

O-01-1 血栓回収療法後のarterial spin labelingにおけるhyperperfusionについての検討

○山崎 直也¹、土井尻達介¹、小田 桃世²、横池 路子³、高橋 賢¹、菅原 孝行³、高橋 弘明¹、木村 尚人³、菊池 貴彦¹
¹岩手県立中央病院 脳神経内科、²岩手県立中央病院 リハビリテーション科、³岩手県立中央病院 脳神経外科

【目的】急性期脳梗塞後のMRI画像におけるArterial spin labeling (ASL)の意義については一定の見解が得られていない。ASLでのhyperperfusionは再灌流後に高頻度で出現すること、出血性合併症に先行することが報告されているが、血栓回収療法後のASL所見については報告が少ない。血栓回収療法後のASLの所見について検討した。【方法】2019年4月1日から10月31日までに当院で内頸動脈閉塞症、中大脳動脈閉塞症に伴う急性期脳梗塞例に対して血栓回収療法を施行し、術後7日以内にMRI拡散強調像(DWI)とASLを撮像した19例を対象とした。MRI装置は1.5T (GE Healthcare)を用いてpsuedo-Continuous ASLでlabelingを行い、post labeling delayは2025 msとした。ASLでMRI DWI高信号を呈した領域またはその周囲の領域と対側のCerebral blood flow (CBF)を視覚的に比較し、hyperperfusionの有無を定性的に評価した。【結果】19例中9例でhyperperfusion (HP)と診断した。Hyperperfusion 群 (HP群)と非HP群と比較したところ、HP群で来院時NIHSSが高い傾向 (24 vs 20, p=0.067)、来院時の頭部CTでのASPECTSが低い傾向 (7.6 vs 9.3, p=0.066)、来院時収縮期血圧が高い傾向 (167 vs 145, p=0.063)を認め、血栓回収療法でのTIC3が多かった (7 vs 2, p=0.023)。【結論】血栓回収療法後にASLを用いることでhyperperfusionを予測し術後の内科治療の参考になる可能性がある。

O-01-2 健常者におけるWillis動脈輪の形態と経時変化およびそれに関連する因子

○岡田 陽子、明地 雄司、武井 聡子、松本 清香、千崎 健佑、三浦 史郎、越智 博文、伊賀瀬道也、大八木保政
愛媛大学大学院医学系研究科 脳神経内科・老年医学講座

【目的】Willis動脈輪は脳循環の側副血行路として重要であり、その形態は個体差が大きいことが知られている。MRAを用いたWillis動脈輪の検討は少数ながら存在するが、経時変化に関する検討は極めて少ない。今回は、ドック受診者を対象としてWillis動脈輪の形態の差違と経時変化、およびその関連因子について検討した。【方法】当院の抗加齢ドックを受診した943例 (平均年齢65.3)を対象とした。3D-TOF MRAを用いて、前大脳動脈(A1)、前交通動脈(A-com)、後大脳動脈P1 (P1)、後交通動脈(P-com)の描出の有無を調べた。さらに複数回受診歴のある153名において、動脈硬化の危険因子を中心に、血管描出の経時変化に影響する因子を、t検定およびFisher検定を用いて検討した。【結果】今回の血管描出率はA1右913例(96.8%)、左935例(99.2%)、A-com849例(90.3%)、P-com右597例(63.3%)、左602例(63.9%)、P1右909例(96.5%)、左922例(98.2%)であった。血管描出率は、いずれの血管も加齢とともに低下傾向を認めた。複数回受診例 (平均受診回数3.1回、平均観察期間4.5年)では、21例(13.6%)に血管描出の変化を認め、非描出化が11例(7.1%)で、逆に描出化が10例(6.5%)であった。血管変化の影響因子として、主幹動脈の50%以上の狭窄を有する症例で血管描出を多く認めた (狭窄あり群2/7例 vs 狭窄なし群6/146例、p=0.0442)。【結論】今回の解析では、脳血管障害患者対象の既往と比較して血管描出率が高く、健常高齢者の血行動態と考えられた。側副血行路は加齢に伴って描出されにくい傾向であったが、今回は半数で非描出から描出への変化も認めており、主幹動脈狭窄による脳血流低下に対して側副血行路が発達した可能性が考えられた。

O-01-3 僻地・離島における脳卒中診療の実態に関する研究

○益子 貴史、三浦久美子、阿南 悠平、松岡 構佑、小澤 忠嗣、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】地域への脳卒中医療の均てん化において、限られた医療資源の適切な活用は重要であるが、地域医療の最前線である僻地・離島における脳卒中診療の実態はよくわかっていない。本研究では本学の卒業生が卒後僻地診療に従事することに着目し、卒業生連絡網を利用して僻地・離島における脳卒中診療の現状を明らかにすることを目的とした。【方法】本学全卒業生に対して調査票を郵送し、所属医療機関の種類、年間新規脳卒中患者数、検査機器状況、抗血栓薬採用状況、市民啓発プログラムについて調査した。【結果】僻地・離島の診療所あるいは病院に勤務していると回答した236件を解析した。標榜科は脳神経内科あるいは脳神経外科が10名、その他内科が189名であった。診療所に146名、病院に90名が勤務していた。年間の新規急性期脳卒中患者数中央値は診療所2例、病院25例であった。CTあるいはMRI検査は116施設(49%)、頸部血管エコーは174施設(74%)が可能と回答し、PT-INR測定は165施設(70%)が即日可能、6施設が測定不可能と回答した。抗血栓薬の採用率では、アスピリン97%、クロピドグレル96%、シロスタゾール88%、ワルファリン96%であった。DOACはダビガトラン55%、リボキサパン70%、アピキサパン64%、エドキサパン69%であった。脳卒中に関する市民啓発プログラムを有していたのは24施設(10%)であったが、219施設(93%)が市民啓発の必要性があると回答した。【結論】僻地・離島においても画像・超音波機器は比較的普及しており、血栓溶解療法の開始など脳卒中急性期初期診療を担う地盤は垣間見えた。一方、用量調整不要なDOACの普及は十分といえず、専門病院で精査決定された最適な慢性期治療が継続されない可能性がある。僻地・離島における脳卒中診療を担っているのは脳卒中診療のニーズを理解を示した非脳神経内科医であり、神経専門医が僻地の医師と連携して情報・技術を共有し支援する意義は大きい。

O-01-4 当院における潜性脳梗塞に対するICMでの発作性心房細動の検出率と手術成績・注意点

○齊藤 智成^{1,2}、大久保誠²、沼尾紳一郎^{1,2}、阿部 新¹、木村 和美²
¹NTT東日本関東病院 脳血管内科、²日本医科大学 脳神経内科

背景：脳梗塞の原因が同定できない潜性脳梗塞(ESUS)について、多くが発作性心房細動(Paf)ではないかとも考えられているが、まだ明らかでない。当院ではESUSの診断となった患者に積極的にICM植え込み術を行っており、そのPaf検出率と手術成績・注意点について報告する。方法：当院に脳梗塞として入院歴のある患者において、脳塞栓症が疑われた患者を対象とし、頸動脈エコー、経胸壁心エコー、ホルター心電図、下肢静脈エコー、経食道心エコー、造影CT、血管造影検査、血液学検査などを施行し、明らかな塞栓源が同定できなかった患者にICM植え込み術の同意が得られた19例を検討した。ICMとしては、全例Reveal LINQ®を用いた。平均年齢66.9歳、男15例(78.9%)、主幹動脈閉塞例は5例(26.3%)、血栓回収術施行例は3例(15.8%)、2血管領域に病変が認められた例は9例(47.3%)であった。結果：Pafの検出率は26.3%で既報告と同等以上であった。ICM植え込みからPaf同定までの日数は、平均58.2日であった。全例脳神経内科医が施行し、合併症は認めなかった。1例、術後に乳癌検診にてマンモグラフィーが施行困難となった症例があり、症例によっては植え込み位置に注意する必要性が示唆された。結論：ICM植え込み術は、神経内科医により安全に施行可能であるが、植え込み位置に注意が必要なものもある。Pafが検出された患者において、検出されなかった症例との比較検討も行い報告する。

O-01-5 一側後脊髄動脈症候群の臨床像および画像所見の検討

○林 和孝、長尾龍之介、島 さゆり、東 篤宏、菊池 洗一、前田 利樹、坂野 文彦、村手健一郎、石川 等真、廣田 政古、新美 芳樹、水谷 泰彰、加藤 邦尚、植田 晃広、伊藤 信二、武藤多津郎、渡辺 宏久
藤田医科大学医学部 脳神経内科学

【目的】後脊髄動脈症候群は疼痛を伴い、深部感覚優位の感覚障害や錐体路障害で突然発症する稀な症候群で、両側性の発症が多いとされている。今回我々は一側性に発症した後脊髄動脈症候群3例を経験した。一側後脊髄動脈症候群の臨床像はこれまで明らかとなっていない面も多く、3例の解析を行い診断・治療に有用な臨床および画像的特徴を検討する。【方法】2018年~2019年に当院へ入院した一側後脊髄動脈症候群の3例(37歳、71歳、83歳のいずれも男性)について血管危険因子を含めた患者背景、神経学的所見および画像所見とその経時的変化について検討した。【結果】初診時には画像的所見がはっきりしない症例や、突然の片麻痺であることから脳梗塞と疑われた症例もあった。また3例の特徴として以下の3点が挙げられた。1) 突然の片側麻痺を発症した数時間から数日で症状は最悪点に到達した。2) 梗塞範囲はC1-3左側、Th1-3右側、Th2左側で、脊髄後方1/3周辺部の一側に限局していた。3) 1例にリポプロテイン(a)の軽度上昇を認めた以外には明らかな血管危険因子を認めず、膠原病・血管炎などの自己抗体も陰性であった。【結論】今回の3症例は30-80歳代と幅広く、明らかな血管危険因子が少なく、梗塞範囲は脊髄後方1/3周辺部の一側に限局していた。片側発症の後脊髄動脈症候群では脳梗塞と誤診されることもあり、急性発症と特徴的な感覚障害、経過と画像所見の推移に着目することが重要であることが示唆された。

O-01-6 進行性症状経過を呈したbranch atheromatous diseaseに対するurokinase静注療法の検討

○周藤 豊、吉田健太郎、徳田 直希、福田 弘毅
松江赤十字病院 脳神経内科

【はじめに】Branch atheromatous disease (BAD)は症状進行により治療にしばしば難治する。当院では進行性の経過を呈したBADに対しurokinase (UK)静注療法を施行しており、その効果を検討した。【対象と方法】2015年4月から2019年3月に当科入院した急性期脳梗塞1190例のうち、主幹動脈狭窄がなく穿通枝領域の15mm以上の病巣を呈した分枝粥腫型の脳梗塞をBADとして解析対象とした。心原性要素を有する症例、ADLが非自立(発症前mRS≥4)症例は検討から除外した。148例のBAD症例をみると、argatroban・edaravone (腎機能障害にて未使用6例あり)・抗血小板薬による初期治療でも進行性の経過を呈した症例に対しUK 24万単位/day静注を1-3日間併用した。UK投与とその用法用量は当院倫理委員会の承認に基づいて実施した。進行の定義をNIHSS 1点以上の増悪とし、通常治療群 (UK未使用)79例、UK有効群(UK投与後進行停止)38例、UK無効群(UK投与後も進行)18例の3群に分類し、UK有効群の特徴について他群と比較検討した。【結果】UK投与にて38例/56例(67.9%)で投与後の症状進行停止をみると、テント上のBADでより進行停止がみとめられた(73.8%)。UK有効群ではUK無効群と比較してUK投与後の脳梗塞体積が少なく(P<0.05)、退院時mRS≤3の割合が高かった(P<0.05)。UK有効群では通常治療群と比較してUK投与後の脳梗塞体積、退院時mRS≤3の割合に有意差をみとめなかった。UK投与による症状進行停止に寄与した要因としてUK使用後の脳梗塞体積に有意な傾向がみとめられた。対象症例においてUK併用による出血性合併症はみとめなかった。【まとめ】BADで進行性の症状経過を呈する症例に対し、UK追加投与の有効性が考えられる。

O-01-7 脳梗塞急性期における栄養障害と嚥下障害

○千葉 哲矢^{1,2}, 福岡 一樹¹, 馬明 克成³, 田川 直樹^{1,2}, 公平 瑠奈^{1,2}, 金丸 晃大², 三谷 律子³, 福田 真弓², 古賀 政利², 猪原 匠¹

¹ 国立循環器病研究センター 脳神経内科、
² 国立循環器病研究センター 脳血管内科、
³ 国立循環器病研究センター 看護部

【目的】脳梗塞急性期における入院時の栄養障害と転院時の嚥下障害との関連性を調査することを目的とした。【方法】2012年～2019年に当院に入院した20～79歳の急性期脳梗塞患者を選択した。除外基準は発症前に経口摂取不能または車椅子/ベッド上生活であった患者、栄養指数及び栄養方法の情報が収集不可能な者とした。入院時の栄養状態をgeriatric nutritional risk index (GNRI)を用いて評価した。GNRI<92群(栄養障害あり)とGNRI≥92群に分けて、背景因子と転院時の嚥下障害(嚥下障害なし:普通食摂取、嚥下障害あり:嚥下食摂取または経管栄養と定義)を調査した。【結果】2332例を登録。年齢平均値67.4歳、男性1613例(69%)。GNRI<92群は157例(7%)。GNRI<92群は、GNRI≥92群と比較して、飲酒習慣、高血圧症・脂質異常症・糖尿病の合併、心原性脳塞栓症の割合が高く、発症前mRS 0-2が少なく、入院時NIHSSが高く、いずれも有意差を認めた。転院時の嚥下障害は212例(9%)で認められ、GNRI<92群で有意に多かった(21% vs 8%, P<0.001)。多重ロジスティック回帰分析(年齢・性別・飲酒・高血圧症・脂質異常症・糖尿病・脳血管障害の既往・発症前mRS0-2・入院時NIHSS・脳卒中病型で調節)では、入院時GNRI<92は転院時の嚥下障害と有意な関連を示した(調節後オッズ比 2.13, 95% CI 1.29-3.54, P値 0.003)。【結論】脳梗塞急性期において、入院時のGNRI低値が嚥下障害の合併や遷延の指標になることが示唆された。発表時にはGNRIの経時的変化との関連を含めて報告する。

O-01-9 発症時間不明の脳梗塞患者におけるDWI/FLAIRミスマッチに基づく血栓溶解療法の検討

○保浦明日香、一條 真彦、砂生奈那美、糞毛 翔吾、鈴木 正史、渡邊 稔之、網野 猛志、鎌田 智幸
武蔵野赤十字病院 神経内科

【背景と目的】2019年3月に、静注血栓溶解療法適正治療指針第三版において、発症時間が不明な場合でも頭部MRI DWIの虚血性変化がFLAIR画像で明瞭でない場合(以下DWI/FLAIRミスマッチ)には発症4.5時間以内の可能性が高く、このような症例に血栓溶解療法を行うことを考慮しても良いと改訂された。当院において発症時間が不明だが、DWI/FLAIRミスマッチが陽性であることに基づいて血栓溶解療法を行った症例の成績と安全性を検討した。【方法】2019年3月1日から2019年11月11日までに、当院を受診し、血栓溶解療法を施行した脳梗塞患者を対象とした。脳梗塞の発症時間が不明、頭部MRIでのDWI/FLAIRミスマッチ陽性と判断し血栓溶解療法を施行した群(以下DWI/FLAIRミスマッチ群)と、脳梗塞の発症から4.5時間以内に血栓溶解療法を施行した群を対象とし、臨床情報、画像情報を収集し後ろ向きに解析した。【結果】30例が選択基準に合致し、DWI/FLAIRミスマッチ群は8例であった。両群間で来院時NIHSSや背景因子に有意差は認めなかった。脳梗塞発症から24時間後のNIHSS、7日後のNIHSSは両群間で差はなく、早期症状改善(発症7日目のNIHSSが来院時より8点以上改善、あるいはNIHSS 0または1へ改善)も両群間で有意差を認めなかった(4/8 vs. 8/22, P=0.68)。両群で死亡例、症候性頭蓋内出血も認められなかった。【結論】発症時間不明の脳梗塞患者においても、頭部MRIでのDWI/FLAIRミスマッチが陽性である症例では、血栓溶解療法を安全に施行し、有効な転帰を得られる可能性がある。

O-02-1 Frequent subclinical cranial nerve involvement in IgG4 anti-NF155 antibody-positive CIDP

○Hidenori Ogata¹, Xu Zhang¹, Saeko Inamizu¹, Ryo Yamasaki¹, Takuya Matsushita¹, Noriko Isobe², Jun-ichi Kira¹
¹ Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ² Department of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Background: Cranial nerve involvement in IgG4 anti-neurofascin 155 (NF155) antibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) remains to be elucidated. **Aims:** To clarify involvements of trigeminal and facial nerves in IgG4 anti-NF155 antibody-positive CIDP by neuroimaging and electrophysiological methods. **Methods:** Ten IgG4 anti-NF155 antibody-positive CIDP patients followed-up in our clinic since 2012 (8 males and 2 females; mean age at onset, 34 years; disease duration, 5-210 months until brain MRI) were enrolled. All patients definitely met EFNS/PNS electrodiagnostic criteria for CIDP. All patients were examined by coronal and axial T2-weighted brain MRI for hypertrophy of the first branch of trigeminal nerve while 8 were also studied by blink reflex. An normal upper limit of R1 in blink reflex was set as 13 ms. **Results:** Facial sensory disturbance and weakness were found in 3 and 1 patients, respectively. All 8 patients examined by blink reflex showed absent or delayed R1 (13.4 to 30.9 ms). Hypertrophy of the first branch of trigeminal nerve was detected in 3 patients. The disease duration was significantly longer in patients with trigeminal nerve hypertrophy than those without. One patient had diplopia due to compression of left superior rectus muscle by the massively enlarged supraorbital nerve. **Conclusions:** Subclinical involvement of trigeminal and/or facial nerves frequently occurs in IgG4 anti-NF155 antibody-positive CIDP. Coronal cranial MRI and blink reflex are useful to detect such subclinical cranial nerve lesions in this condition.

O-01-8 延髄外側梗塞における顔面神経皮質核路の走行

○神林 隆道、今野 正裕、田中 園子、立山 佳祐、濱田 雄一、山本 淳平、松倉 清司、古川 裕一、神谷 久雄、千葉 隆司、北國 圭一、畑中 裕己、園生 雅弘
帝京大学病院 神経内科

【目的】顔面神経皮質核路の走行経路については、少なくとも一部の線維は延髄まで下行したのちにループを形成しながら交叉し、延髄背外側を上行して反対側の顔面神経核に至る経路が推定されているが、神経解剖学の教科書などにも記載されていないことも多く、未だ不明な点もある。本検討では、延髄外側梗塞を対象とし、顔面神経皮質核路の走行経路について検討した。【方法】2009年1月から2019年11月までに当科に入院した急性期脳梗塞患者のうち、延髄外側に限局した梗塞巣を認めた連続31例を対象とした。病変局在はMRI拡散強調画像にて同定し、延髄外側梗塞を上下方向には上部、中部、下部に分類し、水平方向には腹側型、汎腹側型、背側型、広範囲型、前外側型に分類した。中核性顔面神経麻痺合併群と非合併群において上下、水平方向の病変局在、および臨床症候を統計学的に解析した。【結果】延髄外側に限局した脳梗塞31例中、中核性顔面神経麻痺合併が7例、末梢性顔面神経麻痺合併が2例、非合併群22例であり、中核性、末梢性いずれも病変と同側の麻痺であった。頭尾側で病変部位を分類すると、上部延髄5例中2例が末梢性(中核性は0例)、中部延髄15例中6例が中核性、中部～下部延髄4例中1例が中核性顔面神経麻痺を合併した。下部延髄病変7例では顔面神経麻痺合併例はなかった。軸位断での病変部位で分類すると、中核性顔面神経麻痺合併群の方が腹側型の病変部位を含む例が有意に多かった(P<.001)。さらに、背側型、前外側型では中核性顔面神経麻痺を呈した例は認めなかった。臨床症候の比較では、中核性顔面神経麻痺合併群のほうが非合併群と比較し嚥下障害(P<0.05)、意識(P<.001)を呈する頻度が有意に高かった。【結論】顔面神経皮質核路は、上下方向においては少なくとも延髄中部レベルまで下行し、ループを形成し交叉したのちに延髄背外側の中でも特に腹側かつ内側を上行し顔面神経核へ至ると考えられた。

O-01-10 心房細動アブレーション後の微小脳塞栓と認知機能の向き研究

○加藤奈津子^{1,2}, 村賀香名子^{1,8}, 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³, 田部井賢一², 佐藤 正之^{2,4}, 藤田 聡⁵, 香川 芳彦⁵, 藤井英太郎⁵, 伊藤 正明⁵, 海野 真紀⁶, 前田 正幸^{6,7}, 冨本 秀和^{1,2,3}
¹ 三重大学医学部 神経病態内科学、² 三重大学医学部 認知症医療学講座、
³ 三重大学医学部付属病院 基幹型認知症疾患医療センター、⁴ 三重大学医学部付属病院 認知症センター、⁵ 三重大学医学部 循環器・腎臓内科学、
⁶ 三重大学 放射線診断科、⁷ 三重大学医学部 先進画像診断学講座、
⁸ 日本医科大学 脳神経内科

【目的】心房細動は認知症の危険因子であり、認知症と皮質微小梗塞(cortical microinfarction, CMI)、脳微小出血(microbleeds, MBs)、慢性脳低灌流などの関連が示唆されている。われわれは心房細動患者に対してアブレーションを行い、認知機能への影響を調べた。【方法】当院循環器内科で平成29年8月～平成30年8月にアブレーションを行った持続性心房細動患者41名、発作性心房細動患者33名(男性53名、女性21名、年齢32-86歳、平均68.3±10歳)に対し、術直後(1-3日)と6か月後に脳MRIと高次脳機能検査(MMSE, RCPM, RBMT物語の記憶、Necker立方体模写、Mie Constructional Apraxia Scale (MCAS), TMT-A/B, 語想起を施行した。脳MRIは、DWI, 3D-FLAIR, 3D-double inversion recovery (3D-DIR), 3D-T1WI, susceptibility-weighted imaging (SWI)を撮像した。【結果】術直後の脳MRI DIRでは62例に微小塞栓を認め、慢性期には21例で病変が遺残していた。SWIでは術直後に49例にMBsを認め、6か月後には新たに10例で出現した。病変の個数に関しては、術直後にDIRで337例の微小塞栓を認め、局在は皮質に多く、慢性期には33個が遺残していた。SWIで術直後に156個認められたMBsは6か月後に80個増加し、うち63個が術直後の微小塞栓の局在に完全に一致した。MMSE(66例で施行)は術直後27.9±2.4点、6か月後28.5±2.0点(p=0.04)と改善した。またRBMT, MCAS, TMT-Aが有意に改善した。心臓能はejection fraction (EF)とbrain natriuretic peptide (BNP)が改善し、MMSEの変化とEFの変化との間に正の相関を認めた(r=0.36, p=0.02)。【考察】アブレーション後に生じた微小塞栓は約9割の患者で消失するが、多くがMBsに移行する。また、認知機能は全般的に改善する。心房細動患者では脳血流が低下することが報告されており、アブレーションによる脳灌流の正常化が認知機能改善の主な理由と考えられる。

O-02-2 Two subtypes of anti-neurofascin 155/contactin-1 antibody-negative CIDP by CSF cytokine profiling

○Xu Zhang¹, Hidenori Ogata¹, Ryo Yamasaki¹, Kenichi Kaida², Motoi Kuwahara³, Susumu Kusunoki³, Takuya Matsushita¹, Noriko Isobe¹, Jun-ichi Kira¹
¹ Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ² Department of Neurology, Anti-Aging and Vascular Medicine, National Defense Medical College, ³ Department of Neurology, School of Medicine, Kindai University, ⁴ Department of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Background: Antibodies to nodal proteins such as neurofascin 155 (NF155) and contactin-1 (CNTN1) are found in subsets of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) patients. We reported that anti-NF155 antibody-positive (NF155+) CIDP shows unique CSF cytokine profile, such as increase of Th2 and Th1 cytokines/downstream chemokines and marked decrease of IL-1b and IL-1ra. However, these antibody-negative (NF155-/CNTN1-) CIDP remains heterogeneous. **Aim:** To clarify subtypes of NF155-/CNTN1- CIDP by CSF cytokine profiling. **Methods:** We measured 28 CSF cytokines in 36 NF155-/CNTN1- CIDP (23 pre- and 13 post-treatment states) and 35 NF155+ CIDP patients, and 28 patients with non-inflammatory neurological diseases (NIND) by a multiplexed fluorescent immunosay. **Results:** Dual cluster analysis of all CSF cytokines revealed two subgroups in NF155-/CNTN1- CIDP. When NF155-/CNTN1- CIDP patients were classified into low and normal IL-1β subgroups by median value (1.06 pg/ml), the low IL-1β subgroup showed significantly higher frequency of typical CIDP (89% vs. 44%, p=0.0063) and greater CSF protein levels (134±85 vs. 50±20 mg/dl, p<0.0001) than the normal IL-1b subgroup. Moreover, the low IL-1β subgroup showed higher CXCL10/IP-10 (p=0.052) and IFN-γ (p=0.0057) but lower IL-1ra levels (p<0.001) than NIND patients while the normal IL-1b subgroup showed only marginal increase of CXCL10/IP-10 (p=0.0444) than NIND patients. **Conclusion:** Among NF155-/CNTN1- CIDP, there is a unique subgroup showing increase of Th1 cytokines/chemokines but marked decrease of IL-1β and IL-1ra in CSF.

O-02-3 Investigation on the site of action of immunoglobulin as an immune-modulator

○Masahiro Iijima^{1,2}, Yuki Fukami², Ryoji Nishi², Haruki Koike², Masataka Hamachi³, Koji Murakami³, Hitoshi Nakagawa³, Masahisa Katsuno²

¹Division of Advanced Medicine, Nagoya University, Japan, ²Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ³Japan Blood Products Organization

[Objective] The efficacy of high-dose Immunoglobulin (Ig) has been established for immune-mediated neuropathies, including CIDP. However, the portion as an immune-regulator is unknown. Therefore, we aimed to compare the difference between complete-Ig and Fc-fragments in a spontaneous autoimmune polyneuropathy mice model. [Methods] Twenty NOD B7-2 knockout siblings were divided into complete-IgG (n=10), IgG-derived Fc-fragment (n=5), and saline control (n=5) and intraperitoneally admitted from 19 weeks of age. The fluctuation of body weight and each index of the cat-walk system were evaluated. Besides, pathological findings of autopsied sciatic nerves at 27 weeks of age were analyzed. [Results] Body weight was well-maintained in complete-Ig and Fc-fragment groups from the initial to intermittent phase (complete-Ig: 0.9 ± 1.8 g, Fc-fragment: 0.9 ± 3.0 g in 24 weeks of age), while severe body weight loss was shown in control. (-6.1 ± 2.8 g). Besides, the efficacy was superior in the Fc-fragment than in the complete-Ig. However, it had converged to decrease as the same to control. From the pathological findings of autopsied sciatic nerves, high-grade inflammatory cells diffusely infiltrated into the control nerve bundles, while the infiltration of inflammatory cells is diminished or localized in the complete-Ig and Fc. [Conclusions] Complete Ig, as well as Fc-fragment, could suppress the specific immune response. The superiority of Fc-fragment was also suggested and encouraged as novel therapeutics for autoimmune neuritis.

O-02-5 Diversity in clinical phenotype of patients with neuronal intranuclear inclusion disease

○Tomoko Okamoto¹, Tasuku Ishihara¹, Yuji Saitoh¹, Toshiyuki Yamamoto¹, Tadashi Tsukamoto¹, Wakiro Sato², Yuko Saito³, Noriko Sato⁴, Takashi Yamamura², Yuji Takahashi¹

¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, ³Department of Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁴Department of Radiology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

[Objective] To investigate the clinical features of patients with neuronal intranuclear inclusion disease (NIID). [Methods] We retrospectively studied the clinical course, electrophysiological features, and brain MRI in 12 cases of NIID diagnosed by skin biopsy at our hospital. [Results] In the 12 NIID cases (5 men, 7 women), the age of onset was 31-68 years, and the period from onset of symptoms to diagnosis was 1-17 years. Brain MRI images showed cerebral and cerebellar atrophy in all cases. In 10 cases, a distinct high-intensity signal in the corticomedullary junction was seen in diffusion-weighted brain MRI. FLAIR images showed high-intensity, extensive, and diffuse signal in the cerebral white matter, medial cerebellar hemisphere beside the vermis (paravermal area), and middle cerebellar peduncle in 9, 8, and 7 cases, respectively. Nerve conduction study showed reduced velocity and amplitude of motor and sensory nerves in 11 cases. The two cases that did not show the characteristic MRI findings and had peripheral neuropathy (PN) as the main finding were initially diagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). In one of the patients, due to a lack of immunotherapy response and presence of stroke-like episodes and miosis, a sural nerve or skin biopsy was performed and NIID was diagnosed. [Conclusions] Although MRI findings are important for the diagnosis of NIID, a few cases do not exhibit them. In some cases, the main findings show peripheral neuropathy resembling CIDP, suggesting that NIID is one of the most important differential diagnoses of PN.

O-02-7 Induction therapy for POEMS syndrome: A comparison study of thalidomide, lenalidomide and bortezomib

○Tomoki Suichi, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Kazumoto Shibuya, Atsuko Tsuneyama, Yo-ichi Suzuki, Keigo Nakamura, Hiroki Kano, Satoshi Kuwabara

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

[目的] POEMS症候群は形質細胞異常を基盤に、多発ニューロパチー等の多彩な症状を呈する疾患である。骨髄腫治療薬の有効性が報告されているが、それぞれの治療法の比較は不十分である。本研究の目的は、POEMS症候群における、サリドマイド・デキサメタゾン(Td)療法、レナリドミド・デキサメタゾン(Rd)療法、ボルテゾミブ・デキサメタゾン(Bd)療法を比較検討することである。【方法】当施設において、Td、Rd、Bd療法のいずれかにより寛解導入療法を施行した、初発または再発POEMS症候群連続症例を対象とした。初回治療で寛解導入できなかった例は、次治療に移行した。カルテ調査により、患者背景、寛解達成率、有害事象を評価した。寛解は血清VEGF値の正常化(<1000 pg/mL)と定義した。【結果】72例が79回の寛解導入療法を受けた(Td療法56回、Rd療法7回、Bd療法16回)。血清VEGF減少率の平均値は、Td、Rd、Bd療法のそれぞれで46.9%、69.5%、71.6%、寛解達成率は50%、71%、81%であった。寛解導入までの中央値期間はそれぞれ、5.0ヵ月、0.9ヵ月、1.5ヵ月で、Td療法と比較してBd療法で有意に短かった(P<0.001)。初回Td療法で寛解導入できなかった例において、Rd療法15回、Bd療法10回が施行され、それぞれ67%、50%で寛解導入できた。主な有害事象として、Td療法で便秘(75%)、洞性徐脈(43%)、Rd療法で血球減少(18%)、薬疹(18%)、Bd療法でニューロパチー(21%)、便秘(17%)が生じた。【結論】POEMS症候群に対する寛解導入療法として、Td、Rd、Bd療法それぞれの特性を示した。Td療法は骨髄抑制が少ないが、寛解導入までの期間が長い。Rd、Bd療法は寛解導入までの期間が短く、Td療法に不応例にも奏功する可能性があるため、悪性性増悪例、難治例における選択肢になりうる。一方、Rd療法は末梢血幹細胞採取への影響が懸念されるため、若年例への適応が限られる。病勢、患者背景を考慮した治療選択が重要である。

O-02-4 Brachial plexus involvements in patients with ALS and CIDP: MR neurography study

○Tomomasa Ishikawa¹, Akihiro Ueda¹, Sayuri Shima¹, Ryunosuke Nagao¹, Kenichiro Murate¹, Toshiaki Maeda¹, Koichi Kikuchi¹, Yoshiki Niimi¹, Yasuaki Mizutani¹, Atsuhiko Higashi¹, Kazutaka Hayashi¹, Fumihiko Banno¹, Kunihisa Kato¹, Seiko Hirota¹, Shindi Itou¹, Kazuhiro Murayama¹, Hiroshi Toyama², Tatsuro Mutoh², Hirohisa Watanabe¹

¹Department of Neurology, Fujita Health University School of Medicine, Japan, ²Fujita Health University Chubu Centrair International Airport Clinic, ³Department of Radiology, Fujita Health University School of Medicine

[Purpose] We aimed to investigate the diffusion character of brachial plexus and to evaluate the quantitative diagnostic value of diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS) in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). [Methods] We enrolled 16 patients with definite CIDP, 20 patients with probable/definite ALS, and 14 healthy control participants at our hospital. We obtained an axial whole-body maximum intensity projection MR image from DWIBS using a 3.0-T Ingenia MRI scanner. The volume of the plexus and nerve roots was quantified using the AZE VirtualPlace™ software. We corrected the actual volume of each plexus with the body surface area. Results. DWIBS visualized the brachial plexus in all participants. The brachial plexus volume/body surface area ratio ranged from 6.2 to 49.5 ml / m² in the CIDP group, 3.3 to 9.1 ml / m² in the ALS group and, 6.3 to 13.9 ml / m² in the healthy control group. Patients with CIDP showed a significant increase in the volume/body surface area ratio compared to the healthy control participants (p=0.0083). On the contrary, ALS patients showed a significant decrease in the volume/body surface area ratio compared to healthy subjects (p=0.0001). Significant differences in the volume/body surface area ratio existed between patients with CIDP and those with ALS (p<0.0001). [Conclusion] DWIBS will provide useful information about the involvement of brachial plexus in patients with CIDP and ALS.

O-02-6 Neuroprotective activities of exendin-4 toward dorsal root ganglion neurons and Schwann cells

○Kazunori Sango, Shizuka Takaku, Naoko Niimi, Hideji Yako
Diabetic Neuropathy Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japan

[Objective] Besides its insulinotropic actions on pancreatic β cells, the localization of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) at the nervous system suggests neuroprotective properties of GLP-1. Exendin-4 (Ex-4), a GLP-1R agonist, has exerted neuroprotective actions following axonal injury and in a variety of neurodegenerative disorders; however, the underlying mechanisms remain unclear. [Methods] The bioactivities of Ex-4 on cultured adult rat dorsal root ganglion (DRG) neurons, immortalized adult rat Schwann cells IFRS1, and DRG neuron-IFRS1 coculture system were investigated. Thirty 3-month-old female Wistar rats were used for the primary culture of DRG neurons. [Results] Ex-4 dose-dependently (1 nM < 10 nM < 100 nM) promoted neurite outgrowth and survival of DRG neurons, survival/proliferation and migration of IFRS1 Schwann cells, and movement of IFRS1 cells toward the neurites emerging from DRG neurons in the coculture. By western blotting, treatment with 100 nM Ex-4 induced phosphorylation of a serine/threonine kinase AKT at 1 day of coculture, and up-regulated the expression of myelin protein zero and peripheral myelin protein 22 at 21 days of coculture. [Conclusions] These findings suggest that Ex-4 acts on both DRG neurons and IFRS1 Schwann cells to accelerate myelin formation through phosphatidylinositol-3'-phosphatase/AKT signaling pathway, and imply its efficacy for axonal regeneration and remyelination following peripheral nerve injury, as well as prevention and amelioration of diabetic and other peripheral neuropathies.

O-02-8 Clinical characteristics of GBS with pain as an initial symptom

○Naohiro Sakamoto, Hiroshi Takazaki, Yuichiro Furuya, Taro Matsui, Keishi Yamazaki, Yu Hongo, Katsunori Ikewaki, Kenichi Kaida

Department of Neurology, Anti-aging and Vascular medicine, Division of Internal Medicine, National Defense Medical College, Japan

[目的] 疼痛はギラン・バレー症候群(以下GBS)の半数以上にみられ、誤診の要因となり、患者のQOLにも影響する。本研究では疼痛を呈するGBSの疫学的・臨床的特徴を、疼痛を初発とした例に焦点を当て明らかにする。【方法】2017年から2019年の間に当院で抗糖脂質抗体を測定したGBS例のうち、Brightonの診断基準1~3を満たす例を抽出し、疼痛を呈した症例の特徴を後方視的に疫学的、臨床的に解析した。【結果】Brightonの診断基準1~3を満たす58例中9例(15.5%)に経過を通じて疼痛がみられ、8例(13.8%)が疼痛を初発とした(初発群)。初発群8例の疼痛部位は腰部が3例、肩甲骨間(上背部)1例、四肢3例、関節1例であった。最初に整形外科を受診した割合は疼痛を初発としなかった(非初発群)50例中3例(6%)、初発群4例(50%)であった(p値<0.05)。脳脊髄液検査の蛋白濃度は初発群で非初発群に比し有意に高かった(初発群54.23±32.66, 非初発群166.25±157.10, p値<0.05)。抗糖脂質抗体は初発群で有意に低濃度であった(p値<0.05)。神経伝導検査所見については脱髄型を呈した例が初発群で4例(50%)、非初発群17例(34%)であったが、有意差はみられなかった。治療に関しては初発群(87.5%)、非初発群(88%)とも経静脈的免疫グロブリン療法を行っていた。【結論】本邦のGBSでは疼痛を初発症状とする例は欧米に比し少ない。初発群の脳脊髄液蛋白高値は神経根病変の強さを示している可能性があるが、MRI検査を含めた今後の検討が必要である。疼痛初発例は脳神経内科受診が遅れる可能性が高いことに注意すべきである。

O-02-9 withdrawn

O-02-10 withdrawn

O-03-1 ウェアラブルデバイスを用いたパーキンソン病における睡眠障害の評価

○鈴木 将史、中村 友彦、原田祐三子、上田 雅道、勝野 雅央
名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

【目的】パーキンソン病(PD)は突発的睡眠、日中過眠、中途覚醒など様々な睡眠障害を示すことが知られている。PDの睡眠障害の評価としてはPD sleep scale (PDSS)やEpworth sleepiness scale (ESS)などの質問紙法が用いられることが多い。質問紙法以外の手法としては、加速度センサーを用いることによりPDの睡眠時間や中途覚醒の頻度を評価した報告があるが、十分な検討はなされていない。今回、我々はウェアラブルデバイスから得られる心拍変動と活動状況より睡眠時間や中途覚醒の評価を行い、PDの睡眠障害について検討を行ったので報告する。【方法】PD17例(62.4±9.5歳、罹病期間6.3±3.8年)とコントロール16例(64.3±13.0歳)に対して、ウェアラブルデバイスPOLAR V800 HR(©Polar Electro)を用いて、心拍変動および活動状態のデータを取得した。夜間、安静臥位で心拍数が持続して低下している時間を睡眠時間と仮定し、睡眠時間中に心拍数が持続的に上昇した回数を中途覚醒回数とした。PDとコントロールにおける睡眠時間、中途覚醒回数の比較や、PDSS・ESSとの関連について検討を行った。【結果】PDとコントロールにおいて睡眠時間には有意差を認めなかったが(PD: 7.0±1.9時間 vs. コントロール: 6.6±1.6時間, $p=0.464$)、PDではコントロールと比較し中途覚醒回数が有意に上昇していた(2.3±1.3回 vs. 0.9±0.8回, $p<0.001$)。PDでは睡眠時間が短くなるほどPDSSやESSのスコアが悪化する傾向にあり(PDSS: $r=0.39$, $p=0.120$; ESS: $r=-0.39$, $p=0.121$)、年齢で補正した場合には睡眠時間とPDSSに有意な相関を認めなかった($r=0.51$, $p=0.035$)。【結論】ウェアラブルデバイスから得られる心拍変動や活動状態のデータに基づく睡眠時間や中途覚醒回数は、PDの睡眠障害の指標の一つとして利用できる可能性がある。睡眠時間・中途覚醒回数とPDSS・ESSなどの既存の睡眠障害の指標との関連については、症例数を増やしさらなる検討が必要である。

O-03-3 パーキンソン病における流涎と運動障害重症度およびDATスキャン所見の関係の検討

○水戸 泰紀、矢口 裕章、田島 康敏
市立札幌病院 脳神経内科

【背景】パーキンソン病(PD)でよく経験される流涎は非運動症状の一つとされている。一方で唾液分泌量はPDで低下することが報告されており、流涎が生じる原因としては口腔の運動量低下にともなう唾液の嚥下障害が指摘されている。【目的】未治療のPDの流涎と運動障害重症度およびドパミントランスポーター(DAT)スキャン所見との関係を検討し、流涎に対する運動障害およびドパミン神経変性の関与度を考察した。【対象・方法】ヤール重症度3以下で発症5年以内の未治療PD35例(男14例、女21例;平均年齢71.9±7.2歳、ヤール重症度2.2±0.7)を対象とし全例の流涎の有無を評価し、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)を用いた運動障害重症度およびDATスキャンの線条体取り込み率(SBR)との関係を検討した。【結果】未治療のPDにおいて流涎のある群は無い群と比べてUPDRS motor score、Akinetic-rigid scoreおよび嚥下障害scoreは高値でSBRは低値であった。【結論】PDにおける流涎は動作緩慢や体軸症状、嚥下障害を中心とした運動障害の重症度およびドパミン神経の変性と関係している可能性が示唆された。

O-03-2 Tilt台を用いたパーキンソン病における起立性低血圧の分類と評価

○黒野 裕子、鳥飼 裕子、岡村 正哉、原 一
済生会神奈川県病院 神経内科

【目的】パーキンソン病例に施行したhead-up tilt検査(HUT)で、起立性低血圧(OH)を有した症例を、回復良好型OH・回復不良型OH・delayed OHに分類し、各々のOHにおけるノルアドレナリン(NAd)値を評価した。また、パーキンソン病の病期におけるOHタイプ別の割合を調べた。【方法】HUT検査は安静臥位10分後に傾斜角70度で施行した。検査の1時間前にNAd採血のためのルートを確認し、安静臥位後7分頃とtilt-up後7分頃に採血を行った。tilt-up後にNAd値が前値の1.5倍以上になっていた場合、反応良好とした。対象はパーキンソン病でHUTを施行した連続153例のうちOHを呈した77例。OHはtilt-up後3分以内の収縮期血圧20mmHg以上の低下と定義した。OHをさらに回復良好型OH(起立後3-4分以内に回復)、回復不良型OH(tilt-upの間、血圧が低い状態が持続する)、delayed OH(起立後3分以降に血圧低下)に分類。回復不良型OHについてはmild(収縮期血圧20-30mmHg)、moderate(同30-50mmHg)、severe(同50mmHg)に分類した。【結果】パーキンソン病期の進行とともに、回復良好型OHやmid OHの割合は減少し、moderate、severe OHが増加した。NAdの安静時の値は回復良好型OHで最も高く(510pg/ml)、severe OHで最も低かった(260pg/ml)。tilt up後のNAd反応良好例は回復良好型OHで最も多く(71%)、severe OHで最も少なかった(22%)。【結論】病期の進行とともに重度のOHが増えた。また、OHが重度になるほど安静時NAd値が低く、tilt up後の反応性に乏しかった。単にOHがあるというだけでなく、そのOHのタイプを知ることで、より深く病態を理解できる可能性がある。

O-03-4 未治療早期パーキンソン病におけるDAT QUANTと血圧循環調節障害との関連

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

【目的】パーキンソン病(PD)患者においてDAT QUANTの集積パターンが血圧循環調節障害と関連するかどうかを検討した。【対象】2014年1月から2019年10月の期間に当院に入院した未治療早期PD患者129例を対象とした。【方法】DAT QUANTの尾状核(caud)と線条体(stria)のstriatal uptake ratio (SUR)の左右平均値をそれぞれCaud、Striaとし、線条体に対する尾状核のSUR比Caud/Striaを算出した。血圧循環調節障害の評価として、Head up tilt試験での血圧低下が30mmHg以上の患者を起立性低血圧(OH)陽性群、30mmHg未満をOH陰性群、経口ブドウ糖負荷試験での血圧低下が30mmHg以上の患者を食事性低血圧(PPH)陽性群、30mmHg未満をPPH陰性群、24時間血圧測定でnon-dipperの患者を夜間血圧低下不良群、dipperを夜間血圧低下良好群として分類した。OH、PPH、夜間血圧低下によりそれぞれ分類した陽性群、陰性群および不良群、良好群の2群間のCaud/StriaについてMann-WhitneyのU検定で解析した。【結果】対象の中央値は、年齢は76歳、性別は男性が40.3%、罹病期間は18ヶ月、Hoehn & Yahrは2、UPDRS part IIIは19点、MMSEは27点、FABは15点であった。OH陽性群は67例(52%)、PPH陽性群は54例(42%)、夜間血圧低下不良群は61例(47%)であった。夜間血圧低下において、血圧低下不良群は血圧低下良好群に比べてCaud/Striaが有意に($p=0.046$)低値であった。OH、PPHについては2群間で有意差はなかった。【結論】未治療PD患者において、夜間血圧低下が不良な例はDAT QUANTでの被殻に対する尾状核のSUR比が低値であった。

O-03-5 前屈型頸部ジストニアにおける深部椎前筋治療の有効性

○坂本 崇¹、向井 洋平¹、高橋 祐二¹、織田 雅也²、伊藤 聖²、高松 直子³、和泉 唯信³、桜沢伸太郎⁴、小原 琢磨⁴、猪野 裕通⁴
¹国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科、²三次神経内科クリニック 花の里、³徳島大学脳神経内科、⁴三愛病院

【目的】我々はParkinson病の首下がりの治療として斜角筋群の緊張亢進緩和の有用性を報告したが、それには反応しない患者にも遭遇する。こうした患者では概して下顎が胸壁に密着するほどに前屈が高度で、その矯正のための器具装着も困難である。他に前屈の原因筋となり得るのはより深部の椎前筋(頸長筋、頸長筋)だが、アプローチが困難なため治療が躊躇されてきた。今回、治療抵抗性の前屈型頸部ジストニアにおける深部椎前筋を対象とした治療について検討する。【方法】対象は高度の前屈をきたした女性患者4名。28歳の歌舞伎症候群1名、76歳アルツハイマー病1名、他2名(74歳、64歳)は基礎疾患なし。骨格変形の問題は除外され、頸部伸筋群の筋力低下はない。さらに斜角筋群へのボツリヌス注射・リドカイン治療では十分な改善はみられていなかった。【結果】全例座位・立位で深部椎前筋の安静時筋放電が強く、1回のリドカイン注射で頸部前屈は平均88.7%改善した。これは斜角筋へのリドカイン注射時の平均改善率26.6%よりも有意に高かった。結果、全例でフィラデルフィアカラーを装着するに十分な空隙を確保することができた。椎前筋は文字通り頸椎の前面を体軸に沿って縦走する筋である。前屈曲率半径が最大となる部位で、頸椎筋前線から椎体に向けて針を刺入する。その際、事前に概況をMRICで把握するとともに、超音波で隣接する血管を確認しながら針を進めることで安全性が担保される。また、超音波による目視と同時の注射が困難な場合でも、一度刺入経路を確認していれば、ガイドなしでも安全かつ確実に施注できた。両側各25Uのボツリヌス注射後、フィラデルフィアカラーを併用し、1か月後の評価での改善率は64.5%であった。【結論】難治性の前屈型頸部ジストニアにおいては深部椎前筋の影響を確認して同部の筋緊張緩和を図ることが有効である。

O-03-7 一次性ジストニアの発症年齢の男女差の検討

○松本 真一、小泉 英貴
大阪脳神経外科病院 脳神経内科

【はじめに】一次性ジストニア発症の修飾因子として、女性ホルモンの関与が議論されている。【目的】一次性ジストニアの発症年齢の男女差を検討した。【方法】2011年6月から2019年5月までに受診した新規患者7515例のうち、発症年齢が確認できた一次性局所性ジストニア(のうち遺伝異常を伴わない)眼瞼痙攣373例、頸部ジストニア468例、上肢ジストニア198例、疾患コントロールとして片側顔面痙攣177例を検討した。【結論】眼瞼痙攣(女性258例 発症年齢55.4±11.2 男性115例 発症年齢53.0±10.1)は有意に女性の発症が遅かった(p=0.03)。このうち女性81名が50歳まで177名が51歳以上、男性43名が50歳まで72名が51歳以上の発症で51歳以上の女性の発症が有意に多くなかった。頸部ジストニア(女性183名 発症年齢43.1±14.7 男性285名 発症年齢40.5±13.2)は有意に女性の発症が遅かった(p=0.002)。このうち女性113名が50歳まで70名が51歳以上、男性219名が50歳まで66名が51歳以上の発症で51歳以上の女性の発症が有意に多かった(p=0.0004)。オッズ比=2.06)。上肢ジストニア(女性62名 発症年齢34.7±16.1 男性136名 発症年齢37.2±14.4)は有意差なくむしろ男性の発症が遅い傾向にあった。このうち女性49名が50歳まで13名が51歳以上、男性108名が50歳まで28名が51歳以上の発症で有意差を認めなかった。片側顔面痙攣(女性126名 発症年齢53.8±12.0 男性51例 53.3±13.6)は有意差を認めなかった。このうち女性49名が50歳まで77名が51歳以上、男性20名が50歳まで31名が51歳以上の発症で有意差を認めなかった。ジストニアの発症年齢と男女差について文献的考察を加え報告する。

O-03-9 CBS-CBD7例におけるベランパネル内服効果と治療前脳血流シンチ(ECD)の関連の検討

○城戸美和子¹、妹尾 洋¹、藤原 善寿¹、城間加奈子¹、中地 亮¹、渡嘉敷 崇¹、諏訪園秀吾^{1,2}
¹独立行政法人国立病院機構 沖縄病院 脳神経内科、²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】我々は第47回日本臨床神経生理学会(2017年11月)にて、大脳皮質基底核変性症(以下「本症」)1例においてベランパネル内服にて筋トヌスと関節可動域改善を認め、これに伴う治療前後での上肢SEPの振幅変化を報告した。本報告では、本症7例におけるベランパネル内服効果と治療前脳血流シンチ(ECD)の関連を報告する。【方法】本症と臨床的に診断した7症例にベランパネル1~2mg/日以内服投与し、筋トヌスや関節可動域の改善を認めた群と認めなかった群について、ECD-SPECTにおける3D-SRTを用いた局所脳血流量推定値(以下rCBF)を後方視的に比較検討した。【結果】ベランパネル投与によって筋トヌスと関節可動域の改善を認めたのは4症例であった。効果を認めなかった3例中2例では、治療前の中心前回や中心傍回rCBFが健側と比較して患側で増加していた。治療効果を臨床的に確認できた4症例とともに健側に比較して患側のrCBF低下が治療前に認められた。【結論】治療前のECD-SPECTで、中心前回や中心傍回での集積に左右差が認められ患側がより低下している本症症例では、ベランパネル投与により筋トヌスや関節可動域を短期的に改善できる可能性がある。

O-03-6 ジストニアにおけるドパミン産生機能の画像的検討

○池澤 淳^{1,5}、横地 房子¹、沖山 亮一¹、熊田 聡子²、戸島 麻耶¹、上山 勉¹、花川 隆⁴、松田 博史⁴、田中 章景⁵、中田 安浩³、磯崎 英治¹
¹都立神経病院 脳神経内科、²都立神経病院 神経放射線科、³都立神経病院 神経小児科、⁴国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター、⁵横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学

【目的】ジストニアは運動過剰症であり、基底核ループにおいてパーキンソン病と逆の機序、直接路の亢進・間接路の低下で説明される。しかし、ドパミン合成経路の酵素異常症であるDYT5(DYT-GCH1、瀬川病)、ドパミン受容体拮抗薬の長期投与が原因である遅発性ジストニアなど、一部のジストニアはドパミン系の機能低下により発症する。さらに、ジストニアにおける病理学的検討で黒質神経細胞脱失が報告(Iacono D et al. 2015)され、DYT5以外でもドパミン産生機能低下が示唆される。本研究では神経メラニン画像、ドパミントランスポーターサブセット(¹²³I-FP-CIT SPECT, DAT SPECT)を用いてジストニアにおけるドパミン産生機能を検討する。【方法】対象:ジストニア群18例(平均40±26歳、M/F 12/6、全身性/分節性 16/2、一次性/二次性 14/4)。対照として初期パーキンソン病(PD)群18例(52±12歳、M/F 12/6)、健常者群27例(39±18歳 M/F 15/12)。方法:(1)神経メラニン画像により黒質メラニンの高信号域面積(NRC)を検討した。(2)さらにジストニア群17例、PD群8例でDAT SPECTを行い、健常者データベース(Matsuda H. 2018)とSpecific Binding Ratio(SBR)を比較した。【結果】(1) NRC値:ジストニア群平均31±4.2、PD群28±3.8、健常者群43±3.8であった。NRCはFahn-Marsden Dystonia Rating Scale(FMDRS)と逆相関した(r=-0.48, p<0.05)。(2) SBR値:ジストニア群5.1±0.2、PD群2.8±0.2、健常者群9.2であった。ジストニア群においてSBRはFMDRSと逆相関した(r=-0.53, p<0.05)。神経メラニン画像によるNRCではジストニア群とPD群は同程度であったが、DAT SPECTによるSBRではPD群のほうが低値であった。【結論】ジストニア症状への黒質線条体系の関与が示唆される。また、ジストニアにおける黒質の異常の様相はパーキンソン病とは異なると考えられる。

O-03-8 MRガイド下集束超音波による片側視床または淡蒼球破壊術の有害事象の検討

○伊藤 恒¹、山本 一徹²、福武 滋¹、小渡 貴司¹、亀井 徹正¹
¹湘南藤沢徳洲会病院 神経内科、²東京女子医科大学 脳神経外科

【目的】MRガイド下集束超音波(MRgFUS)による片側視床または淡蒼球破壊術の有害事象を検討する。【方法】当グループの共同倫理委員会の承認を得て、MRgFUSによる片側視床破壊術を行った本態性振戦11例と振戦優位型パーキンソン病の10例、および、片側淡蒼球破壊術を行ったジスキネジアを呈するパーキンソン病の3例について、超音波照射中・治療から6か月後までの有害事象について検討した。【結果】視床破壊術を行った21例では、照射中に頭痛(15例)・浮遊感(5例)・嘔気嘔吐(3例)が、治療直後に感覚障害(5例)・歩行の不安定性(4例)・運動緩慢と歩行障害(小刻み歩行・すくみ足歩行)(3例)・眼瞼浮腫(2例)・失調性片麻痺(1例)が、それぞれ認められた。運動緩慢と歩行障害を認めた全例がパーキンソン病だった。淡蒼球破壊術を行った3例では照射中に頭痛(3例)が、治療直後に眼瞼浮腫(2例)が、それぞれ認められた。治療後に認められた有害事象はいずれも6か月以内に消失し、遅発性の有害事象は認められなかった。【結論】照射中には頭痛が高頻度に認められた。また、治療直後に認められた運動緩慢・小刻み歩行・すくみ足歩行はパーキンソン病症例に対して視床破壊術を行った際に特有の有害事象である可能性があり、多数例での検討が必要である。

O-03-10 MAO-B阻害薬の新規の処方状況:2019年度の変化

○川嶋 将司、大喜多賢治、松川 則之
名古屋市立大学 脳神経内科

【目的】2019年6月1日よりラサギリンの長期処方が可能となり、パーキンソン病に選択できるMAO-B阻害薬は2剤に増えた。しかし、現時点ではMAO-B阻害薬の使い分けについての明確なエビデンスがない。そこで、ラサギリンの長期処方解禁の前後でMAO-B阻害薬の処方状況が変わっているのかを調査するため、セレギリンとラサギリンの各々の新規処方を受けた患者について、後方視的検討をおこなった。【方法】対象は、指定の期間に当院でMAO-B阻害薬を新たに処方されたパーキンソン病患者である。2018年12月1日~2019年5月31日を期間A、2019年6月1日~2019年11月31日を期間Bとした。期間Aではセレギリン8例、期間Bではラサギリン32例とセレギリン2例の新規処方があった。各期間において、患者プロフィール、薬剤の投与量、MAO-B阻害薬の切り替えの有無、継続率などを比較検討した。【結果】罹病期間に有意差があり、ラサギリンは罹病期間が長い患者にも処方される傾向がみられた。ラサギリン長期処方の開始の後、セレギリンからラサギリンへの変更が12例、ラサギリンの中止後にセレギリンへの変更が1例あった。投与量は、当院ではラサギリンは1mg錠のみの採用につき、投与量は全例1mgであった。一方、セレギリンの投与量は3.8+1.9mgであった。【結論】MAO-B阻害薬の新規処方では、ラサギリンの長期処方の解禁から6か月間に約4倍に増えていた。1日1回の内服で済む服薬コンプライアンスの利点から、ラサギリンは最大投与量の1mgでも高い継続率を有していた。一方、セレギリンはジスキネジアの悪化などの副作用の発現が少なかった。2019年は、パーキンソン病の治療において、MAO-B阻害薬の処方状況が大きく変化した年といえる。長期効果の検証については、さらなる前方視的研究が課題である。

O-04-1 Ataxic phenotype with altered Cav3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42

○Shunta Hashiguchi¹, Hiroshi Doi¹, Misako Kunii¹, Yukihiro Nakamura², Misa Shimuta², Etsuko Suzuki², Masaki Okubo¹, Shun Kubota¹, Mikiko Tada¹, Shigeru Koyano³, Hideyuki Takeuchi¹, Taro Ishikawa¹, Fumiaki Tanaka¹

¹Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Pharmacology, The Jikei University School of Medicine, ³Department of Neurology, Yokohama Minami Kyosai Hospital

Objective: Spinocerebellar ataxia 42 (SCA42) is a neurodegenerative disorder recently reported to be caused by c.5144G>A (p.Arg1715His) mutation in *CACNA1G*, which encodes the T-type voltage-gated calcium channel Ca_v3.1. The aim of this study is to determine whether the mutation directly causes abnormal neuronal function, ataxic symptoms and neurodegeneration in mouse model. **Methods:** Knock-in mice harboring c.5144G>A (p.Arg1723His) mutation in *Cacna1g*, corresponding to the mutation identified in the SCA42 patients were generated, and behavioral, pathological and electrophysiological studies were performed in the knock-in mice. **Results:** Both heterozygous and homozygous mice developed an ataxic phenotype from the age of 11-20 weeks and showed Purkinje cell loss at 50 weeks old. Electrophysiological analysis of Purkinje cells using acute cerebellar slices from knock-in mice showed that the mutation altered the voltage dependence of Ca_v3.1 channel activation and reduced the rebound action potentials after hyperpolarization, although it did not affect the basic properties of synaptic transmission onto Purkinje cells. Further, we revealed that the resonance of membrane potential of neurons in the inferior olivary nucleus was decreased in knock-in mice, which indicated that the mutation affects climbing fiber signaling to Purkinje cells. **Conclusions:** Using the animal model of SCA42, we showed that the missense mutation of Ca_v3.1 directly caused progressive ataxia, Purkinje cell degeneration, and the electrophysiological abnormalities at an early stage preceding the neurodegeneration.

O-04-3 Clinical and laboratory Features of Elderly-Onset Temporal Lobe Epilepsy: comprehensive data analysis

○Hirofumi Takeyama¹, Riki Matsumoto^{2,3}, Maya Tojima², Masayuki Honda¹, Atsushi Shima², Mitsuhiro Sakamoto^{2,5}, Koze Hayashi², Kiyohide Usami⁶, Ryoosuke Takahashi², Akio Ikeda⁶

¹Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Kyoto University, Japan, ²Department of Neurology, Kyoto University, ³Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Clinical Laboratory, Kyoto University, ⁵Department of Neurology, Rakuwakai Otowa Hospital, ⁶Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University

<Objective>To clarify the clinical features of elderly onset, temporal lobe epilepsy (TLE) <Method>TLE patients with elderly onset (over 60 year old) who clinically needed to be admitted to our hospital for diagnosis between 2000 and 2019 were recruited. The symptoms, EEG, Wechsler memory scale-revised (WMS-R), MRI volumetry, FDG-PET, anti-neuronal autoantibody were retrospectively analyzed. <Result> 47 patients were included (male 28 (59.6 %), age 61 - 82). The most common seizure semiology was complex partial seizure without generalized seizures (72.3 %). Most patients (59.6 %) showed good response for antiepileptic drugs. WMS-R results showed that the general memory, verbal memory, and delayed recall were all impaired. EEG showed bilateral or unilateral temporal epileptiform discharge in 31.9 % and 48.9 % patients, respectively. Antineuronal antibody was positive in 8 out of 19 patients (42.1 %). Brain MRI volumetry revealed that the enlargement of the amygdala was most frequently observed as the volume< change (left amygdala enlargement: 56.4% of patients, right amygdala enlargement: 43.6 % of patients), and 35.9 % of patients manifested bilateral amygdala enlargement. FDG-PET analysis revealed the increased regional glucose metabolism in the bilateral amygdala in the patients with bilateral amygdala enlargement. <Conclusion>In our cohort of elderly onset TLE patients, the frequently observed bilateral abnormality in the EEG, MRI, FDG-PET and the positive results of the antineuronal autoantibody were seen in 42.1 % of the patients and it suggested the autoimmune etiology.

O-04-5 Characteristics of the intercortical epileptic network: a cortico-cortical evoked potential study

○Masaya Togo¹, Riki Matsumoto², Nobutaka Mukae³, Katsuya Kobayashi¹, Kiyohide Usami³, Akihiro Shimotake¹, Takuro Nakae⁶, Takayuki Kikuchi⁷, Kazumichi Yoshida⁴, Masao Matsuhashi⁵, Takeharu Kunieda⁴, Susumu Miyamoto⁷, Ryoosuke Takahashi¹, Akio Ikeda³

¹Kyoto University Graduate School of Medicine, Department of Neurology, Japan, ²Kobe University Graduate School of Medicine, Division of Neurology, ³Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Department of Neurosurgery, ⁴Epilepsy Center, Cleveland Clinic, ⁵Kyoto University Graduate School of Medicine, Department of Epilepsy, Movement disorder and physiology, ⁶Shiga General Hospital, Department of Neurosurgery, ⁷Kyoto University Graduate School of Medicine, Department of Neurosurgery, ⁸Ehime University Graduate School of Medicine, Department of Neurosurgery

<Objective>The modification of epileptic activities on brain connectivity remains a matter of debate. Although some studies showed seizure onset zone (SOZ) evoked higher response amplitude in cortico-cortical evoked potential (CCEP), the study on global characteristics of seizure networks is sparse. Therefore, we focused on the intercortical effective connectivity involving SOZ using CCEP with subdural grid electrodes. <Methods>Subjects were 11 patients with drug-resistant focal epilepsy who underwent subdural grids implantation for presurgical evaluation. Single-pulse electrical stimuli (1 Hz, pulse width 0.3 msec, 6-12 mA) were delivered to the whole neighboring pairs of electrodes (1162 electrodes). We extracted the responses with a z-score of more than 6 and a peak latency of less than 50 ms. We calculated an adjacency matrix, illustrated networks and then analyzed the normalized inbound/outbound connectivity in each electrode. <Results>The SOZ did not show the significant differences in the number of both inbound/outbound connections compared to the non-SOZ. With regards to the strength of connectivity (the sum of CCEP amplitudes), the SOZ showed significantly higher strength of inbound connectivity compared to the non-SOZ. The strength of outbound connectivity was not significantly higher in the SOZ. <Conclusion>The present findings suggested that epileptic activity does not affect the global intercortical network structures, but modulates the strength of the inbound connectivity. These network characteristics could be a physiologic surrogate marker for identifying SOZ.

O-04-2 RELATIONSHIP BETWEEN CORTICAL EXCITABILITY AND COGNITIVE DYSFUNCTION IN ALS

○Mana Higashihara^{1,2}, Parvathi Menon¹, Mehdi A.J. Van Den Bos¹, Nimeshan Geevasinga¹, Matthew C. Kiernan³, Steve Vucic¹

¹Westmead Clinical School, University of Sydney, Australia, ²Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center, Japan, ³Brain and Mind Centre, University of Sydney

Objective: Cortical hyperexcitability has been established an important pathophysiological mechanism underlying the development of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), while ALS specific cognitive dysfunction has been acknowledged. We investigated the relationship between cortical hyperexcitability and cognitive dysfunction in sporadic ALS patients. **Methods:** In total, 43 sporadic ALS patients (25 males, 62.3 ± 10.4 years) were underwent cortical excitability and neuropsychological assessment [using the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS)]. **Results:** Cognitive dysfunction, as reflected by the ECAS total score, was evident in 35 % ALS patients. Interestingly, language dysfunction was most frequent (26 %), followed by executive dysfunction (16 %) and impaired letter fluency (14%). Cortical hyperexcitability was heralded by a reduction of short-interval intracortical inhibition (SICI) [P < 0.01] and cortical silent period duration [P < 0.01], as well as an increase in short-interval intracortical facilitation (SICF) [P < 0.001] and MEP amplitude [P < 0.05]. Interestingly, the increase in SICF was more pronounced in patients with an abnormal ECAS total [P < 0.01] and ALS specific scores [P < 0.001], while SICI reduction was greater in patients with abnormal language [P < 0.05] and fluency [P < 0.05] scores. **Conclusions:** The present study established that cortical hyperexcitability was more prominent in those patients that exhibited cognitive difficulties.

O-04-4 Neural processes during picture naming are lateralized and category-biased in occipitotemporal areas

○Kiyohide Usami^{1,2}, Riki Matsumoto³, Anna Korzeniewska², Akihiro Shimotake⁴, Takuro Nakae⁵, Masao Matsuhashi¹, Takayuki Kikuchi⁶, Kazumichi Yoshida⁶, Takeharu Kunieda⁷, Ryoosuke Takahashi¹, Nathan Crone², Matthew Lambon Ralph¹, Akio Ikeda¹

¹Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, USA, ³Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁵Department of Neurosurgery, Shiga General Hospital, ⁶Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁷Department of Neurosurgery, Ehime University Graduate School of Medicine, ⁸MRC Cognition and Brain Sciences Unit, University of Cambridge

<Objective>Occipitotemporal areas are reportedly involved in the processing of visual information. Despite the semiological relevance, it remains veiled whether activation of these areas is lateralized and how the difference of the picture categories affects the process. We attempted to reveal whether the two categories consisting living/non-living things induce different patterns of information propagation. <Methods>The electrocorticograms (ECOG) during visual naming task were recorded in the language-dominant side of five epilepsy patients and in the non-dominant side of three patients (IRB#C533). Induced high-gamma activities (HGA: 80-150 Hz), which are proxies of neuronal firings, were calculated in each patient. The channels that showed the upper 10% of large HGA were chosen for further analysis. In occipitotemporal areas, HGA and their propagations revealed by event-related causality (ERC) were analyzed. <Results>HGA were not statistically different in both sides (p = 0.14). However, ERC revealed more propagation of HGA at around 200 ms after visual stimuli within occipitotemporal areas in the non-dominant side than in the dominant side (p < 0.05). In the dominant side, non-living things elicited more propagation within the areas than living things did (p < 0.05). <Conclusion>The neural processes during picture naming are lateralized and category-biased in occipito-temporal areas.

O-04-6 Eye-hand coordination in reaching task in SCA compared with Parkinson disease

○Satomi Inomata-terada¹, Shin-ichi Tokushige², Shun-ichi Matsuda³, Yuji Takahashi⁷, Ayumi Uchibori², Yaeko Ichikawa², Atsuro Chiba², Masashi Hamada¹, Yoshikazu Ugawa^{1,5}, Shoji Tsuji^{1,6}, Yasuo Terao¹

¹Department of Medical 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 Neurodegeneration, Fukushima Medical University, ⁶Department of Molecular Neurology, International University of Health and Welfare, ⁷Department of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry

<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 (SCA) during reaching tasks, and compared it with normal controls (NC) and Parkinson disease (PD), with a system that can record the trajectories of eye and hand movements simultaneously. <Methods>Subjects were 12 SCA (SCA6 or 31) patients with pure cerebellar symptoms and 31 age-matched NC and 3 PD patients. Subjects performed visually 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 SCA, the distance between final position of eye and target and between final position of finger and target are significantly larger than in NC. In PD patients these distances tended to be larger than in NC, but the difference was not significant. There was a significant correlation between the final positions of gaze and the accuracy of the finger in all groups (NC: r = 0.65, p = 0.001; SCA: r = 0.53, p = 0.001; PD: 0.57, p < 0.001), but the correlation was weaker in SCA and PD than in NC. And the correlation was weaker in SCA than in PD. <Conclusion>Disturbance of eye-hand coordination system in SCA may be different from that in PD.

