals, of whom 234 had MCI and 149 had Alzheimer's disease (AD). We classified participants into three categories for educational history: low education, 0-9 years; moderate, 10-15 years; and high ≥16 years. We examined the main effects and interactions of visit, sex, and educational achievement on scores for the CDR-SOB, ADAS-cog, MMSE, and FAQ in a longitudinal manner. **RESULTS:** Female individuals with MCI had significantly faster decline compared with male individuals during 3 years period. Moreover, highly educated individuals showed a significantly slower decline than the other groups. Sex differences in rates of decline remained after stratification by amyloid or APOE ε4 status, but were absent in AD for 2 years period. Further analysis revealed that subtle differences in chronic kidney disease (CKD) grade affected the rate of decline. We observed that a higher Fazekas paraventricular hyperintensity score was associated with a lower estimated glomerular filtration rate in women only. **DISCUSSION:** In patients with MCI, sex and educational history significantly affected the rate of change in cognitive and clinical assessments. Furthermore, a subtle decline in CKD grade is associated with faster decline regardless of amyloid pathology in women.

O-30-6 Cognition is associated with locomotive impairment: A cross-sectional study in the presenile

○Fumitoshi Niwa¹, Masaki Kondo², Masanori Nakagawa¹, Ryotaro Ishii¹, Takehiro Yamada³, Tatsuyuki Yamaguchi⁴, Toshiaki Mizuno²
¹Kyoto Prefectural Univ. of medicine, North Medical Center, Dept. of Neurology, Japan, ²Prefectural Univ. of medicine, Dept. of Neurology, ³Kyoto Second Red Cross Hospital, Dept. of Neurology, ⁴Kyoto Chubu Medical Center, Dept. of Neurology

[Objective] Recent studies have revealed locomotive syndrome (LS) may affect cognitive impairment in the elderly. The purpose of this study was to determine the association between cognitive impairment and locomotive impairment. [Methods] Neuropsychological tests and physical tests were performed in 436 subjects (age: 59 - 65, male: 169, female: 267) who were invited in our group medical examinations in Tango area (Kyoto, Japan). Lower extremity mobility impairment was quantified using the LS Risk Test, which included the two-step test, stand-up test, and 25 Question Geriatric Locomotive Function Scale. Here, the outcomes of LS grade 0 (normal), 1 (mild), and 2 (advanced) were statistically compared using one-way ANOVA. [Results] Grade 0, 1, 2 included 219, 189, 28 subjects, respectively. In the group comparison, there was no significant difference in age and sex. The averages of their body mass index (22.1, 22.9, 24.7, respectively) increased with the grade of mobility impairment (p < 0.01), while the averages of their Mini-Mental State Examination (MMSE) scores (28.9, 28.3, 27.8, respectively) decreased (p < 0.01) with statistically significance. [Conclusions] Our study suggested that the grade of locomotive impairment was associated not only with body mass index but also MMSE in the presenile people. Improving locomotive impairment could be related to preserving cognition in the elderly.

O-31-1 脊磁図による頸部脊髄障害部位診断

- 川端 茂徳^{1,3}、赤座 実穂²、佐々木 享³、牛尾 修太³、長谷川由貴⁵、渡部 泰士^{3,5}、関原 謙介¹、足立 善昭⁴、星野 優子¹、大川 淳³
¹ 東京医科歯科大学先端技術医療応用学講座、
² 東京医科歯科大学学生体検査科学講座呼吸器・神経系解析学分野、
³ 東京医科歯科大学整形外科、⁴ 金沢工業大学 先端電子技術応用研究所、
⁵ 株式会社リコー

【目的】神経磁界測定は神経の電気活動により発生する磁界を体表から測定することで、神経電気活動を逆算・可視化し、単純X線やMR I画像に重ね合わせ表示できる次世代の電気生理学的検査法である。われわれは、これまでに脊椎部での神経磁界測定(脊磁図)により、健康者の脊髄や神経根の電気活動を可視化できること、また動物実験で脊髄伝導ブロックの診断が可能であることを報告してきた。今回、頸椎疾患患者の末梢神経刺激による脊磁図を測定し、脊髄伝導ブロックの可視化に世界で始めて成功したので報告する。【方法】神経学的所見、画像所見から頸椎症性脊髄症と診断された8例を対象とした。測定は、金沢工業大学、株式会社リコーと共同開発中の132ch生体磁気計測装置を用いた。尺骨神経および正中神経を肘部で経皮的にそれぞれ電気刺激(刺激頻度5Hz、最大上刺激)し、頸部背側体表上から脊髄誘発磁界を測定した(加算平均4,000～8,000回)。測定された磁気信号から脊柱管内外の神経活動電流を計算し、頸椎単純X線画像に重畳した。【結果】全例で頸椎脊磁図の計測に成功した。8例中6例で障害部位の尾側端(単椎間障害含む)で活動電流の上行がブロックした。MRIで広範な髄内輝度変化を認めるC4/5障害の1例では、1椎間尾側で伝導がブロックした。C3-6の多椎間障害の1例では、椎間孔に電流は流入するが脊柱管内を上行する伝導は見られなかった。【結論】末梢神経刺激後の脊磁図により、無侵襲に頸髄の神経伝導障害を可視化することができ、障害部位は神経学的所見・MR Iと矛盾しなかった。脊磁図は空間分解能が高く、従来の電気生理学検査では不可能であった体内深部の神経電気活動を、画像などの形態情報と融合できる革新的な電気生理学的機能診断法である。脊磁図は脊髄のみならず神経根、腕神経叢の測定も可能であり、脊椎・脊髄疾患の診療に大きく貢献することが期待される。

O-31-3 皮膚筋炎・多発筋炎における針筋電図所見の被検筋毎の違い：腸腰筋の有用性

- 北國 圭一¹、畑中 裕己¹、神林 隆道¹、千葉 隆司¹、古川 裕一¹、松倉 清司¹、河野 肇³、清水 潤²、園生 雅弘¹
¹ 帝京大学医学部 神経内科、² 東京大学医学部 神経内科、
³ 帝京大学医学部 内科

【背景】皮膚筋炎・多発筋炎 (dermatomyositis / polymyositis; DM/PM) の電気診断では針筋電図における安静時異常放電: fibrillation potential (fib)、positive sharp wave (psw) の検出が重要である。過去の報告ではDM/PMにおける安静時異常放電の検出頻度は70～90％とされるが各筋毎の異常の検出頻度を報告したものは少ない。上腕二頭筋は筋生検の対象ともなるため第一の被検筋となりうるが、ときに異常を認めないことが経験される。過去の報告では傍脊柱筋での検出頻度が高いとされるが、実際には安静の維持が難しく、安定した波形が得られなかったり、また、加齢や機械的障害でも異常が出現しうるとされ判断が難しい場合がある。筋電図異常は臨床所見が明らかな筋であるほど出やすい。よって当科では臨床的に障害されやすい腸帯筋の一つである腸腰筋を被検筋とし、高い異常検出頻度を経験している。【目的】DM/PM患者における針筋電図での安静時異常放電の検出頻度を被検筋毎に求め、腸腰筋の有用性を明らかにする。【方法】当院で過去9年間に診断されたDM/PM症例の針筋電図所見を後方視的に検討した。【結果】DM患者16例、PM患者33例が抽出された。被検筋は腸腰筋(Ip) 37筋、上腕二頭筋(BB) 42筋、(Del) 17筋が多く、これら3筋で異常所見の頻度を比較した。Fib、pswの検出頻度はIpで各々92%、92%、BBで74 %、62%、Delで65%、59%であり、Ipで有意に高かった (Fisher's Exact Test : fibに関してBB、Del両者に対してともにP < 0.05、pswに関してはBB、Del両者に対してともにP < 0.01)。BB、あるいはDelで異常が検出されなかった例が10例認められたが、7例ではIpでの筋電図が追加施行されることで異常が検出され診断に寄与していた。【結論】DM/PMにおいて針筋電図異常は腸腰筋において高頻度に認められやすい。上腕二頭筋など通常の四肢筋で異常が検出されない場合の被検筋として有用である。

O-31-5 高知県での複雑部分発作 (CPS) の診断と自動車運転免許の問題についての検討

- 古島 朋美、宮本 由賀、森田ゆかり、古田興之介、大崎 康史、古谷 博和
高知大学医学部 脳神経内科学教室

【目的】当院脳神経内科を受診、診断したCPSの経過について検討した。【方法】2013年9月から2018年5月までに部分てんかん (PE) と診断された47症例 (43%) を検討した。【結果】47症例中CPSは33例 (70.2%) で、単純PE (SPE) は14例 (29.8%)。CPS中8例の脳波所見は正常で、18例は軽度異常。SPE中5例の脳波所見は正常、8例は軽度異常であった。薬物治療によりCPS 11例の発作が消失し、18例は発作が改善、4例は不良の経過をとり、SPE 6例は発作が消失、5例は発作が改善、3例は不良の経過をとった。CPS中2例は運転中に発作を起こし、2例は診断後も運転中止の指示に対して抵抗した。【結論】CPSやSPEの治療予後は改善しているが、自動車運転に関して問題のある症例が脳神経内科を受診する頻度が増えており、今後地域の特徴に合わせた適切な対応を行う必要がある。

O-31-2 神経磁場計測による坐骨神経刺激後の腰部神経電気活動の可視化

- 金 碩燦¹、川端 茂徳²、赤座 実穂³、関原 謙介²、星野 優子²、佐々木 享⁴、渡部 泰士⁴、長谷川由貴¹、佐藤 慎司¹、三谷 悠貴¹、山賀 匠⁵、足立 善昭⁶、大川 淳⁴
¹ 株式会社リコー 研究開発本部、
² 東京医科歯科大学大学院 先端技術医療応用学講座、³ 東京医科歯科大学大学院 呼吸器・神経系解析学分野、⁴ 東京医科歯科大学大学院 整形外科学分野、
⁵ 株式会社リコー 事業開発本部、⁶ 金沢工業大学 先端電子技術応用研究所

【目的】神経磁界計測は周囲の骨・軟部組織の影響を受けないため、高精度な電気生理学的検査法として注目されている。我々は超伝導量子干渉素子 (SQUID) を用いた超高感度磁界計測システム (脊磁計) を開発し、これまでに腓骨神経や脛骨神経刺激後に腰部の神経根・馬尾の活動が詳細に可視化できることを報告してきた。しかし神経障害患者では信号強度が小さく、詳細な障害部位診断ができない症例が多かった。今回我々は信号強度の増大を狙い、坐骨神経刺激を用いた腰部神経磁界を測定し、その有用性を検討した。【方法】対象は健康者5名 (平均年齢29.6歳) とした。膝窩部近位にて坐骨神経を経皮的に電気刺激 (duration 0.3 ms, 刺激頻度3～5 Hz) し、腰部の神経誘発磁場を測定 (加算平均4,000回) した。測定中は短趾伸筋、母趾外転筋の筋活動電位をモニタし、常に最大上刺激がおこなわれていることを確認した。得られた磁界信号から、空間フィルタ法を用いて電流分布を推定し、単純X線画像と重ね合わせ腰部神経活動を可視化した。さらに、L5とS1神経根の走行に沿って仮想電極を設定し、電流波形を算出した。比較のため、腓骨頭にて腓骨神経を、足関節部にて脛骨神経を刺激し、同様に腰部神経磁界を測定した。【結果】全例で坐骨神経刺激後に仙椎～第5腰椎の椎間孔から流入し、脊柱管内を上行する神経活動電流の分布が詳細に可視化された。L5-L4椎体間の伝導速度は平均66.1m/secであった。L4椎体レベルの推定電流のピーク強度は、腓骨神経刺激の27倍、脛骨神経刺激の9.7倍であった。【結論】坐骨神経刺激後の腰部神経磁界は、これまでの腓骨神経や脛骨神経刺激に比べ信号強度が十分に大きく、腰部神経根・馬尾の障害部位診断に有利であることが明らかになった。本手法により腰椎神経障害患者への脊磁図の応用に大きく前進したと考える。

O-31-4 グラン・バレー症候群の神経伝導検査：各基準の特徴

- 関口 緑、三澤 園子、中村 圭吾、常山 篤子、鈴木 陽一、水地 智基、網野 寛、別府美奈子、澁谷 和幹、桑原 聡
千葉大病学院 脳神経内科

【目的】グラン・バレー症候群 (GBS) は神経伝導検査 (NCS : nerve conduction study) により脱髄型と軸索型に分類されるが、急性期の分類は困難で、経時的な電気診断が有用とされている。近年、急性期のNCSを用いて分類する基準が提唱されており、各基準の有用性を検討した。【方法】Japanese Eculizumab Trial for GBSに参加し、4週間以上治験参加した患者33例を対象に、治験参加時、4週、13週、26週のNCSを解析した。従来汎用されているHo基準を用いた経時的なNCSでの分類を基準とし、初回NCSで分類するRajabally基準、および2回目NCSまでで分類するUncini基準とを比較した。持続時間の延長はEFNS/PNS基準を用い、異常な時間的分散は近位/遠位CMAP振幅持続時間>130％と定義した。【結果】経時的なHo診断では脱髄型15例 (45%)、軸索型15例 (45%)、分類不能が3例 (9%) であった。Rajabally基準では4例 (12%)、20例 (61%)、9例 (21%) と脱髄型が少なく、Uncini基準では21例 (64%)、10例 (30%)、2例 (6%) と脱髄型が多かった。Rajabally基準では従来より脱髄基準が緩やかなため、脱髄型が少ない一方で分類不能が多い傾向であった。Uncini基準では持続時間の延長および時間的分散の脱髄基準のため、脱髄型が増える傾向であった。【結論】近年提唱されているNCSの分類基準では、急性期に分類できる利点があるが、Rajabally分類では脱髄型が少なく、Uncini基準では軸索型が少なく診断される可能性がある。急性期における病型診断には、上記の特徴を考慮する必要がある。

O-31-6 MultiPointStimulation法による下腿筋の運動単位数推定～前脛骨筋への応用の試み

- 森下 真次
阪奈中央病院 脳神経内科・リハビリテーション科

【目的】運動単位数推定 (Motor Unit Number Estimation : MUNE) は、被検筋の運動単位数を電気生理学的に推定する方法で、主に運動ニューロン病などの疾患評価に応用されてきた。MUNEには大別して針筋電図を用いた自発収縮法、電気刺激を用いた漸増法・加算平均法などがある。自発収縮法では被験者の協力が必要であるが、近位筋などの大きな筋でも測定可能であり、最近ではサルコペニアなどの報告も見られる。一方、電気刺激法は被験者の協力は不要だが、刺激部位の問題等から、主に遠位の小さな筋のみに応用されてきた。今回我々は電気刺激法の1つであるMultiPointStimulation (MPS) 法を下腿の比較的大きな筋である前脛骨筋で測定することを試みた。【方法】対象は正常ボランティア10名 (21～58歳 37.4±16.8)。使用筋電計はネイタス社製「Nicolet EDX」V22を用い、記録電極は下腿2分の1の前脛骨筋の筋腹上、基準電極は内踝外上の方の踵上 (belly-tendon)。刺激は腓骨頭上端から大腿二頭筋長頭内側に沿って10～15cm近位で試験刺激。波形が確認できる部位から1.0～1.5cmずつ波形を確認しながら遠位に刺激点をずらして行った。各刺激部位で刺激を漸増しながら最初のMUPが確認できた時点で加算平均し、単運動単位 (SMUP) とした。これを10回繰り返し、平均SMUPを求めた。その後腓骨頭下部刺激によるCMAPとの比を求めMUNEを求めた。【結果】 SMUP/MUNEはnegative peakで64.4±12.3μV / 86.3±28.0、peak to peakで108.5±29.0μV / 139.0±34.0だった。【考察と結論】SMUP波形は近位刺激ほど多峰性になる傾向があったが、これは総腓骨神経刺激による長腓骨筋電位などの混入の可能性が考えられた。前脛骨筋などの下腿筋は老化・サルコペニアで萎縮しやすい。MPSによる前脛骨筋のMUNEは、認知症など被験者の協力が得られにくい場合の評価として意義があると考えられた。

O-32-1 卵円孔開存を有する潜因性脳梗塞における心原性リスク因子の意義

○立石 洋平¹、上野 祐司²、土井尻達介³、栗城 綾子⁴、清水 高弘⁵、菊野 宗明⁶、島田 佳明⁷、竹川 英宏⁸、古賀 政利⁹、神谷 雄己¹、平田 幸一⁸、豊田 一則⁹、長谷川泰弘⁵、服部 信孝²、卜部 貴夫²、辻野 彰¹

¹長崎大学病院 脳神経内科、²順天堂大学 脳神経内科、³岩手県立中央病院 神経内科、⁴昭和大学江東豊洲病院 脳神経内科、⁵聖マリアンナ医科大学 神経内科、⁶東京医科大学病院 脳神経内科、⁷順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科、⁸獨協医科大学 神経内科、⁹国立循環器病研究センター病院 脳血管内科

【背景】年齢、高血圧、糖尿病、喫煙、皮質梗塞で評価するRoPEスコアは卵円孔開存に関連した奇異性脳塞栓症患者を抽出する。卵円孔開存を有する潜因性脳梗塞患者のRoPEスコアと心原性リスク因子の関係は明らかでない。【方法】国内8施設で多施設共同レジストリーを構築した(CHALLENGE ESUS/CS)。2014年4月から2016年12月において入院時潜因性脳梗塞と診断され経食道心エコーを施行された患者を後方視的に登録し、卵円孔開存が検出された患者を検討した。RoPEスコア ≤ 6 とRoPEスコア >6 の2群に分けて、背景、臨床所見、画像所見、血液検査を比較した。さらにRoPEスコアと心原性リスク因子の関係を検討し、入院後の心房細動検出を予測する因子を調べた。【結果】登録された677症例のうち、卵円孔開存が検出されたのは296例(中央値 69歳、男性 211例)であった。RoPEスコアの因子以外で、RoPEスコア ≤ 6 群に関係があった因子は、入院時NIHSSスコア高値($p=0.041$)、BNP高値($p=0.028$)、左房径拡大($p<0.001$)、E/e'高値($p=0.001$)、左心耳血流速度低下($p=0.009$)、大動脈弓部プラークの存在($p=0.003$)であった。入院中の心房細動出現は、有意差はなかったもののRoPEスコア ≤ 6 群でのみ検出された(6% vs. 0%, $p=0.232$)。RoPEスコア ≤ 6 群で心房細動出現と関連していたのは、左房内もやもエコー(年齢、性別での調整オッズ比 12.76, 95%信頼区間 2.97-54.87, $p<0.001$)と、BNP >73.4 pg/ml(第三分位値)(年齢、性別での調整オッズ比 3.82, 95%信頼区間 1.02-14.35, $p=0.020$)であった。【結論】卵円孔開存を有する潜因性脳梗塞でRoPEスコアが低い場合には心原性リスク因子を有する患者が比較的存在し、心房細動が潜在している可能性についても考慮が必要である。

O-32-3 急性期脳梗塞の退院時転帰に対する脂肪酸分画の臨床的効果について

○泉 哲石、井口 直彦、尾崎 麻希、七浦 仁紀、杉江 和馬
奈良県立医科大学 脳神経内科

【目的】大規模臨床試験 JERIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) のサブ解析では、高純度EPA (eicosapentaenoic acid) 製剤が脳血管イベントの再発を抑制していることが確認された。この結果からEPAは脳血管イベントの再発抑制効果のみならず、急性期脳梗塞においてもその病態に影響を与える可能性も考えられ、国内や海外ではそれを示唆する研究も報告されている。本研究では、EPAを含む脂肪酸分画の急性期脳梗塞の退院時転帰に対する臨床的効果について研究する。【方法】対象は2014年4月から2018年10月までに当院に入院した発症7日以内の急性期脳梗塞連続268例である。入院5日以内に採取した血液で、脂肪酸4分画を測定した。転帰の評価は退院時mRS (modified Rankin Scale) を使用し、mRS 2以下を転帰良好群とした。【結果】mRS 2以下の転帰良好群は101例(年齢、70.1 \pm 12.7歳)、mRS 3以上は167例(同、74.9 \pm 11.6歳)であった。脂肪酸4分画について、転帰良好群でEPA/AA比は有意に高値であった(mRS 2以下 vs mRS 3以上、0.417 \pm 0.287 vs 0.332 \pm 0.182, $p<0.001$)。一方、DHA (Docosahexaenoic acid)/AA比は両者に有意差を認めず(同、0.763 \pm 0.238 vs 0.793 \pm 0.260, $p>0.3$)、DHLA (Dihomo-gamma-linolenic acid)/AA比はわずかに統計学的有意差を認めた(同、0.195 \pm 0.056 vs 0.179 \pm 0.061, $p<0.05$)。転帰良好に関連する因子(年齢、EPA/AA比、D-dimer、白血球、CRP、Alb、UA)を用いて多変量解析を行うと、EPA/AA比は転帰良好に対する有意に独立した因子であった(オッズ比 4.404, $p=0.039$)。【結論】血液中の脂肪酸分画について、EPA/AA比は退院時転帰に関連している可能性がある。

O-32-5 髄膜癌腫症の臨床的検討 (第2報)

○田妻 卓、石川 若芸、林 正裕、峰 奈保子、石橋はるか、杉本 太路、野村 栄一、山脇 健盛
広島市立広島市民病院 脳神経内科

【背景・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。当科で診療を行ったLMC症例の臨床的特徴について検討する。【方法】2013年1月から2017年12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30例を対象とした。LMCの診断は、髄液細胞診陽性または頭部造影MRI画像での髄膜増強効果により行った。髄膜増強効果をPS (pia-subarachnoid) パターン、DA (dura-arachnoid) パターンに分け、髄液所見、転帰について検討を行った。【結果】7例では細胞診で悪性腫瘍が検出されないまたは髄液検査自体が困難であったが、頭部造影MRIでPSパターン、DAパターン、脊髄造影造影効果のいずれかを認めたためにLMCと診断した。PSパターンは12例、DAパターンは6例であった。初圧はPSパターン群では20.4cmH₂O (9-28)、DAパターン群では22.3cmH₂O (12-32)、細胞数は前者が平均17.6 / μ L (0-30)、後者が16.5 / μ L (12-26) と差を認めなかった。髄液蛋白は前者が310.7 mg/dL (36-2500)、後者が122.6 mg/dL (39-324) とPSパターンで高い傾向にあった。転帰は、死亡までの日数はPSパターン群が平均160.4日 (26-572日)、DAパターン群では平均106.8日 (11-223日) とやや短い傾向にあった。【結論】LMCは感度、特異度の高い検査が明確でなく診断に難渋することが多い。髄液細胞診が最も有用とされるが、1回の検査で陽性となる確率は50-60%、2回では80%とされる。頭部MRIでの髄膜増強効果がLMCの診断に有用である可能性があり、その造影パターンによって予後がある程度予測できる可能性がある。近年分子標的薬を含む癌薬療法によるLMCに対する有効性の報告が増えている。LMCを早期に診断することで生命予後を伸ばすことが期待される。

O-32-2 頭部MRI画像を用いた慢性骨髓増殖性腫瘍と脳血管障害に関する検討

○長井弘一郎¹、下山 隆¹、須田 智¹、西山 康裕¹、木村 和美¹、山口 博樹²、猪口 孝一²

¹日本医科大学付属病院 脳神経内科、²日本医科大学付属病院 血液内科

【目的】慢性骨髓増殖性腫瘍 (Myeloproliferative neoplasms; MPN) は脳血管障害を始めたとした血栓症の合併頻度が高くJAK2V617F遺伝子との関連が注目されている。しかしながら、MPNにおける脳血管障害の発症頻度や頭部MRI画像所見の特徴はよく分かっていない。我々はMPNである真性多血症 (polycythemia vera; PV) や本態性血小板血症 (essential thrombocythemia; ET) の臨床的特徴や脳梗塞果の有無や画像的特徴についての検討を行った。【方法】2017年9月から2018年11月までにMPNと診断された患者を対象とし、前向きに調査した。全例で頭部MRIを撮影し画像的評価を行った。MPNの血栓症リスク分類 (ET: IPSET thrombosis試験, PV: Tefferiらの血栓症分類) を使用し、低リスク群、中リスク群、高リスク群に分けた。それぞれのリスク群での脳梗塞果の有無や白質病変の程度を評価した。白質病変はFazekas Scaleを使用し、Grade2以上を異常と定義した。【結果】頭部MRIを撮影した84例を登録した (ET: 55例, PV: 29例, 平均 68歳、男性 34例)。脳梗塞果は19例 (ET: 12例, PV: 5例, 23%) で認め、その内7例 (37%) が無症候性の脳梗塞であった。15例 (79%) はJAK2V617F変異陽性であった。MPNの血栓症リスク分類に当てはめると、ETでは低リスク群の0%、中リスク群の14%、高リスク群の31% (低リスク群+中リスク群 vs. 高リスク群; $p=0.046$) で脳梗塞果を認めた。白質病変は低リスク群の0%、中リスク群の21%、高リスク群の44% ($p=0.015$) で認めた。PVでは低リスク群、中リスク群では脳梗塞果や白質病変は認めず、高リスク群の29%で脳梗塞果を認め ($p=0.166$)、54%で白質病変を認めた ($p=0.027$)。【結論】MPNの23%で脳梗塞果を認めた。3人に1人は無症候性の脳梗塞であった。血栓症リスク分類では、MPNの高リスク群において脳梗塞果や白質病変を有意に合併している事が示された。頭部MRI画像はMPNの血栓症の評価に対して有用である。

O-32-4 脳表ヘモジゲリン沈着症に対する止血剤の効果一点滴投与と経口投与ー

○角 奈保子¹、山脇 健盛¹、田妻 卓¹、石川 若芸¹、林 正裕¹、石橋はるか¹、杉本 太路¹、野村 栄一¹、黒川 勝己²

¹広島市民病院、²脳神経センター大田記念病院

【目的】脳表ヘモジゲリン沈着症 (SS:superficial siderosis) は進行性の疾患であり、出血源の除去以外にこれまで確立された治療法はない。止血剤やキレート剤の有効性を示唆する報告もあるが、ほとんどが症例報告であり、投与方法や投与期間についても一定の見解はない。SSに対する止血剤の効果点滴投与、経口投与について検討する。【方法】2010年1月～2017年12月に止血剤の点滴投与または経口投与を行った脳表ヘモジゲリン沈着症患者7例について、それぞれの投与方法の前後での臨床症状、MRI所見、髄液所見について検討する。点滴投与を行ったのは4例で、経口投与を行ったのは5例である(一部重複)。【結果】点滴投与を行った4例では、3例で髄液所見(赤血球数)の改善、1例で増悪が見られた。点滴投与期間は約2週間であり、治療前後で臨床症状の改善は得られなかった。止血剤長期内服を行った5例では、1例で臨床症状(聴力)の改善がみられたが、髄液所見は改善した例、不変の例がみられた。髄液中の鉄・フェリチン、MRI所見は、点滴投与、経口投与いずれでも止血剤投与前後で変化はなかった。【結論】今回の検討では、止血剤点滴投与は短期間であったため、臨床症状の改善にはつながらなかった。しかし、止血剤長期内服により髄腔内への出血量を減らすことで、今後の神経症状の増悪を防げる可能性がある。また止血剤内服の有効性については、止血剤点滴投与に対する反応性が指標になる可能性がある。