O-04-7 Neurofeedback facilitation of imagery-related SMA activation improves gait in PD

○Masahito Mihara¹, Hironori Otomune^{2,3}, Yuta Kajiyama³, Hiroaki Fujimoto², Noriaki Hattori^{3,4}, Ichiro Miyai², Koza Hanayama⁵, Yoshihide Sunada¹, Hideki Mochizuki³

¹Department of Neurology, Kawasaki Medical School, Japan, ²Neurorehabilitation Research Institute, Morinomiya Hospital, ³Department of Neurology, Osaka University, ⁴Division of Clinical Neuroengineering, Osaka University Global Center for Medical Engineering and Informatics, ⁵Department of Rehabilitation Medicine, Kawasaki Medical School

[Objective] To investigate the efficacy of the supplementary motor area (SMA) facilitation using functional near infrared spectroscopy mediated neurofeedback system (fNIRS-NFB) on gait impairment in PD. [Methods] Clinically established PD (N = 19, 8 males, age: 75.6 ± 5.6 y.o.) with written informed consent have participated. Subjects are randomly allocated to REAL and SHAM groups. In addition to the usual inpatient rehabilitation, patients participated 6 sessions of neurofeedback training with gait related motor imagery. As a feedback, their own SMA activity was provided in REAL group but irrelevant signals were provided in SHAM group. Clinical measures including motor symptom, Hoehn-Yahr stage, and cognitive status are assessed. Gait and balance measures including Timed Up-and-go test (TUG), Berg Balance Scale (BBS), and Gait speed are also assessed before, immediately after, and 2 weeks after the end of intervention. [Results] Baseline clinical characteristics were comparable between two groups. After controlling the possible confound factors, there was significant interaction between group and TUG time ($F_{2,21}=3.42$, $p<0.05$), and group and gait speed ($F_{2,21}=5.802$, $p<0.01$). Although TUG time and gait speed improved significantly at the end of intervention in the REAL group ($t_5=-3.05$, $p<0.05$, and $t_5=3.42$, $p<0.01$, respectively), these effects were not sustained. There was no adverse effect associated with fNIRS-NFB [Conclusions] Our pilot RCT revealed the safety and beneficial effect of fNIRS-NFB on gait disturbance in PD, but its clinical efficacy did not last long.

O-04-9 Clinical characteristics in patients with nonlesional late-onset epilepsy

○Naoto Nagino¹, Satoru Miyao², Hidetoshi Nakamoto², Satoko Fukuchi¹, Susumu Itoh³, Yuichi Kubota^{1,4}, Hirokazu Oguni¹

¹Stroke & Epilepsy Center, TMG Asaka Medical Center, Japan, ²Department of Neurosurgery, TMG Asaka Medical Center, ³Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, ⁴Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University Medical Centre East

Introduction: Incidence and prevalence of epilepsy increase with age. Several identified etiologies were reported as a cause late-onset epilepsy. However, approximately 50% of the etiologies of late-onset epilepsy were unknown. Especially, no conclusions were identified in nonlesional cases. We retrospectively evaluated in a total of 80 patients with nonlesional late-onset epilepsy (NLLOE). The aim of this study is to evaluate the characteristics in a cohort of patients with NLLOE. **Methods:** A total of 80 patients affected by diagnosed NLLOE after the age of 65 years were retrospectively analyzed through medical record at our epilepsy center. We described seizure type, electroencephalography (EEG) characteristics, imaging findings, and comorbid medical conditions. **Results:** The most frequent seizure types were focal impaired awareness seizure (76%) as well as focal to bilateral tonic-clonic seizures (38%) and focal awareness seizure (21%). Interictal EEG revealed epileptiform discharges (EDs) from temporal region in 73% EDs. Periventricular hyper-intensity was common findings on imaging. Prevalence of dementia was 38% among our patients. **Conclusions:** Clinical manifestation of the majority of patients with NLLOE were similar to that of patients with temporal lobe epilepsy. There was a higher prevalence of dementia in our patients, which merits further investigation. Our findings may help to clarify the pathophysiology of NLLOE.

O-05-1 Exome analysis in 137 autopsied sporadic ALS cases

○Tomohiko Ishihara¹, Yuya Hatano¹, Akio Yokoseki², Mari Tada³, Takashi Nakajima⁴, Ryoko Koike⁵, Akiyoshi Kakita³, Osamu Onodera¹

¹Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Center for Inter-Organ Communication Research, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, ³Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, ⁴Department of Neurology, National Hospital Organization Niigata National Hospital, ⁵Department of Neurology, National Hospital Organization Nishiniga Chuo Hospital

[Objective] Most amyotrophic lateral sclerosis (ALS) are sporadic ALS (SALS) and familial ALS (FALS) is about 10%. More than 30 causative genes are known in ALS. These mutations are often identified not only in FALS but also in SALS, and are important for elucidating the ALS pathophysiology. We conducted an exome analysis in autopsied SALS cases in our institute to create the genetic data list corresponding to clinical and pathological features. [Methods] We analyzed the 137 autopsied SALS cases by exome sequence using DNA extracted from the central nervous tissue. We analyzed 39 ALS-related genes (Chia R, et al. Lancet Neurol, 2018). The detected rare variants (allele frequency < 0.001) were classified into probable, possible or unknown significant pathogenic mutations by the allele frequency and existence of previous reports (Dols-Lcardo O, et al JNNP, 2018). [Results] We found the 32 cases having the rare variant in ALS candidate genes. In these, 4 and 5 cases had probable or possible mutations, and they showed short survival duration than without rare variant cases (average: 23.4 vs 41.9 months). In addition, other 9 cases had ins / del / fs mutations in the gene X, which were classified as unknown significant because of their allele frequency. However, the cases having gene X mutation had significant poor prognosis (average: 13.9 months). [Conclusion] Exome analysis of 137 SALS cases identified causative gene mutations in 9 cases. And we found the gene X mutations as a prognostic factor candidate in ALS.

O-04-8 Severe sleep apnea syndrome diagnosed at a neurology department -- present status and problems

○Hidehiro Shibayama, Shohei Harase, Kei Yamakami, Shun Akaike, Kazue Tajima, Ryoko Takeuchi, Fumiaki Katada, Susumu Sato, Toshio Fukutake
Department of Neurology, Kameda Medical Center, Japan

[Background and Objective] The advent of convenient monitoring system for sleep urges us neurologists to pay much attention to sleep in our practice. So, we launched into grasping the present status for sleep apnea syndrome (SAS) to improve future management of this potentially treatable condition which sometimes triggers consciousness disturbance with convulsion. [Methods] Medical records of those patients who have taken full or simple polysomnography from May 2008 to October 2019 were retrospectively reviewed. Severe SAS was defined as those who have >30.0 apnea-hypopnea index or respiratory disturbance index. [Results] Five hundred fifteen sleep examination (full 25, simple 490) have been done on 477 patients (male 291, female 186), of which 125 (26.2%) were diagnosed as severe SAS (male 91, female 34). Obstructive apnea pattern predominated over central apnea pattern (109 vs. 16). Their body mass index was 27.1 ± 5.3 and Epworth Sleepiness Scale was 7.0 ± 4.6. Twenty-eight patients (22.5%) had progressive neurodegenerative (Alzheimer disease, Parkinson disease etc.) or neuromuscular (muscular dystrophy etc.) diseases. As for treatment, continuous positive airway pressure or bilevel positive airway pressure were proposed for 73 patients (58.4%), but only 37 (50.7%) are maintaining their use. [Conclusions] Severe SAS is frequently encountered in neurological practice including in patients with progressive neurological disorders. We should be cautious to its presence. Improvement of respiratory assistant apparatus is further wanted considering its insufficient long-term tolerance.

O-04-10 Walking ability Improvement using Hybrid Assistive Limb® for Amyotrophic lateral sclerosis patients

○Kiyoko Murata¹, Tatsuki Sugisawa², Hirotaka Fukuda², Masayuki Uchi², Ryuichi Okamoto¹, Hiromi Konaka¹, Junya Ebina¹, Harumi Morioka¹, Maya Kyuzen¹, Masahiro Sawada¹, Sayori Hanashiro¹, Masaru Yanagihashi¹, Kiyokazu Kawabe¹, Satoru Ebihara², Osamu Kano¹
¹Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Rehabilitation, Toho University Faculty of Medicine

Background: Hybrid assistive limb (HAL®; CYBERDYNE Inc.) is a wearable cyborg-type robot that interactively provides motion according to the wearer's voluntary drive. HAL® for medical use (lower limb type) received approval to be manufactured and sold as a medical device by the Ministry of Health, Labour and Welfare, and covered costs by public medical insurance in Japan. However, little is known about the efficacy of HAL® for Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. **Objectives:** To assess the effect of HAL® training on the walking ability in ALS patients. **Methods:** Eleven patients underwent HAL® training (mean age 60.0 ± 10.9) at least 9 days during 4-5 weeks. Walking ability (2 min walk and 10m walk), muscle strength and ALS functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R), Forced vital capacity (%FVC) were major outcome. Walking ability were conducted by physical therapists trained to perform standardized assessment procedures. The outcome measures were evaluated before and after HAL® training. **Results:** Two of 11 ALS patients were evaluated under non-invasive ventilation. The mean 2 min walk before training was 94.0 ± 28.6m, and was significantly increased up to 108.3 ± 33.0m ($p = 0.003$). In addition, 10m walk test improved in both speed ($p=0.01$) and cadence ($p=0.01$), however, step length did not change. There was no difference in muscle strength, ALSFRS-R, and %FVC during observational period. **Conclusions:** Although this study is a single-arm trial, our findings showed that HAL® training ameliorated the walking ability and might lead to slower disease progression in ALS patients.

O-05-2 withdrawn

O-05-3 CCR2-positive macrophages infiltrated into the peripheral nerves protect motor neuron disease

○Wataru Shiraishi, Ryo Yamasaki, Yu Hashimoto, Yuko Kobayakawa, Jun-ichi Kira
Department of Neurology, neurological Institute, Graduate School of Medicine, Kyushu University, Japan

Aim: We reported intrathecal upregulation of MCP-1/CCL2 was associated with disease severity in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We aimed to clarify the roles of CCR2⁺ macrophages recruited from blood to the neural tissues in ALS. **Methods:** We generated transgenic "Red-Green" *SOD1*^{G93A} mice, which express *CCR2-RFP* and *CX3CR1-GFP* heterozygously. We also established *SOD1*^{G93A}/*CCR2*^{RFP/RFP} mice, which possess a CCR2-deficient phenotype. We compared the clinical course and pathology between CCR2-positive (*CCR2*^{RFP/WT}) and -deficient mSOD1-Tg mice. **Results:** In mSOD1-Tg mice, mSOD1 protein was deposited earlier in the sciatic nerve than in the spinal cord. Before the onset of clinical symptoms, CCR2⁺ macrophages phagocytizing mSOD1 infiltrated much earlier in the sciatic nerve than in the lumbar cord. CCR2-deficient mSOD1-Tg mice showed an earlier onset of disease, and more severe NeuN⁺ spinal anterior horn cell loss and axonal derangement in the sciatic nerve than CCR2-positive mSOD1-Tg mice ($p < 0.05$). CCR2-deficient mSOD1-Tg mice showed a marked increase of deposited mSOD1 in the sciatic nerve compared with CCR2-positive mice together with decreased infiltration of CCR2⁺ macrophages which phagocytized mSOD1 and expressed Arg-1 but not iNOS. CCL2 production by Schwann cells was unaltered by genotype. **Conclusion:** These findings suggest that CCR2⁺ macrophages recruited into the peripheral nerves from blood exert neuroprotective functions in mSOD1 ALS, and that clearance of mSOD1 protein by these cells from the peripheral nerves is the hitherto-underestimated host's protective mechanism.

O-05-5 withdrawn**O-05-4** Nusinersen improves muscle fatigue: a preliminary repetitive nerve stimulation study in adult SMA

○Takeshi Araki, Kenji Sekiguchi, Yoshikatsu Noda, Shunsuke Watanabe, Kohei Morimoto, Riki Matsumoto
Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan

Objective: Intrathecal nusinersen improves motor function for infants and children with spinal muscular atrophy (SMA), but its effect on adults with SMA remains elusive. We aimed to clarify the effect of nusinersen on adult SMA patients by means of quantitative myasthenia gravis (QMG) score and repetitive nerve stimulation (RNS). **Methods:** We recruited three adult patients with SMA who were admitted to our hospital for the treatment with nusinersen. We evaluated patients clinically by QMG scores (Pinch: pinch strengths, Arm: arm elevation time, Head: head lift time) and electrophysiologically by 3-Hz RNS. Efficacy of nusinersen was evaluated by comparing clinical and electrophysiological findings before and one month after nusinersen treatment. **Results:** Clinically, pinch, arm, and head QMG scores all improved after nusinersen injection compared to pre-injection (mean: Pinch: 9.1 to 12.7 P; Arm: 35.8 to 52.7 sec; Head: 78.5 to 138 sec). Electrophysiologically, amplitude and area decrement improved for both axillary (amplitude decrement from 26.9% to 21.5%; area decrement from 31.4% to 26.3%) and accessory (amplitude decrement from 18.2% to 13.1%; area decrement from 22.3% to 14.8%) nerve RNS. **Conclusions:** For adult SMA patients, nusinersen injection lead to short-term improvement of motor functions including muscle fatigability, suggesting its effect at the neuromuscular junction. Long follow-up evaluation is necessary to elucidate the long-term efficacy of nusinersen.

O-05-6 The involvement of hypoxia stress in amyotrophic lateral sclerosis: in vivo imaging of HIF-1a

○Emi Nomura¹, Yasuyuki Ohta¹, Koh Tadokoro¹, Tian Feng¹, Xia Liu¹, Xiaowen Shi¹, Namiko Matsumoto¹, Ryo Sasaki¹, Keiichiro Tsunoda¹, Mami Takemoto¹, Nozomi Hishikawa¹, Toru Yamashita¹, Takahiro Kuchimaru², Shinae Kondoh², Koji Abe³
¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Japan, ²School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology, ³Center for Molecular Medicine, Jichi Medical University

Purpose: To investigate the involvement of hypoxia stress in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) by *in vivo* hypoxia inducible factor-1a (HIF-1a) imaging, and assess the therapeutic effects of dimethylxylglycine (DMOG), HIF-1a stabilizer, in ALS model mice. **Methods:** We investigated the hypoxic stress in G93A-human Cu/Zn superoxide dismutase transgenic mice by *in vivo* HIF-1a imaging, and treated the mice with DMOG. **Results:** *In vivo* HIF-1a imaging analysis showed an enhanced hypoxic stress in both the spinal cord and muscles of lower limbs of ALS mice. HIF-1a expression decreased as the disease progressed until end stage. DMOG treatment significantly ameliorated the decrease of HIF-1a expression, the degeneration of both spinal motor neurons and myofibers in lower limbs, gliosis and apoptosis in the spinal cord. This was accompanied by prolonged survival. **Conclusions:** The present study suggests that *in vivo* HIF-1a imaging is useful for evaluating hypoxic stress in ALS, and that the enhancement of HIF-1a is a therapeutic target for ALS patients.

O-05-7 Prognosis and clinical features of ALS patients in Japan

○Naoki Atsuta¹, Naoki Hayashi¹, Ryoichi Nakamura¹, Masahisa Katsuno¹, Yuishin Izumi², Kazuki Kanai³, Akira Taniguchi⁴, Mitsuya Morita⁵, Osamu Kano⁶, Kazumoto Shibuya⁷, Satoshi Kuwabara⁸, Naoki Suzuki⁹, Masashi Aoki⁸, Masaya Oda⁹, Yasuyuki Ohta¹⁰, Koji Abe¹⁰, Nobutaka Hattori³, Ryuji Kaji², Gen Sobue¹, JaCALS^{1,2,3,4,5}
¹Nagoya University, Japan, ²Tokushima University, ³Juntendo University, ⁴Mie University, ⁵Jichi Medical University, ⁶Toho University, ⁷Chiba University, ⁸Tohoku University, ⁹Mifukai Vihara Hananotsato Hospital, ¹⁰Okayama University

Background The prognosis and clinical phenotypes in ALS patients have been reported to be variable among different ethnic populations. It is important to clarify the clinical characteristics of ALS patients in each region and country. **Objectives** The aim of this study is to describe the clinical features of Japanese ALS patients and to clarify the heterogeneity of prognosis according to the phenotypes. **Methods** We constructed a multicenter registration and follow-up system. The ALS patients were classified by motor phenotypes in the early phase of disease. We analyzed the phenotypes of the registered patients and performed survival analysis according to the phenotypes. **Results** From Jan 2006 to Sep 2018, 1519 ALS patients were registered in the registry. The male to female ratio was 1.43, and the mean age at onset was 61.8 years. The median times from onset to death or starting tracheostomy invasive ventilation (TIV) of the patients were as follows: the total patients, 3.75 (95%CI: 3.51-4.00) years; the upper-limb dominant type (N=569, 37.5%), 4.00 (3.58-4.42) years; the lower-limb dominant type (N=398, 26.2%), 4.24 (3.63-4.85) years; the bulbar type (N=348, 22.9%), 3.00 (2.71-3.28) years; the flail arm type (N=76, 5.0%), 4.75 (4.05-5.45) years; the respiratory onset type (N=30, 2.0%), 2.09 (1.81-2.37) years. There was a significant difference among the groups ($p < 0.001$). **Discussion** The prognoses of Japanese ALS patients were generally better than the reports from Europe and worse than the reports from China. The reason for the difference remains to be elucidated.

O-05-8 The Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) for Japanese ALS and FTD Patients

○Yasuhiro Watanabe¹, Mieko Ogino², Hiroo Ichikawa³, Kenji Nakashima⁴, Ritsuko Hanajima¹
¹Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan, ²International University of Health and Welfare, School of Medicine, Office of Medical Education, ³Department of Neurology, Showa University Fujigaoka Hospital, ⁴Department of Neurology, National Hospital Organization, Matsue Medical Center

[Objective] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most common form of motor neuron disease. ALS patients frequently present non-motor symptoms resembling frontotemporal dementia (FTD), including cognitive impairments and behavioural abnormalities. An easy screening tool for detecting these non-motor symptoms is needed, and ideally the screener would not be influenced by a patient's motor deficits. The Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) was developed to meet these demands. The present study aimed to evaluate the newly established Japanese version of the ECAS. **[Methods]** Twenty-eight control subjects and 35 ALS patients participated in this study; 3 patients from the ALS group also fulfilled the criteria for the behavioural variant of FTD. All participants were administered the ECAS. The ALS patients were also subjected to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), ALS functional rating scale-revised (ALSFRS-R), and respiratory function testing. Demographic and disease characteristics were also recorded. **[Results]** The ALS patients underperformed on the ECAS compared to control subjects. Significant differences were noted in executive function ($r = 0.48, p < 0.0001$), language ($r = 0.38, p < 0.01$), ALS-specific functions ($r = 0.49, p < 0.0001$), and ECAS total score ($r = 0.40, p < 0.01$). Cognitive impairments were observed in 34.4% of all ALS patients. **[Conclusions]** Similar to the original version, the Japanese version of the ECAS is useful for assessing multiple cognitive functions in ALS.

O-05-9 Clinical characteristics and pathophysiology of a rare muscle atrophy in superficial siderosis

○Ryo Iwase, Nobuo Sanjo, Taro Ishiguro, Takanori Yokota
Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan

[Objective] Superficial siderosis (SS) is a rare disease with about 100 cases identified throughout Japan. Few patients with SS primarily develop proximal upper limb atrophy that mimics motor neuron disease. Herein, we describe the uncharacterized features and pathophysiology of SS. [Methods] We retrospectively reviewed the clinical symptoms, radiological, and electrophysiological studies of patients with SS admitted to our hospital from September 2011-2019. We comparatively studied patients with SS with (SS-A group) and without (SS group) proximal upper limb atrophy. [Result] The SS group had 22 patients (8 women). The mean age at onset of SS symptoms was 56.7 years, whereas that in the SS-A group was 63.0. ($p=0.39$). The SS-A group had 3 patients (all men). The mean age at onset of muscle weakness in the SS-A group was 47.0 years. The SS-A group showed atrophy predominantly in the deltoid and biceps muscles and in the cervical C5-6 level. Needle electromyography showed chronic denervation of the atrophied muscles. Fibrillation potentials and positive sharp waves on the needle electromyogram, and accumulation of contrast media in the epidural space on computed tomography (CT) myelography were identified at the C5-7 vertebral level in one patient in the SS-A group. [Conclusion] The prevalence of SS-A was about 10 patients in Japan. The accumulation of contrast media probably indicating that the structural compartment outside the delaminated dura matter developed a check valve-like structure, resulting in increased epidural pressure and subsequent spinal cord compression.

O-06-1 側頭葉てんかんでは左海馬CA1の相対的容積の減少が長期記憶の健忘を加速させる

○向野 隆彦^{1,2}, 上原 平^{1,2}, 岡留 敏樹¹, 横山 淳¹, 荒川 友美³, 酒田あゆみ⁴, 横山 節⁵, 赤松 直樹⁶, 重藤 寛史^{6,7}, 吉良 潤¹
¹九州大学大学院医学研究院神経内科学,
²九州大学大学院医学研究院臨床神経生理学,
³九州大学病院リハビリテーション部,
⁴九州大学病院検査部,
⁵福岡山王病院リハビリテーションセンター,
⁶福岡山王病院てんかん・すいみんセンター,
⁷九州大学大学院医学研究院保健学部検査技術科学分野

[目的]近年、側頭葉てんかん患者 (TLE) においてaccelerated long-term forgetting (ALF) の報告が増えている。私たちはTLEではどのような要因がALFへ影響を及ぼしているかを明らかにすることを目的とした。【方法】てんかんセンター2施設に通院するTLEおよび健常者を対象とした。参加者に睡眠脳波、各種神経心理検査、気分障害に対する質問票、頭部MRI検査を施行した。さらにALFを評価するために作成した言語記憶課題 (物語課題) を用いて10分後、1週後の忘却率を調べた。画像解析にはFreeSurferを用いた。IQ < 70の者を解析から除外し、2群間の忘却率を重回帰分析で比較した。また、TLE群において、忘却率を目的変数とし、年齢、IQ、罹病期間、旧世代抗てんかん薬の使用 (old medication: OM)、発作間欠てんかん性放電 (interictal epileptiform discharge: IED)、海馬容積もしくはCA1の相対的容積を説明変数として、複数のモデルを作成し、重回帰分析を行った。【結果】TLE 78名、健常者31名が参加し、それぞれ64名、30名が解析対象となった。性別、年齢の調整後、ALFを反映する1週後忘却率はTLEで有意に高かった ($p=0.04$)。TLE群における重回帰分析では、Model1 (説明変数: 年齢、IQ、罹病期間、OM、IED、左海馬容積) で、10分後忘却率は左海馬容積、1週後忘却率はOMに有意に関連を認めた ($p=0.04, 0.02$)。Model2 (説明変数: 年齢、IQ、罹病期間、OM、IED、左CA1相対的容積) では、1週後忘却率とOM、左CA1相対的容積に有意に関連を認めた ($p=0.01, 0.005$)。睡眠ステージ2を5分以上記録できた50例のサブグループでは、1週後忘却率はノンレム睡眠時のIEDの頻度とも有意に関連していた ($p=0.03$)。【結論】TLEでは、ALFには左海馬CA1の相対的容積、旧世代抗てんかん薬の使用、ノンレム睡眠時のIEDの頻度が寄与している。

O-06-2 Epi-RODの臨床像: てんかん重積状態に合併する臓器障害

○梁 成勲¹, 永山 富子¹, 永山 正雄^{1,2}
¹国際医療福祉大学熱海病院 脳神経内科、脳卒中・神経センター、
²国際医療福祉大学大学院医学研究科脳神経内科学

[背景]てんかん重積状態 (status epilepticus: SE) は、呼吸不全、循環不全等の臓器障害を合併しうる。SEに伴う臓器障害はlife threateningであり、転帰に影響する。【目的】SEに合併する臓器障害を明確にし、臓器障害が転帰に及ぼす影響を検討する。【方法】2006年5月から2019年3月の当科入院連続1821例からSEを抽出した。我々は、SE (痙攣性あるいは非痙攣性) による致死性あるいは高度機能障害を呈する各種臓器機能障害をてんかん関連臓器機能障害 (epilepsy-related organ dysfunction [Epi-ROD]) と提唱した。Epi-RODの臨床像、頻度、死亡率を評価した。【結果】対象症例は83例 (全入院例の4.6%、74±18歳、男性53例、女性30例)、SEの病型は全身痙攣重積状態 (generalized convulsive status epilepticus: GCSE) 23例 (27.7%)、非痙攣性てんかん重積状態 (nonconvulsive status epilepticus: NCSE) 44例 (48.1%)、両者混在 (GCSE/NCSE) 16例 (19.2%)。SE83例中33例 (39.8%) がEpi-RODを有した。Epi-RODを有するSEの病型は、GCSE 9例 (39.1%)、NCSE 16例 (36.1%)、両者混在 (GCSE/NCSE) 8例 (50.0%) であった。臓器障害の内訳は、腎機能障害10例、心血管障害9例、肝機能障害8例、呼吸障害6例の順であった。Epi-RODを有するSE群がEpi-RODを有しないSE群と比較し有意に転帰不良であった (54.5% vs 18.0%; $p<0.001$)。【結論】Epi-RODはGCSE例のみならずNCSE例でも高頻度に見られる致死的な病態である。明らかな痙攣発作が無くとも、原因不明の急性臓器機能障害例ではSE (痙攣性あるいは非痙攣性) を鑑別診断に加えることが重要である。

O-06-3 取り下げ演題

O-06-4 高齢てんかん患者における酵素誘導型抗てんかん薬の脂質代謝への影響

○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]急速に進行する高齢化社会において、高齢てんかん患者の増加が推測されている。酵素誘導型抗てんかん薬 (EIAED) の脂質代謝への影響は良く知られているが高齢者での詳細な報告はなく、EIAED投与による血清脂質値が正常域から異常域に変動するリスクの詳細な報告もない。高齢てんかん患者におけるEIAED投与の血清脂質値への経時的な影響と、各脂質値が正常値から異常値に変動するリスクを検討した。【方法】成人てんかん患者 (EIAED投与群235例、非酵素誘導型抗てんかん薬 (非EIAED) 投与群213例) を65歳未満、65-75歳、75歳以上に分類した。薬剤投与前、投与約3か月後、約6か月後の血清脂質 (TC, TG, HDL, LDL, non-HDL) 値を後方視的に混合モデルを用いて解析し、各脂質値が正常値から異常値に変動するリスクをロジスティック回帰分析で検討した。【結果】EIAED投与群をreferenceとした場合、非EIAED投与群での脂質値 (1/100例) の最小2乗平均差、95% CI、p値は、65-75歳患者のLDL, non-HDLでそれぞれ、-0.23 (-0.36, -0.10), $p=0.001$, -0.22 (-0.33, -0.19), $p<0.001$ だった。75歳以上では、TC, LDL, non-HDLでそれぞれ、-0.18 (-0.27, -0.09) $p<0.001$, -0.08 (-0.15, -0.01) $p=0.038$, -0.17 (-0.26, -0.07) $p<0.001$ だった。65歳以上の患者群でEIAED投与のTC, LDL, non-HDLが異常高値へ変動するリスク (OR, 95% CI) はそれぞれ7.81 (4.76-12.80), 17.59 (3.92-78.95), 4.89 (1.76-13.54) であった。【結論】高齢者においてもEIAED投与は血清脂質値に有意に影響した。EIAED投与は血清脂質値の平均値を上昇させるだけでなく、正常値から異常値への変動に有意なリスクであることが示された。

O-06-5 高齢てんかん重積状態例の退院時の生活自立度低下と関連する因子の検討

○傳 和真¹, 今井 啓輔¹, 徳田 直輝¹, 山本 敦史¹, 猪俣 徹也¹, 上田 凌大¹, 濱中 正嗣²
¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、
²京都第二赤十字病院 脳神経内科

[目的]高齢てんかん重積状態 (SE) 例の退院時の生活自立度低下と関連する因子を明らかにする。【方法】2014年4月から2019年3月の間にてんかん発作で救急搬送後に当科入院となった65歳以上の高齢患者のうち、搬入時にSEを呈していた連続例を対象。退院時の生活自立度低下を余儀なくされる広範閉鎖卒中や低酸素脳症に伴う急性症候性発作例は除外した。対象を脳卒中の概括予後評価尺度であるmodified Rankin Scaleが発症前と比較し退院時に一段階以上悪化した群 (W群) と悪化しなかった群 (N群) に分け、両群で背景因子と発作型、病因、初療内容、入院後経過を比較した。【結果】対象71例中、W群22例 (31%)、N群49例であった。背景因W群/N群にて、年齢中央値82.5/73歳、初回発作19 (86%)/27 (55%) 例、発症前mRS平均値2.4/2.1、電解質異常11 (50%)/19 (39%) 例であり、W群で後期高齢者例と初発例が多かった。全例が焦点発作で、両側へのけいれん波及18 (82%)/29 (59%) 例、焦点意識減損発作持続4 (18%)/20 (41%) 例であり、W群で両側へのけいれん波及例が多かった。病因としては認知症8 (36%)/8 (16%) 例、過去の脳卒中4 (18%)/23 (47%) 例、その他2 (9%)/2 (4%)、急性症候性発作あるいは不明8 (25%)/17 (35%) 例であり、W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2 (9%)/1 (2%) 例、非ベンゾジアゼピン系の抗てんかん薬 (non-BZP AED) 単剤1 (5%)/3 (6%)、DZP+non-BZP AED14 (64%)/41 (84%) 例、DZP+non-BZP AED+静脈麻酔薬6 (27%)/2 (4%) 例、抗てんかん薬非使用/2 (4%) 例であり、W群で静脈麻酔薬使用例が多かった。入院中の感染症合併20 (91%)/22 (45%) 例、入院日数中央値34.5/13日、自宅退院4 (18%)/46 (94%) 例であり、W群で感染症合併が多かった。【結論】高齢SE例の退院時生活自立度低下と関連する因子は初発、両側へのけいれん波及、認知症、静脈麻酔薬使用、感染症合併であった。高齢SE例の診療時にはこれらの因子に留意すべきである。

O-06-6 臨床てんかん患者で、細胞外K濃度の変動状態が発作発現に関与する可能性

○後藤 昌広¹、梶川 駿介¹、宇佐美清英²、下竹 昭寛¹、人見 健文³、山尾 幸広⁴、菊池 隆幸¹、吉田 和道¹、宮本 享⁴、松橋 眞生²、大野 行弘⁵、高橋 良輔¹、池田 昭夫²
¹京都大学大学院医学研究科臨床神経学、²京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座、³京都大学大学院医学研究科臨床検査学、⁴京都大学大学院医学研究科脳神経外科、⁵大阪薬科大学薬学部

【背景】細胞外K濃度[K_o]が実験てんかんの発作発現に関わり、てんかんラットモデルや切除切片での実験では、[K_o]クリアランスの障害を示唆する報告(Harada et al. 2013, Kitaura et al. 2018)や、短時間[K_o]上昇が発作を誘発することが報告(Librizzi et al. 2017)されている。【目的】慢性的臨床てんかんでは、細胞外K濃度の変動状態を支持する状況は全く検討されていない。難治部分てんかん術前の侵襲的脳波記録で発作開始状態を細胞外K濃度の関連から検討した。【方法】成人女性の難治性てんかんにおける定位的深部脳波記録(SEEG)で、海馬頭部の電極で繰り返し検出された反復脱分極波形は、約0.5 Hzで反復する高振幅(1100-2400 μV)で持続の長い(約1000 msec)脱分極波形に後続して、通常の発作時脳波パターンである低電位速波活動(LVFA: low voltage fast activity)をきたした。LVFAが発現する状況を、直前の反復脱分極波形群の活動による局所性細胞外K濃度の上昇を推定して、てんかん焦点では、局所性細胞外K濃度の緩衝機構から逸脱することがLVFAの発現に関連することを仮説とした。解析には、1) 先行発作終了からの時間と、2) LVFAの直前の反復脱分極波形群の時間積分値の相関を検討した。記録中、抗てんかん薬の調整を行ったため、抗てんかん薬濃度が安定していると思われる検査8日目の発作時のLVFAについて解析を行った。【結果】海馬頭部のLVFAは56回検出され、解析に適さない4回を除いた49回について解析を行った。先行発作からの時間間隔、直前の反復脱分極波形群の振幅の時間積分値は負の相関を示した。【結論】先行発作からの時間間隔が長いほど、直前の反復脱分極波形群は軽度の関与でLVFAは惹起された。発作間欠期に、発作発現閾値に達する要因が徐々に蓄積する可能性が示唆され、その候補として、実験てんかんて示唆された焦点における細胞外K緩衝機構の破綻によるK蓄積が挙げられる。

O-06-8 新規抗てんかん薬出現に伴うてんかん治療変容の検討

○三枝 隆博、吉田 弘樹、和泉 賢明、藤田 理奈、北川 理、奥田 真也、松井 大、大津赤十字病院 脳神経内科

【目的】てんかん治療において、過去約10年で上市された新規抗てんかん薬の出現による治療選択肢の増加で起きた処方内容の変化について検討することを目的とした。【方法】2008年4月から2019年3月まで、当院脳神経内科でてんかんに対して処方された代表的抗てんかん薬13種[フェニトイン(PHT)、フェノバルビタール(PB)、カルバマゼピン(CBZ)、バルプロ酸(VPA)、ゾニサミド(ZNS)、クロバザム(CLB)、クロナゼパム(CZP)、トピラマート(TPM)、ガバペンチン(GBP)、ラモトリギン(LTG)、レベチラセタム(LEV)、ラコサミド(LCM)、ペランパネル(PER)]の処方状況の推移を調べ特徴について検討した。【結果】2008年度では対象患者総数220名であったが、2018年度では468名と増加した。内訳はPHT:16名(2008年総数の6%)から22名(2018年総数の3%、以下同様)と変化、以下PB:5名(2%)から14名(2%)、CBZ:64名(24%)から134名(19%)、VPA:137名(51%)から151名(21%)、ZNS:20名(8%)から47名(7%)、CLB:6名(2%)から30名(4%)、CZP:9名(3%)から22名(3%)、TPM:0名(0%)から14名(2%)、GBP:11名(4%)から16名(2%)、LTG:0名(0%)から32名(4%)、LEV:0名(0%)から181名(25%)、LCM:0名(0%)から37名(5%)、PER:0名(0%)から23名(3%)であった。使用薬剤数は平均1.22から1.55に増加し、2種以上の多剤使用例も2008年の220名中30名(15.5%)から2018年の468名中157名(33.5%)に増加した。年代別では2008年では25-34歳(30名、14%)と65-74歳(43名、20%)、2018年では35-44歳(78名、17%)と75-84歳(69名、15%)と二峰性を示した。【結論】11年の経過で、加療対象患者数は倍増しており、また多剤併用症例も増加した。高齢発症てんかんを含め、てんかんの病態について周知されたため新規のてんかん診断される症例が増加したことや、難治症例のみならず作用点を念頭に置いた合理的多剤療法を指向するケースが増加したことが反映された可能性などが示唆される。

O-06-10 脳梗塞後早期けいれん発作の再発と転帰

○片岡 敏¹、安田 雄¹、北村 健²、荒木 陸子³、丸山 博文³、松井 真⁴
¹倉敷記念病院 脳神経内科、²中国労災病院 脳神経内科、³広島大学大学院 脳神経内科、⁴金沢医科大学 脳神経内科

【目的】脳梗塞後早期けいれん発作について抗てんかん薬による治療開始後の発作再発の検討。対象・方法：脳梗塞発症後1週間以内に生じた早期発症けいれん発作23例(男18例、女5例、平均年齢72.8歳)に対して発症直後から抗てんかん薬で治療を開始し、その後のけいれん発作型、再発時期とけいれん重積状態の頻度について確認した。脳梗塞後早期けいれん発作例での治療開始後の観察期間は平均19.6か月間で、入院から通院中のけいれん発作症状の臨床的特徴(発作型、再発時期、頻度)を調べた。結果：脳梗塞発症後1週間以内の早期けいれん発作は脳梗塞発症後12時間以内の出現は10例、12-48時間は11例で48時間から2週に出現したのは2例であった。発作型は局所性発作+2次性全般化が14例、全般発作のみ確認されたのが4例、局所性発作4例、発作型不明1例であった。脳梗塞発症後1週間以内の早期けいれん重積状態は16例(69.5%)に認められた。早期けいれん発作例の再発は8例(34.8%)に認め、再発がなかったのは15例(65.2%)であった。発作再発例での再発時期は2週以降から23か月の間に認め中央値は4か月であった。その中で4か月以内の発作再発は3例(37.5%)で、4か月以降の発作再発は5例(62.5%)に認められた。再発時の発作型では2次性強直間代性発作は4例、全般性発作は2例、局所性発作は2例で、けいれん重積状態の再発は2例に認められた。発作再発例中3例(37.5%)が2回の再発を生じ、5例(62.5%)が3回以上の再発を生じた。結論：脳梗塞後早期けいれん発作の多くは発症後24-48時間内に出現しけいれん重積状態を伴う。早期けいれん発作でも発作再発は約35%に生じ、その中で4か月以降の遅発性の発作再発は60%以上に認められた。早期けいれん発作も複数回の再発があり、遅発性にけいれん発作の再発を生じることから長期の治療と管理が必要である。

O-06-7 成人発症焦点性てんかんにおける発作後SPECT

○福岡 一樹¹、田中 智貴¹、高屋 成利²、池田 宗平^{1,3}、鴨川 徳彦^{1,3}、古賀 政利¹、猪原 匡史¹
¹国立循環器病研究センター 脳神経内科、²千里リハビリテーション病院 脳神経内科、³国立循環器病研究センター 脳血管内科

【目的】我々は、脳卒中後てんかんにおいて発作後過灌流が出現し遷延することを明らかにしている。脳卒中を原因としない成人発症焦点性てんかんにおける発作後過灌流変化は十分に検討されていないため、調査することを目的とした。【方法】2013年から2018年に入院しSPECTを2回(発作後と発作間欠期)に撮影した成人発症焦点性てんかんのうち、脳卒中非合併焦点性てんかん(外傷・腫瘍・感染症が原因の者も除外)と脳卒中後てんかんを登録した。発作後SPECTの灌流変化を発作間欠期SPECTとの差分解析(閾値2SD)を行うことで正確に検出した。患者背景、てんかん性脳波異常(棘波/鋭波または周期性放電)、発作後SPECTの灌流変化(発作後過灌流および低灌流)を2群間で比較した。【結果】対象患者は69例(年齢中央値75歳、範囲38歳-96歳、男性40例)。脳卒中非合併焦点性てんかん19例と脳卒中後てんかん50例(天幕上の脳梗塞23例、脳出血24例、くも膜下出血3例)を比較検討した。非脳卒中合併焦点性てんかん群は、脳卒中後てんかん群と比較して、高血圧症・心房細動既往が有意に少なく、認知症既往・非けいれん性発作が有意に多かった。年齢、性別、焦点起始両側強直間代発作、てんかん性脳波異常の有無は両群で差を認めなかった。発作後過灌流は、脳卒中後てんかん群(50例中43例、86%)と比較して、非脳卒中合併焦点性てんかん群(19例中3例、16%)で陽性率が有意に低かった(P<0.01)。発作後低灌流は、非脳卒中合併焦点性てんかん群の2例のみに認められた。【結論】成人発症焦点性てんかんにおける発作後過灌流変化のパターンは病因によって異なる。脳卒中後てんかんでは発作後過灌流の出現率が高く、脳卒中など器質性病変のない焦点性てんかんでは発作後過灌流の出現率が低く、発作後低灌流を認めることがある。

O-06-9 取り下げ演題

O-07-1 髄液GFAP-IgG抗体陽性髄膜炎/髄膜脳脊髄炎の臨床像の検討

○工藤 琢哉、木村 暁夫、東田 和博、山田 恵、林 祐一、下畑 享良、岐阜大学医学部付属病院 脳神経内科

【目的】近年、海外より髄液GFAP-IgG抗体が陽性となり、ステロイド治療が奏功する髄膜炎/髄膜脳脊髄炎が報告されたが、本邦では同疾患の報告例は少ない。本邦例の同定と臨床的特徴を明らかにすることを目的として、抗体陽性患者の検索と臨床像の検討を行った。【方法】炎症性中枢神経疾患255例(自己免疫性111例、感染性61例、原因不明83例)と非炎症性神経疾患35例の合計290例を対象として、cell-based assayと免疫組織学的手法により髄液抗GFAP-IgG抗体を検索した。その後、抗体陽性患者の臨床像を後方視的に検討した【結果】髄膜炎/髄膜脳脊髄炎を呈した23例の髄液で、抗GFAP-IgG抗体を検出した。年齢の中央値は56歳、男女比は14:9であった。3例で腫瘍を合併し、2例が卵巣奇形腫、1例が甲状腺濾胞腺腫であった。卵巣奇形腫を合併した1例で抗NMDAR抗体が陽性であった。主な神経学的所見として、意識障害(75%)、髄膜刺激徴候(63%)、振戦/ミオクローヌス(63%)、自律神経症状(63%)、腱反射亢進(58%)、四肢体幹失調(50%)、認知機能障害(46%)を認めた。髄液一般検査では、単核球優位の細胞増多(中央値102/μL)と蛋白量の増加(中央値189mg/dL)を認めた。頭部MRIにて、本疾患に特徴とされる脳室周囲に放射状に拡がる線状造影病変を18例中10例(56%)に認めた。脊髄MRIでは、16例中7例(44%)で3椎体以上の脊髄長大病変を認めた。1例を除く全例でステロイド治療が行われ、modified Rankin Scaleの中央値は入院時の5から、最終観察時の1に改善した。再発例は認めなかった。【結論】髄液GFAP-IgG抗体陽性患者の臨床像を多数例で検討した。不随意運動や自律神経症状、特徴的な頭部造影MRI所見、脊髄長大病変を伴う髄膜炎/髄膜脳脊髄炎では髄液GFAP-IgG抗体の検索を行う必要がある。

O-07-2 抗代謝型グルタミン酸受容体1型抗体陽性小脳失調症の臨床像の検討○木村 暁夫¹、吉倉 延亮¹、竹腰 顕¹、林 祐一¹、山下 翔子²、安井 敬三³、下畑 享良¹¹岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野、²近畿大学医学部 脳神経内科、³名古屋第二赤十字病院 脳神経内科

【目的】抗代謝型グルタミン酸受容体1型 (metabotropic glutamate receptor 1: mGluR1) 抗体陽性小脳失調症の臨床像を明らかにする【方法】mGluR1を強制発現させたCOS7細胞を用いたcell-based assayにより、138名の孤発性小脳失調症(亜急性小脳失調症、特発性小脳性運動失調症)患者を対象として、血清中の抗mGluR1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】3名の患者で抗mGluR1抗体を検出した。年齢は、51-74歳、男:女=2:1、初発症状はいずれも歩行障害で、発症から入院までの日数は7-90日であった。経過中に全例で体幹失調、左右差のある四肢運動失調、失調性構音障害を認めた。眼球運動障害、嚥下障害、味覚障害、四肢腱反射亢進、右下肢のミオキミア様不随意運動をそれぞれ1例ずつに認めた。髄液検査では、細胞数5-7個/mm³、蛋白量22-60mg/dlと正常もしくは軽度の増加を示した。初回の頭部MRIは、全例正常であり、脳血流シンチでは2例が正常、1例で右小脳の血流低下が疑われた。全例でステロイドパルスおよび血漿交換療法が施行され、1例でIVIgとリツキシマブが追加された。3例ともに治療により症状の改善が得られた。1例が再発を繰り返し、後療法としてプレドニゾンとアザチオプリンの内服を行っているが、発症57ヵ月後のMRIで、小脳萎縮を認めた。3例とも腫瘍の合併は認めなかった【結論】抗mGluR1抗体陽性小脳失調症は、歩行障害で発症し亜急性の経過で四肢・体幹失調と構音障害を呈する。発症時のMRIや髄液検査では異常を認めないことが多い。腫瘍非合併例も多く、ステロイドパルス、IVIg、血漿交換などの免疫療法が奏功する。経過は単相性と再発性があり、後者では長期にわたる免疫療法を必要とする。上記臨床症状を有する孤発性小脳失調症では抗mGluR1抗体の測定が必要である。

O-07-4 急性脳炎症候群例の予後不良と関連する因子の検討○山本 敦史¹、今井 啓輔¹、徳田 直輝¹、傳 和真¹、猪奥 徹也¹、上田 凌大¹、濱中 正嗣¹、崔 聡³、毛受 奏子³、長 正訓⁴¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、²京都第二赤十字病院 脳神経内科、³京都府立医科大学 脳神経内科、⁴済生会滋賀県病院 脳神経内科

【目的】急性脳炎症候群(AES)例の予後不良と関連する因子を明らかにする【方法】対象は2010年4月から2019年8月までに緊急入院した16歳以上のAES連続100例。AESの定義は、急性発症し24時間以上持続する、他臓器疾患によらない広範囲の脳機能障害を呈した急性脳炎・脳症例とした。脳卒中例や外傷例、明らかな髄膜炎例やてんかん例は除外した。対象を退院時のGlasgow Outcome Scaleが1-3の予後不良群(P群)と、4-5の予後良好群(G群)に分け、両群で初発症状、初診時検査所見、免疫療法、最終診断分類を比較した【結果】P群/G群は46/54例、年齢中央値69(16-95)/51.5(16-84)歳、男性25(54%)/25(46%)例とP群で高齢者が多かった。初発症状はP群/G群にて37.5℃以上の発熱30(65%)/33(61%)例、痙攣21(46%)/16(30%)例、精神症状23(50%)/29(54%)例であり、P群で痙攣が多い傾向にあった。初診時検査所見は、頭部MRI-DWI/FLAIR高信号31(67%)/39(72%)例、髄液細胞数増多(≥6/μL)18(39%)/23(43%)例、髄液蛋白上昇(≥50mg/dl)24(52%)/30(56%)例、脳波異常(棘徐波複合/PSD/PLEDS)11(24%)/4(7%)例であり、P群で脳波異常が有意に多くみられた($p<0.05$)。免疫療法実施はステロイドパルスが38(83%)/40(74%)例、IVIgが10(22%)/4(7%)例、血漿交換が11(24%)/5(9%)例であり、いずれもP群が多かった。抗てんかん薬使用は29(63%)/25(46%)例でありP群が多かった。最終診断分類は自己免疫性6(13%)/14(26%)例、傍感染性10(22%)/17(31%)例、その他(代謝性・薬剤性/PRES等)7(15%)/7(13%)例、原因不明23(50%)/16(30%)例であり、P群にて自己免疫性がやや少く、原因不明が有意に多かった($p<0.05$)【結論】AES例での予後不良関連因子は、痙攣と脳波異常、免疫療法施行、原因不明であった。AES例に痙攣や脳波異常がみられた際には、予後不良となる危険性を念頭に置きながら治療にあたるべきである。

O-07-6 取り下げ演題**O-07-3 亜急性小脳性運動失調症における免疫病態のスクリーニング方法の確立と有用性の検証**

○吉倉 延亮、木村 暁夫、竹腰 顕、下畑 享良

岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野

【目的】亜急性小脳性運動失調症における免疫病態のスクリーニング方法を確立し、その有用性を後方視的に検証することが目的である。【方法】患者血清を使用し、ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織染色を行った。抗小脳抗体の有無と染色性によって陰性群、細胞内抗体群、細胞膜表面抗体群に分類した。抗体陽性例では既知の抗体検索を行った。3群間で、臨床・画像所見、治療内容、治療反応性、予後を比較した。【結果】対象59例の年齢は66±19歳、女性は28例(47%)で、免疫組織染色の結果、陰性群22例(37%)、細胞内抗体群26例(44%)、細胞膜表面抗体群11例(19%)に分類された。有意差を認めた項目は、陰性群にめまいが多く(27%、4%、0%、 $p=0.020$)、細胞膜表面抗体群では体幹失調(73%、85%、100%、 $p=0.049$)、血液浄化療法の施行(6%、0%、27%、 $p=0.029$)、治療後改善例が多く(67%、19%、78%、 $p=0.007$)、細胞内抗体群では治療後不変例が多い(33%、69%、0%、 $p=0.003$)という点であった。細胞内抗体群では腫瘍の併存例の割合、および1年後のmodified Rankin Scaleの平均値が高い傾向があった。その他の症候や、小脳萎縮の有無、ステロイドパルス療法およびIVIg療法の施行には有意差はなかった。既知の抗体は細胞内抗体群の2例(Yo, Ma2)、および細胞膜表面抗体群の4例(mGluR1 3例, VGCC 1例)で認められた。【結論】本研究は、抗体陽性群ではめまいを合併する頻度が低いこと、また細胞内抗体群と細胞膜表面抗体群の比較では、症候に明らかな相違は示したものの、後者では血液浄化療法が多く施行され、治療後の改善例が多いことを示した。ラット小脳凍結切片を用いた抗小脳抗体のスクリーニングは、予後の推定と治療方針の決定にきわめて有用であると考えられた。

O-07-5 当科で経験した抗MOG抗体陽性関連疾患6例の臨床的検討

○佐竹 紅音、森嶋 悠人、諏訪 裕美、栗田 尚史、深尾 統子、名取 高広、土屋 舞、羽田 貴礼、一瀬 佑太、高 紀信、長坂 高村、新藤 和雅、瀧山 嘉久

山梨大学病院 神経内科

【目的】myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)は髄鞘の最外層に局在する糖タンパクであり、近年MOGに対する自己抗体が様々な中枢神経脱髄疾患で検出されることが報告され、抗MOG抗体陽性関連疾患として研究が進められている。抗MOG抗体陽性関連疾患については多彩な臨床症状・経過・検査所見が報告されている。当科にて診断・治療を行った抗MOG抗体陽性関連疾患6例の臨床的特徴、血液・髄液所見、画像所見等について検討を行ったため報告する。【対象・方法】当科で診断を行った抗MOG抗体陽性の6例(男性2例、女性4例、発症年齢17-65歳)に関して、臨床経過、検査所見、画像所見、治療について後方視的に検討した。【結果】初発症状は視神経炎が2例、脊髄炎1例、脳炎3例であった。先行感染は2例で認められた。血清抗MOG抗体は128-4,096倍を示した。また、抗AQP-4抗体は1例40U/ml以上で陽性であった。髄液検査では細胞数は2-27個/μl、全例単核球優位であり、2例で髄液蛋白の増多を認めた(26-86mg/dl)。oligoclonal band (OCB)は4例で陽性、myelin basic proteinは4例で陽性IgG index上昇は2例で認められた。MRI検査において、大脳病変6例、視神経炎2例、脳幹病変4例、脊髄病変2例を認めた。脊髄病変に関してはいずれもnon-longitudinally extensive transverse myelitis (NETM)であった。治療は全例にIVMP施行後にPSLの内服を行った。1例に関しては効果不十分であり、血液浄化療法を併用した。【結論】脊髄病変に関してはlongitudinally extensive transverse myelitis (LETM)が多いとされているが当科の2症例はいずれもNETMであり、NETMであっても抗MOG抗体陽性関連疾患を考慮する必要がある。

O-07-7 抗MOG抗体関連疾患自験4例の臨床的検討—10年間フォローアップしえた症例を含めて

○陳 佑佳、黒川 幸子、安田 高志、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】中枢神経の髄鞘や髄膜の最外層に発現しているミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(MOG)は、近年、中枢神経の炎症性脱髄疾患の原因抗原として注目されており、抗MOG抗体関連疾患が提唱されている。しかし、抗MOG抗体陽性例は種々の病型を呈し、その再発頻度や治療方針については、未だ確立されていない。【方法】2017年10月から2019年1月に当院に入院した抗MOG抗体陽性患者4例(年齢27.3歳±8.5、男:女=3:1)の臨床的特徴をまとめ、その臨床像や治療について検討した。【結果】罹患歴は、2009年から2019年に渡った。発症病型としては、大脳皮質脳炎による痙攣(n=3)、髄液細胞増多・頭痛(無菌性髄膜炎)(n=2)、大脳皮質病変(n=2)、視神経炎(n=1)の順に多かった。4例中3例に再発がみられ、そのうち2例は同様の症状での再発であったが、約10年間フォローアップしえた1例では、無菌性髄膜炎・痙攣(皮質脳炎)・視神経炎などの多彩な病型で再発した。治療は3例でステロイドの内服を行い、いずれも反応性は良好であった。しかし、1例ではステロイド中止後に再発を繰り返し、1例ではステロイド減量中に再発した。また、同時に抗NMDA受容体抗体が陽性で、精神症状を認めた1例では、ステロイドに加え、他院で免疫抑制剤が追加され加療された。【結論】抗MOG抗体陽性自験例では、無菌性髄膜炎、視神経炎、痙攣(大脳皮質脳炎)、髄膜炎などの多彩な臨床像を呈したが、その他にも、ADEM・CIS・MS・TDLなどの発症病型が報告されている。また、本疾患は比較的ステロイド反応性が良好で、予後が良いとする意見もあるが、精神症状に難渋したり、約10年にわたり、視神経炎を含む再発を繰り返した症例もあり、ステロイド減量・中止には慎重を期す必要があると思われる。

O-07-8 腫瘍様脱髄病変をきたした抗MOG抗体陽性症例の放射線画像的特徴と治療反応性の検討○森 崇博¹、三條 伸夫¹、西田陽一郎¹、高橋 利幸²、横田 隆徳¹
¹東京医科大学脳神経病態学分野、²東北大学神経内科

【目的】病変径が20mm以上の腫瘍様脱髄病変 (tumefactive demyelinating lesion: TDL) をきたす中枢神経炎症性疾患は、tumefactive demyelinating disease (TDD) と呼ばれており、その中でoligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体が陽性となる報告がなされている。また、従来ステロイド治療効果が良好と考えられている抗MOG抗体陽性患者で、ステロイド治療効果が不十分な群は髄膜透過性と関連がある報告もある。TDD患者で抗MOG抗体陽性患者と陰性患者とを比較し、放射線画像的特徴と治療反応性について検討した。【方法】2006年から2019年の間に当院に外来通院もしくは入院し脳MRIでTDDと考えられた症例で、血清と髄液中の抗MOG抗体をcell-based assay法で測定し、抗MOG抗体陽性例と陰性例での画像的特徴と治療反応性を後ろ向きに調べた。【結果】TDD5症例のうち1例で抗MOG抗体が血清検体と髄液検体ともに陽性となった。抗MOG抗体陽性患者は脳MRIで初回に左後頭葉、2回目に左放射冠に腫瘍様病変を認め、造影効果も伴い最大病変径は45mmであった。髄膜透過性の指標のQAlbは0.0055で、治療はステロイドに加えて血漿交換療法を行った。抗MOG抗体陰性患者の最大病変径の平均は29mmで、4例中3例でステロイド治療のみであった。治療前後でのEDSSは抗MOG抗体陽性患者で入院時、退院時共に3.5で、抗体陰性患者では入院時平均4.625、退院時平均2であった。抗MOG抗体陽性患者では再発が9年後に1度あり、抗体陰性患者では再発は1例で、残り3例は現在まで症候性再発は認めていない。【結論】抗MOG抗体陽性TDD患者は抗体陰性患者と比較し画像的特徴や治療反応性が異なる可能性が示唆され、既報では抗MOG抗体陽性患者の難治例では髄膜透過性が上昇しているという報告があるが髄膜透過性の上昇を示さない難治例もあり、ステロイド治療抵抗性の患者では早期から血漿交換療法など強力な免疫療法も考慮すべきである。

O-07-10 自己免疫性脳炎の全国調査：VGKC複合体抗体関連脳症の解析○大石真莉子¹、古賀 道明¹、渡邊 修²、米田 誠³、木村 暁夫⁴、栗山 長門⁵、田中 恵子⁶、中村 好一⁷、神田 隆¹
¹山口大学大学院医学系研究科臨床神経学、²鹿児島市立病院脳神経内科、³福井県立大学看護福祉学部、⁴岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学、⁵京都府立医科大学 大学院医学研究科 地域保健医療疫学、⁶新潟大学脳研究所 細胞神経生物学分野、⁷自治医科大学公衆衛生学

【目的】全国調査に基づき、本邦での自己免疫性脳炎・脳症の実態把握と、診断基準と標準的治療法の確立を目的とした。第60回学術大会でNMDAR脳炎の結果を報告し、今回はVGKC複合体抗体関連脳症の結果について報告する。【方法】「自己免疫機構が考えられる脳炎・脳症」を対象として、諸施設で2013年10月から2016年9月までの3年間に経験した症例数を調査し、一次調査で返答のあった277施設、計878症例に対し二次調査を実施した。【結果】198施設より返答があった(回収率71.8%)。疾患の内訳ではNMDAR脳炎(CBA法での抗体測定結果に基づく)が最も多く(280症例、47.9%)、VGKC複合体抗体関連脳症は63症例(10.8%)であった。VGKC複合体抗体関連脳症に関して、発症時年齢は平均年齢53歳で男女比は約6:4であった。VGKC複合体抗体関連脳症の中で、LGI1抗体が32%で、Caspr2抗体が3%で検出されていた。脳波異常が72%で、脳MRIでの異常は90%の症例でみられた(NMDAR脳炎ではそれぞれ85%、40%)。ピーク時の平均mRSは3.4で、退院時までに1.3まで回復していた(同4.7、1.8)。初期治療を導入した医療機関での入院期間が平均2ヶ月であり(同3.7ヶ月)、退院時には約70%の症例で後遺症が残り、その多くが認知機能障害、てんかんであった。いずれの脳症でも、初期治療として大部分の症例に対しmSP3パルス療法が施行され、回復不十分な場合にIVIgや血漿浄化療法が追加されていた。【結論】本邦でのVGKC複合体抗体陽性脳症は既報告と同様に中年の男性に多くみられた。一方で、海外の報告では4-6割程度とされる脳MRIでの異常が9割の症例でみられたことが特徴的であった。NMDAR脳炎に比べVGKC複合体抗体陽性脳症は入院時に軽症で、入院期間もより短い傾向にあることが明らかとなった。NMDAR脳炎とVGKC複合体抗体関連脳症はいずれも免疫治療によりmRS 1程度の良い転帰となる可能性が高く、積極的な免疫治療を行う必要がある。

O-08-2 Slipped-CAG DNA binding small molecule induces trinucleotide repeat contractions in vivo○Masayuki Nakamori¹、Gagan Panigrahi²、Stella Lanni²、Hideki Hayakawa¹、Terence Gall-duncan³、Evan Eichler⁴、Adam Shlien⁵、Kazuhiro Nakatani³、Hideki Mochizuki¹、Christopher Pearson²
¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, ²Program of Genetics & Genome Biology, The Hospital for Sick Children, ³Department of Regulatory Bioorganic Chemistry, The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University, ⁴Department of Genome Sciences, University of Washington

【Introduction】In trinucleotide repeat expansion disorders (TRED), the expanded repeats continue to expand in tissues by aberrant repair of mutagenic slipped-DNA structures. Since ongoing repeat expansions contribute to disease onset, progression and severity, inducing repeat contractions could potentially reverse disease onset, progression and severity in TRED. 【Methods】We developed a small molecule Naphthyridine-Azaquinolone (NA) that specifically binds to slipped-CAG DNAs. We evaluated the effects of NA on repair of slipped-DNAs, replication of repeats, and repeat instability in Huntington Disease (HD) cells and model mice. 【Results】NA arrested repair of slipped-out CAG repeats, but not slipped-CTGs, or base-base mismatches. It did not block replication, transcription, or translation across expanded repeats. NA induced contractions of the expanded repeat in HD cells, having no effect on non-expanded repeats, and did not appear to induce mutations in the rest of the genome. The effect was independent of proliferation/replication, yet dependent upon transcription through the repeat. Intrastriatal injections of NA into HD mice induced contractions of the expanded repeat in vulnerable cells and reduced mutant HTT protein aggregates, a biomarker of HD pathogenesis and severity. 【Conclusions】Repeat structure-specific DNA ligands have a potential to contract expanded repeats in TRED.

O-07-9 多発性硬化症における抗KIR4.1 抗体の陽性率に関するシステマティックレビュー○今村美知恵¹、中根 俊成¹、樋口 理²、松尾 秀徳²
¹熊本大学大学院 生命科学研究所神経内科学分野、²長崎川柳医療センター臨床研究部

【目的】2012年Srivastavaらによって多発性硬化症 (MS) 患者の46.9%で抗KIR4.1抗体が陽性であることが報告された。その後複数の検証結果が報告されている。本研究ではMS患者における抗KIR4.1抗体の陽性頻度についてシステマティックレビューを行い、検査としての有用性を明らかにすることを研究目的とする。【方法】PubMed上で2019年10月までの文献を検索し、二名の検者で文献を選択した。文献には自験例の結果も組み入れた。各文献での対象国、測定方法、抗KIR4.1抗体のMS患者、その他の神経免疫疾患、コントロール群での陽性率に関して比較検討した。【結果】11の文献を選択した。対象国は、ドイツ、フランス、USA、イスラエル、日本、イタリア、中国、スペインであった。測定方法は7文献ではELISA法のみ、1文献ではcell based assay (CBA) 法のみ、1文献ではELISA法に加え免疫沈降法、1文献ではELISA法に加え免疫蛍光法であった。自験では、ELISA法、CBA、ルシフェラーゼ免疫沈降法にて測定した。3文献(ドイツ、イスラエル)のみでコントロール群と比較してMS患者で有意に高い抗KIR4.1抗体陽性頻度を認めたと、自験例を含む8文献では有意差は認めず、陽性頻度も低かった。【結論】MS患者における抗KIR4.1抗体陽性率は初報告の文献ほど高くはない可能性が示唆された。要因として測定方法の違いや人種差が考えられた。今後同一サンプルを国際的な枠組みで報告されている全ての抗体測定法での比較検討が必要と思われる。

O-08-1 Systemic injection of a peptide drug ameliorates the dystrophic phenotype in DMD model mice○Yoshihide Sunada¹、Shun-ichi Shirakawa¹、Hiroyuki Hagiwara²、Yutaka Ohsawa¹
¹Kawasaki Medical School, Department of Neurology, Japan, ²Teikyo University of Science, Medical Science

【Background】Myostatin, a muscle-specific TGF- β , negatively regulates skeletal muscle mass. The N-terminal prodomain noncovalently binds and suppresses the C-terminal mature ligand. We previously identified a 29-amino acid inhibitory core (IC) which selectively suppresses activation of myostatin. Intramuscular injection of the IC peptide alleviated muscle atrophy and the absolute force in LGMD1C model mice. However, intravenous injection failed to show any therapeutic effects. 【Objective】To develop peptide drugs that exert therapeutic effects when administered systemically. 【Methods】To overcome instability of peptides in the blood we applied the staple technology to peptide drug discovery. After screening of the optimal positions where staple should be placed, we produced 49 different stapled peptides and performed the inhibition activity assay. Out of 6 peptides with inhibitory activity, the best optimized stapled peptide, SP23 was finally obtained. The therapeutic effects was evaluated by intravenous injection into model mice of DMD, *DBA/2J-mdx*, which show the most severe phenotype (n=5). 【Results】Intravenous injection of 20 nmole SP23 increased body weight, EDL muscle/body weight ratio, grip strength and muscle specific force significantly (p<0.05). Muscle histopathology showed restoration of dystrophic changes with less fibrosis and fatty infiltration. 【Conclusions】We have produced a modified peptide drug with significant therapeutic effects in the muscular dystrophy model mice by intravenous systemic administration.

O-08-3 Development of BBB-penetrating heteroduplex oligonucleotides (HDO)○Takanori Yokota¹、Tetsuya Nagata¹、Chrissa Dwyer^{1,2}、Kie Yoshida¹、Kotaro Yoshioka¹、Punit Seth²、Frank Rigo²、Frank Bennett²
¹Tokyo Medical and Dental University, Japan, ²Ionis Pharmaceuticals

【Objective】Developing a convenient method to efficiently regulate endogenous gene expression in the central nervous system (CNS) is a major step for treating neurological diseases. Here we design the sophisticated molecular technology which can penetrate BBB of antisense oligonucleotide (ASO) and achieve marked inhibition of endogenous gene in CNS. 【Methods】We recently developed a new "DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide" (HDO) technology that achieves highly efficient gene silencing *in vivo*. HDO is composed of a gapper ASO, duplexed with a complementary RNA (cRNA) conjugated to delivery ligands (Nat Commun 2016, Sci Rep 2018, 2019, Nucleic Acid Res 2019), and its patent has been approved in US, EU, AU and Japan. Using HDO technology, we made screening of more than 100 ligands to cross BBB, and optimize molecular structure of HDO and chemical modification. 【Results】The optimized HDO can distributed throughout the brain and spinal cord, and suppressed target gene expression including key genes for the diseases with dementia by 70-90% by subcutaneously and intravenously administrations. This suppression was observed in all major cell types in the CNS and was most prominent in microglial cells as well as neurons. This enables us to regulate neuroinflammation in neurodegenerative diseases. Its suppression effect in CNS lasted for more than 2 months by a single injection and was linearly accumulated by multiple injections. 【Conclusions】HDO potentially represents a breakthrough technology and offers a novel concept for delivering therapeutic oligonucleotides to CNS.

O-08-4 Treatment for FAP with overhanging heteroduplex oligonucleotides by transferrin-mediated delivery

○Kotaro Yoshioka, Taiki Kunieda, Yutaro Asami, Kie Tanaka, Wenyang Piao, Hiroya Kuwahara, Kazutaka Nishina, Tetsuya Nagata, Takanori Yokota
Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Objective: Two nucleic acid medicines, patisiran and inotersen, were approved by FDA for treatment of FAP. However, efficient delivery of therapeutic oligonucleotides to target tissues, especially without delivery-molecules, remains challenging. In the present study, we have developed a new class of double-stranded antisense oligonucleotide (ASO), overhanging duplex oligonucleotide (ODO), to achieve efficient and safe therapy by lowering TTR for FAP. **Materials and Methods:** We administered intravenously the single-stranded ASO or ODO into wild-type or FAP model mice (n=4) and evaluated silencing efficacy and side-effects in liver and kidney. Next, we performed pharmacological study and analyses of carrier-molecules in blood and cellular uptake mechanism of ODO using LC-MS/MS and receptor-knockdown by siRNAs. **Results:** ODO achieved a four-fold increase in the target mRNA silencing as well as decrease in hepatic and renal toxicities, compared to the parent ASO. Next, PK study indicated that ODO improves cellular uptake from blood surprisingly. Moreover, ODO has additional binding molecules in serum, one of which was found to be transferrin. Finally, the knockdown study of transferrin-receptor (TfR) demonstrated that TfR is associated with efficient cellular uptake of ODO to liver. **Conclusion:** We demonstrate that the enhanced *in vivo* potency of ODO is associated with the delivery mechanism mediated by transferrin. Our ODO technology opens a new field of therapeutic oligonucleotides without an additional delivery-molecule.

O-08-5 withdrawn**O-08-6** Reduction of mRNA aggregation in myotonic dystrophy by CRISPR interference

○Fumiaki Saito¹, Miki Ikeda¹, Hiroki Hagiwara², Naomichi Sasaki², Toshihiro Masaki², Kiichiro Matsumura¹, Masahiro Sonoo¹
¹Teikyo University, Department of Neurology, Japan, ²Teikyo University of Science, Department of Medical Science

[Objective] Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is the most common adult-onset muscular dystrophy and caused by expansion of the CTG repeat in DMPK gene. In the previous annual meetings of this society, we showed that the expanded CTG repeat is excised by CRISPR/Cas9 genome editing and it leads to dramatic reduction of RNA foci, i.e. aggregation of the expanded mRNA. To apply this innovative technology for the therapeutic purpose, we have to ultimately prevent undesired damages to the genome. For the purpose, we examined CRISPR interference strategy to suppress the transcription of the DMPK gene and tested if the aggregation of mRNA is reduced by this procedure. [Methods] We designed several guide RNAs in the vicinity of DMPK transcription start site (TSS). The guide RNAs were co-expressed with dCas9-KRAB fusion protein in HEK293 cells or fibroblasts derived from DM1 patients. The expression of DMPK mRNA was determined by quantitative RT-PCR and the aggregation of mRNA was evaluated by RNA-FISH assay. [Results] We showed that one guide RNA designed at 184 bases downstream of TSS reduces the transcription of DMPK gene. Using this guide RNA for CRISPR interference, we demonstrated that the aggregation of expanded DMPK mRNA is significantly reduced. [Conclusion] Compared to genome editing using the conventional CRISPR/Cas9, CRISPR interference is considered to be safe because it does not induce double strand breaks of the genome. Novel and safe therapeutic strategy for DM1 using CRISPR interference is expected to be developed in the future.

O-08-7 withdrawn**O-08-8** Decrease of differentiation- and regeneration-related genes in dystrophin-deficient cardiomyocytes

○Daigo Miyazaki^{1,2}, Mitsuo Sato^{1,5}, Naoko Shiba³, Yuji Shiba^{3,5}, Yusuke Echigoya⁴, Toshifumi Yokota⁴, Yoshitaka Mizobe⁵, Yoshitsugu Aoki³, Shinichi Takeda³, Akinori Nakamura^{1,6}
¹Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Japan, ²Intractable Disease Care Center, Shinshu University Hospital, Japan, ³Institute for Biomedical Sciences, Shinshu University, ⁴Department of Medical Genetics, School of Human Development, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, ⁵Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), ⁶Department of Neurology, National Hospital Organization Matsumoto Medical Center

[Objective] Heart failure is a major cause of death in Duchenne muscular dystrophy (DMD). We previously generated iPSC-derived cardiomyocytes from a DMD patient with an exon 46-55 deletion in *DMD* (DMD-iPSC-CMs) and revealed that several differentiation- and regeneration-related genes were decreased in DMD-iPSC-CMs. This study aimed to evaluate whether these genes were ameliorated after exon 45 skipping and examine the changes in cell function after gene knock-down using small interfering RNA (siRNA) gene targeting. [Methods] We treated exon-46-55-deleted DMD-iPSC-CMs with phosphorodiamidate morpholino oligomers (PMOs) specific for exon 45. The changes in gene expression were examined by qPCR 3 weeks after exon 45 skipping. Additionally, we treated HEK293 cells with siRNA targeting several differentiation- and regeneration-related genes for evaluation of alterations in signal transduction by qPCR and western blot analysis. [Results] Among several differentiation- and regeneration-related genes, *TMSB4X* and *IGF2* expression were ameliorated along with the restoration of truncated dystrophin expression in DMD-iPSC-CMs by exon 45 skipping. Using siRNA targeting *TMSB4X* and *IGF2*, gene expression was down-regulated by 85-90% in HEK293 cells. Although no changes in PI3K/Akt-signal transduction were seen after gene knock-down, we identified a significant association between *TMSB4X* and *IGF2* as *TMSB4X* knock-down led to the down-regulation of *IGF2*. [Conclusion] *TMSB4X* may be a regulatory factor of *IGF2* and associate with the pathomechanisms of dystrophin-deficient cardiomyopathy.

O-08-9 A Japanese family of primary familial brain calcification with paroxysmal kinesigenic dyskinesia

○Akihiko Mitsutake^{1,2}, Takashi Matsukawa^{2,3}, Tatsuya Sato¹, Junko Katsumata¹, Tomonari Seki¹, Risa Maekawa¹, Takuto Hideyama¹, Masaki Tanaka^{2,3}, Hiroyuki Ishiura², Tatsushi Toda², Shoji Tsuji^{3,4}, Yasushi Shiio¹
¹Department of Neurology, Tokyo Teishin Hospital, Japan, ²Department of Neurology, The University of Tokyo Hospital, Japan, ³Department of Molecular Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, ⁴Institute of Medical Genomics, International University of Health and Welfare

[Objective] Primary familial brain calcification (PFBC), traditionally described as Fahr's disease, is reportedly complicated by paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD). We aimed to elucidate the genetic cause of PFBC complicated by PKD. [Methods] We performed whole-exome sequencing (WES) of familial cases of PFBC complicated by PKD. [Results] Patient 1 is a 16-year-old Japanese girl presenting with a two-year history of paroxysmal stiffness of bilateral upper extremities. Neurological examination was normal between the attacks. Brain CT revealed bilateral calcification in the globus pallidus. Patient 2 is a 43-year-old Japanese man, and is the father of patient 1. In his teens, he had stiffness in his bilateral upper extremities during the exercise. His symptoms spontaneously disappeared in his 20s. Brain CT showed bilateral calcification in the globus pallidus and dentate nucleus. WES suggested the deletion of exon 1 of *SLC20A2*. On the other hand, there were no disease-causing variants in genes associated with paroxysmal movement disorder including *PRRT2*. [Conclusion] Exonic deletion of *SLC20A2* was considered to be the cause of PFBC in our cases. To date, ten cases of PKD with PFBC have been reported, and no genetic causes of PKD have not been found in those cases. Our cases add to the increasing evidence that PKD can be associated with PFBC, although the coincidental presence of PFBC and PKD cannot be completely excluded.

O-08-10 Frequencies of genetic cerebral small vessel disease in adult-onset leukoencephalopathy

○Masahiro Uemura¹, Hiroaki Nozaki², Naoko Sakai¹, Shoichiro Ando¹, Masato Kanazawa¹, Hajime Kondo³, Akira Iwanaga⁴, Hiroyuki Murota⁴, Takeshi Ikeuchi⁵, Ikuko Mizuta⁶, Toshiki Mizuno⁶, Osamu Onodera¹

¹Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Department of Medical Technology, Health Sciences Faculty of Medicine, Niigata University, ³Department of Neurology, Anjo Kosei Hospital, ⁴Department of Dermatology, Nagasaki University Hospital, ⁵Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, ⁶Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

[Objective] Genetic cerebral small vessel disease (gCSVD) is one of the cause of adult-onset leukoencephalopathy. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is the most frequent gCSVD, however, the frequency of the other gCSVD were remained unknown. The purpose of this study is to clarify the frequency of gCSVD among patients with adult-onset leukoencephalopathy. [Methods] We included one hundred Japanese patients who satisfied the following conditions: 1) positive neurological symptoms/signs and 2) severe confluent white matter lesions on magnetic resonance imaging. First, genetic tests for CADASIL, *high-temperature requirement A serine peptidase 1 (HTRA1)* and retinoydysplasia with cerebral leukoencephalopathy (RVCL) were performed by Sanger method. Second, we performed whole exome sequencing for the remaining undiagnosed samples to investigate the other gCSVD. [Results] We identified the following gCSVD: twenty-five patients with CADASIL, 10 patients with HTRA1-related CSVD, 3 patients with pseudoxanthoma elasticum (PXE), 1 patient with RVCL, and 1 patient with a mutation in COL4A1. gCSVDs other than CADASIL or HTRA1-related CSVD were identified patients with the age at onset ≤ 40 years-old irrespective of family history or the age at onset ≤ 55 years-old with family history. [Conclusions] Except for CADASIL and HTRA1-related CSVD, frequency of the other gCSVD were quite rare. Younger age onset or positive family history are important clinical features to identify such rare gCSVD.

O-09-2 免疫チェックポイント阻害薬による神経筋合併症

○野田 智子¹, 蔭山 遙², 三浦 美紀³, 田村 拓也¹, 伊藤 宏樹¹, 福島 曜², 寺島 常郎², 伊藤 克樹³, 野田 成哉³, 村上あゆ香³, 勝野 雅央⁴, 樋口 理⁵, 松尾 秀徳⁶, 鈴木 重明⁶

¹一宮市立市民病院 脳神経内科, ²一宮市立市民病院 呼吸器内科, ³江南厚生病院 呼吸器内科, ⁴名古屋大学医学部 神経内科, ⁵長崎川棚医療センター 臨床研究部, ⁶慶応義塾大学 神経内科

[目的] 免疫チェックポイント阻害薬による治療が広く行われるようになり、免疫関連有害事象として神経・筋有害事象の報告が増えている。重症筋無力症・筋炎合併例で筋生検を実施した報告はまだ少なく、自験例の特徴について検討した。【方法】対象 当院にて肺腫瘍に対してペムブロリズマブ投与後に重症筋無力症・筋炎を発症した3例について検討を行った。【結果】年齢は77-79歳で男性1名、女性2名。初発症状は眼瞼下垂、筋痛で、ペムブロリズマブ投与後14-48日で発症し、経過中に四肢筋力低下、構音障害、嚥下障害が進行した。重症筋無力症関連自己抗体は、1例は抗AChR抗体・titin抗体・抗LRP4抗体が重複して陽性で、他の2例はそれぞれ抗Kv1.4抗体、抗LRP4抗体が陽性であった。筋生検は筋線維の大小不同、円形化、単核細胞浸潤、壊死・再生線維を認め、HLA-ABC・HLA-DR陽性線維やCD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞も観察された。また筋線維膜、いくつかの筋外鞘の毛細血管が非特異的に補体C5b-9で染色された。CKは6230-10333U/lまで著明に上昇したが、ステロイド治療開始後13-42日で正常化した。重症筋無力症クラーゼとなり人工呼吸器管理を要した2例はステロイド治療に加え血漿交換を行い、筋無力症の改善を認めた。1例は人工呼吸器を離脱し独歩で第209病日に自宅退院、1例は人工呼吸器装着のまま第165病日に自宅退院となった。人工呼吸器管理を行わなかった1例は第49病日に嚥下リハビリで死亡した。独歩で自宅退院した1例は、肺腫瘍を来し化学療法を行っているが、抗AChR抗体陽性は持続しており、PSL少量内服継続にて神経症状の悪化は見られていない。【結論】3例ともCK上昇に加え筋生検で炎症性機序を認め、重症筋無力症関連抗体が陽性であった。ステロイド治療でCKは速やかに低下するが、症状の改善にはさらに時間を要する。クラーゼ発症例には人工呼吸器管理下で血漿交換を行うことが重要である。

O-09-4 重症筋無力症患者の予後因子としての血清中可溶性PD-L1濃度

○岩佐 和夫¹, 吉川 弘明², 山田 正仁¹

¹金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(脳神経内科学), ²金沢大学保健管理センター

[目的] 重症筋無力症(MG)患者の骨格筋では、PD-L1(programmed death ligand-1)の発現が亢進しており、病態への関与が考えられている。一方、骨格筋においてPD-L1の発現が亢進しても骨格筋と免疫担当細胞との接触がなければ、PD-L1による免疫制御機能が十分に働かない可能性が指摘されている。悪性腫瘍の予後と血清中の可溶性PD-L1(sPD-L1)との関連を調べた研究では、sPD-L1の濃度が高いほど予後が悪くなることが報告されており、sPD-L1が腫瘍免疫に影響を与えていることが示唆されている。この研究ではMGにおけるsPD-L1濃度を測定し、MGの病態におけるsPD-L1の関与について検討した。対象・方法: MG21例、正常対象22例の血清を用いた。MGは男性8例、女性13例、平均年齢46.7 \pm 20.2歳(14.79歳)であった。sPD-L1の測定はELISAキットを用いて測定した。sPD-L1値とMGの病態の関連を評価するため、sPD-L1値と発症年齢、MGFA分類、QMGスコア、MG-ADLスケール、抗Aセチルコリン受容体抗体価との関連について調べた。結果: sPD-L1濃度はMG79.9 \pm 28.5 pg/m¹、正常対象は51.9 \pm 16.7 pg/m¹であり、MGにて有意に高値を示した($p < 0.01$)。MGにおけるsPD-L1値は、発症年齢と有意な正の相関を示し($R=0.45$, $p=0.039$)、遅発時QMGスコアとは負の相関を示した($R=-0.49$, $p=0.044$)。一方、MGFA分類、入院時QMGスコア、MG-ADLスケール、抗Aセチルコリン受容体抗体価との関連は認められなかった。入院時のQMGスコアが14以上の症例について入院時と退院時のQMGの差とsPD-L1値と関連を検討したところ、これらに強い正の相関が認められた($R=0.89$, $p=0.001$)。結論: MGにおける血清sPD-L1濃度を測定した。MGでは、正常対象と比べ有意にsPD-L1濃度が高く、その濃度は発症年齢と相関を示した。QMGスコアとの高いMGでの検討では、sPD-L1濃度が高い症例ほどMG症状の改善が期待できる可能性が示された。

O-09-1 全身型重症筋無力症における補体と補体調整因子の動態

○小澤由希子¹, 鶴沢 顕之¹, 安田 真人¹, 小島 雄太¹, 織田 史子¹, 川口 直樹², 桑原 聡¹

¹千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学, ²脳神経内科千葉

[目的] 重症筋無力症(MG)は神経筋接合部(NMJ)の抗体介在性自己免疫疾患で、85-90%で抗Aセチルコリン受容体(AChR)抗体が検出される。抗AChR抗体はIgGサブクラスがIgG1またはIgG3であるため古典的経路を中心とした補体介在性のシナプス後膜の破壊が生じるとされている。今回、抗AChR抗体陽性全身型MGの補体と補体調整因子を測定し、臨床症状や予後との関連について検討した。【方法】免疫治療未介入の抗AChR抗体陽性全身型MG患者44名と対照群として非免疫性神経疾患患者20名の血清で補体(C3,C4,sC5b9)と補体調整因子[Vitronectin(VTN), Clusterin(CLU), Properdin]を測定した。【結果】C3はMG群と対照群で有意差はなかったが治療開始1・2年後のMGADLと正の相関を認めた(1年後 $r=0.37$, $p=0.03$, 2年後 $r=0.42$, $p=0.04$)。C4はMG群と対照群で有意差はなく、臨床症状や予後とも相関は認めなかった。sC5b9はMG群で高い傾向($p=0.09$)にあり、1年後のMGADLとも正の相関の傾向($r=0.30$, $p=0.08$)を認めた。VTNはMG群で高値($p=0.0006$)であり、1年後のMGADLとも正の相関($r=0.37$, $p=0.03$)を認めた。CLUはMG群と対照群で有意差はなかったがMGADLと負の相関傾向($r=-0.30$, $p=0.05$)にあった。ProperdinはMG群で有意に低値($p=0.03$)でありMGの重症度が高いほど低い傾向($r=-0.26$, $p=0.09$)にあった。【考察・結論】今回C3・C4は対照群と有意差を認めなかったが、既報でも血清中の総量が多いためNMJでの局所反応を反映しにくいという報告がある。C5b7と結合しMAC形成を抑制するVTNはMG群で高く、sC5b9の上昇と同様にMG病態におけるMAC形成亢進を反映しているものと考えられた。副経路でC5分解を促進するProperdinは古典経路活性の代償として下がっている可能性があり、重症度と相関していたことから病勢の客観的な指標になりうる。全身型MGにおいて補体、補体調整因子は病態と関与しており、バイオマーカーとなる可能性がある。

O-09-3 胸腺腫関連重症筋無力症における胸腺摘除術前と術後短期・長期経過—予後との関連—

○伊崎 祥子, 山元 正臣, 橋本 ばく, 山鹿 哲郎, 杉本 恒平, 宮内 敦生, 古谷真由美, 田中 覚, 石塚 慶太, 鈴木 理人, 成川 真也, 原 渉, 田島 孝士, 吉田 典史, 王子 聡, 傳法 倫久, 深浦 彦彰, 野村 恭一, 埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

[目的] 胸腺腫関連重症筋無力症(thymoma-associated myasthenia gravis:TAMG)は、非胸腺腫合併MGと比較して重症化しやすく、胸腺摘除術後にMG症状が増悪する症例が多いが、胸腺摘除後の長期経過にわたる臨床経過を追った報告はない。我々はTAMGの胸腺摘除術前と術後短期・長期経過を追い、治療法と予後との関連を検討した。【方法】対象はTAMG連続10例と胸腺異常を伴わない全身型MG連続25例で、後方視的に治療法や経過を比較した。【結果】TAMG10例の初発時年齢は58(42-75)歳。全例が浸潤型胸腺腫で拡大胸腺摘除術を行った。初診時から手術まで要した期間は1.4(0.6-15.4)ヶ月、術後から現時点まで48.5(39-69)ヶ月の経過を追った。10例の現在のMGFA postintervention statusは薬理学的寛解(PR)3例、軽微症状(MM)6例、改善(I)1例だった。このうちMM or better with < prednisolone(PSL)5mg/日を達成しているのは6例(60%)で、術前・術後早期から積極的にPSLや免疫抑制剤などの経口免疫療法や血漿浄化療法(PP)・免疫グロブリン静注療法(IVIg)を組み合わせて治療を行っていた。一方、対照25例の初発時年齢は51(19-87)歳で、初診時から50ヶ月の時点でMGFA postintervention statusは、PR 12例、MM 11例、I 2例であった。このうち>5mg/日を達成しているのは22例(88%)であった。【結論】TAMG胸腺摘除術後の長期経過において9例がMM or better statusに達しており、一般的なTAMGの治療経過と比較すると良い経過で、対照群と比較して遜色ない経過であった。診断後早期から積極的に経口免疫療法やPP・IVIgを組み合わせて治療を行うことで長期的に安定した経過を得られる可能性が示唆された。

O-09-5 PD-1 阻害薬投与後に重症筋無力症・筋炎・心筋炎を発症した55歳女性例

○宗 勇人, 池口亮太郎, 鈴木 美紀, 小林 正樹, 吉澤 浩志, 飯嶋 陸, 清水 優子, 北川 一夫, 東京女子医科大学病院 脳神経内科

[目的] PD-1阻害薬は、切除不能な腫瘍の治療に用いられている免疫チェックポイント阻害薬であり、ここ数年重症筋無力症(MG)を含む神経筋疾患の副作用が注目されている。今回我々はNivolumab開始後にMG・壊死性筋炎・心筋炎を発症した症例を経験した。本研究は自験例をもとに文献的レビューを行い、PD-1阻害薬によるMGの特徴を明らかにすることを目的とする。【方法】症例は55歳女性、X-6年に胸腺腫を摘出した際に抗AChR抗体陽性を指摘された(無症候)。X年3月に視野障害を認め、MRIで左後頭葉腫瘍を指摘され摘出、悪性黒色腫(原発は皮膚)と診断された。2回目のNivolumab投与翌日より筋痛および血清CK上昇を認め、その後球運動障害、眼瞼下垂、球症状、四肢筋力低下が出現した。抗AChR抗体が陽性であり、筋生検所見から壊死性筋炎合併の重症筋無力症と診断した。不整脈や心筋逸脱酵素の上昇、左室壁運動低下などあり心筋炎も合併した。IVIgを開始するも呼吸状態は悪化、人工呼吸器管理となった。症状は遷延LIVIg、ステロイドパルス、血漿交換を繰り返し緩やかに改善した。本例と同様にPD-1阻害薬関連重症筋無力症を発症した既報告例について、文献的レビューを行い特徴について検討した。【結果】検索した限り50例のPD-1阻害薬関連重症筋無力症の報告例があり、心筋炎を合併したのは5例、筋炎・心筋炎を合併したのは2例であった。8例はMGの既往があり、3例はMGの発症はないものの抗AChR抗体が陽性であった。48例中44例(92%)がPD-1阻害薬の投与3回以内MGを発症していた。人工呼吸器管理を行ったのは48例中17例(35%)であった。【結論】PD-1阻害薬関連MGに壊死性筋炎、心筋炎を合併することは稀であり、貴重な症例と考え報告した。MGはPD-1阻害薬の早期合併症の一つであり、抗AChR抗体陽性およびMGの既往はPD-1阻害薬関連MGの危険因子である可能性があるため、治療開始前にスクリーニングを行うべきと考える。

O-09-6 過剰自己食食を伴うX連鎖性ミオパチー (XMEA) の全国実態調査

○杉江 和馬¹、小牧 宏文²、倉重 毅志³、大熊 彩⁴、江浦 信之¹、塩田 智¹、井口 大彦¹、松井 健¹、阿部 達哉⁴、形岡 博史¹、森 英一朗²、壺中 征哉²、西野 一三⁶
¹奈良県立医科大学病院 脳神経内科、²国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科、³国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター 脳神経内科、⁴国立病院機構 箱根病院 神経筋・難病医療センター 神経内科、⁵奈良県立医科大学 未来基礎医学、⁶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】過剰自己食食を伴うX連鎖性ミオパチー(X-linked myopathy with excessive autophagy: XMEA)はライソゾームvacuolar ATPaseアセンブリ因子であるVMA21の原発性欠損によりオートファジー機能異常をきたし、ミオパチーを呈するX連鎖性劣性遺伝の超希少疾患である。Danon病と病理学的には類似し、筋細胞の性質を有する特異な自己食食細胞 (AVSF) を特徴とする。今回、XMEAの自然歴を明らかにするため全国実態調査を実施した。【方法】全国の2,617の関連学専門施設に調査を行い、XMEA患者の実態を解析した。情報提供された症例の臨床症状に加え、遺伝子解析結果や筋病理所見についても検討した。【結果】合計1,409施設から回答を得て(回収率 54%)、XMEA患者4家系12例(全例男性)を見出した。発症は生後時から10歳代までばらつきを認めた。全例で緩徐進行性の四肢近位筋優位の筋力低下を呈した。現在2家系3例が生きている。死亡9例の死因は呼吸不全または肺炎で、6例が乳児期に、3例が40歳代に死亡した。明らかに心筋症を見出した2家系は、過去に私たちが先天性自己食食細胞性ミオパチー(CAVM)、乳児型自己食食細胞性ミオパチー (IAVM) として報告した症例であった。【結論】XMEAは原発性のライソゾーム機能障害による極めて稀な骨格筋疾患である。Danon病と同様の筋病理所見を呈するが、XMEAでは心筋症は認めないことで鑑別可能である。また、CAVMとIAVMは重症のXMEAのアレル病と考えられた。本研究結果により、XMEAの重症度も発症年齢も臨床的に幅が広いことが示唆された。

O-09-8 免疫チェックポイント阻害薬誘発筋炎2症例の診断マーカーの検索

○原 敦、関口 兼司、山口星一郎、小牧 遼平、末廣 大知、森本 耕平、野田 佳克、千原 典夫、松本 理器
神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学

【目的】免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors: ICIs) 誘発筋炎では心筋・眼筋・横隔膜といった一般的な炎症性筋疾患と異なる部位の障害が報告されており、特に横隔膜の障害は予後に影響する。ICIs誘発筋炎と炎症性筋疾患を比較し、診断マーカー候補を明らかにする。【方法】当院で経験したICIs誘発筋炎2症例と炎症性筋疾患6例の臨床像・検査所見を比較する。【結果】症例1は75歳男性。淡明型腎細胞癌に対してnivolumabを2回投与後14日目に両下肢筋力低下、呼吸不全、嚥下障害が現れた。症例2は73歳男性。腎癌に対してpembrolizumabを2回投与後3日目に複視、眼瞼下垂、複視、嚥下、嚥下障害、呼吸不全、四肢筋力低下が現れた。2例ともにCK高値(6808-4841 IU/l)、抗AChR抗体・抗Musk抗体は陰性で、低頻度反復刺激試験でdecrementはなく、針筋電図で活動性筋原性変化がみられた。呼吸機能検査で%VC低下を認め(51.2-75.3%)、大腿MRIではSTIRで散在性に小さな斑状の高信号が見られ、エコー検査で横隔膜の可動性が乏しかった。症例1は筋生検で壊死性ミオパチーが示唆され、CT・エコー検査で横隔膜の萎縮があった。IVIgとステロイド大量療法で加療し、症例1は呼吸不全、症例2は嚥下障害・嚥下が残存した。両例とも治療開始1ヶ月以内にCKは正常化した。症例1は%VC低下と横隔膜の萎縮・可動性の乏しさが残存した。筋生検と抗体検査で壊死性ミオパチーと診断した炎症性筋疾患6例においては、大腿MRIのSTIRでびまん性の高信号域を認め、横隔膜の萎縮はなかった。【結論】ICIs誘発筋炎は横隔膜が障害される。検査結果では炎症性筋疾患と比較し筋MRI (STIR) で特徴的な散在性の小さな斑状信号変化とエコー検査やCTによる横隔膜の萎縮・可動性低下が見られ、診断マーカー候補と考えられた。

O-09-10 後頭部圧痛、複視、めまいを呈し筋膜リリースにて改善する症候群

○井野道純一
井野道病院 神経内科

【目的】後頭部圧痛、複視、めまいを呈し筋膜リリースにて改善する症候群の存在を明らかにする。【方法】症例は7例。男1例女6例。年齢は40から80歳(平均年齢68歳)。全例めまいを訴え外来を受診。全例に後頭部に圧痛あり。めまいは非回転性6例、回転性1例で体動時に生じた。全例両下肢の脱力感や下肢の重たい感じを訴えていた。7例中4例で複視を認め全方向性であった。頸部の圧痛部位の筋肉をエコーにて同定しその筋膜や筋肉内に生理食塩水(生食)と麻酔液の混合物(生食9ml+1%リドカイン塩酸塩1ml)を注射しその前後で症状の変化を観察し、眼振計にて眼球運動検査、重心動揺計にて平衡機能検査を施行した。【結果】後頭部の圧痛部位はエコーにて上頭斜筋、下頭斜筋などの後頭下筋群、頭半棘筋と推定された。その筋膜リリースや筋内への生食+リドカイン塩酸塩注射を行った。注射直後から全例後頭部の圧痛、めまい、両下肢脱力感、複視の改善を認めた。眼球運動はsaccadic eye movement (SEM) を認め、注射後にSEMの改善を認めた。重心動揺計にてロンベルグ率の改善を認めた。【結論】後頭部の圧痛、めまい、複視、両下肢脱力感を訴える症例の中にSEMを認め後頭部の筋膜リリースにて改善する症候群が存在する。後頭部に眼球運動と関係する筋肉やファシアが存在する可能性が示唆された。

O-09-7 成人筋ジストロフィー患者の嚥下障害とその自覚

○山本 敏之、森 まどか、大矢 寧、高橋 祐二
国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科

【目的】筋強直性ジストロフィー (DM1)、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD)、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD)の成人患者を対象に嚥下障害の合併頻度とその自覚について検討した。【方法】遺伝子検査で診断した20歳以上のDM1 126人(女 50人、男 76人、平均年齢 43.2 ± 13.7歳)、DMD 44人(男 44人、平均年齢 26.7 ± 4.9歳)、FSHD 35人(女 22人、男 13人、平均年齢 49.2 ± 17.4歳)を対象とした。すべての対象は日常の食事を経口摂取していた。すべての対象に日本語版嚥下障害問診票 (SDQ) を回答させた後、嚥下造影検査を実施した。嚥下造影検査では液体バリウムの嚥下から、誤嚥、喉頭蓋谷の残留、梨状陥凹の残留のいずれかを認めた場合、「嚥下障害」と判定した。SDQの総点と嚥下造影検査の結果を比較した。統計はχ²乗検定を行い、有意水準p < 0.05を有意とした。なお、すべての検査は紙面による同意を得て実施した。【結果】嚥下造影検査で誤嚥した患者は、DM1 36人(28.6%)、DMD 4人(9.0%)、FSHD 2人(5.7%)であった。喉頭蓋谷と梨状陥凹のいずれか、もしくは両方に残留を認めたのはDM1 107人(84.9%)、DMD 35人(79.5%)、FSHD 12人(34.3%)であった。SDQの平均総点は、DM1 9点、DMD 9点、FSHD 8点であった。SDQで嚥下障害を判定する場合、DM1は8点を判別点すると感度 0.41、特異度 0.52で有意差なし、FSHDは8点を判別点すると感度 0.66、特異度 0.56で有意差なし、FSHDは8点を判別点とすると感度 0.75、特異度 0.78で有意差があった(p < 0.01)。もっとも自覚の多い症状は、すべての疾患で飲み込んだ後、口の中、歯ぐきと頬の間、舌の裏に食べ物が残ったり、上顎部分に食べ物が貼りついたりすることがありますか?であった。【結論】成人筋ジストロフィー患者では、口腔から咽頭への食物の送り込みの異常を自覚していることが多かった。FSHDではSDQから嚥下障害の合併を評価できることを示した。

O-09-9 筋ジストロフィーと移行医療

○森 まどか¹、七字 美延²、水野 勝広³、高橋 祐二¹
¹国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科、²東京女子医科大学 小児科、³国立精神・神経医療研究センター病院 身体リハビリテーション科

背景) 小児発症重症神経筋疾患の予後改善に伴い小児科から脳神経内科への移行が必要な症例が増加している。担当科・担当施設の変更は患者家族の当惑や情報伝達の不備を招く可能性がある。安全で満足度の高い移行を模索する。目的) 当院と提携している大学病院小児科で移行プロジェクトを計画し、安全で満足度の高い患者移行を検討した。方法) 患者移行プロジェクトとして①一定の併診期間、②移行時に脳神経内科での評価入院を計画、③入院時に小児科・脳神経内科担当医および担当他職種と患者家族によるカンファランスを施行、とし2013年12月より行った。候補者は重症神経筋疾患患者で、身体障害や呼吸・心筋障害の継続診療が必要な15歳以上の患者とし、プロジェクトについて説明、希望者に施行した。移行前後でアンケートを行い満足度を評価した。結果) 14名、平均年齢17.6 ± 3.3歳(15-27歳)、男性 13人、女性 1人、病型はデュシェンヌ型7名、福山型5名、エメリー・ドレフス型1名、ベッカー型筋1名だった。移行前のアンケートでは所在地や情報伝達への不安、当院の専門医療への期待がよせられた。1.2年の外来併診を行った後に入院・移行カンファランスを行い、経過・現状・今後の治療方針や生活設計の共有を行った。移行後のアンケートでは短い併診期間へ不満、合同カンファランスへの満足度の高さが目立った。移行後の経過観察期間は平均3.2年(0-6)、移行後の心保護治療導入2名、呼吸器導入3名、胃瘻造設2名、心機能低下2名、心不全発症2名、死亡5名[突然死1名、急性肺炎1、心不全2、呼吸不全1]であった。【結論】移行患者の重症化に対して受け入れ側の準備が重要である。十分な準備期間と計画的な入院・移行カンファランスを行うことで満足度の高い移行を行える。かかる労力を支える社会制度の整備が必要である。

O-10-1 Molecular epidemiology of spinocerebellar degeneration based on J-CAT

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

Objective We aim to elucidate the molecular epidemiology of degenerative ataxias in Japan based on a nation-wide web-based registry, J-CAT. Methods By November 2019, 1278 patients have been registered in J-CAT from all over Japan. PCR fragment analysis and repeat-primed PCR were performed for SCA1, SCA2, MJD/SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA12, SCA17, SCA31, SCA36, DRPLA, and HD in 761 patients. Whole exome sequencing (WES) was conducted in 136 patients whose initial mutational analysis was negative, prioritized for those with familial history (102 patients) or early onset (at or under 30 years old) with negative familial history (34 patients). Results Molecular diagnosis was established in 366 patients (48%). The overall rate of positive genetic testing was 58% in subjects with positive FH and 17% in SCA3, 23 DRPLA, 15 SCAR8, 14 SCA2, 11 SCA1, 6 SCA8, 4 HD, 2 EA2, 2 SCA5, 1 SCA19, 1 SCA36, 1 SCA43, 1 SCA46, 1 SCA10 and 1 SCAN2 patient. WES revealed positive results in 6 (18%) out of 34 patients with early onset and negative FH. Mean age of onset and mean SARA score of these 6 patients was 9 ± 7 years and 15 ± 13, respectively. They had intellectual disability, peripheral neuropathy, or pyramidal sign as well. Conclusions J-CAT has elucidated the current molecular epidemiology of degenerative ataxias in Japan. A substantial number of patients with positive FH remained undiagnosed, prompting the search for intronic mutations or novel causative genes. WES for early onset SCD should be considered even when FH is negative.

一般演題
口演

O-10-2 Power-law and lognormal components of gait rhythm represent the quantity of ataxia in SCD patients

○Ryoji Goto¹, Koichiro Oba², Kyoko Todoroki², Junichiro Yoshida², Kyota Bando², Daisuke Nishida², Katsuhiko Mizuno², Hidehiro Mizusawa¹, Yuji Takahashi¹

¹Department of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Physical Rehabilitation, National Center of Neurology and Psychiatry

Objective Rehabilitation is an effective measure for SCD patients. However, it is often difficult to assess its effect, since existing scales are discrete and not sensitive enough to detect subtle changes. We aimed to estimate the quantity of ataxia by analyzing their gait rhythm. **Methods** We recruited 9 patients with SCD. Four were SCA31 patients, two were SCA6, and the others had pure cerebellar ataxia whose genetic causes haven't yet identified. They walked a 350-meter path independently (n=8) or with a walker (n=1) at the most comfortable speed. We measured step times using pressure sensors, calculated the ratios of adjacent times, and analyzed their distribution. We defined SARA gait/posture subscore as a sum of item 1 to 3, and SARA kinetic as that of item 5 to 8, then studied their correlations with the distribution. **Results** The distribution was expressed as a sum of power-law and lognormal ones. The index of the former might tend to correlate with SARA kinetic subscore ($r=0.458$, $p=0.25$), while the dispersion of the latter might correlate with SARA gait/posture subscore ($r=0.589$, $p=0.12$). We discovered the correlation between the ratio of coefficients of both distributions and that of SARA kinetic to gait/posture ($r=0.762$, $p=0.03$). **Conclusions** We quantified the variability of ataxic gait as a linear combination of power-law and lognormal distributions. The former indicates the scale-free characteristics of the distribution. It is hypothesized that each component might reflect the distinct property of cerebellar systems controlling gait rhythm.

O-10-4 Impaired adaptive motor learning is correlated with brain gray matter atrophy in SCD: A VBM study

○Kyota Bando¹, Takeru Honda², Yuji Takahashi¹, Katsuhiko Mizuno¹, Hidehiro Mizusawa¹, Takashi Hanakawa³

¹National center of neurology and psychiatry, Japan, ²Tokyo metropolitan institute of medical science, ³Department of Integrated Neuroanatomy and Neuroimaging Kyoto University Graduate School of Medicine

目的 脊髄小脳変性症 (Spinocerebellar Degeneration: SCD) のプリズム順応学習能力指標 (Adaptability Index: AI) 低下に関わる脳萎縮部位をVoxel-based morphometry (VBM) 解析を用いて明らかにする。【方法】倫理承認に基づく同意を得た23名のSCD群 (SCA3, SCA6, SCA31) と健康コントロール群 (21名) を対象とした横断研究を実施した。3T MRIを用いて三次元撮像T1強調MRIを取得した。リーチングタスクのプリズム順応課題によりAIを算出した。VBM解析にはSPM12を用いた各被験者のMRI画像を白質・灰白質・脳脊髄液に分割した。DARTEL (diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra) toolboxを用いて本研究で用いるテンプレートを作成した。次に、MNI (Montreal Neurological Institute) テンプレートを用いて空間的標準化を行った。最後に8mmガウシアンフィルターにて平滑化を行った統計解析として、SCD群と健康コントロール群の脳灰白質容積の違いについて、性別と全脳容積を共変量とする共分散分析を実施した。また、SCD群におけるAIと脳灰白質容積との関係性について、重回帰分析を用いて解析を行った。Family-wise error多重比較補正後 $p < .05$ を有意水準とした。【結果】健康コントロール群と比較し、SCD群はAIが低値であり、小脳の広範な領域において灰白質容積が低下していることが示された。SCD群において、AIと小脳外側半球および下頭頂葉の灰白質容積の間に相関を認めた。【結論】AIは、萎縮の著明であった小脳外側に加えて下頭頂葉灰白質の容積と関係していることを初めて示した。これらの脳部位はプリズム順応課題時に活動することが知られている。AIが特定の小脳萎縮の臨床バイオマーカーとして有用であると思われる。小脳は多くの脳部位と解剖学的・機能的に連結をしているが、今後、下頭頂葉灰白質の異常と小脳萎縮との関係を解明するために神経ネットワーク解析を進める予定である。

O-10-6 Clinical and Genetic study of SPG46 in Japan

○Kishin Koh¹, Hiroyuki Ishiura², Takashi Kimura³, Kiyotaka Nakamagoe⁴, Keiko Nakamura⁵, Yuta Ichinose¹, Hiroo Yoshikawa³, Yoshihide Sunada⁶, Akira Tamaoka¹, Masahito Yamada⁵, Shoji Tsuji⁷, Yoshihisa Takiyama¹, JASPAC⁸

¹Department of Neurology, University of Yamanashi, Japan, ²Department of Neurology, The University of Tokyo, ³Department of Neurology, Hyogo College of Medicine, ⁴Department of Neurology, Division of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, ⁵Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, ⁶Department of Neurology, Kawasaki Medical School, ⁷Department of Molecular neurology, The University of Tokyo, ⁸Japan Spastic Paraplegia Research Consortium

目的 本邦の遺伝性性脊髄性対麻痺 (HSP) 家系においてGBA2遺伝子変異によるSPG46症例の臨床・遺伝学的特徴を検討した。方法 JASPACで遺伝子解析を行った常染色体劣性遺伝性HSP (AR-HSP) のうちGBA2遺伝子変異を持つ症例の臨床像を検討した。結果 JASPACで遺伝子解析を行ったAR-HSP 210家系のうちGBA2遺伝子変異を有する4家系を見出した (1.9%)。4家系はすべて近親婚のある家系であり、それぞれc.1195C>T, c.1122_1123delTC, c.1625C>T, c.1838A>Gの変異をホモ接合性に有していた。これらはすべてこれまでに原因遺伝子変異として報告のない新規の変異であった。フレームシフト変異が1つ、ナンセンス変異が1つ、ミスセンス変異が2つ (SIFTでdamaging, PROVEANでdeleterious, PolyPhen2でprobably damaging, CADD scoreが28.6と28.7) であり、原因遺伝子変異であると考えられた。臨床像については、発症年齢は15-35歳と若年であった。神経学的には全例に認知機能低下、構音障害、小脳失調を認めた。また一部の症例では、感覚障害、排尿障害、手指の変形、凹足変形を認めた。頭部MRIでは3例に脳梁の非薄化、2例に小脳萎縮を認めた。また統合失調症、てんかんの合併をそれぞれ1例に認めた。結論 本邦においてSPG46を4家系見出した。今回見出した4つの変異はすべて新規の変異であった。SPG46の頻度は本邦AR-HSPの中ではSPG15と並び3番目であり、認知機能低下、小脳失調、脳梁の非薄化、手指の変形を伴う若年性HSPにおいては鑑別の一つとして重要な疾患であると考えられた。

O-10-3 Endothelial cells regulates cognitive function through communication with hippocampal neurons

○Feng Han, Ya-ping Lu, Ying-mei Lu

College of Pharmacy, Nanjing Medical University, China

Objective: The proper interactions between blood vessels and neurons are critical for maintaining the strength of neural circuits and cognitive function. However, whether vascular cells can directly regulate neural circuits through intercellular signaling in the central nervous system remains largely unknown. **Methods:** We used the mice of the selective knockout of semaphorin 3G in endothelial cells. Extracellular field recordings and Whole cell recordings combining with optogenetics were used to determine the mechanisms that underlie synaptic plasticity and transmission. Y-maze task and contextual-dependent memory were examined. **Results:** In this study, we used a database mining strategy with three inclusion criteria to find a critical gene Sema3G. We showed that knockout of Sema3G specifically in ECs impairs hippocampal dependent memory in mice. Furthermore, we uncovered a Sema3G/Nrp2/PlexinA4 signaling cascade that activates intracellular Rac1 to promote excitatory glutamatergic synapse density and synaptic function. **Conclusion:** These results provide the first evidence that, in the central nervous system, Sema3G, a vascular endothelium derived synaptic organizer, plays a critical role in regulating synaptic plasticity and hippocampal dependent memory. Our findings highlight the role of vascular endothelial cells in regulating cognitive function through intercellular communication with neurons in the hippocampus.

O-10-5 Very early diagnosis of synucleinopathy: beyond the multidisciplinary approach

○Ryuji Sakakibara, Fuyuki Tateno, Yosuke Aiba, Tomoyuki Uchiyama, Tatsuya Yamamoto, Hiroyoshi Suzuki, Katsuyoshi Matsuoka

Neurology, Internal Medicine, Sakura Medical Center, Toho University, Japan

目的 神経変性疾患の早期診断は脳神経内科医にとつてのチャレンジと思われる。我々は消化器内科・泌尿器科と共同して、神経変性疾患 (特にシヌクレイノパチー) の早期診断を試みた。【対象と方法】研究1.多系統萎縮症MSA121名の前向き/後ろ向き研究: 組み入れ期間5年、観察期間 6.5±4.0年。全例にウロダイナミクス・括約筋筋電図・脳MRIを施行。研究2.レヴィー小体病LBD450名の前向き研究: 組み入れ期間5年、観察期間 5.5±3.0年。全例に脳DATscan・心筋MIBGシンチグラフィ・脳MRIを施行。【結果】研究1.MSA121名中18.2%が膀胱症状のみで発症し (頻尿・多量の残尿)、2.8年 (1.7年) 後運動症状が出現した。研究2.LBD450名中4.2%が消化管症状とREM睡眠行動障害 (一部起立性低血圧) のみで発症し、このうち39%で観察期間中運動症状・認知症が出現した。【まとめ】MSAの膀胱初発型は、仙髄を中心とする部位の病変を表すと考えられ、LBDの消化管初発型は、腸管壁内神経叢の病変を表すと考えられる。これらシヌクレイノパチー (MSAとLBD) の早期診断およびケアは、内科および各診療科の協力が不可欠と思われる。

O-10-7 Clinical significance of cerebrospinal fluid 5-HIAA in multiple system atrophy

○Ryunosuke Nagao, Kazutaka Hayashi, Kunihisa Kato, Fumihiko Banno, Koichi Kikuchi, Atsuhiko Higashi, Kenichiro Murate, Seiko Hirota, Tomioka Ishikawa, Yoshiki Niimi, Yasuaki Mizutani, Sayuri Shima, Akihiro Ueda, Shinji Ito, Tatsuhiro Mutoh, Hirohisa Watanabe

Department of Neurology, Fujita Health University School of Medicine, Japan

【背景】多系統萎縮症 (MSA) で突然死を認めた症例では、延髄のセロトニン神経細胞脱落が高度であることが報告されている。また延髄のセロトニン神経細胞は、呼吸、循環、排尿など臨床的にMSAの予後に影響を及ぼす臨床症状と関連することが知られている。【目的】MSAにおける髄液5-HIAA値と臨床症状との関係を明らかにする。【方法】対象は当施設に入院し、髄液5-HIAAを測定したprobableもしくはpossible MSA 26例 (MSA-C 19例、MSA-P 7例、男性16名、女性10名、平均年齢63.1歳、平均罹病期間25.3か月)。髄液5-HIAAの中央値で26例を2群に分け、発症年齢、罹病期間、臨床病型、ADL、臨床的な自律神経不全の重症度を後方視的に評価した。【結果】MSA症例における髄液中の5-HIAAは2.2ng/mlから35.9ng/mlであり、26例中25例が30ng/ml未満で、26例中22例が20ng/ml未満であった。中央値は13.7ng/mlで、中央値以上群 (MSA-C 11例、MSA-P 2例) と以下群 (MSA-C 8例、MSA-P 5例) の2群に分けて臨床指標を比較したところ、以下群では、12例がprobableであり、残尿、失禁、尿閉、高度の起立性低血圧のいずれかもしくは複数の有していた。また、1例のpossibleも喘鳴を伴っていた。以上群では、possibleが10例、probable 2例で、全体に自律神経不全が軽微であった。【結論】MSAにおける髄液5-HIAAは、自律神経不全の重症度と関係している可能性がある。今後、予後の関連や詳細な自律神経検査との関係解明が課題である。

O-10-8 Clinical study of sporadic spinocerebellar degeneration using J-CAT

○Shinji Oda, Yuji Saitoh, Yuji Takahashi, Hidehiro Mizusawa, Japan Consortium of Ataxias
Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

[Purpose] A wide variety of disease types including sporadic spinocerebellar degeneration (sSCD) are registered in Japan Consortium of Ataxias (J-CAT). We analyzed the information of sSCD patients in J-CAT in reference to diagnostic criteria of idiopathic cerebellar ataxia (IDCA) published in 2018. [Method] Until October 2019, 1069 patients were enrolled in J-CAT, of whom 399 (37.3%) were sSCD patients with negative family history. Of these, we examined 233 patients who were with slow onset, slowly progressive course and underwent genetic testing. [Result] Of these, 48 (21.5%) patients were genetically diagnosed (SCA6:24, SCA31:13, DRPLA:5, MJD/SCA3:3, SCA8:2, SCA1:1). In the remaining 185 patients, 48 patients had cerebellar atrophy, zero score on autonomic items in UMSARS, and no MRI findings suggestive of MSA. Of these, 16 patients met diagnostic criteria for IDCA: age at onset above 30 and disease duration below 5 years. Their mean age at onset, disease duration, and SARA score were 51.2, 13.1, and 14.2, respectively. None of the autoantibodies (anti GAD65/TPO/gliadin/mGluR1 antibody) were measured. In 137 undiagnosed patients, the mean age at the onset, disease duration, and UMSARS score were 49.5, 7.3, and 25.8, respectively. [Conclusion] J-CAT system is useful for extracting patients with suspected IDCA. Insufficient exclusion of autoimmune cerebellar ataxia is the issue to be addressed. sSCD patients who don't meet diagnostic criteria for IDCA may include MSA in early stage, and prospective studies on this cohort may be useful to refine the diagnostic criteria for MSA.

O-11-1 パーキンソン病の一次視覚野の血流低下には舌状回の血流低下が関連する

○前田 利樹¹、林 和孝¹、坂野 文彦¹、加藤 邦尚¹、東 篤宏¹、菊池 洗一¹、長尾龍之介¹、村手健一郎¹、石川 等真¹、廣田 政古¹、新美 芳樹¹、水谷 泰彰¹、島 さゆり¹、植田 晃広¹、乾 好貴²、武藤多津郎¹、外山 宏²、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学 医学部 脳神経内科学、²藤田医科大学 医学部 放射線医学

【目的】パーキンソン病 (PD) では一次視覚野の血流低下が起こるが病理学的変化が無いことも報告されており、その機序は明らかとなっていない。一つの要因として、他領域の病変からのリモートエフェクトが関与している可能性を考慮しその関連性を検討する。【方法】Calneの診断基準が definiteかつ L-dopa 内服が有効で MIBG-心筋シンチグラフィで集積低下を認めた当院通院中の PD 症例のうち、2016年から2018年にかけて脳血流SPECTを撮影した34症例 (男 17, 女 17; 年齢 74.4±8.4歳; 罹病期間 47.3±35.5月) について検討した。全症例は同機種 (GCA-9300R®, Canon) で撮影し、核種には¹²³I-IMP SPECTを用い、Brodmannのマップから得られたStereotactic Extraction Estimation (SEE) 解析のZスコアに着目し、一次視覚野 (楔部) と他領域との相関関係を検討した。【結果】PDの一次視覚野 (楔部) は、左では、舌状回 (R²=0.638)、上頭頂小葉 (R²=0.428)、中後頭回 (R²=0.340)、上後頭回 (R²=0.318)、楔前部 (R²=0.289) と有意な相関を認め、重回帰分析では R²=0.839 で、舌状回 (t=5.61)、中後頭回 (t=2.73)、楔前部 (t=2.38) が有意で、舌状回の影響が最も大きかった。右では、舌状回 (R²=0.638)、上頭頂小葉 (R²=0.169)、中後頭回 (R²=0.291)、上後頭回 (R²=0.549)、楔前部 (R²=0.155) と有意な相関を認め、重回帰分析では R²=0.664 で、舌状回 (t=2.77) のみ有意であった。【結論】PD では舌状回病変を主体とした視覚関連領域病変が一次視覚野の血流低下に影響を及ぼしている可能性がある。

O-11-2 パーキンソン病における黒質線条体ドパミン神経障害の局在と心臓交感神経障害の関連

○梅原 淳¹、茂木 晴彦¹、高橋 麻葵¹、幕 昂大¹、白石 朋敬¹、佐藤 健朗¹、松野 博優¹、高津 宏樹¹、中原 淳夫²、小松 鉄平¹、坂井健一郎¹、大本 周作¹、村上 秀友¹、三村 秀毅¹、岡 尚省²、井口 保之¹
¹東京慈恵会医科大学附属病院 神経内科、²東京慈恵会医科大学附属第三病院 神経内科

【目的】心筋metaiodobenzylguanidine (MIBG) シンチグラフィにて評価される心臓交感神経障害が強いパーキンソン病患者は、弱い患者に比べ将来的に運動機能や認知機能が低下しやすいと報告されている。このことは、被殻・尾状核の各々の部位へ投射する黒質線条体ドパミン神経の発性と心筋MIBGシンチグラフィの取り込み率に関連があることを示唆する。我々は Dopamine transporter (DAT) scan で得られた被殻および尾状核のDAT密度をDaTQUANTを用いて定量化し、心筋MIBGシンチグラフィの取り込み率との関連を評価した。【方法】認知機能正常な82名の早期未治療パーキンソン病患者を対象とした。認知機能はMini-Mental Status Examination (MMSE) およびFrontal Assessment Battery (FAB) にて評価した。運動機能と関連性が高い被殻後部の線条体摂取率 (specific uptake ratio: SUR)、および認知機能と関連性が高い被殻前部と尾状核のSURと心筋MIBGシンチグラフィで得られた心臓隔比 (heart to mediastinum ratio: H/M) の後期像 (delayed) との相関を評価した。【結果】患者背景は年齢71±10 (平均±SD) 歳、女性44 (53.6%) 人、罹病期間は14 ± 12 年、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor score 21 ± 10、MMSE 28 ± 1、FAB 15 ± 2 であった。年齢・性別・罹病期間を考慮した重回帰分析にてDelayed H/MはUPDRS motor score、MMSE、FABのいずれとも有意な関連を認めなかった。一方で、Delayed H/Mは左右いずれの被殻後部、被殻前部、尾状核のSURと正の相関を認めた (全て、p < 0.001)。各々の相関は年齢、性別、罹病期間、UPDRS motor scoreを考慮した重回帰分析にても保たれていた。【結論】パーキンソン病における心筋MIBGシンチグラフィの取り込み率は、被殻後部や被殻前部・尾状核のSURと強く関連しており、将来的な運動機能低下や認知機能低下を予測する因子となりうる。

O-11-3 パーキンソン病における脳血流低下様式の特徴

○坂野 文彦¹、林 和孝¹、加藤 邦尚¹、東 篤宏¹、菊池 洗一¹、長尾龍之介¹、前田 利樹¹、村手健一郎¹、廣田 政古¹、石川 等真¹、新美 芳樹¹、水谷 泰彰¹、島 さゆり¹、植田 晃広¹、乾 好貴²、伊藤 信二¹、武藤多津郎¹、外山 宏²、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学 医学部 脳神経内科学、²藤田医科大学 医学部 放射線医学

【目的】パーキンソン病 (PD) における全脳の血流の低下様式を検討する。【方法】対象は、MDSの診断基準を満たしたPD 33例 (平均撮像年齢74.5歳、平均罹病期間 3.9年、Hoehn & Yahr重症度 2.9)。全例で¹²³I-MIBG-心筋シンチグラフィの集積低下を確認した。脳血流SPECTは¹²³I-IMP (IMP-SPECT) を用い、Canonの頭部専用機9300Rで撮像した。3D-SSP解析後、Stereotactic Extraction Estimationを用いてBrodmannの領域毎にZスコアを算出した。各領域のZスコアと、領域間のZスコアの相関関係を調べた。【結果】PDにおけるZスコアは、0.547 (右紡錘状回) から1.52 (右横顔面回) であり、全領域において健常群よりも軽度低下していた。Zスコアが1を超える領域は、前頭葉では下前頭回、前方・後方帯状回、側頭葉では、横顔面回、上側頭回、頭頂葉では縁上回、楔前部、角回、舌状回、後頭葉では楔部であった。Brodmann mapの60領域間のZスコアの相関では、高い相関 (r>0.50, p<0.05) は、例えば下前頭回では中前頭回と帯状回、前方帯状回では眼窩回、直回、上前頭回、帯状回など、近接する領域と認め、遠隔領域とは認めなかった。多重比較でも同様であった。【結論】PDでは一次視覚野を除き、情報を統合する連合野を中心とした全般的な血流低下を認めた。一方、領野間の血流低下様式の検討では、薬を超えた有意な相関は無かった。今後、病理所見や経時的SPECT所見と比較し、その意義を検討する必要がある。

O-11-4 レビー小体型認知症およびパーキンソン病における核医学画像の比較

○浅原 有揮、宮川 晋治、鈴木 正彦
東京慈恵会医科大学葛飾医療センター神経内科

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) とパーキンソン病 (PD) は臨床症状が共通するものが多く、発症初期にはどちらの疾患か断定することが困難な症例も存在する。しかし、DLBとPDで予後や治療方法が異なり、鑑別方法が確立されることが望ましい。本研究では当院のDLBおよびPD患者の核医学画像を比較し、鑑別の一助となる可能性のある所見を抽出することを目的とした。【方法】対象は当院に2015年11月から2019年8月までに診断目的に入院した患者で、DLB診断基準 (2017年) またはPD診断基準 (2015年) を満たし、¹²³I-FP-CIT SPECTとMIBG心筋シンチグラフィの両方を施行した症例とした。入院する一年以上前に画像を撮影していた症例は、発症前に検査している可能性を考慮して除外した。¹²³I-FP-CIT SPECTではspecific binding ratio (SBR) の左右平均、左右差の絶対値、asymmetry indexを後方視的に比較した。MIBG心筋シンチグラフィでは早期像、後期像の心臓隔比、washout rateを同様と比較した。また、有意差の得られた変数を用いてreceiver operating characteristic (ROC) 曲線による解析を行った。尚、本研究は当院の倫理委員会の承認を得て施行した。【結果】DLB患者20例およびPD患者43例の画像データを収集した。それぞれの平均年齢は、74.4歳、75.3歳で有意差はなかった。画像データのうち、両群間で有意差が得られたのはSBRの左右平均 (p=0.0158) および左右差の絶対値 (p=0.0335) のみであった。それぞれのarea under the curve (AUC) は0.6983, 0.6674であった。左右平均と左右差の絶対値を掛け合わせた値のAUCも算出したところ0.7215であった。【結論】レビー小体型認知症およびパーキンソン病の鑑別においてSBRの左右平均と左右差の絶対値に加え、その両者を掛け合わせた値が有用な可能性がある。

O-11-5 取り下げ演題

一般演題
口演

O-11-6 DAT SPECT3次元フラクタル解析とパーキンソン病/症候群の認知機能

○関 美沙¹、長尾 充展²、春日 紀子²、吉澤 浩志¹、阿部光一郎²、坂井 修二²、北川 一夫¹
¹東京女子医科大学病院 脳神経内科、²東京女子医科大学 画像診断学・核医学講座

【目的】ドパミントランスポーター (DAT)SPECTの視覚評価は通常2次元かつ主観的な評価に留まっている。我々は臓器内の核種が濃度依存性に分布する不均一さを数値化する3次元フラクタル解析で得たフラクタル次元 (Fractal Dimension; FD) から視覚評価の定量化を図り、さらにパーキンソン病/症候群 (PD/PS) の認知機能との関連を検討した。【方法】2014年1月~2016年12月に DAT SPECT (DAT scan) を施行し、視覚評価かつSBR<4からPD/PSと考えられた例で、MMSEで認知機能を評価した31例を対象とした。また、同時期に視覚評価とSBR値から正常と判断した14例を対照群とした。この計44例についてDAT SPECT画像からソフトウェアSymbia (SIEMENS社) を用いてフラクタル解析を実施した。【結果】PD/PS群31例は、年齢71±12歳、男性16例 (51.6%)、MMSE 26.1±4.3点だった。臨床診断はPD17例、DLB7例、PSP1例、MSA1例、CBS2例、VaP2例は不明だった。PD/PS群のうち認知機能低下例は13例でDLBが7例と最も多かった。FDはPD/PS群 (右2.91±0.75、左2.86±0.81)、対照群 (右1.99±0.57、左1.85±0.21) とPD/PS群で高値だった。また、PD/PS群では認知機能低下群 (右2.33±0.39、左2.26±0.51) 認知機能正常群 (右3.33±0.66、左3.29±0.71) と認知機能正常例で有意に高値を示した。【結論】FDは診断や、認知機能障害の予測に有用な客観的指標となる。

O-11-7 多系統萎縮症におけるMIBG心筋シンチグラフィと臨床的因子との関連についての検討

○横山 立¹、奥田 理沙¹、瀬尾 和秀¹、大田 一路¹、川崎 一史¹、高橋 一司¹、中里 良彦¹、田村 直俊¹、松成 一郎²、山元 敏正¹
¹埼玉医科大学病院 脳神経内科、²埼玉医科大学病院 核医学診療科

【目的】多系統萎縮症 (MSA) のMIBG心筋シンチグラフィの成績と、Parkinson's disease (PD) およびMSAの臨床的因子との関連について検討し、本症の心臓交感神経の病態について検討する。【対象・方法】対象は多系統萎縮症 (MSA) 23例 (年齢69.5±9.4歳; mean±SD、罹病期間30.4±18.5ヶ月) とParkinson's disease (PD) 30例 (年齢72.6±6.4歳、罹病期間28.2±24.9ヶ月) にMIBG心筋シンチグラフィを施行し、早期像、後期像のH/Mと洗い出し率 (WR) を比較した。次にMSAをMSA-P13例、MSA-C10例の2群に分け、同様の検討を実施した。【結果】1. MSAとPDの比較: 早期像と後期像のH/Mは、PDではMSAに比較し低下し (各々p<0.001)、WRはPDはMSAより高値であった (p<0.001)。2. MSA-P、MSA-CとPDの比較: 早期像と後期像のH/Mは、PDはMSA-PとMSA-Cに比較し低下 (全てp<0.001)、MSA-PはMSA-Cに比較し共に低下していた (各々p<0.05)。WRはPDではMSA-PとMSA-Cに比べ高く (p<0.05、p<0.001)、MSA-PはMSA-Cに比較し高値であった (p<0.005)。PDでは後期像のH/Mは早期像に比較し低値であるが、MSA-Pでは後期像が早期像より高値であった。3. MSA23例のうち、早期像のH/Mがカットオフ値2.2以下であったのは6例で、全てMSA-Pであった。4. MSA-Pの早期像の取り込み低下群と正常群の2群間では、罹病期間に差は認められなかった。4.MSA-Pの中で4例は経時的にMIBG心筋シンチグラフィを施行されていたが、早期像、後期像ともに経時的に取り込み低下はなかった。【結論】1. MSAはPDに比較し、心臓の交感神経機能は保たれる。2. MSA-Pでは心臓の交感神経機能は低下するが、その程度はPDに比較すると軽度である。3. MSAにみられる心臓交感神経機能低下はMSAの進行に関係はなく、機序としては、節前交感神経変性によるtranssynaptic degenerationな機序が示唆された。

O-11-8 レボドパ・カルビドパ配合経腸用液の長期投与における有効性と安全性の検討

○高坂 雅之^{1,2}、大江田知子^{1,2}、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 脳神経内科、²国立病院機構宇多野病院 臨床研究部

【目的】レボドパ・カルビドパ配合経腸用液 (LCIG) 療法は、進行期パーキンソン病 (PD) のウェアリング・オフ現象、非運動症状を改善することが報告されている。本研究では、ウェアリング・オフ現象、運動症状、非運動症状に対するLCIGの長期投与の有効性と安全性を検討した。【方法】対象は、LCIG療法を新規導入したPD患者15例 (男性10例、女性5例)。導入前と導入後2、4、24、52、104週の各時点におけるオフ時間とオン時間 (症状日誌)、UPDRS 3、Non-Motor Symptom assessment scale for Parkinson's Disease (NMSS)、レボドパ1日投与量の経時的変化を評価した。また、合併症の発生頻度を検証した。【結果】LCIG療法導入時の平均年齢は59.4±9.9歳 (平均±SD)、罹病期間は10.9±4.3年であった。LCIG療法導入前の1日あたりのオフ時間は4.9±2.7時間、日常生活に支障のあるジスキネジア (TSD) のないオン時間は10.5±2.4時間、TSDのあるオン時間は0.5±0.8時間、UPDRS 3は16.3±6.5点、NMSSは81.3±37.2点であった。導入2週後にはいずれの指標にも改善がみられ、その効果は104週後も持続した。104週後のオフ時間は0.6±0.5時間、TSDのないオン時間は12.9±3.4時間、TSDのあるオン時間は0.7±1.4時間、UPDRS 3は13.7±5.4点、NMSSは6.5±4.5点であった。レボドパ1日投与量は導入前992±337mg/日、104週後958±280mg/日であった。一方、合併症としてカテーテル関連合併症が最も多く、その頻度は0.9/人年であった。【結論】LCIG療法導入後104週までオフ時間の短縮、運動症状、非運動症状の改善効果が確認された。レボドパ1日投与量はわずかに減少傾向であった。合併症はカテーテル関連合併症が最多であった。

O-11-9 パーキンソン病患者 23 例における 52 週間レボドパカルビドパ経腸用ゲルの検討

○志村 秀樹¹、栗田 尚栄¹、森 聡生¹、渡邊 雅男¹、服部 信孝²、卜部 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 脳神経内科

【目的】進行期パーキンソン病患者23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68.92±2.71。ホーエン・ヤール重症度分類はオン3.08±0.36、オフ時4.2±0.88。罹病期間は9.78±4.82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、生活に支障を来たすジスキネジアを伴うオン時間、生活に支障を来た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6.54±1.64時間、LCIG投与後2.08±2.42時間。生活に支障を来た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±0.75時間。生活に支障を来たすジスキネジアの無いオン時間LCIG投与前8.36±1.92時間、LCIG投与後15.34±2.52。1日当たりの平均オフ時間、生活に支障を来たすジスキネジアを伴うオン時間は有意に短縮 (p<0.001)。生活に支障を来た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52週間継続投与時においても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アリングオフ症状改善に有効であった。

O-11-10 パーキンソン病におけるレボドパ/カルビドパ配合経腸用療法の効果と今後の課題

○稲富慎一郎¹、形岡 博史¹、澤田 保彦²、下里 直隆²、尾崎 麻希¹、西森裕佳子¹、井口 直彦¹、田中 聡人¹、七浦 仁紀¹、小原 啓弥³、江浦 信之¹、松井 健¹、眞野 智生¹、桐山 敬生¹、吉住 仁志²、杉江 和馬¹
¹奈良県立医科大学 脳神経内科、²奈良県立医科大学 内科学第三講座、³奈良県総合医療センター 脳神経内科

【目的】奈良県におけるパーキンソン病 (PD) のレボドパ/カルビドパ配合経腸用液 (LCIG) 療法の効果と課題を検討する。【方法】対象はPD 9例 (男性3例、女性6例、年齢67.78歳、罹患期間6.20年) とした。オフ時Hoehn & Yahr StageはIVとV (6,3例) であり、ジスキネジア (dys)、幻覚、軽度認知を有したものはそれぞれ5、1、1例であった。LCIG療法後、短期と長期の効果と継続困難となった原因を検討した。【結果】LCIG療法後 (持続投与量10.33ml/hr)、7例で運動症状が改善し、頸部姿勢異常や腹部症状、痛み、喉頭の締め付け感にも改善をみとめた。経鼻小腸チューブ (NJチューブ) による試用のみでLCIG療法を終了した理由は、開眼失行とジストニアの出現 (1例)、顕著なFreezingがあり露視が出現 (1例)、withdrawal syndrome (1例)、デバイスの重量や介護の問題 (2例) であった。経胃瘻空腸チューブ (PEG-Jチューブ) を留置した5例 (観察期間: 最長32ヶ月) では、2例が良好な経過であり国内旅行等を行えるまで改善した。1例ではdysと頸部後屈が悪化し誤嚥性肺炎となり、LCIG療法を中断し淡著球内節電気刺激を行う予定となった。気分障害のある1例は器質的原因が同定できない嘔気で中止となった。チューブトラブルが4回あり、キック2回、胃への逆流1回、脱落1回であった。また胃瘻造設中に激しいdysが出現してSpO2が低下し、胃瘻造設を延期した例があった。【結論】LCIG療法はPD症状を改善するが、顕著なFreezingに効果は認めなかった。導入前、気分障害を有する例には慎重な検討を要する。特に地方では介護者が少なく家族環境を十二分に加味する必要がある。高齢者にはデバイスの重量が問題となる。導入にあたりwithdrawal syndromeを考慮アゴニストは漸減する必要がある。内服治療に難治性である腹部症状や頸部姿勢異常、痛みを軽減できる可能性がある。

O-12-1 Clinical trial of the effect of vestibular stimulation on balance disorders with Alzheimer's disease

○Kiyotaka Nakamagoe¹, Shiori Yamada¹, Rio Kawakami¹, Takami Maeno², Tadachika Koganezawa³, Akira Tamaoka¹
¹Department of Neurology, Division of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Japan, ²Department of Primary Care and Medical Education, Division of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, ³Department of Physiology, Division of Biomedical Science, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

Objective: We showed that vestibular dysfunction derived from cerebral disorders contributes to balance disorders in a previous study on Alzheimer's disease (AD) (JAD 2015). No previous clinical study had attempted to prevent the progression of balance disorders in dementia patients through vestibular stimulation using an air caloric device. The purpose of this pilot study was to delay the progression of balance disorders by inducing vestibular compensation, specifically by utilizing the effect of vestibular stimulation to activate the cerebrum. **Methods:** Fifteen individuals were randomized and classified in a stimulation group or a non-stimulation group. Eight AD patients underwent vestibular stimulation every 2 weeks for 6 months in the stimulation group. Seven AD patients participated in the non-stimulation group (the control group). Both groups were subsequently evaluated using an MMSE, stepping test, caloric test, and smooth-pursuit eye movement test just before starting the study and 6 months later. **Results:** In the stepping test, the rate of decline tended to be larger in the non-stimulation group than in the stimulation group ($\eta^2=0.58$). Moreover, the stimulation group's rate of decline in MMSE scores decreased more than did that of the non-stimulation group ($p=0.015$, $\eta^2=0.41$). Aside from the MMSE scores, the various tests showed no significant differences between the two groups. **Conclusions:** Repeated vestibular stimulation might delay the progression of functional impairment of the cerebrum and help patients retain greater balance and higher function.

O-12-2 Neuronavigated transcranial magnetic stimulation for prodromal dementia with major depression

○Hanna Lu, Sandra Chan, Sukling Ma, Vincent Mok, Lin Shi, Defeng Wang, Linda Lam
The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China

Objective: This study aims to assess the safety and clinical efficacy of MRI-guided repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major neurocognitive disorder (NCD) patients with depression. **Methods:** We conducted a randomized, single blind, sham-controlled clinical trial (Registration ID: ChiCTR-IOR-16008191). Seniors diagnosed with DSM-5 major NCD comorbid treatment-resistant depression were randomly allocated to two groups for a 3-week intervention of either active rTMS (10 Hz) or sham rTMS. Individual structural MRI image was used to localize the stimulation targets (left dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) and guide the coil position during treatment. Depressive symptoms and cognitive function were evaluated at the baseline, 3rd week, 6th week and 12th week. **Results:** The dropout rate of this trial was 13.3% (8/60). The demographics and baseline profile were comparable between two groups. Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) was used to assess the severity of depressive symptoms and Montreal cognitive assessment (MoCA) was used to assess the cognitive function. After the intervention (3rd week), both active rTMS and sham rTMS groups showed enhanced depressive symptoms and cognition. Compared to sham rTMS, active rTMS group had more mood enhancement ($p=0.03$) and cognitive gains ($p=0.02$). **Conclusion:** Neuronavigated rTMS over left DLPFC showed significant and moderate effects on depressive symptoms and global cognition in prodromal dementia patients, which could last for 2 months. It should be noted the significant placebo effect in rTMS intervention.