O-32-6 心房細動アブレーション治療における画像所見と認知機能の変化

○加藤奈津子^{1,3}、村賀香名子²、平田 佳寛¹、新堂 見大¹、松浦 慶太¹、伊井裕一郎¹、志賀真理子²、田部井賢一³、佐藤 正之^{2,3}、富本 秀和^{1,2}、藤田 聡²、香川 芳彦²、藤井英太郎²、伊藤 正明⁴、海野 真紀⁵、前田 正幸^{5,6}

¹三重大学大学院神経病態内科学、²三重県基幹型認知症疾患医療センター、³三重大学認知症医療学講座、⁴三重大学大学院循環器・腎臓内科学、⁵三重大学放射線診断科、⁶三重大学先進画像診断学講座、⁷日本医科大学神経・脳血管内科

【目的】心房細動は認知症の危険因子の一つである。また認知機能障害は、皮質微小梗塞 (cortical microinfarction, CMI)、脳微小出血 (microbleeds, MBs)、脳低灌流との関連が示唆されている。今回、心房細動に対しアブレーション治療を行い、治療直後と慢性期に認知機能検査と脳MRIを施行し、経時的変化を評価した。【方法】当院循環器内科で平成29年8月～2018年3月にアブレーションを行った持続性心房細動患者21名、発作性心房細動患者19名(男性25名、女性15名、年齢 32-82歳、平均65.5 \pm 9.9歳)に対し、術直後(1-3日)と慢性期(6か月後)に脳MRIとMMSEを施行した。脳MRIは、DWI、3D-FLAIR、3-dimensional double inversion recovery (3D-DIR)、T1強調画像、Susceptibility-weighted imaging (SWI) を撮像した。【結果】アブレーション後、40例中35例で心房細動再発を認めなかった。術直後、慢性期とも全例で神経学的異常は認めなかった。術直後の脳MRI DIRではCMIを34例に認め、SWIではMBsを22例に認めた。DIRでCMIを抽出した34例では、慢性期13例で病変が遺残していたが、21例では消失していた。MBsは慢性期SWIにおいて10例で変化なく、1例が消失、20例で増加を認めた。この増加例のうち14例では、MBsは術直後のCMIの部位と一致していた。MMSE (36例で施行) は術直後 27.8 \pm 2.4点、慢性期 28.7 \pm 1.7点 ($p=0.012$) と改善し、特に術直後の低得点群で改善傾向が明らかであった。【結論】アブレーション後に生じた無症候性のCMIは約7割の患者で消失するが、一部でMBsに移行する。また、洞調律に復することでMMSEの改善を認める。心房細動患者では脳血流低下が報告されており、アブレーション治療による慢性低灌流の改善がその理由と考えられる。更に症例数を増やして検討中である。

O-33-1 Efficacy and safety of satralizumab (SA237) as add-on therapy for NMOSD: Results from Phase 3 study

○Takashi Yamamura¹, Ingo Kleiter², Kazuo Fujihara³, Jacqueline Palace⁴, Greenberg Benjamin⁵, Beata Zakrzewska-pniewska⁶, Francesco Patti⁷, Tsai Ching-piao⁸, Albert Saiz⁹, Yusuke Terada¹⁰, Yuichi Kawata¹⁰, Padraig Wright¹¹, Jerome De Seze¹²

¹Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan, ²Department of Neurology, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany, ³Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University School of Medicine and Multiple Sclerosis & Neuromyelitis Optica Center, Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience, ⁴Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom, ⁵Department of Neurology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA, ⁶Department of Neurology, Warsaw Medical University, Warsaw, Poland, ⁷Department G.F. Ingrassia-section of Neurosciences, University of Catania, Catania, Italy, ⁸Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital and National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan, ⁹Service of Neurology, Hospital Clinic and Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Spain, ¹⁰Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, ¹¹Chugai Pharma Europe, ¹²Department of Neurology, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg Cedex, France

[Objective] The majority of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) patients have AQP4-antibody (Ab). IL-6 may play an important role in the pathophysiology of NMOSD. The objective is to evaluate the efficacy and safety of satralizumab (SA237), a recycling anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, of the SakuraSky study: a Phase III double-blind, placebo-controlled, add-on study in patients with NMOSD (NCT02028884). **[Methods]** 83 patients meeting established diagnostic criteria for NMOSD with or without AQP4-Ab were randomized to receive satralizumab 120 mg subcutaneously or placebo every 2 weeks at week 0, 2 and 4 and every 4 weeks thereafter, in addition to stable baseline immunosuppressant treatment. The primary endpoint was time to first protocol-defined relapse (PDR). Pre-specified subgroup analyses included assessing the response to treatment by AQP4-Ab serostatus and baseline treatment. **[Results]** Satralizumab in addition to baseline treatment significantly reduced the risk of PDR by 62% vs placebo; hazard ratio (HR), 0.38; 95% confidence interval (CI), 0.16, 0.88; p=0.0184. The pre-defined subgroup analysis demonstrated a 79% PDR risk reduction with satralizumab vs placebo in AQP4-Ab positive patients (HR, 0.21; 95% CI, 0.06-0.75) and 34% in AQP4-Ab negative patients (HR, 0.66; 95% CI, 0.20-2.24). Satralizumab had a favorable safety profile, with no deaths or anaphylactic reactions. **[Conclusion]** Treatment with satralizumab as add-on to baseline immunosuppressant therapy significantly reduced the risk of PDR in NMOSD patients, with a favorable safety profile.

O-33-3 Baseline Characteristics of Japanese Participants in PASSPORT: Phase 2 Study of BIIB092 in PSP

○Yasuo Toda¹, Ikuko Aiba², Tatsuhiro Yuasa³, John O'gorman⁴, Lili Yang⁴, Tina Olsson⁴, Samantha Budd Haerberlein⁴, Tien Dam⁴
¹Biogen Japan, Tokyo, Japan, ²Department of Neurology, National Hospital Organization, Higashinagoya National Hospital, Nagoya, Japan, ³Kamagaya General Hospital, Kamagaya, Japan, ⁴Biogen Cambridge MA USA

Objective: Progressive supranuclear palsy (PSP) is a 4-repeat neurodegenerative tauopathy. Extracellular tau is hypothesized to drive spread of tau pathology from neuron to neuron. BIIB092 is a humanized IgG4P monoclonal antibody against N-terminal tau. We describe baseline characteristics of Japanese participants in the ongoing PASSPORT (NCT03068468) phase 2 study of BIIB092. **Methods:** PASSPORT is a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Participants with possible/probable PSP (Höglinger *Mov Disord* 2017) receive 52 weeks of BIIB092 or placebo intravenously every 4 weeks. Efficacy endpoints are change from baseline to Week 52 on the PSP Rating Scale (PSPRS; primary), Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part II (MDS-UPDRS Part II), Clinical Global Impression of Severity (CGI-S), Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Disease Severity (RBANS) scale and PSP Quality of Life (PSP-QoL) scale. **Results:** Currently, 39 Japanese participants are enrolled. Most are male (54%). Mean (SD) age is 71.7 (6.1) y. Mean (SD) symptom duration and time since diagnosis are 3.3 (1.3) and 1.4 (1.1) y. Baseline mean (SD) PSPRS, MDS-UPDRS Part II, CGI-S, and RBANS scores are 33.2 (9.5), 16.9 (9.3), 3.5 (0.7) and 68.3 (15.1), respectively. Baseline mean (SD) PSP-QoL physical, mental and visual analog scale scores are 26.3 (16.7), 16.3 (13.8) and 56.8 (18.2), respectively. **Conclusion:** Japanese participants are generally similar to the overall PASSPORT population who have evidence of moderate disease burden. Study Sponsor: Biogen.

O-33-5 Efficacy & Safety of satralizumab in subgroup of Asian-region patients with NMOSD in SakuraSky study

○Manabu Araki¹, Kazuo Fujihara², Ching-piao Tsai³, Masayuki Haramura⁴, Yusuke Terada⁴, Yuichi Kawata⁴, Takashi Yamamura⁴

¹Department of neurology, Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University School of Medicine and Multiple Sclerosis & Neuromyelitis Optica Center, Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience, ³Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital and National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan, ⁴Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, ⁵Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

[Objective] To evaluate the efficacy and safety of satralizumab (SA237), a recycling anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in Asian-region (Asian-R) patients of the SakuraSky study, a Phase III double-blind, placebo-controlled, add-on study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) (NCT02028884). **[Methods]** Patients were randomized to satralizumab (120 mg s.c.) or placebo administered at weeks 0, 2, 4, and every 4 weeks thereafter. The primary endpoint was time to first protocol-defined relapse (PDR) adjudicated by a clinical endpoint committee. Asian-R subgroup analyses were conducted as pre-specified subgroup analyses. Between-group hazard ratios were based on Cox proportional hazards models. **[Results]** Satralizumab significantly reduced the risk of experiencing a PDR in NMOSD patients by 62% vs placebo; hazard ratio (HR), 0.38; 95% confidence interval (CI), 0.16, 0.88; p=0.0184, in addition to baseline treatment (immunosuppressants and/or corticosteroids, both at a stable dose) in the overall population (83 patients) of the SakuraSky study. 41.0% of patients were Asian-R (34 patients in Japan and Taiwan). Satralizumab showed an 85% risk reduction of PDR compared to placebo in the Asian-R subgroup (HR, 0.15; 95% CI, 0.018-1.231). The safety profile of Asian-R in double-blind period was comparable with the overall population. **[Conclusions]** The subgroup analyses of SakuraSky study suggested satralizumab in addition to baseline treatment reduced risk of PDR and had a favorable safety profile in Asian-R.

O-33-2 Taurine for prevention of stroke-like episodes in MELAS: an open-label, 4-year phase III trial

○Yoshihide Sunada¹, Yutaka Ohsawa¹, Mitsue Rikimaru¹, Yuta Fukai¹, Masahiro Fujino², Shin-ichiro Nishimatsu³, Shigeo Ohta⁴

¹Department of Neurology, Kawasaki Medical School, Japan, ²Department of Health and Sports Science, Kawasaki University of Medical Welfare, Japan, ³Department of Natural Science, Kawasaki Medical School, Japan, ⁴Department of Neurology, Juntendo University, Japan

Background Francis Crick postulated certain 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 proposed 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 an open-label, phase III investigator trial to approve the efficiencies of oral taurine supplementation on preventing stroke-like episodes in patients with MELAS for 4 years by enrolled 10 patients suffering from repeated stroke-like episodes in the trial. **Results** Nine patients completed the trial significantly decreased their annual relapse rates 0.63±0.73 form 2.17±0.76 between pretrial and trial periods (P<0.05). During the entire trial, taurine modification ratio (%) in the mt tRNA^{Leu(UUR)} in peripheral white blood cells was significantly increased from 42.07±1.18 from 31.71±3.81. **Conclusions** Taurine prevents stroke-like episodes in MELAS for a long time by reversing impaired the taurine modification in mt tRNA^{Leu(UUR)}.

O-33-4 Molecular epidemiology of spinocerebellar degeneration: J-CAT study

○Yuka Hama¹, Hidetoshi Date¹, Yuji Takahashi¹, Hidehiro Mizusawa¹, Japan Consortium of Ataxias²
¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry Hospital, Japan, ²J-CAT (Japan Consortium of Ataxias)

Objective Molecular epidemiology of spinocerebellar degeneration (SCD) has been reported in 2008 based on nation-wide surveillance in Japan. It is necessary to clarify the updated data because numerous causative genes have been identified since then. The aim of this study is to delineate the current molecular epidemiology of SCD based on J-CAT. **Methods** Subjects registered in J-CAT study were enrolled with informed consent. PCR-based fragment analysis was performed for SCA1, SCA2, MJD/SCA3, SCA6, SCA8, SCA31, DRPLA, and HD loci. We particularly focused on regional frequency of SCA subtypes. **Results** A total of 738 subjects were enrolled. The numbers of regional registrants were 23, 42, 280, 141, 137, 16, 16, and 83 in Hokkaido, Tohoku, Kanto, Chubu, Kinki, Chugoku, Shikoku, and Kyushu district, respectively. Mutational analysis has been performed in 444 (60%) subjects, in whom 269 (61%) subjects had family history (FH). The rate of positive genetic testing was 41% in total, 58% in subjects with positive FH, and 15% negative. The number of SCA subtypes based on positive (negative) FH was 49 (1) for MJD/SCA3, 42 (8) for SCA31, 40 (13) for SCA6, 11 (2) for DRPLA, 5 (0) for SCA1, 4 (1) for SCA2, 2 (0) for HD, 1 (1) for SCA8 and 0 (1) for SCAR8. Patients with SCA6 were registered from all over Japan, whereas no patients with MJD/SCA3 and SCA31 from Hokkaido, Chugoku and Shikoku district. **Conclusions** Although the registration number of patients was still different regionally, J-CAT provides the current molecular epidemiology of SCD.

O-33-6 Longitudinal study of PSP rating scale and clinical diagnosis in PSP cases

○Hiroshi Takigawa¹, Takeshi Ikeuchi², Ikuko Aiba³, Mitsuya Morita⁴, Osamu Onodera⁵, Takayoshi Shimohata⁶, Takahiko Tokuda⁷, Shigeo Murayama⁸, Kazuko Hasegawa⁹, Hisanori Kowa¹⁰, Aya M. Tokumaru¹¹, Ritsuko Hanajima¹⁰, Kenji Nakashima¹⁰, JALPAC study group^{2,10}

¹Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan, ²Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, ³Department of Neurology, National Hospital Organization, Higashinagoya National Hospital, ⁴Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University, ⁵Department of Neurology, Clinical Neuroscience Branch, Brain Research Institute, Niigata University, ⁶Department of Neurology and Geriatrics, Gifu University Graduate School of Medicine, ⁷Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine, ⁸Department of Neurology and Neuropathology (the Brain Bank for Aging Research), Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, ⁹Department of Neurology, National Hospital Organization, Sagami Hospital, ¹⁰Department of Neurology, National Hospital Organization, Matsue Medical Center, ¹¹Department of Diagnostic Radiology Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology

[Objectives] To elucidate clinical courses of progressive supranuclear palsy (PSP), we analyzed changes of clinical features of PSP patients registered in the multicenter registration consortium, the Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP/CBD (JALPAC). **[Methods]** Fifty-five patients were performed followed-up second registration and finally diagnoses as PSP in JALPAC [33 Richardson's syndrome (RS), 9 pure akinetic gait freezing type (PSP-PAGF), 9 PSP-parkinsonism (PSP-P) and 4 PSP-cerebellar ataxia (PSP-C)]. We compared PSP Rating Scale Japan (PSPRS-J) and clinical diagnosis between the first and the second registration. **[Results]** At the first registration, mean increase rates of PSPRS-J per year from the symptom onset was 13.6 in RS, 5.6 in PSP-PAGF, 5.0 in PSP-P and 9.1 in PSP-C. Between the first and second registration, those were 10.0 in RS, 2.1 in PSP-PAGF, 11.6 in PSP-P and 7.0 in PSP-C. Ten patients were changed their clinical diagnosis [5RS to other subtypes (2 PSP-P, 1PNFA, 1 PSPS, 1CBS), 1 PSP-P to RS, 1 PAGF to PNFA and 3 CBS to other subtypes (2 RS, 1PAGF)]. **[Conclusions]** Increase rate of PSPRS-J were different in clinical subtypes of PSP. Clinical diagnosis of PSP-CBS subtypes was changed frequently in patients who did not have all of typical symptoms.

O-34-1 Long term outcome of STN-DBS using Directional mode settings

○Katsuo Kimura¹, Hitaru Kishida¹, Yu Kitazawa¹, Takashi Kawasaki², Yuichi Higashiyama³, Mitsuo Okamoto³, Hideto Joki³, Hiroshi Doi³, Hideyuki Takeuchi³, Naohisa Ueda¹, Fumiaki Tanaka³
¹Department of Neurology, Yokohama City University Medical Center, Japan, ²Department of Neurosurgery, Yokohama City University Medical Center, ³Department of Neurology and Stroke Medicine, Graduate School of Medicine, Yokohama City University

Objective: Subthalamic Deep Brain Stimulation (STN-DBS) is a symptomatic established treatment for advanced Parkinson Disease (PD). Appropriate programming is essential for maximizing the effect of the therapy. Inappropriate setting results stimulation evoked complications such as capsular response or psychiatric problems. Directional lead is developed for fine stimulation controls. We evaluated long term outcome of STN-DBS using directional mode settings (DL). **Methods:** We include forty-eight PD patients receiving STN-DBS in this study. We evaluated and compared long term outcome of motor symptoms and DBS program at twenty-six weeks after implantation between DL group and conventional setting (CV) group. Results: twenty-eight patients received DBS with directional lead, and eighteen of them received DL. There were no significant difference in UPDRS-III reduction rate (58.1% in DL and 58.9% in CV). The current value was 4.10 ± 0.55 mA in DL and 6.58 ± 2.70 mA in CV ($p < 0.05$). Conclusions: although we could not detect the difference for motor improvement between the devices, the lower current was needed for DL compared to CV. That meant directional mode DBS needed lower current for motor control. DL stimulation is hard to evoke complications, because lower stimulation is difficult to evoke complications. As the disease progresses, it is sometimes necessary to strengthen the current values, so the DL settings leaves room for future adjustment.

O-34-3 Rotigotine protects dopaminergic neurons via astrocytic serotonin 1A receptors

○Ikuko Miyazaki¹, Nami Isooka¹, Ryo Kikuoka^{1,2}, Kouichi Wada¹, Erika Nakayama¹, Kotaro Shin¹, Daichi Yamamoto¹, Yoshihisa Kitamura², Masato Asanuma¹
¹Dept. of Medical Neurobiology, Okayama Univ. Grad. Sch. of Med., Dent. and Pharmaceut. Sci., Japan, ²Dept. of Clinical Pharmacy, Okayama Univ. Grad. Sch. of Med., Dent. and Pharmaceut. Sci.

Objective: Rotigotine, a dopamine receptor agonist, possesses a serotonin 1A (5-HT_{1A}) agonistic property. We previously reported neuroprotective effects of rotigotine in parkinsonian mice. In this study, we examined involvement of astrocytic 5-HT_{1A} receptors in dopaminergic neuroprotection by rotigotine. **Methods:** Primary cultured neurons and astrocytes were prepared from the mesencephalon and striata of Sprague-Dawley rat embryos (n=12) at 15 days of gestation. Cultured astrocytes were treated with rotigotine (1 μM) and/or a 5-HT_{1A} antagonist WAY100635 (10 nM) for 6 h or 24 h. Mesencephalic neurons were treated with conditioned media from rotigotine- and/or WAY100635-treated astrocytes followed by 6-hydroxydopamine (6-OHDA). The 6-OHDA-injected parkinsonian mice (n=8) were treated with rotigotine (0.5 mg/kg, s.c.) and/or WAY100635 (0.5 mg/kg, i.p.) for 7 days. **Results:** Rotigotine induced nuclear Nrf2 and metallothionein (MT) expression in astrocytes, and these effects were completely blocked by WAY100635 treatment. Mesencephalic dopamine neurons were protected against 6-OHDA toxicity by preincubation with conditioned media from rotigotine-treated astrocytes. The protective effect was annulled by WAY100635 or MT-specific antibody. In parkinsonian mice, rotigotine prevented dopaminergic neurodegeneration in the substantia nigra, and WAY100635 administration completely canceled neuroprotective effects of the drug. **Conclusions:** These results suggest that rotigotine exerts neuroprotective effects against dopaminergic neurodegeneration via astrocytic 5-HT_{1A} receptors.

O-34-5 Pharmacological effect of adenosine A_{2A} receptor antagonist for levodopa-induced dyskinesia

○Naomi Kanzato, Kou Nakachi, Yoshitaka Yamada
 Okinawa Prefectural Southern Medical Center & Children's Medical Center, Japan

(objective) To evaluate the levodopa induced dyskinesia (LID) in the clinical view point of autophagy and cellular energy homeostasis, and the pharmacological effect of adenosine A_{2A} receptor antagonist (Istradefylline; Ist) adjunct to L-dopa (Ist-Ld). (background) The striatal cellular energy homeostasis are maintained by protein kinases such as adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) signaling pathways. Ist have the non-canonical potentials of regulating AMPK signalings. (methods) The cohort recruited 62 patients with early to advanced stages of parkinson's disease as part of open-label trials for five years from 2013 to 2018. Effects of the Ist-Ld were prospectively measured with clinical global impression-global improvement scale, unified parkinson's disease rating scale, unified dyskinesia rating scale. The biomarkers of autophagy were measured as followed; body weight changes Δ, blood levels of Insulin/IGF-1 and transferrin. The levels of p-α-synuclein of plasma (MACQU) were measured in severe dyskinesia patients. Wilcoxon signed-rank test and binomial logistic regression analysis were used with SPSS statistics version 12.0. (results) The frequency of dyskinesia; baseline, 26.1%; 36 months, 39.6%, 60 months 33.3%. The significant odds ratio of the genesis of dyskinesia; body weight changes Δ, UPDRS-part 3 score, and blood biomarkers of autophagy ($p < 0.05$). (Conclusions) Ist-Ld did not promote the genesis of dyskinesia, which may be both the possibility of the L-dopa sparing effect and the suppression of aberrant downscaling of autophagy and energy metabolism.

O-34-2 Possible relationship between anxiety and sleep disturbances in patients with Parkinson's disease

○Kei Funakoshi^{1,2}, Keisuke Suzuki¹, Takeo Matsubara¹, Hiroki Onuma¹, Koichi Hirata¹, Yasuhiro Tokawa³
¹Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Japan, ²Department of Neurology, Kamitsuga General Hospital, Japan, ³Department of Surgery, Kamitsuga General Hospital, Japan

Background: Anxiety as well as depression is important as an inhibitory factor on ADL in patients with Parkinson's disease (PD), often accompanied with motor fluctuation. **Methods:** We analyzed the frequency of high anxiety state and its relationship with several clinical backgrounds in 26 PD patients (male 15/female 11; age, 71.8 ± 8.0 years; Hoehn and Yahr stage, 2.6 ± 0.8). At least either state-trait anxiety inventory (STAI)-JYZ Y-1 (state anxiety) or Y-2 (trait anxiety) ≥ 55 was defined as high anxiety. Motor function and complication was assessed by Movement Disorder Society revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III and IV. Non-motor symptoms were evaluated by Non-Motor Symptom Scale. QOL, sleep problems, REM sleep behavior disorder, daytime sleepiness, depression, and apathy was assessed by PDQ-8, PD sleep scale-2 (PDSS-2), REM sleep behavior disorder screening questionnaire-J, Epworth sleepiness scale, Beck depression inventory-II (BDI-II), and Japanese version of Starkstein's Apathy Scale, respectively. Autonomic symptoms were evaluated by Scales for Outcomes in PD-Autonomic Japanese version. **Results:** Four patients (15.4%) were with high anxiety, all having sleep disturbances (PDSS-2 ≥ 15) and their PDSS-2 score was significantly higher (27.3 ± 13.7 ; $p = 0.047$) than other 22 patients with normal or low anxiety. Among all patients, STAI-JYZ Y-1 or Y-2 was negatively correlated with disease duration, and Y-1 was negatively correlated with levodopa equivalent dose. **Conclusion:** We suggest that high anxiety could relate to sleep disturbances in PD patients.

O-34-4 The effect of subthalamic stimulation on Visuo-Motor Sequence Learning in Parkinson's disease

○Yasushi Shimo^{1,2}, Shihoko Misawa¹, Asuka Nakajima¹, Eriko Kitahara¹, Genko Oyama¹, Madoka Nakajima³, Hisato Ishii³, Hajime Arai³, Nobutaka Hattori¹
¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Department of Research and Therapeutics for Movement Disorders, Juntendo University, Juntendo University, Japan, ³Department of Neurosurgery, Juntendo University, ⁴Department of Rehabilitation, Juntendo University

[Objective] Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STNDBS) is now a widely accepted surgical therapy for Parkinson's disease (PD). Beside the benefits to the motor symptom, previous study showed some discrepancy between the subjective outcome and the patient's satisfaction. Several studies report deterioration of cognitive functions after STNDBS, which may lead to the disturbance in the patient's quality of daily life. Visuo-motor sequence learning (VMSL) is an important cognitive function, because the skill, once acquired, allows for the recognition in varied sequential movements. It was reported that basal ganglia nuclei especially for striatum play an essential role in the visuo-motor sequence acquisition, however, it is still unclear the role of other nuclei of basal ganglia such as subthalamic nucleus. In this report, by using a button press task, we compare performance of VMSL before and 8 to 12 weeks after the surgery to discuss the role of STN in VMSL. [Methods] 15 consecutive PD patients who were going to receive bilateral STNDBS at our hospital were prospectively included. We used button press task which needs trial and error performance to accomplish the task and compared the performance before and after the surgery. [Result] Although performance time to complete the task did not show any statistical difference, the number of errors increased after receiving STNDBS (Wilcoxon signed rank test, $p < 0.05$). [Conclusion] The results indicate that STN play an important role in VMSL and may partially explain the reason for cognitive deterioration after STNDBS

O-34-6 Effect of istradefylline on mood disorders in Parkinson's disease

○Hiroshi Nagayama¹, Osamu Kano², Hidetomo Murakami³, Masashi Hamada⁴, Renpei Sengoku⁵, Yasushi Shimo⁶
¹Department of neurology, Nippon Medical School, Japan, ²Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Toho University Faculty of Medicine, ³Department of Neurology, School of Medicine, Showa University, ⁴Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, ⁵Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institution of Gerontology, ⁶Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

[Objective] Depression is the most common psychiatric complication in patients with Parkinson's disease (PD). Istradefylline, a new anti-parkinsonian agent with completely different mechanism, improves depression-like symptoms in an experimental disease model; however, there is no report of its effects in PD patients. In this study, the effectiveness of istradefylline for treatment of mood disorders in patients with PD was examined in an open-label trial. [Methods] Thirty PD patients were enrolled. All patients had scores of higher than cut-off level in at least one of the following batteries: Snaith-Hamilton Pleasure Scale Japanese version (SHAPS-J), Apathy scale, or Beck Depression Inventory-2nd edition (BDI). Following study enrollment, all patients received 20 mg of istradefylline, and the dose was increased to 40 mg after 4 weeks. Results from these 3 batteries and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score were assessed every 2-4 weeks until 12 weeks and the changes in these scores were analyzed. [Results] Following administration of istradefylline, the scores of SHAPS-J, Apathy scale, and BDI were significantly improved over time. Significant improvement was also found in the UPDRS score; however, no significant correlation was observed between the score change in these 3 batteries and UPDRS motor function. [Conclusions] This is the first study to show the effectiveness of istradefylline for treatment of mood disorders in PD independent of improvement of parkinsonian motor symptoms.