O-12-4 Clinical characteristics and CSF biomarkers in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation

○Masaki Ikeda, Horoo Kasahara, Kouki Makioka, Kazuaki Nagashima, Yukio Fujita, Yoshio Ikeda
Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation (CAA-RI) occurs in association with vasculitis of small- and medium-sized leptomeningeal and cortical arteries. CAA-RI has been reported to present lobar cerebral microbleeds (CMBs), cortical superficial siderosis (cSS) and lobar cerebral hemorrhage (LCH) as cerebral amyloid angiopathy (CAA). **[Methods]** Diagnostic criteria for CAA-RI was used the patients for Chung (2011) and modified by Auriel (2016). We examined distributions and the number of CMBs, cSS and LCH in 9 CAA-RI patients detecting MRI T2WI. We measured CSF levels of A β 1-42, phosphorylated tau 181 (P-Tau) and total tau (T-Tau). We also compared the CSF levels of A β 1-42, P-Tau and T-Tau amongst age matched Alzheimer's disease (AD) patients and non-dementia (ND) subjects. **[Results]** In 9 CAA-RI patients, male dominance was 33.3%, age at onset was 70.0 \pm 9.7 years-old. In them, 8 patients (88.9%) showed lobar CMBs, 2 patients showed cSS (22.2%) and none in LCH. CSF A β 1-42 levels of CAA-RI and AD were significantly lower than those of ND ($p<0.0001$, respectively). CSF P-Tau levels of AD were significantly higher than those of CAA-RI and ND ($p<0.0001$, respectively), while CSF P-Tau levels of CAA-RI were similar levels as ND without significant difference. CSF T-Tau levels of CAA-RI and AD were significantly higher than those of ND ($p<0.0104$, $p<0.0001$, respectively). **[Conclusions]** In CAA-RI patients, CSF T-tau is significantly higher than those of ND, but P-Tau is similar levels as those of ND, which CAA-RI might exist different vascular dysfunction from AD.

O-12-6 Fully automated immunoassay system to measure plasma biomarkers for Alzheimer's disease

○Kazuto Yamashita¹, Shunsuke Watanabe¹, Takuya Iino¹, Takehiro Hasegawa¹, Masahiro Miura¹, Toshihiro Watanabe¹, Shigeki Iwanaga¹, Amane Harada¹, David Verbel², Shobha Dhadda², Hiroyuki Amino³, Mitsuhiro Ino³, Akihiko Koyama², Takehiko Miyagawa³, Tomokazu Yoshida¹
¹ Sysmex Corporation, Japan, ² Eisai Inc., ³ Eisai Co. Ltd.

[Objective] To detect the clinical feature of Alzheimer's disease (AD), the deposition of amyloid beta (A β) in the brain, amyloid PET and CSF test are often used. Currently, we developed fully automated plasma A β ₁₋₄₀ and A β ₁₋₄₂ immunoassay system (HISCL™ series). To assess the performance of our assay for the prediction of the deposition of A β in brain using paired CSF and plasma samples or plasma samples from the Eisai Elenbecestat Phase 3 program. **[Methods]** Samples were commercially available paired CSF and plasma samples, or plasma samples with PET information from clinical trial subjects in screening with a clinical diagnosis of MCI and mild AD who underwent amyloid PET to confirm amyloid status. Amyloid status was determined by visual read of amyloid PET scan. To evaluate the overall performance, receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed using logistic regression and calculated the area under the curve (AUC). The plasma A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ ratio, as well as a model incorporating subject age and APOE4 status, were also evaluated in separate analyses. **[Results]** Plasma A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ ratio measured by our system predicted Amyloid PET positivity with an AUC of 0.74. Including age and APOE4 status, in addition to the plasma A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ ratio, as predictors, the model increased the overall performance to an AUC of 0.82. **[Conclusions]** We have observed plasma A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ ratio measured by our fully automated immunoassay system can predict A β deposition in the brain. This result indicates our system could be a screening method for amyloid PET.

O-12-3 withdrawn**O-12-5** Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in neurodegenerative diseases

○Takeshi Kawarabayashi^{1,2}, Yusuke Seino³, Takumi Nakamura², Masamitsu Takatama¹, Mikio Shoji¹
¹ Department of Neurology, Geriatrics Research Institute and Hospital, Japan, ² Department of Neurology, Gunma University Hospital, Japan, ³ Department of Neurology, Hirosaki National Hospital

[Objective] Cerebrospinal fluid (CSF) amyloid- β (A β)₄₂ and tau are biomarkers for Alzheimer's disease (AD); however, the effects of other neurodegenerative processes on these biomarkers remain unclear. We measured biomarkers in CSF and plasma using matched samples from various neurodegenerative diseases to expand our basic knowledge on these biomarkers and their practical applications. Next, we developed novel ELISA assays for tau (t-tau), and tau phosphorylated at threonine 181 (p181tau). **[Methods]** A β ₄₀, A β ₄₂, t-tau, p181tau, and α -synuclein were measured using a total of 213 CSF and 183 plasma samples including cognitively unimpaired subjects, patients with AD dementia (ADD), mild cognitive impairment (MCI), non-AD dementias, and other neurological diseases. T-tau and p181tau by novel ELISAs were measured using 72 CSF samples from patients with ADD and various neurodegenerative diseases. **[Results]** Significantly decreased A β ₄₂ levels and an increased A β ₄₀/A β ₄₂ ratio were found in CSF in ADD/MCI. T-tau levels were increased in ADD/MCI, encephalopathy, and MSA, and p181tau levels were increased in ADD/MCI. There was no merit in measuring α -synuclein in CSF or plasma as a biomarker for PD and MSA. Our t-tau and p181tau assay system showed good correlations with widely used ELISA systems for t-tau and p181tau, and showed that serum and hemoglobin contamination in CSF samples did not decrease sensitivity. **[Conclusions]** CSF A β ₄₀, A β ₄₂, p181tau, and t-tau were identified as biomarkers for AD. Our ELISAs were reliable assays for CSF t-tau and p181tau similar to commonly used ELISAs.

O-12-7 Graph theoretical analysis of structural brain network of Alzheimer's disease patients

○Hiroyuki Maruoka¹, Takaaki Hattori¹, Satoshi Orimo², Takanori Yokota¹
¹ Department of neurology and neurological science, Tokyo medical and dental university, Japan, ² Department of neurology, Kanto central hospital

Objective : Alzheimer's disease (AD) accumulates amyloid- β and tau protein in brain, resulting in morphological changes in certain areas of brain. We aimed to identify the alteration of structural networks in AD patients by using graph theoretical analysis for 3 dimensional-T1 weighted image (3DT1). **Method :** 3DT1 brain MRI images were acquired from 41 control (CN) subjects and 127 AD patients. 3DT1 MRI images were analyzed by using the "Freesurfer v6.0.0". All brain cortices were parcellated into 68 region of interest (ROI). Five morphometric features (surface area, gray matter volume, cortical thickness, mean curvature, folding index) were extracted for each ROI and used as feature vectors. Pearson's correlation coefficients were calculated for each feature vector pair, and a correlation matrix was created. The correlation matrix was binarized by using a threshold, and then an individual network was constructed. The correlation coefficients were compared between groups. Graph theoretical measures were also evaluated. **Result:** Mean of all correlation coefficients was significantly increased in AD group than CN group. The correlation coefficients between left entorhinal cortex and other ROIs were increased in AD group. Among graph theoretical measures, assortativity was decreased in the AD group than CN group. **Conclusion :** Our results suggest that certain structural networks are degenerated over AD progression. Assortativity, an index of resilience, may be associated with degeneration and compensatory process of AD.

O-12-8 Impaired dopamine release response in the NAcc is in the center of "binge-like eating" mechanism

○Yusuke Fujioka¹, Kaori Kawai¹, Kuniyuki Endo¹, Minaka Ishibashi², Satoshi Yokoi¹, Nobuyuki Iwade¹, Masahisa Katsuno^{1,2,5}, Hirohisa Watanabe³, Shinsuke Ishigaki^{1,2,4}, Gen Sobue^{2,5}
¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ²Research Division of Dementia and Neurodegenerative Disease, Nagoya University Graduate School of Medicine, ³Department of Neurology, Fujita Health University, ⁴Brain and Mind Research Center, Nagoya University, ⁵Aichi Medical University

[Background and Aim] "Binge-like eating" is caused by various stresses or disease conditions including some neurodegenerative diseases such as FTLD as well as psychiatric disorders. Despite those clinical etiology, the precise mechanism of "binge-like eating" has yet to be clarified. In animal models, it has been usually assessed by body weight increase, daily consumption of food, and preference to a certain palatable food or opioid. However, these methods are complicated and not enough sensitive to detect subtle abnormalities. Herein, we aimed to clarify the mechanism of "binge-like eating" by establishing a real-time monitoring system of eating behaviors. [Method and Result] We prepared two binge-like eating models, the mice pretreated with intermittent high-fat-diet and the mice under single-housing stress. The real-time monitoring system revealed binge pattern behaviors in both model mice prior to an increase in body weight or daily intake. Microdialysis revealed impaired dopamine (DA) release response to feeding at the nucleus accumbens (NAcc) shell. Interestingly, the abnormal eating behaviors of both models were recovered by administration of DA to NAcc shell. Moreover, the specific inactivation of DA neurons in VTA projecting to NAcc shell by DREADD recapitulated binge patterns. [Conclusion] Impaired dopamine release response in the NAcc is in the center of "binge-like eating" mechanism. Our real-time monitoring system is a promising tool to detect subtle abnormalities and it can be a biomarker for various neurological and psychiatric disorders and stress conditions.

O-12-10 Evaluation of 20 years of CJD surveillance in Hokkaido, the northern-island of Japan

○Shinsuke Hamada¹, Ichiro Yabe², Ikuko Iwata², Katsuya Satoh³, Tetsuyuki Kitamoto¹, Hidehiro Mizusawa³, Fumio Moriwaka¹, Hidenao Sasaki²
¹Hokuyukai Neurological Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan, ³Department of Locomotive Rehabilitation Sciences, Nagasaki University Graduate School of Medicine, ⁴Division of CJD Science and Technology, Department of Prion Research, Center for Translational and Advanced Animal Research on Human Diseases, Tohoku University School of Medicine, ⁵National Center of Neurology and Psychiatry

[Objective] We report the incidence of human prion diseases in Hokkaido, the northern-island of Japan. This is the first study to report such a comprehensive verification. [Methods] We analysed the epidemiological data and clinical features of cases with prion diseases that had been registered by the Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) Surveillance Committee, Japan. [Results] We conducted a surveillance survey of 332 cases (1999-2018) and confirmed CJD in 241. Of these, 187, 38, 14 and 2 cases were of sporadic CJD, genetic CJD, dura matter graft-associated CJD, and unclassified CJD, respectively. The incidence rate of CJD (new cases/1,000,000/year) in Hokkaido 2.24 (average of 1999-2018) is higher than the national incidence rate of 0.85 (average of 1999-2008). It also showed an increase rates over time (1999-2003 : 1.23, 2004-2008 : 2.30, 2009-2013 : 2.53 and 2014-2018 : 2.90). [Conclusion] The increasing incidence rates of CJD in Hokkaido are disclosed and the establishment of a surveillance cooperation system and increased awareness of the diseases may have contributed the diagnostic range of CJD. In the present study, we confirmed a familial case of 5-octapeptide repeat insertion presenting dementia and parkinsonism, that is similar to frontotemporal dementia with extremely gradual progress. This work contributes to the prevention of onset risk factors and infections for CJD in Hokkaido, as well as diagnosis of dementia.

O-13-2 Observational study on nusinersen±cybernic treatment with HAL[®] for gait function in patients with SMA

○Takashi Nakajima¹, Toshio Saito², Nakabayashi Taiki³, Kazuki Kodera³, Kota Utsumi¹, Takeshi Kanayama¹, Haruka Urabe¹
¹Department of Neurology, National Hospital Organization Niigata National Hospital, Japan, ²Department of Neurology, National Hospital Organization Osaka Toneyama Medical Center, ³Department of Paediatrics, National Hospital Organization Niigata National Hospital

[Objective] We assess whether ambulatory function of patients with spinal muscular atrophy (SMA) is enhanced by combining nusinersen, a splicing modifier of SMN2 gene expression, with cybernic treatment using a cyborg-type robot, Hybrid Assistive Limb[®] (HAL[®]). [Methods] In this ongoing, multicentre observational study (JMA-IIA00400), patients with late-onset SMA (Type II, III, or IV; >40 months after onset) receiving nusinersen are assigned to HAL[®] (Group 1) or standard rehabilitation (Group 2), depending on HAL[®] availability at the clinical sites. The primary endpoint is the change in the 2-minute walk test (2MWT) at 15 months after baseline. Other endpoints include maximum walking speed, 6-minute walk test, Hammett Functional Motor Scale Expanded (HFMESE), Revised Upper Limb Module, Functional Independence Measure, and Patient Reported Outcomes (PedsQL, Decision Regret Scale) at 15 months. [Results] 10 patients (Type II/III, n=4/6, 7-65 years old) have been enrolled; 5 patients in each group. Currently, the observational period has been 10-24 months. The current data showed improvement of 2MWT and Δ HFMESE ≥ 3 in all cases in Group 1 when comparing before and after using HAL[®], while the scores displayed heterogeneous changes in Group 2. [Conclusions] We will analyze 12 patients with late-onset SMA who are receiving nusinersen in the observational study. In the real-world clinical environment, we are trying to confirm whether the treatment effect of nusinersen on physical function can be enhanced by cybernic treatment.

O-12-9 Positive association between cognitive function and cerebrospinal fluid orexin A levels in AD

○Soichiro Shimizu¹, Yuta Inagawa¹, Naoto Takenoshita¹, Daisuke Hirose¹, Kentaro Hirao¹, Hidekazu Kanetaka¹, Takashi Kanbayashi², Hirofumi Sakurai¹, Haruo Hanyu¹
¹Tokyo Medical University, Geriatric Medicine, Japan, ²International Institute for Integrative Sleep Medicine (WPI-IIS), University of Tsukuba

[Objective] Recently, many studies have investigated the association between orexin A and Alzheimer disease (AD). However, it remains to be determined whether the observed changes in orexin A levels are associated with pathological changes underlying AD, or cognitive function. In particular, a direct association between cerebrospinal fluid (CSF) orexin A levels and cognitive function has not been reported to date. The aim of this study was to identify whether there is a direct association between the orexinergic system and cognitive function in AD. [Methods] For this study, we included 22 patients with AD and 25 control subjects who underwent general physical, neurological, and psychiatric examinations, neuroimaging, and CSF collection by lumbar puncture were enrolled. Correlations between CSF orexin A levels and CSF AD biomarker levels (i.e., levels of phosphorylated tau [p-tau], A β_{42} , and A β_{42} /A β_{40}) were assessed to confirm the results of previous studies. Moreover, the correlation between CSF orexin A levels and Mini Mental State Examination (MMSE) and Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J) scores were analyzed. [Results] There was a significant positive correlation between CSF orexin-A levels and cognitive function in AD patients. [Conclusions] This is the first study to our knowledge demonstrating an association between cognitive function and CSF orexin A levels in AD. Our results suggest the possibility that orexinergic system overexpression is not always a negative factor for cognitive function in AD.

O-13-1 withdrawn**O-13-3** Genetic analysis of adult leukoencephalopathies

○Hiroshi Doi¹, Masaki Okubo¹, Misako Kunii¹, Hitaru Kishida², Keita Takahashi¹, Atsuko Katsumoto¹, Mikiko Tada¹, Atsushi Fujita³, Satomi Mitsuhashi³, Satoko Miyatake³, Yasuhiro Ito¹, Naohisa Ueda⁴, Shigeru Koyano^{1,5}, Hideyuki Takeuchi¹, Naomichi Matsumoto³, Fumiaki Tanaka¹
¹Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Yokohama City University Medical Center, ³Department of Human Genetics, Yokohama City University School of Medicine, ⁴Department of Neurology, TOYOTA Memorial Hospital, ⁵Department of Neurology, Yokohama Minami Kyosai Hospital

[Background] Leukoencephalopathies comprise a broad spectrum of disorders, but the genetic background of adult leukoencephalopathies has rarely been assessed. [Methods] We analyzed 110 Japanese patients with genetically unresolved adult leukoencephalopathy using custom-designed gene panel (CDGP), whole-exome sequencing (WES) and repeat-primed PCR (RP-PCR) for detecting GGC expansion in *NOTCH2NLC*, which was recently identified as the cause of neuronal intranuclear inclusion disease (NIID). As for CDGP and WES, the patients with "likely pathogenic" and "pathogenic" variants were picked up according to American College of Medical Genetics (ACMG) guidelines. The patients were widely recruited from the neurology department of our hospital and its affiliated facilities. Only index cases were examined in the pedigree. Patients with apparent acquired diseases/conditions were excluded. [Results] As the results of CDGP and WES, we found 11 patients with "likely pathogenic" / "pathogenic" *NOTCH3* variants as the major cause of adult leukoencephalopathy detectable by short-read sequencing. In addition, "likely pathogenic" / "pathogenic" *CSF1R*, *EIF2B2*, *POLR3A*, *L2HGDH* and *TUBB4* variants were found independently in one patient. Employing RP-PCR, we found 12 patients with GGC expansion in *NOTCH2NLC*, the most frequent cause of adult leukoencephalopathy in our cohort. [Conclusion] NIID and CADASIL are two major causes of Japanese adult non-acquired leukoencephalopathy.

O-13-4 a Novel Mutation in a New Area of TRPV4 Gene in a CMT2C Family

○Hui Wang, Lingchao Meng, Jianwen Deng, He Lv, Wei Zhang, Zhaoxia Wang, Yun Yuan
Peking University First Hospital, China

Objective: To report a family of CMT type 2C caused by mutation of a new area of TRPV4 gene. **Methods:** We performed clinical evaluation, electrophysiology, nerve ultrasound, nerve root MR of the proband. Genetic analysis was performed in the family members. **Results:** The affected members of the family exhibited motor and sensory axonal neuropathy. The proband showed abnormal gait and poor running activity with muscle atrophy in thenar and interosseus muscles and mild pes cavus. Distal muscle weakness and hypaesthesia appeared in upper and lower extremities. Electrophysiology examination showed mild decrease in left and right median nerve conduction with declined F wave. More severe clinical manifestation and electrophysiology results were displayed in his mother. However, no vocal cord paresis or diaphragm involvement or short stature was discovered in any member of the family. A novel p.P838_P844del mutation in the TRPV4 gene was identified in the family. Nerve pathology indicated active axonal peripheral neuropathy. This mutation was in the last exon. There is no functional domain in this area of the protein. **Conclusions:** Mutations in different regions in TRPV4 gene may lead to variable phenotypes. It is likely that beyond the ANK domains, transmembrane domains and areas of interaction with calmodulin and ITPR3, there is certain functional regions in the C-terminal of the protein.

O-13-6 withdrawn**O-13-8** withdrawn**O-13-5** Heteroduplex oligonucleotides technology improves therapeutic index for CNS diseases

○Chunyan Jia, Kotaro Yoshioka, Su Su Lei Mon, Kie Tanaka, Tetsuya Nagata, Takanori Yokota
Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Objective: ASOs (antisense oligonucleotides) with direct injection into CSF space have been developed for treatment of intractable CNS diseases. Recently, one of ASOs, nusinersen, was approved by PMDA for spinal muscular atrophy. However, CNS toxicities of ASOs are one of main obstacles for generally clinical application. We have developed brand-new technology of ASOs, heteroduplex oligonucleotides (HDOs) which are double-stranded nucleic acids. In the present study, we applied this HDO technology to ASO-treatments with intracerebroventricular (ICV) administration to diminish CNS toxicities without reducing activities of ASOs. **Materials and Methods:** We designed various HDOs using ASOs which silence target RNAs highly but have severe and lethal CNS toxicity, with a variety of modifications in the complementary strands. We then injected these HDOs and the parent single-stranded ASOs into wild type mice (n=4) via ICV route to assess silencing efficacy and severity of acute CNS toxicity from phenotypic behaviors of mice using Roche tolerability scoring system (RTSS). **Results:** RTSS scores of Mice treated with HDOs significantly reduced to less than one-third of those with the parent ASOs. Moreover, we revealed optimal structures of HDOs which enabled almost no toxicity and equal or greater efficacy of silencing the target RNAs to compare with the parent ASOs. **Conclusion:** HDO-technology achieved dramatic improvements of CNS toxicities of the single-stranded ASOs without losing those potencies and consequently provides promising future in nucleic acid therapy for CNS disease.

O-13-7 Clinical and molecular genetic studies on a Filipino Family with a Peculiar Muscle Disease

○Kristine Joyce L. Porto^{1,2}, Sheryl Zamora³, Marvin Zamora³, Jun Mitsui¹, Hiroyuki Ishiura¹, Tatsushi Toda¹, Shoji Tsuji^{1,4}
¹Department of Molecular Neurology, The University of Tokyo, Japan, ²St. Luke's Medical Center, Philippines, ³Premiere Medical Center, Philippines, ⁴International University of Health and Welfare

Objective: To present a peculiar case of muscle disease in a Filipino family. **Method:** Case-series. **Results:** The proband is a 48y.o. Filipino male, from a non-consanguineous marriage, presenting at 17y.o with progressive proximal weakness. At 46y.o, he experienced difficulty of breathing, necessitating BiPAP all day, but non-compliance led to multiple ICU admissions. The examination was pertinent for proximal extremity weakness with scapular winging and absent gag reflex; facial and extraocular muscles were spared. His CK level was normal. Further investigation revealed affected family members with an unusual form of weakness that persisted through 4 generations. The pattern of inheritance seemed to be autosomal dominant; but we couldn't exclude X-linked inheritance with confidence. Fourteen were affected; 9 were alive. There is highly variable proximal extremity weakness. The mean onset was 36y.o (18-74y.o). Four of the 9 surviving affected individuals were males (mean 50y.o), and mean onset was 20y.o. The females (mean 69y.o) had a later onset (mean 51 y.o). The proband died at 49y.o, before any muscle biopsy was done, due to severe respiratory failure. We did mutational analysis for the following genes: LMNA, EMD, FHL-1, and GAA and no pathogenic mutation was seen. CNV analysis aCGH revealed no pathology. The WES results of the proband showed no pathogenic mutation in all genes causing myopathy. **Conclusion:** We report an unusual case of myopathy in a Filipino family. Further genetic analysis like linkage analysis and whole genome sequence analysis should be performed.

O-13-9 A family of autosomal recessive amyotrophic lateral sclerosis with CFAP410 variant

○Takashi Kurashige¹, Hiroyuki Morino², Yukiko Matsuda², Tomoya Mukai³, Tomomi Murao¹, Megumi Toko⁴, Kodai Kume², Ryosuke Ohsawa², Tsuyoshi Torii¹, Hiroshi Tokinobu³, Hirofumi Maruyama⁴, Hideshi Kawakami²
¹National Hospital Organization Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center, Japan, ²Department of Epidemiology, Hiroshima University Research Institute of Radiation Biology and Medicine, ³Department of Neurology, Hiroshima Prefectural Hospital, ⁴Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences

【背景】筋萎縮性側索硬化症(ALS)のうち、家族性ALSは約10%に過ぎないが、原因遺伝子の同定により病態機序の解明が進んでいる。これまでにALS1~23・ALSFTD1~6の他にも多くの疾患感受性遺伝子があり、その1つに、小児期に発症する黄斑ブドウ腫を伴う網膜ジストロフィー(RD)および網膜色素変性症を伴う軸性椎骨幹端異形成症(SMDAX)の原因遺伝子であるCFAP410(Cilia- and flagella-associated protein 410)がある。しかし、CFAP410を原因遺伝子とする遺伝性ALSの報告はこれまでにない。【目的・方法】劣性遺伝性ALSの原因遺伝子を同定するために遺伝学的解析を行った。対象となる家系は両親が血縁結婚のALS姉妹例で、発症者2名を含む同胞3名に高密度SNPタイピングを行い、Homozygosity Fingerprintingによって同祖染色体領域を解析した。また発症者2名にエクソームシーケンスを行い、BWAにてマッピングしGATKなどのソフトウェアを用いてvariantをコールした。【結果】Homozygosity Fingerprintingでは1番、12番、15番、21番に同祖染色体領域を認めた。エクソームシーケンスから得られたvariantにフィルタリングを行った結果、発症者2名に共通するホモ接合性のvariantが53個得られ、同祖染色体領域に存在する遺伝子変異としてCFAP410のleucine-rich repeat C-terminal domainに(c.319T>C, p.Y107H)を認めた。臨床的には発症者2名ともAwaji criteriaのprobablyに該当するUMN/LMN徴候を有しており、さらに、運動症状に先行して網膜色素変性症を呈していたことが特徴的であった。非発症同胞には神経学的・眼科的・整形外科的な異常所見は一切認めなかった。【考察】CFAP410のvariantをヘテロ接合性ヘテロ接合および非発症同胞ではALS・網膜色素変性症・骨形成異常の病態はない。また、RD・SMDAXでは複合ヘテロ接合でvariantを有することから、CFAP410はホモ接合性で劣性遺伝性のALS原因遺伝子となっていると考えた。

O-13-10 Search for new candidate genes for ALS by text-mining and exome analysis of autopsies cases

○Yuya Hatano¹, Tomohiko Ishihara¹, Akio Yokoseki², Mari Tada³, Akioyoshi Kakita², Shujiro Okuda⁴, Osamu Onodera¹
¹Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Center for Inter-Organ Communication Research, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, ³Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, ⁴Division of Bioinformatics, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

[Objective] More than 30 causal genes have been identified in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and many of them are RNA binding proteins (RBP). Recently, a new method for searching disease related gene using the text mining method has been reported (Bakkar N, et al. Acta Neuropathol. 2018). To clarify the usefulness of this method, we conducted a new ALS causal gene search using the similar method. [Methods] We used the two text mining method, Word2vec and fastText, which quantified semantic relationships of words. We analyzed 163948 abstracts of RBP-related papers published from 2000 to 2019 by word2vec and fastText. We ranked 1164 RBP according to the similarity of 11 RBP genes known to cause ALS, and the top 10 genes in the word2vec or fastText ranking data were selected as ALS candidate genes. We confirmed whether 137 consecutive sporadic ALS cases in our institute had mutation of these genes by exome analysis. [Results] Sixteen genes were found as ALS candidate genes. In 11 out of 137 ALS cases, we found nonsynonymous rare variants (minor allele frequency < 0.001) in 7 of the 16 ALS candidate genes. Furthermore, we found that cases with these rare variants had shorter survival time than those without rare variants of these and ALS known causative genes (p=0.03) (median survival time: 19 vs 28 months). [Conclusion] New pathogenic gene search using text mining is expected to develop as a new method. Future studies should evaluate whether genetic mutations are truly a causative factor, by analysis in familial ALS cases, pathological and biochemical analysis.

O-14-2 ALS診断におけるRNS漸減応答とNCS APB/ADM比の有用性に関する検討

○杉本 太路¹, 黒川 勝己², 石川 若芸¹, 林 正裕¹, 峰 奈保子¹, 内藤 裕之¹, 野村 栄一¹, 山脇 健盛¹
¹広島市立広島市民病院 脳神経内科, ²川崎医科大学総合医療センター 脳神経内科

[目的]筋萎縮性側索硬化症(ALS)診断で反復刺激試験(RNS)の漸減応答(decrement)、神経伝導検査(NCS)の短母指外転筋(APB)と小指外転筋(ADM)の複合筋活動電位振幅比(APB/ADM比)低下は知られているが、両者を組み合わせた場合の検討報告はあまり行われていない。ALS診断に伴う両検査の有用性を後方視的に検討した。[方法]対象は2017年7月から2019年10月までに当院でALSと診断した連続例でRNS実施例とした。Updated Awaji診断基準に加え進行性筋萎縮症(PMA)を含むこととし、経過からALSに矛盾しない症例を解析対象とした。RNS対象筋はAPB、ADM、前頭筋(Fro)、僧帽筋(Trap)、三角筋(Del)で少なくとも1筋は実施した。Decrement10%以上、APB/ADM比0.6未満をそれぞれ陽性(+)とした。[結果]連続44例のうちRNS未実施1例、他院診断3例を除外した41例を解析対象とした。Updated Awaji基準で definite 4例、probable 17例、probable laboratory-supported 2例、possible 13例、PMA 5例であった。発症時年齢69±12歳、初発症状領域別でupper-limbを含む(include U)19例、それ以外22例(bulbar 6例、lower-limb14例、その他U)、罹病期間はRNS実施時平均398±414日、初診からALS診断までは96±211日であった。初診から診断までの日数に初発症状別で有意差はなかった。いずれかの筋でdecrement+であった症例は24例(59%)で、部位別ではAPB6例(16%)、ADM4例(10%)、Fro0例(0%)、Trap14例(34%)、Del20例(51%)であった。NCSは34例で実施しAPB/ADM比+症例は16例(47%)であった。decrement+あるいはAPB/ADM比+の症例は全体で28例(68%)、初発症状による分類別でinclude U 17例(89%)、それ以外11例(50%)であり有意であった(p<0.01)。[結論]初発症状でupper-limb症状を含むALS患者では診断に伴いdecrement+あるいはAPB/ADM比+の少なくともどちらか一方を認める場合が多く、両検査の所見は参考所見として相互補完しうる。

O-14-4 ALSにおける正中神経刺激体性感覚誘発電位のN20-P25 増高は病態に関連した現象か？

○清水 俊夫、木田 耕太、木村 英紀、森島 亮、川添 僚也、原田 龍平、磯崎 英治
都立神経病院 脳神経内科

[背景]筋萎縮性側索硬化症(ALS)においては、病初期に正中神経刺激体性感覚誘発電位(SEP)の早期頭頂成分であるN20-P25の振幅が増大し、生命予後と関連していることが報告された。一次感覚野の興奮性増大は、ALSの病態と関連しており、初期の神経変性を反映している可能性がある。[目的]N20-P25の増高が、ALSに特徴的な現象かどうかを検討するため、各神経疾患(神経変性疾患、脱髄性疾患、neuropathy, myelopathy, myopathy, てんかん等)におけるN20-P25の増高(giant SEP)の頻度を検討し、その臨床的意義について考察する。[方法]当院で2010年1月~12月にSEP検査をした連続370例、2010年~2015年に検査を行ったALS 140例、および健康者124例を対象とした。正中神経刺激SEPは、首首にて運動閾値上刺激を刺激強度とし、記録電極は第5頸椎棘突起および対側頭皮CP、基準電極はFzに置き、5Hz、250回刺激して加算平均した。疾患ごとにN20-P25振幅、N13-P20の中樞伝導時間を健康対照群と比較した(Student's t-test)。[結果]進行性ミオクロノスとしてんかん1例では巨大なN20-P25を示した。疾患群としてはALSのみが有意なN20-P25の振幅増大を示した(p<0.0001)。逆に呼吸器装着下の進行期ALS、ジストニア疾患、中枢脱髄性疾患、myelopathy, neuropathyでは有意な減少を示した。中樞伝導時間は進行期ALSのみ有意な延長を呈した(p=0.0286)。[結論]病初期ALSにおけるN20-P25の振幅増大は疾患の病態に関連した現象であり、ALS初期病変による感覚野の興奮性増大を示している。また進行期ALSの振幅の低下は、疾患の進行に伴う中樞感覚路の変性を反映している可能性がある。

O-14-1 筋萎縮性側索硬化症の閾値追跡経頭蓋2連発磁気刺激検査による上位運動ニューロン評価

○澁谷 和幹、鈴木 陽一、三澤 園子、水地 智基、常山 篤子、中村 圭吾、狩野 裕樹、桑原 聡
千葉大学大学院 脳神経内科

[目的]筋萎縮性側索硬化症(ALS)における上位運動ニューロン障害の評価は、神経診察以外にはない。閾値追跡経頭蓋2連発磁気刺激検査(TT-TMS)は、運動皮質興奮性を詳細に評価できる検査手法であり、ALSにおける上位運動ニューロン障害の代替の評価手法として注目されている。しかしTT-TMS検査所見と、臨床・生理学的所見との関係を詳細に検討した報告はない。[方法]ALS患者30名にTT-TMSを実施し、健康者(NC)26名の結果と比較した。年齢、性別、罹病期間、初発症状、上位運動ニューロン徴候の程度(UMNスコア)、機能評価スケール(ALSFRS-R)、複合筋活動電位(CMAP)振幅と、TT-TMS所見との関係を検討した。[結果]ALS患者は、平均年齢69歳、平均罹病期間19か月、男性13名、球状症10名であった。TT-TMSによるALS診断において有用とされるaveraged short interval intracortical inhibition (SICI) (1.7ms)は、ALSで有意に低下していた(p<0.01)。ALS患者において、年齢、性別、罹病期間、初発症状、UMNスコア、ALSFRS-R、CMAP振幅とaveraged SICI (1.7ms)との間に、有意な相関関係や差異は認められなかった。上位運動ニューロン徴候を検出できなかった4例においても、averaged SICI (1.7ms)の低下を認めた。[結論]TT-TMSは日本人ALSにおいても、上位運動ニューロン機能障害の検出に有用な可能性がある。SICIと上位運動ニューロン徴候に相関が認められなかった原因として、運動皮質興奮性と錐体路の障害が並行しない可能性や、下位運動ニューロン障害により上位運動ニューロン徴候がマスクされている可能性が考えられた。今後症例数を増やし、さらなる検討が必要と考える。

O-14-3 筋萎縮性側索硬化症患者への栄養療法 -新たな予測式に基づく介入の有効性について-

○木田 耕太^{1,2}, 林 健太郎^{1,2}, 村上 未来^{1,3}, 石井 尚美^{1,3}, 小川 一歩^{1,4}, 青山 有紀^{1,5}, 能勢 彰子^{1,5}, 清水 俊夫^{1,2}
¹都立神経病院 栄養サポートチーム、²都立神経病院 脳神経内科、³都立神経病院 看護科、⁴都立多摩総合医療センター 薬剤科、⁵都立神経病院 栄養科

[背景]筋萎縮性側索硬化症(ALS)において病初期の体重減少は独立した予後予測因子である。従来のRMR-HB(Harris-Benedictの基礎代謝量)x活動係数xストレス係数での必要エネルギー量予測では、実際の必要エネルギー量との乖離があり、体重減少が持続する症例が散見された。そこでALS患者の実際のエネルギー代謝について二重標識水を用いて計測し、それを元に算出した必要エネルギー量の予測式TEE(kcal/d)=(1.67xRMR-HB)+(11.8xALSFRS)-680が示された(Shimizu, et al. ALSFTD, 2018)。[目的]この予測式(Shimizuの式)を用いた予測必要エネルギー量に基づいた介入前後の栄養摂取量変化について検討する。[方法]平成30年度に当院栄養サポートチーム(NST)が介入し、Shimizuの式を用いて必要エネルギー量を算出したALS患者26例のうち気管切開後、終日非侵襲的降圧人工呼吸、緩和ケアへ移行した患者を除いた19例を対象とした。介入時の摂取エネルギー量がShimizuの式を用いた予測必要エネルギー量より低かった群(低エネルギー群)と高かった群(高エネルギー群)の二群について各々介入時体重、介入時摂取エネルギー量、退院時摂取エネルギー量、退院時と介入時摂取エネルギー量の差について比較した。さらに従来の予測式に基づいて介入を行った平成29年度を対照とした。[結果]介入時摂取エネルギー量、退院時摂取エネルギー量は低エネルギー群で有意に低値であったが、低エネルギー群の退院時摂取エネルギー量は、介入と比較して有意に増加していた(p=0.0243)。一方、高エネルギー群では介入による有意な変化はなかった(p=0.3860)。なお、29年度は両群ともに介入前後での摂取エネルギー量に変化が見られなかった。[結論]ALS患者の実際のエネルギー代謝に基づいて求められたShimizuの式は、ALS患者の必要エネルギー量を予測し、栄養摂取が不良な患者の摂取エネルギー量を改善させる上で有効である。

O-14-5 臨床経過よりGlobular glial tauopathyを疑った3症例の検討

○茂木 晴彦¹, 大本 周作¹, 向井 泰司², 暮 昂大¹, 高橋 麻英¹, 秋山 志穂¹, 高津 宏樹¹, 佐藤 健朗¹, 小松 鉄平¹, 柳原 淳¹, 三村 秀毅¹, 村上 秀友¹, 井口 保之¹
¹東京慈恵会医科大学附属病院 神経内科、²東京慈恵会医科大学附属脳病院 神経内科

[目的]Globular glial tauopathy (GGT)は、グリア細胞内封入体(GGI)を特徴とした4-repeat tauopathyであり、GGIの出現部位によりType I(前頭頭葉)、Type II(運動野、錐体路)、Type III(IとIIの混在)に分類される。前頭頭葉型認知症(FTD)と運動ニューロン疾患(MND)を両端とする臨床スペクトラムとの対応が指摘されている。当院GGT疑い例と既報告を比較し、GGTの臨床像を考察する。[方法]2012年1月から2019年11月までの入院症例から臨床でGGTを疑った3例を抽出した。[結果]症例1:78歳女性、3年前から右上下肢遠位優位の痙性麻痺が進行、頭部MRIで左中心前回の萎縮及びT2WIで皮質下の高信号、¹²⁵I-IMP SPECTで同部位の血流低下を認めた。上位運動ニューロン障害のみで、原発性側索硬化症(PLS)との鑑別を要したが、画像所見からGGT Type IIを疑った。症例2:65歳男性、6年の経過で右側優位の痙性不全対麻痺、軽度認知障害が進行、頭部画像で左前頭葉から側頭葉、中心前回優位の萎縮とT2WIで皮質下高信号、同部位の血流低下を認めた。FTLD-MNDを鑑別し挙げたが経過中に下位運動ニューロン障害は認めなかった。臨床的にGGT Type IIIを疑った。症例3:80歳男性、7年前に歩行障害から頸椎性脊髄症を指摘、6年前に手術をしたが症状の改善なく以後悪化した。3年前にパーキンソンズを指摘されたがレドパ反応性はなかった。2年前から両手に杖を持たない歩行困難となった。認知機能低下は無く、上肢は左優位、下肢は対称性の痙縮と鉛管様固縮を認めた。頭部画像では右側優位、両側中心前回に局限した萎縮とT2WIで皮質下高信号があり、右中心前回の血流は低下していた。DAT SPECTで線条体集積低下はなかった。PLSを鑑別に挙げたが、固縮がある点が非典型的で画像所見と併せてGGT Type IIを疑った。[結論]FTDやPLS/ALSを疑う場合でも、非典型例の場合はGGTを鑑別に挙げるのが重要である。

一般演題
口演

O-14-6 筋萎縮性側索硬化症の脳血流パターン

○勝木 歩
福井大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)ではALS/FTDという概念も提唱されているように、認知機能低下をきたす一群が存在する。その一方でALS患者の中には明らかな認知機能低下を示さないのにSPECT画像で前頭葉～側頭葉の血流低下を示す例も存在する。今回我々は2015年以降に当施設で経験した明らかな認知症を有さないALS症例に関して脳血流SPECT画像につき検討した。【方法】2015年1月から2019年3月の期間に当院にて難病指定を受けたALS患者20例(男性7例、女性13例)、平均年齢67.9±6.2歳である。全例に対し脳血流SPECT画像を撮影した。SPECT画像は3DSSPにて解析した。またBrodmann areaでの血流低下を分析した。【結果】SPECT施行20例中18例(90.0%)にて前頭葉の血流低下を認めた。また20例中17例(85.0%)にて側頭葉の血流低下を認めた。後頭葉の血流低下は概して保たれていた。3DSSPでは前頭葉、側頭葉、大脳辺縁系での血流低下が顕著であった。Brodmann area 47, 45, 44, 38, 20での血流低下が最も顕著であった【結論】前頭葉、および側頭葉前方での血流低下はALSで高頻度に認められた。前頭葉血流低下はALSの診断の一助ともなりうるものと考えられた。

O-14-7 筋萎縮性側索硬化症剖検例のリン酸化TDP-43病理の拡がりとの臨床経過との関連性

○石田 千穂¹、駒井 清暢¹、高橋 和也¹、本崎 裕子¹、坂井 健二²、中村-進藤桂子²、林 幸司¹、疋島 貞雄¹、田上 敦朗³、山田 正仁²
¹NHO 医王病院 脳神経内科、
²金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(脳神経内科学)、
³NHO 医王病院 呼吸器内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)剖検例におけるリン酸化TDP-43(p-TDP43)病理の拡がり、臨床経過、予後との関連性を検討する。【方法】2008年1月～2017年12月の連続剖検例のうち、pTDP-43病理を有するALSと診断され、Brettschneiderが提唱したstaging(BS)によりpTDP-43病理(BS1運動系限局～BS4広範囲)の評価がなされた44例について、診療・剖検記録からBSと臨床症状・経過と抽出し後方視的に検討した。【結果】各BS症例数と全経過(平均±標準偏差)は、BS1 11例、68.4±62.4月、BS2 10例、58.4±36.0月、BS3 2例、92.0±104.7月、BS4 21例、70.0±55.3月であった。初発症状は、BS1は9例が上肢、BS2は下肢5例、上肢3例、BS4は上肢9例、球麻痺7例、呼吸3例であった。BS4のみ9例で認知症ありと臨床診断されており、BS2 2例とBS4 8例でTotally locked-in stateに至っていた。発症から呼吸不全(気管切開、非侵襲的呼吸器終日装着、死亡のいずれかのうち最長)までの期間(平均±標準偏差)は、BS1 43.5±17.0月、BS2 32.1±19.4月、BS3 86.5±98.3月、BS4 26.7±15.9月であり、これをBS1とBS2以上の2群にわけ比較すると、BS1が有意に長かった(p<0.05)。【結論】過去の症例の蓄積、検討より、p-TDP43陽性所見を含むALS病理の進展が、経過年数のみによるものではないことは知られているが、今回、BSを用いた半定量的評価方法から、p-TDP43病理の出現部位選択性と臨床症状・予後が関連している可能性が示唆された。

O-14-8 トラクトグラフィを用いたALSにおける頸髄側索錐体路の損傷評価

○福井 裕介^{1,2}、菱川 望¹、表 芳夫¹、武本 麻美¹、太田 康之¹、山下 徹¹、阿部 康二¹
¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学、²独立行政法人国立病院機構四国こどもとととの医療センター 臨床研究部

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、上下運動ニューロンの進行性の変性の特徴とする致命的な運動ニューロン疾患である。変性は、皮質脊髄路、脳幹および脊髄前角細胞に広がり、顕著な臨床症状を伴う。ALSの診断は、上位及び下位運動ニューロン徴候が広範に認められる進行期には比較的容易であるが、臨床症状が特定の領域に局限した早期には困難な場合がある。今回我々は、頸髄側索錐体路(C5)に着目し、拡散テンソルトラクトグラフィ(DTT)において診断および病態進行予測を可能とするALS特異的なパラメータ変化を検討することを目的とした。【方法】ALS患者38名(球状発症型:ALS-bulbar 10名、四肢発症型:ALS-limb 28名)と年齢・性別調整を行ったコントロール8名を対象とした。ALSの重症度はALSFRS-Rで評価した。DTTはDTI track module (MedINRIA)を用い、頸髄(C5)側索両側の錐体路の神経線維束を抽出した。神経線維束の定量評価にはFA(拡散異方性の強さ)、MD(拡散の大きさ)を用いた。【結果】ALS全体(0.50±0.05)とALS-limb(0.49±0.05)においてコントロール(0.56±0.03、**p<0.01)またはSBMA(0.56±0.04、#p<0.05)と比べ有意にFA値の低下が認められた。一方、MD(10.3mm/s)においては群間に有意差は認めなかった。また、ALS患者においてはALSFRS-Rの進行速度(ΔFRS-R)とFA値(R2=0.481、**p<0.01)が強い相関を示した。【考察】DTTによって抽出された神経線維束は疾患により異なる特徴を示した。頸髄(C5)側索の錐体路のDTTにより見積もられたFA値はALS患者の病態進行の予測因子となる可能性を示唆した。

O-14-9 MRI SWI法によるALSの一次運動野画像評価の上位運動ニューロン徴候としての有用性

○安井 昌彰、坂本 健、村上 圭秀、堀 昂平、江守 誠司、小上 修平、萬 翔子、高橋麻衣子、中山 宜昭、阪田麻友美、高 真守、石口 宏、伊東 秀文
和歌山県立医科大学病院 脳神経内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の一次運動野をMRI Susceptibility-weighted imaging(SWI)を用いて評価し、SWIの結果を上位運動ニューロン徴候として組み込むことにより診断にどのような影響を与えるかを明らかにする。【方法】対象はALS患者23人(男16人、女7人、平均年齢65.6歳)で、ALSの診断は改訂El Escorial基準に従い診断し、上位運動ニューロンスコア(UMN score)の経年変化と診断グレードを確認した。MRI画像は3テスラ(SIEMENS社)の機器を用いてSWI画像を撮影し、一次運動野を脳神経領域・頸髄領域・腰仙髄領域に分け、臨床症状を知らない3名の神経内科専門医の合議により、Three-point scoring(TPS)を用いて確認を行った。【結果】ALS患者は23例中22例でMRI SWIで一次運動野に低信号域を認めた。経過中に低信号域がより鮮明化する例はあったが、消退する例はなかった。TPSを脳神経領域・頸髄領域・腰仙髄領域の各上位運動ニューロン徴候として診断の評価に加えると、初診時の診断グレードが23例中9例変化した。【結論】ALS患者では多くの症例がMRI SWIで一次運動野に低信号域を認めた。また、診断当初の上位運動神経症状が乏しい時期においてもSWIで一次運動野に低信号域を認めており、経過中に低信号域が消退する例もなく、診断の一助になる可能性が示唆された。

O-14-10 入院終末期対応を行ったALSの現状と問題点について

○加藤 昌昭¹、鈴木 直輝^{1,2}、井泉瑠美子^{1,2}、曾我 天馬^{1,2}、川内 裕子²、青木 正志²
¹将道会総合南東北病院 脳神経内科、²東北大学病院 脳神経内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)は疾患進行に伴い外来通院が困難となり、在宅療養、訪問診療を中心とした診療となる。しかし、その後も症状進行に伴い呼吸苦、全身の苦痛が出現し緩和医療が必要となり、介護負担、家族、本人の不安も増大し、最終末期に在宅療養困難となって入院対応が必要となる例も少なからず存在する。当院は急性期病棟と、地域包括病棟をもつ一般病棟で、神経難病病棟、長期療養病棟は有していないが、ALS終末期入院対応を行った症例に関して解析し、現状と問題点を示す。【方法】2015年4月から2019年4月までの4年間に当院受診したALS患者について後方視的に転機と診療状況、緩和医療、入院日数他について検討した。【結果】上記期間に当院受診したALS患者は計81例、うち期間内死亡例37例であった。死亡例の内訳として、当院入院での死亡例18例(49%)、当院救急外来にて死亡確認2例(5%)、在宅(訪問診療)での死亡10例(30%)、他の医療機関、不明6例(16%)であった。当院入院患者の平均入院回数2.1回(1~7回)、平均入院期間23.8日(0~99日)であった。当院入院死亡例では、気管切開人工呼吸管理1/18例(5.5%)、オピオイド使用16/18例(89%)、平均使用量(モルヒネ換算)41.5mg/日であった。【考察】当院受診ALS終末期患者の約半数が入院で最期を迎えた。昨今在宅、訪問診療体制で最期を迎える患者が増加しているが、最終末期になった際に在宅介護、療養が困難となり当院に紹介受診、入院となる例が多く、ある一定の入院必要例があることがわかった。終末期入院対応の問題点として、入院の長期化と、長期化に伴う患者本人、家族の精神的疲弊、気分の落ち込みが強くなる点がある。入院時点で入院終末期対応とは決めずに、短期間であっても退院、自宅への外出外泊を企画すること、医師、看護師、リハビリテーションスタッフ、他、多職種が連携した緩和ケアを行うことが重要である。

O-15-1 内頸動脈狭窄症例の粥腫性状と頭蓋内主幹動脈狭窄バイオマーカーの関連について検討

○飯島 直樹、小倉 英、清水 高弘、萩原 悠太、星野 俊、荒賀 崇、長谷川泰弘
聖マリアンナ医科大学病院 脳神経内科

【目的】頭蓋内動脈硬化症(ICAD)と頭蓋外動脈硬化症(ECAD)の両者を合併する症例は、脳血管障害再発率が高く、死亡率も高いとされている。頸動脈粥腫病変の不安定性とICADの程度とは関連する可能性が高いが、十分な検討は行われていない。本研究の目的は、頸動脈狭窄症例を対象として頸動脈粥腫性状をBlack-Blood(B-B)法MRI(Time of Flight法)、超音波造影剤による頸動脈エコー検査により評価し、更に動脈硬化関連バイオマーカーを測定してICADの関連因子を明らかにすることにある。【方法】頸動脈エコー検査で動脈硬化性頸動脈狭窄(>50%、Area法)を認めた50例(男42例、平均年齢73.7±9.5才、脳梗塞既往例19例)を対象とした。全例に超音波造影剤(ペルフルタン)を用いた頸動脈エコー検査、B-B法MRI、脳MRAを行った。MRAで頭蓋内主幹動脈に50%以上の狭窄を有するものをICAD(+)とし、頸動脈粥腫性状と動脈硬化に関連するバイオマーカー(酸化LDL、LOX-1、MPO、PTX3、MMP-9、h-CRP)との関連を多変量ロジスティック解析により検討した。【結果】ICAD(+)は50例中15例(30%)に見られ、いずれも中大脳動脈狭窄であった。高度頸動脈狭窄(peak flow velocity[PSV]>200cm/sec)は16例、潰瘍性プラークは7例、頸動脈粥腫のペルフルタン造影効果は14例に認められた。頸動脈B-B法MRIでは、脂質コアが60%、粥腫内出血は16%の症例に見られた。単変量解析の結果、高血圧、脳梗塞既往、総コレステロール値、PSV200以上、MMP-9値、高感度CRP値、脂質コア(+)においてICADとの関連が示された(p<0.2)、多変量ロジスティック回帰分析の結果、血清MMP-9値が有意な因子として残った(OR 1.23, 95%CI 1.02-1.50、P=0.03)。【結論】本研究では、MRI、頸動脈エコーで得られる粥腫性状を反映する諸因子とICADと関連は示されなかった。ICADの進行においてMMP-9高値に関連する機序を考慮する価値がある。

一般演題
□演

O-15-2 急性期脳梗塞患者における左心耳血流速度と潜因性脳卒中中の関連

○徳永 敬介、矢塚 正弘、森田 隆雄、吉野 文隆、橋本 剛、友寄 龍太、大橋 一慶、友原 沙織、和田 晋一、森 興太、船水 章央、陣内 重郎、桑城 貴弘、岡田 靖
九州医療センター 脳血管・神経内科

【目的】左心耳機能と潜因性脳卒中中の関連を検討した先行研究はほとんどない。左心耳機能を評価するための指標の1つに経食道心エコー図検査における左心耳血流速度がある。本研究の目的は脳梗塞患者における左心耳血流速度と潜因性脳卒中中の関連を明らかにすることである。【方法】2001年1月から2019年9月までの間に当センターに入院した発症7日以内の心房細動を有さない急性期脳梗塞患者を連続的に登録した。入院中に経食道心エコー図検査を施行しなかった患者は除外した。左心耳血流速度は経食道心エコー図検査における左心耳最高流出血流速度と定義した。左心耳血流速度の四分位に従って対象を4群に分類し、臨床的特徴を比較した。左心耳血流速度と潜因性脳卒中中の関連をロジスティック回帰モデルを用いて検討した。【結果】本研究に登録された連続4,492例から入院中に経食道心エコー図検査を施行しなかった3,412例(76%)を除外し、残った1,080例(平均年齢67±12歳、女性379例)を解析した。左心耳血流速度の四分位が上昇するに従い、潜因性脳卒中中の割合は段階的に低下していた(P=0.017)。第1四分位と比較し、第4四分位における潜因性脳卒中中の多変量調整オッズ比は有意に低かった(多変量調整オッズ比0.55、95%信頼区間0.37-0.83、P=0.004)。連続変数としての左心耳血流速度は潜因性脳卒中と負の関連を示した(10 cm/s毎の多変量調整オッズ比0.90、95%信頼区間0.86-0.94、P<0.001)。【結論】心房細動を有さない急性期脳梗塞患者において左心耳血流速度の低下は潜因性脳卒中と独立して関連していた。この研究結果は潜因性脳卒中中心房細動に依らない左心耳機能不全による血栓塞栓症を含むことを示している。

O-15-4 卵円孔開閉の関与があり得る潜因性脳梗塞の解析

○三村 秀毅、田邊 真希、佐藤 健朗、高津 宏樹、小松 鉄平、坂井健一郎、梅原 淳、大本 周作、村上 秀友、井口 保之
東京慈恵会医科大学附属病院 脳神経内科

【目的】近年脳梗塞再発予防効果が示されている経皮的卵円孔開閉閉鎖術の適応となる卵円孔開閉を伴う潜因性脳梗塞の臨床的特徴について後方視的に解析する。【方法】当院に入院し、頭部MRIで症候性病巣が確認できた脳梗塞患者を対象とした。対象患者のうち、単一穿通枝領域脳梗塞(ラクナ梗塞、BADなど)、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、大動脈原性脳塞栓症の確診例、特殊な原因の脳梗塞(動脈解離、悪性腫瘍関連など)を除外し、原因不明な潜因性脳梗塞(CS)を抽出した。CS患者の臨床背景、右左シャント疾患(卵円孔開閉、心房中隔欠損、肺動脈脈)の合併度を解析した。【結果】2012年10月から2019年9月に入院した対象患者1,374例(女性389例、平均年齢68歳)のうち、単一穿通枝領域脳梗塞377例、アテローム血栓性脳梗塞229例、心原性脳塞栓症286例、大動脈原性脳塞栓症44例、特殊な原因の脳梗塞126例、その他(複数の原因、検査不十分)72例を除いた240例(17%、女性83例、平均年齢66歳)がCS患者であった。CS患者240例のうち、100例(42%)が右左シャント疾患を有しており(卵円孔開閉65例、心房中隔欠損1例、肺動脈脈1例、経頭蓋超音波のみ(経食道心臓超音波未施行)33例)、奇異性脳塞栓症確診例は21例であった。経皮的卵円孔開閉閉鎖術の適応となる60歳未満の症例は30例(CS患者240例の13%、全対象1,374例の2%)であった。【結論】CS患者のうち経皮的卵円孔開閉閉鎖術の適応基準を満たす症例は13%である。

O-15-6 植込み型心電図記録計を施行した潜因性脳梗塞例の中間解析結果

○土井尻 遼介¹、木村 尚人³、山崎 直也¹、小田 桃世²、高橋 賢¹、高橋 弘明¹、遠藤 秀晃¹、菊池 貴彦¹
¹岩手県立中央病院 脳神経内科、²岩手県立中央病院 リハビリテーション科、³岩手県立中央病院 脳神経外科、⁴岩手県立中央病院 循環器内科

【背景】日本で潜因性脳梗塞(CS)に対する植込み型心電図記録計(ICM)が適応となり約3年が経過した。当院ではCS例に対するICMを脳神経内科で植込み、モニタリングを行っている。【目的】当院でCSと診断されICMを施行した症例での中間成績、脳神経内科医がモニタリングする上での現状の課題を検討する。【方法】2016年12月~2019年10月までにICMを挿入した88例を対象とした。CSの診断には診断の手引きに沿って経食道心エコーまたは大動脈CT、下肢静脈エコー、長時間心電図モニタリング、ホルター心電図を行い、心原性や他の確定された原因を除外した。ICMでPAFが検出された場合適宜不整脈専門医へ波形確認を依頼した。使用したICMのデバイスはReveal LINQ® 74例(84%)、Confirm Rx®14例(16%)であった。【結果】全症例の背景因子は年齢69(58-76)歳、男性52名(59%)であった。追跡期間281(91-511)日のうちPAFは21例(27%)で、植込みからPAF検出まで44(12-240)日であった。PAFが検出された症例は全例抗凝固療法へ変更し、そのうち6例(28%)にカテーテルアブレーションを施行した。脳梗塞急性期入院中に植込みした症例は77例(87%)であり、発症からICM植込みまで13(9-20)日であった。PAFが検出されICMを抜去した症例は4例(4%)であった。ICMによる自動解析されたPAFが擬陽性であったのは7例(7%)であり、原因となった不整脈は二段脈、発作性上室性期外収縮、T波の増高が主な原因であった。【結論】ICMを用いたPAF検出率は1年以内に27%に認められ、適切な脳梗塞再発予防薬の変更に至りやすかった。ICMはPAFを自動検出する機能があるが擬陽性の可能性もあり、目視での波形確認が重要である。

O-15-3 ESUS症例における心磁図を用いた左房機能評価方法の開発

○池之内 初¹、鷺田 和夫¹、福岡 一樹¹、吉本 武史¹、服部 頼都¹、豊田 一則²、古賀 政利²、猪原 匡史¹
¹国立循環器病研究センター 脳神経内科、²国立循環器病研究センター 脳血管内科

目的:心磁図は心臓内の磁場強度を測定することにより、非侵襲的かつ簡便に心伝導障害を評価することができる。塞栓源不明脳塞栓症(Embolic Stroke of Undetermined Source: ESUS)症例において、発作性心房細動と関連する既知の左房負荷を反映する因子と、心磁図のP波の磁場強度との関連性を検討した。方法:2018年10月~2019年10月の期間にESUSの診断で当科へ入院し、発症3ヶ月以内に心磁図を施行した症例を対象とした。心磁図におけるP波の左房・右房成分の磁場強度をそれぞれ計測し、左房負荷と関連のあるBNP(Brain natriuretic peptide)、12誘導心電図におけるPTFV₁(P terminal force in V₁)、24時間ホルター心電図におけるPAC(Premature atrial contraction)、経胸壁心エコーにおけるLVEF(left ventricular ejection fraction)、LAD(left atrium diameter)との関連性を一般化線形モデルを用いて評価した。結果:ESUSに対して心磁図を施行した20例(男性11例、平均71±9歳)を対象とした。各因子の平均値は、BNP76±84pg/ml、PTFV₁2.1±1.2μV・s、PAC12±2.9%、LVEF62±5%、LAD37±5mmであった。P波の右房成分、左房成分の磁場強度はそれぞれ2.5±1.3pT、1.4±0.9pTであった。P波の左房成分は、BNP(β=0.64、p<0.01)、LVEF(β=-0.47、p=0.03)と有意な相関を認め、ホルター心電図におけるPACの割合(β=0.43、p=0.05)、12誘導心電図におけるPTFV₁(β=0.41、p=0.07)と相関の傾向を示したが、LADとは相関を認めなかった(β=0.33、p=0.14)。また、P波の右房成分の磁場強度とこれら所見の間にも有意な相関を認めなかった。結論:ESUS症例において、心磁図検査におけるP波の左房成分の磁場強度は、BNPと正の相関を、LVEFと負の相関を示し、PAC、PTFV₁とは正の相関の傾向を示した。心磁図によるP波の左房成分の磁場強度の計測により、ESUS症例において発作性心房細動と関連する左房負荷を定量的に評価できる可能性がある。

O-15-5 withdrawn

O-15-7 脳梗塞におけるAIでの画像解析も考慮した適切な治療選択を可能とするロジックの開発

○柴田宗一郎¹、櫻井 謙三²、飯島 直樹¹、小林 泰之³、長谷川泰弘¹
¹マリアンナ医科大学病院 脳神経内科、²川崎市立多摩病院 神経内科、³聖マリアンナ医科大学 大学院医学研究科/医療情報処理技術応用研究分野

【目的】脳卒中医療の均蓄化を図る上で、脳卒中非専門医が初期対応せざるを得ない地域でも安全かつ有効な脳卒中初療を可能とする方策を確立する必要がある。一般にMRI等の検査により脳梗塞である事は非専門医でも容易に診断可能であるが、病型診断を行うことは容易ではない。一方、近年人工知能(AI)の開発もすすみ、一定の画像自動読影が可能となり、病型診断を行う一助となっている。本研究では初療時の様々な情報から、病型診断を行う判定ロジックを開発することにある。【方法】2018年8月から2019年9月までに当院脳神経内科に急性期脳梗塞で入院した200例を対象に、病歴、既往歴、内服薬、来院時の身体所見、検査所見および退院時の最終臨床亜病型を調査した。CT画像はCT自動読影機器を利用し、CT-ASPECTを自動計測した。初療時の情報から最終病型に対する治療を導き出せるようフローチャートを作成し、その判定ロジックの検証を試みた。【結果】AIによる画像読影にて脳梗塞と診断した後、tPA静注症例や動脈解離、その他特殊な脳梗塞6例を除外、その後心房細動やDダイマー、年齢、NIHSS scoreをもとに抗凝固療法適応症例を選択し、次に、BNPやDダイマーおよび高血圧の既往などから抗血小板療法が望ましい症例を選択、どれも当てはまらない症例は来院までの時間を加味することでそれぞれの治療指針をある程度示すことができた。その精度はそれぞれ81.7%、82.1%、90.0%であった。また、増悪リスクのある抗凝固療法適応症例には、初期増悪およびAIによるCT解析などによって抗血小板薬併用症例を選択した。【結論】身体所見や血液検査所見のみでは病型診断は不十分であったが、CT画像のAI読影を利用することで、初療時の情報から病型診断の精度が格段に改善された。治療方針決定の安全性、適切性を担保する判定ロジック開発において、AI診断の追加は有用と思われる、更なる検討の価値がある。

O-15-8 高血圧性脳出血における遠隔微小DWI高信号病変に関連する因子

- 奥根 祥^{1,3}、早川 幹一¹、日野 天佑¹、秋本 大輔^{1,2}、南本 新也^{1,2}、佐藤 允之^{1,2}、伊藤 嘉朗^{1,2}、丸島 愛樹^{1,2}、玉岡 晃^{1,3}、松丸 祐司^{1,2}
¹筑波大学病院 脳卒中科、²筑波大学医学医療系 脳神経外科、³筑波大学医学医療系 脳神経内科

【目的】遠隔微小DWI高信号病変(R-DWILs:Remote diffusion-weighted imaging lesions)は、脳出血患者において、血腫から離れた位置にみられる微小なDWI高信号病変で、その機序や病態は明らかになっていない。一般的に無症状とされるが、予後に影響するとの報告もある。我々は、R-DWILsに関連する因子を明らかにするため、高血圧性脳出血患者における頻度、背景因子、検査結果、治療内容に関し検討した。【方法】2017年4月から2019年3月までに当院の脳卒中科に入院した高血圧性脳出血患者を後方視的に検討した。入院時に頭部CT検査が施行され、20日以内に脳MRIが行われた60名の患者に対し、年齢、性別、高血圧、糖尿病、心房細動、透析、抗血小板薬あるいは抗凝固薬の使用、来院時の収縮期血圧(SBP)、入院時血糖値、入院時クレアチニン値、eGFRと一週間にわたって行われた採血検査で確認されたクレアチニン値、eGFRとの変動値、入院時の好中球・リンパ球比、HbA1c、出血部位と血腫量、ラクナ梗塞の存在、白質病変、微小出血、手術治療の有無、Nicardipine使用期間と最大点滴速度(γ)、他の薬剤の併用、収縮期血圧が140mmHgを超えるまでの時間、24時間間の収縮期血圧の最低値を単変量および多変量解析を使用して検討した。R-DWILsは、血腫から少なくとも20mm離れたDWI高信号病変として定義した。【結果】登録された60名の患者のうち、18人(30%)にR-DWILsが観察された。単変量解析では遠隔微小DWI高信号病変に関連する因子はeGFR変動値(p=0.031)、好中球・リンパ球比(p=0.013)、白質病変(p=0.005)、微小出血(p=0.039)であった。多変量解析では、白質病変(p=0.054)が高関連する傾向が見られた。R-DWILsと転帰には関係性はみられなかった。【結論】高血圧性脳出血の約3分の1がR-DWILsを呈した。白質病変はR-DWILsの発生に関与する可能性があり、今後の症例集積が重要である。

O-15-10 一過性全健忘連続79例における頭部拡散MRI所見の特徴

- 加藤 邦尚、廣田 政古、新美 芳樹、林 和孝、坂野 文彦、東 篤宏、菊池 洗一、長尾龍之介、前田 利樹、村手健一郎、石川 等真、水谷 泰彰、島 さゆり、植田 晃広、伊藤 信二、武藤多津郎、渡辺 宏久
藤田保健衛生大学病院 脳神経内科

【目的】一過性全健忘(TGA: Transient Global Amnesia)は突然に発症する前向性健忘と逆行性健忘を呈する症候群で、中年以降で発症率が高い。最近、急性期の脳MRI拡散強調画像(DWI)高信号がみられることが報告され、その画像的特徴から、静脈虚血により虚血性海馬CA1領域の一過性の障害をおこす可能性が推定されている。しかし、その病態は未だ解明されていない。今回我々は当病院における連続症例の横断的評価を行い、TGAのMRI急性期DWI所見について多数例での検討を行った。【方法】2008年1月から2019年7月に当病院を受診し、Hodgesの診断基準をみたし、MRIを行ったTGA連続71例を対象に、DWI所見について後方視的に検討した。【結果】71例中、24時間以内の撮像が59例、24~48時間の撮像が7例、3~7日目の撮像が5例であった。24時間以内に撮像した59例中11例(18.6%)でDWI高信号を認めた。海馬病変は左右差はなく、1例では両側の高信号を認めた。被殻、側頭葉外側皮質、頭頂葉皮質、視床に高信号を認める症例もあった。24~48時間の間に撮像された7例中5例で海馬領域に高信号を認めた(1例で両側性)。3~7日の間に撮像された5例中1例で両側海馬、1例で白質に高信号を認めた。24時間以内に異常ななかった48例中5例で2日目の撮像で海馬領域に高信号を認めた。【結論】TGAでは、既報告と同様に海馬領域でDWI高信号を示す例が多いものの、特に、その他の領域でも高信号を呈することがあり、静脈虚血以外の機序が考えられた。

O-16-2 多発性硬化症における脳萎縮パターンの解析

- 藤盛 寿一¹、藤原 一男^{2,3}、中島 一郎¹
¹東北医科大学老年神経内科学、²福島県立医科大学医学部 多発性硬化症治療学講座、一般財団法人脳神経疾患研究所 多発性硬化症・視神経脊髄炎センター、³東北大学医学部 多発性硬化症治療学講座

【目的】多発性硬化症(Multiple sclerosis: MS)では全脳のみならず様々な脳領域の萎縮が認められ、それらが身体機能障害や高次脳機能障害に関連することが報告されている。しかし、全脳および局所脳がどのようなパターンで萎縮しているのかについて検討した報告はない。今回我々はMSの脳萎縮パターンを明らかにすることを目的としてMRI画像データを用いたクラスター解析を行った。【方法】75例のMS症例および21例の健常者を対象として高分解度のT1強調MRI画像を撮像しFreeSurferによる脳容積解析を行うことで、一例につき全56領域の脳容積を測定した。得られた脳容積データを用いてクラスター解析および主成分解析を行い、MS症例を類似した脳容積パターンを示すクラスターに分類した。臨床的特徴および脳容積をクラスター間で比較し検討を行った。【結果】MS症例は3つのクラスター(クラスター1, 2, 3)に分類された。クラスター間で身体機能障害度に違いを認め、クラスター3, 2, 1の順に強い障害を認めた。認知機能障害の目立つ症例もクラスター3に分類された。全脳および視床、脳梁などを含めたテント上の局所脳容積はクラスター3で最も強い減少を示し、次いでクラスター2で減少したが、クラスター1と健常者の間には有意差を認めなかった。一方で腹側間脳およびT1白質低信号の脳容積のみが健常者、クラスター1, 2, 3の4群間で有意に異なっていた。しかし小脳皮質と脳幹の脳容積はクラスター3と1の間で異なるものの、クラスター1と2およびクラスター2と3の間では有意差を認めず、クラスター間で容積の差が目立たなかった。【結論】MSの脳萎縮は3つのパターンに分類され、臨床的重症度を反映することが明らかとなった。また腹側間脳の萎縮が軽症MSでも認められ、MSの脳萎縮進展を考えると上で重要な所見であると考察された。

O-15-9 急性期脳梗塞における画像診断の現状: 2次全国アンケート調査

- 古賀 政利、井上 学^{1,2}、岡田 敬史¹、田中 寛大²、塩澤 真之¹、園田 和隆³、池之内 初¹、福田 哲也¹、佐藤 徹³、猪原 匡史⁶、工藤 興亮⁷、板橋 亮⁸、山上 宏⁹、豊田 一則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 脳卒中集中治療科、³福岡県済生会福岡総合病院 脳神経内科、⁴国立循環器病研究センター 放射線科、⁵国立循環器病研究センター 脳神経外科、⁶国立循環器病研究センター 脳神経内科、⁷北海道大学大学院 医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室、⁸岩手医科大学 内科学 講座 神経内科・老年化分野、⁹国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科

【目的】2018年に全国アンケート調査(1次調査、2018年8月送付)を行い、CTとMRI両方で急性期脳梗塞の診断を行っている施設が多く、発症6時間以降の脳梗塞に対する脳灌流画像評価が12%と普及していないことが明らかになった。2次調査で画像診断の詳細とrt-PA静注療法のタイミングを含む流れを明らかにする。【方法】1次調査で2次調査に協力できると回答した360施設(日本神経学会認定施設、日本脳卒中学会認定研修教育病院、日本脳神経外科学会専門医所属病院)を対象とした。急性期脳梗塞に対して行っている治療内容で、再灌流療法なし(治療なし)施設、rt-PAのみ施行(rt-PA)施設、またはrt-PAと血管内治療両方施行(EVT)施設に分類した。発症6時間以内で発症6~24時間にかけて、脳梗塞疑い患者に対して行っている画像診断とrt-PAの施行順番などをWEBアンケートで質問した(2018年11月送付)。【結果】239施設(66%)から有効回答があった。治療なし施設(n=26): 発症6時間以内では、単純CTのみ評価施設4%、DWI/MRA 35%、DWI/MRA/MRP 12%、CTとMRI両方50%であった。発症6~24時間で脳灌流画像(MRPまたはCTP)評価は27%であった。rt-PA施設(n=48): 発症6時間以内ではrt-PA施行前に単純CTのみ4%、DWI/MRA 38%、CTとMRI両方58%であった。発症6~24時間で脳灌流画像評価は15%であった。EVT施設(n=165): 発症6時間以内でrt-PA施行前に単純CTのみ評価18%、DWI/MRA 15%、単純CT/CTA 13%、CTとMRI 両方45%であった。発症6~24時間で脳灌流画像評価は31%であった。【結論】最低限の画像診断で再灌流療法までの時間短縮に務めている発症6時間以内にCTとMRI両方で評価している施設が多いことが明らかになった。1次調査より発症6時間以降の脳灌流画像評価施設が増えている。

O-16-1 酢酸PETを用いた視神経脊髄炎におけるアストロサイトイメージング

- 甲田 亨¹、奥野 龍禎¹、加藤 弘樹²、木下 允¹、清水 幹人¹、望月 祥平¹、石倉 照之¹、村田 高¹、畑澤 順²、中辻 裕司³、別府 秀樹¹
¹大阪大学 神経内科、²大阪大学 核医学講座、³富山大学 神経内科

【目的】視神経脊髄炎(NMOsd)は抗アクアポリン(AQP)4抗体の発見により多発性硬化症(MS)と区別されるようになった。オリゴドンドロサイトの障害が主であるMSに対し、NMOsdでは抗AQP4抗体によるアストロサイト障害が主と考えられている。我々はこれまで酢酸が中枢神経でアストロサイト特異的に代謝されることに注目しMS患者に対して酢酸PETを用いて、MS脳での酢酸代謝の著明な亢進を見出した。今回、我々はNMOsdに対して酢酸PETを用いて生体脳におけるアストロサイトの代謝活性の評価を行い、同時に高次脳機能との相関も検証した。【方法】抗AQP4抗体陽性NMOsd患者に対して11C-酢酸PET撮像をおこない、高次脳機能評価としてRao's Brief Repeatable battery of neuropsychological test(BRBN)を行った。また、頭蓋内病変の有無の評価のためPET撮像にあわせて頭部MRIの撮像も行った。【結果】頭蓋内病変を有するNMO患者脳では健常者と比べアストロサイト代謝活性の低下を認め、一部の高次脳機能との相関も認めた。【結論】酢酸PETはNMOsdに対して直接病勢を評価するためのツールとなる可能性がある。

O-16-3 Processing Speed Testによる日本人健常者の認知機能標準値の検討

- 新野 正明¹、宮崎 雄生¹、塚塚 康弘²、神田三智弘²
¹北海道医療センター 臨床研究部、²バイオジェン・ジャパン株式会社

【目的】Processing Speed Test(以下、PST)は、多発性硬化症(以下、MS)患者の認知機能を評価するためにデザインされたiPad®専用の評価ツールである。本研究では日本人MS患者評価の基礎データにするため、日本人健常者におけるPSTデータを集積し、日本人健常者標準値の作成を目的とした。【方法】本PST研究は日本人健常者を対象とした単群横断研究で、2019年8月に参加の同意を得られた20歳以上65歳以下の健常者で実施した。主要評価項目は全体のPSTスコアの分布、副次評価項目は年齢、学歴、性別ごとのPSTスコア分布とした。【結果】登録された254名のうち、ミニメンタルステート(MMSE)検査のスコアが27点以上の242名で解析を行った。平均年齢44.2歳、男性51.2%で、修業年数13年以上(大学、専門学校、またはそれ以上)は60.7%であった。全体の平均PSTスコア(±SD)は61.8±10.0、中央値は62.0(最小37、最大88)であった。年齢毎の平均PSTスコア(±SD)は、それぞれ20~29歳 69.6±8.8(n=52)、30~39歳 64.9±10.9(n=45)、40~49歳 63.5±6.1(n=46)、50~59歳 57.1±8.7(n=44)、60~65歳 54.3±6.7(n=55)であった。修業年数が13年以上の平均PSTスコアは63.9±9.8で、12年以下では58.7±9.7であった。男性と女性での平均PSTスコアはそれぞれ、男性 61.6±10.9、女性 62.0±9.1であった。【結論】日本人MS患者評価の基礎データにするため、日本人健常者242名の平均PSTスコア(±SD)、および年齢、学歴、性別ごとのPSTスコア(±SD)を算出した。当日は、年齢、学歴、性別によるPSTスコア分布の統計学的考察を発表する予定である。

一般演題
口演

O-16-4 髄液IL-6にBAFF、GFAPを加えた測定による視神経脊髄炎の診断と疾患活動性の評価

○桐山 敬生¹、井口 直彦¹、尾崎 麻希¹、塩田 智¹、七浦 仁紀¹、
絹川 薫¹、岩佐 恭毅¹、小林 恭代¹、泉 哲石¹、斎藤 恭之介¹、
形岡 博史¹、高橋 利幸^{2,3}、金子 仁彦^{2,4}、中島 一郎⁵、杉江 和馬¹
¹奈良県立医科大学 脳神経内科学、²東北大学 脳神経内科学、
³国立病院機構米沢病院 脳神経内科、⁴国立病院機構宮城病院 脳神経内科、
⁵東北医科薬科大学医学部 老年脳神経学

【目的】アクアポリン4抗体(AQP4-Ab)陽性の視神経脊髄炎(NMOSD)の患者を、他の中枢性免疫疾患と素早く鑑別でき、疾患活動性を評価できるバイオマーカーがMRI所見や抗体以外にあれば臨床上有用である。髄液中のIL-6、BAFF (B-cell activating factor)、GFAP (glial fibrillary acidic protein)を同時に測定することが、NMOSDと他疾患との鑑別や疾患活動性評価に役立つか検討した。【方法】対象は疾患活動期のAQP4-Ab陽性NMOSD14例とした。視神経炎(ON)のみ2例、初回発症時6例。急性期ステロイド加療前の髄液8例、ステロイドパルス開始後もしくは内服中髄液6例。対照として非炎症性疾患12例、McDonald criteriaを満たす典型的Multiple sclerosis (MS) 18例、MOG抗体陽性関連疾患 (MOG-Ab associated disease:MOGAD) 8例、その他atypical MS含む中枢性免疫疾患 (atypical MS群:tumefactive lesionあり4例、AQP4-Ab陰性長病変の脊髄炎1例、長病変のない再発性脊髄炎2例、再発性ADEM2例、抗ds-DNA抗体陽性MS-like例、脳幹CIS1例、辺縁系脳炎1例)の髄液のIL-6、BAFF、GFAPをELISA法で測定し解析した。【結果】NMOSD群、MOGAD群ではMS群、非炎症性疾患群に比べ髄液IL-6、BAFFが優位に上昇していた。GFAPはNMOSD 9/14例とAQP4-Ab陰性長病変の脊髄炎、辺縁系脳炎患者で上昇していたが、GFAPの上昇していないNMOSD患者でもBAFFの上昇がみられた。ONのみの例やステロイド開始後2-6、BAFFが低い傾向を示し、新規の脊髄病変が大きい重症例でBAFFが高値を示していた。atypical MS群ではTDLのある1例でもIL-6、BAFFの上昇がみられた。【結論】アストロサイト障害のマーカーとなるGFAPはAQP4-Ab陽性NMOSDの疾患活動期の髄液で上昇するが、再発時に低い例もあり、自己反応性B cellの活性化に関係するIL-6、BAFFを同時に測定することで免疫の病態診断の補助や疾患活動性の指標になると考えられた。

O-16-6 抗MOG抗体関連疾患、視神経脊髄炎、多発性硬化症における血清、脳脊髄液HMGB1の検討

○田中 覚、山元 正臣、橋本 ばく、山鹿 哲郎、杉本 恒平、
古谷真由美、宮内 敦生、石塚 慶太、鈴木 理人、田島 孝士、
成川 真也、原 渉、伊崎 祥子、吉田 典史、王子 聡、
傳法 倫久、深浦 彦彰、野村 恭一
埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

【背景・目的】high-mobility group box 1 (HMGB1)は活性化されたモノサイト/マクロファージ系細胞、神経細胞、血管内皮細胞などからの分泌、壊死細胞からの受動的な遊離によって、様々な生体現象に関与することが知られている。近年、HMGB1は多発性硬化症や視神経脊髄炎で上昇することが報告されているが、抗MOG抗体関連神経疾患での報告はない。今回我々は抗MOG抗体関連神経疾患、視神経脊髄炎、多発性硬化症の血清、髄液のHMGB1を測定することにし、その関与を検討した。【方法】対象は、抗MOG抗体関連神経疾患 (MOG群) 12例、抗AQP4抗体視神経脊髄炎関連疾患18例 (AQP4群)、多発性硬化症 12例 (MS群)とした。採取した血清、脳脊髄液のHMGB1をELISA kit IIで測定した (Shino-Test Corporation, Tokyo, Japan)。疾患対照として非炎症性神経疾患 (control群) 15例を設定して統計学的検討を行った。【結果】血清のHMGB1はMOG群が11.4±14.9 (mean ±SD)、AQP4群が10.2±10.0、MS群が13.6±17.3、control群が0.4±0.3であった。各群間に明らかな有意差は認めなかった。脳脊髄液中のHMGB1はMOG群が1.8±2.5、AQP4群が2.6±3.1、MS群が0.9±0.9、control群が0.5±0.3であり、AQP4群はcontrol群と比較して有意に高値であった (p<0.05)。また、脳脊髄液の髄液細胞数 (r=0.889; p<0.001)、Qalb (r=0.483, p=0.001)に相関を認めた。【結論】血清のHMGB1はいずれも明らかな上昇は認めなかった。脳脊髄液のHMGB1はAQP4群では有意に上昇していたが、他の疾患では認めなかった。

O-16-8 B細胞の表現型解析は抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患と他疾患の鑑別に有用である

○赤谷 律、千原 典夫、古東 秀介、松本 理器
神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学

【目的】視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD)の病態においては抗アクアポリン4 (AQP4)抗体の関与が知られるが、抗AQP4抗体産生細胞であるplasmablasts (PB)を含むB細胞の類縁疾患における動態は十分解明されていない。今回我々は抗AQP4抗体陽性NMOSDと、抗AQP4抗体陰性の他の神経免疫疾患におけるB細胞の表現型を明らかにすることを目的とした。【方法】2018年6月から2019年11月までの期間に当院を受診した25名の免疫性神経疾患患者 (抗AQP4抗体陽性NMOSD患者13名、多発性硬化症 (MS)患者8名、抗MOG抗体関連疾患患者4名)から末梢血単核細胞 (PBMCs)および脳脊髄液 (CSF)を採取し、健康人8名のPBMCsを対照群として採取した。蛍光抗体を用いてリンパ球に多重染色を行い、リンパ球全体に対するCD19⁺B細胞の割合、B細胞中のCD27のナイーブ細胞およびCD27⁺メモリー細胞の割合、CD19⁺CD27^{hi}CD180⁺CD38⁺のPBの割合をフローサイトメトリーで解析した。【結果】抗AQP4抗体陽性NMOSD患者では、健康人およびMS患者と比較して、リンパ球全体に対するCD19⁺B細胞の割合およびメモリー/ナイーブ分画には有意な差を認めなかったが、PBMCsにおけるB細胞中のPBの割合が有意に増加していた (p<0.05)。また、CSFにおいてもNMOSD患者ではMS患者と比較して有意にB細胞中のPBの割合が上昇していた (p<0.05)。一方、抗MOG抗体関連疾患ではこの傾向はみられなかった。【結論】抗AQP4抗体陽性NMOSDと抗MOG抗体関連疾患では疾患活動期の末梢血と脳脊髄液のB細胞の表現型が異なり、PBの割合は臨床的に類似する両者の鑑別に有用と考えられた。

O-16-5 Processing Speed Testによる多発性硬化症患者の 高次脳機能障害の検討

○宮崎 雄生¹、新野 正明²、高橋 恵理²、網野 格¹、中野 史人¹、
秋本 幸子¹、南 高哉¹、菊地 誠志¹
¹北海道医療センター 脳神経内科、²北海道医療センター 臨床研究部

【目的】Multiple sclerosis (MS)患者は少なからず高次脳機能障害をきたし、生活の質の低下に関与する。また、高次脳機能障害はその後の身体機能障害増悪と相関するため、治療選択にあたって重要な要素の一つである。MS患者の高次脳機能を評価する方法として様々な検査が提唱されているが、時間的、人員的制約のある一般臨床においてこれらを実施することは容易ではない。Processing Speed Test (PST)はMS患者の高次脳機能を評価するためにデザインされたタブレット端末のアプリケーションであり、本方法を用いることで従来の検査法と比べて簡便にMS患者の高次脳機能を評価可能である。本研究ではMS患者においてPSTの結果が身体機能障害、脳容積と相関するか検討した。【方法】30名のMS患者 (平均年齢40.4歳)において、PSTを施行した。身体機能障害の評価はexpanded disability status scale (EDSS)を、脳容積の推定にはmagnetic resonance imagingの3DT1強調画像データを元にSIENAXソフトを用い、これらとPSTの点数との相関をスピアマンの順位相関係数を用いて解析した。【結果】MS患者におけるPSTの点数の平均±標準偏差は51.3±18.0、中央値50.0 (最小11,最高78)であった。PSTの点数とEDSSの間に有意な負の相関を認めた (p=0.0003)。一方、PSTの点数と総脳容積 (p=0.0001)、総灰白質容積 (p=0.0002)、皮質灰白質容積 (p<0.0001)の間に有意な正の相関を認めた。【結論】MS患者においてPSTの点数は身体機能障害、脳容積と相関する。

O-16-7 多発性硬化症および視神経脊髄炎における情報処理速度の検討-CogEval®を用いた評価

○出口 一志¹、高田 忠幸¹、土居 智和¹、紀乃 正志¹、喜多 誠¹、
高場 啓太¹、城 妃咲¹、峠 哲男²、正木 勉³
¹香川大学病院 脳神経内科、²香川大学 健康科学、³香川大学病院 消化器内科

【目的】多発性硬化症 (MS)における認知機能障害の特徴として、注意・集中・情報処理の障害が知られている。これらの評価には符号数字モタリティー検査 (SDMT)が有用だが、近年、より簡便に施行可能なCogEval®が開発された。本研究では、CogEval®を用いて、1)MSの情報処理速度と臨床情報との関連、2)類縁疾患である視神経脊髄炎 (NMOSD)との違いについて検討を行った。【方法】対象は、寛解期にあり、視力および上肢機能が保たれているMS19例、NMOSD7例。カルテから発症年齢、罹病期間、発症から2年以内の再発回数、EDSS、MRI上の大脳・脳幹・小脳および脊髄病変数に関する情報を抽出した。外来受診時にCogEval®を施行し、調整後Zスコアを記録した。同日に日常生活 (performance status: PS)、疲労 (Chalder fatigue scale: ChFS)、意欲 (やる気スコア)、うつ (self-reported quick inventory of depressive symptomatology: QIDS-SR)の評価を行った。【結果】MSとNMOSDのプロフィールは、大脳・脳幹・小脳の病変数 (MSで有意に多い)以外は同等であった。Zスコア-1.65以下を異常とした場合、MSでは3例 (16%)で情報処理速度が低下していた。MSではZスコアと意欲の間に有意な負の相関 (p<0.01)がみられたが、他の要因との間に有意な関連はなかった。NMOSDではZスコアの異常やZスコアと各種の要因との間に有意な関連はなかった。【結論】少数例の検討ではあるが、情報処理速度の低下はMSのみで認められ、既報 (SDMTで評価)と同様に意欲低下との関連が示された。大脳・脳幹・小脳病変の数が多くても関わらず、Zスコアが正常な例がMS/NMOSDの両群にみられたことから、CogEval®の結果はMRIで可視化できないニューロンネットワークの変化を反映している可能性がある。今後の検証が必要だが、CogEval®は簡便かつ非侵襲的な疾患修飾療法のモニタリング法として利用できるかもしれない。

O-16-9 第5回全国疫学調査が示す多発性硬化症・視神経脊髄炎総患者数の顕著な増加傾向の持続

○磯部 紀子^{1,2}、新野 正明³、松下 拓也¹、中村 優理^{1,5}、
中島 一郎⁶、渡邊 充⁷、酒井 康成⁸、迫田 礼子⁹、中原 仁⁸、
河内 泉⁹、越智 博文¹⁰、中辻 裕司¹¹、福元 尚子¹²、林 史恵¹³、
中村 好一¹²、中村 幸志¹³、坂田 清美¹⁴、嶋田莉奈子¹、松井 真¹⁵
¹九州大学大学院医学研究科神経内科学、²九州大学大学院医学研究科脳神経治療学、³北海道医療センター 臨床研究部、⁴福岡中央病院脳神経内科、⁵国際医療福祉大学、⁶東北医科薬科大学医学部老年神経内科学、⁷九州大学大学院医学研究科成長発達医学、⁸慶應義塾大学神経内科、⁹新潟大学医学研究科総合臨床神経内科、¹⁰新潟大学大学院医学総合研究科総合医学教育センター、¹¹愛媛大学大学院医学系研究科脳神経内科・老年医学、¹²富山大学脳神経内科、¹³自治医科大学公衆衛生学、¹⁴琉球大学大学院医学研究科衛生学公衆衛生学、¹⁵岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学、¹⁶金沢医科大学医学部神経内科学

目的:多発性硬化症 (MS)と視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD)の第5回全国調査を実施し、我が国における両疾患の疫学を明らかにする。方法:2017年1月1日から12月31日までの1年間に調査対象施設 (内科・脳神経内科、小児科、眼科)を受診したMS、NMOSD患者を対象とした。診断には現行の厚生労働省の診断基準を用いた。全国の医療機関より病歴に合わせた抽出率でランダムに選定した施設に加え、全国の大学病院、日本神経学会代議員が勤務する病院、日本小児神経学会専門医が勤務する医療機関も抽出した。さらに、特別層層病院として、第4回全国調査の二次調査で10例以上の回答があった施設、ならびにMS、NMOSDの診療に特化した施設を今回の対象に含めた。2018年11月より二次調査票を発送し、一次調査で症例ありと回答があった施設に対し、2019年1月より二次調査票を送付した。結果:一次調査では、送付した3,799施設のうち、2,284施設 (60.1%)より回答を得た。重複例の除外を終えていない2019年11月時点で、一次調査より推定した患者数は24,813名であり、粗有病率は人口10万人あたり19.6人であった。一次調査で症例ありの回答があった645施設のうち、13,067症例について、二次調査票を送付し、6,840例 (52.3%)の回答を得た。診断、性別についての記載があった6,741例のうち、MSは4,795例、NMOSDは1,838例、Balは病は例、MSとNMOSDの比は、72.3%:27.7%。それぞれにおける男女比は、12.4、15.9であった。結論:第5回全国調査は一次、二次調査とも高い回答率を得ることができた。MS/NMOSDの総患者数は、14年前の第4回調査時の2.5倍、45年前の第1回調査時の11倍に増加していた。今後、MSとNMOSDの診断を精査し、それぞれの有病率と臨床像の変遷を明らかにする予定だが、我が国ではMS/NMOSDを含む中枢神経疾患の顕著な増加傾向が継続しており、疾患感受性を増加させる環境要因が持続的に作用していると考えられる。

O-16-10 多発性硬化症における変形性脊椎症は脊髄病変と関連する

○古東 秀介^{1,2}、千原 典夫²、小田 哲也¹、中野 孝宏¹、下村 雅浩¹、細身 雅史³、松本 理器²、濱口 浩敏¹
¹北播磨総合医療センター 脳神経内科、
²神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学、
³北播磨総合医療センター リハビリテーション科

【目的】多発性硬化症 (MS) は中枢神経系における慢性炎症性脱髄性疾患であり、脳脊髄液循環の関連が注目されている。障害部位としてしばしば脊髄病変を併発し、分節性の運動障害や感覚障害・疼痛、腱反射低下、痙性、膀胱直腸障害などを引き起こし、臨床問題となる。一方、変形性脊椎症は稀な疾患ではなく、50歳以上ではしばしば見られる変性疾患であり、脊柱管狭窄症や神経根症、脊髄症を引き起こす。今回、MSにおいて脊髄病変と脊柱管狭窄症との関連を検討した。【方法】2013年10月から2019年11月において当科通院中のMS患者(17例)の脊椎・脊髄MRIを後方視的に評価し、脊髄病変ならびに臨床像との関連を検討した。なお、視神経脊髄炎症例は本検討から除外した。【結果】MS患者17例の平均年齢は40.2歳(27.54歳)であり、全ての症例で何らかの変形性脊椎症を有した。MSの脊髄病変は12例でみられ、36病変を同定した。その内10病変(9例)はC3以上の上位頸髄に、12病変(7例)はC4以下の下位頸髄に、14病変(5例)は胸髄に見られた。上位頸髄を除いた13病変で変形性脊椎症の高位と一致し、下位頸髄では7例に、胸髄で6例に認められた。【結論】MS患者では比較的若年であるにも関わらず全例で変形性脊椎症を併発していた。特に、下位頸髄および胸髄病変では脊椎の変性部位に局在していることが多く、脱髄病変の発症に脊柱管狭窄による脊髄静脈路のうっ滞など血液循環障害の関与が推察された。

O-17-1 小児科から移行した脳性麻痺患者の臨床的検討

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

【目的】脳性麻痺は胎生期から生後4週間までに生じた脳非進行性病変にもとづく、永続的かつ変化する運動および姿勢の異常と定義される。脳性麻痺のある患者における小児期の臨床的問題点の報告は多いが、成人期の診療経験の報告は少ない。当院は小児期発症の神経系疾患患者の小児科から神経内科への計画的な移行を行っており、脳性麻痺移行例について、基礎疾患、合併症、移行後の診療等を検討したので報告する。【方法】2018年8月から2019年10月の間に、当院の移行カンファレンスを経て、小児科から内科へ移行した18例の脳性麻痺患者について、診療録と移行カンファレンス議事録を後方視的に調査した。【結果】患者は18例(男性9例、女性9例)、移行時の年齢は33歳から55歳で平均46.0歳、脳性麻痺の分類は、アテロセ型11例、痙直型3例、混合型4例であった。出生時に仮死を認められたものが10例あり、仮死なく出生した5例のうち2例に滑脳症を認めた。その他の3例は周産期・新生児仮死の病歴が不明であった。移行時の合併症は、てんかんが11例にあり4例は難治で投薬調整をした。変形性頸椎症が3例にあり頸椎装具を1例に作製、1例は手術適応の検討が必要であった。運動能力はgross motor function classification systemで2度が1例、3度が1例、4度が4例、5度が12例で、全員に生活上の介助が必要であった。12例が経口摂取を行っており、そのうち7例に摂食嚥下評価を行い食形態の変更を行った。6例は既に胃瘻造設術を受けており、そのうち1例が喉頭閉鎖術・気管孔造設術を受けていた。【結論】今回の検討では脳性麻痺患者にはてんかんの合併、嚥下障害の進行や変形性頸椎症がみられることが多い。成人診療科への移行を機にした神経内科医による診療上の見直しは有用である。

O-17-2 二次医療圏における神経変性疾患に関する医療連携の現況

○河野 優
富士市立中央病院 脳神経内科

【目的】高齢化社会において、神経変性疾患、特にパーキンソン病 (PD) の早期診断、早期治療は重要である。その上で各医療圏における同疾患の有病率や病態理解など、医療機関同士の連携が大切である。当地域(二次医療圏)における神経変性疾患に関する医療連携を明らかにするため、同地域では数少ない神経内科教育施設である当院に紹介された神経変性疾患症例の臨床的特徴を検討した。【方法】2018年4月1日から2019年3月31日まで他医療機関から当院当科外来に紹介され、精査を行った症例の臨床情報を後方視的に検討した。【結果】対象症例は409例(男性218例、女性191例)、年齢中央値は69歳であった。疾患群としては神経変性疾患24.7% (99人)、末梢神経障害18.5% (75人)、脳血管障害9.6% (39人)が多い傾向を認めた。神経変性疾患の内訳としては、PDとPD病関連疾患が65%と大半を占めた。その内、de novo PDと診断されたのは26人、de novo PD関連疾患は9人であった。年齢中央値はde novo PDで74歳、de novo PD関連疾患で79歳であった。他医療機関で認識された初発症状として、de novo PDでは安静時振戦、de novo PD関連疾患では歩行障害が主体であった。【結論】当地域においてもde novo PDは決して少なくない。振戦、歩行障害などの所見がある場合は、早期診断を目的に、神経内科専門病院に紹介を頂くよう、医療機関同士の情報共有が重要である。

O-17-3 脳卒中、神経難病を含めた疾患統合型の地域連携手帳(あらお健康手帳)の開発と課題

○大嶋 俊範¹、梶原 一郎²、濱口 裕光³、勝守 高士³、佐々木一成¹、安楽 和也⁴、石川 智久⁵、宋 久美²、中村 光成⁶、藤瀬 隆司⁸
¹ 荒尾市民病院 脳神経内科、² 荒尾市民病院 循環器内科、³ 荒尾市民病院 外科、
⁴ 荒尾市民病院 糖尿病内分泌内科、⁵ 荒尾市民病院 リハビリテーション技術科、
⁶ 熊本大学神経精神医学講座、⁷ 荒尾こころの郷病院、⁸ 荒尾市医師会

【目的】地域の中核病院である当院では、医師会との連携のもと、急性期および専門的医療を提供している。地域包括ケアシステムの構築の必要性が国を挙げて推奨されているが、当地域でも、2018年10月より在宅医療サポートセンター事業が開始され、その準備として、2017年より行政、医師会、当院の専門医を中心に、既存の連携バスや手帳の統合の検討を重ねた。2018年に基本部分と認知症、脳卒中、心不全、痛、糖尿病の疾患別部分とかなる地域連携手帳を開発し、2019年1月より当院から仮運用を開始し、4月から医師会全体で本運用を開始した。さらに、10月からはパーキンソン病の症状日誌も疾患別部分として追加し、当科独自の工夫として運用を開始した。運用開始にあたっての方法と状況、課題について報告する。【方法と結果】手帳作成: 全国規模の「健康長寿社会を目指した大規模認知症コホート研究」において、当地域では、火の国あんさん受診手帳(通称: くまモン手帳)によるフォローアップを行っており、基本情報はこの手帳を活かして作成した。疾患別の冊子については、当院の専門医が中心となり作成し、精神科領域と脳卒中領域を「頭とこころの記録」として統合した。実績: 2019年1月~10月において、当院では全体で50例(脳卒中15名、心不全24名、痛3名、糖尿病2名、その他6名)、各医療機関では103例の登録を行った。手帳の配布と記載: 看護師から患者もしくは患者家族へ1対1対応で説明し、手帳利用への同意を得、記載の介助を行った。当院では、基本情報に加え、各疾患別情報を加えることが多かった。【結論】本手帳は患者や家族が管理する紙媒体の情報共有ツールであり、災害時も含め、医療、介護、福祉、行政などの多職種協働体制の実践を支えることが期待される。また、当地域で唯一の脳神経内科の標榜科である当院と、近隣の医療機関との間で包括的な地域連携の構築が可能になると考えられる。

O-17-4 おだやかな看取りを明日に活かすみち在宅解剖を地域と共有する新渡戸モデルの展開

○内原 俊記^{1,2}、融 衆太²、山根 道雄³、廣川 勝彦³、北川 昌伸⁵、内江 徹也³
¹新渡戸記念中野総合病院 脳神経研究室、
²新渡戸記念中野総合病院 脳神経内科、³新渡戸記念中野総合病院 内科、
⁴新渡戸記念中野総合病院 病理診断科、⁵東京医科歯科大学医学部包括病理

背景: 神経変性疾患の経過は長く、療養中に在宅や施設で最期を迎える患者が今後増加する。しかし「在宅からの病理解剖」の体制がない在宅医療の現場では、解剖を通じて診療を振り返るという臨床医学の原点に戻る機会はなかった。方法: 「新渡戸モデル」は外部資金を確保して「在宅からの病理解剖」に要する費用を支援する新たな試みである。こうして神経疾患の病態や全身の病態をとらえて、地域と共有することで、診療の質を検証し、教育や研究にも反映させる。進捗と展開: ①在宅・施設療養を経て病理解剖に至った神経疾患は66例(2010年9月~2019年3月)で費用を支援したのは21例。うち55例(88.3%)が神経変性疾患であった。②臨床診断が病理と異なる例は認知症3/20、パーキンソン症候群4/15で、予想外の合併病変が8例でみだされた。③看取りを病理解剖につなげた在宅医自身がCPCで臨床提示まで担当した2例があった。④生前同意7例の内4例を解剖できた。屍を明日に活かそうとする死生観が芽生えている。⑤臨床医の到着が遅れ、解剖開始が遅延した2例があり、御遺体確認手続の定式化を要する。⑥臨床、病理所見を司会担当の研修医に事前開示する体制を確立した。他の研修医や参加者もCPCで積極的に発言するようになり理解は深まった。⑦その司会研修医は公式なまとめを執筆する。それを在宅医、遺族へフィードバックする体制を今後確立し、地域との連携をさらに深めたい。⑧本事業継続のための安定的な財源確保が不可欠である。

O-17-5 RNA-Seq解析によるパーキンソン病に対するゾニサミドの治療効果を規定する因子の検討

○内藤 龍彦¹、佐竹 渉^{1,2}、Pei-Chiang Cha²、村田 美穂³、戸田 達史^{1,2}
¹ 神戸大学大学院医学系研究科神経内科、
² 神戸大学大学院医学研究科脳神経内科、³ 国立精神・神経医療研究センター

【目的】パーキンソン病のwearing-off症状に対してゾニサミドが有効であるが、治療効果には個人差を認める。治療効果の指標となる血中バイオマーカーの特定や個人差を規定する機序の解明を目的として、全トランスクリプトーム解析を行った。【方法】過去に行われたパーキンソン病に対するゾニサミドの臨床試験に参加した患者から、ゾニサミド投与によるwearing-off時間の短縮量やUPDRSの改善量に従い、ゾニサミドが著効した群23例と無効であった群25例を選定した。各例についてゾニサミド投与開始前、投与開始12週間後の血液検体に対して、RNA-Seqにより全トランスクリプトーム解析を行い、投与前後・群間の発現量の比較解析を行った。【結果】発現差異解析では、発現量に有意な差のある遺伝子は特定できなかった。さらなる解析のため、遺伝子発現量の相関関係から遺伝子を複数の共発現群に分けて解析を行うweighted gene co-expression network analysis(WGCNA)も行った。投与後検体のWGCNAでは、1つの遺伝子群について治療反応性との相関が何れも($r = -0.39, P = 6.6 \times 10^{-3}, P_{adj} = 0.32$)。これらの遺伝子群のgene ontology enrichment解析では炭水化物代謝の制御のontologyと有意に相関していた($P_{adj} = 3.8 \times 10^{-3}$)。また著効群のWGCNAでは1つの遺伝子群において治療前後で有意な変化を示し($P = 1.1 \times 10^{-3}, P_{adj} = 4.6 \times 10^{-3}$)。これらの変化量の群間での差異は全遺伝子の中で有意に上位であった($P = 5.4 \times 10^{-17}$)。【結論】ゾニサミド投与前に治療効果の指標となる単一のバイオマーカーの特定には至らなかったが、投与前後の発現量変化や投与後の発現量において群間で差のある共発現遺伝子群を認めた。これらの機能的な意義の解明やバイオマーカーの特定にはさらなる検討が必要である。

O-17-6 CANVASの臨床・分子遺伝学的検討

○土屋 舞、一瀬 佑太、高 紀信、羽田 貴礼、南 海天、高 麗華、長坂 高村、新藤 和雅、瀧山 嘉久 山梨大学医学部神経内科学講座

【目的】CANVAS (cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome) は小脳性運動失調、感覚神経障害、前庭機能障害を三徴とする症候群である。2019年にCANVASはRFCI (replication factor C subunit 1) のイントロン反復配列伸長が原因であること、欧米では遅発性小脳性運動失調症の原因としてRFCI遺伝子変異の頻度が高いことが報告された。我々は、当科のCANVAS症例の臨床・分子遺伝学的検討を行った。【方法】当科の皮質性小脳萎縮症と診断されていた12例と主なリポート病が否定された未診断遺伝性小脳運動失調症23家系25例(臨床的にCANVASを疑った症例を含む)について、RFCIイントロンのAAGGGリポート配列伸長の有無をRT-PCR, Long range PCR, Sanger法、サザンブロッティングを用いて解析した。【結果と考察】上記症例のうち2例にAAGGGリポート配列伸長をヘテロ接合体で有することが判明した。遺伝形式は孤発性と常染色体劣性遺伝性であった。臨床像は2例とも小脳性運動失調、前庭機能障害を呈し、感覚神経伝導検査は導出不良であった。2例とも慢性咳嗽を伴っておりCANVASの診断基準を満たしていた。さらに1例では睡眠時無呼吸を認め、別の1例では病的反射が陽性であった。頭部MRIでは2例とも小脳萎縮を認めた。【結論】本邦ではじめてRFCI遺伝子変異をもつCANVAS症例を同定した。未診断の劣性遺伝性小脳運動失調症に加えて皮質性小脳萎縮症と診断されていた症例についてもRFCIイントロン反復配列伸長を検討すべきであると考えられた。さらに、CANVASではこれまでに報告のない睡眠時無呼吸などを呈する可能性があり、本邦でのCANVASの頻度や臨床像について今後のさらなる検討が必要である。

O-17-8 知的障害と血小板血症があり脳梗塞と心筋梗塞を反復、剖検で特異な血管異常を認めた1例

○池田 哲彦^{1,2}、田中 陽平³、小澤 哲夫²、齋藤 理恵¹、中島 孝² ¹新潟大学 脳研究所 脳神経内科、²独立行政法人 国立病院機構 新潟病院、³医療法人 立川メディカルセンター 立川総合病院、⁴新潟大学 脳研究所 病理学分野

【目的】知的障害と血小板血症があり脳梗塞と心筋梗塞を反復、剖検で特異な血管異常を認め、血管異常・血小板症に多少とも関連する78遺伝子を、当院の次世代シーケンサーIllumina® 社MiSeq® (TruSight™ Oneパネル)で解析したが、いずれの変異も認めなかった1例を経験したので報告する。【現病歴】散在性に多発脳梗塞を発症し、当科に初診で入院した軽度知的障害がある58歳の男性、施設に入所している長男は重症の知的障害がある。初回入院時に本態性血小板増多症を指摘され、加療とともにバイアスピリンとプレタール内服開始したが、その後心筋梗塞と脳梗塞を反復、全経過で5回の入院加療を要し、少なくとも5回の脳梗塞、4回的心筋梗塞の再発を繰り返した。脳梗塞の原因は、初回は本態性血小板増多症、その後は卵円腔閉存や感染による凝固能亢進と心腔内血栓が原因であったと考えた。ご家族のご希望により死亡時に剖検を行った。【病理所見】内臓肥厚と広くマクロファージの浸潤を伴い、 $\Phi 100\text{-}500\ \mu\text{m}$ の血管に特異的な血管異常を認め、 $\Phi 100\ \mu\text{m}$ 以下の細動脈・毛細血管の变性はごく軽度であり、その広がりには中枢外臓器にも同様の異常血管を認めた。【結果】病理所見から何らかの遺伝性疾患を疑い、神経線維腫症や線維筋性異形成などを含め、血管異常・血小板症に多少とも関連する78遺伝子を、当院の次世代シーケンサーIllumina® 社MiSeq® (TruSight™ Oneパネル)で解析したが、いずれの変異も認めなかった。今後は全エクソーム解析を専門機関に依頼する予定である。

O-18-2 アミロイドーシス患者における神経症候の頻度

○山下 太郎^{1,2,3}、植田 光晴^{1,2}、野村 隼也¹、岡田 匡亮¹、田崎 雅義^{1,2}、増田 曜章^{1,2}、三隅 洋平^{1,2}、高松孝太郎^{1,3}、大林 光念¹、安東由喜雄² ¹熊本大学病院 脳神経内科、²熊本大学病院 アミロイドーシス診療センター、³熊本大学病院 神経難病診療体制構築事業、⁴熊本大学 構造機能解析学、⁵長崎国際大学 アミロイドーシス病態解析学

【目的】アミロイドーシスの包括的診療支援拠点の1つとして、病理学的解析、遺伝子解析、及びプロテオミクス解析(血清と組織)を行っている当センターで、アミロイドーシス病型解析された症例の、神経症候について解析すること。【方法】2012年4月1日から2019年3月31日までに、全国から当施設へアミロイドーシス病型解析が依頼された3393例のうち、臨床情報が得られた連続1937例の病型解析結果、臨床症候、初発症候について解析した。【結果】患者の発症時年齢は65.9歳(中央値69歳)。男性が66.6%。病型の頻度はATTRv:13.4%、ATTRwt:14.3%、ATTR(遺伝子診断未施行):4.6%、AL(λ 型):19.7%、AL(κ 型):8.8%、AA:3.0%、A β 2M:0.8%、その他(EFEMP1やセモノグリンなど):1.9%、TTR遺伝子変異なし(病理解析依頼なし):23.2%など(重複を含む)。初発症候としての神経症候の頻度は、末梢神経障害:13.2%、手根管症候群:5.6%、自律神経障害:2.7%、脳血管障害:1.8%、視力低下:1.5%。病型別神経症候の頻度(最多の症候)は、ATTRv:58.6%(末梢神経障害)、ATTRwt:20.1%(手根管症候群)、AL:5.4%(末梢神経障害)、AA:3.0%(脳血管障害)。【考察】アミロイドーシス患者の多くが神経症候で発症していることが明らかとなった。アミロイドーシスの各病型に対して、治療法が開発されてきており、神経症候からアミロイドーシスを鑑別し、早期に診断、治療していくことが必要と考えられた。

O-17-7 ラクナ梗塞患者におけるNOTCH3変異保有率と臨床的特徴

○岡田 敬史¹、鷺田 和夫¹、入江 研一¹、古賀 政利²、豊田 一則²、岡崎 周平³、小泉 崇¹、水田久子¹、水野 敏樹¹、猪原 巨史¹ ¹国立循環器病研究センター 脳神経内科、²国立循環器病研究センター 脳血管内科、³大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学、⁴京都府立医科大学 脳神経内科

【目的】CADASILは最も多い遺伝性脳血管病で、その有病率は2.5人/100,000とされている。近年、非典型的な臨床症状を呈するCADASIL症例が多く存在することが明らかとなっており、潜在的なNOTCH3遺伝子変異は予想以上に多いとする報告が散見される。本研究では、ラクナ梗塞で入院となった症例におけるNOTCH3遺伝子変異の頻度や変異型の臨床的特徴を解析した。【方法】2011年1月から2018年4月までの間に当院に入院した穿通枝領域の脳梗塞症例1094例を対象とし、そのうち高血圧がないにも関わらず白質病変(Fazekasスコア2または3)を有する症例31例(コホート1)と60歳以下の症例54例(コホート2)におけるNOTCH3遺伝子変異を調べた。末梢血から抽出したゲノムDNAのNOTCH3のエクソン2-24におけるEGF-like repeatの変異をダイレクトシーケンシング法で解析した。【結果】コホート1のうち2例、コホート2のうち1例、計3例にR75P変異を認め、コホート1とコホート2内における頻度は3.5%(3/85)であった。3例はいずれも脳卒中の家族歴があり、中等度以上の白質病変を有していたが、片頭痛や偽性球麻痺、側頭極病変など典型的なCADASILの所見は有していなかった。R75P変異3例のCADASILスケール値(25点満点、カットオフ値16点)は14.3 \pm 5.1(range 10-20)と比較的低値であった。【結論】若年発症、脳卒中の家族歴を有し、中等度の白質病変を有する症例の中にシステイン置換を伴わないNOTCH3変異を有する潜在的なCADASIL症例が多い可能性がある。

O-18-1 神経磁界計測による腓腹神経活動の評価

○三谷 悠貴¹、赤座 実徳²、川端 茂徳³、星野 優子³、佐々木 亨¹、橋本 淳¹、渡部 泰士^{1,4}、宮野 由貴¹、佐藤 慎司¹、金 碩燦¹、高橋陽一郎¹、足立 善昭⁵、関原 謙介³、大川 淳¹ ¹株式会社リコー、²東京医科歯科大学大学院 呼吸器・神経系解析学分野、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 整形外科学分野、⁵金沢工業大学 先端電子技術応用研究所

【目的】神経磁界計測法は、周辺の体組織の影響を受けにくく、電位計測法に比べ高い空間分解能を有し、神経の走行に沿って連続的に神経電気活動を可視化できる。今回、神経磁界計測法により、感覚神経の詳細な機能評価を目的とし、腓腹神経の活動を評価した。【方法】対象は健康者5人(平均年齢33.8歳)とした。測定には我々が共同開発した132チャンネルのSQUIDセンサアレイを持つ神経磁界計測装置を用いた。下腿部分をセンサアレイ上に乗せ、外果後方で腓腹神経を経皮的に最大刺激し(duration 0.05ms, 5Hz, 2000回加算)、誘発された神経磁界を体表より測定した。同刺激部位、刺激条件で神経直上の体表面上に等間隔に設置された表面電極により、感覚神経活動電位も測定し比較した。測定された磁場データに対して電流分布推定法を適用し、計算された電流分布を形態画像上に重ね合わせて可視化した。【結果】全例で下腿部における神経誘発磁界が測定された。磁界データから計算された電流分布図では、近位に向かって伝搬する軸索内電流、脱分極部の内向き電流が形態画像上に重ね合わせ表示された。伝導経路上の仮想電極での電流波の頂点潜時から計算した伝導速度は平均46.8 m/sであり、感覚神経活動電位波形より算出された伝導速度の平均47.0 m/sとはほぼ一致した。【結論】本研究の結果は解剖学的、生理学的にも妥当であり、神経磁界計測により腓腹神経の神経電気活動を可視化できたと考えられる。本法により、神経活動電流を構成する軸索内電流と脱分極部内向き電流を別々に評価することが可能である。また、仮想電極によって任意の点での神経の活動を連続的に評価できる。神経磁界計測は感覚神経の機能を詳細に評価できる新たな神経機能評価法として、末梢神経障害の診断への応用が期待される。

O-18-3 神経磁界計測による肘部管の神経活動の可視化

○渡部 泰士^{1,2}、川端 茂徳³、関原 謙介³、佐々木 亨¹、宮野 由貴²、佐藤 慎司²、三谷 悠貴¹、山賀 匠¹、足立 善昭¹、大川 淳¹ ¹東京医科歯科大学大学院 整形外科学分野、²株式会社リコー HC事業本部、³東京医科歯科大学大学院 先端技術医療応用学講座、⁴金沢工業大学 先端電子技術応用研究所

【背景】肘部管の周辺部では尺骨神経走行の深さや向きが急激に変化するため、従来の電気生理学的検査による精密な障害部位診断は技術的に難しい。一方、神経の電気活動により生じる磁界を計測する神経磁界計測は、周囲組織の影響をほとんど受けないため、従来の電位計測よりも高い空間分解能を有する。今回我々は、神経磁界計測による肘部管周囲の神経活動の可視化に成功したので報告する。【方法】対象は健康者5名とした(26-29歳男女、平均27.3歳)。測定は我々が共同開発した132チャンネルのSQUIDセンサアレイを持つ神経磁界計測装置を用いた。肘部管をセンサアレイ上に乗せ、尺骨神経を手関節部にて電気刺激(最大刺激、刺激頻度5 Hz)し、誘発された磁界を測定した(加算平均2000回)。測定された磁場データに対して電流分布推定法を適用し、計算された電流分布を単純X線画像上に重ね合わせて可視化した。神経走行に沿って仮想電極を設定し、各点における電流波形を求めた。比較のために、肘部管を中心とした3か所において、複合神経活動電位を測定した。【結果】全例で肘部管周辺における神経誘発磁界が測定された。磁界データから計算された電流分布図では、神経走行に沿って肘部管を通過し、近位に向かって伝搬する電流が単純X線画像上に重ね合わせ表示された。伝導経路上の仮想電極での電流波の頂点潜時から計算した伝導速度は平均54.4m/s、複合神経活動電位波の頂点潜時から計算した伝導速度は平均56.4m/sと、ほぼ一致した。【考察】本研究の結果は解剖学的、生理学的にも妥当であり、神経磁界計測により肘部管周辺における神経電気活動を可視化できたと考えられる。神経磁界計測は形態画像と神経機能情報を融合して評価することが可能であり、神経活動を詳細に評価できる神経機能評価法として、末梢神経障害の診断への応用が大きい期待される。

O-18-4 胸骨切開術後腕神経叢障害はT1前枝も障害し得る

○大石知瑞子^{1,2}、神林 隆道²、東原 真奈³、畑中 裕己²、千葉 厚郎¹、園生 雅弘²
¹杏林大学病院 脳神経内科、²帝京大学病院 脳神経内科、³東京都健康長寿医療センター

【目的】胸骨正中切開術後に腕神経叢障害が起こることが知られており、C8前枝の障害であるとされる。開胸時の腕神経叢の伸展や第一肋骨による損傷などが原因として想定されている。我々は、その障害レベルがT1主体となる症例を経験した。本研究では、胸骨正中切開術後腕神経叢障害の障害レベルについて検討することを目的とした。【方法】2005年～2018年の筋電図データベースより胸骨正中切開術後腕神経叢障害の患者を抽出し、臨床症状と電気生理学検査の結果を後ろ向きに検討した。【結果】7例が抽出された。年齢は52～83歳、全例男性であった。うち5例では、徒手筋力テスト(MMT)で主としてC8支配筋の筋力低下を認め、電気生理学検査では全例尺骨神経の感覚神経活動電位(SNAP)振幅が低下していた。さらに、5例中3例では環指記録正中神経SNAP振幅の低下があり、これが正常の残り2例では針筋電図でC8/後骨間神経支配である短母指伸筋の障害を認めた。一方内側腕皮神経(MAC)SNAPは全例正常で、腕神経叢でのC8前枝障害と診断できた。7例中1例では、MMTでC8・T1筋とも筋力低下を認め、MAC SNAP消失、短母指外転筋(APB)の複合筋活動電位(CMAP)振幅が高度低下していたが、尺骨神経・環指記録正中神経SNAPの振幅も低下し、C8/T1合併障害と診断した。もう1例はT1支配筋の優位な筋力低下であり、MAC SNAP消失、APBのCMAP振幅が高度低下していたが、尺骨神経SNAPは正常であることからT1前枝障害と診断した。【結論】胸骨正中切開術後腕神経叢障害において、C8前枝のみならず、T1前枝も障害される可能性がある。胸骨正中切開術後に上肢の運動感覚障害を来した例では、頸椎症や尺骨神経の圧迫性ニューロパチーを原因としてまず考える場合が多く、腕神経叢障害は見逃されている例が多いと考える。電気生理学的検査以外での診断はしばしば困難であり、容易に局在ができる電気診断を積極的に行うべきである。

O-18-6 免疫チェックポイント阻害薬投与後に発症した感覚性ニューロパチーの臨床像

○丸山 健二^{1,2}、曾根 源基²、樋口 瑛子^{1,2}、安達有多子^{1,2}
¹戸田中央総合病院 脳神経内科、²東京女子医科大学 脳神経内科

【目的】免疫チェックポイント阻害薬は、癌細胞とT細胞が結合している免疫寛容状態を阻害し、抗腫瘍効果を示す新しい抗腫瘍薬である。優れた腫瘍効果の一方で免疫状態を変化させるため重篤な副作用も報告されている。特に自己免疫疾患が重篤になることが多く、注意が必要であると思われる。今回、我々は免疫チェックポイント阻害薬投与中に発症した感覚性ニューロパチー(SN)を経験したので報告する。【方法】2018年～2019年に免疫チェックポイント阻害薬投与後にSNを発症し当科へ入院した3例について臨床像を検討した。【結果】1例目は肺腫瘍上皮癌に対してペムブロリズマブを21クル使用後にSNを発症。2例目は膀胱癌に対してペムブロリズマブを2クル施行後にSNを発症。3例目は、肺腺癌に対してアネプリズマブを2クル施行後にSNを発症。いずれも立位保持することが困難でベッド臥床状態であった。髄液検査では、蛋白細胞解離を認めた。末梢神経伝導検査では、感覚神経のびまん性の振幅低下がみられた。ステロイドパルス療法を施行したが、症状改善しないため免疫グロブリン大量療法(IVIg)を施行し、いずれも2クルのIVIgを必要とした。症状は、改善したが独歩は困難な状態であった。【考察及び結論】免疫チェックポイント阻害薬はいろいろな悪性腫瘍に適応拡大が広がってきている。薬剤の特性上副作用として自己免疫疾患の増加が予想される。今回、病巣が後根神経節と思われ、日常生活が制限されるため重篤な副作用と思われ。原因薬剤を中止し、IVIgを主体とした免疫治療が必要である。

O-18-8 全身性エリテマトーデスと関節リウマチの末梢神経障害における補体活性の病理学的相違

○深見 祐樹¹、飯島 正博^{1,2}、仁紫 了爾¹、小池 春樹¹、祖父江 元³、勝野 雅史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】全身性エリテマトーデス(SLE)や関節リウマチ(RA)の病態において補体の関与は以前より報告されているが、疾患に関連した末梢神経障害での補体の関与については十分わかっていない。今回SLEとRAの末梢神経生検検体での補体の関与について検討した。【方法】2017年までに腓腹神経生検を施行したSLE関連ニューロパチー 12例、RA関連ニューロパチー 12例を対象とし、コントロールとして非炎症性のニューロパチーおよび剖検検体を使用した。パラフィン切片において補体成分であるC1q<古典経路>、Bb<副経路>、マンノース結合レクチン(MBL)およびFicolin-3<レクチン経路>、それらより下流の経路であるC3d、C4d、C9neoantigen(C9neo)の免疫染色を行い、比較検討した。【結果】患者背景としてSLEとRAで年齢、性別、血清補体価に有意な差は認めなかったが、SLEはRAと比較し白血球数、CRP値が有意に低値であった。病理学的にはSLEおよびRAで神経上膜の小血管において補体成分であるC1q、MBL、Ficolin-3、C3d、C4d、C9neoの沈着を認めたが、コントロールではほとんど認めなかった。フィブリノイド壊死部ではC3d、C4d、C9neoの沈着を認めた。C4d、C9neoの沈着と有髄線維密度低下に関連を認めた。すべての検体でBbの沈着は確認できなかった。SLEはRAと比較してC1q、Ficolin-3の沈着が有意に多く、RAはSLEと比較しMBLが有意に多かった。【結論】SLEとRAに関連したニューロパチーでの神経障害において補体の重要性、特に古典経路およびレクチン経路の関与が示唆された。またSLEとRAにおいて補体沈着の差異を認め、病態の違いを反映している可能性がある。

O-18-5 Sjögren症候群(SS)に伴う末梢神経障害の長期予後と運動神経障害を伴うsubtypeの特徴

○玉木 香葉、三條 伸夫、叶内 匡、横田 隆徳
東京医科大学 脳神経病態学分野

【目的】SSに伴う末梢神経障害は病型が多岐で、治療抵抗性であるが、長期予後を検討した報告は少ない。長期に追跡できた症例において剖検例を含めて経過を検討する。【方法】1999年4月～2019年11月に当科でフォローし、SS厚生労働省改訂診断基準(1999年)を満たした症例において、臨床経過・検査結果・治療を後方視的に追跡した。神経伝導速度検査(NCS)は右正中神経の運動神経伝導速度(MCV)、複合筋活動電位振幅の推移を解析した。【結果】症例は4例で、全例女性。観察期間4-15(中央値13)年。年齢22-54(中央値40.5)歳であった。全例下肢の痺れで発症し、2例は自律神経障害を合併し慢性緩徐進行期と数年の維持期を経て亜急性の増悪期を認め、sensory ataxic neuropathyの経過を辿り、NCSで運動神経は正常範囲内で維持された。残りの2例はsensory ataxic neuropathyが主体であるが、1例は腓腹神経生検でvasculitis neuropathyと診断されたが、発症6年後に四肢深部感覚障害出現しsensory ataxic neuropathyを合併し、更に1年後に急性に右正中神経運動神経の軸索障害が示唆された。もう1例は腓腹神経生検でvasculitis neuropathyが示唆され、四肢深部感覚障害が強く、死亡時病理解剖で後根神経節細胞へのT細胞浸潤を認め、筋力低下は明らかでなかったが、右正中神経MCVが徐々に低下した。2例とも赤沈、髄液IgG indexが運動神経障害を伴わない2例より高値の傾向にあった。治療は増悪時にステロイドパルス療法、IVIg療法、シクロホスファミド静注療法のいずれかが実施され、1例のみリキシマブが投与されていた。【結論】いずれもsensory ataxic neuropathy主体だが、運動神経障害を伴わない群、伴う群に分かれた。後者は後根神経節細胞への炎症細胞浸潤がある一方血管炎の存在もあり、SSによる末梢神経障害の長期罹患患者における、運動神経障害の合併にはシステミックな炎症や髄液中のIgG産生が関連していることが示唆された。

O-18-7 NSVNとEGPAによる末梢神経障害の臨床・神経生理学的比較研究

○渡部 俊介¹、関口 兼司¹、森本 耕平¹、野田 佳克^{1,2}、松本 理器¹
¹神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学、²中田医院

【目的】血管炎症候群は全身臓器を障害することが多いが、末梢神経障害のみ呈するNon-systemic vasculitic neuropathy(NSVN)も存在する。NSVNはCHCC 2012分類でSingle-organ vasculitis of the peripheral nervous systemに位置づけられ、40μm以下の微小血管の障害が主体と報告されるが、詳細な病態は明らかでない。同サイズの血管が障害されるEosinophilic granulomatosis with polyangiitis(EGPA)の末梢神経障害との臨床・神経生理学的比較研究から病態の特徴を明らかにする。【方法】2016年1月から2019年11月までに当院を受診しNSVN及び末梢神経障害を伴うEGPAと診断された症例を後方視的に抽出し神経伝導検査、神経超音波検査、臨床病型を比較検討した。臨床病型はCollinsらにより2017年提唱されたMultifocal neuropathy(MN:2つ以上の解剖学的に連続しない神経の多発単神経障害)、Overlapping multifocal neuropathy(OMN:解剖学的に連続した神経の多発単神経障害)、Distal symmetric polyneuropathy(DSP:遠位優位で左右対称の神経障害)の3病型を用いた。【結果】NSVN8例、EGPA6例が抽出された。神経伝導検査は全例軸索障害を認め、NSVNで尺骨神経の障害が多かったが(障害頻度:運動及び感覚神経p<0.05)、他の神経は有意差を認めなかった。神経超音波検査はNSVN5例のみ施行され、著明な腫大はなく、正中・尺骨神経の前腕部優位に軽度の局所的神経腫大を認めた。臨床病型はMN<NSVN0例、EGPA2例、OMNがNSVN8例、EGPA4例、DSPがNSVN1例、EGPA0例であった。診断までの期間はNSVNが5.6±5.2ヶ月とEGPAの1.8±2.1ヶ月に比し長い傾向にあった。【結論】NSVNの進展様式はMN→OMN→DSPの順と考えられている。本研究のNSVN、EGPAの臨床病型は診断までの期間を反映し多様であり、同一病期ならば同様の臨床病型を呈している可能性がある。神経伝導検査でも尺骨神経以外に大きな差異はなく、NSVNはEGPAと類似した病態の可能性が示唆された。

O-18-9 神経伝導検査による2型糖尿病患者の神経障害についての検討

○飯泉 琢矢
荻窪病院 内科・神経内科

【目的】進行した糖尿病性神経障害diabetic neuropathy(DN)は生命予後を短縮し生活の質を著しく損なうため、DNの客観的重重度判定法の確立が求められている。馬場らによる下肢2神経(脛骨神経と腓腹神経)の神経伝導検査によるDNの客観的重重度判定法(Severity criteria of Baba's diabetic neuropathy classification(BDC))が発表され、糖尿病診療におけるDN重症度把握の重要性が提唱された。BDCを用いて当院における2型糖尿病患者のDNについて把握検討を行った。【方法】当院にて神経伝導検査を行った26例の2型糖尿病患者について後ろ向き観察的横断研究を行い、神経伝導検査の結果からBDC-0-4に分類し、各群に属する患者背景、検査データについて比較検討した。【結果】26例中、BDC-0 4例 BDC-1 6例 BDC-2 14例 BDC-3 2例 BDC-4 0例であった。感覚神経活動電位(SNAP mean±SD μV)(BDC-0 12.8±3.8, BDC-1 9.3±3.8, BDC-2 2.4±1.3)、感覚神経伝導速度(SCV m/s)(BDC-0 49.2±5.0, BDC-1 46.0±4.9, BDC-2 43.3±4.6)ともにBDCとの相関がみられたが、進行例ではSNAPの低下がより顕著であり、複合筋活動電位(CMAP mV)(BDC-0 27.9±5.6, BDC-1 21.1±7.0, BDC-2 16.6±7.1, BDC-3 3.4±0.5)、運動神経伝導速度(MCV m/s)(BDC-0 48.3±4.5, BDC-1 42.6±3.2, BDC-2 41.3±6.3, BDC-3 32.1±6.0)もBDCとの相関がみられ、CMAPの低下がより顕著であった。SNAP、CMAPによる分類に妥当性がみられ、DNは活動電位がより障害されると考えられた。尿中CペプチドとBDCに相関がみられ、HbA1c、年齢、BMIとBDCに明らかな相関はなかった。全例でしびれや筋力低下などの訴えはなかった。【結論】BDCはDNの重症度を反映し、その分類にはSNAP、CMAPが役立つ。尿中CペプチドはBDCを補助する可能性がある。自覚症状がみられない段階でもDNは進行しており、神経伝導検査は早期に神経障害を評価・把握でき、2型糖尿病患者管理の精度向上に寄与する。

O-18-10 先天性白内障を伴ったCMT2A2A家系の臨床・遺伝学的検討○羽田 貴礼、南 海天、深尾 統子、長坂 高村、瀧山 嘉久
山梨大学医学部神経内科学講座

【目的】Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病は四肢遠位優位の筋力低下と感覚障害を主な症状とする遺伝性の末梢神経疾患であるが、様々な臨床症状を呈し、複数の遺伝子変異が報告されている。今回我々は白内障を合併したCMT病の1家系(4世代患者4名、健常者14名)について臨床・遺伝学的検討を行った。【方法】発端者は40歳男性、小児期より足が遅く30歳頃から階段昇降が困難となった。既往歴に先天性白内障と糖尿病があった。神経学的には四肢遠位筋優位の筋力低下・筋萎縮、膝蓋腱反射の亢進・アキレス腱反射の消失、Babinski反射陽性を認め、神経伝導検査では下肢優位にCMAP・SNAPの低下と伝導速度の低下を認めた。発端者の母・三女には同様に小児期からの歩行障害があり、母・母方祖父には白内障と糖尿病の既往があった。発端者を含む家系内の6名に対し遺伝子解析を実施した。【結果】発端者のexome解析とSanger法により、既知のヘテロ接合性MFN2遺伝子変異(c.314C>T, p.Thr105Met)CMT2A2Aと診断した。また、発症者である母・三女も同変異を有し、家系内共分離が示唆された。それ以外のCMT病、遺伝性痙性対麻痺、白内障の原因遺伝子変異は認めなかった。【結論】MFN2遺伝子変異は軸索型CMT病の原因遺伝子としては本邦で最多のものであり、本家系と同様に錐体路症状を伴う例や糖尿病をはじめとした代謝疾患の合併例が報告されている。一方、本家系で見られた先天性白内障については合併の報告は見出されなかったものの、MFN2遺伝子の条件付きノックアウトマウスにより先天性白内障を引き起こすことが報告されている。発端者はMFN2遺伝子による先天性白内障の可能性があり、CMT病の多様性を考える上で示唆に富む例と考えられた。

O-19-1 withdrawn**O-19-2** withdrawn**O-19-3** Fatty acid-binding protein 3 is critical for alpha-synuclein uptake in cultured dopamine neurons○Kohji Fukunaga, Ichiro Kawahata
Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Japan

[Objective] Fatty acids partially regulate α -Synuclein accumulation, and mesencephalic dopaminergic neurons highly express fatty acid-binding protein 3 (FABP3). We previously demonstrated that FABP3 knockout mice show decreased α -Synuclein oligomerization and neuronal degeneration of tyrosine hydroxylase (TH)-positive neurons *in vivo*. [Methods] We investigated the importance of FABP3 in α -Synuclein uptake, 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺)-induced axodendritic retraction, and mitochondrial dysfunction. To address the questions, we employed cultured mesencephalic neurons derived from wild type or FABP3^{-/-} C57BL6 mice and performed immunocytochemical analysis. [Results] We demonstrated that TH⁺ neurons from FABP3^{+/+} mice take up α -Synuclein monomers while FABP3^{-/-} TH⁺ neurons do not. The formation of filamentous α -Synuclein inclusions following treatment with MPP⁺ was observed only in FABP3^{+/+}, and not in FABP3^{-/-} neurons. Moreover, FABP3 was also critical for MPP⁺-induced reduction of mitochondrial activity. [Conclusions] These data indicate that FABP3 is critical for α -Synuclein uptake in dopaminergic neurons, thereby preventing synucleinopathies, including Parkinson's disease.

O-19-4 Serum zinc, vitamin B1 and folate decrease in Parkinson's disease with sleep attack○Shuro Kogawa, Jiro Oi, Makiko Hashi
Kohka public hospital, Department of Neurology, Japan

Purpose To evaluate the risk factors of sleep attack (SA) in Parkinson's disease (PD). Methods Subjects were 51 PD patients aged from 40 to 90 year-old (mean age was 72.7). We asked every PD patients whether they experienced SA or not. Intellectual activity was evaluated by MMSE. Severity of motor symptoms of PD was evaluated by UPDRS part 3. Atrophy of white matter and gray matter were evaluated by T1WI MRI using Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's disease. We measured the serum zinc, copper, vitamin B1, B12, I, 25 vitaminD2 and folate. We compared these factors and age and PD duration between the SA groups and no SA group using student's t-test. Results SA were experienced by 5 patients. SA group had lower vitamin B1 (30.0 vs 49.8ng/ml, p=0.02), folate (3.7 vs 13.2ng/ml, p=0.03) and zinc (66.4 vs 78.8ug/dl, p=0.01) significantly than no SA group. On the other hand, age, PD duration, MMSE, volume of white matter nor gray matter were not different significantly between the two groups. Conclusion Results of this study suggest that nutritional background in PD patients may influence the onset of SA. Intervention to nutritional state may prevent SA of PD patients.

O-19-5 withdrawn

O-19-6 Novel Drosophila model for Parkinson's disease by targeting phosphoglycerate kinase

○Takashi Kasai¹, Shimizu Jo², Hideki Yoshida², Yumiko Nakao-Azuma^{1,3}, Makiko Shinomoto¹, Takahiko Tokuda^{1,4}, Toshiki Mizuno¹, Masamitsu Yamaguchi²
¹Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ²Department of Applied Biology, Kyoto Institute of Technology, ³Department of Rehabilitation Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Molecular Pathology 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. 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] To investigate phenotypes of Drosophila models with Pkg (a single Drosophila ortholog for human PGK-1) knock-down and validate whether degeneration in dopaminergic (DA) neurons is present under the loss of Pkg function. [Result] DA neuron-specific Pkg knockdown lead to locomotive defects in both young and aged adult flies and was accompanied by progressive DA neuron loss with aging. Pkg knockdown in DA neurons decreased dopamine levels in the central nervous system (CNS) of both young and aged adult flies. Furthermore, pan-neuron-specific Pkg knockdown induced low ATP levels and the accumulation of reactive oxygen species (ROS) in the CNS of third instar larvae. [Conclusion] These results indicate that a failure in the energy production system of Pkg knockdown flies causes locomotive defects accompanied by neuronal dysfunction and degeneration in DA neurons.

O-19-8 Intraneuronal inoculation of mutant alpha-synuclein fibrils induces Lewy-like pathology in mice

○Kousuke Baba¹, Hideki Hayakawa¹, Kensuke Ikenaka¹, Choong Chi-jing¹, Cesar Aguirre¹, Masato Koike², Takeshi Ikeuchi³, Masato Hasegawa⁴, Seiichi Nagano¹, Yoshitaka Nagai⁵, Hideki Mochizuki¹
¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Cell Biology and Neuroscience, Juntendo University Graduate School of Medicine, ³Department of Molecular Genetics, Bioresource Science Branch, Center for Bioresources, Brain Research Institute, Niigata University, ⁴Department of Neuropathology and Cell Biology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, ⁵Department of Neurotherapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine

Alpha-synuclein (*a-syn*) is a major component of Lewy bodies, which are the pathological hallmark in Parkinson's disease, and its genetic mutations cause familial forms of Parkinson's disease (PD). Patients with *a-syn* G51D mutation exhibit severe clinical symptoms. However, in vitro studies showed low propensity for *a-syn* with the G51D mutation. We studied the mechanisms associated with severe neurotoxicity of G51D mutation using a murine model generated by G51D *a-syn* fibril injection into the brain. [Methods] We analyzed the structure of G51D *a-syn* fibrils using Fourier transform infrared spectrometer (FT-IR). We next performed pathological analysis of G51D mutation using in vivo inoculation model of *a-syn* fibrils into mouse SN. [Results] FT-IR analysis revealed that G51D *a-syn* fibrils have higher β -sheet contents than wild-type (WT) *a-syn* fibrils. G51D *a-syn* fibrils induced robust phosphorylated *a-syn* inclusions in inoculation side at 12 weeks, which further spread to the contralateral side at 24 weeks. Moreover, mice inoculated with G51D *a-syn* fibrils showed nigral neuronal loss and motor impairment at 24 weeks. [Conclusions] Our studies showed that G51D *a-syn* fibrils cause very severe pathology including neuronal cell death compared to WT *a-syn* fibrils. The only difference between G51D *a-syn* fibrils and WT *a-syn* fibrils is the β -sheet rich content. Our findings indicate that the structural difference of G51D *a-syn* fibrils plays an important role in its accelerated neurotoxicity in the pathogenesis of G51D mutation-linked PD.