O-35-1 免疫介在性ミオパチー、筋強直性dystrophy1 型に対するPCSK9 阻害剤治療、その 1 年の効果

○荒畑 創、渡邊 暁博、河野 祐治、山本 明史、笹ヶ迫直一
国立病院機構大牟田病院 脳神経内科

【はじめに】筋強直性ジストロフィ1型 (MyD1) においてVujnicらは、高LDL血症、高TG血症、低HDL血症が多いことを指摘、代謝障害において特異的な疾患発症機序が働いていると考えられている。免疫介在性壊死性ミオパチー (IMNM) は治療抵抗性であり長期にステロイド使用の状態が継続することがある。これらの患者における治療を考える上で、横紋筋融解症の存在は、スタチン治療を選択する上で重要である。【症例・経過】本報告は後方視的に診療録より行っているPCSK9阻害剤は、Alirocumab、75mg/2weekを用いた、MyD1の2名の患者は、共にACS合併の男性、46歳 (CTGx500) と52歳 (CTGx400) であった。血清CK値は369及び657IU/L。薬物治療は、1名はアトルバスタチン10mg治療に上乗せ、1名はスタチン不耐性 (筋痛) により単独でPCSK9阻害剤投与を開始後LDL-Chol値が17mg/dL (-82%、360日)、200が34mg/dL (-83%、287日) となった。抗SRP抗体陽性IMNMの1名の患者は、2回のACS治療後の69歳男性。CK値は93 IU/L (スタチン使用時2995)。単独でPCSK9阻害剤投与、開始後LDL-Chol値が120が60mg/dL (-50%、44日間) となった。共に有意な有害事象、血清CK値の上昇は認めていない。【結果】今回、われわれはACS合併のMyD1 2例、IMNM 1例に対し、PCSK9阻害剤による治療を行った。MyD1に対しては初の報告になるPCSK9阻害薬を用い、CK値の増悪なく、血清LDL-Chol、TG値の改善を得られた。経過としては1年の経過で特に有害事象を認めなかった。【結論】欧州に次いで、日本でも2018/11/21 Alirocumabはスタチン製剤治療が適さない患者にも使用可能となった。本疾患の様に、「永く」高LDL-Chol血症に暴露する患者では積極的治療が望ましいが、横紋筋融解症等様々な病態の重なるMyD患者、IMNM患者では、血清CK値を増悪させざるスタチン等の治療薬を躊躇するINMNにおいては、その発症にも関与すると考えられており、このような際に、危険性の少ない治療法を選ぶことは、患者の利益となると考える。

O-35-3 ICU-acquired weaknessにおける興奮収縮連関障害の検討

○廣瀬 文吾¹、池田 和奈¹、浅田 優太²、山本 大輔¹、下濱 俊¹、津田 笑子³、保月 隆良¹、山内 理香¹、今井 富裕^{1,2}
¹札幌医科大学 脳神経内科、
²札幌医科大学保健医療学部大学院 末梢神経障害学、
³札幌しらかば台病院 神経内科、¹砂川市立病院 脳神経内科

【目的】ICUで治療を受ける重症患者に急性のびまん性筋力低下を生じるICU-acquired weakness (ICUAW) は一般に重症疾患多発ニューロパチー (CIP) と重症疾患ミオパチー (CIM) に分類される。CIMの発症機序として、動物モデルから筋膜興奮性低下や興奮収縮連関障害の関与が提唱されているが、臨床検査としてヒトに应用できる興奮収縮連関の検査法は確立されていなかった。本研究では我々が開発した臨床検査法を用いてICUAWの興奮収縮連関障害を検討した。【方法】ICUAW患者9例と、健康者群9例を対象とした。患者の電気生理学的検査は入室早期から行った。初めに脛骨神経 (母趾外転筋記録) と腓腹神経の末梢神経伝導検査を行い、腓腹神経の感覚神経活動電位 (SNAP) の低下を認める群をCIP群、正常群をCIM群に分類した。次に脛骨神経を膝窩で最大上刺激し、下腿後面に装着した表面電極でヒラメ筋の複合筋活動電位 (CMAP) を、母趾基節筋に装着した加速度計で足関節底屈の運動誘発波形 (MRP) を同時に記録し、CMAPとMRPの立ち上がり潜時差から興奮収縮連関時間 (ECCT) を測定した。さらにMRPの最大振幅から最大加速度を計算した。【結果】ICUAW群では健康群より母趾外転筋、腓腹筋のCMAPが低値であった。母趾外転筋ではCMAP持続時間が延長していたが、腓腹筋のCMAP持続時間は延長していなかった。腓腹神経SNAPはICUAW群9例中6例が初回検査時に低下を認めずCIM群に分類された。最大加速度は健康群5.2 ± 1.5 m/s² に対しICUAW群では1.3 ± 1.2 m/s² に低下し、ECCTは健康群51.1 ± 0.7 ms に対しICUAW群11.2 ± 4.8 ms に延長していた。これらの異常値はICU入室後3日目から生じていた。【結論】ICUAWには早期から興奮収縮連関障害が関与していると考えられた。

O-35-5 皮膚筋炎・多発筋炎における針筋電図所見と最近の病型分類との比較検討

○山本 淳平¹、北國 圭一¹、河村 保臣¹、畑中 裕己¹、河野 肇³、清水 潤²、國生 雅弘¹
¹ 清京大学医学部 神経内科、² 東京大学医学部 神経内科、
³ 帝京大学医学部 内科

【背景・目的】皮膚筋炎/多発筋炎 (dermatomyositis / polymyositis: DM/PM) はclassical DM (CDM)、clinically amyopathic DM (CADM) などの症候、MDA-5抗体などの筋炎特異的抗体、壊死性筋症、非特異的筋炎などの病理所見など様々な観点で分類されるようになった。一方、各分類と針筋電図所見との比較検討は少ない。本研究ではCADM、MDA-5抗体陽性筋炎、壊死性筋症において針筋電図での安静時異常放電の出現頻度、分布について検討した。【方法】当院で診断されたDM/PM症例の筋電図所見を後方視的に検討する。【結果】DM 16例、PM 33例が抽出された。筋電図所見は施行頻度の高かった上腕二頭筋、腸腰筋を対象とした。DM例のうちCADMであった症例は5例 (31%) あった。うち3例はMDA-5抗体、1例はTIF1-γ抗体が陽性であった。5例全てで安静時異常放電は上腕二頭筋では検出されなかった。しかし、腸腰筋では2例で検出され、hypomyopathic DMの傍証となった。MDA-5抗体陽性例は前述のCADM 3例に加え1例のCDM例があり計4例であった。このCDM例においても安静時異常放電は上腕二頭筋で認められず腸腰筋にのみ認められていた。臨床的PMと診断され筋生検が行われていたのは21例であった。病理で壊死性筋症と診断された例は7例 (33%) あり、うち、4例はSRP抗体、1例ではHMGR抗体が陽性であった。病理学的PMと診断された症例は3例 (14%)、残る11例 (53%) は非特異的筋炎と診断されていた。これらの症例において安静時異常放電は腸腰筋では全例で、上腕二頭筋では非特異的筋炎の1例を除く全例で認められていた。安静時異常放電の定性グレード (1~4) について、壊死性筋症 vs PM + 非特異的筋炎の2群間に有意差は認められなかった。【結論】CADM、MDA-5抗体陽性筋炎での安静時異常放電は上腕二頭筋では検出されにいが、腸腰筋では検出される可能性がある。壊死性筋症、PM、非特異的筋炎では同程度に安静時異常放電が認められる

O-35-2 COLQ変異による先天性筋無力症候群 (CMS) (終板AChE欠損症) を見逃さないために

○大矢 寧¹、西野 一三³、石山 昭彦²、横山はるな²
¹ 国立精神・神経医療研究センター 病院 脳神経内科、² 同 小児神経科、
³ 同 神経研究所疾病研究一部、MGC

【目的】β₂刺激薬で治療可能なCOLQ変異CMS (終板AChE欠損症) の特徴を検討する。【方法/対象】家族歴のない4例の後方視的検討。当院3例、筋病理検体送付1例で、順に、筋生検は症例1で4歳と19歳、症例2で2歳、症例3で2歳、症例4で25歳になされたが、反復刺激試験は行われていず、CMSの診断に至っていなかった。症例1は20歳時に歩行困難になったが内服開始で独歩維持、症例2は幼児期に数百m歩けたが、12歳~車いす移動、40歳初診、内服で改善あるも軽度。症例3は7歳歩行不能。症例4は25歳、独歩可能だがNPPV導入を要した。傍脊柱筋萎縮あり (症例1は19歳、脊柱矯正術)。【結果】症例 1-3で先天性ミオパチーを疑われたがタイプ1萎縮ではなくタイプ2萎縮も認め、タイプ2C線維増加を認めた。症例1の切片は大きく、筋束によりタイピング分布の差異を認め、またNSE、AChE染色で同定できる神経筋接合部が明瞭に認められた。症例4は切片が小さく、若干のタイプ2C線維を認めたのみで異常を認めなかった。症例1-3で反復刺激のwaningは上部僧帽筋で目立ったが、waningが目立たない小指外転筋などで、基線をこえないqM波の陽性部分に上下する部分を認め、反復刺激で消失した。症例2は部位によってわずかに反復CMAPもみられた。症例2の上部僧帽筋の針筋電図では、運動単位減少に見える部位と筋原性に見える部位があった。症例 4 は母指外転筋でもwaning、反復CMAPあり。【結論】Waningなくとも、F波検査は3 Hz刺激でM波の変化にも注意し、あればまずCOLQ変異を疑う。COLQ変異の他、スローACh受容体チャネル症候群やChE阻害薬でも記載されている反復CMAPは、必ずしもみられない。先天性ミオパチーを考えての筋生検でタイプ2萎縮を認めたならCMSも疑う。タイプ2C線維は増加しうるが、機序は不明である。AChE染色で神経筋接合部が染色されてもCOLQ変異のことがある。診断が遅れると改善の程度は小さく、早期からの内服が重要である。

O-35-4 中條-西村症候群と封入体筋炎における臨床症状、病理像の比較

○森 めぐみ^{1,3}、金澤 伸雄²、国本 佳代²、村田 顕也^{1,3}、伊東 秀文¹
¹ 和歌山県立医科大学 脳神経内科、² 和歌山県立医科大学 皮膚科、
³ 和歌山県立医科大学 教育研究開発センター

【背景】中條-西村症候群 (NNS) は、弛張熱や特徴的な皮疹を伴い、顔面・上肢を中心とした上半身のやせと、拘縮を伴う長く節くれ立った指趾を呈する、常染色体劣性遺伝疾患である。免疫プロテアソームβ5iサブユニットをコードする遺伝子の変異によりプロテアソーム機能不全となり、ユビキチン-酸化蛋白が異常蓄積することで種々の症状を呈すると考えられている。一方、封入体筋炎 (IBM) は大腿四頭筋と深指屈筋に強い筋力低下、筋萎縮を特徴とする進行性の炎症性筋疾患である。発症原因として炎症、変性、異常蛋白の蓄積、オートファジーやプロテアソーム機能低下など様々な仮説が提唱されているが、明確な機序はまだ不明である。両疾患における臨床的、病理学的特徴を比較検討した。【方法】4例のNNS症例について、臨床所見 (筋力低下の分布、筋MRI所見など) をIBMの臨床徴候と比較した。さらにNNSとIBM患者の生検筋を用いて、免疫染色を行い比較検討した。【結果】4例のNNSの全例で大腿四頭筋・深指屈筋に目立つ筋力低下、同部位のMRI信号異常がみられた。嚥下障害を呈したNNS症例では、IBMの特徴でもある輪状咽頭筋の開大障害が認められた。NNS、IBMのいずれの筋組織でもrimmed vacuole、p62、Lys48-polyubiquitin、Lys63-polyubiquitin、LC3陽性沈着物が認められた。Lys48-polyubiquitin陽性沈着物はNNSに多く、LC3陽性沈着物はIBMに多くみられた。【考察】NNSとIBMは、類似した臨床症状を有するが、病理像には相違点もみられた。プロテアソーム機能異常が両疾患の病態に関与している可能性に加え、IBMにおいては、選択的オートファジーにも異常がある可能性も推測された。

O-35-6 筋炎の診断における針筋電図の有用性

○青木 怜佳¹、国分 則人¹、駒ヶ嶺朋子¹、清水 潤²、西野 一三³、平田 幸一¹
¹ 獨協医科大学病院 脳神経内科、
² 東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻臨床神経精神医学講座、³ 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

【目的】筋炎の診断においては、針筋電図所見とMRI画像や筋病理所見との関係は必ずしも明らかではない。針筋電図検査における、自発電位の頻度と画像変化、および筋病理診断、臨床像・抗体との関係を後向きに検討する。【方法】当院に入院、筋生検を行った筋炎患者を対象とした。針筋電図は各患者の症状に合わせ、上腕二頭筋、外側広筋、腸腰筋、僧帽筋、大腿直筋、腰部傍脊柱筋のいずれか2筋以上で行い、自発電位の量を5段階で定性評価した。MRIはT1強調画像、T2強調画像、STIR画像を含み、大腿または上腕部で撮像し、T2信号変化の強さを3段階で評価した。筋組織は症状と画像変化に合わせて主に外側広筋と上腕二頭筋から採取し、MHC class I抗原の発現亢進の有無と炎症細胞浸潤の強さを評価した。【結果】患者は49例、男女比23 : 26、平均年齢60歳 (29~85歳) であった。針筋電図検査は49例全例で行い、36例で自発電位をいずれかの被験筋で認めた。MRI検査は48例で行い、35例でいずれかの筋にT2高信号変化を認めた。筋病理では、43例で筋炎に合致する所見が得られた。5例は病理学的にも無筋症性皮膚筋炎であった。全被験筋で自発電位がなかった13例においては、病理所見上炎症細胞浸潤なし、または軽度がそれぞれ9例と3例だった。同じく自発電位が全くなかった13例中、MRIに生検部位が含まれていたのは12例で、その内生検部位の信号変化がみられたのは2例のみであった。この2例の炎症細胞浸潤はそれぞれなしと軽度であった。針筋電図上被検筋全てで自発電位が見られず、MRIにて生検筋に信号変化を認めなかった10例のうち4例は抗ARS抗体が陽性、抗Ro-52抗体陽性6例、抗MDA-5抗体3例、抗Mi-2抗体、抗SRP抗体、抗TIF1-γ抗体陰性例それぞれ1例ずつであった (重複を含む)。【結論】針筋電図上の自発電位は、画像所見、病理学的な炎症所見との関連が強い傾向が認められた。

Pe-047-5 Neurodegenerative effects of prolonged mid-life sleep deprivation in Balb/C mice

○Kristine Joyce L. Porto, Jacqueline Jacqueline, Nilda Munoz, Carmela San Luis, Matthew Reyes, Anna Francesca Robles, Reuel Delicana, Angelo Jamerlan, Deborah Bernardo
St. Luke's Medical Center, Japan

Background: Sleep deprivation is recently recognized for its potential the development of neurodegeneration; experimental studies in animals only involved in short-term sleep deprivation and its acute effects. **Objective:** This study determined the effects of prolonged sleep deprivation in mid-life Balb/c mice on the brain using markers for neurodegeneration and histopathology. **Methods:** 100 mice were randomized to sleep-deprivation group or control. Sleep deprivation was carried out at 5 mos of age for 2mos. Outcomes were determined at 7, 14- and 21 months. Markers for neurodegeneration were in β -amyloid, tau, caspase-3, Glutamate transporter, superoxide dismutase, and Choline acetyltransferase, and histopathological staining with congo red for amyloid at 21 months. **Results:** showed no statistically significant variations in the tested markers between the groups at 7 and 14mos. However, there was a finding of ChAT increase by 12 fold in the experimental group at 7mos and a decline at 14mos. Congo red staining of the hippocampus at 21 months showed amyloid deposition in the brain tissue as well as in the tunica intima of cerebral blood vessels in 70% of the brains experimental group compared to 20% in the controls. **Conclusion:** This study documented cholinergic dysfunction and amyloid deposition in old age brains of Balb/c mice that were sleep-deprived for 2 months in mid-life. Such findings also make sleep in mid-life a potential target for prevention of late AD in humans.

O-36-3 Filamin-A as a novel driver for progressive supranuclear palsy

○Koyo Tsujikawa¹, Kohei Hamanaka², Mari Yoshida³, Kentaro Sahashi¹, Satoko Miyatake², Satomi Mitsuhashi², Yohei Iguchi¹, Yuichi Riku¹, Shinsuke Ishigaki¹, Gen Sobue⁴, Naomichi Matsumoto², Masahisa Katsumo¹

¹ Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ² Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, ³ Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, ⁴ Research Division of Dementia and Neurodegenerative Disease, Nagoya University Graduate School of Medicine

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a devastating parkinsonian syndrome characterized by four-repeat tau (4R-tau) aggregation in neurons and glia. Filamin-A is encoded by the *FLNA* gene and serves as an actin filament cross-linking and scaffold protein. *FLNA* genomic rearrangements cause neurodevelopmental problems, but their involvement on neurodegenerative disorders remains unknown. Here, we show that filamin-A promotes 4R-tau aggregation and is associated with neuropathological phenotype of PSP. We identified copy number gains of *FLNA* in a monozygotic twin pair concordant for autopsy-proven PSP. In culture cells, overexpression of filamin-A induced 4R-tau ubiquitination, phosphorylation and aggregation. The brain tissues from the twin and some cases with sporadic PSP exhibited not only up-regulation of filamin-A but also co-localization of filamin-A and 4R-tau aggregation in neurons and glia. Collectively, these data suggest the importance of filamin-A for PSP-specific tau aggregation and identify filamin-A as a potential therapeutic target for PSP.

O-36-5 Impaired nucleoporins in sporadic ALS motor neurons that exhibit mislocalization of TDP-43

○Hitoshi Aizawa^{1,4}, Takenari Yamashita², Haruhisa Kato^{1,4}, Takashi Kimura³, Tomoko Saito¹, Sayaka Teramoto⁴, Takuto Hideyama^{1,4}, Shin Kwak¹

¹ Department of Neurology, Tokyo Medical University, Japan, ² Department of Pathophysiology, Tokyo Medical University, Japan, ³ Department of Neurology, Asahikawa Medical Center, Japan, ⁴ Department of Neuromolecular pathology, Japan

Background and Purpose: Disruption of nucleoporins has been reported in the motor neurons of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). However, the precise changes in the morphology of nucleoporins associated with the pathology of the 43-kDa TAR DNA-binding protein (TDP-43) in the disease process remain unknown. **Objective:** We investigated the expression of nucleoporins that constitute the nuclear pore complex (NPC) in spinal motor neurons that exhibit sALS in relation to TDP-43 pathology, which is a reliable neuropathological hallmark of sALS. **Methods:** Paraffin-embedded sections of the lumbar spinal cord were obtained for immunofluorescence analysis from seven control subjects and six sALS patients. Anti-TDP-43 antibody, anti-nucleoporin p62 (NUP62) antibody, and anti-karyopherin beta 1 (KPNB1) antibody were applied as primary antibodies, and then visualized using appropriate secondary antibodies. The sections were then examined under a fluorescence microscope. **Results:** NUP62 and KPNB1 immunoreactivity appeared as a smooth round rim bordering the nuclear margin in normal spinal motor neurons that exhibited nuclear TDP-43 immunoreactivity. sALS spinal motor neurons with apparent TDP-43 mislocalization demonstrated irregular, disrupted nuclear staining for NUP62 or KPNB1. Some atrophic sALS spinal motor neurons with TDP-43 mislocalization presented no NUP62 immunoreactivity. **Conclusions:** Our findings suggest a close relationship between NPC alterations and TDP-43 pathology in the degenerative process of the motor neurons of sALS patients.

O-36-2 Melanoma cell adhesion molecule on CNS lesions of neuromyelitis optica spectrum disorders in situ

○Fumihiko Yanagimura¹, Etsuji Saji¹, Takahiro Wakasugi¹, Kaori Yanagawa¹, Mariko Hokari¹, Yasuko Toyoshima², Akiyoshi Kakita², Hitoshi Takahashi², Masatoyo Nishizawa¹, Osamu Onodera¹, Izumi Kawachi¹

¹ Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan, ² Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan

Background: Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) and multiple sclerosis (MS) are main inflammatory autoimmune diseases of the central nervous system (CNS). Melanoma cell adhesion molecule (MCAM) is an adhesion molecule of the immunoglobulin superfamily and is highly expressed on the endothelial cells within active lesions in MS and may recruit interleukin-17 producing lymphocytes into the CNS via homotypic interaction. **Objective:** To elucidate dynamics and potential roles of MCAM in NMOSD. **Methods:** We investigated expression of MCAM in 13 cases with NMOSD, 6 cases with MS and 4 cases with control diseases by immunohistochemical studies. **Results:** All cases with NMOSD had lesions with a pattern-specific loss of AQP4 immunoreactivity in the CNS. All of early active lesions in NMOSD cases had activated complements deposition, thickened/hyalinized vessel walls with high expression of MCAM, and infiltration of granulocytes and MCAM⁺ mononuclear cells. The frequencies of MCAM⁺CD3⁺ cells within CD3⁺ cells were 7.7%, 1.6% and 0.2% in early active lesions, late active lesions and inactive lesions of NMOSD, respectively. Analysis of Z-stack revealed MCAM⁺CD3⁺ cells crossing MCAM⁺ endothelial cells. **Conclusions:** Early active lesions of NMOSD were characterized by not only a pattern-specific loss of AQP4 immunoreactivity, activated complements deposition and thickened/hyalinized vessel walls, but also MCAM⁺ endothelial cells and MCAM⁺ T cells. MCAM might contribute to activated T cells migration into the CNS via homotypic interaction and recruitment of granulocytes in NMOSD.

O-36-4 Microangiopathy is Common Pathological Change in Anti-NXP-2 Antibodies positive dermatomyositis

○Yilin Liu, Yiming Zheng, Qiang Gang, Yiwen Jin, Xiaohui Zhang, Xuerong Deng, Hongjun Hao, Feng Gao, Zhuoli Zhang, Hui Xiong, Wei Zhang, Zhaoxia Wang, Yun Yuan
Peking University First Hospital, China

Objective. To report microangiopathy in patients with anti-NXP-2 antibodies. **Methods.** There were 13 dermatomyositis (DM) patients with anti-NXP-2 antibodies, including six adult DM and seven juvenile DM (JDM). Eleven patients were classical DM and two patients were clinically amyopathic DM (CADM). Myalgia and weight loss appeared in some patients. Peripheral edema of limbs, dysphagia, hepatomegaly, hypoproteinemia and anemia appeared in three patients with severe general weakness. Creatine kinase had elevated and electromyography showed myopathic pattern in patients with myopathy. Muscle magnetic resonance image (MRI) of thighs were performed in six patients. Muscle biopsies were performed in all patients. Results. Muscle MRI showed severe edema in fascicle, subcutaneous tissue and muscles in patients with different subtypes. Muscle biopsy showed thickened small vessel wall with loss of endothelial cells and thrombosis in perimysial arteries and endomysial capillaries in 10 patients with myopathy. There were regional muscle edema in 11 patients, scattered muscle fiber necrosis in seven patients, perifascicular atrophy in four patients and micro-infarcts in two patients. Among five patients with six months follow-up period, three patients were refractory to steroid therapy combined with other immunosuppressants, intravenous immunoglobulin (IVIG) or Rituximab. **Conclusion.** Our research suggested that microangiopathy in the muscles was common in patients with anti-NXP-2 antibodies and some patients had poor treatment responses.

O-36-6 Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study

○Yoshiki Takai¹, Tatsuro Misu^{1,2}, Kimihiko Kaneko¹, Norio Chihara³, Kouichi Narikawa⁴, Hiroya Nishida⁵, Satoko Tsuchida⁶, Morinobu Seki⁷, Teppei Komatsu⁸, Kiyotaka Nakamagome⁹, Toshiyuki Takahashi¹, Hirohiko Ono¹, Shuhei Nishiyama¹, Hiroshi Kuroda¹, Masashi Aoki¹, Kazuo Fujihara^{1,10}

¹ Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Japan, ² Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Medicine, ³ Department of Neurology, Kobe University Hospital, ⁴ Department of Neurology, Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital, ⁵ Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, ⁶ Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Akita Hospital, ⁷ Department of Neurology, Keio University Hospital, ⁸ Department of Neurology, Jikei University Hospital, ⁹ Department of Neurology, University of Tsukuba Hospital, ¹⁰ Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University

[Objective] To clarify the pathological findings of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-antibody-associated disease (MOGAD). [Methods] We immunohistochemically analyzed several inflammatory demyelinating diseases and compared them with biopsied brain tissues from ten patients with MOGAD. [Results] The patients' median age at onset was 30.5 years-old (range 9-64) and the median interval from onset to biopsy was 1 (range 0.5-96) month. The clinical diagnoses were ADEM (n=2), MDEM (n=1), multiple brain lesions without encephalopathy (n=3), leukoencephalopathy (n=3) and cortical encephalitis (n=1). Pathologically, the majority of demyelinating plaques showed ADEM-like perivenous demyelinating pattern (91.4%; 150/164 lesions) or fusion-pattern (6.7%) and only three lesions (1.8%) showed MS-like confluent demyelinated plaques. In the demyelinating plaques showed MOG-dominant myelin loss. Perivascular cuffing was mainly consisted of macrophages (CD68: 2001 ± 1190 cells/mm²) and T cells (CD3: 2276 ± 1981 cells/mm²), with CD4-dominancy (CD4+ vs CD8+: 1262 ± 1200 cells/mm² vs 855 ± 773 cells/mm², P<0.01), while B cell infiltration was milder (CD20: 458 ± 851 cells/mm²). The frequency of perivascular deposits of activated complement was quite lower than that observed in NMOSD. [Conclusions] ADEM-like perivenous inflammatory demyelination with MOG-dominant myelin loss was the characteristic finding in acute phase of MOGAD. These pathological features were clearly different from MS and NMOSD, suggesting that MOGAD is an independent autoimmune demyelinating disease entity.

O-37-1 当院で診断した多系統萎縮症の予後に関する検討

○上田 健博、立花 久嗣、大塚 喜久、千原 典夫、佐竹 渉、
関口 兼司
神戸大学大学院医学研究科 神経内科学

【目的】当院において臨床診断した多系統萎縮症の予後を調査することで、診断時の状況から予後の推定が可能となるか検討した。【方法】2008年から2017年に当院で診断した多系統萎縮症102例について、診断時及びそれ以降の情報をカルテから抽出し、Gilman診断基準によるprobable群とpossible群、MSA-C群とMSA-P群に分類した。また非運動症状が先行した群と運動症状が先行した群でも分類した。それぞれについて発症から診断までの期間、発症から気管切開または死亡（以下T/D）までの期間を後方視的に検討した。【結果】全体での平均発症年齢は63.6歳であり、女性は50例（49.0%）、診断時probable MSA 51例（うちMSA-P 19例）、possible MSA 51例（うちMSA-P 15例）であった。発症から診断までの平均年数はprobable 2.4年、possible 2.3年、MSA-C 2.1年、MSA-P 2.9年であった。T/Dを確認できたのは35例であり、発症からT/Dまでの平均年数はprobable 5.7年、possible 5.9年、MSA-C 6.1年、MSA-P 5.0年であった。発症年齢が高齢であるほど発症からT/Dまでの期間が短くなるという弱い相関が認められた。非運動症状が運動症状に先行したのは22例であり、発症から診断までの平均年数は非運動症状先行群 2.8年、運動症状先行群 2.2年、発症からT/Dまでの平均年数は非運動症状先行群 5.8年、運動症状先行群 5.8年であった。【結論】probable群とpossible群において発症から診断までの期間や予後の違いは認めなかった。MSA-P群はMSA-C群に比べて診断が遅い一方で予後が短い傾向がみられた。非運動症状先行群も診断が遅くなる傾向があり、診断時点で運動症状先行群よりも病状が進行していることに注意が必要と思われる。

O-37-3 脊髄小脳失調 8 型 (SCA8) の長期臨床経過

○渡邊 暁博、荒畑 創、河野 祐治、山本 明史、笹ヶ迫直一
国立病院機能大牟田病院 脳神経内科

【目的】脊髄小脳失調8型 (SCA8) の長期臨床経過を調査する。【方法】2家系3例の脊髄小脳失調症8型 (SCA8) の長期臨床経過を診療録から後方視的に調査した。【結果】対象症例は男性2例、女性1例、平均年齢は76歳で生存が2例、死亡が1例であった。ATXN8のCTG・CAGリピート伸長数は197回が1例で、2例は健常例と比べて約100リピートの伸長を認めた。平均初発年齢は47歳で平均罹病期間は29年であった。初発症状はふらつきが2例、構音障害と歩行障害が1例であった。神経学的には全例に運動失調症を認め、錐体外路症状はなかったが、両上肢の腱反射亢進が1例で認められた。神経合併症は1例が転倒による脳挫傷、1例がアルツハイマー型認知症であった。嚥下機能は2例が経口摂取可能で1例が発症32年後にPEG造設されていた。頭部MRIでは全例とも両側小脳の萎縮を認め、2例で両側前頭葉の軽度萎縮、1例で中脳の軽度萎縮も認めた。99mTc-ECD SPECTでは全例で両側前頭葉と小脳の血流低下を認め、1例で脳幹部の血流低下もみとめた。123I-FP-CIT SPECTは2/2例で軽度の取り込み低下を認めていた。MIBG心筋シンチグラフィは2/2で正常範囲であった。1例例では小脳病変だけでなく中脳の黒質の脱色と神経細胞減少等が認められた。【結論】SCA8の長期臨床経過から両側前頭葉の萎縮と血流低下を認めることから運動失調だけでなく錐体路徴候や認知症に注意が必要と考えられた。123I-FP-CIT SPECTや病理所見で黒質線条体の機能低下を認めるため錐体外路症状にも注意が必要と考えられた。

O-37-5 脊髄小脳変性症 (SCD) に対するHAL® (Hybrid Assistive Limb®) の治療効果

○佐藤 聡、湯浅 隆行、福島 直美、中尾 洋子、一瀬 克浩、
佐藤 秀代、富田 逸郎、瀬戸 牧子、辻畑 光宏
長崎北病院 神経内科

【目的】脊髄小脳変性症 (Spinocerebellar Degeneration :SCD) に対する HAL® (Hybrid Assistive Limb®) の治療効果を検討する。【対象】対象はSCD11症例。男性8例、女性3例。年齢18-76才。遺伝歴を有する症例10例、非遺伝型1例。遺伝性ではSCA3 (MJD) 6例、SCA6 3例。【方法】HAL®自立支援用下肢タイプ (HAL-FL05) を使用した。転倒防止策として免荷式リフトPOPOを併用。一回の実施時間は40分、一週5回、2週間、合計10回施行。HAL®施行前後で、動画撮影、SARA (Assessment and Rating of Ataxia)、10m歩行速度・歩数、歩幅、バランス機能評価、片足立ち時間 (左右)、TUG (Timed Up & Go Test)、膝伸展筋力、実用移動手段につき検討した。結果については対応ある t 検定を用いて検定した。【結果】SARA合計では平均14.9から12.1と改善。歩行速度は0.76m/secから1.0m/sec、歩行率は1.44から1.77 step/s、歩幅は0.51から0.55m/stepと有意差を持って改善。BBSは37.8から45.4に改善した。片足立ち時間、TUGも有意に改善。実用移動手段では、3症例で自立度や移動手段 (補助具) が改善した。8症例では自立度、補助具では変わらないが、同じ移動手段でも移動能力は明らかに改善していた。全11例で悪化例、副作用例、脱落例はなかった。【結論】SCDの立位、バランス、歩行改善に関しHAL® 治療前後での症状改善効果は明らかである。10日間の一般訓練のあとにHAL®を装着し、10回のHAL®治療で改善しており、廃用改善や筋力増強では説明し難い。従来の治療法と比較しても治療効果は上回っており、SCDの治療法としてHAL®は少なくとも短期効果としては有用であると考えられる。

O-37-2 多系統萎縮症の診断における適正な起立性低血圧判定基準

○山中 義崇、山本 達也、荒木 信之、片桐 明、藤沼 好克、
杉山淳比古、別府美奈子、平野 成樹、桑原 聡
千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

【背景】Gilmanらの多系統萎縮症 (MSA) 診断基準1) における起立性低血圧 (OH) の判定基準：収縮期変化 (Δ SBP) ≥ 30 mmHgまたは拡張期変化 (Δ DBP) ≥ 15 mmHg (30mmHg-OH) は、OH診断基準として一般的に汎用されている Δ SBP ≥ 20 mmHgまたは Δ DBP ≥ 10 mmHg (20mmHg-OH) より厳格であり、初診時から30mmHg-OHを満たすMSA症例は約30%に過ぎないとの報告もある。我々は昨年度の本総会にてOH診断基準を緩和しても特異度を保ったまま感度を上昇できることを報告した。【目的】パーキンソン病 (PD) を疾患対象集団に設定してMSAにおけるOH診断基準の精度 (感度・特異度) を検討した。【方法】対象は1年以上経過観察を行い最終的にprobable MSAと診断されたMSA117例 (MSA-C : MSA-P = 76 : 41。男 : 女 = 66 : 51、年齢64 \pm 7.2歳) とMDS診断基準におけるprobable PD184例 (男 : 女 = 91 : 93、年齢65 \pm 9.5歳)。当院初診時 (MSA罹病期間2.4 \pm 1.3年、PD罹病期間2.6 \pm 1.9年) における30mmHg-OH、20mmHg-OHの感度を算出した。次に疾患対照群をPDに設定してMSA群のROC解析を行った。【結果】起立試験における Δ SBP平均はMSA群 : 22 \pm 21mmHg、PD群 : 9.8 \pm 15mmHg、 Δ DBP平均はMSA群 : 10 \pm 13mmHg、PD群 : 2.5 \pm 10mmHgであった。30mmHg-OHを満たす症例はMSA52例 (44%)、PD29例 (16%)、OH20mmHgを満たす症例はMSA76例 (65%)、PD51例 (28%) であった。ROC解析におけるAUCは Δ SBP : 0.72、 Δ DBP : 0.69であった。 Δ SBPにおける感度、特異度は30mmHg-OHでは感度31%、特異度90%、20mmHg-OHでは感度51%、特異度80%であった。【結論】PD群を対照群とした場合でも、OH診断基準を緩和することで Δ SBPにおける感度は31%から51%と大きく上昇する一方で、特異度の低下は90%から80%に留まった。MSAでは進行期に入ってから30mmHg-OHの基準を満たす症例も多いことから、MSA診断におけるOH判定基準の緩和は診断精度を向上させると考えた。

O-37-4 多系統萎縮症病理診断例におけるL-dopaの有効性と臨床・病理像の検討

○石田 千穂¹、駒井 清暢¹、高橋 和也¹、本崎 裕子¹、柴田修太郎¹、
朝川美和子¹、田上 敦朗²
¹ 医王病院 神経内科、² 医王病院 呼吸器内科

【目的】多系統萎縮症 (MSA) はその約30%でL-dopaが有効とされている。パーキンソン病 (PD) 合併のないMSA剖検例において、L-dopaやドーパミンアゴニスト (DA) の有効性と画像・病理所見について検討する。【方法】2008年1月～2017年1月の連続剖検例のうち病理学的にMSA (PD非合併例) と確定診断された12例 (男/女 = 6/6) について、診療録から後方視的に、臨床症状、L-dopaやDAの有効性、MRI所見、病理所見について検討した。【結果】発症年齢 (平均 \pm 標準偏差) は61.5 \pm 8.2 (44～73) 歳、全経過 (平均 \pm 標準偏差) は、8.0 \pm 4.8 (3～14) 年、最終臨床診断はMSA-P 7例、MSA-C 4例、進行性核上性麻痺 (PSP) 1例で、PSP臨床診断例の病理診断はMSA+PSPであった。L-dopa投与記載のある症例は9例で、最大300～900mgが投与されており、有効例が4例 (wearing-off現象あり1例、初期のみ有効2例、詳細不明1例)、「乏しい」あるいは無効例が3例、効果の記載なしが2例であり、L-dopaの有効率は30%以上であった。MSA-C 1症例でDAが軽度有効であった。L-dopa有効例4例は全例MSA-Pであり、うち2例は自律神経障害の顕在化が比較的遅く、ほぼ終日臥床状態となるまでの期間が10年以上と長期であった。MRI画像所見では、L-dopa有効例1例とDA有効例1例で両側被殻病変出現が7～11年と遅く、被殻病理所見も比較的軽度であった。【結論】今回、少数例の検討ではあったが、PDとの合併病理が否定されたMSAにおいて、L-dopa有効例は30%以上に認められた。過去の病理学的検討では、L-dopaが有効なMSAでは被殻が病理的に保たれているとされるものがあり、今回はL-dopaやDA有効例には画像や病理所見として被殻が比較的保たれている症例を認めた。また、L-dopaが有効で自律神経症状出現が遅い症例は、ADLを長期に維持できる可能性があると考えられた。

O-37-6 多系統萎縮症のコミュニケーション障害の特徴と支援の課題

○山田 恵¹、堀田みゆき²、大野 陽哉¹、柴田 英明¹、安西 将大¹、
鈴木 欣宏³、林 祐一¹、木村 暁夫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 岐阜大学医学部附属病院 看護部 医療連携センター、
³ 医療法人結 結ファミリークリニック

【背景】多系統萎縮症 (MSA) では、進行性の運動障害により言語・非言語的コミュニケーション障害が必発である。さらに声帯運動障害、睡眠関連呼吸障害により、気管切開・人工呼吸器を要することが稀ではない。意思表达能力の低下は、生活の質に関わるだけでなく、治療決定の上でも大きな問題となる。MSA患者のコミュニケーション支援は療養環境改善に直結するが、先行研究は皆無であり、支援が適切に行われていない現状がある。【目的】MSA患者のコミュニケーション障害の特徴を明らかにし、コミュニケーション支援の課題を臨床的に検討する。【方法】2017～2018年に当院と往診専門在宅クリニックの2施設へ通院中の、コミュニケーション障害を有するMSA患者に対し、コミュニケーションの状態を評価し、支援介入時の問題点を明らかにする。【結果】MSA患者6例 (MSA-C 2例、MSA-P 4例、罹病期間は平均5.8年 (2.9年)、3例が気管切開後) を対象とした。MSA-Pの3例は、文字盤を指差しにて使用することや、携帯用会話補助装置によりコミュニケーション状態が改善した。一方、MSA-C 1例はMSA-P症例で可能であった指差し動作やスイッチ操作、スキャン操作が企図振戦のため困難であった。また、認知機能障害をみとめたMSA-C 1例、MSA-P 1例は、代替コミュニケーションツールの使用が困難であった。【結論】MSAのコミュニケーション障害に影響を及ぼす要因として、運動障害と認知機能障害が重要であることを明らかにした。運動障害が主要因の場合、MSA-Pでは病期に応じて段階的に介入できる可能性はあるが、MSA-Cでは小脳失調の程度に応じて、スイッチや機器の選択・製作をより詳細に行う必要がある。また認知機能障害の合併により、代替機器の利用が困難となるため、経時的な認知機能の評価が必須と考えられた。

O-38-1 本邦における脳卒中後認知症の診療実態に関する多施設アンケート調査結果

○鷲田 和夫、田中 智貴、福岡 一樹、齊藤 聡、吉本 武史、猪原 匡史
国立循環器病研究センター 脳神経内科

【目的】本邦における脳卒中後認知症の診療実態を明らかにするため全国アンケート調査を実施した。【方法】2017年度脳卒中治療の症例数において全国上位500施設を対象に、当院で作成した質問紙によるアンケート調査を行った。脳卒中後認知症および合併症に関して計50問のアンケートを郵送し、165施設から回答が得られた。計50問の内、脳卒中後認知症に関する質問25問について解析した。【結果】脳卒中後合併症は嚥下障害 (35%)、認知症 (26%)、アパシー (14%) の順に多く、脳卒中後認知症は2番目であった。脳卒中後認知症患者の生活環境は施設入所、家族同居、独居の順に多く、問題となる症状は実行機能障害 (28%)、物忘れ (19%)、アパシー (14%) が多かった。施行される認知機能検査としてMini-mental state examination (53%) と長谷川式簡易知能評価スケール (42%) が多い一方で、脳卒中後認知症の検出感度に優れるとされるMontreal cognitive assessmentや、うつ・アパシーなどの行動・精神症状 (BPSD) の客観的評価であるGeriatric depression scale・やる気スコアは殆ど施行されていなかった。脳卒中後認知症に対して軽度認知症の段階で治療開始する施設が最も多く、薬物治療よりもリハビリテーションが多く行われていた。第1選択として使用される薬剤はドネペジルが圧倒的に多く (53%)、次いでガラントミン (4%)、シロスタゾール (3%)、メマンチン (2%)、リバスチグミン (1%) の順であった。【結論】今回の調査研究で、本邦における脳卒中後認知症診療の現状が明らかとなった。

O-38-3 脳卒中急性期診療のための視覚的タスクマネジメント ICTシステムの開発と試験運用

○松本 省二^{1,2}、小山 裕司³、中原 一郎¹、石井 暁¹、波多野武人⁵、古田興之介⁶、田中 弘二²、須山 嘉雄¹、小田 淳平¹、我那覇 司¹、鈴木 健也¹、長谷部朗子¹、大見 達夫¹、田邊 淳¹、渡邊 定克¹、陶山謙一郎¹、石原 拓磨¹、永田 泉¹、吉良 潤一²
¹藤田医科大学 脳卒中科、²九州大学 脳神経内科、³産業技術大学院大学 情報アーキテクチャ専攻、⁴京都大学 脳神経外科、⁵小倉記念病院 脳神経外科、⁶小倉記念病院 脳神経内科、⁷岐阜大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究推進センター

【目的】超急性期脳梗塞に対するtPA静脈内投与療法及び主幹動脈閉塞例に対する脳血管内治療は、脳梗塞発症から治療開始が早いほど効果が高い。そのため、病院到着から急性期治療までの時間短縮が必要になる。脳梗塞の急性期を開始するには、病院内の多部署に跨る多くのタスクを、電話連絡等で段取りをつけながら迅速に処理する必要がある。しかしながら、救急外来が混雑する際には、電話連絡自体が医療スタッフの負担となり、診療の遅れが生じることもある。我々は、これらの問題をICT技術で解決するために、脳卒中急性期治療支援 システムTask Calc. Stroke (タスカル) を開発した。今回の目的はタスカルの脳卒中診療タスク処理時間に与える影響を検証することである。【方法】タスカルは複数部署に設置したスマートデバイス上に、しなければならないタスクを示し、それらの進捗状況を時間経過と共にリアルタイムに確認可能とするものである。これにより電話連絡なしに院内での迅速な情報共有が可能になる。2015年8月より我々の関連の1施設において試験導入した。2015年8月から2017年3月までに平日・日動態に来院した発症4時間30分以内の脳梗塞症例を後向きに調査し、タスカル使用群と非使用群で各種タスクの処理時間を線形回帰解析を用いて比較した。【結果】連続76人の急性期脳梗塞患者が搬送され、27名 (36%) にタスカルが使用された。使用群は非使用群と比較して到着から頭部CTまでの時間が36分から16分に ($\beta = 0.62, p = 0.004$)、到着からCBCの結果が出るまでの時間が31分から19分に ($\beta = 0.68, p < 0.001$)、病院到着からtPA静注開始までの時間が40分から31分に ($\beta = 0.78, p = 0.04$)いずれも有意に短かった。【結論】タスカルは、脳卒中急性期診療を医療スタッフの情報連絡の負担を減らしながら、迅速に行うための新しい方法である。タスカルを全国の病院に普及することで少しでも多くの脳卒中患者を救うことを目指したい。

O-38-5 急性血行再建として経皮的脳血管形成術を受けた脳梗塞例の特徴

○今井 啓輔¹、濱中 正嗣¹、五影 昌弘¹、傳 和真¹、山本 敦史¹、猪奥 徹也¹、崔 聡¹、毛受 奏子¹、長 正訓¹、山崎 英一²、山田 丈弘³、徳田 直輝³、武澤 秀理³
¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、²横浜新都市脳神経外科病院 脳神経内科・脳血管内科、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】脳梗塞の急性血行再建の手法として、血栓除去術に注目が集まっているが、それ以外に経皮的脳血管形成術 (ステント留置術を含めたもの：以下PTCAS) がある。急性血行再建としてPTCAS (緊急PTCAS) を受けた脳梗塞例の特徴を明らかにする【方法】2006年4月から2018年5月までに当施設でPTCASを受けた連続116例中、待機的PTCASを除外した緊急PTCAS例を対象とした。対象において背景因子、手技、成績を検討した【結果】緊急PTCASは56例 (48%) であった。背景因子として、平均年齢72歳、男性35例、虚血イベントから手術までの日数 (中央値) 0.5日、閉塞性病変部位 (硬膜外ICA・硬膜内ICA・MCA・その他) : 4:14:24:14例、平均狭窄率97.9%、PTCAS適合格態病変 (改訂Mori分類A or B1) 8例 (14.2%) であり、硬膜内病変 (52例:92.9%) が多く、狭窄率が高く、適合格態が少なかった。使用手技として、ステント留置23 (41%) 例、塞栓子防手技12 (ICA病変18例: 67%) 例であり、ステント留置は半数未満に留まり、ICA病変での塞栓子防手技は半数以上で併用されていた。成績として、技術的成功48 (86%) 例、平均残存狭窄率40.3%、手技関連合併症6 (12%) 例、症候性頭蓋内出血1 (2%) 例、30日以内の脳卒中再発6 (12%) 例であった。【結論】緊急PTCASを受けた例では、硬膜内、高度狭窄、不適合格態の病変が多く、術後の残存狭窄率は高かったが、技術的成功は86%、手技関連合併症は12%でみられていた。本邦での急性血行再建においては血栓除去術とともにPTCASの役割にも注目すべきである。

O-38-2 血栓除去術を受けた脳梗塞例での回収血栓の総重量と臨床・病理診断的特徴の関係

○長 正訓¹、今井 啓輔¹、濱中 正嗣¹、五影 昌弘¹、傳 和真¹、山本 敦史¹、猪奥 徹也¹、崔 聡¹、毛受 奏子¹、浦田 洋二²、山崎 英一³
¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、²京都第一赤十字病院 病理診断科、³横浜新都市脳神経外科病院 脳神経内科・脳血管内科

【目的】急性期脳梗塞の血栓除去術時の回収血栓について、当施設では血栓総重量 (TWC) の計測と血栓組成の病理診断を実施している。血栓総重量と臨床・病理診断的特徴の関係を明らかにする【方法】2017年6月から2018年10月までに血栓除去術で血栓回収と再開通 (TICI2b/3) を達成した48例を対象。回収血栓 (全て) についてはガーゼで水分除去し、ホルマリン入り容器に浸け、専用機器を用いTWCを測定した。48例のTWC中央値が0.0465gであり、TWCが0.047g以上の例 (H群) と0.047g未満の例 (L群) に分類し、臨床・病理診断的特徴を両群で比較した。なお、病理診断上、赤血球成分の比率が7割以上の血栓を赤血球優位血栓 (R血栓)、3割以下の血栓をフィブリン・血小板優位血栓 (F血栓)、その中間の血栓を混合血栓 (M血栓) の3群に分類した。【結果】H群は24例、L群は24例であった。臨床的特徴として、H群/L群で、男性10 (42%) /15 (63%) 例、年齢中央値81/82歳、NIHSS中央値20/20点、ICA閉塞13 (54%) /2 (8%) 例、M1閉塞9 (38%) /11 (46%) 例、M2閉塞1 (4%) /9 (38%) 例、BA閉塞1 (4%) /2 (8%) 例、心原性脳塞栓22 (92%) /23 (96%) 例、IVtPA先行5 (21%) /10 (42%) 例であり、H群でICA閉塞が多く、男性とM2閉塞、IVtPA先行が少なかった。Stent-retriever (SR) 主体の手技21 (88%) /17 (71%) 例、複数回pass15 (63%) /11 (46%) 例、合併症2 (8%) /4 (17%) 例、予後良好 (3か月後mRS \leq 2) 8 (33%) /8 (33%) 例であり、H群でSR主体の手技と複数回passが多く、合併症が少なかった。病理診断的特徴として、R血栓、M血栓、F血栓に、H群にて10、11、3例、L群にて8、7、9例でみられ、H群でF血栓が少なかった。【結論】TWC0.047g以上の血栓の回収例では、それ未満の例に比較し、ICA閉塞、SR主体の手技、複数回passが多く、逆にIVtPA先行、F血栓が少なかった。血栓総重量を測定する意義についてはさらに検討を加える余地がある。

O-38-4 高侵襲手術の前後にまたがって行うCASの有効性

○笠倉 至言、神山 信也、水橋 里弥、米澤あづさ、吉川信一郎、柴田 碧人、塚越 瑛介
埼玉医科大学国際医療センター 脳血管内治療科

【背景】全身麻酔下の高侵襲手術では、高度の頸動脈狭窄の合併はハイリスクと判断される。しかし頸動脈ステント留置術 (CAS) を実施すれば、一定期間は抗血小板薬2剤併用 (DAPT) が必要となるため手術が困難になる。そこで、最小限の抗血小板療法で経皮的血管拡張術 (PTA) のみ行って高侵襲手術を受けてもらい、その後に必要であればCASを追加する、という二期的な血行再建の戦略 (以下divided CASと呼ぶ) を用いることで、手術時期を遅らせることなく、手術時の脳虚血リスクを軽減できる可能性がある。【目的】高侵襲手術の前にPTAを行い必要に応じて手術後にCASを追加する、divided CASの有効性について検討する。【方法】2012年から2018年に当施設で、手術実施に際して脳虚血リスクが高いと判断され、divided CASを受けた患者を対象とした。患者背景、PTA・CASの周術期合併症、手術後の影響、抗血小板薬の使用状況について調査した。【結果】対象となったのは16名 (男性15名)。年齢中央値は77歳 (IQR: 70-80)、手術領域の内訳は心臓血管外科が13名、悪性腫瘍が2名、整形外科が1名。PTAのみで治療を終えた症例が11名、CASまで実施した症例が6名。PTA・CASの周術期合併症は0件。PTAから手術までの期間中央値は8日 (IQR: 4-13.5)。手術に際する脳虚血性合併症は0件。PTA実施時の抗血小板薬は、DAPTが7名、単剤が8名、不使用が1名。手術実施時には心臓血管外科手術8名で単剤が継続され、それ以外ではすべて中止されていた。【結論】高侵襲手術の前にPTAを行い必要に応じて手術後にCASを追加するというdivided CASによって、手術を大きく遅らせることなく、かつ安全に、周術期の脳虚血合併症を防ぐことができた。

O-38-6 脳梗塞急性期のLDLコレステロール値とスタチン使用の急性期再発への影響

○横瀬 美里、三浦久美子、古谷 浩平、鈴木 雅之、阿南 悠平、小澤 忠嗣、松岡 構佑、益子 貴史、嶋崎 晴雄、小出 玲爾、田中 亮太、藤本 茂
自治医科大学内科学講座 神経内科学部門

【目的】LDLコレステロールは脳梗塞発症の危険因子であり、スタチンによる低下療法は脳梗塞の一次予防、二次予防のいずれにも有効である。しかし、急性期におけるスタチンの有効性については十分なエビデンスが確立していない。急性期のLDLコレステロールの値とスタチン、EPA投与の有効性について検討した。【方法】2017年4月から2018年7月までに自治医科大学付属病院神経内科に入院した急性期脳梗塞患者463名を対象とした。入院時のLDLコレステロールの値、スタチンおよびEPAの有無、急性期のLDLコレステロール値の推移と急性期再発との関係について検討した。【結果】入院時LDLコレステロール値120 mg/dl以上、140 mg/dl以上の患者はそれぞれ208例 (44.9%)、255例 (55.1%) であった。急性期のLDLがフォローしえた79例中68例 (86.1%) で120 mg/dl未満となっていた。入院時および急性期のLDLコレステロール値と急性期脳卒中再発とに有意な関連はなかった。入院時のLDLコレステロール値が120 mg/dl以上の患者群の急性期再発率はスタチン使用群15.4%、非使用群23.53%で、使用群で有意に低かった ($p=0.0030$)。また、EPA使用群3.70%、非使用群7.27%で、使用群で低い有意差はなかった。入院時のLDLコレステロール値が140 mg/dl以上の患者群でも同様の結果であった。【結論】入院時のLDLコレステロール値が120 mg/dl以上の患者には高率にスタチンが使用され、120 mg/dl未満に低下していた。入院時のLDLコレステロール値が120 mg/dl以上の患者においてはスタチン使用の有無が急性期再発率に影響する可能性が示唆された。

O-39-1 拡散テンソル画像法を用いたパーキンソン病患者の幻視と下縦束障害の関連性の検討

○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 脳神経内科、
²国立病院機構 舞鶴医療センター 臨床研究部

【目的】拡散テンソル画像 (DTI) を用いてパーキンソン病 (PD) 患者の幻視と下縦束障害との関連性を検討した。【方法】PD患者36例 (76.1±8.1歳、男性13例、罹病期間108.7±74.2カ月、L-dopa325±146.8 mg/day) を対象とし、H&Y重症度分類、MMSE、幻視の有無を評価した。全例でDTIを撮像し、拡散テンソルトラクトグラフィを用いて下縦束 (ILF)、下前頭後頭束 (IFOF) を描出し、平均fractional anisotropy (FA)、mean diffusivity (MD) を計測した。FA値、MD値と年齢、性別、H&Y重症度分類、MMSE、幻視の有無、罹病期間、L-dopa投与量をSpearmanの相関係数を用いて検討し、ロジスティック回帰分析を用いて幻視とILFとの関連性を検討した。ILFのMDの中央値で患者を2群に分け、IMP-SPECTで評価した脳血流低下部位を比較した。【結果】1) H&Y重症度分類: 3.0±0.5、MMSE: 25.4±4.2点、幻視は13例に認めた。2) 平均FA値: 左ILF: 0.393±0.018、右ILF: 0.392±0.022、左IFOF: 0.423±0.026、右IFOF: 0.415±0.025。3) 平均MD値 (10³mm²/s): 左ILF: 0.884±0.041、右ILF: 0.901±0.131、左IFOF: 0.954±0.186、右IFOF: 0.927±0.073。4) Spearmanの相関係数を用いた検討で、①年齢と両側ILF・IFOFのMD値、②MMSEとH&Y重症度分類、幻視、罹病期間、両側ILF・IFOFのMD値、③幻視と罹病期間、L-dopa投与量、左ILFのFA値、両側ILF・IFOFのMD値、④罹病期間と左ILFのMD値、両側IFOFのFA値、MD値、L-dopa投与量に相関関係を認めた。5) 従属変数を幻視、共変数を年齢、性別、罹病期間、L-dopa投与量、両側ILF・IFOFのFA値、MD値としたロジスティック回帰分析で、幻視と罹病期間および左ILFのMD値に有意差を認めた。6) 左ILF障害群では、非障害群に比較して、有意に両側後頭葉の血流が低下していた。【結論】PD患者の幻視は左ILF障害、罹病期間、両側後頭葉の血流低下と関連することが推察された。