O-20-1 Phenotypic skew of circulating follicular helper T cells in Double Seronegative Myasthenia Gravis

○Shinji Ashida¹, Chihiro Fujii¹, Hamatani Mio², Ryusei Nishigori², Masaki Takata², Kimitoshi Kimura², Kazuyuki Kawamura³, Hirofumi Ochi¹, Ryosuke Takahashi², Toshiki Mizuno¹, Takayuki Kondo⁵
¹Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ²Department of Neurology Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Department of Neurology, National Hospital Organization Minami Kyoto Hospital, ⁴Department of Geriatric Medicine and Neurology, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan, ⁵Department of Neurology, Kansai Medical University Medical Center, Osaka, Japan

[Introduction] Over 10% of patients with MG are negative for detectable antibodies to nicotinic acetylcholine receptor (AChR) and for muscle-specific tyrosine kinase (MuSK). In case with such double-seronegative MG (dSNMG), diagnosis is sometimes challenging. Since we previously revealed that C-X-Chemokine Receptor 5 (CXCR5)-expressing follicular helper T cells (Tfh) in peripheral blood (circulating Tfh: cTfh) were phenotypically skewed in anti-AChR antibodies-positive MG (seropositive MG: SPMG), we studied whether these skews were applied to dSNMG. [Methods] Six patients with dSNMG were enrolled. We analyzed peripheral blood T cells from dSNMG by flow cytometry and compared with 24 SPMG and 18 healthy subjects (HS). We analyzed the frequency of cTfh within CD4 T cells and the expression of Inducible T-cell co-stimulator (ICOS) on cTfh. [Results] The frequency of cTfh within CD4 T cells was higher in dSNMG than HS (8.8% in dSNMG vs. 9% in SPMG vs. 5.8% in HS), but not significantly. The frequency of ICOS highly expressing (ICOS^{high}) cells within cTfh were significantly higher in dSNMG compared with HS (26% in dSNMG vs. 39.6% in SPMG vs. 11.6% in HS, $p=0.008$ [dSNMG vs. HS]). In addition, the frequency of ICOS^{high} cTfh within CD4 T cells were higher in dSNMG than HS (2.3% in dSNMG vs. 4% in SPMG vs. 0.9% in HS, $p=0.02$ [dSNMG vs. HS]). [Conclusion] dSNMG showed cTfh phenotypic change like SPMG. Although it is necessary to obtain statistic significance by increasing number of subjects in analysis, ICOS^{high} cTfh can be useful as the diagnostic biomarker in dSNMG.

O-19-7 ATP13A2/PARK9 protects brains from a-synuclein propagation

○Taiji Tsunemi¹, Yuta Ishiguro¹, Asako Yoroisaka¹, Ayaka Okuzumi^{1,2}, Nobuyuki Nukina², Nobutaka Hattori¹
¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Laboratory of Structural Neuropathology, Doshisha University Graduate School of Brain Science

[Objective] Parkinson's disease (PD) is pathologically defined as the deposition of *a-synuclein* (*a-syn*) containing Lewy bodies (LBs) and Lewy neurites (LNs). Accumulating evidence suggest that *a-syn* may spread within the nervous system in a prion-like manner. We and others reported that ATP13A2/PARK9-deficiency resulted in decreased secretion of *a-syn*, whereas PARK9 overexpression increased secretion of *a-syn*, leading to the attenuation *a-syn* accumulation from host neurons in cell culture models. To analyze the effect of the enhanced secretion in neighboring neurons, we plan to examine the alternations of Atp13a2 levels on *a-syn* spreading *in vivo*. [Methods] At three months after inoculating mouse *a-syn* fibrils into the striatum of three *Atp13a2* null and three wild-type mice, we stained the brain sections with anti-phosphorylated *a-syn* antibodies, and then quantified LBs/LNs in each brain regions. We also injected the lentivirus carrying human ATP13A2 at two weeks before the inoculation to examine the effect of increased levels of ATP13A2. [Results] While LBs/LNs were formed in the entire brains, no significant difference was observed in terms of LB/LN formation between *Atp13a2*-deficient and wild-type mice. Interestingly, overexpression of ATP13A2 lead to decreased LB/LN formation in entire brains. [Conclusion] These results combined with our previous studies suggest that enhanced secretory pathways by increased ATP13A2 levels attenuate spreading of *a-syn* in brains, suggesting a protective role of ATP13A2 in *a-synucleinopathies*.

O-19-9 Loss of CHCHD2 affects mitochondrial structure and dopaminergic neuronal loss in aged mice

○Shigeto Sato¹, Sachiko Noda¹, Manabu Funayama², Nobutaka Hattori¹
¹Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ²Research Institute for Diseases of Old Age, Juntendo University

[Objective] Mutations in the *CHCHD2* gene cause an autosomal dominant late onset Parkinson's disease (PD). The gene product CHCHD2 contains mitochondria targeting sequence in the N-terminus and coiled-coil domain at the C-terminus and has been localized to the intermembrane space of mitochondria. Although little is known regarding the physiological and pathological roles of CHCHD2, the close homologue CHCHD10 is believed to regulate crista structure, maintaining the integrity of the mitochondrial respiratory complexes at the crista junction of the intermembrane space. These studies are preceded by *in vitro* studies, but there is no evidence of the function *in vivo*. To understand the physiological and pathological roles of CHCHD2 *in vivo*, we established CHCHD2 deficient mice. [Methods] We generated and examined the CHCHD2 knockout mice to clarify the phenotype (behavioral analysis, mitochondria structure, dopaminergic neuron) with aging. [Results] Dopaminergic neuronal loss and motor dysfunction were observed in aged mice. In general, PD associated gene deficient mice demonstrated rare phenotype. We would like to discuss the characteristic phenotypes of CHCHD2 knockout mice.

O-20-2 Suitable indications of eculizumab for patients with refractory generalized myasthenia gravis

○Munenori Oyama¹, Kensuke Okada¹, Masayuki Masudai², Yuko Shimizu³, Kazumasa Yokoyama⁴, Akiyuki Uzawa⁶, Naoki Kawaguchi⁵, Ryotaro Ikeguchi¹, Yukiko Ozawa⁷, Jin Nakahara⁸, Hitoshi Aizawa², Kitagawa Kazuo³, Nobutaka Hattori¹, Satoshi Kuwabara⁶, Murai Hiroyuki⁷, Shigeaki Suzuki¹
¹Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Tokyo Medical University Hospital, ³Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, ⁴Department of Neurology, Jintendo University School of Medicine, ⁵Department of Neurology, Neurology Chiba Clinic, ⁶Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, ⁷Department of Neurology, School of Medicine, International University of Health and Welfare

[Objective] Eculizumab is a humanized monoclonal antibody that targets complement protein C5 and inhibits terminal complement-mediated damage at the neuromuscular junction. Eculizumab is effective and well tolerated in patients with anti-acetylcholine receptor antibody-positive (AChR+) refractory generalized myasthenia gravis (gMG). The purpose of the present study is to determine the suitable indications for treatment with eculizumab for refractory gMG. [Methods] Between January and December 2018, we followed 1,388 patients with MG at seven hospitals located in Tokyo and Chiba. We evaluated the clinical features of MG and the patients' quality of life (QOL). [Results] Of 1,388 MG patients, 12 (0.9%) patients received eculizumab. Eleven AChR+ refractory gMG patients (MF=38) completed the 26-week treatment with eculizumab. The disease subtypes represented included six cases of early-onset MG, one of late-onset MG, and four of thymoma-associated MG. Seven patients had experienced myasthenic crisis. The mean quantitative MG score ranged from 18.6 at baseline to 9.1 at week 26 ($p=0.008$). Similarly, the mean MG activities of daily living score ranged from 10.8 at baseline to 4.2 at week 26 ($p=0.002$). There were marked improvements in all patients' QOL. Seven patients were able to reduce the dose of prednisolone at week 26. All but one patient required rescue treatment. [Conclusion] Refractory gMG patients with myasthenic crisis, thymoma-associated MG, and pregnancy are suitable for eculizumab administration.

O-20-3 The Clinical Features of Myasthenia Gravis in Japan from the National Epidemiological Survey 2018

○Hiroaki Yoshikawa¹, Yoshikazu Nakamura², Nagato Kuriyama³, Hiroyuki Murai⁴, Yasunari Sakai⁵, Yoshiko Nomura⁶, Kazuo Iwasa⁸, Makoto Matsui⁷

¹Kanazawa University, Health Service Center, Japan, ²Jichi Medical University, Center for Community Medicine, Public Health, ³Kyoto Prefectural University of Medicine, Department of Epidemiology for Community Health and Medicine, ⁴International University of Health and Welfare, School of Medicine, Department of Neurology, ⁵Kyushu University, School of Medicine, Department of Neurology, ⁶Nomura Yoshiko Pediatric Neurology Clinic, ⁷Kanazawa Medical University Department of Neurology, ⁸Kanazawa University, Graduate School of Medical Sciences, Department of Neurology and Neurobiology of Aging

[Objective] To understand the clinical features of myasthenia gravis (MG) in Japan. [Methods] We conducted the national epidemiological study of MG in 2018. We report the result of the secondary study, including patients diagnosed from Jan 1, 2015, to Dec 31, 2017. [Results] We collected 1452 clinical records from medical institutes. Age of onset (median [interquartile range]) of total was 58 [41-69], male: 60 [47-69] and female: 54 [37-70]. The ratio of male: female was 1:1.17. The percentage of MGFA I was 36.9. Patients with anti-acetylcholine antibody (AChR Ab) was 85.1%, anti-muscle specific tyrosine kinase antibody (MuSK Ab): 2.7%, double positive: 0.3%, double negative: 12%. Thymus image study revealed normal thymus in 58.5%, tumor: 28.6%, hyperplasia: 3.8%, 36.5% of patients received thymectomy. As far as surgery techniques, simple thymectomy was 25%, extended thymectomy: 60.8%, endoscopic thymectomy: 32.6%, others: 1.5%, unknown: 2.7%. Regarding the thymic pathology, thymoma was 23.1%, hyperplasia: 2.7%, involuted thymus: 6.2, others: 1.1%, and unknown: 66.9%. For complications, Hashimoto disease was 4.6%, Basedow disease: 4.1, rheumatoid arthritis: 1.5%, systemic erythematosis: 0.4%, multiple sclerosis: 0.1%. As therapies, 77.8% received choline esterase inhibitor, 68.4%: steroid, 87.8%; tacrolimus. 1.9% had a post-operative crisis, and 1.4% had a post-infectious crisis. Only 1% of patients had a family onset. [Conclusions] The modern features of MG patients in Japan are informative to consider the diagnosis and therapeutic approaches.

O-20-5 withdrawn**O-20-4** Diagnosis of LEMS and MG overlap or borderline cases

○Yuki Hatanaka, Yudai Uchida, Kiyoshi Matsukura, Junpei Yamamoto, Midori Kuwabara, Keiichi Hokkoku, Masahiro Sonoo

Department of Neurology, Teikyo Medical University Hospital, Japan

[Objective] MG LEMS overlap syndrome (MLOS) exists between myasthenia gravis (MG) and Lambert Eaton myasthenic syndrome (LEMS), there are double seropositive cases of AChR and VGCC antibodies, and electrophysiological overlap cases. To clarify the existence of borderline cases between MG and LEMS that do not meet serological and electrophysiological diagnostic criteria. [Methods] Retrospectively review clinical features and electrophysiological findings of follow-up LEMS cases. Classify and organize the three parameters of electrophysiology examination: Post Exercise Facilitation (PEF), RNS decremental responses, and decrease of CMAP. [Results] 11 cases with clinical symptoms and fulfilling either a PEF > 60% increase or VGCC antibody positive were defined as LEMS or borderline of LEMS. There were 8 typical LEMS cases, 6 of which were VGCC positive. There were 2 normal CMAP cases (1 VGCC positive) and 1 VGCC positive case with no RNS decrement as the borderline of LEMS. Two cases with normal CMAP amplitude were classified as borderline of LEMS because they did not meet the MLOS criteria proposed by Oh in 2016. [Conclusions] It should be reconfirmed that CMAP normal and PEF positive cases exist as the borderline of LEMS. Post exercise facilitation examination should be considered for cases that can be diagnosed with usual MG.

O-20-6 withdrawn**O-20-7** Unique pathomechanisms of nuclear envelope myopathy

○Yukiko Hayashi, Kaori Yamashita, Megumi Kato, Eiji Wada
Department of Pathophysiology, Tokyo Medical University, Japan

[Objective] Mutations in the genes encoding nuclear envelope proteins such as emerin and A-type lamins cause several human diseases including Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD). EDMD is characterized as slowly progressive muscular dystrophy, early joint contractures, and cardiomyopathy with conduction defects. We recently produced a double mutant mouse named EH, by crossing emerin knock-out (Emd) and *Lmna* H222P knock-in (H222P) mice. [Methods] We used Emd, H222P, EH and wild type (WT) mice. Growth curve and survival rate were examined. Muscle functions were analyzed in vivo and ex vivo. Histological analyses were done using skeletal and cardiac muscles. Gene and protein expression were also compared. [Results] EH mice show dystrophic changes of skeletal muscles before appearance of cardiomyopathy. Abnormal nuclear shape and altered localization of nuclear membrane proteins are seen which are similarly observed in EDMD patients. Some candidate molecules have been identified which may have important roles for nuclear envelope myopathy. [Conclusions] Lack of emerin enhances skeletal muscle symptoms which is different from cardiac muscle. EH mouse is a good animal model to elucidate pathomechanisms of EDMD.

O-20-8 Cricopharyngeal bar in inclusion body myositis: A red flag

○Kenichiro Taira¹, Toshiyuki Yamamoto¹, Madoka Mori-yoshimura¹, Satoru Fujita², Yasushi Oya¹, Ichizo Nishino³, Yuji Takahashi¹
¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, ³Department of Neuromuscular Research, National Institute of Health, National Center of Neurology and Psychiatry

Objective: To show the predictive risk factors for aspiration pneumonia and prognostic importance of a cricopharyngeal bar (CPB) on videofluoroscopic examination of swallowing (VFS) in inclusion body myositis (IBM). **Methods:** In this longitudinal study, we examined a consecutive series of 37 patients with clinicopathologically defined IBM based on the European Neuromuscular Center diagnostic criteria for IBM from 2013. A standard VFS was performed at diagnosis. The primary outcome was aspiration pneumonia. Secondary outcomes included IBM Functional Rating Scale score, forced vital capacity (FVC), and body mass index (BMI). **Results:** Aspiration pneumonia occurred in 10 of 37 IBM patients (27%). Based on univariate analysis, 4 factors increased aspiration pneumonia risk: BMI < 18.5 (n = 5; hazard ratio [HR], 10.7; 95% CI, 2.50-46.0; p = 0.001); aspiration (n = 7; HR, 7.57; 95% CI, 1.82-31.6; p = 0.005); insufficient opening of the upper esophageal sphincter (n = 11; HR, 4.53; 95% CI, 1.12-18.3; p = 0.03); and CPB presence (n = 15; HR, 11.6; 95% CI, 1.46-91.8; p = 0.02). Clinical features of IBM-CPB (+) were elderly onset, obstruction-related dysphagia, and mild decreases in FVC, resulting in aspiration pneumonia in 1.3 years (interquartile range, 0.9-5.2); 67% of IBM-CPB (+) patients underwent interventional procedures for dysphagia. IBM-CPB (+) patients had a lower FVC than IBM-CPB (-). **Conclusions:** A CPB in IBM is a risk factor that predicts aspiration pneumonia and refractory dysphagia requiring aggressive therapy.

O-20-9 Clinical features of inclusion body myositis associated with Sjögren's syndrome

○Satoshi Yamashita¹, Akihiro Mukaino¹, Yoshimune Yamasaki¹, Kentaro Hara¹, Nozomu Tawara¹, Asako Kakimoto², Hidetsugu Ueyama²
¹Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Japan, ²Department of Neurology, National Hospital Organization, Kumamoto Saishun Medical Center

[Objective] Inclusion body myositis (IBM) is a refractory muscle disease characterized by inflammatory and degenerative features in myofibers. While, immunotherapy is typically less effective for IBM patients, many cases present patients with Sjögren's syndrome (SjS), for whom immunotherapy has been reported to be effective. The aim of this study is to determine whether IBM patients with and without SjS are clinically different. [Methods] We investigated the clinical differences between the IBM patients with and without SjS, in terms of the following parameters: age, gender, disease duration, body mass index, initial symptoms, presence of dysphagia, distribution of muscle weakness, grip strength, serum levels of creatine kinase, anti-NT5C1A autoantibodies, respiratory and cardiac function, IBMFRS scores, and responsiveness to immunotherapies. [Results] Among 248 patients enrolled into the study, 165 patients fulfilled the ENMC2011 criteria for diagnoses of IBM. We compared the clinical differences between the patients with SjS (n=10) and without SjS (n=155). The patients with SjS exhibited a significant female predominance, and decreased vital capacity and forced vital capacity. However, other parameters were not significantly different between the both groups, including responsiveness to immunotherapies. [Conclusions] While IBM with SjS shares histological similarities with IBM, it differs from IBM in female predominance, and decreased respiratory function. Based on the observation, we speculate a possible pathogenic relationship between IBM and SjS.

O-20-10 Relationship between verbal IQ and gene mutation in patients with Duchenne muscular dystrophy

○Hajime Arahata, Akihiro Watanabe, Nobutaka Sakae, Yuji Kawano, Akifumi Yamamoto, Naokazu Sasagawa
 National Hospital Organization Omuta National Hospital, Japan

[Objective] The clinical features in patients with DMD are progressive muscle weakness, cardiomyopathy and intellectual disability. The former two progressively decline in the course of the disease and are involved in life span, but are unclear in the intelligence. Here, we examined the relationship between VIQ and *DMD* isoforms. [Methods] Among patients with confirmed DMD clinical and genetic diagnosis, we performed verification in patients who had consent and received multiple Wechsler Intelligence Scale (WAIS-R or WAIS-III and WISC-III) tests. [Results] In 31 patients (13.0 yo ± 5.5yo), there was no decline in VIQ (first time 77.7 ± 20.5 over time (final VIQ value 81.3 ± 20.0) (test interval 6.5 years ± 3.0). As biopsy of brains are not possible, we used information of mutations in 31 *DMD* genes, patients were classified into theoretical disturbed/non-disturbed isoforms groups. Among them, the Dp140 non-disturbed group and disturbed group did not change VIQ over the time, but each groups' VIQ was 86.8 ± 19.1 and 73.3 ± 20.2 (p < 0.05). [Conclusions] In DMD patients, dystrophin-induced dysfunction in neurons decline in intelligence at birth. But it may not change after the birth. Also, significant difference was observed in the grouping based on the presence or absence of Dp140. There are some cases in which correct psychological examination is difficult due to psychological problems, but genetic information may be helpful in these cases. In addition, isoforms such as Dp140 were speculative to affect in the early stage of the disease.

O-21-1 A novel vaccine against S100A9 prevented thrombus formation in cynomolgus monkey

○Munehisa Shimamura^{1,2}, Koichi Kaikita³, Tsutomu Sasaki¹, Tomohiro Kawano¹, Kenichi Tsujita³, 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, ³Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

Objective To solve the low medicine adherence in secondary prevention in stroke, we recently developed an antithrombotic vaccine against S100A9 in mice. One of problems in clinical application is that the amino acid sequences in B-cell epitope is quite different between mice and human. To solve the problem, we examined the effects of vaccine against human S100A9, whose sequence is common to that in monkeys, using cynomolgus monkey. **Methods** An epitope in human S100A9 was conjugated to KLH. The mixture of the epitope and Alum was subcutaneously injected for three times every two weeks. Production of antibody for human S100A9 was examined in ELISA or Western blotting analysis. To check the antithrombotic effects, the mixture of vaccinated serum and fresh whole blood from another monkey was examined in an automated microchip flow-chamber system. **Results** Successful production against human S100A9 was shown in ELISA and Western blotting analysis. Although addition of pre-vaccinated serum into fresh whole blood did not affect the thrombus formation, post-vaccinated serum prevented the thrombus formation in 2 monkeys. The antithrombotic effects were partially reversed with the epitope peptide. This indicated that epitope could neutralize the antithrombotic effects. Prolongation of bleeding time was not observed. **Conclusions** Newly designed vaccine against human S100A9 could successfully showed antithrombotic effects in some monkeys. This vaccine might be a novel strategy in antithrombotic therapy although further studies in safety aspects are necessary.

O-21-3 CRP: strong exacerbation predictor in acute ICA/MIO patients who underwent recanalization

○Junichi Uemura^{1,2}, Takeshi Inoue^{1,2}, Masahiro Ohta¹, Shinji Yamashita^{1,2}, Yoshiki Yagita²
¹Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School General Medical Center, Japan, ²Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, Japan

(Objective) Intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) and mechanical thrombectomy (MT) have become standard therapy for acute internal carotid artery and middle cerebral artery M1 segment occlusion (ICA/MIO). However, in some cases, the prognosis is one of exacerbation. We aimed to predict patient factors associated with this prognosis of exacerbation. (Methods) This was a single-center, retrospective study of 35 consecutive patients with acute ICA/MIO who underwent rt-PA/rt-PA and MT at our hospital between January 2016 and September 2019. We divided patients into two groups based on their modified Rankin Scale (mRS) score at discharge: improvement (mRS score 0-2) and exacerbation (mRS 3-6) and compared clinical characteristics, laboratory data, and MRI findings between the groups. (Results) Improvement group had 13 (37%) and exacerbation group had 22 (63%) patients. Improvement group had lower mean values of age (70 vs. 81 years, p=0.02), National Institutes of Health Stroke Scale score (13 vs. 19, p=0.02), and C-reactive protein (CRP) levels (0.24 vs. 0.92 mg/dl, p<0.01) than exacerbation group. ROC curve showed that cut-off of age was 79 (sensitivity 76.9%, specificity 72.7%, area under the curve 0.745), NIHSS was 20 (92.3%, 63.6%, 0.741), and CRP was 0.14 mg/dl (69.2%, 81.8%, 0.774). Multivariate analysis confirmed that CRP (>0.14 mg/dl) (OR 10.16; 95% CI 1.38-75.13, p=0.01) was independently associated with exacerbation group. (Conclusions) CRP (>0.14 mg/dl) is a strong predictor of exacerbation at discharge in patients with acute ICA/MIO who underwent recanalization therapy.

O-21-2 Wnt signaling is associated with hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis

○Junlei Chang¹, Song Ta², Zhen-ni Guo², Hang Jin², Peng Zhang², Fenge Li², Chenqing Zeng³, Qingquan Gu³, Yuan Zhang⁴, Wenlan Liu⁴, Yi Yang², Xian-fang Rong¹
¹Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, China, ²Dept of Neurology, The First Hospital of Jilin University, ³Shenzhen RealOmics Biotech Co., Ltd., ⁴Shenzhen Second People's Hospital

Objective The Wnt signaling is essential to blood-brain barrier function in animals. Here we explored the implication of the Wnt signaling in hemorrhagic transformation (HT) after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke (AIS) patients. **Methods** Blood samples are collected at admission prior to thrombolysis and HT is detected with CT scans 24 hours later. Serum Wnt signaling biomarkers were measured, and SNPs or exon sequences for 28 Wnt signaling genes were determined with a customized sequencing chip. Gene mutations were further studied *in vitro* in cellular models. **Results** 124 patients including HT patients (n=54, consecutively enrolled) and Non-HT patients (n=70, age- and sex-matched) were enrolled. Serum DKK3 was decreased in HT patients (p=0.001), whereas serum DKK2 was selectively increased in HT patients with parenchymal hematoma (PH) (p=0.015). *WNT7A* SNP rs2163910 and rs1124480, and *WNT7B* SNP rs67604162 were increased in HT patients (p<0.05). *GPR124* SNP rs75336000 (missense variant, c.3587G>A) was selectively enriched in PH patients (p=0.0088). A higher portion of PH patients than Non-HT patients had multiple copies of these HT risk SNPs (>4 copies/patient, 18.2% vs. 7.6%). Furthermore, the c.3587G>A mutation of *GPR124* substantially reduced Wnt signaling by dissociating DVL1 from GPR124 intracellular domain in cell culture. **Conclusions** Wnt signaling serum biomarkers and genetic variations are associated with increased risk of HT following thrombolysis in AIS patients, suggesting a key role of Wnt signaling in thrombolysis induced intracerebral hemorrhage.

O-21-4 Stroke incidence in super elderly patients taking direct oral anticoagulants

○Taizen Nakase¹, Hiroaki Shimizu¹, Junta Moroi², Tatsuya Ishikawa²
¹Stroke Comprehensive Medical Center, Akita University Hospital, Japan, ²Akita Cerebrospinal Cardiovascular Center

[Objective] The effectiveness and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) in super elderly patients are still under debate. However, the older the population becomes, the higher the prevalence rate of atrial fibrillation and the needs of anticoagulation therapy become. Therefore, this study aimed to investigate the stroke incidence in super elderly patients who had been prescribed any DOAC as preventing embolic events. [Methods] Acute ischemic stroke patients were screened between April 2015 and March 2019, and patients taking any kind of DOAC prior to the index stroke were included in this study (n=64). Super elderly were defined as aged over 85 years-old. Clinical data were compared between patients over 85 yo (n=14) and younger than 85 yo (n=50). [Results] The prevalence rate of stroke risk factors was not different between two groups. Inappropriate prescription rate was significantly lower in over 85 group compared with younger group (p=0.047: 7% and 38%, respectively). The ischemic lesion size was significantly smaller in over 85 group compared with younger group (p=0.042: 2.3ml and 23.5ml, respectively). The most frequent stroke subtype was cardioembolic stroke in both groups (65%). The outcome was not significantly different between two groups. [Conclusions] There was no specific problem related to super elderly in regards to stroke incidence during anticoagulation therapy using DOAC. Moreover, the efficacy of DOAC could be properly functioned in super elderly patients, since lesion size was small in those patients with DOAC appropriately prescribed.

O-21-5 Observation of maladaptive behaviors in a stroke patient with Vineland II Adaptive Behavior Scales

○Masanori Nagaoka¹, Sayuri Ofuji², Kazuhiro Kanayama², Yuko Ozono², Saori Kokubo³, Narumi Yasui³
¹Dept of Internal Medicine, Meirinkai Nikko-Noguchi Hospital, Japan, ²Dept of Rehabilitation, Meirinkai Nikko-Noguchi Hospital, ³Nursing Department, Meirinkai Nikko-Noguchi Hospital

We present the case of a 78-year-old male with left hemiplegia suffered from stroke. During seven years after the stroke, he insidiously became showing maladaptive behaviors to his caregivers. On admission, he had cognitive impairment, maladaptive speeches and actions, i.e. insisted only selfish desires, abusive words and spat at others, and very vigorous and rapid actions of his non-paretic right hand which sometimes hurt his caregivers. Surface EMG showed low voltage tonic activity in his neck and right arm at rest and during action, the outbreaks of EMG among arm muscles, sometimes with grouping pattern at about 1 Hz. Brain CT revealed low density areas in internal capsule and basal ganglia and in cerebellar hemisphere, both on the right side. We thought his rapid action, i.e. a kind of hyperkinesia, is caused by cerebellar lesion on the right side. And maladaptive speeches were considered as the acquired ill manner built by overprotection during almost of seven years of institutionalization and hospitalization, based on impaired cognitive functions. With the small amount of haloperidol, one of neuroleptics, his maladaptive speeches and abrupt actions were improved to some extent and he could be backed to his previous nursing home. This changes in adaptive behaviors, particularly in communication, were evaluated retrospectively with Vineland II Adaptive Behavior Scales.

O-21-6 Association of unknown atrial fibrillation and stroke severity and outcome

○Kenichi Todo¹, Shuhei Okazaki¹, Tomoya Wadayama¹, Aimi Tanaka¹, Mariko Ohara¹, Shintaro Sugiyama¹, Takaya Kitano¹, Kotaro Watanabe¹, Kyoko Higashida¹, Sho Murase¹, Yoko Kimura¹, Hiedaki Kanki¹, Tsutomu Sasaki¹, Manabu Sakaguchi^{1,2}, Hideki Mochizuki¹
¹Department of Neurology, Osaka University Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Osaka General Medical Center

[Objective] We hypothesized that ischemic stroke patients with first-ever diagnosis of atrial fibrillation (AF) may have fewer risk factors for cerebrovascular diseases, and thus might be associated with less stroke outcome. However, such patients usually do not receive anticoagulant therapy, and thus might be associated with severe stroke outcome. In the current study, we analyzed the association of "unknown AF" with stroke severity and outcome. [Methods] We retrospectively analyzed a database of 196 patients with acute ischemic stroke patients with AF between January 2010 and October 2019. We defined "unknown AF" as first-ever AF diagnosed after index stroke, and "known AF" as AF diagnosed before index stroke. We assessed the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score on admission and modified Rankin Scale (mRS) score at discharge. [Results] The population of unknown AF was 33% (64/196). There were no differences in age (76 vs 77), gender (male; 50% vs 67%), hypertension (53% vs 62%), diabetes mellitus (12% vs 20%), and past history of heart failure (3% vs 8%), between patients with unknown and known AF, respectively. Patients with unknown AF were associated with lower CHADS2 score (1 [1-2] vs 2 [1-4], p<0.01), lower proportion of previous stroke (12% vs 34%, p<0.01), and less proportion of anticoagulant therapy (5% vs 59%, p<0.01). There were no differences in stroke severity (NIHSS score; 12 vs 9) and outcome (mRS score; 3 vs 3). [Conclusion] Unknown AF is associated with low CHADS2 scores but not stroke severity and outcome.

O-21-7 CYP2C19 and PON1 polymorphisms alter on-clopidogrel platelet reactivity in neurointervention

○Koji Tanaka¹, Shoji Matsumoto², Gulibahaer Ainiding¹, Ichiro Nakahara², Akira Ishii³, Taketo Hatano³, Kyoko Iinuma¹, Takuya Matsushita¹, Noriko Isobe⁴, Ryo Yamasaki³, Izumi Nagata¹, Jun-ichi Kira¹
¹Department of Neurology, Neurological Institutes, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Department of Comprehensive Strokeology, Fujita Health University School of Medicine, ³Department of Neurology, Kokura Memorial Hospital, ⁴Department of Neurological Therapeutics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

[Objective] We aimed to investigate associations between *CYP2C19* and *paraoxonase-1 (PON1)* polymorphisms and on-clopidogrel platelet reactivity in patients undergoing neurointervention. [Methods] Between May 2010 and November 2013, consecutive patients who received elective neurointervention under the dual antiplatelet therapy were enrolled. The on-treatment platelet reactivity was measured using the VerifyNow[®] P2Y12 assay as P2Y12 reaction units (PRU). High platelet reactivity (HPR) was defined as PRU≥230. Genotype testing was performed for the *CYP2C19**2, *3, and *17, and *PON1* Q192R. The associations between both *CYP2C19* and *PON1* polymorphisms and HPR were investigated. [Results] Among 350 patients (177 men, median 68 years of age), 199 (56.9%) had at least one *CYP2C19**2 allele, 78 (22.3%) had at least one *3 allele, 3 (0.9%) had one *17 allele, and 311 (88.9%) had at least one R allele in *PON1* Q192R. HPR was seen in 162 patients (46.3%). Patients with HPR more frequently had at least one *CYP2C19**2 allele (67.3% vs. 46.8%, p<0.001) and *PON1* Q192R allele (92.6% vs. 85.6%, p=0.039) comparing to those without. In multivariate analysis, having at least one *CYP2C19**2 allele (odds ratio [OR] 5.44, 95% confidence interval [CI] 1.06-42.03), and both at least one *CYP2C19**2 and *PON1* Q192R alleles (OR 10.51, 95% CI 2.58-71.44) were associated with HPR after adjustment with sex, hematocrit, platelet count, and current smoking status. [Conclusions] Both *CYP2C19* and *PON1* polymorphisms may be synergistically associated with HPR under clopidogrel in patients undergoing neurointervention.

O-21-8 PCA laterality predicts better functional outcomes after MCA occlusion treated with thrombectomy

○Masahiko Ichijo¹, Satoru Ishibashi², Nanami Saso¹, Masashi Suzuki¹, Asuka Yasuura¹, Tony Toshiyuki Watanabe¹, Takeshi Amino¹, Tomoyuki Kamata¹
¹Department of Neurology, Musashino Red Cross Hospital, Japan, ²Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University

[Objective] Endovascular mechanical thrombectomy (MT) is a promising therapeutic approach for stroke patients with large vessel occlusion, though the clinical course is heterogeneous. Prominent PCA laterality upon MRA, indicating collateral flow from PCA to MCA territory via leptomeningeal anastomoses, has often been encountered in MCA occlusion (MCAO) patients. We hypothesized that this sign is correlated with improved functional outcomes in patients with MCAO treated with MT. [Methods] Forty-five acute ischemic stroke patients with MCAO were treated with MT from September 2015 to September 2019. All patients routinely underwent initial MR scans. We retrospectively analyzed the clinical and radiologic data of the patients with or without PCA laterality sign. [Results] Twenty-one of 45 patients had PCA laterality sign on MRA. NIHSS score on arrival did not differ between groups. NIHSS score 24 hours (9.5±7.2 vs. 15.2 vs. 8.5, P = 0.020), and 7 days (5.9±6.9 vs. 10.4 vs. 7.0, P = 0.035) after stroke onset was significantly lower in patients with PCA laterality sign compared with patients without the sign. Recanalization rate did not differ between groups (TICI3or2b; 18/21 vs. 19/24, P = 0.705). Multivariate logistic regression analyses showed an adjusted odds ratio of 8.50 for a favorable outcome (mRS score 0-1 at 3 months) in patients with PCA laterality sign (95% CI, 1.6-65.6; P = 0.010). [Conclusion] The presence of PCA laterality sign on MRA before mechanical thrombectomy can be used as a predictor of improved functional outcome in patients with MCAO.

O-21-9 NBP reduces cerebral ischemic injury by maintaining mitochondrial function of endothelial cells

○Jingjing Jia
 Peking University First Hospital, China

Objective: D1-3-n-butylphthalide (NBP) is a yellow oily liquid with celery fragrance, which is a kind of anti-ischemia drug developed in China. Many studies have reported that NBP can exert neuroprotective effect against ischemic injury. However, the exact intracellular target and mechanism of NBP is still unknown. This study focused on the effect and mechanism of NBP on vascular endothelial cells after cerebral ischemia. Methods: In this study, we used male C57BL/6 mice to conduct MCAO/R model, and used bEnd3 cells to construct OGD/R model. The volume of cerebral infarction and the cell survival rate were detected. The mRNA expression of IL-1β, IL-6, TNF-α, iNOS, VEGF, HIF-1α were detected by qPCR. WB were used to detect the protein expression of CC3, Bax, Bcl-2, AIF, cytoC. ROS production, MMP and ATP content was detected. Results: NBP can significantly inhibit the cell death rate after OGD/R treatment, reduce the cerebral infarction volume of mice after MCAO/R treatment, inhibit the expression of IL-1β, IL-6, TNF-α, iNOS mRNA, restrain the expression of CC3 and Bax, promote Bcl-2, reduce the release of cytoC and ROS from mitochondria to cytoplasm, and improve the level of MMP and production of ATP, and promoted the expression of VEGF and HIF-1α. Conclusions: This study illustrated that NBP can significantly reduce ischemia-reperfusion injury, reduce oxidative stress response, inhibit cell apoptosis and promote angiogenesis. These neuroprotective functions may be produced by maintaining mitochondrial function. Therefore, NBP may play a neuroprotective role by acting on targets in mitochondria.

O-21-10 Involvement of Mucosal-associated invariant T cells for neuroinflammation in acute ischemic stroke

○Sho Nakajima¹, Ryota Tanaka^{1,2}, Kazuo Yamashiro¹, Asako Chiba³, Daisuke Noto³, Hideki Shimura⁴, Naohide Kurita⁴, Kenichiro Hira⁴, Nobukazu Miyamoto¹, Yuji Ueno¹, Takao Urabe¹, Sachiko Miyake³, Nobutaka Hattori¹
¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Stroke Center, Jichi Medical University Hospital, Division of Neurology, ³Department of Medicine, Jichi Medical University, ⁴Department of Immunology, Juntendo University School of Medicine, ⁵Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital

[Objective] The purpose of this study was to elucidate the association between Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells and acute ischemic stroke. [Methods] We used MRI knock-out C57BL/6 (MRI^{-/-}) mice, which are deficient in MAIT cells, and wild-type littermates. We performed a 1-hour transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) and evaluated the cerebral infarct volume, motor function of the mice, and the activation of microglia on 24 and 72 hours after ischemia-reperfusion. Meanwhile, tMCAO models of C57BL/6 mice administered with the MRI ligand that suppresses the activation of MAIT cells were similarly analyzed. MAIT cells infiltrating the infarct hemisphere were analyzed by fluorescence-activated cell sorting (FACS). [Results] We observed a significant reduction in infarct volume and a significant improvement of neurological dysfunction in MRI^{-/-} mice on 72 hours. Similar results were obtained in the ligand administration group. Regarding microglia, the number of Iba1 positive microglia on 24 hours and the morphological grading assessment on 72 hours was significantly reduced in MRI^{-/-} mice. The cytokine levels of IL-1β and IL-6 on 24 hours, and the levels of IL-17 on both 24 and 72 hours, were significantly lower in the MRI^{-/-} mice. FACS analysis showed the number of MAIT cells infiltrating the infarct hemisphere decreased significantly on 24 hours. [Conclusion] MAIT cells may play an important role in neuroinflammation after focal cerebral ischemia, and the regulation of MAIT cells may have potential as a new neuroprotectant for the treatment of acute ischemic stroke.

O-22-1 特異性正常圧水頭症における症候と脳白質障害, Default mode networkの障害との関連性

○菅野 重範^{1,2}, 小川 薫³, 荒井 啓昌⁴, 大友 智¹, 菊池 寛昭⁵, 渋谷 聡^{2,6}, 鈴木 匡子¹
¹東北大学医学系研究科 高次機能障害学分野、²みやぎ県南中核病院 脳神経内科、³みやぎ県南中核病院 放射線部、⁴みやぎ県南中核病院 脳神経外科、⁵みやぎ県南中核病院 健診センター、⁶森山記念病院 内科

【目的】特異性正常圧水頭症 (iNPH) における臨床症状の重症度と、安静時でのDefault mode network (DMN)の活動、脳白質障害との関連性について検討した。【方法】iNPH診療ガイドラインにおけるProbable iNPHの臨床診断基準を満たし、脳室-腹腔シャント術が施行されたiNPH患者20名が参加した。術前と術後6ヶ月の時点で、臨床症状の重症度をiNPH grading scale, 3m起立歩行試験 (TUG), Frontal Assessment Battery (FAB), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) を用いて評価した。また、術前に安静時脳活動を患者毎に測定し、全患者の安静時脳活動データを用いて独立成分分析を施行したところ、DMNの活動を検出することができた。Dual regressionによりDMNの機能的結合性 (DMN-FC) を患者毎に算出した。更に、全脳の拡散テンソル画像を患者毎に撮像し、Fractional anisotropy (FA)mapを作成した。全患者のFA mapを用いて脳白質線束のスケルトンを作成し、各患者の脳白質線束平均FA値 (FB-FA) を算出した。FB-FAとDMN-FCの散布図を確認したところ、FB-FAに比してDMN-FCが著しく低下している群 (DMN-FC良好群: n = 12) と比較的保たれている群 (DMN-FC不良群 n = 6) に分けられたため、術前、術後における臨床症状の重症度を両群間で比較した。【結果】DMN-FC不良群ではDMN-FC良好群と比較して術前のRAVLT (即時再生, 20分後遅延再生と再認) の成績が有意に不良であり、術後のFABとRAVLT即時再生の成績改善が有意に不良であった。【結論】本検討ではiNPH患者の30%において脳白質線束の損傷度に比してDMN-FCが著しく低下しており、記憶障害が重症かつ認知機能の術後改善が不良であった。iNPHにおけるアルツハイマー病理の合併率は22%~50%とされており、本検討の有所見率に近似していた。DMN-FCとFB-FAの測定によりiNPHにおけるアルツハイマー病理の合併を予測できるかもしれない。

O-22-3 アルツハイマー病におけるCAAと血中ホモシステインとの関連

○金丸 和富, 仙石 錬平, 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】ホモシステイン (Hcy) とアルツハイマー型認知症との関連が注目されている。Hcyが、脳アミロイド血管症 (CAA) と関連しているとの報告もある。今回、アルツハイマー病 (AD) におけるCAAと血中Hcy濃度との関連について検討した。【方法】対象は、臨床的に診断されたAD 136例 (75.2±8.8歳, 女性83例, 男性53例)。頭部MRIを施行し、T2強調MRIによって認められる大脳皮質から皮質下にかけての脳梁型微小出血 (CMBs) をCAAの指標とした。CAAの有無で2群 (CAA- 90例, CAA+ 46例) に分け、血中Hcy濃度を比較検討した。また、脳脊髄液バイオマーカー (CSF Aβ42, tau, ptau-181) やMMSEについても検討を加えた。CSF Aβ42, tau, ptau-181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。【成績】AD全例においてHcyの上昇はMMSEの低下と有意に相関した (p<0.05)。Hcyは、CAA-: 11.6±4.0, CAA+: 14.3±10.5 nmol/mlとCAA+において高値の傾向があったが、有意差は認めなかった。バイオマーカーでは、CSF Aβ42が、CAA+で優位に低下 (CAA-: 316.8±112.1, CAA+: 274.2±108.7 pg/ml, p<0.05, t検定)、また、MMSE値が、CAA+で優位に低下 (CAA-: 20.3±6.3, 16.5±7.0, p<0.005, t検定) していた。CSF tau, ptauは、両群間で有意差は認めなかった。【結論】Hcyは認知機能低下と関連する。CAA+群において、血中Hcyは、高値の傾向があったが、有意差は認めなかった。CAA+において、CSF Aβ42, また、MMSEが有意に低下していた。

O-22-5 視覚呈示時間による全体と部分認知の関連性 -Navon図形を用いた症例検討-

○森原 啓介¹, 東山 雄一¹, 浅野 史織¹, 松永 祐己¹, 高橋 慶太¹, 三宅 綾子¹, 田中 健一¹, 木村 活生², 岸田 日帯², 上田 直久², 上木 英人¹, 土井 宏¹, 竹内 英之¹, 田中 章景¹
¹横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学、²横浜市立大学附属市民総合医療センター 神経内科

【背景】同時失認とは、細部の認知は良好であるにも関わらず同時に全体を把握することが困難な状態とされ、その症候や病巣、想定される障害機序により様々な分類がなされている。我々は右後大脳動脈領域梗塞により、Farahの腹側型同時失認を認めた症例を対象に階層的複合刺激、いわゆるNavon図形を用いた視覚検査を行い、刺激呈示時間により部分/全体認知がどのように変化するか検討を行った。【対象】症例は62歳右利き男性。某日歩行時のふらつきとともに、外の景色がおかしいことに気づき近医を受診。脳MRIで右後頭葉(海馬傍回・舌状回・一次視覚野)、右視床に新規脳梗塞を認め当院緊急入院となった。入院時、意識清明で読み書きを含めた言語機能に異常はなかったが、左半側空間無視、相貌失認、街並失認に加え、呈示された視覚刺激に対して部分部分を逐次的に処理して認知する、腹側型同時失認を認めた。【検討】小さな数字で大きな数字を構成したNavon図形12種を、それぞれランダムに0.2秒、あるいは2秒間、右視野に視覚呈示し、判読できた数字を全て回答させた。対照刺激としてNavon図形(全体・部分)と同サイズの数字4種を用いた課題も施行した。【結果】Navon図形の部分のみを回答した(同時失認)のは、2秒、0.2秒条件でそれぞれ41.7%, 20.8%、全体を覚悟できたのは各条件で58%, 75%であり、0.2秒条件で有意に同時失認が少なかった(χ²検定, p<0.01)。一方、対照図形についてはほぼ全問正答できた。【考察】本例では、Navon図形を短時間のみ視覚呈示すると同時失認が出現しにくい、すなわち全体を認知できる傾向がみられた。このことより、視覚認知の初期段階では対象の全体知覚がなされているにも関わらず、それが早期に減衰する、あるいは後に部分の知覚処理が過剰に行われることで同時失認が生じていると考察した。

O-22-2 頭部MRIにおける脳内微小出血MBsおよび白質病変と新規血中マーカーMR-pro ADMの関係

○栗山 長門¹, 小山 晃英¹, 尾崎 悦子¹, 齊藤 聡¹, 猪原 匡史¹, 松井 大輔¹, 渡邊 功¹, 梅原 陸美², 近藤 正樹², 水野 敏樹², 丸中 良典³, 高田 明浩³, 赤澤健太郎³, 山田 恵³, 富田 仁美¹, 長光 玲央⁴, 宮谷史太郎⁴, 三宅 正裕⁵, 渡邊 能行^{1,7}, 上原 里程¹
¹京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療学、²京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学、³京都府立医科大学大学院医学研究科 放射線診断治療学、⁴国立循環器病研究センター 脳神経内科、⁵京都工場保健会、⁶京都大学大学院医学研究科 眼科学、⁷京都先端科学大学 健康医療学部

【目的】我々は、血管作動性生理ペプチドのアドレノメデュリン前駆体であるMR-proADM (Midregional proadrenomedullin) (中央領域プロアドレノメデュリン) が、認知機能低下に伴う白質病変に関する生活性物質であることを報告した (J Alzheimers Dis.56.2017)。現在、新規血中バイオマーカーとして脳梗塞における測定をAMEDB (事務局: 国立循環器病研究センター) で研究中である。一方、脳小血管病である大脳白質病変WMLと脳内微小出血microbleeds (MBs) は、脳小血管脆弱性を反映する指標であるが、まだその病態は十分に明らかとなっていない。今回、現在進行中の京都府の高齢者調査研究において、血中MR-proADM正常群と高値群の2群間で、MR画像に関する項目を中心に検討を行った。【方法】対象は、明らかに脳梗塞入院歴がない地域住民107名 (男性63名, 女性44名, 平均年齢75.8歳) である。全例に、頭部MRI, 脳高次機能検査, 血算生化学、質問紙による生活習慣調査、血中MR-proADM測定を実施し、上記2群間における検討を実施した。MR-proADM測定は、KRYPTOR (Thermo Fisher Scientific社) を用いて時間分解蛍光増感測定法を用いた。【結果】血中MR-proADM測定の平均は、0.51±0.12nmol/Lであった。2群間で有意であったのは、年齢、高血圧、糖尿病、狭心症の既往であった (p<0.05)。2群間では、既報告同様、言語や前頭葉機能を反映する言語流暢性課題word fluencyおよび注意/遂行機能検査であるSDMT (Symbol Digit Modality Test) で有意な低下を認めた (p<0.05)。頭部MRIに関して、MR-proADM高値群は、WML gradingおよびMBs個数、皮質型MBsと有意に関係していた。【結論】MR-proADMは、動脈硬化リスク保有者で上昇し、認知機能低下と関係する頭部MRIのMBsおよびWMLの出現に關与している。MR-proADMは、脳実質および脳血管における内皮障害やアミロイド沈着を反映している可能性がある。

O-22-4 iNPHの基盤に存在するPSPの画像所見: FP-CIT SPECT

○森 敏^{1,2}, 藤野 雄三¹, 垣内 謙祐², 杉野 正一², 滋賀 健介¹
¹松下記念病院 脳神経内科、²藍野病院 脳神経内科

【目的】特異性正常圧水頭症 (iNPH) の症状はシャント後に一時的に改善するが、再び悪化する。これは、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。その臨床病型は、「すくみ足を呈し緩徐に進行する軽症型 (progressive gait freezing)」と報告されている。iNPHの基盤に存在する本病型を診断するための着目点として、前々回に症候 (pull test)、前回に形態画像所見 (concaved tegmentum) について報告した。今回は、FP-CIT SPECT所見について報告する。【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・シルビウス裂開大) を呈し、タフテスタ陽性の連続6症例。神経学的診察に加え、CT/MRI, FP-CIT SPECTを実施した。SBR値はファントム補正および年齢補正したグラフで判定した。【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。これらはPSPの改訂診断基準 (Movement Disorders, 2017) によりPSPと診断された。MRI/CTの正中矢状断においては、上記のiNPH所見に加えて中脳被蓋萎縮を認めた。FP-CIT SPECTの線条体集積は、左右差なく、SBR値は正常下限 (3例) から軽度低下 (3例) 域に分布していた。【考察】純粋無動症 (PSPの上記型に該当) のSBR値は正常〜軽度低下と報告されている (織茂智之他、臨床神経学, 55巻Suppl.S307, 2015)。本症のSBR値も同様で、たとえ正常域であっても本症型を否定する根拠とはならない。【結論】iNPHのFP-CIT SPECTの判読にあたっては、SBR値が境界域に分布するため、「正常」あるいは「異常」と定性的に判定するのではなく、年齢補正したグラフで境界域に分布することを確認すべきである。

O-22-6 Wason selection taskにおける、社会的交換と安全規則の疑似論理の検討

○板東 充秋¹, 角南 陽子¹, 井上 里美², 栗崎 博司²
¹都立神経病院 脳神経内科、²石神井公園ひろクリニック

【目的】Wason selection task (WST) を用い、社会的交換と安全規則の疑似論理を検討した。対象と方法: 主に頭部外傷の16例に、社会的交換、安全規則、利害なき規則のWSTを施行。各規則8問で、問題は4択、正しい選択肢は2つ。2つとも正答で問題の正解とする。結果: 1) 社会的交換と安全規則の成績が良い例1例、2) 安全規則のみ良い例2例、3) どちらも低下する例13例、3)のうち、利害なき規則の、A) 一つの選択肢は正答する例9例、B) どの選択肢も誤ることがある例4例、3B)のうち、(1)どの規則も選択肢の正答数が低下する例3例、(2)利害なき規則より他の規則が良い例1例。考察と結論: 日常論理と疑似論理が働くこと、社会的交換と安全規則で二つの選択肢とも選び問題を正解。日常論理が働き疑似論理が働かないと、一つの選択肢のみ正答。問題理解や日常論理も障害されると、成績はさらに低下。従って、1) は日常論理と両方の疑似論理が働き、2) は社会的交換の疑似論理が障害され、3A) は、どちらの疑似論理も障害され日常論理のみ働き、3B) (1) は問題理解あるいは疑似論理も日常論理も障害され、(2) は3B- (1)と1)や2)の組み合わせと考えられる。両方の疑似論理が保たれる1)に前頭葉病変がなく、障害される3A)に前頭葉病変 (9例中8例が両側性)。眼窩面を含まない例もある) があり、疑似論理は前頭葉内に局在する可能性がある。2)の社会的交換のみ障害された例は眼窩面に病変や血流低下があり、3B- (2)の、社会的交換と安全規則の正答数が利害なき規則より良い例は、両側前頭葉と左後頭葉に病変があるが前頭葉眼窩面の変化は軽度で、眼窩面は疑似論理自体、そのアクセスに関わる可能性がある。3B- (1)の日常論理も障害される例は、軽度だが失語のある1例と、失語がなく一般知能が保たれ両側前頭葉と側頭葉あるいは視床などの病変がある2例で、日常論理に様々な部位の関与が示唆される。

一般演題 □演

O-22-7 バイオマーカーとリスク遺伝子で再考するアルツハイマー型認知症の臨床診断

○春日 健作¹、月江 珠緒¹、菊地 正隆²、原 範和¹、宮下 哲典¹、桑野 良三³、岩坪 威¹、池内 健¹、J-ADNI¹
¹新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野、²大阪大学大学院医学系研究科ゲノム情報学共同研究講座、³旭川荘総合研究所、⁴東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

【目的】バイオマーカー研究の発展により生前にアルツハイマー病(AD)病理の検出が可能となった。これまで臨床的にAD型認知症の約20%は非AD病理によることを示してきた。今回、臨床診断とバイオマーカー所見の乖離頻度が、生物学的背景により異なるかを明らかにする。【方法】国内多施設共同研究J-ADNIに参加の認知正常高齢者53例、軽度認知障害89例、AD型認知症56例を、APOE ε4で層別化し(非保有者:ε4-、保有者:ε4+)、脳脊髄液バイオマーカーによりATN(A=アミロイド、T=病的タウ、N=神経変性を、陽性+、陰性-で表した)分類を行った。【結果】認知正常高齢者において、ε4-ではA-T-Nが78%を占める一方、ε4+ではA-T-Nが50%にとどまりA+が33%を占めた。AD型認知症において、ε4の有無にかかわらず60%前後はA+T+を示したが、ε4+の13%、ε4-では29%がA-であった。【結論】ε4+では認知正常であってもすでにAD病理を伴っていると考えられる症例が約20%存在する。一方、ε4-ではAD型認知症と臨床診断されても、脳内にAβ沈着を伴わないと考えられる症例が約30%存在する。生前のAD病理検出のためには、臨床表現型に加え生物学的背景を考慮する必要がある。

O-22-9 髄液バイオマーカー診断された軽症アルツハイマー病患者における漢字能力の臨床的意義

○葛谷 聡¹、宮本 将和¹、山本 洋介²、打田 倫子¹、国立 淳子¹、江川 斉宏¹、木下 彩榮³、福原 俊一²、高橋 良輔¹
¹京都大学大学院医学研究科 臨床神経学、²京都大学大学院医学系研究科 社会健康医学系医療疫学分野、³京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系在宅医療看護

【目的】日本漢字能力検定協会(以下、漢検)との共同研究にて、髄液バイオマーカー診断された軽症アルツハイマー病(以下、AD)患者の漢字能力を評価し、病態との関連を検証する。【方法】対象はもの忘れを主訴とする当院患者で臨床的に軽症AD(年齢55歳以上)が疑われ、髄液中のADバイオマーカーを測定した疾患群44名と質問票により物忘れを認めない健常群56名。疾患群は髄液ADバイオマーカー陽性23症例をAD群、陰性21例を非AD群に分類。各種認知機能検査、画像検査に加え、漢検の漢字検定問題(5級から準2級)よりランダム抽出し作成した漢字読み書き問題を実施し、ADにおける漢字能力を統計学的に検証した。【結果】漢字書字テストの正答率(mean [SD])は、健常群73.2(20.7)%、非AD群48.1(19.5)%、AD群44.1(24.0)%と疾患群で有意に低下した。誤答パターンを無反応、錯字に分類し、誤答における無反応の割合(以下、無反応率)(mean [SD])を比較したところ、健常群36.5(30.9)%、非AD群56.1%(23.4)%、AD群59.5%(26.9)%と疾患群で有意に増加した。スピアマンの順位相関分析を用いた解析で、AD群でのみ無反応率が論理的記憶(r=-0.587, p<0.005)、MMSE(r=-0.538, p<0.01)、カテゴリ語流暢(r=-0.507, p<0.02)と有意に相関した。さらにAD群を無反応率の高い群、低い群で分類したところ、両群で教育歴、年齢、髄液バイオマーカーによるAD病理指標(p-tau値×Aβ_{40/42}比)には有意差がないものの、低無反応率群で有意にMMSE高値を認めた。また統計画像解析を用いて脳血流SPECTを両群で比較した結果、低無反応率群で左Wernicke野を中心に特定の領域で有意な血流低下を認めた。【結論】ADでは早期より漢字の想起障害を認め、論理的記憶、語想起、MMSEと相関した。教育歴やAD病理が同程度でも、漢字の想起障害が不良なほど認知機能障害の程度が強くなり、漢字書字能力とAD疾患抵抗性との関連が示唆された。

O-23-2 パーキンソン病におけるアルツハイマー病の合併率とSPECT所見

○緒方 昭彦¹、中村 雅一¹、西村 洋昭¹、輿水 修一¹、新保 和賢¹、大槻 美香¹、浜上 尚也²
¹北海道脳神経外科記念病院 脳神経内科、²北海道医療大学 薬学部

【目的】パーキンソン病(PD)の患者数は高齢化とともに有病率は上昇しており進行するにつれ、認知症の合併も推測される。認知症がどの程度併発し、どのような認知症がみられるか画像所見と合わせ検討し、特に臨床的に明らかなアルツハイマー病(AD)を合併する場合の割合と画像所見を解析する。【対象と方法】典型的なレビー小体型認知症(DLB)は除外する。PD症状で発症し、PDの臨床経過をとっている症例(60例)で検討し、MMSE、trail-making-test(TMT)、Moca-Jなどで詳しく認知症を評価し、認知症を有する23例で、特に画像的にADの特徴を有する症例のMRIの経時的変化と画像所見、SPECT所見の変化を評価した。【結果】ほとんどの症例はMMSEの軽度の低下があり、TMTの延長、特にTMT-Bの延長がみられ、それ程進行がなく、SPECTでは前頭葉の血流低下がみられる症例が23例(約38.3%)認められた。また、一部の症例に認知症の進行が早く、経過と共にSPECTではアルツハイマー病(AD)関連領域の血流低下所見を有する症例(5例)がみられ、PDの5.8%にみられた。ADを伴うSPECT所見では特に前頭回血流低下も認められた。【考察】あまり進行しない認知症を有するParkinson's disease with dementia(PDD)と診断できる症例を多く認めたが、PDにADが合併した特徴を有する症例がある程度高率に認められた。PDのα-synucleinがAD病理の促進因子となっている可能性も考えられる。神経病理学的に報告されている特殊な進行を示したDLBは完全に否定できない可能性がある。【結論】一般的に認知症を伴うPDは高次脳機能検査では前頭葉の機能低下例が多く、SPECTでも前頭葉の血流低下を示す場合が多いが、PDで認知症の進行の早い症例では比較的高率にみられるADの合併を考慮して検査を進める必要があり、それに応じた治療が必要になると考えられる。

O-22-8 進行性核上性麻痺における前部帯状回の乳酸高値は前頭葉機能障害と関連する

○高堂 裕平¹、互 健二¹、松岡 究¹、篠達 仁¹、佐野 康徳¹、高畑 圭輔¹、久保田 学¹、小野麻衣子¹、佐原 成彦¹、小島 隆行¹、河村 和紀²、張 明榮²、須原 哲也¹、島田 齊¹、樋口 真人¹
¹量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・脳機能イメージング研究部、²量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・先端核医学基盤研究部

【背景・目的】進行性核上性麻痺(PSP)では前頭葉機能障害およびFDG-PETでの前頭葉の糖代謝低下が知られている。正常脳ではグルコースはアストロサイトとラソサイトで代謝されたのちに神経細胞で利用される。アストロサイト・ニューロン・乳酸シャトルモデルが提唱されている。本研究では、PSPのアストロサイト機能障害に着目し、PSPの前頭葉の乳酸が前頭葉機能障害の指標となるとの仮説をたて、磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)を用いて検証を試みた。【方法】臨床症状で診断したタウPET(¹⁸F-PM-PBB3)で診断を検証したPSP患者16名、軽度認知機能障害/アルツハイマー病(MCI/AD)患者11名、健常者13名を対象に、MRSにて前部帯状回および後部帯状回におけるグルコースおよび乳酸量の評価を行った。またFrontal assessment battery(FAB)で前頭葉機能を、Mini-mental state examination(MMSE)で全般的な認知機能を評価した。【結果】タウPETの評価にて、前部帯状回では健常者群に比しPSPおよびMCI/AD群でタウ蓄積を示唆する有意な集積を認めなかったが、後部帯状回ではMCI/AD群で有意な集積を認めた(p<0.05)。MRSで測定した乳酸は全群において前部帯状回で後部帯状回よりも高値を示した(p<0.05)。またグルコースおよび乳酸は、健常者群に比しPSP群の前部帯状回において高値であった(p<0.05)。健常者とPSP全体のFABは乳酸と負の相関を示したが(r=-0.60; p<0.05)、MMSEとは有意な相関は認めなかった。健常者とPSP全体のグルコースはFABと相関を示さなかった。【考察】前部帯状回は後部帯状回に比して正常脳でも乳酸濃度が高く、疾患における乳酸濃度上昇も後部帯状回より顕著である。PSPでタウ沈着が顕著でない段階でもFABの低下と相関して前部帯状回の乳酸濃度は増加することから、PSPを含めた前頭葉変性症で前部帯状回の乳酸濃度は前頭葉機能障害を反映する鋭敏な指標となりうる。

O-23-1 電気生理学的手法を用いたパーキンソン病患者における運動症状を定量的に評価する試み

○西川 裕一¹、高橋 哲也²、丸山 博文²、木村 浩彰³、Allison Hynstrom⁴
¹広島大学病院 リハビリテーション部門、²広島大学大学院 医系科学研究科 脳神経内科学、³広島大学病院 リハビリテーション科、⁴Department of Physical Therapy, Marquette University

【目的】Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part IIIはパーキンソン病(PD)患者の運動機能障害の評価に有用であるが、半定量的でありながら評価に検者間のばらつきがあることが課題の一つである。PDの運動症状は中枢神経の機能異常に由来するものの、症状は末梢の効果器である筋活動の異常として観察されることから、本研究では多チャンネル表面筋電図法を用いて運動単位の発火動態を解析することにより、PD患者における運動症状の定量的な評価を試みたので報告する。【方法】PD患者8名(女性、年齢:75.3±8.3歳、罹病期間:1.6±2.2年、UPDRS Part III:18.0±7.7)および健常者9名(女性、年齢:73.2±9.2歳)を対象とした。最大随意筋力の30%を20秒間保持する課題(等尺収縮)中の筋電図信号を、64チャンネル表面筋電図を用いて、PD患者は両側の外側広筋、健常者は利き足の外側広筋から取得した。CKC methodにより個々の運動単位毎に筋電図信号を分離し、運動単位の発火頻度、発火頻度の変動係数(CV)および運動単位の発火閾値を算出した。【結果】PD患者の影響側(症状が強い側)では計127個、非影響側は120個、健常者では88個の運動単位を検出した。PD患者の影響側は、健常者と比較して運動単位の発火頻度およびCVが有意に高値を示し(138±2.5 vs. 9.63±2.2 pps, p=0.0237および26.8±2.8 vs. 19.8±2.6, p=0.0006)、UPDRS part IIIと運動単位の発火頻度およびCVには有意な正の相関を示した(r=0.8361, p=0.0191, p=0.0899, p=0.002)。さらにPD患者の非影響側においても健常者と比較してCVが有意に高値を示した(22.5±4.1 vs. 19.8±2.6, p=0.036)。【結論】PD患者は、健常者とは異なる運動単位の発火動態を示し、重症度に応じて運動単位の発火頻度およびCVが高値を示すことが明らかになった。本手法は、PD患者の筋活動異常を定量的に評価することができ、新たな運動機能評価ツールとしての応用可能性が示された。

O-23-3 Alzheimer病が合併したと考えられるParkinson病患者の臨床的特徴の検討

○古寺 絢人、藤澤 洋輔、村賀香名子、永山 寛、木村 和美
日本医科大学付属病院 脳神経内科

【目的】Parkinson病(PD)では様々な要因で認知機能障害を呈することが知られている。その一つにAlzheimer病(AD)の合併が関与することが知られているが、まだ不明な部分も多い。今回、PDでの脳血流シンチグラフィの相対的血流低下部位からAD合併が示唆される症例の臨床的特徴を検討した。【方法】2015年4月から2019年8月に当科を受診し、British Brain Bank またはMDSの診断基準を満たすPD 27例(男性16例、女性11例、発症年齢66.5±9.8歳、検査時年齢71.3±9.3歳、罹病期間45.2±37.7ヶ月)を対象とした。これらの患者に神経心理学的検査(MMSE、MoCA-J)および脳血流シンチグラフィ(¹²³I-IMP SPECT)を施行し、脳血流シンチグラフィでAD関連局在部位(後部帯状回、楔前部、頭頂葉皮質)の相対的血流低下をきたした群の発症年齢、検査時年齢、罹病期間、神経心理学的検査との関連性について検討した。脳血流の評価は、3-Dimensional Stereotactic Surface Projection(3D-SSP)で血流低下の程度が正常群の1.64 SD以上の場合を相対的血流低下ありとした。【結果】後部帯状回での相対的血流低下を認めた例では、非低下21例と比較し罹病期間が有意に長く(82.3±48.2 vs. 34.4±32.4ヶ月、p=0.036)、MMSE時見当識(4.3±0.5 vs. 4.8±0.5点、p=0.017)、MoCA-J見当識(4.8±1.2 vs. 5.7±0.7点、p=0.031)が低下していた。楔前部での相対的血流低下を認めた11例は、非低下16例と比較しMMSE遅延再生が低下しており(1.6±1.0 vs. 2.7±0.5点、p=0.0087)、頭頂葉皮質での相対的血流低下を認めた11例では、非低下16例と比較しMMSEの遅延再生(1.6±1.0 vs. 2.7±0.5点、p=0.0087)が低下していた。【結論】PDへのAD合併が示唆される患者は、罹病期間の長さが関連する可能性が認められた。その臨床的特徴は、ADでの中核症状となる遅延再生や見当識との関連が認められた。

一般演題
口演

O-23-4 パーキンソニズムの患者では内因性クロックは遅くなるか

- 寺尾 安生¹、宮崎 泰²、本間 元康¹、徳重 真一²、寺田さとみ¹、内堀あゆみ²、市川弥生²、千葉 厚郎²、宇川 義一^{1,3}、浅原 有揮⁴、宮川 晋治¹、鈴木 正彦⁴
¹杏林大学医学部 病態生理学教室、
²杏林大学神経内科、³福島県立医科大学 ヒト神経生理学、
⁴慈恵会医科大学葛飾医療センター神経内科

【背景】パーキンソン (PD) 病では時間情報処理課題の際、心の中で時間の長さを計る内因性クロックのスピードが遅くなり、L-dopa投与により改善するとされる。他方、課題によってはクロックが速まるとの報告もある。【方法】対象はPD患者27人 (男性16人、女性11人、72.6±5.7歳)、進行性核上性麻痺 (PSP) 患者5人 (男性4人、女性1人、75.8±5.5歳)、年齢を対照させた健常者20人 (男性10人、女性10人、73.0±6.8歳)。時間二分課題では次々と画面に提示される様々な時間長の視覚刺激が、前もって提示した長短2つの標準刺激の時間長 (400msと1600ms、または2秒と8秒) のいずれに近いかを回答させ、その成績から被験者が50%の確率で長いと答える時間長を「時間二分点」として推定し内因性クロックの速さの指標とした。時間再生課題では被験者は画面に提示された視覚刺激の時間長 (1~8秒) をボタン押しにより再生した。再生された時間長からクロックの速さを推定した。これらとUPDRS motor score、DATスキャンのspecific binding rate (SBR) との相関をみた。【結果】PD患者では2秒、8秒の標準刺激を対比した時間二分課題では、時間二分点が延長し内因性クロックが遅くなっていた。時間二分点はUPDRS motor scoreと弱い正の相関、SBRとの間に弱い負の相関を示した。400ms、1600msを対比した時間二分課題ではPDと健常者で時間二分点に有意差はなかった。時間再生は健常者に比較して軽度不正確だったが、おおむね保たれていた。他方、PSP患者では時間二分、時間再生課題とも正常被験者、PD患者と比較して有意に成績が悪かった。【考察】PD患者では時間二分課題の秒の範囲で内因性クロックが遅くなっていた。他方、より記憶の要素の強い時間再生課題の不正確さは複数の時間長の刺激を記憶する際、それらの記憶が平均の時間長に向けて収束する傾向を反映すると考えられた。PSP患者の時間課題の不正確さは、PDより病変分布が広いことによると考えられた。

O-23-6 健康診断の結果を用いたParkinson病の発症前バイオマーカーの検索

- 横井 克典¹、服部 誠¹、佐竹 勇紀¹、平川 見弘²、勝野 雅夫¹
¹名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経内科、
²東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学

【目的】多くの神経変性疾患で、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27名のPD患者、健常者男性60名、女性60名のデータを集集し、線形混合モデルにより解析、比較検討をすることで、バイオマーカーの特定を試みた。また、Z-scoreを用いることで、より適したバイオマーカーを検索した。【結果】PD患者では、健診項目のうち、身長、体重、総コレステロール、LDLコレステロールといった複数の項目で発症前からの低下を認めた。これらのうち、発症時に低下が認められたBMIと総コレステロールをZ-scoreに変換し、それらの和を評価したところ、男性で発症前の低下が明らかになった。女性については今回の解析では発症前に明確な差のある項目は特定できなかった。これまでに指摘されているヘモグロビン、尿酸値は今回の解析では発症前の有意な低下は認められなかった。【結論】BMIと総コレステロールのZ-scoreの和が男性PD患者の発症前バイオマーカーの候補として考えられた。少なくとも男性ではPDの発症前に代謝異常が生じている可能性が示唆された。

O-23-8 取り下げ演題

O-23-5 パーキンソン病における運動および知的学习の転移効果

- 上田 直久¹、森原 啓介²、北澤 悠²、木村 活生¹、上木 英人²、土井 宏²、岸田 日帯¹、竹内 英之²、児見野 繁³、田中 章景²
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・知的学习に関する報告は多数あるが、それらを別のタスクに応用する運動・知的学习の転移効果についての報告はほとんどなく、関与する神経機構を含めメカニズムも未解明である。【目的】PDの運動および知的学习転移について、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HC25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、ずれ角の改善度を運動学習転移度とした。②知的学习として、4つの絵から特定のカラーに色がついた絵を探して「色の除外テスト」を25セット行った。その前後に、形状が異なる絵を探して「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的学习転移度とした。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的学习転移度との相関や、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に比して運動学習転移度が低下していたが、知的学习転移度は低下の傾向のみであった。PDにおいて運動学習転移度と知的学习転移度の間には軽度の相関傾向を認めた。両者に共通する関連脳部位として、脳血流分布の解析から視覚や関節位置情報に関連する頭頂連合野が推測された。学習転移度とUPDRSや高次機能検査結果との相関は認めなかった。【考察】PDでは運動学習転移度が障害されており一旦運動を獲得しても継続的なりハビリテーションが必要である。学習転移についての研究は、PDの日常生活における様々な運動・知的学习の改善を図る上で重要である。

O-23-7 血中ニューロフィラメント軽鎖のパーキンソン病鑑別における有用性：メタアナリシス

- 土師正太郎、佐光 亘、村上 永尚、大崎 裕亮、和泉 唯信
 徳島大学病院 神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) とパーキンソン症候群 (APD) を鑑別する客観的バイオマーカーの確立が必要とされている。今回我々はPDとAPDの鑑別における血中ニューロフィラメント軽鎖 (NFL) の有用性について、メタアナリシスを用いて評価した。【方法】2019年10月31日にPubMedとScopusを用いて文献検索を行った。PDはUK brain bank criteria、Gelb criteria、多系統萎縮症はGilman criteria、進行性核上性麻痺はNINDS-SPSP、大脳皮質基底核症候群はBoeve、NINDS、Langの診断基準に従って診断しているものを組み入れた。統計学的解析では各研究の統合にBivariate modelを用い、異質性は感度・特異度の相関係数とForest plot、Summary Receiver Operating Characteristic (SROC) 曲線を用いて解析した。異質性が示唆されたためにMeta-regressionを用いて原因探索も行った。出版バイアスはDeeks' funnel plotを用いて視覚的に評価した。【結果】文献検索の結果、5研究 (PD 415人、APD 232人) をメタアナリシスに組み込んだ。2研究は検体血清を、2研究は血漿を、1研究は血清と血漿両方を使用していた。メタアナリシスより、血中NFLはPD群よりAPD群で高く、PDとAPDの鑑別診断において感度78.0%、特異度85.4%、SROC曲線のarea under the curve 0.87であった。感度と特異度の相関係数は0.55と0より大きく、異質性が示唆された。Forest plotとSROC曲線でも各研究間のばらつきが見られ、研究間の異質性があると判断した。Meta-regressionによりAPD群のUPDRS III score ($R^2 = 92.6\%$, $p = 0.03$) を有意な変数として検出した。Deeks' funnel plotの視覚的評価では出版バイアスは示唆されなかった。【結論】本研究により血中NFLはPDとAPDの鑑別において有用である可能性がメタアナリシスによって示唆された。APD群のUPDRS IIIの値を考慮すると血中NFLの有用性はさらに向上する可能性がある。

O-23-9 パーキンソン病患者の視床下核脳深部刺激療法前後での立位・歩行時の足底圧変化

- 伊澤 奈々^{1,3}、岩室 宏一²、谷 真美¹、羽鳥 浩三¹、大山 彦光³、波田野 琢³、梅村 淳⁵、下 泰司³、服部 信孝³、藤原 俊一¹
¹順天堂大学医学部リハビリテーション科、
²順天堂大学医学部運動障害疾患病態研究・治療講座、
³順天堂大学医学部脳神経内科、⁴順天堂大学医学部附属練馬病院 脳神経内科、
⁵順天堂大学医学部脳神経外科

【目的】近年増加しているパーキンソン病 (PD) に対する視床下核脳深部刺激療法 (STN-DBS) は、術後の運動症状の改善は明らかであるが、ときに術後に一過性の姿勢バランスの増悪を経験する。そこで、PD患者のSTN-DBS前後での立位・歩行時の足底圧の変化を検討した。【方法】当院においてSTN-DBSを施行したPD16名について、手術前後の足底圧を、以下の3条件において足圧測定機能付きトレッドミルを用いて計測した：1) 開眼静止立位30秒、2) 閉眼静止立位30秒、3) トレッドミル歩行時 (歩行周期10サイクル)。静止立位では足底の後ろ半分にかかる圧比率、足底圧中心 (COP) の移動距離 (pathlength) および2次元的な分布状態を示す95%範囲円を求めた。歩行時は足底を前部・中部・後部に1/3ずつに分割し、それぞれの圧推移を計測した。【結果】立位時では足底の後ろ半分にかかる圧比率は開眼、閉眼共に術前後での変化はみられなかった。Pathlengthは開眼時ともに術前・術後・退院時のいずれも有意差はみられなかった。95%範囲円は開眼時には有意な変化は見られなかったものの、閉眼時には術前、術直後、術後3-4週の3群間に有意差を認め ($p=0.039$)、さらに多重比較にて術前 $633.2 \pm 419.9\text{mm}^2$ と比較して術直後 $1162.8 \pm 953.1\text{mm}^2$ で有意に拡大していた。歩行解析では術前は全足底接地で足底全面で荷重していたが、術後では初期接地時の踵への荷重傾向が増加し、正常歩行に近い歩行であった。【結論】PD患者において、STN-DBSにより歩行時の荷重移動に改善がみられた。また、立位時の足底圧分布は影響を受けなかったが、閉眼立位時の動揺性が術後早期に増悪した。STN-DBSにより傍脊柱筋の筋緊張が低下することが報告されており (2008, Visser et al)、これが術後早期の立位動揺性の増悪の一因である可能性が考えられた。

一般演題
 □演

O-24-1 Variants in saposin D domain of prosaposin gene linked to Parkinson's disease

- Yutaka Oji¹, Taku Hatano¹, Shin-ichi Ueno¹, Manabu Funayama², Kei-ichi Ishikawa^{1,3}, Ayami Okuzumi¹, Shigeto Sato¹, Wataru Satake¹, Tatsushi Toda¹, Yuanzhe Li⁴, Taiji Tsunemi¹, Kenya Nishioka¹, Tatsuro Mutoh⁵, Yoshihisa Takiyama⁶, Masahito Yamada⁷, Matthew Farrer^{8,9}, Yasuo Uchiyama², Wado Akamatsu¹, Junko Matsuda^{4,10}, Nobutaka Hattori^{1,4}
- ¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University, ³Center for Genomic and Regenerative Medicine, Juntendo University, ⁴Department of Neurology, University of Tokyo, ⁵Department of Neurology, Fujita Health University, ⁶Department of Neurology, University of Yamanashi, ⁷Department of Neurology, Kanazawa University, ⁸Department of Neurology, University of Florida, ⁹Department of Medical Genetics, University of British Columbia, ¹⁰Department of Pathophysiology and Metabolism, Kawasaki Medical School

[Background] The genetic variability in lysosomal storage disorders (LSDs) has been implicated in Parkinson's disease (PD). However, it has been unknown whether mutations in PSAP, which is a rare causative gene for sphingolipidoses, are involved in PD. [Methods] We performed a genetic mutation screening study of PSAP mutations in 290 patients of familial PD. We did an additional whole-exome sequencing (WES) study. We screened PSAP mutations in 440 patients with sporadic PD (sPD) for a case-control association study. We analyzed patient-derived skin fibroblasts and induced pluripotent stem cells (iPSC)-derived dopaminergic neurons. We generated mice with a mutation in the saposin D domain (SapD) of *Psap* for behavioral and histopathological test. [Results] Three pathogenic mutations in the SapD of *PSAP* (c.1235G>A, c.1358A>C, and c.1431G>A) were identified in three families of autosomal dominant PD. WES revealed no other mutations in genes known as causing PD or LSD. Allele frequencies of six intronic variants (rs3747860, rs11000016, rs4747203, rs142614739, rs749823, and rs885828) in sPD were significantly different compared with controls ($p = 5.0 \times 10^{-5}$, 5.0×10^{-3} , 2.6×10^{-3} , 2.2×10^{-3} , and 7.7×10^{-10} , respectively, chi-squared test). Abnormal accumulation of autophagic vacuoles, alteration of intracellular localization of prosaposin, and aggregation of alpha-synuclein were seen in patient-derived cells. Knock-in mice with a mouse *PSAP* SapD mutation developed a progressive motor decline and dopaminergic neurodegeneration. [Conclusion] *PSAP* SapD can be involved in PD.