O-39-3 MRtrix3 による大脳皮質基底核症候群の拡散強調MRI画像解析

○坂本 峻¹、木村 卓¹、安藤久美子²、武田 正中¹、梶山 幸司¹、芳川 浩男¹
¹兵庫医科大学 内科学 (神経・脳卒中科)、²兵庫医科大学 放射線医学

【目的】多くの神経変性疾患はシナプス結合を伝播して病巣が進展すると想定され、拡散強調MRIによる神経線維の解析に興味が持たれている。従来、拡散テンソル解析 (DTE: TBSSなど) 法がその主流であったが、交叉線維の解析には限界が指摘されていた。今回、我々はConstrained Spherical Deconvolution (CSD) 法による新しい解析ソフト (MRtrix3) を用いて大脳皮質基底核症候群 (Corticobasal Syndrome: CBS) の解析を行ったので報告する。【方法】対象はCBS患者11名でパーキンソン病 (PD) 患者23名を比較対照とした。高解像度T1W形態画像と拡散強調画像はPhilip社製3TMRIで撮像した。高解像度T1W形態画像の撮影パラメーターは、TE=2.139ms、TR=4.664ms、Flip angle=8°、section thickness=1mmとした。拡散強調画像の撮影パラメーターは、TE=83ms、TR=8123.6ms、Flip angle=90°、section thickness=2mm、b=1000s/mm²、32軸とした。拡散テンソル解析はTBSSで、白質容積についてVBMで解析し比較した。【結果】VBMでは皮質下白質容積の優位な低下を認めた (FWE-corrected at p<0.05)。TBSSでは、上縦束、脳梁において白質線維束が優位に減少していた (TFCE corrected at p<0.05)。MRtrix3では、VBMやTBSSで見られた障害部位に加え、脳幹部の皮質脊髄路やdentatorubrothalamic tractにも優位な差を認めた (FWE-corrected p<0.05)。【結論】大脳皮質基底核変性症では、オリゴデンドログリア由来のargyrophilic threadは、大脳皮質深層から白質、基底核、脳幹、脊髄の有髄線維に沿って出現すると言われている。TBSSでは検出できなかった脳幹部の交差する白質線維の減少についてもMRtrix3では優位差を検出できた。MRtrix3ではb>2000 s/mm²、64軸が推奨されるが、今回の検討では日常診療で使われるb=1000 s/mm²、32軸を用いて白質線維の優位差を十分に検出できた。線維に沿った障害の広がり の機序についても考察する。

O-39-5 Head impulse testによるパーキンソン病患者の前庭眼反射の検討

○福岡 卓也、中里 良彦、大田 一路、瀬尾 和秀、川崎 一史、池田 桂、三宅 見史、光藤 尚、伊藤 康男、高橋 一司、荒木 信夫、山元 敏正
埼玉医科大学病院 神経内科

目的パーキンソン病 (PD) の初期には姿勢障害や歩行障害をきたすことは少ない。一方PD患者は前庭眼反射が低下することが知られており、video head impulse testによってその機能評価が報告されている。しかしベッドサイドで簡便に実施できるhead impulse testでPDの前庭眼反射を評価した報告はない。今回我々はPD患者にhead impulse testを施行し、前庭眼反射機能を評価したので報告する。方法対象は当院通院中のPD患者10例で、年齢は76.7±8.9歳 (mean±SD)、性別は男性5例、女性5例、罹患歴は6±5.2年、Hoehn・Yahr分類で中央値は3、UPDRS Part IIIの中央値は38であった。全例にめまい症の有無とhead impulse testによる前庭眼反射機能を評価した。頭部角速度信号から眼球速度信号に変換される際の利得 (vestibulo-ocular reflex (VOR) gain) は、一般に頭部を回転させたときの頭部角速度に対する眼球速度の比から定量的に算出される。今回我々はその大きさをhead impulse testの際に頭部の回転に対しての眼球動きの遅れを観察し、動きの遅れの大きさをVOR gainを正常、軽度低下、高度低下と分類し定性的なVOR gainを評価した。次にVOR gainと罹病期間、UPDRS Part IIIとの相関の有無を検討した。結果1. めまい症を自覚していた症例は1例、他9例に自覚はなかった。2. VOR gainは正常群3例、軽度低下群5例、高度低下群2例であった。3. UPDRS Part IIIとVOR gainの大きさに正の相関 (r=0.50、p<0.05) を認めたが、罹病期間との間に相関はなかった。結論簡便なHead impulse testによりPDの前庭眼反射機能を評価することが出来た。またPDの前庭眼反射機能は運動障害が重度であるほど低下していた。

O-39-2 垂直認知機能検査と脳血流SPECT画像を用いたパーキンソン病の側屈姿勢の病態解明

○高坂 雅之^{1,2}、大江田知子^{1,2}、高屋 成利³、梅村 敦史^{1,2}、富田 聡^{1,2}、朴 貴瑛^{1,2}、山本 兼司^{1,2}、澤田 秀幸^{1,2}
¹国立病院機構 宇多野病院 神経内科、²国立病院機構 宇多野病院 臨床研究部、³千里リハビリテーション病院

【目的】パーキンソン病 (PD) では、側屈姿勢の合併をしばしば認める。PDの側屈姿勢の一因として、垂直認知障害が推定される。本研究では、垂直認知機能検査である自覚的視性垂直位 (SVV) 検査により、垂直認知と側屈姿勢との関係を明らかにし、¹²³I-IMP脳血流SPECT (IMP-SPECT) を用いて側屈姿勢に関連する脳部位について検討した。【方法】対象は、PD患者81例と健常対照者 (HC) 14例。SVV検査は、暗所下、座位で頭部を垂直に固定した状態で行った。眼前のモニター上の視標を任意の傾斜位置から回転させ、被検者が垂直と判断した位置で止め、鉛直軸からの偏位角度を測定した。体幹の偏位角度 (両肩峰を結ぶ線と水平線のなす角度) を測定し、HCの上限値により、PD患者を側屈あり群となし群の2群に分け、3群のSVV偏位角度を多重比較法により検定した。SVV検査の前後3ヶ月以内にIMP-SPECT検査を施行したPD患者50例について、IMP-SPECTを側屈あり群となし群で群間比較した。また有意差を認めた脳領域のボクセル値を抽出し、SVV偏位角度との相関を検定した。【結果】SVV検査では、側屈あり群と側屈なし群は、HC群に比して、SVV偏位角度は有意に増大していた。側屈あり群は、側屈なし群より偏位はさらに高度であった (P<0.0001)。IMP-SPECTでは、側屈あり群は、側屈なし群に比して、右側上頭頂小葉、下頭頂小葉、中心後回、上側頭回、背側後部帯状回において有意な血流低下を認めた。またSVV偏位角度は、これらの血流低下部位との間にそれぞれ有意な負の相関を認めた。【結論】PDでは側屈姿勢の出現前より垂直認知障害がみられ、側屈姿勢の一因となっている可能性が示唆された。右側上頭頂小葉、下頭頂小葉、中心後回、上側頭回、背側後部帯状回は、垂直認知や空間情報処理に関係しているとの報告がある。PDの側屈姿勢には、これらの大脳皮質領域の機能低下による垂直認知障害が関与していると推定された。

O-39-4 早期未治療パーキンソン病患者のアパシーの特徴

○赫 寛雄¹、長澤早由美¹、上田 優樹¹、大久保芳彦¹、田口 丈士¹、加藤 陽久¹、日下山拓人¹、三苦 博²、相澤 仁志¹
¹東京医科大学 神経学分野、²東京医科大学 医学教育学分野

【目的】アパシーは、パーキンソン病 (PD) 患者に早期から認められる精神症状であるが、その病態については不明な点が多い。本研究は、発症早期の未治療PD患者のアパシーの特徴を調べることを目的として行われた。【方法】対象は、発症早期の未治療PD患者50例 (男性33例、女性17例、平均年齢65.7±6.4歳)。Starkstein's Apathy Scale (AS) を用いてアパシー患者と非アパシー患者の2群に分け、両群間で認知機能、抑うつ症状、嗅覚障害、運動症状の比較を行った。またASとMMSE、FAB、BADs、BDI-II、OSIT-J、modified Hoehn & Yahr stage、UPDRS part III (tremor score、PIGD score) との関係についても検討を行った。【結果】50例中13例 (26%) のPD患者にアパシー (AS score≥16) が認められた。アパシー患者では非アパシー患者と比較してBDI-II (p=0.004)、modified Hoehn & Yahr stage (p=0.039)、UPDRS part III score (p<0.001)、PIGD score (p=0.036) が有意に高かった。一方、MMSE、FAB、BADs、OSIT-J、tremor scoreについては両群間に有意な相違は認められなかった。AS scoreとの関係については、BDI-II score (β=0.619, p<0.001)、modified HY stage (β=0.473, p=0.001)、UPDRS part III score (β=0.552, p<0.001)、PIGD score (β=0.473, p=0.001) との間に有意な関連性が認められた。【結論】発症早期の未治療PD患者の26%にアパシーが認められた。アパシーと運動症状との間には有意な関連性が認められ、アパシーの病態にドパミン系の障害が関与している可能性が示唆された。

O-39-6 パーキンソン病患者の腰曲がりに対する振動刺激と姿勢調整学習による理学療法の有効性

○岩田 恭幸¹、藍原 由紀¹、阿部 恭子¹、加藤 太郎¹、鈴木 一平¹、坪内 綾香¹、轟 大輔¹、中柴 淳¹、清水功一郎¹、竹内 瑞貴¹、渡部 琢也¹、大場興一郎¹、向井 洋平²、古澤 嘉彦²、斉藤 勇二²、西川 典子²、坂本 崇²、早乙女貴子¹、高橋 祐二²、小林 庸子¹
¹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部、²国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) に対する振動刺激は固縮・振戦を改善するとの報告がある。我々は、PDに伴う姿勢異常に対して振動刺激を応用したリハビリテーションプログラム (本法) を考案した。本研究では、本法による短期間の姿勢改善効果を評価した。【方法】2017年8月～2018年8月の間に本法を10日間実施した腰曲がりを伴うPD患者を対象とした。本法は、局所振動刺激 (周波数91.7 Hz、振幅1mm) を立位姿勢保持や姿勢異常で活動している、頸部 (斜角筋・胸鎖乳突筋・僧帽筋)・体幹 (外腹斜筋・内腹斜筋・脊柱起立筋)・下肢 (腸腰筋・腓腹筋・ヒラメ筋) の主な筋群に実施後、姿勢調整学習として座位・立位にて療法士が頭部や体幹を支持しながら最適な正中姿勢へのアシストとフィードバックを行った。本法実施前後に自然立位の全身写真を撮り、本法実施に関与しなかった3名の療法士が腰曲がりの前屈角度を独立して測定した。前屈角度はC7とL5の棘突起を通る直線とL5と外果を通る直線のなす角度 (Total CC angle) と定義した。【結果】患者19人 (男性7人、女性12人: 平均年齢69.6±6.8歳、Hoehn & Yahr stageの中央値2 (1-5)、PD平均罹病期間8.1±3.1年、平均腰曲がり罹病期間3.6±2.6年) に実施した。Total CC angleの評価者間信頼性は、実施前0.997 (p<0.001)、実施後0.996 (p<0.001) で高い信頼性を得た。本法によって、Total CC angleの5%以上改善が19人中17人 (89.4%) に認めた。平均のTotal CC angleは、48.7±17.5°から36.3±18.9° (p<0.001) に改善した。本法実施による有害事象は認めなかった。【結論】振動刺激と姿勢調整学習を行う本法はPDの腰曲がりを改善させる可能性が示唆された。

O-40-1 TDP-43 controls ribosomal RNA maturation by regulating the function of ribosomal proteins

○Seiichi Nagano^{1,2}, Jyunki Jinno¹, Hideki Mochizuki¹, Toshiyuki Araki²
¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of PNS Research, National Institute of Neuroscience, NCNP, Japan

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 targets that are supposed to decrease in axons of ALS/FTLD. In this study, we investigated the influence of ribosomal RNA (rRNA) maturation, which is known to be regulated by some Rp, in neurons where the function of TDP-43 was disrupted. **METHODS:** The expression of TDP-43 was down-regulated by lentiviral small hairpin RNA vectors in cortical neurons. After the separation of neurite and cell body fractions of the neurons, rRNA maturation in each fraction was estimated by quantitative PCR of immature and mature rRNA fragments. **RESULTS:** rRNA maturation was decreased in the neurite fraction of TDP-43-knocked-down neurons, whereas it was not altered in the cell body fraction of the neurons compared to control neurons. **CONCLUSIONS:** As a neurodegenerative mechanism in ALS/FTLD, rRNA dysfunction in axons can be involved via impairment of axonal transport of Rp mRNAs by TDP-43.

O-40-2 FTD-3-associated CHMP2B mutations leads to impaired exosomal secretion

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

[Objective] Frontotemporal dementia linked to chromosome 3 (FTD-3) is pathologically characterized by the accumulation of ubiquitinated inclusions. Heterozygous mutations in *CHMP2B* (*Charged Multivesicular Protein 2B*), which codes a core ESCRT III protein, are the cause of this disorder. We analyzed the effect of *CHMP2B* mutations on exosomal secretion. **[Methods]** We generated HEK293T cells carrying heterozygous and homozygous *CHMP2B* 31499G>C mutations, and *CHMP2B* null mutations by CRISPR/Cas9 system. We used cortical neurons differentiated from induced pluripotent stem cells (iPSCs) with *CHMP2B* mutations. Exosomes were quantified by nanoparticle tracking analysis. The EGF-EGFR, transferrin internalization and recycling assays and *in vitro* invagination assay were conducted to evaluate the endocytic pathway. **[Results]** The number of exosomes was decreased in *CHMP2B* mutated HEK cells. EGF degradation and transferrin recycling were delayed. Interestingly, these phenotypes were not observed in *CHMP2B* null HEK cells. The decreased exosome secretions were also observed in cortical neurons with *CHMP2B* mutations. Finally, we found that exosomes carries ubiquitinated proteins. **[Conclusion]** The *CHMP2B* disease-causing mutation, but not *CHMP2B* null mutations, leads to impaired multiple endocytotic and exocytotic pathways including exosomal secretions, indicating that mutant *CHMP2B* toxic gain-of-function underlies the phenotypic abnormalities. These results highlight the importance of these pathways in the pathogenesis of FTD-3.

O-40-3 LC-domain misregulation leads to amyotrophic lateral sclerosis and related diseases

○Eiichiro Mori¹, Tomo Shiot², Hitoki Nanaura², Kazuma Sugie²
¹Department of Future Basic Medicine, Nara Medical University, Japan, ²Department of Neurology, Nara Medical University

[Objective] Protein segments of low sequence complexity/intrinsic disorder (LC-domains) are now recognized to play roles in the basis of the membrane-less organelles through cross- β polymerization. LC-domain misregulation is now recognized to lead to amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and its related diseases including frontotemporal dementia (FTD), inclusion body myopathy (IBM), and Paget's disease of bone (PDB). Multisystem proteinopathy (MSP) has been adopted to reflect the expanding phenotype and prominent proteinaceous pathology that characterizes this syndrome. Here we aim to better understand how LC-domains are regulated in the physiological context and how misregulation of LC-domain leads to pathology of ALS and related diseases. **[Methods]** Biochemical and biophysical approaches are used to characterize the cross- β polymers formed from LC domains: X-ray diffraction, systemic mutagenesis, thioflavin-T (ThT) assay, Semi-Denaturing Detergent Agarose Gel Electrophoresis (SDD-AGE), Transmission Electron Microscope (TEM), and hydrogel binding assay. **[Results]** Proline:arginine (PR) poly-dipeptides, translated from a hexanucleotide repeat expansion in the first intron of the C9orf72 gene, target LC domains and stabilized cross- β polymers. Moreover, patient-derived mutations stabilized LC domain polymers and make them difficult to reverse. **[Conclusions]** These results indicate that dynamics of LC domain polymers are biologically important to regulate the function of membrane-less organelles, and mutations in the LC domains lead to misregulation of LC domains to be dynamic.

O-40-4 Effect of fingolimod on oligodendrocyte maturation under prolonged cerebral hypoperfusion

○Ken Yasuda¹, Takakuni Maki¹, Satoshi Saito^{2,3}, Yumi Yamamoto³, Hisanori Kinoshita¹, Yoon Kyung Choi¹, Thiruma Valavan Arumugam⁵, Yun-an Lim⁶, Christopher Li Hsian Chen⁶, Peter Tsun-hon Wong⁶, Masafumi Ihara², Ryosuke Takahashi¹
¹Department of Neurology, Kyoto University, Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, ³Department of Regenerative Medicine and Tissue Engineering, National Cerebral and Cardiovascular Center, ⁴Department of Integrative Bioscience and Biotechnology, Konkuk University, ⁵Department of Physiology, National University of Singapore, ⁶Department of Pharmacology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore

[Object] The purpose of this study was to investigate the efficacy of fingolimod against ischemia-induced suppression of oligodendrogenesis. **[Methods]** For *in vitro* experiments, we prepared primary culture of oligodendrocyte precursor cells (OPCs) obtained from neonatal rats. To induce prolonged hypoxic conditions, OPCs were incubated with non-lethal concentration of CoCl₂ and were treated with or without fingolimod. Western blot and immunocytochemistry were performed to examine the effect of fingolimod on OPC differentiation under ischemic condition. For *in vivo* experiments, we used a mouse model of prolonged cerebral hypoperfusion generated by bilateral common carotid arteries stenosis (BCAS). Fingolimod was administered intraperitoneally to the BCAS-operated mice. On day 28 after surgery, mice were euthanized and western blot analysis and immunohistochemistry were performed. **[Results]** *In vitro* studies demonstrated that low concentration of fingolimod directly rescued ischemia-induced suppression of OPC differentiation via PI3K-Akt pathway. Western blot analysis of *in vivo* studies revealed that fingolimod significantly ameliorated the decreased levels of myelin basic protein expression in the BCAS-operated mice. Immunohistochemistry showed that the number of newly generated mature OLs in the corpus callosum was increased in fingolimod-treated mice on day 28 after BCAS. **[Conclusion]** The present study demonstrates that fingolimod can promote oligodendrogenesis under ischemic conditions and may be a therapeutic candidate for subcortical ischemic vascular dementia.

O-40-5 Motor nerve organoid to analyze axonal degeneration as the early event in ALS

○Naoki Suzuki¹, Jiro Kawada^{2,3}, Tetsuya Akiyama¹, Shio Mitsuizawa¹, Masaaki Kato¹, Hitoshi Warita¹, Teruo Fujii³, Kevin Eggan⁴, Hideyuki Okano⁵, Masashi Aoki¹
¹Department of Neurology, Tohoku University, Japan, ²Jikssak Bioengineering, ³Institute of Industrial Science, The University of Tokyo, ⁴Department of Stem Cell and Regenerative Biology, 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. Previously, we reported that 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. The purpose of this study is to isolate and visualize the axon pathology of ALS efficiently. **Methods:** We used human induced pluripotent stem cells (hiPSCs)-derived motor neurons. 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:** The device is equipped with a narrow channel providing a microenvironment that facilitates the growing axons to spontaneously assemble into a unidirectional fascicle. Enough amount of RNA for omics analysis was yielded from the novel microfluidic device. The fascicle was specifically made with axons. We found that it was electrically active and elastic and could serve as a model to evaluate degeneration of axons *in vitro*. We'll also show the result of FUS-mutated motor neuron as an example. **Conclusions:** This motor nerve organoid model should facilitate future studies on the development of the axonal fascicle and drug screening for diseases affecting axon fascicles.

O-40-6 Induction of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in ischemic stroke in mice

○Tomohiro Kawano^{1,2}, Munehisa Shimamura^{1,2}, Hironori Nakagami², Tsutomu Sasaki¹, Hideki Mochizuki¹
¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Health Development and Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] T cells play important roles in pathology of ischemic stroke. Although polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSC) is known for their ability to suppress T cell responses in cancer and many inflammatory conditions, little is known about PMN-MDSC in ischemic stroke. In this study, we examined temporal and spatial profiles of PMN-MDSC (defined as CD45⁺CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low} cells) in ischemic stroke in mice. **[Methods]** Transient middle cerebral artery occlusion (MCAo) was induced in male C57BL/6J mice (n = 50). The number and the rate of CD45⁺CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low} cells was sequentially examined by FACS analysis. To distinguish between PMN-MDSC and neutrophil, the expression of *Nox2* mRNA was evaluated by RT-PCR. The localization of PMN-MDSC in ischemic brain was assessed by immunohistochemistry. **[Results]** The number of CD45⁺CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low} cells was significantly increased in ischemic hemisphere at 72 h and 120 h after MCAo and also increased in bone marrow at 72 h and spleen at 24 h. The CD45⁺CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low} cells sorted from ischemic hemisphere after 72 h had increased expression of *Nox2* mRNA compared to neutrophil. Immunohistochemistry showed that CD11b⁺Ly6G⁺ cells were located in ischemic core and border zone regions. Intact side of brain, normal bone marrow, and normal spleen had little number of CD45⁺CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low} cells. **[Conclusion]** Although neutrophil was believed to invade into infarct regions at 48-72 h after ischemia, some of cells might be PMN-MDSC. Further study is necessary to clarify the function of PMN-MDSC in ischemic stroke.

O-41-1 重症筋無力症の好中球活性の評価-化学発光・蛍光発光モニタリングシステムを用いて

○阿部 新¹、朝倉 富子³、斎藤 芳和³、酒巻 雅典⁴、数村 公子⁵、田熊 彩子³、三品 雅洋⁶、木村 和美²
¹ 多摩総合医療センター 神経・脳血管内科、² 日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野、³ 東京大学農学生命科学研究科 応用生命化学専攻、⁴ 日本医科大学武蔵小杉病院 神経内科、⁵ 浜松ホトニクス(株) 中央研究所、⁶ 日本医科大学大学院医学研究科 脳病態画像解析学講座

【目的】重症筋無力症 (MG) 患者の好中球対リンパ球比 (Neutrophil to lymphocyte ratio; NLR) は、予後予測の有用なバイオマーカーであるとされる。すなわち、NLRが高いほど再発や初期増悪と関連する。ここに我々は好中球の活性化を調べることで、MG患者と健康者の相違やMG活動期・安定期患者での相違を検討する。【方法】登録者の指先より指尖血を採取し、化学発光 (CL) と蛍光発光 (FL) の同時モニタリング測定システムを使用した。CLは活性酸素の産生を、FLは好中球ミエロペルオキシダーゼ活性をモニタリングする指標である。PMA (phorbol-12-myristate-13-acetate) の添加による好中球の活性化誘起応答は、曲線下面積として計算された。活動期のMGとは治療中に再発をした症例や治療前の症例とし、症状が安定している症例を安定期とした。全例にMG-ADLスコア、QMGスコアを取った。【結果】我々は2018年2月～3月に外来受診した MG患者12例と対照者8例を登録した。CL値は対照群 (321万) よりもMG (196万) で有意に低かった (p=0.031)。また、安定期群 (201万、p=0.03) や対照群 (321万、p=0.049) よりも活動期群 (76万) でさらにCL値が低い結果となった。一方、FL 値は安定期群 (1650万) や対照群 (1760万) よりもMG群 (1500万) や活動期群 (1210万) で低い傾向があったものの有意差はなかった。【結論】我々は好中球活性状態の測定システムを使い、MG患者の好中球活性化は対照群よりも低下しており、さらに安定期よりも活動期でより好中球活性化が低下していることを証明した。NLRが高い状況でも実際に好中球の活性化は低下していることが確認された。重症例では好中球活性化が低下し、代償性にリンパ球と比べ増加している可能性がある。今後このシステムを用い、MGの治療有効性評価や再発予測ばかりでなく、MGにしばしば認められる初期増悪の予測への応用できる可能性がある。

O-41-3 全身型重症筋無力症で治療目標はいつ達成しうるか？

○小澤由希子¹、鶴沢 顕之¹、安田 真人¹、織田 史子¹、金井 哲也^{1,2}、氷室 圭一^{1,3}、川口 直樹^{1,4}、桑原 聡¹
¹ 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学、² かない内科、³ JR 東京総合病院 神経内科、⁴ 神経内科千葉 神経内科

【目的】重症筋無力症 (MG, myasthenia gravis) は完全寛解が得難く、重症筋無力症診療ガイドライン2014では完全寛解とはほぼ同等の患者満足度が得られ、完全寛解より多くの患者が到達可能な治療目標として「MGFA Post intervention Status のカテゴリでminimal manifestations (MM)」かつ「プレドニゾロン (PSL) 1日服用量が5mg以下である状態」(5mgMM) を推奨している。早期の治療目標達成により社会的活動性とQOLの改善が得られるが、治療開始からどの程度で達成できるかは不明である。今回当施設内において、治療開始後の5mgMM達成を観察した。【方法】2010年以降当院を初診した全身型の抗アセチルコリン受容体抗体陽性MGのうち当院で新規に免疫治療を開始した96例を対象とした。発症年齢は56.8±16.6歳、女性比は61.5%であった。観察項目として治療開始時・治療開始3ヶ月後・6ヶ月後・1年後・2年後・3年後のMGADLスコア、MM達成の有無、ビロドステージミン・免疫治療の内容 (PSL・カルシニューリン阻害薬・高用量経静脈的メチルプレドニゾロン・免疫グロブリン大量療法・血液浄化療法) を後方視的に検討した。【結果】5mgMMの達成は治療開始3ヶ月後9.9%、6ヶ月後11.8%、1年後26.8%、2年後64.4%、3年後63.3%であり、5mgMM達成は2年目でプラトーに達していた。2年後5mgMM達成の有無で2群に分けて比較すると、達成群は初診時年齢が高く (61.6±15.0歳 vs. 53.8±15.8歳、p=0.04)、治療3ヶ月目におけるMGADLスコアが低く (中央値2 vs. 4、p=0.03)、PSL5mg以下を達成例が多く (26.3% vs. 0%、p=0.01)、血液浄化療法施行回数が少なかった (0.6±1.55回 vs. 2.1±2.83回、p=0.03)。胸腺摘除の有無、3ヶ月目のMM達成の有無、その他の免疫治療の有無で有意差は認めなかった。【結論】MGの治療目標である5mgMMは治療開始2年目で約6割が達成していた。治療開始後3ヶ月の治療反応性が良好な群が5mg MMを達成しやすかった。

O-41-5 免疫チェックポイント阻害薬の免疫関連副作用による重症筋無力症、筋炎合併例の臨床像

○大崎 雅央¹、内藤 龍彦²、逸見 文昭¹、川崎 怜子¹、角元 利行²、内尾 直裕¹、宇羽野 恵^{1,2}、清水 潤^{1,2}、上坂 義和¹
¹ 虎の門病院 神経内科、² 東京大学医学部附属病院 神経内科

【目的】免疫チェックポイント阻害薬の免疫関連副作用による重症筋無力症、筋炎合併例の既報告はまだ少なく、自験例の臨床的特徴、治療効果を検討した。【対象と方法】2017年4月から2018年9月までの期間に、当院で悪性腫瘍に対して抗PD-1抗体を投与された患者のうち、重症筋無力症および筋炎を合併した患者について臨床的特徴および治療効果について検討を行った。【結果】当該期間に当院で悪性腫瘍の患者に対して、81人にニボルマブ、42人にペンプロリズマブが投与された。そのうち、重症筋無力症、筋炎を合併して発症した例は3例 (2.4%) であり、年齢は71-84歳で、男性2名、女性1名であった。原疾患は2例が腎細胞癌、1例が肺腺癌であった。初発症状は3例とも眼瞼下垂、複視で、抗PD-1抗体投与後18-28日で発症し、経過中に四肢近位筋優位の筋力低下を認めた。3例とも抗AChR抗体は陽性であった。筋生検を施行した2例では、2例とも肉芽腫性病変を伴う筋炎の所見が特徴的であった。3例で血清CK値は1861-6761 IU/Lまで著明に上昇した。3例中2例は、IVIgおよびステロイド内服により、治療開始後19-27日で血清CK値が正常化し、神経症状は改善、modified Rankin scaleは0-1まで改善した。その後ステロイド維持量の内服で神経症状の増悪はなかったが、抗AChR抗体は持続して陽性であった。1例は、呼吸筋力低下の進行が急速で、抗PD-1抗体投与後22日目に呼吸不全の増悪で死亡した。【結論】免疫チェックポイント阻害薬投与後重症筋無力症、筋炎合併例では、筋生検を含めた早期の診断が有用である。IVIgおよびステロイドを用いた治療が有効であった症例があり、今後の症例の蓄積が重要である。

O-41-2 重症筋無力症ならびにランバート・イートン筋無力症候群の全国疫学調査 一次調査結果

○吉川 弘明¹、中村 好一²、栗山 長門³、村井 弘之⁴、酒井 康成⁵、野村 芳子⁶、岩佐 和夫⁷、松井 真⁸
¹ 金沢大学 保健管理センター、² 自治医科大学 公衆衛生学、³ 京都府立医科大学 地域保健医療疫学、⁴ 国際医療福祉大学 神経内科学、⁵ 九州大学 小児科学、⁶ 野村芳子小児神経学クリニック、⁷ 金沢大学 脳老化・神経病態学、⁸ 金沢医科大学 神経内科学

【目的】難病対策の推進において、我が国における難病患者数とその実態を調査することは、重要な課題である。重症筋無力症 (MG) の疫学調査は、過去に数回にわたり行われた経緯がある。直近の調査は2006年のもので、推計患者数は15100人、有病率は人口10万あたり11.8人との結果が出ている。一方、ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) については、神経免疫班により疫学調査が行われたが、推定患者数は算出されていない。今回、我国におけるMGとLEMSの患者数と臨床像の実態を調べるため、一次調査、二次調査を経るかたちで、全国疫学調査を実施した。【方法】調査は「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 第3版」(難治性疾患政策研究事業 難病疫学班) に従った。疾患の診断基準は、難治性疾患政策研究事業 エビデンス班が2016年に改訂した新MG診断基準ならびに同班が2016年に策定したLEMS診断基準を用い、2017年1月1日から12月31日までの1年間におけるMGならびにLEMS推定受療患者数を調査した。調査対象診療科は、神経内科、内科、小児科、呼吸器外科、心臓血管外科、外科、脳神経外科、眼科、耳鼻咽喉科に設定した。一次調査依頼に関する資料は2018年3月30日に発送し、4月25日締切りで回答を依頼した。調査対象診療科は24792科 (大学病院1079科、一般病院23682科、特別階層病室31科) のところ、7547科 (抽出率30.4%) を抽出した。【結果】一次調査は、2708科より回答を得た (回答率35.9%)。2017年中の推定受療患者数は、MG:29210名 (95%信頼区間:26030～32390)、LEMS:348名 (95%信頼区間:247～449) であった。【結論】全国疫学調査一次調査の集計結果から、2017年中の推定受療患者数は、MG:29210名 (95%信頼区間:26030～32390)、LEMS:348名 (95%信頼区間:247～449) となった。有病率は、人口10万人当たり MG 23.1人、LEMS 0.3人であった。

O-41-4 早期速効性治療戦略による重症筋無力症クリーゼ発症抑制効果の検討

○菅谷 涼^{1,2}、渡辺 源也¹、結城 翼^{1,3}、中村 貴彬⁴、石山 駿¹、千葉 哲矢^{1,5}、川崎永美子¹、突田 健一¹、鈴木 靖士¹
¹ 国立病院機構仙台医療センター 脳神経内科、² 気仙沼市立本吉病院、³ 公立刈田総合病院、⁴ 社会医療法人総合南東北病院 脳神経内科、⁵ 七ヶ宿町国民健康保険診療所

【目的】重症筋無力症 (MG; Myasthenia gravis) の治療においてクリーゼの発症は予後不良因子の一つであり、その予防は重要な課題の一つである。当院では早期速効治療戦略 (EFT: Early fast-acting treatment) として全身型MG発症初期からPyridostigmine、Prednisolone 5-10 mg/day、Calcineurin inhibitorの3剤同時開始とIntravenous immunoglobulin (IVIg) を組み合わせた治療 (PPCI療法) を導入し、症状増悪時は速やかにIVIg、ステロイドパルス、または血液浄化療法を施行し、MG-ADL scale 5点未満を目標に治療してきた。今回、当院で治療のあるMG症例を抽出し、そのクリーゼ発症歴を調べ、PPCI療法の有無との関連性を検討した。【方法】2011年4月から2018年10月の間で当院入院治療のある全身型MG症例145例を抽出し、MG-ADL scale 5点未満を目標に治療してきた。今回、当院で治療のあるMG症例を抽出し、そのクリーゼ発症歴を調べ、PPCI療法の有無との関連性を検討した。【方法】2011年4月から2018年10月の間で当院入院治療のある全身型MG症例145例を抽出し、MG-ADL scale 5点未満を目標に治療してきた。今回、当院で治療のあるMG症例を抽出し、そのクリーゼ発症歴を調べ、PPCI療法の有無との関連性を検討した。【結果】PPCI施行群と非施行群でそれぞれ当院初診時年齢 (56.9歳[22-90歳] vs 59.6歳[17-84歳]; p=412)、性差 (女性: 63.2% vs 65.4%; p=802)、治療前MG-ADL scale (9.3点 vs 7.9点; p=120)、胸腺摘除併例 (42.1% vs 28.0%; p=151) に有意な差はなかった。クリーゼの既往は非施行群で20/107例 (18.7%) であったのに対し、PPCI施行群では2/38例 (5.26%; p=0.30) とクリーゼの頻度は有意に低かった。クリーゼの特徴として非施行群では術後クリーゼが5例、重症感染症に伴うクリーゼが4例みられたが、PPCI施行群では重症感染症に伴うクリーゼ2例 (超高齢者の肺炎1例、入院後カテーテル関連感染1例) のみであった。【結論】PPCI療法はMGクリーゼ発症予防に有効であり、特に術後クリーゼや発症早期のクリーゼを抑制している可能性が示唆された。発症初期からのPPCI療法はMGに対するEFTとして有効な治療戦略となりうる。

O-41-6 小児発症MGの脳神経内科transition後の経過

○畑中 裕己、園生 雅弘
帝京大学医学部付属病院 脳神経内科

【目的】一般に小児発症MGは7%といわれているが、迅速な発見と適切な免疫治療の介入でおおよそ寛解に至るとされている。脳神経内科へのtransition後も、外来followと薬剤投与が行われている症例を検討した。【対象・方法】2016年1月から2017年12月まで脳神経内科で特定疾患の申請を行っている重症筋無力症 (MG) 患者合計137例の発症時年齢の分布は、小児発症 (0-15歳) は8例、若年発症 (16-49歳) は56例、高齢発症 (50-64歳) は32例、発症初回治療からPPCI療法を導入した群38例 (以下、PPCI施行群) と導入しなかった群107例 (以下、非施行群) に分け、各群の特徴とクリーゼの既往の有無をretrospectiveに統計学的手法を用いて分析した。【結果】PPCI施行群と非施行群でそれぞれ当院初診時年齢 (56.9歳[22-90歳] vs 59.6歳[17-84歳]; p=412)、性差 (女性: 63.2% vs 65.4%; p=802)、治療前MG-ADL scale (9.3点 vs 7.9点; p=120)、胸腺摘除併例 (42.1% vs 28.0%; p=151) に有意な差はなかった。クリーゼの既往は非施行群で20/107例 (18.7%) であったのに対し、PPCI施行群では2/38例 (5.26%; p=0.30) とクリーゼの頻度は有意に低かった。クリーゼの特徴として非施行群では術後クリーゼが5例、重症感染症に伴うクリーゼが4例みられたが、PPCI施行群では重症感染症に伴うクリーゼ2例 (超高齢者の肺炎1例、入院後カテーテル関連感染1例) のみであった。【結論】PPCI療法はMGクリーゼ発症予防に有効であり、特に術後クリーゼや発症早期のクリーゼを抑制している可能性が示唆された。発症初期からのPPCI療法はMGに対するEFTとして有効な治療戦略となりうる。

O-42-1 ヒトプリオン病患者におけるバイオマーカーの検討

○佐藤 克也

長崎大学病院 医薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野

【目的】プリオン病サーベイランスにおける、ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカーと画像検査のバイオマーカーの有効性を明らかにすることを研究の課題の目的とする。【方法】平成23年4月1日から平成30年11月1日までの長崎大学感染分子解析学教室・運動障害リハビリテーション学講座に依頼された検体数は4213症例であり、髄液検査のバイオマーカーは14-3-3蛋白(WB法とELISA法)、総タウ蛋白(ELISA)、RT-QUIC法について解析した。又画像検査のバイオマーカーであるMRI検査を1013症例について解析した。【結果】髄液検査に依頼された中で平成21-29年度プリオン病サーベイランス委員会にて検討された症例数の中で、2634症例でプリオン病は891症例、遺伝性プリオン病は92症例、獲得性プリオン病は3症例であった。非プリオン病は1648症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー(14-3-3蛋白WB,14-3-3蛋白ELISA,総タウ蛋白,RT-QUIC法)では感度は81.7%、71.1%,74.9%,70.3% 特異度は79.2%,85.1%,77.6%,98.9%であった。RT-QUIC法は100%ではなく、偽陽性症例は13例であった。MRI拡散強調画像の感度は94.5%、特異度は83.2%であった。【結論】早期におけるQUIC法の検出は低いが、PSDが出現される時期はQUIC法の検出率は高くなる。又現在まで擬陽性が15例あったが、1例は剖検にてCJDと判断され、又経過中1例CJDと診断された。さらなる症例の蓄積と特異度を高めるRT-QUIC法の改良が必要であると考えられた。又髄液以外からの異常プリオン蛋白の検出法を開発すべきであると考えられる。

O-42-3 GSSではDAT scanの線条体への集積は臨床病期の中盤まで保たれる○末次 南月¹、雪竹 基弘¹、森 法道¹、上床 希久²、吉川 正章²、原 英夫²¹高邦会 高木病院 神経内科、²佐賀大学 医学部 神経内科

【目的】Gerstman-Sträussler-Scheinker病(GSS)は遺伝性プリオン病の一つであり、多くは歩行障害等の小脳症状で発症し、その後には認知症を伴い無動性無言にいたる。一方、Creutzfeldt-Jakob disease(CJD)は亜急性進行性の認知症で発症し無動性無言となるが、孤発性CJDにおいてはDAT scanで両側尾状核と線条体での集積低下が報告されている。また、致死性家族性不眠症においても線条体での集積低下が報告されている。GSSも経過中に錐体外路症状を呈する場合があるが、これまでDAT scanを用いた評価は報告されていない。今回、4例のGSSについてDAT scanを行い、臨床症状・病期との関係を明らかにする。【方法】対象は発症年齢49-60歳(case1:49歳女性、case2:51歳女性、case3:55歳男性、case4:60歳男性)の3家系4例。Case1とcase3は兄妹であり、case1はCJD様の亜急性認知障害で発症し、case2は小脳失調で発症した。全例プリオン蛋白遺伝子検査はcodon102:Pro/Leu(codon 129:Met/Met,codon 219:Glu/Glu)である。それぞれ発症から半年、9年、2年、5年の時点でDAT scanを施行し比較した。【結果】4例は経過中いずれも錐体外路症状を認めていない。発症から半年から5年の時点ではDAT scanで両側尾状核・線条体の集積低下は認めなかった。発症から9年経過したcase2では、DAT scanで両側線条体の集積低下を認めた。【結論】錐体外路症状を認めないGSSであっても、病期の後半にはDAT scanで線条体の集積低下を認める。DAT scanでの線条体への集積低下はプリオン病自体に起こりうる現象であり、錐体外路症状が認められなくても認められる可能性がある。

O-42-5 水痘・带状疱疹ウイルスによる舌咽迷走神経麻痺における臨床症状の検討

○向井 泰司、作田 健一、谷口 洋

東京慈恵会医科大学附属柏病院

【目的】水痘・带状疱疹ウイルス(以下、VZV)による舌咽迷走神経麻痺の頻度は多くないが、治療可能な嚥下障害として見逃してはならない。発疹を伴う症例では比較的診断が容易だが、発疹を伴わない例(以下、ZSH)は診断に難渋する。また、VZVの再活性化はしばしば免疫学的検査で証明が困難なこともある。本研究ではVZVによる舌咽迷走神経麻痺症例の症状や検査所見を検討してその特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】2005年4月から2018年11月において、舌咽迷走神経障害を呈した症例のうち、VZV感染が原因と診断した症例を対象とした。頭部MRIで脳実質の障害を認めた症例は除外した。臨床経過として初発症状、他の脳神経障害や皮疹・耳痛の有無、病変の片側性の有無、発症から診察時までの時間、所見の改善を後方視的に検討した。免疫学的検査として、髄液検査でのIgG index、髄液VZV IgG、血清VZV IgG、血清VZV IgM、VZV抗体価指数、VZV 抗体価比、髄液もしくは耳介擦過液でのVZV DNA PCRを検討した。【結果】6例(男性4例)を抽出した。全例で病変の片側性、耳痛を有し、6例中4例が片側の耳痛が初発症状であった。発疹を有する症例は1例のみだった。6例中2例で耳介擦過液のPCRが陽性、1例は髄液でPCR陽性だった。PCR陰性症例のうち1例で髄液VZV IgG上昇、2例でVZV抗体価指数上昇を認めた。全症例でVZV抗体価比は正常範囲内だった。全症例で治療後に症状が消失または部分改善した。最後まで残存した障害は全症例とも嚥下で、重症例の1例は喉頭枠組み手術を実施し改善した【結論】VZVによる舌咽迷走神経麻痺の臨床経過として病変の片側性や耳痛は重要である。診断のための免疫学的検査は髄液DNA PCR以外に耳介擦過液 DNA PCRや髄液VZV IgG測定を含む抗体価指数の算出も有用である。

O-42-2 無菌性髄膜炎に対するアシクロビル投与の適応に関する検討○石川 若芸、石橋はるか、田妻 卓、林 正裕、峰 奈保子、杉本 太路、野村 栄一、山脇 健盛
広島市民病院 脳神経内科

【目的】HSV(単純ヘルペスウイルス)・VZV(水痘带状疱疹ウイルス)脳炎ではアシクロビル(ACV)の使用が推奨されているが、髄膜炎に対して行うか否かは定まっていない。多くの場合無菌性髄膜炎は治療なしでも比較的前後の良い疾患である。日常臨床では脳炎への進行を危惧し、神経症状に乏しくともACVが使用される傾向がある。当院における髄膜炎・髄膜脳炎について分析し、ACVを必要とする症例の特徴を検討した。【方法】2013年1月から2017年12月までに当科へ入院した無菌性髄膜炎および髄膜脳炎の患者を対象とした。髄液中のHSV/VZV PCR陽性例とそれを確認できなかった(その他)例を比較し、患者背景、臨床症状、髄液検査を後方視的に検討した。また無菌性髄膜炎に対してACVを使用した症例と使用しなかった症例を比較し、臨床症状・髄液検査の改善の有無、転帰を検討した。【結果】無菌性髄膜炎例は122例、髄膜脳炎例は25例であり、髄液中HSV/VZV PCR陽性例は19例(髄膜炎14例、脳炎5例)であった。脳炎例は髄膜炎例と比較し50歳台と高齢であり、基礎疾患も多かった。またHSV/VZV PCR 陽性例の髄膜炎では皮疹が53%に認めたが、それ以外の髄膜炎例では稀であった。髄液細胞数は、HSV/VZV髄膜炎は平均271/uLと、その他の髄膜炎137/uLに対して有意に多かった。また髄液細胞数を100/uLでカットオフとすると、感度0.78であり、特異度0.61であった。また月別統計では、夏と冬にその他の髄膜炎が多い傾向にあった【結論】比較的高齢で、基礎疾患を有する例では髄膜炎となるリスクがあり、ACVの適応となると考えられた。また皮疹なくとも、髄液細胞数が多い症例はHSV/VZV髄膜炎である可能性が高くなり、初診時よりACVの使用の指標の一つとなりうる。夏と冬に流行する髄液細胞数の少ない無菌性髄膜炎は、ACVを必要としない可能性が示唆された。

O-42-4 日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の疫学調査と解析三浦 義治¹、○小佐見光樹²、阿江 竜介²、中村 好一²、濱口 毅³、中道 一生⁴、高橋 健太⁴、鈴木 忠樹⁴、高橋 和也⁵、雪竹 基弘⁴、野村 恭一⁷、原田 雅史⁸、三條 伸夫⁹、船田 信顕¹、岸田 修二¹、西條 政幸⁴、水澤 英洋¹⁰、山田 正仁³¹都立駒込病院 脳神経内科、²自治医科大学 公衆衛生学、³金沢大学 医薬保健研究域医学系 脳老化・神経病態学、⁴国立感染症研究所、⁵医病医院 神経内科、⁶高木病院 神経内科、⁷埼玉医科大学総合医療センター 神経内科、⁸徳島大学大学院医薬学工学部放射線科、⁹東京医科歯科大学大学院医薬学総合研究科 脳神経病態学分野、¹⁰国立精神・神経医療研究センター研究所

【目的】本邦における進行性多巣性白質脳症(Progressive multifocal leukoencephalopathy; PML)患者の発症状況を疫学的に正確に調査し、さらに解析を行い、その特徴を明らかにする。【方法】2016年1月から2018年11月までの期間に、300を超えるPML関連検査依頼およびPML発症疑い症例情報があり、そのうち142例で本研究同意を取得し、症例情報の登録を開始した。このうち登録を完了した75症例について検討し、36例でPMLと診断した。この登録情報から本邦におけるPML症例について疫学的に解析した。【結果】PML発症年齢の平均±標準偏差は62.5±15.3歳であり、男性が16例(44.4%)、女性が20例(55.6%)だった。「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班の診断基準」に基づく診断の確実度は、脳炎例が32例(88.9%)、ほは確実例が1例(8.3%)、疑い例が1例(2.8%)だった。脳生検は15例(50.0%)、剖検は3例(8.3%)で施行されていた。基礎疾患は、血液疾患が9例(25.0%)、膠原病が9例(25.0%)、固形がんが7例(19.4%)、多発性硬化症が3例(8.3%)、HIV感染症が3例(8.3%)、腎不全人工透析が3例(8.3%)だった。血液疾患症例の内、4例にリウマチが投与されていた。多発性硬化症の3例全てにフィンゴリドが投与されていたが、ナタリズマブが投与されていた症例はなかった。10例の死亡が確認されており、死亡時の年齢の平均±標準偏差は67.4±14.6歳だった。発症から死亡までの期間の平均±標準偏差は22.3±11.3週だった。【結論】最近の本邦におけるPMLの特徴は、発症年齢はやや高くなり、基礎疾患は血液疾患、膠原病と固形がんが多く、HIV感染症が少ない傾向にあるが、多発性硬化症も目立ってきている。死亡例においては発症から死亡までの期間も従来の報告より長くなってきている。

O-42-6 高齢者の急性脳炎・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、傳 和真¹、猪俣 徹也¹、崔 聡¹、長 正訓¹、毛受 奏子¹、山崎 英一²、山田 丈弘³、辻 有希子⁴、徳田 直輝⁵、中村 拓真⁵¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、²横浜新都市脳神経外科病院 脳神経内科・脳血管内科、³京都第二赤十字病院 脳神経内科、⁴京都府立医科大学 脳神経内科、⁵京都岡本記念病院 脳神経内科

【目的】高齢者の急性脳炎・脳症例の特徴を明らかにする【方法】対象は2010年4月から2018年10月までに緊急入院した急性脳炎・脳症(症状が24時間以上持続)の連続88例。対象を60歳以上(E群)と60歳未満(Y群)に分け、両群で初発症状、検査所見、免疫療法、最終診断、転帰を比較した【結果】E群・Y群は41/47例で男性20(51%)/20(43%)例。初発症状は発熱25(61%)/34(72%)例、痙攣15(37%)/17(36%)例、精神症状22(54%)/26(55%)例と大差はなかった。初診時の検査所見については、頭部MRI(DWI/FLAIR)高信号29(71%)/32(68%)、髄液検査での細胞数増多や蛋白上昇が24(58%)/30(64%)例と大差なく、脳液検査でのPLEDsやPSDが5(12%)/2(4%)例とE群で多くみられた。免疫療法はステロイドパルス療法が34(83%)/38(81%)例、IVIgが0(0%)/10(21%)例、血漿交換療法が3(7%)/11(23%)例で実施されており、E群ではIVIgや血漿交換療法を実施しない症例が多かった。最終診断は自己免疫性7(17%)/13(28%)例、傍感染性6(15%)/12(26%)例、代謝性3(7%)/2(4%)例、高血圧性3(7%)/3(6%)例、薬剤性0(0%)/1(2%)例、原因不明18(44%)/16(34%)例であり、E群にて自己免疫性/傍感染性脳炎が少なく、原因不明例が多かった。転帰については在院日数中央値25/39日、直接自宅退院20(49%)/29(62%)例、転院17(41%)/16(34%)、死亡4(10%)/2(4%)例と、E群で入院期間が短かったが、転院例、死亡例も多かった【結論】高齢者の急性脳炎・脳症例では、脳液検査でのPLEDs/PSDが多く、脳障害の重症度を反映していると推測された。原因不明例が多く、ステロイド以外の治療は選択されにくかった。在院日数は長くなかったが、転院例や死亡例も多かった。診療にあたりこれらの特徴の理解が重要である。

O-43-1 Frequent PACs in cryptogenic stroke patients predict AF in insertable cardiac monitoring

○Kenichi Todo¹, Shuhei Okazaki¹, Tsutomu Sasaki¹, Hitoshi Minamiguchi², Hiroya Mizuno², Hiroshi Yamagami³, Tomonori Iwata⁴, Ryosuke Doijiri⁵, Tetsuya Hashimoto⁶, Masafumi Morimoto⁷, Hideki Mochizuki¹
¹Department of Neurology, Osaka University Hospital, Japan, ²Department of Cardiology, Osaka University Hospital, ³Division of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center, ⁴Department of Neurology, Tokai University, ⁵Department of Neurology, Iwate Prefectural Central Hospital, ⁶Department of Neurology, Saiseikai Fukuoka General Hospital, ⁷Department of Neurosurgery, Yokohama Shintoshin Neurosurgical Hospital

[Objective] We reported that the number of premature atrial contractions (PACs) was larger in cryptogenic stroke and cardioembolic stroke than in non-cardioembolic stroke (Todo K, et al. Eur Neurol. 2009). In the current study, we analyzed the association of "frequent PACs" in 24-hour Holter electrocardiogram recording and atrial fibrillation (AF) in insertable cardiac monitoring (ICM). [Methods] We retrospectively analyzed a database of 67 consecutive patients with ischemic stroke who received ICM implantation between September 2016 and March 2018 at 5 centers. We used the follow-up data until June 2018 in this study. We defined "frequent PACs" as more than 222 beats / 24 h, which was the superior 25%ile of the 67 patients. We analyzed the association of "frequent PACs" with AF and time to the first AF in ICM. [Results] The population of AF in ICM was 28% (19/67). The median follow-up period was 250 days (IQR, 192-371). There were no differences in age, gender, CHADS2 score, or left atrial dimension between the patients with AF in ICM and those without. The population of "frequent PACs" are larger in the patients with AF in ICM than those without (42% [8/19] vs 17% [8/48]; p<0.05). After adjustment for these confounders, "frequent PAC" was associated with AF detection (adjusted odds ratio, 4.56; 95% confidence interval [CI], 1.17-17.79; p<0.05) and time to the first AF (adjusted hazard ratio, 3.86; 95% CI, 1.36-10.97; p<0.05). [Conclusion] Frequent PAC in cryptogenic stroke can predict AF in insertable cardiac monitoring.

O-43-3 Cilostazol ameliorates I/R-induced BBB disruption by inhibiting endoplasmic reticulum stress

○Ding Nan, Haiqiang Jin, Weiwei Yu, Yining Huang
 Peking University First Hospital, China

Abstract Objective: This study explored the potential role of endoplasmic reticulum stress in ischemia/reperfusion-induced endothelial cell damage, and determined whether the therapeutic potential of cilostazol, with respect to I/R-induced BBB disruption, is related to the inhibition of ER stress. **Methods:** We explored the role of ER stress in I/R-induced brain endothelial cell injury and the effects of cilostazol on I/R-induced ER stress in vitro and in vivo using brain microvascular endothelial cells (BMVECs) and a rat model. **Results:** Exposing immortalized BMVEC (bEnd.3) cells to oxygen-glucose deprivation/reperfusion (OGD/R) significantly diminished the barrier function of cell monolayers and activated ER stress. Pre-treating cells with the ER stress inhibitor 4-PBA or cilostazol prevented OGD/R-induced ER stress and preserved tight junctions. Furthermore, OGD/R induced the expression and secretion of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and nuclear translocation of phospho-NF- κ B. These changes were partially reversed by 4-PBA or cilostazol pre-treatment. In vivo, 4-PBA or cilostazol significantly attenuated I/R-induced ER stress and ameliorated Evans Blue leakage and tight junction loss. **Conclusions:** I/R-induced ER stress results in BBB disruption, and cilostazol can protect brain endothelial cells from I/R injury by suppressing ER stress. ER stress could be a therapeutic target to mitigate BBB disruption after I/R; cilostazol is a promising therapeutic agent for BBB damage after acute ischemic stroke.