O-24-3 Praja 1 E3 ubiquitin ligase suppresses adenovirus-induced neuronal TDP-43 aggregate formation

- Kazuhiko Watabe^{1,2}, Yoichiro Kato², Miho Sakuma³, Makiko Murata¹, Motoko Niida², Taro Takemura¹, Nobutaka Hanagata⁴, Mari Tada⁵, Akiyoshi Kakita⁵, Noriyuki Shibata²
- ¹Department of Medical Technology (Neuropathology), Faculty of Health Sciences, Kyorin University, Japan, ²Department of Pathology, Division of Pathological Neuroscience, Tokyo Woman's Medical University, Japan, ³School of Medicine, Tokyo Woman's Medical University, ⁴Research Network and Facility Services Division, National Institute for Materials Science, ⁵Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University

Objective: Transactive response DNA-binding protein-43 (TDP-43) is a main constituent of cytoplasmic aggregates in neuronal and glial cells in cases of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We have previously demonstrated neuronal cytoplasmic aggregate formation induced by recombinant adenoviruses expressing human wild type (WT) and C-terminal fragment (CTF) TDP-43 under the condition of proteasome inhibition. The formation of the adenoviral TDP-43 aggregates was markedly suppressed by co-infection of an adenovirus expressing heat shock transcription factor 1 (HSF1), a master regulator of heat shock response. In the present study, we performed DNA microarray analysis to identify candidate molecules locating downstream of HSF1 that counteract TDP-43 aggregate formation. **Methods:** The 1464R rat neural stem cells were differentiated into neurons in the presence of retinoic acid, and co-infected with adenoviruses expressing WT and CTF TDP-43, and HSF1 in the presence of proteasome inhibitor MG-132. Total RNAs were then isolated and DNA microarray analysis was performed, and candidate genes were cloned and examined. **Results:** We found 64 genes that are upregulated more than 2-fold by HSF1 transduction, and 393 genes that are upregulated more than 2-fold in association with aggregate inhibition by HSF1 transduction. In these, Praja 1 RING-finger E3 ubiquitin ligase (PJA1) suppressed phosphorylation and aggregate formation of TDP-43. **Conclusion:** PJA1 upregulated by HSF1 has a capability of TDP-43 phosphorylation and aggregation, which may have therapeutic potential in ALS.

O-24-5 Caveolin 3 suppresses activation of sarcolemmal nNOS: implications in the pathogenesis of LGMD1C

- Yutaka Ohsawa¹, Yoshihide Sunada¹, Shunichi Shirakawa¹, Hiroki Hagiwara²
- ¹Neurology, Kawasaki Medical School, Japan, ²Medical Science, Teikyo University of Science

[Background] Caveolin 3, a structural protein in the sarcolemmal caveolae regulates several signaling molecules. We previously generated a mouse model of caveolin 3-deficient limb-girdle muscular dystrophy 1C (LGMD1C) by transgenic overexpression of a dominant-negative mutant of caveolin 3 (CAV-3^{P104L}) in mouse muscle. The deficiency of caveolin-3 caused atrophic myopathy accompanied with the activation of sarcolemma neuronal nitric oxide synthase (nNOS) in the mice. [Objective] To uncover the potential role of the nNOS activation in the mechanisms leading to muscle atrophy in the mice. [Methods] By crossing the caveolin 3-deficient mice (CAV-3^{P104L}/+/+) with nNOS-deficient mice (nNOS^{-/-}), we generated the double-deficient mice (CAV-3^{P104L}/+/+, nNOS^{-/-}; n=10). [Results] The double-deficient mice exhibited a significant (p<0.05) reduction in the muscle mass and the single myofiber area when compared with the caveolin 3-deficient mice. The mice were significantly (p<0.05) weaker than the caveolin 3-deficient mice both in grip strength and muscle tension. No compensatory upregulation of other NOS isoforms was observed in the double-deficient mouse muscle. [Conclusions] These data indicate that the activation of sarcolemmal nNOS by caveolin 3-deficiency could prevent muscle atrophy in the LGMD1C. Underlying molecular mechanisms by which caveolin-3 inhibits activation of nNOS will be presented.

O-24-2 Aberrant cytoplasmic aggregation of TDP-43 is prevented by interaction with G3BP1 and USP10

- Masahiro Fujii¹, Masahiko Takahashi¹, Hiroki Kitaura², Akiyoshi Kakita², Taichi Kakihana¹, Yoshinori Katsuragi¹, Yuriko Iwakura³, Hiroyuki Nawa³, Akihide Koyama⁴, Osamu Onodera⁴
- ¹Division of Virology, Niigata Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan, ²Department of Pathology, Brain Research Institute, University of Niigata, ³Department of Molecular Neurobiology, Brain Research Institute, University of Niigata, ⁴Department of Neurology, Brain Research Institute, University of Niigata

[Objective] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive fatal neurodegenerative disease characterized by loss of lower and upper motor neurons, muscle atrophy and death from respiratory failure. TDP-43 is a causative factor of the familial and sporadic ALS. Aberrant cytoplasmic TDP-43 inclusions in motor neurons are a causative factor of ALS. In this study, we examined how stress granules and aggresomes play a role in TDP-43 pathology in ALS. Stress granules (SGs) are stress-inducible protein aggregates containing RNA-binding proteins and RNA. Aggresomes are stress-inducible ubiquitinated protein aggregates. [Results] While TDP-43 protein in cultured cells at steady-state was localized predominantly in the nucleus, a proteasome inhibitor treatment induced sequential localization of TDP-43 in SGs and aggresomes. We found that the formations of SGs and aggresomes as well as TDP-43 localizations in SGs and aggresomes were regulated by G3BP1 and USP10, and the depletion of G3BP1 and USP10 protein reduces the formation of TDP-43-positive SG and TDP-43-positive aggresome, respectively. TDP-43 interacted with G3BP1 and USP10, and the impaired interactions by TDP-43 mutations reduced the localizations of TDP-43 in SGs and aggresomes, and induced G3BP1/USP10-negative TDP-43 aggregates. Immunohistochemistry detected that cytoplasmic TDP-43 inclusions in motor neurons of ALS patients are USP10-negative. [Conclusions] The present study suggests that interaction of TDP-43 with G3BP1 and USP10 prevents pathogenic cytoplasmic TDP-43 aggregations in ALS.

O-24-4 Exploring lipophilic compounds which induce BDNF secretion from astrocytes beyond the BBB

- Yukio Takeshita¹, Susumu Fujikawa¹, Tomotaka Okino², Miwako Fujisawa¹, Fumitaka Shimizu¹, Toshihiko Maeda¹, Yasuteru Sano¹, Michiaki Koga¹, Takashi Kanda¹
- ¹Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan, ²Ono Pharmaceutical co., LTD

Background Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which is a member of neurotrophic factors, is a potential therapeutic agent for neurological diseases. However, peripheral administration of BDNF were insufficient because BDNF is unable to pass through the blood-brain barrier (BBB). It is shown that pericytes and astrocytes, are the main components of the BBB, have the ability to secrete BDNF. Hence, the compound which can be transported beyond the BBB and react on astrocytes or pericytes directly to facilitate secretion of BDNF are expected as therapeutic agents. **Aim** We find the lipophilic compounds which induce BDNF secretion from pericytes or astrocytes across endothelium with a new BBB model incorporating tri-culture of conditionally immortalized human endothelium (EC), pericyte (PCT) and astrocyte cell line (AST). **Method** PCT were co-cultured on luminal side of insert with AST on abluminal side. EC were cultured on Upcell dish, which can achieve sheet-like detachment of confluent cells by temperature-shifting. Then sheet-like detachment of EC and were transferred onto the PCT, which were co-cultured with AST on the insert. Each 20 compound was added in cultured inserts to vascular (EC) side, and BDNF secreted in brain parenchymal (AST) side were quantitated by ELISA. **Result** Two compounds facilitated secretion of BDNF. These didn't induce secretion of BDNF in PCT or EC mono-culture supernatant and did in AST mono-culturing. **Conclusion** We found two compounds that induce BDNF secretion from astrocytes beyond the BBB. These could be therapeutic agents for neurological diseases.

O-24-6 C9orf72-derived PR poly-dipeptides compromise phase separation of low-complexity protein sequences

- Eiichiro Mori¹, Hitoki Nanaura², Tomo Shiota², Kazuma Sugie²
- ¹Department of Future Basic Medicine, Nara Medical University, Japan, ²Department of Neurology, Nara Medical University

[Objective] Repeat expansion in the first intron of a gene designated *C9orf72* is the most prevalent form of familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and produces toxic arginine-rich poly-dipeptides, proline:arginine (PR) and glycine:arginine (GR). However, the detailed molecular mechanism is still unknown. [Methods] Interactors of PR poly-dipeptides were determined by proteomic approaches, and identified molecules were characterized by X-ray diffraction, systemic mutagenesis, thioflavin-T assay, semi-denaturing detergent agarose gel electrophoresis (SDD-AGE), transmission electron microscope (TEM), hydrogel binding assay, isothermal titration calorimetry (ITC), and solution nuclear magnetic resonance (NMR). [Results] PR poly-dipeptides targeted proteins with low sequence complexity/intrinsic disorder (LC-domains) and stabilized labile cross-β polymers (LC polymers). Interestingly, PR poly-dipeptides bound and stabilized polymeric form of phenylalanine:glycine (FG)-rich domains of nuclear pore proteins and disrupted nucleocytoplasmic transport. Moreover, PR poly-dipeptides inhibited nuclear import receptor karyopherin-β2 (Kapβ2) to capture monomeric state of LC-domains. [Conclusion] *C9orf72*-derived PR poly-dipeptides compromise phase separation of LC-domains and nucleocytoplasmic transport.

O-24-7 Changes of striatal serotonin transporter expressions in a rat model of levodopa-induced dyskinesia

○Rie Tohge, Satoshi Kaneko, Satoshi Morise, Mitsuaki Oki, Masataka Nakamura, Norihiro Takenouchi, Hirofumi Kusaka
Department of Neurology, Kansai medical university, Japan

[Objective] Non-dopaminergic neurotransmitters have been emphasized on the pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia (LID). We previously reported that levodopa intermittent treatment developed LID and zonisamide (ZNS) ameliorated LID via down-regulation of adenosine A2A and endocannabinoid CB1 receptor expressions (Oki et al, 2017). To investigate the changes of striatal serotonergic transmission in LID, we analyzed striatal serotonin transporter (SERT) expressions after five different treatments. [Methods] PD model rats made by 6-OHDA injection into the unilateral medial forebrain bundle were subdivided into five groups; 1) no medication (N), 2) intermittent levodopa injection (I), 3) continuous levodopa infusion (C), 4) intermittent levodopa and ZNS injections (IZ) and 5) intermittent ZNS injection (Z). After two weeks of treatments, rats were perfused with 4% PFA. The brain sections were immunostained for SERT by fluorescent immunohistochemistry. SERT expressions were evaluated in the dorsolateral portion of the striatum using the Image J software and compared between groups. [Results] SERT optical density (% respect to control side) were reduced in Group I (67.2%, $p = 0.0020$) and Z (69.8%, $p = 0.0031$) compared with Group N (108.8%). SERT expressions were further down-regulated in Group IZ (48.0%, $p = 0.0006$) and C (49.0%, $p = 0.0010$). [Conclusion] SERT expression was down-regulated by ZNS. One of the mechanisms for LID amelioration by ZNS may be down-regulation of SERT expression. Targeting SERT expression can be a potential new strategy for LID treatment.

O-24-9 Neurodegeneration of TTR E61K amyloid neuropathy

○Tatsufumi Murakami¹, Shigenobu Tone², Kazunori Sango³, Mineyuki Mizuguchi¹, Kazuhiko Watabe⁵, Yoshihide Sunada¹
¹Department of Neurology, Kawasaki Medical School, Japan, ²Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Denki University, ³Department of Sensory and Motor Systems, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, ⁴Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, ⁵Faculty of Health Sciences, Kyorin University

[目的] TTR E61K アミロイドニューロパチーはこれまで6例報告されており、5例は岡山県出身で、このうち最近報告されている4例はいずれも孤発例である。高齢発症(平均64.3歳)で、感覚優位の多発神経炎、自律神経障害、心アミロイドーシスを特徴としている。4例に腓腹神経生検が施行され、いずれも神経内膜にアミロイド沈着は認められない。私どもは昨年度の本学会で、チオフラビンT結合測定でE61K TTRのアミロイド凝集能を検討し、V30MTTRより弱く、正常TTRと同程度であることを報告した。今回はE61K TTRの神経細胞障害機序を検討した。[方法] 正常TTR、E61K TTR、V30MTTRの各組み換え蛋白を、ラット初代後根神経節培養細胞に加え神経突起成長抑制効果を調べる。また腓腹神経(n=1, 自験例)のTTR沈着を抗TTR抗体による免疫組織化学染色で調べる。さらに同組織でTUNEL染色を用いたアポトーシスの有無を調べ、透過型電顕で細胞の種類を同定する。[結果] V30MTTRを添加した培養上清では神経突起成長が有意に抑制されたが、E61K TTRでは抑制効果はなく、正常TTRと同程度であった。腓腹神経では一部の神経内膜細胞がTTR陽性であった。また神経内膜ではTUNEL陽性細胞が多数認められ、電顕でシュワン細胞であることが明らかとなった。[結論] E61K TTRの神経細胞毒性は弱いと考えられた。腓腹神経の細胞外には非線維性TTR凝集は認められなかった。TTRアミロイド沈着は血液神経関門の欠如している後根神経節で生じていると考えられる。またシュワン細胞アポトーシスが多数認められ神経変性に関与しているかもしれない。

O-25-2 A yearly effect of zonisamide on neuroinflammation and dopamine terminals in early PD: a PET study

○Yasuomi Ouchi¹, Tatsuhiro Terada^{1,2}, Tomoyasu Bunai¹, Takafumi Matsudaira^{1,2}, Takashi Konishi³, Tomokazu Obi²
¹Dept of Biofunctional Imaging, Hamamatsu University School of Medicine, Neurological, ²Dept of Neurology, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, ³Dept of Neurology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

Objective: Neuroinflammation is among the important pathophysiology of Parkinson's disease (PD). Previous animal studies suggested a possible capacity of zonisamide, an anti-PD drug, on neuroprotection, but no direct evidence still exists in the human setting. Here we investigated the neuroprotective effect of zonisamide by measuring microglial activation and dopamine transporter in early PD patients using PET. **Methods:** Seventeen PD patients at Hoehn and Yahr stage 1-2 were recruited. The PD patients were randomly classified into two groups: one with and the other without zonisamide administration under sustained L-dopa treatment. PET scans with [¹¹C]DPA713 and [¹¹C]CFT were performed before and one-year after the zonisamide treatment. The binding potentials (BP_{ND}) of the tracer uptake were estimated using the simplified reference tissue model (SRTM) with supervised cluster analysis. Between-group analysis and paired t-test were performed using statistical parametric mapping (SPM). **Results:** SPM showed a significant increase in [¹¹C]DPA713 BP_{ND} in the entire brain in the whole PD group. Further increase in the [¹¹C]DPA713 BP_{ND} was found one year later in the PD group in general compared with the control group. In contrast, the degree of [¹¹C]DPA713 BP_{ND} change and the regional extent of elevated [¹¹C]DPA713 BP_{ND} areas were significantly lower in one year in the zonisamide-plus group which showed also less decrease in [¹¹C]CFT binding in the striatum. **Conclusions:** Zonisamide can exert a long-time, neuroprotective effect on the dopaminergic neurons in the living PD brain.

O-24-8 withdrawn**O-25-1** Preoperative impulsivity leads to better QOL after deep brain stimulation in Parkinson's disease

○Tatsuya Yamamoto^{1,2}, Weibing Liu², Yoshitaka Yamanaka², Masato Asahina³, Tomoyuki Uchiyama^{2,4}, Shigeki Hirono², Keisuke Shimizu², Yoshinori Higuchi³, Satoshi Kuwabara²
¹Department of Rehabilitation, Chiba Prefectural University of Health Sciences, Japan, ²Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan, ³Department of Neurological Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, ⁴Department of Neurology, International University of Health and Welfare, Ichikawa, ⁵Neurology Clinic, Tsudanuma

[Objective] Indications for deep brain stimulation (DBS) surgery are determined basically by preoperative motor function; however, postoperative quality of life (QOL) is not necessarily correlated with the improvement in motor symptoms, suggesting that cognitive and psychiatric symptoms might affect QOL after surgery in patients with Parkinson's disease. We aimed to explore which cognitive functions and neuropsychiatric symptoms affect QOL, and are therefore predictive of changes in QOL, before and after DBS surgery. [Methods] A total of 59 patients with Parkinson's disease were enrolled in this study (mean age, 64.3 ± 10 years; mean disease duration, 12.1 ± 0.5 years). Motor function, cognitive function, and neuropsychiatric symptoms were evaluated before and after DBS surgery. Postoperative evaluation was performed 3 months, 1 year, and 3 years after surgery. [Results] Of the 59 participants, 43 completed the postoperative clinical evaluation after 3 months, 40 after 1 year, and 23 after 3 years. Higher impulsivity scores and higher frontal lobe function led to significantly worse QOL before and 1 year after surgery. Preoperative higher impulsivity scores and greater reductions in the scores on Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III during the "off" phase between before and 3 months after surgery led to significant improvement in QOL 3 months after surgery. [Conclusions] Preoperative higher impulsivity scores and improvement in motor functions led to better QOL 3 months after surgery.

O-25-3 Pharmacological remodeling of glycolytic energy homeostasis in Parkinson's disease

○Naomi Kanzato, Kou Nakachi, Hiroyuki Akamine, Kensuke Tanikawa
Okilana Prefectural Southern Medical Center & Children's Medical Center, Japan

(Objective) To evaluate the effect of Parkinson's disease (PD) pharmacological agents to the glycolytic energy homeostasis. (Background) Neuronal energy supply is highly dependent to hexokinase (HK-1) to ATP production. PD agens such as L-DOPA induce HK-2 transcription via Akt kinase to higher energy demand (catabolism). A2AR antagonist/istradefyllin (Ist) induce AMPK-lysosome to reactivate autophagy with energy conservation (anabolism). (Methods) The cohort recruited 185 PD patients for six years from 2013 to 2019 (age, 70 ± 11; female/male, 103/82; duration, 9.8 ± 7; modified H&Y (on) 3.0 ± 1.0, (off) 4.0 ± 0.9; LEDD 729 ± 255). The body weight changes after L-DOPA replacement therapy (deta loss or gain) and other disabilities were evaluated. Biological marker; serum HK-2 (colorimetric enzyme activity assay; ab136957), insulin-like growth factor type 1 (IGF-1, immune-radiometric assay; daiichi, Japan) were measured. Adjunctive agents (Ist, zonisamide, dopamine agonist, MAO-B inhibitor) and DBS (STN, GPi) were evaluated with multivariate logistic analysis. (Results) Overall prevalence of insulin resistance were 19.4%, loss of weight (deta loss) were 56.8%, dyskinesia were 17.1%, and depression 6.3%. L-DOPA correlated with deta loss and lower circulating IGF-1 bioactivity ($p < 0.01$). Ist and DBS were protective for dyskinesia. L-DOPA naïve patient revealed lower serum HK-2 activity ($p < 0.01$). (Conclusions) Glycolytic energy homeostasis and cell protection with autophagy are dynamically coordinated by PD pharmacotherapies.

O-25-4 Long-term outcome of STN-DBS patients changed from a conventional to independent current control IPG

○Katsuo Kimura¹, Hitaru Kishida¹, Yu Kitazawa¹, Takefumi Higashijima², Takashi Kawasaki², Keisuke Morihara³, Yuichi Higashiyama³, Yosuke Miyaji³, Hideto Joki³, Hiroshi Doi³, Hideyuki Takeuchi³, Naohisa Ueda³, 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: To investigate the safety and efficacy of the Multiple Independent Current Control (MICC)-compatible implantable pulse generator (IPG) in patients with Parkinson's Disease (PD) who previously underwent subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) with conventional IPG. **Methods:** Seventeen cases of PD were included. All patients previously underwent STN-DBS with the conventional quad polar electrode and primary cell type IPG. The average age at IPG exchange was 66.9±7.3 years old, and the mean period from implantation was 7.0±2.1 years. We surveyed the safety of the IPG exchange, setting parameters, and clinical outcomes at 3 and 12 months after the exchange. **Results:** No patients experienced perioperative and long-term complications for 12 months. The number of stimulating contacts per lead was 1.40±0.80, the current was 5.6±2.6 mA per lead, the pulse width was 69.0±30.0 microseconds, and the frequency was 148.0±34.0 Hz before the exchange. The stimulation parameters 3 months after IPG exchange were as follows: 1.40±0.8 stimulating contacts per lead, 5.8±3.2 mA current per lead, 32.0±24.6 microseconds pulse width, and 113.5±36.5 Hz frequency. After 12 months, four patients experienced motor improvements such as in akinesia or walking. Speech and posture improved in three and two patients, respectively. Constant and precise control of the current by MICC-IPG may have improved symptoms and prevented stimulation-evoked complications. **Conclusions:** MICC-IPG may be beneficial as an alternative to a conventional IPG for patients with PD undergoing STN-DBS.

O-25-6 Relationship between gait and cognition in Parkinson's disease

○Akira Nishida, Daiske Kanbe, Nobukatsu Sawamoto, Ryosuke Takahashi
 Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

Objectives: Gait disturbance and cognitive dysfunction often coexist in patients with Parkinson's disease (PD). Emerging evidence indicates increased gait variability and slow step velocity are associated with cognitive deterioration in PD. Here, we evaluated interaction between gait and cognition by using dual- and single-task in patients with PD. **Methods:** We recruited 48 PD patients and 11 healthy controls. Gait performance under dual- and single-task was measured using an electronic walkway system. During dual-tasking, the subjects perform forward digit span while walking. They also underwent cognitive tests. **Results:** Using principal component analysis and K-means clustering, we divided PD patients into 3 subgroups. Group 1 is characterized by worsening of gait variability during dual- compared to single-task. Group 2 is characterized by low gait variability and fast step velocity both during dual- and single-task. Group 3 is characterized by high gait variability and slow step velocity both during dual- and single-task. Consistent with previous reports, group 2 showed preserved gait and cognitive function while group 3 demonstrated gait and cognitive deficits. There was no statistically significant cognitive deterioration in groups 1 compared to group 2. **Conclusion:** Our study confirmed the relationship between gait disturbance and cognitive dysfunction in PD. In addition, we found that worsening of gait variability in dual-task was not necessarily related to cognitive dysfunction.

O-25-8 High-levodopa plasma concentration predicts levodopa induced dyskinesia in Parkinson's disease

○Tomotaka Shiraishi¹, Noriko Nishikawa¹, Junko Takei², Yohei Aoshima¹, Yuka Hama¹, Yohei Mukai¹, Yuji Takahashi¹
¹Department of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Mental Retardation and Birth Defect Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

Introduction: In Parkinson's disease (PD) patients, pulsatile dopaminergic stimulation may be a prime cause of levodopa induced dyskinesia (LID). Our aim is to investigate correlation between levodopa pharmacokinetics and LID in PD. **Methods:** We retrospectively reviewed the consecutive series of PD patients from 2015 to 2017. The levodopa/benserazide 100/25 mg was administered under fasting conditions. Plasma levodopa concentration was calculated before and 15, 30, 60, 120, 180 and 240 minutes after the administration (The levodopa test). The patients with LID in the levodopa test and with missing follow-up data were excluded from this study. Follow-up was obtained in an outpatient clinic. **Results:** In 226 PD patients who underwent the levodopa test, LID was present in 66 patients (29%). A total of 135 patients were included in the cohort (age 69±10, men 72 [52%], disease duration 6.3±5.2 years, levodopa equivalent dose [LEDD] 385±290 mg). During a median follow-up of 33 months (interquartile range 16.5 to 43), 41 patients (30%) developed LID. In ROC-analysis, maximum plasma concentration of levodopa (C_{max})>12.9 μmol/L predicted LID with sensitivity 26% and specificity 94% (AUC 0.60). In patients with C_{max}>12.9 μmol/L LID survival rate was significantly decreased (p<0.01). In the multivariable Cox regression analysis, C_{max}>12.9 μmol/L and LEDD were associated with incident LID (hazard ratio [HR] 4.54, confidence interval [CI] 95% 1.95 to 10.5, HR 1.001, CI 1.000 to 1.002, respectively). **Conclusion:** High-levodopa plasma concentration is associated with incident LID.

O-25-5 Characteristics of amnesic cognitive impairment in Parkinson disease

○Ikko Wada¹, Nobukatsu Sawamoto², Yusuke Sakato¹, Yuta Terada¹, Haruhi Sakamaki¹, Akira Nishida¹, Kenji Yoshimura¹, Daisuke Kannbe¹, Koji Furukawa¹, Atsushi Shima², Yasutaka Fushimi³, Tomohisa Okada³, Kaori Togashi³, Ryosuke Takahashi¹
¹Department of Neurology, Kyoto University, Japan, ²Department of Human Health Sciences, ³Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine

[Introduction] Cognitive deficits in Parkinson disease (PD) is not rare even at the earliest stage of motor symptom onset. The underlying pathology of the cognitive deficits is presumed to include cortical and limbic Lewy body deposition though neurofibrillary tangles and senile plaques may also play a role. Here, we describe the data from our cohort on their cognitive profiles and neurogenerative biomarkers involving atrophy on structural MRI and hypoperfusion on 123I-IMP SPECT. **[Methods]** We recruited 136 patients with PD at our hospital. We conducted neuropsychological examinations using each 2 tests in five domains, specifically, attention, executive, language, visuospatial function and memory. 3 tesla MRI and 123I-IMP SPECT were obtained. The images were analyzed using SPM12. **[Results&Discussion]** 82 patients (60%) were judged to be PD with normal cognition (PD-NC) while 25 patients (19%) were impaired in 2 memory tests and categorized to PD with cognitive impairment (PD-CI) amnesic. PD-CI amnesic group demonstrated local reductions in gray matter in anterior temporal area including hippocampus compared to PDNC (P<0.05 FDR corrected). PD-CI amnesic group also showed decreased blood flow in bilateral association parietal areas, temporal areas, posterior cingulate and precuneus compared to PD-NC (P<0.05 FDR corrected). The patterns of reductions in gray matter and decreases in blood flow were similar to those observed in patients with Alzheimer disease. Neurofibrillary tangles and senile plaques is likely to be related to pathology in PD-CI amnesic.

O-25-7 Cerebrospinal fluid proteomic profiling of PSP: Chromogranin B as a diagnostic potential biomarker

○Hiroshi Takigawa¹, Ryoichi Sakata¹, Toshiaki Inoue-nishida², Hisanori Kowa³, Kenji Nakashima³, Ritsuko Hanajima¹
¹Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan, ²Division of Human Genome Science, School of Life Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, ³Department of Neurology, National Hospital Organization, Matsue Medical Center

[Objective] Progressive supranuclear palsy (PSP) is a distinct neurodegenerative disorder and various clinical subtypes have been reported. The aim is to identify the biomarker associated with PSP for better understanding of a pathophysiology and clinical diagnosis. **[Methods]** Cerebrospinal fluid (CSF) samples were analyzed by SELDI-TOF MS method as a discovery study in order to identify a biomarker for PSP. In the validation study, CFS samples from a different cohort of 53 PSP patients (mean age; 73.6 ys), 24 Parkinson' disease (PD) patients (73.0 ys), 15 corticobasal syndrome (CBS) patients (73.5 ys) and 20 healthy control (CTL) (69.2 ys) were analyzed by ELISA. **[Results]** One putative protein peak (m/z 6255) was differentially expressed in PSP compared to PD and CTL subjects and was identified as the partial fragment of chromogranin B (CHGB) by LC-MS/MS method. The mean level of CHGB in CSF were 76.8 μg/mL in PSP patients, 61.5 μg/mL in PD patients, 61.2 μg/mL in CBS patients and 59.0 μg/mL in CTL subjects. CHGB levels in PSP patients were significantly higher than it in PD, CBS and CTL subjects (p < 0.05). A multivariate logistic model of CHGB revealed a ROC AUC of 0.671, a sensitivity of 62.3%, a specificity of 66.1%, a positive predictive value of 57.9% and a negative predict value of 62.7%. The cutoff of CFS CHGB level offering more than 90% sensitivity was 120 μg/mL. **[Conclusion]** CHGB is an acidic soluble molecule widely distributed in nerve cells and one of the neurosecretory proteins and is expected to be a candidate molecule for elucidating the pathogenesis of PSP.

O-25-9 withdrawn

O-25-10 Profile & Quality of Life of Filipino Patients with Focal Dystonia treated with Botulinum toxin A

○Meleza Mea B. Cambalon, Jarungchai Anton S. Vatanagul Perpetual Succor Hospital, Philippines

Objectives: To determine the profile and compare the quality of life of Filipino patients with focal dystonia treated with Botulinum toxin A. Method: The sample consisted of 22 patients who had Botulinum toxin Injection for focal dystonia. Data were collected using Craniocervical Dystonia Questionnaire developed by Muller, J. et. al. Results: Patients with cervical dystonia were younger with a mean age of 52.4 years than hemifacial spasm with a mean age of 55.67 years. Majority of the patients were married, college graduates and had a full-time employment. Hypertension was the most common comorbidity with an overall prevalence of 63.64% in both cervical dystonia and hemifacial spasm group. Most patients had family history of hypertension (77%) and diabetes mellitus (36.36%). All patients with cervical dystonia had symptoms of neck tilt and twist in an unusual fashion and neck pain radiating to shoulders while all patients with hemifacial spasm had symptoms of involuntary muscle twitching of the facial area and uncontrollable eye blinking of either or both eyes. Conclusion: Cervical dystonia (CD) had greater negative impact to the patients' quality of life compared to hemifacial spasm (HFS). Patients with HFS generally had better emotional well-being, lesser pain symptoms, more effective in carrying out activities of daily living and had more positive social/family life relationships compared to CD patients. In HFS, smaller muscle groups were involved, lesser dose of botulinum toxin required and thus lower cost needed for repeated sessions compared to cervical dystonia.

O-26-1 E200K遺伝性CJD 60例の臨床的特徴

○岸田 日帯¹、工藤 洋祐²、見久野 繁³、黒岩 義之⁴、溝口 功一⁵、瀧山 嘉久⁶、木村 活生¹、上木 英人⁴、土井 宏¹、竹内 英之⁴、上田 直久¹、田中 章景¹

¹横浜国立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科、²横浜南共済病院 脳神経内科、³横浜国立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学、⁴国立病院機構静岡医療センター 脳神経内科、⁵山梨大学医学部 神経内科学

【目的】E200K遺伝性CJD (E200KgCJD) の臨床的特徴を検討した。【方法】1999年より2019年までのプリオン病サーベイランス調査で、我々が調査した神奈川県・静岡・山梨3県のE200KgCJD症例について、性別、発症年齢、罹病期間、臨床症状、検査所見などについて、検討した。【結果】E200KgCJD 60症例を検討した。性別は、男性29例、女性31例とほぼ同数だった。平均発症年齢は63.6±9.3歳で、孤発性CJD (sCJD) の既報の発症年齢69.7歳に比し、やや若年発症であった。同一家系内の同胞で発症が確認できた2つの家系で表現促進現象がみられた。臨床症候は、進行性認知症 (100%) ミオクローヌス (76%)、錐体路徴候 (75%)、錐体外路徴候 (37%)、小脳失調 (68%)、視覚異常 (38%)、精神症状 (60%)、無動無言状態 (85%) で、既報の本邦のsCJDの症候と類似していた。脳波検査では、基礎律動の徐波化は98%に、周期性鋭波複合は82%で認められた。脳脊髄液検査では、14-3-3蛋白は97%、総tau蛋白は90%、RT-QUICは100%の陽性率であった。脳MRI拡散強調像での高信号は59例 (98%) でみられた。発症から無動無言に至るまでの平均期間は3.6月、発症から死亡までの罹病期間は12.0月と、sCJDの17.3月に比べ短かった。遺伝子多型は、129MV多型を3例、219EK多型を4例で認め、そのほかは129MM・219EEであった。臨床経過の確認できた129MVの2例と219EKの4例では、罹病期間が長く緩徐な経過を示した。【考察】E200KgCJDはsCJDの経過と類似していると考えたが、実際にはやや発症年齢が若く、急速進行していた。ただ、129MVや219EKのような遺伝子多型を有する症例は、緩徐進行で、臨床症候や検査所見が異なっていた。

O-26-2 無菌性髄膜炎に対する髄液ヘルペス属real time PCRの結果と臨床像の検討

○菊池 洗一¹、島 さゆり¹、林 和孝¹、加藤 邦高¹、坂野 文彦¹、東 篤宏¹、長尾龍之介¹、前田 利樹¹、村手健一郎¹、廣田 政古¹、石川 等真¹、水谷 泰彰¹、新美 芳樹¹、植田 見広¹、石丸聡一郎²、河村 吉紀²、伊藤 信二²、武藤多津郎²、吉川 哲史²、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学 脳神経内科学、²藤田医科大学 小児科学

【目的】無菌性髄膜炎は一般的に多くの場合経過良好であることが多いがヘルペスウイルスが起因の場合、脳炎を合併あるいは何らかの後遺症が残存し、予後不良となることしばしばある。一般には血中あるいは髄液中ヘルペスウイルス抗体価測定検査が普及しているが、多数例でreal time PCR法を用いてウイルス量・型を測定し、その陽性率を検討するとともに、臨床経過や予後を照合した報告は少ない。【方法】頭痛・意識障害・発熱などでも無菌性髄膜炎あるいは脳炎を疑った2013年4月から2019年10月までに当院を受診した連続657例を対象として髄液のreal time PCR法を用いてヘルペスウイルスの測定を行った。また、陽性例の臨床経過を検討した。【結果】ヘルペスウイルス属が陽性であった例は46例 (7.0%) で、内訳はHSV-1: 6例、HSV-2: 4例、VZV: 28例、EBV: 3例、CMV: 0例、HHV6: 5例、HHV7: 0例であった。HSV-1陽性の6例は全例が脳炎で、うち4例は中等度以上の認知機能障害が残存し、救命しえたものの日常生活の予後は不良であった。HSV-2陽性例は全例経過良好で後遺症はなかった。VZV陽性の28例は2例に軽度認知機能障害が残存した。EBVは全例経過良好であった。HHV-6陽性の5例において脳炎は1例のみで、髄膜炎の4例も病中の日常生活の予後は不良であった。染色体に組み込まれたHHV-6 (CIHHV6) を疑う症例が2例あった。【結論】無菌性髄膜炎・脳炎の7.0%でヘルペスウイルス属が陽性であった。髄液のreal time PCRの測定結果と臨床所見を照合することは、治療方針の決定のみならず、その後の経過や予後を推定するうえで有用であることが示唆された。

O-26-3 臓器移植患者における進行性多巣性白質脳症について：症例報告と文献的レビュー

○根岸 奈央¹、池口亮太郎¹、宗 勇人¹、小林 正樹¹、吉澤 浩志¹、飯嶋 睦¹、清水 優子²、中道 一生²、高橋 健太³、北川 一夫¹
¹東京女子医科大学病院 脳神経内科、²国立感染症研究所 ウイルス 第一部、³国立感染症研究所 感染症病理部

【目的】進行性多巣性白質脳症 (PML) は、免疫抑制患者に発症する予後不良の脱髄性疾患である。臓器移植患者は、拒絶反応を予防するため免疫抑制剤を内服するのが一般的であるが、稀に進行性多巣性白質脳症を発症する要因ともなる。今回我々は生体腎移植21年後にPMLを発症し、免疫抑制剤中止、メフロキン・ミルタザピン投与により進行速度が緩徐になった症例を経験した。本研究は症例報告と文献的レビューを行い、移植関連PMLの特徴について明らかにすることを目的とする。【方法】症例は59歳女性で、生体腎移植後21年後にふらつきや複視が出現した。頭部MRIで左小脳半球から小脳脚にかけて病変があり、徐々に脳幹に拡大した。髄液中JCVCPCRが陽性で、病理所見からPMLと診断した。タクロリムス・ミコフェノール酸モフェチルを漸減中止し、メフロキン・ミルタザピン投与により、神経症状・画像所見ともに進行が緩徐になった。1971年から2019年までに報告された臓器移植後にPMLを発症した症例と自験例について、移植関連PMLにおける予後因子などの特徴について検討した。【結果】検索した限り臓器移植後にPMLを発症した報告は66例あり、うち腎移植が33例、肝移植が18例、心移植が8例、肺移植が7例であった。発症年齢は10歳から87歳 (平均48.7歳)、性別は男性36例、女性30例であった。免疫抑制剤の内服が明記されていたのは52例で、移植からPML発症までは1~312か月であった (平均50か月)。PMLを発症し、死亡したと記載されているものは44例、死亡までの期間の平均は17.6か月であり、症例の中には少数の長期生存例もいたが、これらの多くは免疫抑制剤を減量もしくは中止していた。【結論】稀ではあるが、臓器移植後にPMLを発症する。臓器移植患者において免疫抑制剤を中止することはリスクを伴うが、移植関連PMLの予後に関連する可能性があるため、今後の症例の蓄積が必要である。

O-26-4 アシクロビル抵抗性単純ヘルペス脳炎に対するビダラビンの有用性

○清水 宏紀¹、形岡 博史¹、絹川 薫¹、七浦 仁紀¹、江浦 信之¹、松井 健¹、小林 恭代¹、桐山 敬生¹、杉江 和馬¹
奈良県立医科大学病院 脳神経内科

【目的】単純ヘルペスウイルス (HSV) の薬剤耐性は遺伝子変異により生じるが、薬剤感受性を調べるのは困難である。アシクロビル (Acy) を十分量投与しても髄液や脳画像で悪化した場合は、作用機序の異なるビダラビン併用療法が推奨されている。【方法】ビダラビン (Vid) の切り替えで、あるいはVidの併用が有効であったHSV脳炎を報告する。【結果】症例1: 30歳女性。5日間の発熱と頭痛に続き異常言動が出現し意識障害で搬送。GCS7点であり、頻回な全身性痙攣と低換気のため人工呼吸器管理となった。頭部MRIは両側の側頭葉内側に異常高信号を示し、髄液細胞数は321/mm³と上昇し、real-time HSV PCRは38000 copies/mlであった。Acy (10mg/kg/day, 10日間) とdexamethasone (16mg/day, 5日間)、抗痙攣剤を開始した。意識状態に改善なく、第11病日の髄液細胞数が再上昇し、頭部CTでクモ膜下出血を認めAcyからVid (900mg/day, 14日間) に切り替えた。Vid投与7日後に指示動作が可能となり、10日後の髄液細胞数は26/mm³と低下し、13日後には呼吸器を離脱した。経過中肺塞栓を合併しヘパリン持続静注をしたが、クモ膜下出血の増大なくJCS 3点、U字歩行で転院。症例2: 34歳女性。発熱と記憶障害で他院を受診。髄液細胞数増多と頭部MRIで両側の側頭葉と島に異常を認めAcyとステロイドを投与されたが、異常行動がみられるようになり転院。髄液細胞数は133/mm³、HSV抗体価指数は21.8であり、短期記憶障害や失見当識、ゴミ箱に放尿する異常行動がみられた。Acyを継続し髄液細胞数43/mm³と低下したが、転院1ヶ月後に髄液細胞数が再上昇し (93/mm³)、頭部MRI異常高信号の拡大を認め、Vid (600mg/day, 9日間) を追加した。短期記憶障害は持続するも異常行動はなくなり、Vid投与6日後の髄液細胞数は34/mm³と低下した。【結論】十分量のアシクロビル投与で効果が得られない場合は、ビダラビンを考慮すべきである。

O-26-5 初診時に他臓器感染症合併のある細菌性髄膜炎例の特徴

○半谷美沙紀¹、今井 啓輔¹、徳田 直輝¹、傳 和真¹、山本 敦史¹、猪俣 徹也¹、上田 凌大¹、濱中 正嗣²、崔 聡³、毛受 奏子³、長 正訓⁴
¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、²京都第二赤十字病院 脳神経内科、³京都府立医科大学 脳神経内科、⁴済生会滋賀県病院 脳神経内科

【目的】神経内科医の初診時に他臓器感染症を合併している細菌性髄膜炎 (BM) 例の特徴を明らかにする。【方法】2011年3月から2019年9月まで当施設で入院加療を受けたBM連続例を対象とした。対象を当初初診時での他臓器感染症の合併群 (I群) と非合併群 (N群) の分類し、両群間で背景因子と入院時症状、検査所見、起炎菌、治療、全身合併症、予後を比較した。【結果】対象49例のなかで、I群13例 (27%)、N群36例であり、年齢中央値は74/65.5歳、男性は6/22例、他施設・他科からの転院・転科は9 (69%) / 20 (51%) 例であった。I群の感染巣は肺炎3例、感染症性心内膜炎、化膿性椎体炎、髄膜炎が各1例、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性関節炎、腎盂腎炎が各1例であった。初診時に意識障害は10/32例、発熱 (>38℃) は8/19例、髄膜刺激徴候は10/27例、頭痛は4/16例でみられた。初診時の検査所見では、CRP高値 (>10mg/dl) は10 (77%) / 20 (56%) 例、WBC増多 (>10,000/ul) は9/25例、血小板数減少 (<12万/ul) は5 (39%) / 8 (22%) 例、血液培養陽性は9 (70%) / 21 (58%) 例、髄液細胞数中央値は1759/1158 (/ul) であった。起炎菌について肺炎球菌は4/10例、ブドウ球菌は4 (31%) / 4 (11%) 例、他の菌は2/12例、菌不明は3/10例であった。治療に関してCTRX+VCM+ABPCは5/9例、MEPM+VCMは5/9例、他の抗菌薬は3/18例、ステロイド併用は5 (39%) / 22 (61%) 例、免疫グロブリン大量静注併用は7/16例、抗DIC療法併用は5/11例であった。ショックは3/9例、DICは5/13例、急性腎障害は7 (54%) / 11 (31%) 例で合併し、退院時GOS中央値は3/5、死亡数は4 (31%) / 4 (11%) 例であった。【結論】初診時の他臓器感染症合併のBM例では、非合併例と比較し、高齢で、転院・転科とCRP高値、血小板数減少、血液培養陽性、ブドウ球菌が起炎菌の例が多く、ステロイド併用例が少なく、急性腎障害合併例と予後不良例、死亡例が多かった。BM初診時の他臓器感染症は感染源とともに、予後増悪因子ととらえるべきである。

O-26-6 再発性自己免疫性脳炎の臨床的検討

○林 紗葵¹、大井 長和¹、佐藤 啓¹、十川 純平²
¹宇治病院 脳神経内科、²京都医療センター 脳神経内科

【目的】再発性自己免疫性脳炎を疑った症例について、臨床的検討を行うこと。【対象と方法】対象は当院で入院加療した2症例。病歴、画像と髄液所見を解析した。症例1:80歳代女性、右利き。主訴は見えにくい。現病歴はA年某月某日から視力低下が急に出現し、発症5日後から複視が出現していずれも進行性。発症12日後から意識障害が出現した。ステロイドパルス療法(SPT)で軽快して退院し、独居生活。1回目の脳炎発症4か月後に自宅で倒れていたために救急搬送。搬送時は神経学的に半昏睡。脳MRIにて中脳・橋にDWIとFLAIR画像でHISA、同部位のGd造影効果を認めた。髄液検査は異常なし。SPTにて意識障害と脳MRI所見は軽度改善した。リハビリ目的に当院に転入院した。転院時は認知障害、頸部と右上肢のジストニア、左上下肢の麻痺、四肢拘縮を認めた。ADLは全介助で、中心静脈より高カロリー輸液。症例2:60歳代男性、右利き。主訴は本人からなし。B年某月某日からリモコン操作が難しくなり、カレンダーに話しかける異常行動が出現し、以後持続。発症3月後に意識障害が出現して入院。髄液検査で細胞数増加と脳MRIで両側側頭葉にFLAIR/HISAを認めた。ヘルペスウイルスの抗体価は陰性。SPTにて臨床症状は改善し退院したが、性格変化と認知障害が残存。1回目の脳炎発症2年後に再び意識障害が出現し入院。SPTで意識障害の改善を認めるも寝たきりとなり胃瘻造設。当院にリハビリ目的で転入院。神経学的に失外套症候群、四肢拘縮を認めADLは全介助。既往歴は自己免疫性ネフローゼ症候群。【結果】いずれの症例も1回目の脳炎が急性経過をとり、髄液と脳MRI検査で異常所見があり、ステロイドで効果を認め、自己免疫性脳炎を疑った。両症例とも脳神経の自己抗体は検出されていない。2症例とも再び脳炎に罹患し、失外套症候群を示した。【結論】両症例とも自己抗体が未特定であるが、予後不良の再発性自己免疫性脳炎を示唆した。

O-26-8 無菌性髄膜炎における非典型的所見

○平賀 陽之、小島 一歩、大谷 亮、北山 仁久、木内 友紀
 千葉労災病院 脳神経内科

【目的】無菌性髄膜炎は典型例では診断は容易であるが、時に非典型的な臨床または検査所見を呈して他の感染性髄膜炎との鑑別が困難な場合がある。今回我々は無菌性髄膜炎における非典型的所見の頻度と特徴を検討した。【方法】2009年10月から2019年9月の10年間に当科に入院した無菌性髄膜炎症例を検討した。無菌性髄膜炎における非典型的所見は、細菌性髄膜炎の診療ガイドライン2014に記載のウイルス性髄膜炎の髄液所見から外れるものとした。また、回復遅延例(発症から回復開始までが2週間以上)、髄液ADA値8U/L以上、髄膜炎-尿閉症候群も非典型的所見とした。髄膜炎-尿閉症候群は頭痛と発熱を主徴とする急性の無菌性髄膜炎に尿閉を伴い、尿閉と髄膜刺激徴候以外の神経症状を伴わないものと定義した。【結果】無菌性髄膜炎は41例(平均年齢32歳、男17例女性24例)であった。非典型的所見は回復遅延が5例、髄膜炎-尿閉症候群が3例、髄液/血清の糖比0.4未満が4例、髄液多形球50%以上が3例、髄液蛋白100mg/dL以上が7例であり、髄液白血球1000/ μ L以上は0例であった。髄液ADA値8U/L以上は測定した20例中5例に認めた。以上の7つの非典型的所見について、41例中18例(44%)が1つ以上の非典型的所見を認め、うち1つのものが12例であり、2つが4例(うち2例が髄膜炎-尿閉症候群)、3つが1例、4つが1例(髄膜炎-尿閉症候群症例)であった。なお、軽度の髄液/血清の糖比0.6未満は34例(83%)と高率に認めた。【結論】無菌性髄膜炎では非典型的所見は決して稀ではない。そのため、無菌性髄膜炎の診断には全身状態や採血も含めた総合的な判断が必要である。

O-26-10 Carnitine palmitoyltransferase 2多型を伴った急性壊死性脳症の成人3症例の検討

○中尾 聡^{1,2}、小林 優也³、佐藤 俊一³、高松 良太^{1,4}、池田 淳司^{1,2}、永松清太郎²、渡部 理恵³、星 研一³、石井 亘⁴、星野 愛²、水口 雅⁵、清水 雄策²、矢野 裕之³、関島 良樹¹
¹信州大学医学部 脳神経内科・リウマチ膠原病内科、²伊那中央病院脳神経内科、³長野赤十字病院神経内科、⁴長野赤十字病院膠原病リウマチ内科、⁵東京大学大学院医学系研究科 発達医学教室

【背景】Carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT2) はミトコンドリア内膜に存在しカルニチンシャトルの一部として機能し脂肪酸の β 酸化に関与している。急性壊死性脳症(acute necrotizing encephalopathy: ANE)はCPT2熱感受性多型との関連が指摘され、東アジア人に多い。また小児に多く成人発症の報告は少ないとされる。【目的・方法】2017年4月から2019年7月にANEと診断しCPT2多型を認めた成人3例について比較検討し報告する。【結果】症例1:53歳男性。CPT2 (p.F352C heterozygous)の多型を有し、両側視床や脳幹主体のFLAIR高信号といったANEの特徴的な画像所見を認めた。ステロイドパルス療法(IVMP)を行ったが病変の拡大と多臓器不全を合併し第24病日に死亡した。症例2:77歳男性。CPT2 (p.F352C homozygous)の多型を有し両側視床や脳幹主体にFLAIR高信号を呈した。IVMPに加え免疫グロブリン大量静注療法を行ったところ病変の縮小を認め、歩行訓練できる程度まで回復した。症例3:25歳男性。CPT2 (p.F352C heterozygous)の多型を有し、大脳全体の浮腫、pseudo SAHのCT所見を呈し両側後頭葉主体に壊死が進行した。気切行い植物状態で転院された。【考察】CPT2多型ではCPT2の酵素活性低下、熱不安定性上昇、半減期短縮が起こるとされる。小児では発熱により β 酸化によるエネルギー生産が低下、感染によるサイトカインストーム、興奮細胞毒性によりANEに至るとされる。今回の3症例ではいずれもCPT2多型を有し、症例1,3では低栄養状態と高熱を認め不幸な転帰となったが、症例2は低栄養状態であったもののインフルエンザA陽性にも関わらず発熱をほとんど認めなかった。インフルエンザ関連の発症例が多く報告されており、発熱、顔面以外に異なる発症機序が存在するかもしれない。【結論】ANEの成人例は稀であり脳神経内科医の間での認知度は低い。今後の症例蓄積と治療法の構築が望まれる。

O-26-7 クリプトコッカス髄膜炎の臨床的特徴

○田尻 正輝、中尾 聡、池田 淳司、高曾根 健、大橋 信彦、佐藤 充人、吉長 恒明、関島 良樹
 信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

【目的】当科で経験したクリプトコッカス髄膜炎の臨床的特徴に関して検討する。【方法】2007年11月から2019年9月までの12年間に当科でクリプトコッカス髄膜炎と診断した7例について、診療録から患者情報を抽出し検討した。【結果】平均年齢69.4歳(41-80歳)、基礎疾患は関節リウマチ3例、顕微鏡的多発血管炎、リウマチ性多発筋痛症、急速進行性糸球体腎炎、悪性腫瘍が各1例で、5例で免疫抑制薬を使用していた。初発症状から診断に至るまで全例で一ヶ月以上の期間を要した。HIVは全例陰性であった。髄液検査では全例で細胞数増多、蛋白増加、髄液糖/血糖比低下を示した。6例で髄液墨汁染色陽性、真菌培養検査は全例陽性で、同定された菌種は全例C. neoformansであった。髄液中のクリプトコッカス抗原は測定された5例全てで陽性であった(32-32768倍)が病勢との相関は示唆されなかった。頭部MRI画像で髄膜の高信号変化を5例、脳室拡大を4例で認めた。全例で初期治療にAMPBを使用し、退院時JCSが1以上であったのは4例で、1例は死亡した。【結論】クリプトコッカス髄膜炎は免疫抑制患者で多く発症する傾向にあるが、健康人にも発症する。また、炎症巣の近傍である脳室からの髄液検査で初めて菌体が検出されることもあり、起炎菌の同定されない髄膜炎では鑑別の一つとして考慮する必要がある。

O-26-9 ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病24例の検討

○鈴木 耕平¹、美奈川 拓²、江里口 誠³、薬師寺祐介¹、佐藤 克也³、北本 哲之¹、原 英夫¹
¹佐賀大学医学部、²高邦会高木病院、³長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野(神経内科学)、⁴東北大学大学院医学系研究科・病態神経学

【目的】ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS)は本邦のプリオン病の3%程度であるが、佐賀県は集積地として知られている。本研究では当科で診療を行ったGSSの臨床像を検討する。【方法】2002年4月から2019年10月に当科でプリオン遺伝子変異P102Lを確認し、GSSと診断された例を対象とする。【結果】24例(22家系、男性11名、平均年齢60.6 \pm 8.9)がGSSと診断された。同様の症状の家族歴は21例に見られたが、4例は脊髄小脳変性症と診断されていた。初発の症状は歩行障害(17例)、認知機能低下(3例)、下肢感覚障害(2例)、構音障害(2例)だった。下肢の腱反射は12例で低下、2例で亢進していた。髄液NSEは21.4 \pm 9.2 ng/mlだった。頭部MRIで小脳萎縮は2例、拡散強調画像で皮質高信号は2例のみで認めた。脳波でPSDを認めた症例はなかった。【結論】GSSの初発症状は多彩である。家族歴のある小脳失調の症例で小脳萎縮を欠く場合GSSを考慮する必要がある。

O-27-1 取り下げ演題

O-27-2 Contribution of endogenous neural stem/progenitor cells to astrocyte regeneration in NMO

○Yoshiki Takai¹, Tatsuro Misu¹, Chihiro Namatame¹, Yuki Matsumoto¹, Shuhei Nishiyama¹, Kimihiko Kaneko^{1,2}, Toshiyuki Takahashi^{1,3}, Hiroshi Kuroda¹, Kazuo Fujihara⁴, Masashi Aoki¹

¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, National Hospital Organization Miyagi National Hospital, ³Department of Neurology, National Hospital Organization Yonezawa National Hospital, ⁴Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University

Objective: To experimentally elucidate the effects of endogenous neural stem/progenitor cells (NSPCs) on the regeneration of astrocytes in the context of astrocytopathic lesions of aquaporin4 (AQP4) antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMO). **Methods:** We created a model of NMO by directly injecting anti-mouse AQP4 monoclonal antibody and complement into the mouse brain. Then we immunohistochemically evaluated the temporal changes of astrocytes destruction and regeneration (1, 2, 4, 7 and 14 days after injection) and the appearance and distribution of NSPCs. **Results:** Following injection of AQP4 antibody and complement, astrocytes were destroyed and AQP4 was lost at the injection sites. However, the area of AQP4 loss subsequently decreased over time due to regenerated astrocytes, which was prominent between day 4 and 7 (Area of AQP4 loss: $1.28 \pm 0.46 \text{ mm}^2$ in day 1-4 vs $0.28 \pm 0.19 \text{ mm}^2$ in day 7-14, $P < 0.01$). Although a small number of cells expressing Nestin, a NSPC marker, had already appeared in the area of AQP4 loss from day 1, the density of Nestin+ cells increased significantly between day 4 and 7 ($8.5 \pm 3.6 \text{ cells/mm}^2$ in day 1-4 vs $33.4 \pm 10.1 \text{ cells/mm}^2$ in day 7-14, $P < 0.01$). NSPCs appeared at the sites where astrocytes initially disappeared, but Nestin was no longer positive in regenerated mature astrocytes expressing glial fibrillary acidic protein. **Conclusion:** Our experimental study suggests that endogenous NSPCs plays an important role in astrocyte regeneration in AQP4 antibody-positive NMO and may have therapeutic implications.

O-27-4 The first patient with pathologically-definite ATXN8OS-associated amyotrophic lateral sclerosis

○Makoto Hirano¹, Shigeo Murayama², Yuishin Izumi³, Makoto Samukawa¹, Tomoyasu Matsubara², Kazumasa Saigoh¹, Yusaku Nakamura⁴, Susumu Kusunoki¹

¹Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Neurology and Neuropathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, ³Department of Neurology, Tokushima University, ⁴Department of Neurology, Sakai City Medical Center

[Objective] Sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Western countries is frequently (42%) associated with non-coding repeat expansions in the *C9ORF72* gene. However, such an association is rare in Japan (<0.5%). We have very recently found that non-coding CTA/CTG repeats in the *ATXN8OS* gene causative for spinocerebellar ataxia type 8 (SCA8) are expanded in Japanese patients with sporadic ALS (about 3%). This study was aimed to clarify clinical and pathological findings of this type of ALS. **[Methods]** We analyzed the *ATXN8OS* gene in brain bank specimens of 49 patients with pathologically definite ALS. The mutation-positive patient was examined for most genes causative for ALS, and clinically compared with four other patients with *ATXN8OS* mutations (86-223 repeats; normal <51) of whom features were bulbar-onset or neck weakness. **[Results]** We found that one patient had 81 repeats, without other gene mutations. The mutation-positive patient was clinically characterized by bulbar-onset and relatively slow progression. Pathological findings included neuronal or glial cytoplasmic inclusions with phosphorylated TDP43 immunoreactivities in motor cortex and spinal/brainstem nuclei. **[Conclusion]** We identified the first patient who had pathologically definite ALS with *ATXN8OS* mutation. We speculate that the *ATXN8OS* mutation is associated with bulbar symptoms.

O-27-6 A PET study of primary age-related tauopathy in healthy volunteers

○Hitoshi Shinotoh^{1,2}, Hitoshi Shimada¹, Kenji Tagai¹, Manabu Kubota¹, Keisuke Takahata¹, Yasunori Sano¹, Naoyoshi Yamamoto¹, Kiwamu Matsuoka¹, Yuhei Takado¹, Yoshikazu Nakano^{1,3}, Shigeki Hirano^{1,3}, Ming-rong Zhang¹, Tetsuya Suhara¹, Makoto Higuchi¹

¹National Institute of Radiological Sciences, National Institutes for Quantum and Radiological Sciences and Technologies, Japan, ²Neurology Clinic Chiba, Japan, ³Department of Neurology, Chiba University Graduate School of Medicine

Objective: A term "primary age-related tauopathy" (PART) was recently introduced to describe a pathology that is commonly observed in the brain of aged individuals. Symptoms in persons with PART usually range from normal to amnesic cognitive changes. The aim of the study is to explore the tau aggregates accumulation in the brain of healthy volunteers in tau PET studies with [¹⁸F]PM-PBB3 in our institute. **Methods:** Fifty-two healthy individuals (30 men and 22 women ranging in age from 23 to 79 years with a mean of 60) without any history of psychiatric and neurological diseases participated in this study. All subjects underwent neurological examination, cognitive tests, brain MRI, [¹C]PIB PET (A β imaging), and [¹⁸F]PM-PBB3 PET. [¹C]PIB PET images (50-70 min) was visually assessed. An automated analysis of the volumes of interest in [¹⁸F]PM-PBB3 images (90-110 min) was performed using the PNEURO module in the PMOD software. Standardized uptake value ratio (SUVR) values were obtained using the cerebellar cortex as a reference region. **Results:** Neurological examination revealed no significant finding except for hand tremor in one subject. Cognitive tests were normal in all subjects. Two men were positive for [¹C]PIB PET and excluded from the following analysis. There was a positive correlation between age and [¹⁸F]PM-PBB3 SUVR in the fusiform gyrus and middle and inferior temporal cortex of 52 subjects ($r = 0.33$, $P < 0.02$ and $r = 0.32$, $P < 0.02$ without correction for multiple comparisons). **Conclusion:** The present result supports the concept of PART.