O-43-5 Three-year survival and recurrence after stroke in the era of DOAC and DAPT

○Yoshinari Nagakane, Eijirou Tanaka, Takehiro Yamada, Shinji Ashida, Yuta Kojima, Keiko Maezono, Shiori Ogura, Daisuke Nakashima, Takamasa Kitaaji
 Department of Neurology, Kyoto Second Red Cross Hospital, Japan

Objective: To investigate long-term outcome in stroke patients after widespread use of direct oral anticoagulant (DOAC) and dual antiplatelet therapy (DAPT). **Methods:** Between April 2014 and March 2015, consecutive patients, who admitted to our department due to ischemic stroke or TIA within 7 days of onset, were prospectively enrolled, and followed up annually until three years after the index stroke. Outcome measures were any cause of death and stroke recurrence. Ischemic stroke subtypes were classified into 4 categories: CE, large-artery atherosclerosis (LAA), small-artery occlusion (SAO), other cause (OC). **Results:** A total of 371 patients (209 males; mean age, 74 years; CE 96, LAA 64, SAO 87, OC 84, and TIA 40) were studied. Outcomes at 1, 2, and 3 years after stroke were available for 99%, 93%, and 89%, and mortality was 10%, 17%, and 21%, respectively. Major causes of death were heart diseases, neoplasms, and respiratory diseases. Among 358 stroke survivors at discharge, 97% (58% for DOAC, 36% for warfarin) of CE patients discharged on anticoagulation, while 97% (DAPT in 59%) of LAA and 98% (DAPT in 12%) of SAO discharged on antiplatelet therapy. Recurrent stroke occurred in 20 (5%) patients by 30 days, 36 (10%) by 1 year, 43 (12%) by 2 years, and 48 (13%) by 3 years after the index stroke. Of these, 44 had ischemic and 4 had hemorrhagic stroke. **Conclusions:** One-fifth of stroke patients died within 3 years of stroke onset, mainly due to non-stroke diseases. The risk of stroke recurrence was higher from the subacute phase to 1 year after stroke onset.

O-43-2 The anterior 1/3 of the internal capsule is also supplied by the the anterior choroidal artery

○Yasumasa Yamamoto¹, Takashi Koizumi³, Yoshinari Nagakane², Yasuhiro Tomii¹
¹Department of Neurology, Kyoto Katsura Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Kyoto Red Cross Hospital, ³Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Objective: Although the anterior choroidal artery (AChA) has been considered to supply the caudal two third of the posterior limb of internal capsule (PLIC), certain neurosurgical descriptions suggested the anterior one third are also supplied by the different branches of the AChA. We tested the validity of their descriptions. **Methods:** 93 consecutive patients with acute AChA infarction were studied. We classified patients into 5 groups. 1, The anterior type: involved the genu of the internal capsule and/or the anterior one-third part of the PLIC. 2, The posterior type: involved the caudal two-third part of the PLIC. 3, The combined type: stretched the full length of the PLIC. 4, The extended type: extended to the other area such as the mesial temporal lobe or midbrain, and 5, The dot type: restricted within PLIC upto10mm in diameter. **Results:** Patient numbers in groups 1 through 5 were 7 (7.5%), 46 (49.4), 9 (9.6), 2 (2.1) and 2 (2.1). The anterior type involved the medium part of pallidum (MPP) in 5 patients (71.4%) and none in the lateral thalamus (LT), while the posterior type involved MPP in 6 patients (13.0%) and LT in 33 patients (71.7%). The two types of infarct domains are almost mutually exclusive and in line with the descriptions. **Conclusion:** An occlusion of the proximal branches arising from the AChA trunk may cause anterior type infarcts and that of the distal branches may cause posterior type infarcts. The PLIC was irrigated by two different branches from the AChA trunk. The genu and anterior one third of the PLIC are also supplied by the AChA.

O-43-4 18F-THK5351 PET can identify Wallerian degeneration of the pyramidal tract in a post-stroke patient

○Kenji Ishibashi^{1,2}, Yoshiharu Miura², Masashi Kameyama³, Testuro Tago¹, Jun Toyohara¹, Kenji Ishii¹
¹Research Team for Neuroimaging, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Japan, ²Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital, Japan, ³Department of Nuclear medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Japan

Background: The radioligand, ¹⁸F-THK5351, was initially developed to target tau aggregation present in neurofibrillary tangles. However, ¹⁸F-THK5351 was recently reported to bind to monoamine oxidase B (MAO-B) with a certain level of affinity. MAO-B is highly concentrated in astrocytes. MAO-B concentration increases during so-called "gliosis", which is a spectrum of changes in astrocytes that occur after brain injury. This suggests that ¹⁸F-THK5351 concentrates in the lesion where gliosis occurs. We now present a case showing the potential use of ¹⁸F-THK5351 positron emission tomography (PET) to identify gliosis. **Methods:** A 41-year-old man underwent ¹⁸F-THK5351 PET two years after a right middle cerebral artery infarction. Emission data were acquired for 20 min starting at 40 min after an intravenous injection of ¹⁸F-THK5351. Images were normalized using the cerebellum as a reference region. **Results:** ¹⁸F-THK5351 imaging revealed intense uptake along the ipsilateral pyramidal tract from the corona radiata to the medulla. **Conclusion:** Wallerian degeneration of the pyramidal tract usually develops after a cerebral infarction including primary motor cortex. In the early stage, axonal swelling and breakdown of myelin sheath occur. In the later stage, the degenerated axons are replaced by gliosis, which is primarily the proliferation of astrocytes to form a scar. Hence, in this case, ¹⁸F-THK5351 uptake may represent Wallerian degeneration of the ipsilateral pyramidal tract accompanied with gliosis by targeting MAO-B located in the lesions.

O-43-6 Withdrawn

O-44-1 体幹機能低下患者に体幹機能を安定させる布素材を用いて転倒を予防する画期的な試み

○辰元 宗人^{1,2}、星山 栄成³、梅澤 光政³、加藤 正人⁴、竹内 大作⁵、鈴木佳世子⁶、河野 由江⁶、種市 洋⁵、小橋 元³、平田 幸一²、窪田 敬一^{1,4}

¹ 獨協医科大学病院 医療安全推進センター、
² 獨協医科大学 脳神経内科、³ 獨協医科大学 公衆衛生学講座、
⁴ 獨協医科大学 第二外科、⁵ 獨協医科大学 整形外科、⁶ 獨協医科大学 看護部

【目的】神経疾患や手術後の患者は体幹機能が低下しているため、入院中に転倒(骨折)することがあり、医療安全上大きな問題となっている。さらに、日本は超高齢化社会に向かっており、これからも体幹機能低下により転倒する患者は増え続けることが予想される。これまで、入院中の転倒に関しては、睡眠薬などの薬剤調整、転倒リスクシートの利用、履物への配慮などの研究が行われてきたが、体幹機能を安定させることに着目し転倒を予防する研究は実施されていない。そこで、我々は航空宇宙産業の開発で生まれた体幹機能を安定化させるチタンなどの金属が入った布素材(Equilibrium Technology: EQT)を身につけることで転倒(骨折)を予防する画期的な試みを行った。【対象と方法】本検討と症例検討に分けて実施した。本検討は、2018年4月2日から6ヵ月間、病院の一部の入院中患者にEQT布素材を張り付けたリストバンドを着けて入院生活を送ってもらい、装着前(2017年)の同期間と転倒の確率を比較した。症例検討は、神経疾患等の患者を対象にEQT布素材タイツを身につけ、装着前後の簡易歩行分析(RehaGait)と体幹機能(重心動揺計)の計測を実施した。【結果】本検討: 転倒率(転倒患者/入院患者)は、2017年が3.12% (17/545例)から、2018年1.45% (8/551例)へ低下する傾向がみられた。症例検討: 神経疾患8例に実施した。60歳代女性(CIDP)の症例では下肢遠位筋の筋力低下があったが、EQT布素材タイツ装着前後で、筋力(MMT)腸腰筋4→5、下腿3頭筋4→5)と10m歩行時間(35→18秒)、体幹機能(総軌跡長開眼162→115cm)などが改善した。【結論】体幹機能を安定化させるEQT布素材を身につけたことにより転倒が減少した。また、EQT布素材のタイツを履くことにより、筋力および歩行機能が改善した。体幹機能が低下している患者にEQT素材を身につけることにより、体幹の安定化と歩行機能の改善が得られる可能性が示された。

O-44-3 当院脳卒中慢性期患者に対する集中的随意運動助型電気刺激の治療効果の検討

○浅井 泰雅
横浜新都市脳神経外科病院 リハビリテーション科

【目的】主に慢性期の脳卒中後片麻痺、特に上肢に対して随意運動助型電気刺激(integrated volitional control electrical stimulation: IVES)を使用している施設が増加してきている。当院でも慢性期脳卒中片麻痺患者の上肢に対して、IVESによる訓練を入院にて集中的に4週間施行する治療を導入した。今回その結果についての解析を行った。【方法】脳卒中発症から180日以上経過し、片麻痺が残存した患者8人について2017年1月から201811月までに、麻痺側上肢に対して4週間IVES治療を入院にて施行した症例を対象に検討を行った。評価項目は、年齢、性別、病名、上肢Fugl-Meyer assessment (FMA)、Stroke impairment assessment scale (SIAS)を使用した。統計はWilcoxon符号付順位検定を使用した。【結果】平均年齢は57.1±11.0歳で男性6名、女性1名、病名は脳梗塞2名、脳出血6名であった。麻痺側は右5名、左3名であった。初回FMAは28.5±16.3点、初回SIASは43.3±8.1点であった。退院時FMAは33.0±16.1点、退院時SIASは46.1±6.8点であった。入院時と比較して、退院時のFMS、SIASいずれも有意な改善を認めた。【結論】当院でのIVES施行後はほぼ全例改善傾向が見られた。個々によって麻痺の状態は異なっており、それによる治療効果にはばらつきは生じやすいと思われる。一般に中等度の麻痺の症例に治療適応とされているが、麻痺の重症度にかかわらず患者の要望は強く、ある程度幅広く受け入れを行い、その際の効果についても今後検討していく必要があると考えられた。

O-44-5 反復経頭蓋磁気刺激による片麻痺患者治療の脳糖代謝におよぼす影響

○堀本 佳彦¹、林 絵美²、稲垣 亜紀¹、野末 琢馬³、森田 勝⁴、近藤 泰子⁵、飯田 昭彦²、田島 稔久¹、日比野敬明¹、蒲澤 秀洋¹
¹ 名古屋市総合リハビリテーションセンター 神経内科、
² 名古屋市総合リハビリテーションセンター 放射線科、
³ 名古屋市総合リハビリテーションセンター 理学療法科、
⁴ 名古屋市総合リハビリテーションセンター 作業療法科、⁵ 名古屋市総合リハビリテーションセンター 看護部

【目的】反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)は、未だ保険収載はなされていないものの、さまざまな有効性の報告がある。しかし、その効果発現機序の解明は、充分とはいえない。そこで、rTMSが大脳糖代謝に及ぼす影響を確認することにより、効果発現機序の解明を試みた。【方法】当院にてTMSと並行して、上肢または下肢の集中的リハビリテーションを行った脳卒中後の片麻痺患者のうち、施行前後にfluorodeoxy glucoseを用いたPETによる大脳糖代謝の評価がなされた5例(上肢3例、下肢2例)。平均年齢62.6±6.1歳、脳卒中発症後3.5±3.8年)を対象とし、機能改善との関連が想定される部位について、局所糖代謝の左右差の変化を検討した。rTMSの刺激部位は、上肢訓練の対象者では健側側頭部の固有示指伸筋運動誘発部位、下肢は頭頂部の長趾伸筋運動誘発部位とした。症例ごとに、治療前と1ヵ月後の評価に基づいて効果を判定し、上肢訓練ではFugl-Meyer Assessment、下肢はTime Up & Go Testの10%以上の改善を有効とした。SPECTによる検討で訓練前後での血流変化が報告されている。中心前回および上、中前頭回を関心領域として、糖代謝の左右差の変化を検討した。【結果】上肢のrTMSは対象3例中2例が有効、下肢は対象2例がいずれも有効であった。上肢の有効例では、1例が中心前回と上前頭回で、もう1例も中心前回で、糖代謝の左右差に5%以上の改善を認めた。左右差の改善は、無効例にはみられなかった。下肢では、1例は中心前回と中前頭回に左右差の改善を認めたが、もう1例には左右差の改善は明らかでなかった。【結論】上肢では随意運動に関連した部位で、訓練効果に対応した糖代謝の変化が認められ、効果発現機序との関連が示唆された。下肢訓練時の刺激部位選定には、再検討の余地があると考えられた。

O-44-2 球脊髄性筋萎縮症患者に対するHybrid Assistive Limb®の効果の検討

○水井 大介、中井 良幸、岡田 弘明、金井 雅裕、山口 啓二
一宮西病院 神経内科

【目的】Hybrid Assistive Limb®(HAL®)は筋骨格系が動作した際に皮膚表面に生じる微弱な生体電位信号を電極を介して読み取り、身体動作を支援する装着型ロボットである。HAL®医療用下肢タイプは2016年4月より球脊髄性筋萎縮症(SBMA: Spinal and Bulbar Muscular Atrophy)を含む8つの神経難病に伴う歩行障害への保険適用が認められているが、根拠となった試験(NCY-3001試験)での各疾患毎の症例数はわずかであり、長期的な効果についての検証はなされていない。今回我々は複数人のSBMA患者に対してHAL®を用いた歩行運動療法(以下、HAL®治療)を行い、一部の患者では2クール以上実施し、歩行障害に対する中長期的な効果を検証した。【方法】2017年11月以降当施設において、入院または外来でHAL®治療を行ったSBMA患者を対象とした。入院の場合は2週間の入院期間の間にHAL®治療計9回に加え通常リハビリを2回行い、外来の場合は3週間の間に計9回のHAL®治療を行った。1回当たりの時間は60分、装置の着脱などに要する時間を除いた実際の歩行時間は40分程度とした。リハビリ前後の2週間歩行距離、歩行速度を評価の指標とした。【結果】対象患者は5名で、平均年齢53.4歳(37-64歳)、入院4名、外来1名であった。初回HAL®治療前後の評価データは、2分間歩行距離の平均が94.5m→116.1mに、歩行速度の平均が1.18m/s→1.40m/sにそれぞれ増加した。また、最も長期間のHAL®治療を行った患者は約2年間で計4クール実施しており、HAL®治療1クール目開始前と4クール目開始前の評価データを比較すると、2分間歩行距離が76.0m→86.0m、歩行速度が0.94m/s→0.98m/sとなっており、約2年の経過で歩行能力は維持あるいは改善していた。【結論】SBMA患者の歩行能力の改善および維持にHAL®治療が有効である可能性が示唆された。

O-44-4 パーキンソン関連疾患に対するHybrid Assistive Limb®の効果の検討

○金井 雅裕、岡田 弘明、中井 良幸、水井 大介、山口 啓二
一宮西病院

【目的】Hybrid Assistive Limb®(HAL®)はALSや筋疾患など8疾患に保険適応があるが、パーキンソン病を始めたとしたパーキンソンズを引き起こす疾患に対しては保険適応がない。今回パーキンソンズを不示患者に対してHAL®治療を実施し、その効果を検討した。【方法】当院に2週間入院し、入院中HAL®治療を1日40分、計9回に加え、通常リハビリを1日60分計2回実施した。HAL®治療前後で6M歩行試験、2分間歩行試験、Time Up & Go test (TUG)を実施した。治療前後の値はWilcoxonの符号付順位検定で統計解析した。【結果】対象は2017年3月から2018年10月までに入院したパーキンソンズを呈する患者25例で、男性18例、女性7例、平均年齢72.8歳(58-88歳)であった。疾患内訳はパーキンソン病14例、脳血管性パーキンソンズ8例、多系統萎縮症2例、進行性核上性麻痺1例。治療前後で、2分間歩行試験は90.1±83.7mから111.2±81.5m($p=0.001$)、6M歩行試験は0.87±0.80m/sから1.05±0.80m/s($p=0.004$)、TUGは31.9±108秒から20.0±46.2秒($p=0.022$)へと有意な改善を認めた。特に脳血管性パーキンソンズの8例に関しては、6M歩行試験は0.67±0.52m/sから0.91±0.45m/s($p=0.023$)、TUGは30.1±54.8秒から15.9±13.5秒($p=0.0078$)と著明な改善を認めた。パーキンソン病の症例では改善例も散見されたが、14症例では有意な改善は認めなかった。【結論】パーキンソンズを不示疾患、特に脳血管性パーキンソンズの症例においてはHAL®治療が有効である可能性が示唆された。パーキンソン病においても歩行能力の改善を認める症例があり、症例選択が重要な課題であると考えられた。

O-44-6 冲縄型神経原性筋萎縮症におけるHAL®治療前後の歩行の検討

○城戸美和子¹、今村 康子²、重野 天政²、赤嶺 博行¹、妹尾 洋¹、諏訪 直久¹、藤原 善寿¹、藤崎なつみ¹、中地 亮¹、渡嘉敷 崇¹、諏訪園秀吾^{1,3}
¹ 独立行政法人 国立病院機構 沖縄病院 神経内科、
² 独立行政法人 国立病院機構 沖縄病院 リハビリテーション科、³ 独立行政法人 国立病院機構 沖縄病院 脳・神経・筋疾患研究センター

【目的】冲縄型神経原性筋萎縮症(Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement:HMSN-P)5症例におけるHAL®(Hybrid assistive Limb®)実施前後での歩行改善効果を検討する。【方法】臨床症状・遺伝子検査にて、当院でHMSN-Pと診断された症例のうち、自力にて起立保持可能でHAL®(下肢型)を用いたリハビリの適応があると判断された5例(男性3名、女性2名:年齢53-67歳)において、2018年1月~2018年9月の期間中にHAL®実施の前後で2分間歩行距離・10m歩行時間・10m歩行歩数を検討した。HAL®実施は、9回を1クール(2.3回/週×3.4週)とし、全例All in oneを使用した。尚、1症例は2クールのHAL®実施のため、5症例・6クールで検討した。【結果・考察】5症例6クールのHAL®実施のうち、全クールで2分間歩行距離の延長(0.8-39m)が認められた。4症例・5クールで10m歩行時間の短縮(0.8-22秒)、10m歩行歩数の減少(1-10歩)が認められ、HAL®実施で歩行改善があると考えられた。1症例・1クールで10m歩行時間の延長(10.4秒)と10m歩行歩数の増加(5歩)が認められ、HAL®実施で歩行増悪があると考えられた。【結論】5症例中4例で歩行改善が認められ、HAL®実施はHMSN-Pにおいても有効である可能性がある。1症例ではHAL®実施直後にはむしろ悪化がみられており、今後の詳細な検討が必要である。

O-45-1 日本人dysferlin遺伝子解析で見出されたバリエーションの一般頻度による病的意義の推定

- 高橋 俊明¹、鈴木 直輝^{2,3}、井原瑞美子^{2,3}、八木沼智香子⁴、小野 洋也^{2,5}、島倉奈緒子²、大城 咲¹、杉村 容子¹、谷口さやか¹、下瀬川康子⁶、馬場 徹¹、大泉 英樹¹、田中 洋康¹、吉岡 勝^{1,4}、割田 仁²、新堀 哲也¹、武田 篤¹、青木 洋子¹、青木 正志²
¹国立病院機構仙台西多賀病院 脳神経内科、²東北大学大学院医学系研究科 神経内科、³総合南東北病院 脳神経内科、⁴国立病院機構仙台西多賀病院 臨床検査科、⁵国立病院機構岩手病院 脳神経内科、⁶国立病院機構仙台西多賀病院 脳神経外科、⁷東北大学大学院医学系研究科 遺伝医療学

【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ても大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も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を一般集団における頻度を利用し再検討を行った。【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337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家系体でのストップコドンの出現しないものの頻度を調べた。TogoVar (日本人ゲノム多様性統合データベース)でもそれらの頻度を参照した。【結果】全部で119種類のバリエーションが見出された。コード上ナンスセンスは21種、フレームシフトをきたす小さな欠失や重複は18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80種あり1種のエクソン単位欠失以外すべてSNVsだった。エクソン近傍±2以内のイントロン上のSNVsは12種全てが正常染色体に見られなかった。ミスセンスの30種、同義置換では8種、エクソン近傍±3以上のイントロン上のは8種が正常染色体に見られなかった。このうち同義置換の種はエクソン3'末に存在し±3以上の1種とともに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3種、同義置換は9種、エクソン近傍±3以上のイントロン上のは7種だった。データベースではこれらのうち34種が登録されていて頻度に大きな違いはなかった。【結論】84種類のバリエーションが病的と考えられ199家系をdysferlinopathyと判断した。病的変異かどうかの判断に正常染色体での頻度が役立った。

O-45-3 VPS13D関連疾患の臨床・遺伝学的検討

- 高 紀信¹、石浦 浩之²、嶋崎 晴雄³、堤内 路子^{4,5}、佐竹 紅音¹、土屋 舞¹、南 海天¹、一瀬 佑太¹、長坂 高村¹、辻 省次⁶、瀧山 嘉久¹
¹山梨大学 神経内科、²東京大学神経内科、³自治医科大学 神経内科、⁴虎の門病院神経内科、⁵自治医科大学付属さいたま医療センター神経内科、⁶東京大学 分子神経学講座

【目的】VPS13蛋白ファミリーの遺伝子には*VPS13A*、*VPS13B*、*VPS13C*、*VPS13D*があり、これまで*VPS13A*は有赤糸血球舞蹈病、*VPS13B*はコーエン症候群、*VPS13C*はPARK23として常染色体劣性遺伝性疾患の原因遺伝子であることが知られていた。*VPS13D*は2018年に痙性失調症の原因遺伝子であることが報告され、その後SCAR4であることも報告された。我々は本邦で初めて*VPS13D*変異症例を集積して臨床・遺伝学的検討を行なった。【対象・方法】第一の対象は孤発性の網脈絡膜変性症を伴う痙性失調症である。親子3名のトリオのエクソーム解析により*VPS13D*変異を同定した。さらに、国内他施設でexome解析を行った症例から*VPS13D*変異を持つ症例を収集した。【結果】複合ヘテロ接合性の痙性失調症患者例 (c.1215T>G/c.9421C>T, p.Ser405Arg/p.Arg314I*)、ホモ接合性変異の純粋型遺伝性痙性対麻痺の姉妹例 (c.3353C>T/p.c.3353C>T, p.Thr1118Met/p.Thr1118Met)、ホモ接合性変異の純粋型遺伝性痙性対麻痺の孤発例 (c.8833A>G/c.8833A>G, p.Thr2945Ala/p.Thr2945Ala) の合計4症例を同定した。臨床像は若年発症の複合型痙性対麻痺、他の3例は成人以降の発症の純粋型遺伝性痙性対麻痺であった。【結論】本邦においても*VPS13D*変異による痙性失調症、遺伝性痙性対麻痺患者が存在することを見出した。*VPS13D*関連疾患においてはいくつかの表現型に多様性があることから、小脳失調や痙性対麻痺を呈している症例では*VPS13D*の検索を行う必要がある。また症例の蓄積を進めgenotype-phenotype correlationの検討を行い、疾患のスペクトラムを確立する必要がある。

O-45-5 TUBB4A遺伝子の新規バリエーションを認めた、大脳白質髄鞘低形成を伴う痙性対麻痺の成人例

- 嶋崎 晴雄¹、菅谷 涼¹、渡辺 夏未²、益子 貴史¹、山内 淳司²、藤本 茂¹
¹自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門、²東京薬科大学 生命科学部 分子神経科学研究室

【目的】痙性対麻痺と大脳白質髄鞘低形成を呈した成人孤発例の遺伝子異常を明らかにする。【対象と方法】対象は40歳代の女性。35歳頃から緩徐に進行する歩行障害あり。家族歴、既往歴は特に無し。神経学的に痙性歩行、四肢の腱反射亢進、下肢近位筋の筋力低下、両下肢の病的反射を認めた。乳酸やビルビン酸、極長鎖脂肪酸やガラクトセレブロンダーゼは正常範囲であった。運動誘発電位では下肢の中樞伝導時間の延長、視覚誘発電位で潜時延長を認めた。頭部MRIでは、FLAIRで両側の内包後脚から大脳脚、脳梁、後頭葉白質に高信号域を認めたが、脊髄MRIには異常所見はなかった。同意を得て全エクソーム解析を行なった。【結果】ジストニア関連遺伝子の*TUBB4A*にデータベースに登録のない塩基置換がヘテロ接合体で同定された。健常者の母と兄にはその塩基置換はなかった。これは、種を超えて高度に保存されたアミノ酸上にあり、また数種類の機能予測プログラムで機能低下が示唆され、病的変異の可能性が高いと判断した。同定された変異を導入した*TUBB4A*蛋白を培養細胞に発現させたところ、tubulin networkの乱れが観察された。また、免疫沈降ではα型とβ型微小管の大部分が結合出来なくなっていた。【考察と結論】培養細胞や免疫沈降の結果は、これまで報告されている*TUBB4A*遺伝子変異と同じ所見であり、今回同定された変異は病的であると考えた。*TUBB4A*遺伝子は、幼児期よりジストニア、小脳失調などを示し、MRIで大脳白質低形成、両側基底核と小脳の萎縮を示すH-ABCという症候群や、ジストニアのみを呈する常染色体優性遺伝性(AD)ジストニア(DYT4)の原因遺伝子として知られる。その後臨床的多様性が報告され、白質病変のみの例や、ジストニアを呈さず、白質病変を伴う幼少期発症の痙性対麻痺の症例も報告された。本症例は孤発例で、既報告例に比べ発症年齢が成人期で遅く、純粋な痙性対麻痺であるのが特徴的であった。

O-45-2 遺伝性痙性対麻痺の新規原因遺伝子候補の抽出

- 一瀬 佑太¹、南 海天¹、高 紀信¹、田中 真生²、石浦 浩之³、三井 純³、下郷 華菜⁴、森本 昌史⁵、濱田 駿⁶、大塚 稔久⁶、辻 省次^{2,3}、瀧山 嘉久¹
¹山梨大学神経内科、²国際医療福祉大学神経内科、³東京大学神経内科、⁴横浜総合病院神経内科、⁵京都府立医科大学小児科、⁶山梨大学医学部第一生化学

【目的】遺伝性痙性対麻痺 (Hereditary spastic paraplegia : HSP) は下肢の痙縮と筋力低下を主徴とする神経変性疾患群である。これまでに79種の原因遺伝子または遺伝子座が報告されているが、未だ原因遺伝子が不明であるHSPの家系は多く存在している。今回我々は、新規原因遺伝子を見出すべく、Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC) で収集した家系から、原因遺伝子候補の抽出を試みた。【方法】既知の遺伝子変異を有さない10歳発症の孤発性若年性純粋型痙性対麻痺の女性とその両親のExome解析結果から、常染色体劣性遺伝性(ホモ接合性、複合ヘテロ接合性)または常染色体優性遺伝性(de novo)の遺伝形式を取るvariantsの抽出を行った。見出した候補遺伝子のvariantsを有し、同様の臨床像を呈する他の家系をJASPACデータから抽出した。【結果】Exome解析の結果、複合ヘテロ接合性のvariantsを持つ遺伝子を1つと、常染色体優性のde novoのvariantsを持つ遺伝子を3つ見出した。常染色体優性の1つ(論文作成中のため遺伝子Xと表記する)のvariantはフレームシフトであった。JASPACのデータから、遺伝子Xの機能喪失型variantをヘテロ接合性に有する常染色体優性遺伝性の家系を抽出したところ、新たに3家系が見出され、いずれも家系内の複数の発症者全てが10歳前後の若年発症である共通の純粋型痙性対麻痺を呈していた。そのうち、親族の遺伝子解析の同意が得られた2家系において共分離が確認された。【結論】若年発症の純粋型HSPの新規の極めて有力な原因遺伝子候補を1つ見出した。現在、同遺伝子に関するタンパク機能解析を進めている。

O-45-4 表現促進現象を認めたMELASの一家系の臨床的検討

- 林 紗葵¹、大井 長和¹、佐藤 啓¹、竹内 義博²、森本 昌史³、竹内 啓喜¹、宮野前 健⁵
¹宇治病院 脳神経内科、²滋賀医科大学小児科学講座 小児発達支援学部門、³京都府立医科大学 小児科、⁴京都都病院 脳神経内科、⁵京都都病院 小児科

【目的】著明な表現促進現象を認めたMELASの一家系について、臨床的検討をすること。【対象と方法】症例は、X+8年から当院に3回入院退院している患者とその娘3人。症例は発端者の63歳女性、右利き、日本人。主訴は漢字が読みにくい。X年某日に漢字が読みにくいと感じ、翌日には呼称が出来なくなった。同時期から頭痛、換語困難、歩行障害が出現して緩徐進行性。X+7年から寝たきり。X+8年の当院入院時には全介助、四肢に拘縮と固縮を認め、高度痙攣。脳MRIでは大脳の高度萎縮を認め、脳血流IMP-SPECTでは大脳の著明な血流低下あり。血中および髄液中乳酸、ビルビン酸は高値。遺伝子検査ではmtDNA3243点変異を認めた。症例2は症例1の長女でてんかんの既往があり8歳時に急性イレウスとなり、開腹した翌日に死亡。症例3は症例1の次女で小脳症、両側感音性難聴、8歳時に無熱性けいれん。10歳からミオクロヌスが著明で、11歳よりイレウス。12歳から頭痛、てんかん、15歳より幻覚妄想を認めた。遺伝子検査でmtDNA3243変異を認めMELASと診断した。15歳時に麻痺性イレウスのため胆汁様嘔吐後、高熱が続く血圧低下、尿量が低下し死亡。剖検にて胸水、肺水腫、小腸粘膜の発赤を認めたが死亡の原因は不明。症例4は症例1の三女で小脳症、8歳から頭痛、痙攣、難聴、腹痛、嘔吐、麻痺性イレウス、知的退行あり。遺伝子検査にてmtDNA3243変異を認めた。難治性てんかんとWPW症候群および心不全により全身状態が悪化し、14歳時に死亡。【結果】母、次女、三女が遺伝子検査にてMELASと確定し、長女も同疾患と考えられた。それぞれ母54歳、長女7歳、次女8歳、三女6歳で神経徴候が出現し、娘3人は若年で死亡した。【結論】本家系では明らかな表現促進現象を認め、いずれの症例も中枢神経徴候と腹部徴候を有し、その重篤化を認めた。この表現促進現象は、triple repeat病の特性と類似していた。

O-45-6 SCA34の遺伝疫学

- 尾崎 心¹、安斉 綾香¹、延原 幸嗣²、荒木 俊彦³、久保寺隆行⁴、石井 俊⁵、東 美和¹、佐藤 望¹、曾我 一将¹、水澤 英洋⁵、石川 欽也⁶、横田 隆徳¹
¹東京医科歯科大学脳神経病態学分野、²久保内科病院脳神経内科、³川口市立医療センター神経内科、⁴日産厚生会玉川病院神経内科、⁵国立精神・神経医療研究センター、⁶東京医科歯科大学長寿・健康人生推進センター

【目的】脊髄小脳失調症34型 (Spinocerebellar ataxia; SCA34) は、仏・加の1家系と我々が報告した本邦2家系、さらに孤発例2例がこれまで知られている優性遺伝性神経変性疾患であり、*ELOVL4* (elongation of very long chain fatty acids protein 4) のヘテロ接合性のミスセンス変異を原因とする。これら家系において、これまで4つの変異が報告されているのみであり、原因遺伝子未同定のSCA患者についてこの疾患の頻度や*ELOVL4*変異/臨床症状のスペクトラムについて調べることでgenotype-phenotype関係を考察し、SCA34の病態機序についての洞察を得ることが本研究の目的である (第二報)。【方法】脊髄小脳変性症 (多系統萎縮症を除く) と臨床的に診断され、当科で遺伝学的検査を行ないSCA1,2,MJD/3,6,31,DRPLAが否定された原因遺伝子が未同定の小脳失調症の日本人 (発端者) 例について*ELOVL4*のcoding領域をサンガー法にて配列決定した。100余例についてcoding領域を解析した。また臨床的特徴について、既報告例との比較考察を行なった。【結果】100例については、明らかな病的変異は認めなかった。既報告の4変異における臨床症状の違い等について議論した。【結論】SCA34は、多系統萎縮症 (かつMRIにおける十字サイン陽性)、または紅斑角皮症 (erythrokeratoderma) を有する脊髄小脳変性症では鑑別の1つであると考えられる。続けてさらに多数例での解析が必要と考えられた。既報告における臨床症状の違いや臨床的教訓などについて議論したい。

O-46-1 Introduction of Noninvasive Ventilation and Mechanically assisted coughing in ALS Patients

○Osamu Kano¹, Kiyoko Murata¹, Masaru Yanagihashi¹, Ken Miura¹, Junpei Nagasawa¹, Masahiro Sawada¹, Sayori Hanashiro¹, Maya Kyuzen¹, Junya Ebina¹, Harumi Morioka¹, Takanori Takazawa¹, Kiyokazu Kawabe¹, Ken Ikeda¹, Tatsuki Sugisawa², Satoru Ebihara², Yasuo Iwasaki¹
¹Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan,
²Department of Rehabilitation, Toho University Faculty of Medicine

[Objectives] To study the timing of introduction of noninvasive ventilation (NIV) and mechanically assisted coughing (MAC) using Forced vital capacity (%FVC) and peak cough expiratory flow (PCEF), respectively, and compare bulbar onset (BO) to spinal onset (SO) in ALS patients. [Methods] A total of 40 patients met the revised El Escorial criteria. We selected patients with a %FVC of <50% or a PCEF of <270 L/min. The mean age (SD) of the patients was 59.4 (15.0) years in the BO (n=10) group and 66.1 (8.8) years in the SO (n=13) group. We evaluated the sitting %FVC and PCEF approximately every 3 months. In addition, the body mass index and the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSF-R) score were also studied. [Results] A total of 23 patients were enrolled in this study. A decline in the PCEF (<270 L/min) prior to a decline in %FVC (<50%) was observed in 7 and 10 patients in the BO and SO groups, respectively. However, with regard to the speech item on the ALSFRS-R, BO patients showed more speech impairment than SO patients (2.1±0.9 vs. 3.3±0.7; *P*=0.04). No significant difference was observed in the BMI between the 2 groups. [Conclusions] NIV and MAC are important for improving respiratory function and clearing upper airway secretions. Patients in the BO group as well as most patients in the SO group showed a decline in the PCEF prior to a decline in the %FVC, although bulbar symptoms on the ALSFRS-R was different between the 2 groups. The effective cough could require more delicate coordination of pharyngeal, laryngeal, and muscles than forced expiratory flow.

O-46-3 Count of fasciculation in ultrasound can predict prognosis of amyotrophic lateral sclerosis

○Hiroyuki Todo, Katsuya Nishida, Hiroshi Yamasaki, Ryuki Ando, Yu Takenaka, Mariko Ando, Ichiro Yokota, Keisuke Nishimoto, Kunihiko Kawamoto, Maki Mitani, Naonobu Futamura, Itaru Funakawa
 National Hospital Organization Hyogo-Chuo National Hospital, Japan

[Objective] Muscle ultrasound (MUS) is known to facilitate the diagnosis and evaluation of the severity of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). However, count of fasciculation has been scarcely examined as the predictive marker of prognosis in ALS. Thereby, we examined its predictive value for the prognosis of ALS. [Methods] Fasciculation count (FasC), defined as the number of twitches by fasciculation per unit of time and area in MUS, was examined in 11 patients under the diagnosis of clinically probable or definite ALS in revised El Escorial criteria. 12 muscles, i.e. bilateral biceps brachii, extensor carpi radialis, abductor digiti minimi, quadriceps femoralis, tibialis anterior, and soleus, underwent observations by MUS with 17 MHz liner probe in B-mode for 30 seconds in each. Thereafter the progression of ALS was observed for maximally two years, unless they reached the endpoint of decease or receiving tracheostomy. [Results] 6 patients, who subsequently reached the endpoint within two years, had significantly higher FasC (223 [49.3] vs. 34 [13] twitches in 360 seconds, median [interquartile range], *p*=0.0043) and shorter disease duration (7 [2.3] vs. 33 [17] months, *p*=0.0022) at the initial evaluation by MUS than the remaining 5 patients without reaching the endpoint. [Conclusions] The present study suggested high FasC in MUS can predict rapid progression and poor prognosis in ALS. Owing to the limitations such as small sample size, suboptimal length of the observational period, and potential confounding factor of disease duration, further investigations are required.

O-46-5 Overestimation of Renal Function Correlates with Loss of Skeletal Muscle Volume in ALS

○Yuji Saitoh¹, Masaki Kakizawa^{1,2}, Madoka Mori-yoshimura¹, Miho Murata^{1,3}, Yuji Takahashi¹
¹Department of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Neurology, Aizawa Hospital,
³Deceased in September 2018

[Objective] To explore whether 24-hour urinary creatinine (Cr) clearance (CCr) and serum Cr (sCr)-derived estimated glomerular filtration rate (eGFR) are dissociated and whether the reduction of appendicular skeletal muscle mass index (SMI) is related to the dissociation in ALS patients. [Methods] Clinically diagnosed 19 ALS patients (ALSF-R 33.6±8.6, female=11) and 12 Parkinson disease patients (Hoehn-Yahr stage II-IV, female=6), as disease control, were recruited for our study. Renal functions were evaluated by both sCr level (mg/dl) and CCr (ml/min/1.73m²), which were compared with eGFR (ml/min/1.73m²). SMI was evaluated by the dual-energy X-ray absorptiometry as skeletal muscle volume. [Results] Compared to the disease control group, the mean eGFR in ALS patients was markedly higher (125.6±58.0 vs 73.0±18.0, *p*=0.049, in female; 128.9±65.4 vs 66.6±13.1, *p*=0.041, in male), while the mean sCr level in ALS patients was markedly lower (0.43±0.14 vs 0.65±0.10, *p*=0.0035, in female; 0.56±0.17 vs 0.91±0.13, *p*=0.0011, in male). On the other hand, the mean CCr was not different between both groups (114.4±31.7 vs 90.8±44.4, *p*=0.21, in female; 103.9±23.9 vs 89.2±17.5, *p*=0.23, in male). The difference between CCr and eGFR showed a strong correlation with SMI by Pearson's correlation coefficient (*r*=0.67, *p*=0.024, in female; *r*=0.78, *p*=0.022, in male). [Conclusions] Both eGFR and sCr overestimate renal function in ALS patients in proportion to the reduction of skeletal muscle volume, demonstrating that accurate evaluation of renal function, such as CCr, is needed in ALS patients.

O-46-2 Microvasculature as a pro-inflammatory component in a rat model of ALS

○Hitoshi Warita¹, Tomomi Shijo¹, Kensuke Ikeda¹, Tetsuya Akiyama², Shio Mitsuzawa², Naoko Nakamura², Hiroya Ono², Ayumi Nishiyama¹, Naoki Suzuki¹, Masashi Aoki²
¹Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine

[Objective] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an adult-onset neurodegenerative syndrome that primarily affects upper and lower motor neurons. A body of evidence has shown alterations of blood-spinal cord barrier in rodent models and autopsy cases of ALS. To elucidate the possible non-cell autonomous neurotoxicity by microvascular components, we focused on capillary pericytes using a rat model of ALS. [Methods] We longitudinally examined microvascular morphology, its cellular constituents, neuroinflammation, and neuropathology in spinal cords of ALS-linked mutant *SOD1* transgenic (Tg) rats through pre- to late symptomatic stages with their age-matched non-transgenic littermates (controls) by multiple immunoblotting/immunohistochemistry employing selective markers in the perfusion-fixed cryosections (n = 4). In addition, intervention study was performed by intrathecal infusion using subcutaneous osmotic pumps to confirm the results (n = 8). [Results] The ALS-Tg rats showed a progressive reduction of pericyte-attached microvasculature in the ventral spinal cord as compared with controls. Continuous supplementation of a growth factor in early symptomatic Tg rats promoted mural cell proliferation and pericyte attachment to the capillary in the ventral spinal cord, where neuroinflammation and neurodegeneration was significantly attenuated. [Conclusions] Our results suggest that the dysfunctional microvasculature may exert a pro-inflammatory effect, exacerbating loss of motoneurons. Therefore, it could be another therapeutic target in the mutant *SOD1*-mediated neurodegeneration.

O-46-4 Therapeutic effects of edaravone for enhanced oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis mice

○Yasuyuki Ohta, Emi Nomura, Jingwei Shang, Tian Feng, Yumiko Nakano, Nozomi Hishikawa, Kota Sato, Mami Takemoto, Toru Yamashita, Koji Abe
 Department of Neurology, Okayama University, Japan

Background: Oxidative stress is associated with the degeneration of both motor neurons and skeletal muscles in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). A free radical scavenger edaravone has been proven as a therapeutic drug for ALS patients, but the neuroprotective mechanism for the oxidative stress of ALS has not been fully investigated. **Methods:** In this study, we investigated oxidative stress in ALS model mice bearing both oxidative stress sensor nuclear erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and G93A-human Cu/Zn superoxide dismutase (Nrf2/G93A) treated by edaravone. **Results:** In vivo Nrf2 imaging analysis showed the accelerated oxidative stress both in spinal motor neurons and lower limb muscles of Nrf2/G93A mice according to disease progression. These were significantly alleviated by edaravone treatment accompanied by clinical improvements. **Conclusions:** The present study suggests that in vivo optical imaging of Nrf2 is useful for detecting oxidative stress in ALS, and edaravone alleviates the degeneration of both motor neurons and muscles related to oxidative stress in ALS patients.

O-46-6 Clinical outcomes in adult spinal muscular atrophy treated with nusinersen

○Takashi Ayaki, Shuji Narumiya, Yuuko Hasebe, Yousuke Taruno, Hodaka Yamakado, Riki Matsumoto, Akio Ikeda, Ryosuke Takahashi
 Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Spinal muscular atrophy (SMA) is autosomal recessive progressive neurogenic muscle atrophy. Recently nusinersen was approved as treatment for SMA in Japan. However little is known about the outcome of nusinersen-treated adult SMA case. Here we report the effect of nusinersen in adult cases of SMA. [Methods] Subjects included 5 adult cases of SMA which consist of 2 type II patients and 3 type III patients. The onset of disease ranges from 1 to 7 years old. Age at the beginning of treatment ranges from 21 to 70 years old. The outcomes were assessed by HINE, Expand WHO motor milestone, Hammersmith motor function scale before and after the treatment. [Results] Two cases required administration under X-ray because of severe scoliosis. 3 months after treatment, 3 cases of type III cases improved in some battery. On the other hand, cases of type II did not show improvement in these batteries. [Conclusions] Even elderly type III SMA cases improved after treatment of nusinersen. On the other hand, type II SMA cases did not show improvement in the outcome of 3 months. This difference is partly attributed to contraction of lower limbs of type II cases. The evaluation of the efficacy of treatment in advanced cases could require batteries which are focused on upper limbs function such as revised upper limb module for spinal muscular atrophy. Moreover, it is important to share the expected outcome and treatment goal at the beginning of treatment especially in the advanced case of SMA. Further accumulation of cases is warranted.

O-47-1 Changes of disease activities in NMO spectrum disorders over time - a 28-year observational study

○Etsuji Saji, Takahiro Wakasugi, Fumihiro Yanagimura, Kaori Yanagawa, Mariko Hokari, Masatoyo Nishizawa, Osamu Onodera, Izumi Kawachi
Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan

[Objective] Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) is an autoimmune inflammatory disease of the central nervous system (CNS). The discovery of an antibody against the aquaporin-4 (AQP4) water channels in 2004 has broadened the clinical spectrum of NMOSD and has altered therapeutic management. This study aims to clarify changes in disease activities in NMOSD based on a 28-year observational study. [Methods] We retrospectively reviewed medical records from 1990 to 2017. The NMOSD patients were diagnosed based on the international consensus 2015 diagnostic criteria of NMOSD. [Results] Fifty-six patients with NMOSD were included in the study. The median age of onset was 44 years (IQR 33 - 52), and a ratio of female to male was 6.0. Mean disease duration was 118 months (IQR 66 -180). Annualized relapse rate (ARR) reduced from 0.43 in an early-era (from 1990 to 2009) to 0.13 in a late-era (from 2010 to 2017) ($p < 0.001$). 31% and 4% of patients had no steroids therapies in an early-era and a late-era, respectively ($p = 0.001$). Age at onset, gender, serostatus of AQP4 antibodies and coexisting autoimmune disorders were not different between the two eras. [Conclusions] These data suggest that discovery of diagnostic biomarker, AQP4 antibodies, provided the decreased ARR over time and contributed to the progress of the neurological fields. However, today some patients with NMOSD are still suffering from clinical relapses under even steroids therapies, and will need to develop new disease-modifying drugs in the future.

O-47-3 Chemokines associated with early relapse after fingolimod withdrawal in multiple sclerosis

○Yusei Miyazaki^{1,2}, Masaaki Niino¹, Eri Takahashi¹, Toshiyuki Fukazawa³, Kazunori Sato³, Moemi Yamada³, Shintaro Fujii², Itaru Amino², Fumihito Nakano², Sachiko Akimoto², Naoya Minami², Shizuki Doi², Seiji Kikuchi²
¹Department of Clinical Research, Hokkaido Medical Center, Japan, ²Department of Neurology, Hokkaido Medical Center, Japan, ³Sapporo Neurology Hospital, Japan

[Objective] Fingolimod (FGM) is a disease-modifying drug for multiple sclerosis (MS). Some patients stopping FGM or switching to another treatment experience relapses shortly after FGM withdrawal. We hypothesized that chemokines are involved in these early relapses after FGM cessation by attracting pro-inflammatory lymphocytes into the CNS. [Methods] Serum samples were collected from 21 healthy subjects (HS), 31 untreated MS patients (MS-UT), and 31 MS patients treated with FGM (MS-FGM). In a longitudinal study, 6 MS patients planning to switch their treatment from FGM to dimethyl fumarate were enrolled. Serum and peripheral blood mononuclear cells were collected before and 4 weeks after stopping FGM. Serum concentrations of 12 chemokines were quantified by beads array or ELISA. Proportions and absolute counts of T cell- and B cell-subsets were analyzed by flow cytometry. [Results] MS-UT had a significantly higher serum concentration of RANTES compared with HS. Serum concentrations of the 12 chemokines were not different between MS-UT and MS-FGM. In the longitudinal study, 2 patients experienced relapse within 3 months after FGM withdrawal. In these 2 patients, serum concentrations of CXCL13 and MIP-1 α before FGM cessation were higher than patients without relapse, together with lower counts of effector memory CD4 T cells and memory B cells in blood 4 weeks after FGM withdrawal. [Conclusion] FGM does not affect chemokine levels in serum. Patients with high serum concentrations of CXCL13 and MIP-1 α may have a higher risk of early relapse after FGM withdrawal.

O-47-5 A clinically-based score predicting cryptogenic new-onset refractory status epilepticus (C-NORSE)

○Atsuko Yanagida¹, Takahiro Iizuka¹, Juntaro Kaneko¹, Atsushi Kaneko¹, Yutaka Nonoda², Yuya Onozawa³, Naomi Kanazawa¹, Kazutoshi Nishiyama¹
¹Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, Japan, ²Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, Japan, ³Department of Clinical Laboratory, Kitasato University Hospital

Objective: To validate a clinically-based score that predicts C-NORSE at early stage of status epilepticus (SE). **Background:** NORSE is a condition characterized by refractory SE without readily identifiable cause in otherwise healthy individuals. We recently developed a score (range, 0-6) based on 6 clinical features: 1) refractoriness to anti-epileptic drugs, 2) previously healthy individual, 3) presence of prodromal high fever, 4) absence of prodromal behavioral or memory alterations, 5) absence of dyskinesias, and 6) symmetric brain MRI abnormalities. Each of these features represents 1 point, but the first 2 clinical features were mandatory, and a high score (≥ 5) at early disease stage predicted C-NORSE. **Methods:** The usefulness of the score was assessed in 79 patients who presented with SE of unclear etiology. **Results:** Patients with a high score (≥ 5) ($n=24$) had more frequent prodromal fever, mechanical ventilation support, and symmetric MRI abnormalities, and had less frequent dyskinesias, and absent prodromal psycho-behavioral symptoms, CSF oligoclonal bands, tumor association or neuronal antibodies than those with a low score (≤ 4) ($n=55$). The 79 patients with SE were finally diagnosed with autoimmune encephalitis with neuronal antibodies ($n=30$), C-NORSE ($n=25$), and other diseases ($n=24$). The sensitivity and specificity of a high score for predicting C-NORSE were 95.8% and 100.0%, respectively. **Conclusions:** Patients with a high score are more likely to have C-NORSE, making it a useful diagnostic tool at early stage of SE before antibody test results become available.

O-47-2 The analysis of the monocyte role in NMO with patient-derived AQP4 recombinant antibody

○Mikito Shimizu¹, Makoto Kinoshita¹, Toru Koda¹, Akiko Namba¹, Kazuya Yamashita¹, Teruyuki Ishikura¹, Yuji Nakatsuji², Hideki Mochizuki¹, Tatsusada Okuno¹
¹Department of neurology, Osaka university graduate school of medicine, Japan, ²Department of Neurology, Toyama University Hospital

[Objective] To investigate the involvement of monocyte in the pathogenesis of neuromyelitis optica (NMO), we established the AQP4 recombinant antibody from plasmablasts in patients' cerebrospinal fluid (CSF) and utilized it in the experiments. [Methods] Plasmablast-rich fraction (CD3⁻, CD14⁻, CD138⁺) was collected from the patients' CSF at relapse stage by single cell sorting, and 8 recombinant AQP4 monoclonal antibody (AQP4ab) clones were prepared. Among them, we selected a clone with strong cytotoxicity to AQP4-overexpressing HEK293 cell. And then we analyzed the change in gene expression of human primary astrocyte by the treatment of AQP4ab and the responses of monocyte stimulated with the supernatants from AQP4 Ab-treated astrocytes. Furthermore, we quantified copy number of the mitochondrial DNA (mtDNA) in the CSF. [Results] AQP4ab stimulation increased the chemokine gene expression in astrocyte and mtDNA release in the supernatants. Consistently, migration assay showed that the reaction supernatant of AQP4ab promoted transmigration of human monocyte cell line THP-1. The reaction supernatant enhanced production of IL-1b from monocytes. In human CSF, the correlation was found between mtDNA levels and number of monocytes, but not that of T cell, B cell or polymorphonuclear leukocyte. [Conclusions] These data suggest that anti-AQP4 antibody is involved in the recruitment and activation of monocytes in the lesion of NMO.

O-47-4 Relationship between cognitive impairments and specific brain region volume in MS and NMOSD patients

○Ryouhei Komaki¹, Tomoko Okamoto¹, Yukio Kimura², Manabu Araki^{1,3}, Youwei Lin^{1,3}, Wakiro Sato³, Takashi Yamamura³, Yuji Takahashi¹
¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Radiology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ³Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

[Objective] Cognition, particularly information processing speed (IPS), is impaired in both multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMO) patients. However, the specific brain regions responsible for IPS have not been fully identified. [Methods] We retrospectively analyzed the clinical features of 18 MS and 10 NMO patients, assessed using the Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III). Regional brain volume was measured in T1-weighted brain MRI with the FreeSurfer software. [Results] Average age at onset, disease duration, sex, and EDSS did not differ between MS and NMO patients. Processing speeds intelligence quotient (PSIQ) tended to be lower in MS than in NMO patients (mean; 73.6 vs 87.9, respectively, $p = 0.07$) without a difference in other WAIS-III subscales. Furthermore, volumes of the thalamus and subcortical white matter (SCWM) regions (parahippocampal, isthmus cingulate [IH], entorhinal [E], pars opercularis, inferior parietal) were significantly lower in MS than in NMO patients. PSIQ correlated with age at onset ($r=0.63$, Pearson's correlation coefficient) and SCWM volume of the posterior cingulate (PC) ($r=0.61$) in all patients. In MS patients, PSIQ correlated with the total volumes of subcortical gray matter ($r=0.76$), supratentorial brain ($r=0.75$) and SCWM regions (E [$r=0.74$], IH [$r=0.75$], PC [$r=0.81$], fusiform [$r=0.80$], and pars triangularis [$r=0.78$]). A significant correlation between PSIQ and each region was not found in NMO patients. [Conclusions] Several SCWM regions including E, IH, and PC might be responsible for PSIQ in MS.

O-47-6 Endothelial damage in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 IgG

○Hiroshi Kuroda¹, Yoshiki Takai¹, Shuhei Nishiyama¹, Toshiyuki Takahashi¹, Tatsuro Mitsu^{1,4}, Ichiro Nakashima², Kazuo Fujihara^{3,4}, Masashi Aoki¹
¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, ³Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University School of Medicine, ⁴Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Medicine

[Objective] To clarify endothelial damage and coagulation abnormality in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) with aquaporin-4 IgG (AQP4-IgG) [Methods] We measured plasma endothelial damage markers and coagulation/fibrinolysis markers in patients with AQP4-IgG-positive NMOSD. Endothelial damage markers included von Willebrand factor (vWF) and thrombomodulin; coagulation/fibrinolysis markers included D-D dimer, fibrin degradation products (FDP), and thrombin antithrombin III complex (TAT). To compare with NMOSD, we also measured the markers in patients with multiple sclerosis (MS) and non-inflammatory neurological diseases (NIND). To avoid counting underlying coagulation abnormality, patients having deep vein thrombosis or malignancy were excluded. [Results] Patient numbers were NMOSD ($n = 25$), MS ($n = 25$), and NIND ($n = 26$). Median age and female percentage were NMOSD [56 years, 8%], MS [39, 36%], and NIND [63, 50%]. Concentrations of plasma vWF antigen were elevated in NMOSD [median 156%, interquartile range (IQR) 135-183%], compared with MS [113, 89-124] and NIND [115, 85-132] ($P < 0.001$), although concentrations of plasma thrombomodulin were not different among the 3 groups. Concentrations of plasma D-D dimer were slightly higher in NIND than those in MS ($P < 0.05$). Other plasma coagulation/fibrinolysis markers were not different between 3 groups. [Conclusion] Patients with AQP4-IgG-positive NMOSD may have endothelial damage compared to those with MS and NIND. The results of this study may have implications for the treatment of NMOSD with AQP4-IgG.