O-27-3 Possible role of T-bet and aryl hydrocarbon receptor on lymphocytes in neuromyelitis optica lesions

○Fumihiko Yanagimura^{1,5}, Etsuji Saji¹, Takahiro Wakasugi¹, Yasuko Toyoshima², Akiyoshi Kakita², Hitoshi Takahashi², Masatoyo Nishizawa⁴, Osamu Onodera¹, Izumi Kawachi^{1,3}

¹Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan, ²Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan, ³Comprehensive Medical Education Center, Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan, ⁴Niigata University of Health and Welfare, Niigata, Japan, ⁵Department of Neurology, NHO Niigata Hospital, Kashiwazaki, Japan

Background: Neuromyelitis optica (NMO) is an autoimmune disease of the central nervous system (CNS) and the autoantigen is aquaporin-4 (AQP4). In NMO, AQP4-specific interleukin (IL)-17-producing helper T (T_H17) cell in the peripheral blood and the elevation of IL-17-related cytokines on relapses have been reported. However, the dynamics of T_H17 and T_H1 cells in the CNS lesions is not clarified. **Objective:** To elucidate inflammatory axis in NMO lesions by analysis of melanoma cell adhesion molecule (MCAM) and aryl hydrocarbon receptor (AHR) which are highly expressed on T_H17 cell, and T-bet highly expressed on IFN γ -producing helper (T_H1) cell. **Methods:** We investigated the autopsy specimens of 7 cases with NMO and 5 cases with control diseases by immunohistochemical studies. The lesions were classified into initial lesions (IL), early active lesions (EA), late active lesions (LA) and inactive lesions (IA). **Results:** Neutrophils, eosinophils, macrophages, CD3⁺T cells, MCAM⁺ cells, AHR⁺ cells and T-bet⁺ cells infiltrated into IL/EA of NMO. The frequency of MCAM⁺ T cells (IL/EA 77%, LA 16%, IA 02%) and AHR⁺ T cells (IL/EA 50%, LA 38%, IA 28%) were significantly high in IL/EA. The frequency of T-bet⁺ T cells (IL/EA 46%, LA 80%, IA 90%) were significantly high in LA and IA. **Conclusions:** T_H17-skewed inflammatory axis may contribute to the early immune responses (e.g. IL/EA) in NMO lesions, while T_H1-skewed inflammatory axis may be involved in the late or inactive immune responses (e.g. LA/IA). Each lineage of lymphocytes may be involved in each distinct phase of immune responses of NMO.

O-27-5 Phosphorylation of SRRM2 leads to synaptic pathology at ultra-early phase of Alzheimer's disease

○Hikari Tanaka¹, Kanoh Kondo¹, Xigui Chen¹, Hidenori Homma¹, Kazuhiko Tagawa¹, Takaomi Saido², Shin-ichi Muramatsu³, Kyota Fujita¹, Hitoshi Okazawa¹

¹Department of Neuropathology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Japan, ²Laboratory for Proteolytic Neuroscience, Center for Brain Science, RIKEN, ³Department of Neurology, Jichi Medical University

[Objective] Early-phase pathologies of AD are attracting much attention after clinical trials of drugs designed to remove beta-amyloid (A β) aggregates failed to recover memory and cognitive function in symptomatic AD patients. The purpose of this study was to clarify the phosphorylation signal change that occurs in ultra-early phase of Alzheimer's disease. **[Methods]** In previous paper, we found that the phosphorylation status of serine/arginine repetitive matrix 2 (SRRM2) changes before formation of extracellular A β aggregates. We performed behavioral, morphological and biochemical analysis to elucidate downstream of the phosphorylation. **[Results]** We showed that phosphorylation of SRRM2 at Ser1068 by Erk1 / 2, which is observed in the brains of early phase AD mouse models, prevents its nuclear translocation by inhibiting interaction with T-complex protein subunit α . SRRM2 deficiency in neurons destabilized polyglutamine binding protein 1 (PQBPI), a causative gene for intellectual disability (ID), greatly affecting the splicing patterns of synapse-related genes, as demonstrated in a newly generated PQBPI-cKO model. In addition, abnormal splicing of several genes was confirmed in early phase AD mouse models. PQBPI and SRRM2 were downregulated in cortical neurons of AD, and the AAV-PQBPI recovered the synapse phenotype and the cognitive decline in AD mouse models. **[Conclusions]** These results collectively reveal a new aspect of AD pathology in which a phosphorylation of SRRM2 affecting RNA splicing and synapse integrity precedes the formation of extracellular A β aggregates.

O-27-7 Ultrastructure of macrophage-induced demyelination in Guillain-Barré syndrome

○Haruki Koike¹, Yuki Fukami¹, Ryoji Nishi¹, Masahiro Iijima¹, Masahisa Katsuno¹, Gen Sobue²

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ²Nagoya University Graduate School of Medicine

[目的] グラン・バレー症候群 (GBS) においては抗ガングリオシド抗体との関連で軸索型 (AMAN) の病態に関する研究が進んでいる。これに対して、脱髄型 (AIDP) の抗ガングリオシド抗体陽性率はAMANと比べて低く、その病態は十分明らかになっていない。今回、マクロファージによる脱髄病変の超微形態を定量的に検討した。 **[方法]** 腓腹神経生検でマクロファージが髄鞘を貪食することによって生じた脱髄像を確認できたAIDP 11例 (男性7例, 女性4例, 61.7 ± 12.3 , mean \pm SD歳) の縦断切片を電子顕微鏡にて定量的に検討した。マクロファージによる髄鞘病変とランビエ絞輪部および傍絞輪部との関係を明らかにするため、合計1205個のランビエ絞輪部を同定した。 **[結果]** 髄鞘を囲む基底膜内に侵入したマクロファージを252箇所で見つけた。このうち40箇所では髄鞘の構造が完全に消失しており、有髄神経における位置の同定が困難であったが、他の212箇所のうち183箇所は絞輪部で髄鞘を貪食中であり、1例では特に多数の病変を認めた (152箇所)。絞輪部での病変ではシュミット・ランターマン切痕からの髄鞘破壊像が多くみられた。残り29箇所ではランビエ絞輪部ないし傍絞輪部を示唆する構造を認めた。3例では傍絞輪部の終末ループと軸索膜の間にマクロファージの突起が侵入して、傍絞輪部の髄鞘と軸索の離開を引き起こしていた。免疫組織化学染色で示唆された補体沈着部位はランビエ絞輪部、傍絞輪部、絞輪部部の3パターンがあり、症例ごとのマクロファージによる病変の偏在と概ね一致していた。 **[結論]** 髄鞘の破壊はシュミット・ランターマン切痕と傍絞輪部の終末ループ・軸索膜間から始まっており、マクロファージは髄鞘の特定の成分を認識して貪食を開始している可能性が示唆された。

O-27-8 Clinicopathological features of EGPA from the view point of IL-5 and ANCA

○Ryoji Nishi¹, Yuki Fukami¹, Ken Ohyama¹, Masahiro Iijima¹, Haruki Koike¹, Gen Sobue², Masahisa Katsuno¹
¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ²Research Division of Dementia and Neurodegenerative Disease, Nagoya University Graduate School of Medicine

【目的】好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)はANCA関連血管炎に分類されているが、近年EGPAにおける抗IL-5抗体製剤の有効性が示されている。今回、EGPAにおけるIL-5とANCAの意義を病理学的観点から検討した。【方法】肺野神経生検を施行し血清IL-5及びMPO-ANCA(myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody)を測定したEGPA45例(男性25例、女性20例、年齢63.2 ± 14.7(mean ± SD)歳)の臨床病理所見を検討した。【結果】IL-5陽性26例(58%)、陰性19例(42%)、MPO-ANCA陽性14例(31%)、陰性31例(69%)であった。IL-5陰性例では陽性例と比較し、MPO-ANCA陽性の割合が高い傾向を認めた(27% vs. 37%)。IL-5陽性例ではIL-5陰性例と比較して、神経上膜へ浸潤した好酸球(56.0 ± 125.1 vs. 2.0 ± 2.8, 個/mm², p < 0.01)、血管内腔の好酸球(0.74 ± 0.90 vs. 0.11 ± 0.19, 個/総血管数, p < 0.001)、血管内皮に接着した好酸球(p < 0.01)、血管内腔の好酸球による閉塞(p < 0.05)を多く認めた。MPO-ANCA陽性例ではMPO-ANCA陰性例と比較し、血管のフィブリノイド壊死(p < 0.01)、その他の血管炎を示唆する構造破壊の所見(p < 0.05)を多く認めた。【結論】EGPAにおいて血管炎所見はANCAで規定され、好酸球の血管内腔貯留と神経上膜への浸潤はIL-5で規定されていた。

O-27-10 Clinical features in pathologically confirmed CBD and PSP presenting CBS

○Ikuko Aiba¹, Mari Yoshida², Takayoshi Shimohata³, Yuichi Hayashi³, Terunori Sano⁴, Yuko Saito⁵, Shigeo Murayama⁶, Kazuko Hasegawa⁶, Yasushi Iwasaki², Motoko Sakai⁷, Koichi Wakabayashi⁸, Takashi Komori⁹, Kenji Nakashima¹⁰

¹Department of Neurology, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital, Japan, ²Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, ³Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Pathology and Laboratory Medicine, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry, ⁵Department of Neurology and Neuropathology (the Brain Bank for Aging Research), Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, ⁶Department of Neurology, National Hospital Organization Sagami National Hospital, ⁷Department of Neurology, National Hospital Organization Suzuka National Hospital, ⁸Department of Neuropathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, ⁹Department of Laboratory Medicine and Pathology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, ¹⁰Department of Neurology, National Hospital Organization Matsu Medical Center

【目的】大脳皮質基底核変性症(CBS)を呈し病理診断された大脳皮質基底核変性症(CBD-CBS)および進行性核上性麻痺(PSP-CBS)における臨床像の異同について多施設共同で検討する。【方法】対象は病理診断されたCBD-CBSおよびPSP-CBS例の中で、十分な臨床記録を確認できた例。診療録を後方視的に解析し、臨床症状の出現頻度を比較し、Armstrong基準の検証を行った。【結果】CBD-CBS 12例およびPSP-CBS 7例が該当した。死亡年齢はCBD-CBS 71.9 ± 6.1歳、PSP-CBS 74.9 ± 7.0歳、罹病年数はCBD-CBS 8.3 ± 2.9年、PSP-CBS 9.0 ± 4.3歳であった。CBSの症状では、筋強剛・無動、ジストニアはCBD-CBS、PSP-CBSともに頻度が高かったが、他人の手振候およびミオクローヌスの頻度はCBD-CBS、PSP-CBSとも低頻度であった。失行、皮質性感覚障害はPSP-CBSの方が頻度が高い傾向であった。CBS以外の症状では進行機能障害、全般性認知機能障害、姿勢保持障害・転倒はCBD-CBS、PSP-CBSともに頻度が高かった。一方尿失禁はCBD-CBSの方が、垂直性注視麻痺・衝動性眼球運動の速度低下はPSP-CBSの方が高頻度の傾向であった。最終的にArmstrong基準のprobable sporadic CBDに該当したのはCBD-CBS 50%、PSP-CBS 25%、possible CBDに該当したのはCBD-CBS 70%、PSP-CBS 71%であった。【結論】筋強剛・無動、ジストニア、進行機能障害、全般性認知機能障害、姿勢保持障害・転倒はCBD-CBSとPSP-CBS共通の所見であり、尿失禁はCBD-CBSで、失行、皮質性感覚障害はPSP-CBSでより頻度が高い傾向であった。今後はPSP-CBS以外の疾患も含めた検討に加えCBDに特異性の高い所見抽出が課題である。

O-28-2 慢性炎症性脱髄性多発神経炎診断における神経超音波の有効性

○関口 緑¹、三澤 園子²、狩野 裕樹²、中村 圭吾²、常山 篤子²、鈴木 陽²、水地 智樹²、網野 寛²、澁谷 和幹²、桑原 聡²
¹J R 東京総合病院 脳神経内科、²千葉大学大学院医学研究院

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)では、超音波検査で神経腫大が報告されている。CIDPの病理診断に超音波検査が有用かを検証する。【方法】当科を2012年から2018年12月までに受診し、神経伝導検査(NCS)と神経超音波検査を行った42名を対象とした。超音波検査は伝導検査と同側の正中神経で手首・前腕・肘部・上腕部の断面積を超音波診断装置(使用機器:Logiq E9 GE Healthcare、プローブ:6-12MHzリア型)を用いて計測した。【結果】臨床病型はTypical群32例、MADSAM群10例で、罹病期間はMADSAM群で有意に長かった(中央値:0.3 VS 11年)。MADSAM群のUS断面積(mm²)は、Typical群に比べて、正中神経前腕および上腕部に有意に腫大していた(平均値:前腕部9.4 VS 16.9、上腕部13.4 VS 43.8)が、手首および肘部では両群に差は認めなかった。尺骨神経でも、MADSAM群で前腕および肘部の腫大が強い傾向がみられ、上腕部では有意に腫大していた(平均値:10.3 VS 24.5)。またMADSAM群の上腕/手首部断面積の比は、Typical群に比べて有意に大きかった(平均値:1.3 VS 5.8)。MADSAM群で神経腫大を認めた13神経全例で、NCS上伝導速度遅延を認めながら、伝導ブロックの定義を満たしたものは5神経のみであった。【SM1】【結論】MADSAM型CIDPの神経超音波所見は、Typical群と比べて前腕部から上腕部にかけての肥厚【SM2】が目立ち、かつ手首部との差が際立っていた。両病型での神経腫大の分布の相違は、病態の差異に由来する可能性がある。上腕部までの神経超音波は、近位部の脱髄病変検出に有用であり、MADSAMの診断の一助になる可能性がある。

O-27-9 Brain pathological study in tumefactive MOG antibody-associated disease: the role of B cells

○Ryotaro Ikeguchi¹, Natsuki Kanda¹, Masaki Kobayashi¹, Kenta Masui², Toshiyuki Takahashi³, Takakazu Kawamata⁴, Noriyuki Shibata², Tatsuro Misu³, Yuko Shimizu¹, Kazuo Kitagawa¹
¹Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, Japan, ²Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University, ³Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, ⁴Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University

【目的】抗MOG抗体は視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、視神経炎などで陽性となる自己抗体である。腫瘍様脳病変の一部でも陽性となることがあるが、脳病理を検討した研究は少なく、病態についても明らかではない。本研究は腫瘍様脳病変を呈し抗MOG抗体が陽性であった3例において脳病理学的検討を行い、抗MOG抗体関連疾患の病態を明らかにすることを目的とする。【方法】2015年1月から2019年10月の間に、当院に入院もしくは外来通院し腫瘍様脳病変を呈した患者のうち、抗MOG抗体陽性かつ脳生検を行った患者について臨床的・病理学的特徴について検討した。CD3、CD4、CD8、CD20、CD68、CD79a、CD138、C9neo、GFAP、SMI31などの染色を行った。【結果】2015年1月から2019年10月の間に、腫瘍様脳病変を呈した患者は24例であり、そのうち6例(25%)で抗MOG抗体が陽性だった。うち3例で脳生検を施行した。3例の発症年齢中央値は18歳(15-22歳)、男性が2例であった。いずれも脊髄炎や視神経炎など頭蓋外病変はなかった。髄液検査では3例とも単核球優位の細胞数上昇があり、中央値は45.9 個/μL(18.7-77.7 個/μL)だった。MBPは1例で上昇、OCBは1例で陽性だった。頭部MRIでは3例とも基底核から側頭葉にかけて、長径4cm以上の不均一なGd増強効果を示す病変が認められた。いずれもステロイド治療を行い治療反応性は良好であったが、再発は2例でみられた(それぞれ1回)。脳病理では、2例で血管周囲にB細胞優位のリンパ球集簇、1例でT細胞を主体とする血管周囲の小型リンパ球集簇を認めた。1例で境界明瞭な脱髄が認められた。【結論】抗MOG抗体陽性脳病変には、自験例のようにB細胞主体の集簇を認める一群があり、液性免疫が病態に強く関与していることが示唆された。また腫瘍様脳病変を呈する患者、特に若年者においては、抗MOG抗体関連疾患を鑑別に挙げる必要がある。

O-28-1 一次運動野へのQuadripulse stimulation(QPS)による可塑性誘導

○富樫 尚彦¹、代田悠一郎²、濱田 雅²、長谷川一子¹
¹国立病院機構相模原病院 神経内科、²東京大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】一次運動野(M1)へのQuadripulse stimulation(QPS)により、運動野の皮質興奮性を短期的に変化させることができ、シナプス可塑性に基づいた変化であることが推測されている。今回、M1-QPSが運動学習に与える影響を検討した。また、刺激時間を変更可能であるcontrollable pulse parameter TMS(cTMS)を用いて、同様の運動学習を検討した。【方法】対象は健康者14人。LcM1にQPSを30分間施行した。刺激間隔は長期増強(LTP)効果をもつ5ms(QPS5)、長期抑制(LTD)効果をもつ50ms(QPS50)、可塑性を誘導しない1250ms(QPS1250)の3条件とした。cTMSでは対象は13人。QPS1250と刺激間隔の長い刺激(Positive phase 100 μs, Negative phase 170 μs)、短い刺激(Positive phase 30 μs, Negative phase 81 μs)のそれぞれでQPS5、QPS50を行う5条件とした。QPSの後に反復指外転運動学習を行い、10回ごとの最大加速度の平均値の変化を評価した。【結果】QPS1250と比較し、QPS5では変化はなかったが、QPS50では加速度の増加が優位に増強されていた。cTMSではいずれの条件でも優位な変化は認めなかった。【結論】QPSを用いた運動野へのLTD誘導は運動学習を促進する可能性が示唆された。

O-28-3 痙性斜頸に合併する頭頸部不随意運動の頻度とボツリヌス治療効果

○大澤美貴雄¹、飯嶋 睦²
¹東京クリニック 神経内科、²東京女子医科大学 神経内科

【目的】痙性斜頸に合併する頭頸部不随意運動(AIM)として、緩徐反復性運動(SRI)、振戦やミオクローヌスが知られているが、詳細は明らかではない。本研究では、これらの合併頻度、頭頸部筋の針筋電図検査(nEMG)所見やボツリヌス毒素(BTX)治療に対する治療効果について報告する。【対象】痙性斜頸251名(年齢25-92歳、男109名、女142名)。【方法】AIMは、臨床症状とnEMG所見により診断した。246名でA型またはB型BTX治療を、頭頸部筋のnEMG所見を参考に約3カ月毎に施行した。BTXを効果と副作用をみながら漸増し、その効果は自覚症状とTsui評価スケール(変法)を指標として評価した。【結果】AIMの合併は107名(42.6%)でみられ、その内訳は、SRI 37名(34.6%)、振戦55名(51.4%)、うち頭部を左右に回旋するno-no型42名(76.4%)、同前後に屈伸するyes-yes型10名、同左右に屈伸するmetronome型3例、ミオクローヌス7名、振戦とSRIの合併2名、振戦とミオクローヌスの合併3名、ミオクローヌスとSRI 3名であった。nEMG上、振戦は、no-no型で左、右回旋筋に、yes-yes型で前、後頸部筋で、metronome型では左、右屈伸筋で群化放電が、それぞれ律動性に出現した。ミオクローヌスは、持続の短い(200msec以内)電位陽性、すなわち陽性ミオクローヌスのみならず、持続放電の短い(100msec以下)中断、すなわち陰性ミオクローヌスが単独または高振幅電位に引き続き認められた。最大効果に達したBTX治療でのやや改善以上の症例は、SRI 17名(63.0%)、振戦24名(47.1%)、うちno-no型14名(42.4%)、yes-yes型8名(80.0%)metronome型2名であった。治療によりAIM型の変化が7名でみられた。【結論】痙性斜頸に合併するAIMの合併はno-no型振戦が最も多かったが、BTX治療効果は、yes-yes型振戦が最も多かった。痙性斜頸のBTX治療効果向上のため、異常頭位のみにならず、合併するAIMも詳細に検討すべきである。

O-28-4 脛骨神経SEP N17 電位で局在診断し得た脊髄上部円錐部病変の3例

○此枝 史恵^{1,2}、高橋 和沙^{2,3}、大石知瑞子^{2,3}、上田 優樹^{2,4}、松倉 清司^{1,2,5}、溝井 令一^{2,5}、酒井 健雄⁶、園生 雅弘²、¹さいたま市立病院 神経内科、²帝京大学 脳神経内科、³杏林大学 脳神経内科、⁴東京医科大学八王子医療センター 脳神経内科、⁵埼玉医科大学 脳神経内科・脳卒中センター、⁶千里リハビリテーション病院 リハビリテーション科

【目的】N17電位は下肢SEPにおいて馬尾を上行する小さな近接電場電位(NFP)である。今回下肢SEPでN17を記録することにより局在診断し得た脊髄上部円錐部病変の3例を経験したので報告する。【方法】2017年から2019年までの当院筋電図データベースから、下肢SEP測定時にL5S1-L4S1、L4S1-L3S1、L3S1-L2S1誘導を加えることでN17が同定でき脊髄円錐部病変と診断された症例を後方視的に抽出した。【結果】3例が抽出された(66歳男性、56歳女性、50歳男性)。主訴は運動感覚障害で、運動障害では3例とも下垂による歩行障害、感覚障害では下肢しびれ感2例、感覚鈍麻1例であった。筋力低下は両側性にL5>S1に分布していたが若干の左右差があり、また、同側節内でも障害にはばらつきを認めた。感覚障害はしびれ感や感覚鈍麻がL5ないしはS1以下でみられたがこれも多くは左右差を認めた。錐体路徴候を1例、膀胱直腸障害を2例で認めた。神経伝導検査では1例で脛骨神経複合筋活動電位振幅低下、腓腹神経は1例で軽度の振幅低下を認めた他は正常であった。腰椎MRIは全例で施行されていたが、塞栓術後の発症で脊髄血管障害が疑われた1例では画像変化なし。残りの2例では上部円錐部に圧迫があったが、見逃されるか、あるいは整形外科医も局在診断に迷っていた。脛骨神経SEPでは全例でP15電位までは正常であったが、N21電位が消失、または低振幅、ないし、P15-N21潜時の延長を認めたことから、馬尾～腰髄神経根病変と局在され、さらに全例で尾側から頭側に潜時が伸びながら上行するN17電位が同定出来たことから、馬尾ではなく上部脊髄円錐部の障害であると結論できた。【結論】画像で病変が特定できない例において、下肢SEPにおける馬尾由来のN17電位の記録は局在診断に有用である。

O-28-6 パーキンソン病における認知障害の基盤としての睡眠障害に関する検討

○宮下 真信¹、公文 彩¹、佐川美土里¹、川上 正裕²、長谷川一子¹
¹独立行政法人 国立病院機構 相模原病院 神経内科、
²独立行政法人 国立病院機構 相模原病院 臨床検査科

【目的】パーキンソン病(PD)では経過に伴って認知機能低下を認める頻度が高くなるが、認知障害発症の基盤となる病態に対する検討は少ない。PDに於ける睡眠障害としては急速眼球運動期(REM)睡眠行動異常REM sleep behavior disorder:RBDが知られているが、睡眠構築の異常や睡眠時無呼吸と認知機能とに関する検討は少ない。今回、我々は認知機能と睡眠構築との関連について検討を加え、認知障害の発症基盤に睡眠障害があるかを検討したので報告する。【方法】対象は当院通院中のPD患者40名(男性18名、女性22名)とし、PDの診断は臨床像、L-dopaへの良好な反応性、FP-CIT検査でのイオフルパンの取り込み低下、MIBG検査での核種取り込み低下を認めたことによる。PD症例の平均罹病期間は9年、平均発症年齢は70.3歳である。検査時H-Y重症度は平均3.6であった。認知機能はMMSE、FAB、RBMTを行い、可能な症例についてはWAIS-IVを行った。睡眠障害については終夜脳波検査をpolymateにより施行した。なお、本検討では終夜脳波検査と認知機能検査をほぼ同時期に施行した症例のみを解析対象とした。【結果】睡眠脳波の結果は、stage1-2の浅睡眠のみ:21人、浅睡眠と睡眠の断片化:2人、深睡眠+:3人、REM+:21人、うちRWA+:4人、REM-:19人だった。認知機能との関連では浅睡眠のみ、あるいは睡眠の断片化を示した症例では認知機能低下がみられた(平均23.6)。REM睡眠が確認できない症例ではREM睡眠を認める症例に比較して認知機能の低下を認めた。一方、RBD症例では認知機能低下が認められなかった(平均27)。【結論】PD患者の認知機能を終夜脳波結果で解析すると、深睡眠とREM睡眠は認知機能維持に必要であることが推定できた。睡眠の質の改善、維持することがPDの認知機能の維持に有用である可能性を示すことができた。

O-28-8 神経筋疾患における電気診断と組織診断の一致度の検討

○藪内 健一¹、麻生 泰弘¹、石橋 正人¹、軸丸 美香¹、木村 成志¹、西野 一三²、松原 悦朗¹
¹大分大学医学部神経内科学講座、
²国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部

【目的】針筋電図による電気診断所見を、筋生検による組織診断所見と対比させることで針筋電図検査の正確性とpit fallを検証する。【方法】当院神経内科にて2017年4月から2019年9月までに針筋電図検査と筋生検の両者を施行した33例(男性19名、女性14名)について、筋生検前の電気診断と、生検による組織診断を対比し、一致度を検証した。電気診断は日本臨床神経生理学会の専門医1名が行なった。組織診断は国立精神・神経医療研究センターに検体を送付し依頼した。両者の所見が不一致であった症例についてはその原因について個別に検討を加えた。【結果】針筋電図による電気診断と、筋生検での診断が一致したものは33例中30例(91%)であった。筋生検による組織診断で筋原性であった症例は22例(67%)、神経原性は4例(12%)、筋原性と神経原性の並存が1例(3%)、正常筋組織は6例(18%)であった。結果が一致しなかった3症例のうち2例は、いずれも筋電図で長潜時MUPのみならず、有意な動員低下と干渉低下を認めており、神経原性変化と診断されたが、組織診断では1例がネマリンミオパチー、もう1例が筋原線維性ミオパチー(疑い)であった。不一致であった3例目は、針筋電図で下肢の筋の強い脱力にも関わらず動員が正常であったため筋原性変化と電気診断されたが、組織診断では神経原性変化のみであった。この症例は最終的にはHTLV-1関連脊髄症(HAM)と診断された。【結論】不一致例では、筋電図の施行筋が少なかったことが誤診につながった可能性がある。また生検部位の選択も電気診断との不一致の原因となる。また、ネマリンミオパチーや筋原線維性ミオパチーは神経原性変化が針筋電図上前景に立つことがあり、電気診断の際には注意を要する。

O-28-5 視床以外の病変で失立症を呈した3例

○津田 浩昌¹、二宮 智子¹、山川 祐司²、宮本 一平²、萩原 エリ²、伊藤 孔明²、岡本 直樹²
¹東京都保健医療公社豊島病院 神経内科、
²東京都保健医療公社豊島病院 呼吸器内科

【緒言】失立症とは、中枢性病変により、四肢・体幹の筋力低下や四肢の失調がないにも関わらず立位保持機能が障害される稀な症候である。Masdeuは失立症15例(脳出血7例、脳梗塞6例、神経膠芽腫2例)の頭部CT所見に基づき、責任病巣を視床後側と述べ、「視床性失立症」という概念を提唱した(Ann Neurol 1988;23:596-603)。我々は、視床以外の病変により失立症を呈した3例を経験し、責任病巣、基礎疾患について新知見が得られたので報告する。【症例提示】症例1:82歳、男性。肺腺癌に対し、化学療法が施行されていた。失立症が突然発症した。頭部MRIで左)補足運動野に急性期梗塞が検出された。抗凝固療法が開始され、2日後には無症状となった。症例2:72歳、男性。肺腺癌に対し、化学療法が施行されていた。失立症が突然発症した。頭部MRIで、右)補足運動野に及ぶ浮腫を伴う大脳皮質の転移性脳腫瘍が検出された。抗浮腫療法が開始され、翌日には無症状となった。症例3:72歳、女性。既往歴に高血圧症・糖尿病があり、某日起床時に失立症が発症していた。頭部MRIで右)側脳室近傍の大脳深部白質に直径8mmの急性期梗塞が検出された。抗血小板療法により、2日後には無症状となった。【考察】視床以外の病変により失立症を呈した既報告として、後部帯状回梗塞(Stroke 2006;37:e3, Case Rep Neurol 2014;6:14)、補足運動野梗塞(BMJ Case Rep 2010;2010:bcr0120102618)、前部脳梁・帯状回梗塞(J Clin Neurosci 2015;22:763)がある。症例1、2は補足運動野の病変に起因する失立症であった。症例2のように脳腫瘍による補足運動野の障害に起因する失立症の既報告はなく、きわめて貴重な症例である。また、症例3では視床後側から後部帯状回または補足運動野へ連絡する線維が障害され、失立症が起きたと推定された(J Gen Fam Med 2017;18:275)。【結語】失立症は、補足運動野または大脳深部白質の片側性病変でも起こりうる。

O-28-7 取り下げ演題

O-28-9 健常者における安静時脳磁図ネットワークの加齢性変化

○加藤 隼康¹、渡辺 宏久^{2,4}、大嶽い子²、小倉 礼¹、川畑 和也¹、榎田 道人¹、原 一洋¹、寶珠山 稔³、勝野 雅央¹、祖父江 元^{2,3}
¹名古屋大学神経内科、²名古屋大学脳とこころの研究センター、
³名古屋大学大学院医学系研究科、⁴藤田医科大学脳神経内科

【目的】加齢は神経変性疾患の最重要リスクである。また、近年、脳内神経回路からみた神経変性疾患の病態理解が急速に進んでいる。神経回路は、主に安静時機能的MRI(fMRI)を用いて行われてきたが、脳磁図(MEG)は、fMRIより直接的な神経活動を評価することが出来ると考えられている。今回、MEGを用いた脳内神経回路の加齢性変化を多数例で検討した。【方法】健常者157例を対象として、安静時MEGデータを収集した。安静時fMRIの独立成分分析により同定したデフォルトモードネットワークのハブにあたる楔前部と感覚運動ネットワークのハブにあたる内側前頭皮質を関心領域とし、Amplitude Envelope Correlation(AEC)法を用いて、周波数帯域毎($\delta, \theta, \alpha, \beta, \text{low } \gamma, \text{high } \gamma$)にそれぞれの関心領域と全脳とのネットワークを作成、検討した。統計学的に有意な領域を算出し、この結果をfMRI所見と比較するとともに、40歳台から70歳台まで各年代30名の平均相関図を作成し、加齢性変化を検討した。【結果】いずれの関心領域でも β 周波数帯域の脳磁図ネットワークの形状が安静時fMRIネットワークの形状と類似していた。加齢性変化の検討では、有意な結合を認めた領域数は、 α 周波数帯域と β 周波数帯域で異なる変動を呈していた。【結論】脳磁図を用いた楔前部と感覚運動ネットワークの加齢性変化を検討した。0.1Hz程度と非常にゆっくりとしたfMRIの波から導き出されたネットワークと、MEGの15-30Hzと早い β 周波数帯域から導き出されたネットワークの形状で類似性を認めた。加齢によるネットワークの変化は、周波数帯域毎に異なり、単純な線形変動ではない可能性が示唆された。

一般演題
口演

O-28-10 ALSの早期診断のための神経エコーの応用 “腕神経叢の観点から”

○山崎 博輝¹、高松 直子¹、沖 良祐¹、福島 功士²、吉田 剛³、大崎 裕亮¹、和泉 唯信¹
¹徳島大学病院 神経内科、²黒滝村診療所、³近森病院 神経内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)は発症早期であるほど診断は難しい。神経エコーを用いた頰神経根の形態学的評価、すなわち同部位の萎縮の検出がALSの診断の一助になることは既に報告されている。一方で第5頰神経根(C5)～第1胸神経根(Th1)からなる腕神経叢もまた神経エコーで観察でき、腕神経叢の断面積(plexus-CSA)値も計測が可能である。ALS患者においては頰神経根と同様にplexus-CSA値も減少することが推察されるが、これに関する研究はない。さらに頰神経根の萎縮においても発症早期のALS患者のみを対象とした研究もまだない。今回我々は発症早期のALS患者を対象に行った神経エコーを用いた頰神経根の断面積とplexus-CSA値につき報告する。【方法】2017年4月から2019年7月の間に当院当科において、発症から1年以内に診断したALS患者18例のうち下肢発症者2例を除く16例(12例は上肢筋力低下、4例は構音障害で発症)を対象とし後方視的に評価した。頰神経根の断面積は“C5-7の3本の神経根の断面積の和”で求め、plexus-CSAは“頰骨窩から導出可能なC5-Th1由来のすべての神経根の集合で形成されるarea”の値とし、それぞれ両側で計測し健常者から得た施設内基準値と比較した。神経の描出には頰動脈用の12MHzのリニアプローブを使用し、ALSの診断にはUpdated Awaji基準を用いた。【結果】施設内基準値との比較で、16例のALS患者のplexus-CSAの平均値は両側とも有意に小さく、頰神経根の断面積においては有意差は認めなかった。また上肢筋力低下発症のうち3例ではplexus-CSA値の左右差が大きく(20%程度の差を認めた)、患側とplexus-CSA低値側の一致を認めたが、残り9例と構音障害で発症した4例では左右差は小さかった。よって健側、患側問わずplexus-CSA値の減少は早期から生じると推察された。【結論】発症1年未満の早期ALSにおいても、神経エコーを用いたplexus-CSA値の計測が診断の一助になる可能性がある。

O-29-2 Cytokine profiles in cerebrospinal fluid from patients with neurosarcoidosis and CNS lymphoma

○Hiroshi Kuroda^{1,2}、Kimihiro Kaneko¹、Takaaki Nakamura¹、Yoshiki Takai¹、Shuhei Nishiyama¹、Tatsuro Misu¹、Kazuo Fujihara^{1,3,4}、Masashi Aoki¹
¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, South Miyagi Medical Center, Japan, ³Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University School of Medicine, ⁴Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience

【Objective】To clarify cytokine profiles in cerebrospinal fluid from patients with neurosarcoidosis and CNS lymphoma. 【Methods】We performed CSF examinations in patients with neurosarcoidosis (NS) and CNS lymphoma (CNSL); measured cytokines in the CSF using a bead-based suspension array method. The measured cytokines included IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, eotaxin, FGF basic, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1a, PDGF-bb, MIP-1b, RANTES, TNF- α , VEGF. We compared CSF data with those in patients with non-inflammatory/non-neoplastic CNS diseases as control. 【Results】Patient numbers were NS (n = 5), CNSL (n = 9), and control (n = 16). Median age and male percentage were NS [58 years, 40%], CNSL [68, 67], and control [55, 56]. Median values of CSF data in 3 groups [NS, CNSL, control] were cell count [3, 2, 0 (/mm³)], protein [85, 97, 40 (mg/dL)], glucose [49, 52, 60 (mg/dL)]. Of CSF cytokines in 3 groups [NS, CNSL, control], following concentrations were higher in NS and CNSL than those in control: IL-8 [79, 59, 8.9 (pg/mL)] (P < 0.0001), IP-10 [16.6, 2.8, 0.9 (ng/mL)] (P < 0.0001); following were higher in NS than control: IL-6 [8.1, 3.1, 0.0 (pg/mL)] (P < 0.01) and IL-17A [15.0, 0, 0 (pg/mL)] (P < 0.05); following were higher in CNSL than control: IL-10 [1.2, 7.3, 0.0 (pg/mL)] (P < 0.001); following were higher in CNSL than those in NS and control: MCP-1 [97, 257, 102 (pg/mL)] (P < 0.05). 【Conclusion】The combination of CSF cytokines may discriminate NS and CNSL from other CNS diseases.

O-29-4 Common Features Are Shared by Clinically Heterogeneous Patients with MOG Antibody-related Disorder

○Toshi Sai¹、Daiki Takewaki¹、Chihiro Fujii¹、Shinji Ashida¹、Rei Yasuda¹、Yukiko Tsuji¹、Jun Fujinami¹、Atsushi Yamamoto²、Takuma Katou²、Keisuke Imai²、Toshiki Mizuno¹
¹Department of Neurology Treatment, Kyoto prefecture university of medicine, Japan, ²Department of Neurology and Stroke Treatment, Acute Stroke Center of Kyoto First Red Cross Hospital

【Objective】To clarify the clinical characteristics of patients with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies (MOG-Ab)-related disorder. 【Methods】Consecutive ten patients in independent two facilities who were positive for anti-MOG-Ab were included. Comprehensive clinical, magnetic resonance imaging (MRI), and laboratory data were retrospectively analyzed. 【Results】Ten patients (age: 32.7 ± 16.6 years, 5 women and 5 men) with anti-MOG-Ab-related disorder were included. The distribution of clinical phenotypes was as follows: three acute demyelinating encephalomyelitis, three relapsing optic neuritis, one isolated myelitis, one unilateral cerebral cortical encephalitis with epilepsy, one tumefactive demyelinating lesion, and one unclassified central nervous system (CNS) demyelinating disease. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands (OB) were negative in all cases except one. Intravenous methylprednisolone (IVMP) alone not followed by plasmapheresis brought remarkable improvement in their clinical and MRI abnormalities in all cases. 【Conclusions】Patients with anti-MOG-Ab-related disorder represented various clinical phenotypes, suggesting the need for anti-MOG-Ab measurement in a wide range of patients with CNS demyelinating diseases. The absence of OB highlights a distinction from multiple sclerosis, whereas the great recoveries after IVMP alone are rarely observed in neuromyelitis optica spectrum disorder. These two characteristics might be helpful for finding anti-MOG-Ab-related disorder.

O-29-1 Status epilepticus suspected autoimmune: antibody frequency and its main clinical features

○Hiroki Suga¹、Takahiro Iizuka¹、Juntaro Kaneko¹、Atsuko Yanagida¹、Atsushi Kaneko^{1,2}、Eiji Kitamura¹、Naomi Kanazawa¹、Tsugio Akutsu¹、Kazutoshi Nishiyama¹
¹Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Kitasato University School Center

【Objective】To characterize the frequency of neuronal surface antibodies (NS-Abs) and accompanying clinical features in patients who presented with status epilepticus (SE) suspected to be autoimmune. 【Methods】We retrospectively reviewed the clinical information of 102 patients (median age, 27 years [5-93 years]; 67 [65.7%] female) who presented with clinical features of SE suspected to be autoimmune. NS-Abs were examined in both serum and CSF (except 4 in either serum or CSF) obtained at symptom onset with previously reported rat brain immunohistochemistry and cell-based assays. We compared the clinical features of antibody-positive and negative patients. 【Results】34 patients (33.3%) had NS-Abs, including 29 NMDAR (1 of them with concurrent GABA_BR and AMPAR, and another case with MOG); 2 GABA_AR; 1 GABA_BR; 1 LGII, and 1 against unknown antigens. Compared with NS-Ab-negative patients, NS-Ab-positive patients were more likely to be female (29/34 vs 38/68), had more frequent accompanying psycho-behavioral or memory alterations before onset of SE (22/34 vs 10/68), dyskinesias (29/34 vs 12/68), CSF pleocytosis (29/34 vs 42/68), CSF oligoclonal bands (OCBs) (12/25 vs 3/56), and an underlying tumor (15/34 vs 6/68), and were less likely to have brain MRI abnormalities (12/34 vs 41/68). 【Conclusion】In the current series, NS-Abs were identified in 1/3 of patients with SE suspected to be autoimmune. Several clinical features such as psycho-behavioral or memory alterations, dyskinesias, CSF pleocytosis, CSF OCBs, or tumor are important clues that suggest the presence of NS-Abs.

O-29-3 Role of serum IL-6 in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus

○Shinsei Hirohata^{1,2}、Hirotoshi Kikuchi²、Tamiko Yanagida²
¹Nobuhira Hospital & Institute of Biomechanics, Japan, ²Teikyo University School of medicine, Japan

【Objective】Although cerebrospinal fluid (CSF) IL-6 was found to be elevated in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE), little is known as to serum IL-6 in NPSLE. The present study was designed in order to elucidate the roles of serum IL-6 in the pathogenesis in NPSLE. 【Methods】Paired serum and CSF samples were obtained from 101 SLE patients when they presented active neuropsychiatric manifestations (69 patients with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes [diffuse NPSLE] and 32 patients with neurologic syndromes or peripheral nervous system involvement [focal NPSLE]) and from 22 non-SLE control patients with non-inflammatory neurological diseases. The levels of albumin and IL-6 in CSF and sera were measured by ELISA. 【Results】Serum IL-6 and CSF IL-6 were elevated in NPSLE compared with non-SLE control. Among NPSLE, serum IL-6 and CSF IL-6 were significantly elevated in acute confusional state (ACS) compared with non-ACS diffuse NPSLE (anxiety disorder, cognitive dysfunction, mood disorder and psychosis) or focal NPSLE. Q albumin (CSF/serum albumin quotient) was also significantly higher in ACS than in the two other groups of NPSLE. Of note, serum IL-6 (r=0.2801, p=0.0207), but not CSF IL-6 (r=0.1602, p=0.1918), was significantly correlated with Q albumin in patients with diffuse NPSLE, including ACS and non-ACS. 【Conclusion】These results indicate that serum IL-6 as well as CSF IL-6 is involved in the pathogenesis of NPSLE. Moreover, it is suggested that serum IL-6 might play a most important role in blood-brain barrier breakdown in NPSLE.

O-29-5 Effects of sera in NMO and MOG on IgG translocation to central nervous system

○Miwako Fujisawa, Yukio Takeshita, Susumu Fujikawa, Fumitaka Shimizu, Toshihiko Maeda, Yasuteru Sano, Michiaki Koga, Takashi Kanda
 Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan

【Background】Autoimmune neurological diseases such as Neuromyelitis optica (NMO) and MOG antibody-related disease (MOG) are characterized by autoantibodies to targets in CNS. One central event is blood-brain barrier (BBB) dysfunction where autoantibodies cross the BBB and engage the targets. As it is thought that IgG-translocation to CNS is independent on the BBB function, it remains uncertain how autoantibodies access intrathecal antigen because of lack of the adequate models to evaluate the microvolume IgG translocation. 【Aim】Our aims are 1) to construct the new measurement of microvolume IgG *in vitro* BBB model, and 2) to evaluate the effects of sera on IgG translocation through human brain microvascular endothelial cells (hBMECs). 【Methods】We prepared the individual sera (NMO; N=6, MOG; N=3, multiple sclerosis[MS]; N=7) and healthy control (N=3). Conditionally immortalized hBMECs were cultured on the membrane of the inserts. After exposing each serum to hBMECs, human IgGs, which were labeled with IRDye® 800CW protein, were added. Then translocated IgG to lower chamber was detected by the Odyssey® Infrared Imaging System. 10K-dextran permeability was also measured. 【Results】The sera of NMO and MOG significantly increased translocated IgG as compared with those of MS and healthy control. However, total amounts of translocated-IgG were not correlated with 10K-dextran permeability. 【Conclusion】We developed the new evaluation model of microvolume IgG translocation. These results indicated that the sera in NMO and MOG promote IgG translocation without the dysfunction of BBB.

O-29-6 Anti-ganglionic acetylcholine receptor antibody in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia

○Akihiro Mukaino^{1,2}, Shunya Nakane^{1,2}, Osamu Higuchi³, Yasuhiro Maeda³, Makoto Yamakawa², Kotaro Takamatsu², Hidenori Matsuo³

¹Department of Molecular Neurology and Therapeutics, Kumamoto University Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Kumamoto University, Japan, ³Department of Clinical Research and Neurology, Nagasaki Kawatana Medical Center, Japan

Background: Autoimmune gastrointestinal dysmotility (AGID) is the disease entity caused by autoantibody including achalasia, gastroparesis and chronic pseudo-obstruction. AGID is also reported to be limited form of autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) and anti-ganglionic acetylcholine receptor (AChR) antibody is one of the pathogenic autoantibodies. Functional gastrointestinal disorders (FGID) including irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD) are characterized by chronic and recurrent abnormal defecation. Although IBS and FD are similar as AAG clinically, the relationship between the pathogenicity and anti-gAChR antibodies remained resolved. **Objective:** To elucidate the seropositivity of anti-gAChR antibodies and clinical features of seropositive IBS and FD. **Material and Method:** Serum samples obtained from all hospitals between January 2012 and August 2018 (1,787 cases and 1,381 samples). We measured α and β subunit of anti-gAChR antibodies by Luciferase immunoprecipitation systems. We abstracted IBS and FD cases, and compared the clinical data and the prevalence of autonomic symptoms between seropositive and seronegative IBS and FD. **Results:** Nine cases of IBS and 2 cases of FD (1 case comorbid with IBS) were found. Seropositivity was 4 out of 11 cases (36.4%). Sicca symptoms were observed in 3 out of 4 cases (75%) of seropositive FGID compared with 0 out of 7 cases (0%) of seronegative FGID. **Conclusion:** We found the seropositive cases of IBS and FD. Neurologists and gastroenterologists should cooperate with each other to decide the treatment strategy.

O-29-8 Pooled safety analysis from Phase 3 trials of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder

○Kazuo Fujihara¹, Benjamin Greenberg², Jerome De Seze³, Edward Fox⁴, Albert Saiz⁵, Takashi Yamamura⁶, Carole Marcillat⁷, Xiujing Kou⁷, Kristina Weber⁷, Brian G. Weinshenker⁸

¹Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Center, Southern Tohoku Research Institute for Neuroscience, Japan, ²University of Texas Southwestern Medical Center, ³Department of Neurology, Hôpital de Haute-pierre INSERM, ⁴Central Texas Neurology Consultants, ⁵Service of Neurology, University of Barcelona, ⁶National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁷F. Hoffmann-La Roche Ltd, ⁸Department of Neurology, Mayo Clinic

Objective To evaluate the safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) using pooled data from the SAKURA studies. **Methods** SAKURA (NCT02028884) and SAKURASTAR (NCT02073279) were randomized, double-blind, placebo-controlled studies of satralizumab in patients with NMOSD. Safety was evaluated in the pooled safety analysis population throughout the double-blind period using adverse event (AE) rates per 100 patient-years (PY). **Results** The pooled population included 178 patients (satralizumab, n=104; placebo, n=74). The mean (standard deviation) duration of the double-blind period for safety analysis was longer with satralizumab vs placebo (97.2 [61.2] vs 70.6 [55.8] weeks). Rates of AEs and serious AEs were comparable between satralizumab and placebo groups (AEs: 478.49 vs 506.51 events/100PY, respectively; serious AEs: 14.97 vs 17.98 events/100PY, respectively). Infection rates were lower with satralizumab vs placebo (113.04 vs 154.85 events/100PY), with no increased risk of opportunistic infections. The most common AEs in both groups were urinary tract infection and upper respiratory tract infection. The injection-related reaction (IRR) rate was higher with satralizumab vs placebo (18.58 vs 8.99 events/100PY); IRRs were mostly mild-to-moderate and did not lead to treatment discontinuation. Four patients (3.8%) in the satralizumab group and six (8.1%) in the placebo group withdrew from the study due to an AE. No deaths or anaphylactic reactions were reported. **Conclusions** Satralizumab shows a favourable safety profile in patients with NMOSD.

O-29-10 Gene expression profile of multiple system atrophy/primary progressive multiple sclerosis mice model

○Hiroo Yamaguchi¹, Tatsunori Tanaka¹, Dai Matsue¹, Yuji Nishimura¹, Katsuhisa Masaki¹, Toru Saiga¹, Mitsuru Watanabe¹, 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: We developed a novel mouse model of multiple system atrophy-cerebellar type (MSA-C) and primary progressive multiple sclerosis (PPMS) by over-expression of mutant α -synuclein (α -syn) in oligodendroglia in a temporarily restrictive manner using Tet-off system. By this animal model, we aimed to characterize gene expression profiles of MSA-C/PPMS. **Methods:** We generated TetO- α -SynA53T Tg/+; PLP-tTA Tg/+ double transgenic mice (A53T α -syn mice), which express mutant human A53T α -syn in oligodendroglia starting at 8 weeks of age when doxycycline was removed from the feed. **Results:** Western blot analysis showed age-dependent and central nervous system region-specific phosphorylated α -syn accumulation, loss of connexin (Cx) 43/Cx30 and myelin basic protein, and marked up-regulation of Iba1, arginase-1, CSF1R and TLR2 consistent with histological findings. DNA microarray analysis indicated the change of these molecules and glial inflammation including marked up-regulation of pro-inflammatory cytokines/chemokines. Re-inhibition of A53T α -syn starting at 23 weeks and a CSF1R inhibitor administration for 14 days starting at 23 weeks eliminated microglial activation and down-regulated the elevated pro-inflammatory cytokines/chemokines, coincided with partial recovery of the neurological symptoms and pathological abnormalities. **Conclusion:** Mutant human A53T α -syn expression in oligodendroglia induces marked up-regulation of pro-inflammatory cytokines/chemokines and glial activation molecules in this MSA-C/PPMS model, which contributes to glial activation and inflammatory demyelination.

O-29-7 Probenecid suppresses dural inflammation and fibrosis in mice model of hypertrophic pachymeningitis

○Ulfa C. Indiasari, Katsuhisa Masaki, Ryo Yamasaki, Hiroo Yamaguchi, Yuko Nakamura, Kyoko Inuma, Jun-ichi Kira
Department of Neurology, Kyushu University, Japan

Objective: Pannexin 1 (Panx1) forms ATP-permeable hemichannels, which are expressed in most tissues and immune cells. Hypertrophic pachymeningitis (HP) is characterized by chronic inflammation and fibrosis in dura, and two major causes of HP are ANCA- and IgG4-related diseases. We recently reported a novel animal model of IgG4-related HP. As Panx1 has never been studied in HP, we aimed to clarify Panx1 expression and therapeutic efficacy of Panx1 inhibitor, Probenecid (PBN), an anti-gout remedy, in IgG4-related HP mice model. **Methods:** Dura and peripheral organs of IgG4-related HP mice with a mutation (Y136F) in the linker for activation of T cells (L-AT) and wild-type (WT) mice at aged 3, 6 and 13 weeks (n=5, respectively) were evaluated by immunohistochemical, immunoblotting, and quantitative PCR (qPCR) analyses. PBN of 50 or 150 mg/kg were intraperitoneally administered 3 times per week from 3 to 6 weeks of age. **Results:** Panx1-positive cells were abundantly infiltrated in both inflamed dura and peripheral organs of LAT mice but not in WT mice at aged 6 weeks. Double immunofluorescence showed Panx1 was partially co-localized to CD3-positive T cells and F4/80-positive macrophages. Immunoblot analysis revealed the expression level of Panx1 was significantly increased in dural tissue of LAT mice. The mRNA level of Panx1 by qPCR had a tendency to increase in dura of LAT mice. PBN of 150 mg/kg pathologically suppressed both dural inflammation and fibrosis in LAT mice. **Conclusion:** Panx1 could be a novel therapeutic target for IgG4-related HP.

O-29-9 Retrieval of therapeutic target molecules for HAM by microarray analysis of HTLV-1-infected cells

○Ryuji Kubota¹, Masakazu Tanaka¹, Eiji Matsuura², Hiroshi Takashima²

¹Joint Research Center for Human Retrovirus Infection, Kagoshima University, Japan, ²Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University

[Objective] We explored molecules that are specifically expressed in HTLV-1-infected cells from HAM patients, and examined whether a compound against these molecules would reduce infected cells. **[Methods]** Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were isolated from 4 HAM patients, and CD4+CADM1+ cells were enriched as fresh HTLV-1-infected cells. As a control, CD3+ CD4+ cells were enriched from PBMC of 4 non-infected persons. RNA from both cells were subjected to Agilent microarray. We selected genes that were rarely expressed in normal lymphocytes but highly expressed in infected cells as target candidate ones. We examined whether a compound against these molecules would reduce the number of infected cells when added to PBMC of HAM patients by XTT assay and flow cytometry. **[Results]** Among 17 genes showing over 20 fold expression in infected cells than in normal cells, the ADCY1 gene was over 150 times highly expressed. Three inhibitors for ADCY1 were added to infected and non-infected cell lines to evaluate viable cells. The inhibitor ST034307 showed a 20% reduction of HTLV-1-infected MT-2 cells at 1 μ M. Survival curves of PBMC from HAM patients and normal individuals, which were cultured with ST034307, showed little difference. In one HAM patient PBMC, 5 μ M of ST034307 reduced the frequency of HTLV-1-infected CADM1+ cells from 9.2% to 2.6%. **[Conclusions]** ADCY1 inhibitor ST034307 may reduce HTLV-1-infected cells in vitro.

O-30-1 当院における慢性群発頭痛の検討

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

[目的] アジア諸国の慢性群発頭痛 (chronic cluster headache:CCH) の群発頭痛に占める割合は約5%であり、欧米の約20%と比較して少ない。CCHはQOLを低下させる難治性頭痛であるが、本邦でCCHの臨床的特徴を検討した報告はなく、三次頭痛センターにおけるCCHの特徴を検討した。【対象と方法】2011年2月1日から2019年8月31日の間に当院脳神経内科・頭痛外来を受診し、国際頭痛分類第3版に基づき、CCHと診断された18例。性差、発症年齢、CCHへの進展までの期間、治療法、転居について、後方視的に検討した。【結果】CCHは群発頭痛の4.2% (18/420) を占め、発症年齢は30.1 \pm 11.6歳 (9-49歳, M:F=16:2) と男性優位で、来院時年齢は37.7 \pm 12.6歳 (10-50歳) であった。初発時からのCCHは9例で、反復性からの進展例も9例で、その期間は11.7 \pm 10.8年 (2-30年) であった。急性期治療として、マトリプタン自己注射は嘔吐のため使用できなかった1例を除いて有効で、2018年4月に保険適応になった在来薬療法 (HOT) は6例中5例で有効であった。予防療法は全例でベラパミルが導入され、必要に応じて短期間プレドニゾロンが使用されていた。1例は発作が消失し、2例は反復性に移行した。7例はCCHで継続入院中であるが、発作頻度は減少している。継続例の5例はHOT導入例でマトリプタン自己注射と併用されていた。2例は転居のため転居し、6例は外来通院を自己中断している。自己中断例は全例、HOTが保険適応される以前の症例であった。【結論】全例で予防療法には大差はみられないが、HOTを導入することでマトリプタン自己注射の副作用や注射回数の減少、発作回数が2回/日以上でも制限なく使用できることなどから、急性期治療の恩恵が得られ、自己中断例が減少してきていると推察された。本邦のCCH患者のQOLが改善してきていると考えられた。

O-30-2 片頭痛に対する抑肝散の効果についての検討

○秋山 久高、伊佐早健司、長谷川泰弘
聖マリアンナ医科大学 脳神経内科

【目的】本邦では現在、片頭痛を適応とした予防薬は僅かであり、利用できる選択肢は不十分である。また、有効性の欠如や有害事象により予防薬の使用率が低いことも報告されている。漢方薬は頭痛に対し、その効果・安全性の両面から有用と評価され、予防薬、急性期治療薬として長年にわたり使用されている。慢性頭痛のガイドラインでは呉茱萸湯、桂枝人参湯、釣藤散、葛根湯が推奨可能として挙げられているが、近年、抑肝散の有効性も報告されている。本研究では、片頭痛に対する抑肝散の効果について後方視的に検討した。【方法】2018年11月以降、当院頭痛外来で国際頭痛分類第3版にて片頭痛と診断し、抑肝散を処方した16(女性15)例のうち、眩暈、ふらつき、失神、下痢などの有害事象により1か月以上の内服継続が不可能であった5例を除いた11(女性10)例を対象として、その頭痛の背景や抑肝散の効果を経験から調査した。【結果】全対象11例の平均年齢は14~74(平均44.4±15.7)歳であった。抑肝散開始までの片頭痛罹患歴は1~45(平均25.7±12.6)年で、緊張型頭痛が5例(45.5%)に混在し、前兆のある片頭痛は1例(9.1%)であった。抑肝散の投与前には予防薬が1~12(平均4.7±3.6)種類使用され、漢方薬は5例(45.5%)で使用され、五苓散が3例と最多であった。抑肝散は8例(72.7%)が単独投与で、1日あたり5~7.5(平均6.6±1.3)g、2~12(平均6.1±3.4)か月投与されていた。有効性は頭痛日数の開始時から50%および70%減少率で評価し、投与開始後2か月、3か月時点で、各々、50%が6例(54.5%)と7例(63.6%)、70%が6例(54.5%)と6例(54.5%)であった。また6か月以上の長期使用5例は、頭痛日数の減少は経時的に持続していた。【結論】少数例での検討であるが、継続困難でなければ、抑肝散の有効率(頭痛日数の減少率)は内服2~3か月で50~60%程度に達していた。今後、更なる多数例での大規模研究が必要である。

O-30-4 典型的な前兆のみで頭痛を伴わない例の検討

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

【背景と目的】典型的な前兆を呈しながら頭痛を伴わない例を時々経験する。てんかんや、高齢者においては脳血管障害をはじめ頭蓋内病変の鑑別がきわめて重要であるとの指摘がある。しかし一方で、一般人口において一過性の視覚症状を呈することは稀ではないとの報告もある。今回、典型的な前兆を呈しながら頭痛を伴わなかった例の臨床的特徴を明らかにする。【方法】2013年4月から2019年11月の間に当院を受診し典型的な前兆のみを呈し頭痛を伴わなかった連続28例のうち、国際頭痛分類第3版(ICHD-3)「1.2.1.2典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの」の診断基準を満たす23例について、性別、年齢、回数、持続時間、頭蓋内病変の有無等について後方視的に検討する。【結果】典型的な前兆は、全例閃輝暗点であった。男性9例、女性14例で、年齢は59±16歳(男性63±19歳、女性56±12歳)と、男性で年齢が高かった。回数は、2回が4例、3回が6例で、一方で10回以上が10例であった。持続時間は、5~15分が3例、20~30分が15例、40~60分が4例と、20~30分が2/3を占めた。視覚症状の表現は、「ギザギザ」が11例、次いで「キラキラ」が4例であった。既往としてICHD-3「1.2前兆のある片頭痛」がある例が5例あった。頭部MRIは、20例で行われ、1例は後頭葉に癲癇脳回を認め、後に後頭葉てんかんと診断されたが、他の例では問題となる異常は認めなかった。治療希望があったのは4例で、いずれもロメリジンがある程度有効であった。1例は、多発性硬化症と診断され、インターフェロン投与が行われていた。全般に転帰は良好であり、現在通院中は3例のみで、うち2例で投薬中である。【結論】頭痛を伴わず典型的な前兆のみを呈する例では、それほど稀ではないと考えられる。前兆のある頭痛と比べ、高齢者に多い。ただ、高齢であっても頭蓋内器質性病変が見つかる可能性は低いものと考えられるが、後頭葉てんかんと鑑別は重要と考えられる。

O-30-6 日本における片頭痛患者の社会的負担の評価: population-based 調査の解析

○五十嵐久佳¹、Sungeun Jung²、植田 要³、蔡 志毅³、
中村 智実³
¹富士通クリニック 内科(頭痛外来)、²カンター、韓国、
³日本イーライリリー株式会社

Objective To investigate the social burden of patients with migraine vs non-migraine controls and compare patients currently receiving prescribed medication (Rx) for migraine vs patients not receiving Rx (non-Rx) in Japan. Methods Data from the online National Health & Wellness Survey 2017 Japan (N=30,001) was analysed. Respondents with self-reported physician diagnosis of migraine and without migraine were 1:1 propensity score matched. Bivariate analysis was performed to compare outcomes: Quality of Life (QoL: EQ-5D), Work productivity and Activity Impairment (WPAI), and Healthcare Resource Utilization. Bivariate analysis was also conducted to compare outcomes in Rx vs non-Rx patients. Results 1,265 migraine patients were analysed. Migraine patients had lower QoL (EQ-5D: 0.77 vs 0.86, p<0.001) than matched controls (n=1,265). Migraine patients reported higher impairment to work productivity (absenteeism: 7.0% vs 3.1%; presenteeism: 32.7% vs 18.9%; total work productivity impairment: 34.8% vs 20.0%, p<0.001) and more visits to physicians in the past 6 months (8.4 vs 4.6, p<0.001) compared to controls. Non-Rx (N=678) had fewer migraine episodes in the past 30 days (3.6 vs 6.0, p<0.001) and outpatient visits in the past 6 months (7.5 vs 9.4, p=0.013) than Rx (N=587). However, non-Rx showed similar QoL (EQ-5D: 0.77 vs 0.76) and work productivity impairment with Rx. Conclusion Migraine patients in Japan experience a significant social burden. The patients not receiving prescribed medication for migraine suffer similar QoL and WPAI as patients receiving prescribed medication.

O-30-3 当院頭痛外来に通院中の片頭痛患者の特徴 (HIT-6 を含めて)

○滝沢 颯、中原 仁、柴田 護
慶應義塾大学医学部 神経内科

【目的】当院頭痛外来に通院中の片頭痛患者の特徴について、日常生活支障度の指標であるHIT-6を含めて検討した。【方法】頭痛外来に通院している200例の一次性頭痛患者のうち片頭痛患者160名について検討した。HIT-6についても回答が得られた139症例では検討した。【結果】片頭痛患者の平均年齢は47±13歳、85%が女性、1か月あたりの頭痛日数は7.6±6.7日、頭痛の持続時間(鎮痛薬未使用時)は17±18時間であった。約1/3が前兆のある片頭痛であった。HIT-6の平均値は59.6±7.9点であった。HIT-6は頭痛日数と正の相関関係がみられた(r=0.41, p<0.01)が、頭痛の持続時間とは相関関係はみられなかった(r=0.06, p=0.49)。HIT-6が60点未満と60点以上の患者で比較したところ、年齢は48±13歳 vs 47±13歳 (p=0.59)、女性の比率は76% vs 88% (p=0.07)、頭痛日数は4.7±3.6日 vs 9.6±7.6日 (p<0.01)、頭痛の持続時間は14±14時間 vs 20±20時間 (p=0.09)、前兆のある片頭痛の割合は42% vs 23% (p<0.05)、トリプタンの使用率は78% vs 85% (p=0.34)、予防薬の使用率は31% vs 57% (p<0.01)、予防薬を2剤使用している割合は9% vs 17% (p=0.17)であった。【結論】当院頭痛外来に通院している片頭痛患者について、HIT-6は頭痛日数と相関していた。HIT-6の高い患者では、頭痛日数が多く、前兆のある片頭痛の割合は少なく、予防薬を使用している割合が高かった。既存の予防薬を使用しているADL障害が高い患者が認められることから、現況としてはunmet medical needsが存在することが推察された。

O-30-5 特発性レム睡眠行動異常における認知機能と転帰

○宮本 雅之^{1,2}、宮本 智之³
¹獨協医科大学 看護学部看護医科学(病態治療)、
²獨協医科大学病院 脳神経内科、³獨協医科大学埼玉医療センター 脳神経内科

【目的】中高齢者の特発性レム睡眠行動異常(IRBD)は、レビー小体関連疾患(LBD)との関連が報告されている。我々は先の本学会の第53回学術大会において、IRBD 36例を対象に、IRBDの認知機能についての横断的研究の結果を報告した。今回、これらのIRBD症例における認知機能と転帰との関連を明らかにすることを目的に転帰調査を行った。【方法】対象は、2011年5~10月の期間(ベースライン: BL)にMMSE (Mini-Mental State Examination)とMoCA-J (日本語版 Montreal Cognitive Assessment)を施行したIRBD 36例(平均68.4歳、男性30例、女性6例)である。MMSEとMoCA-Jの総得点のカットオフをそれぞれ24点、26点に設定した。これら対象者の転帰について、2019年11月に診療録より調査した。本研究は本施設での生命倫理委員会の承認のもとで行われた。【結果】BLの時点で、MMSE 総得点は平均28.2点(全例24点以上)、MoCA-J 総得点は平均24.9点(同26点以上が17例、同26点未満が19例)であった。転帰調査時点までにフォローアップできた症例は36例中29例(80.6%)であり、このうちBLでMoCA-J 26点以上が12例(41.4%)、MoCA-J 26点未満が17例(58.6%)であった。パーキンソン病(PD)またはレビー小体型認知症(DLB)を発症した例は、MoCA-J 26点以上で2例(PD 1例、DLB 1例)、MoCA-J 26点未満で10例(PD 4例、DLB 6例)であった。【結論】BL時点での認知機能の評価において、MoCA-Jの方がMMSEよりも低得点の傾向にあった。今回の調査で、MMSEが高得点であっても、特にMoCA-Jが低得点の例では、PDまたはDLBのちに発症する例が多い傾向にあった。IRBDにおいて、BLでのMoCA-Jの低得点は、LBDの病態が背景に存在することを予測する上で役立つ可能性がある。

O-30-7 SPECT/CTを用いた脳槽シンチグラフィによる脳脊髄液減少症の診断の有用性について

○光藤 尚¹、田村 直俊¹、大田 一路¹、川崎 一史¹、池田 桂¹、
松藤 一朗²、山元 敏正¹、荒木 信夫¹
¹埼玉医科大学病院 脳神経内科、²埼玉医科大学 核医学診療科

はじめに 脳脊髄液減少症の診断は、ミエロCTによる髄液漏出の評価が最も有用とされる。我々は、SPECT/CTを用いた脳槽シンチグラフィを14例15件に行いfusion画像を用いた評価を行ったので報告する。対象と方法 2017年9月1日より2019年10月30日の期間にSPECT/CTを用いた脳槽シンチグラフィで髄液漏出を検討した14例の15件の検査を後方視的に検討した。結果 14例(男性10例、女性4例)の症例に対して15件の脳槽シンチグラフィが施行されていた。脳脊髄液減少症の診断基準を満たした症例は10例(男性7例、女性3例)だった。うち6例(男性5例、女性1例)で直接漏出所見を認めた。頸髄レベルで髄液漏出を認めた1例と頸胸髄レベルで髄液漏出を認めた1例はfusion画像でのみ髄液漏出を認めたが、従来方法では髄液漏出を確認できなかった。2例脳槽シンチグラフィを撮影された1例は、初回の脳槽シンチグラフィでは頸髄レベルに髄液漏出を認め、ブラッドパッチ施行後も頭痛が継続していたことから、脳槽シンチグラフィを再検されて脳脊髄液減少症が否定されていた。髄液鼻漏を認めた1例は従来の撮像方法でもfusion画像でも髄液漏出を確認できず、患者のマスクからRIを検出して髄液鼻漏が確認された。直接漏出所見がなかった4例はいずれもR1クリアランスの亢進を認めたことから脳脊髄液減少症の診断を得た。結論 SPECT/CTを用いたfusion画像を撮影することで頸胸髄の髄液漏出の直接所見を確認できたことからSPECT/CTを用いたfusion画像を組み合わせたことが診断に有用であると考えられた。謝辞 本検討はAMED委託研究「脳脊髄液減少症の病態と治療法の開発の一環として行った。

O-30-8 片頭痛症例における頭部自律神経症状と中枢神経感作の関係性について

○ 園野 大介¹、宮原 淳一¹、菊井 祥二¹、石崎公都子¹、
 Johanna WOLF²、平田 幸³、竹島多賀夫¹
¹富永病院 脳神経内科・頭痛センター、²兵庫医科大学脳神経内科、
³獨協医科大学脳神経内科

【目的】頭痛に伴う眼球充血や涙流などの頭部自律神経症状(CAS)は群発頭痛をはじめとする三叉神経・自律神経性頭痛(TACs)で認められ、その診断根拠となっている。一方CASは片頭痛の診断基準には含まれないが近年片頭痛症例でもCASを有するという報告が増加している。当院頭痛センターで片頭痛と診断した373例を検討したところ42.4%でCASを有していた。CASを有する群は有さない群に比して音過敏、臭い過敏、アロディニアが有意に高率であった。アロディニアは中枢感作を反映するとされ、臭い過敏および音過敏はアロディニアに関連が示唆されていることから、CASの発症に中枢神経感作が関与している可能性が示唆された。このため、今回CASの有無により中枢感作の程度に差があるかどうかを検討した。【方法】当センターに通院中の片頭痛患者156例に妥当性の検証された中枢感作問診票(CSI)を用いて中枢感作の定量化を行った。このうちCASデータが利用可能であった116例について解析を行った。【結果】慢性片頭痛が80例(薬物乱用あり46例、薬物乱用なし34例)、反復性片頭痛が36例であった。男性27例、女性89例で平均年齢は41.3歳(±12.3SD)であった。CSIスコアは慢性片頭痛で3.4、6、反復性片頭痛で31.8と慢性片頭痛で高値であったが有意差は認めなかった。116例中59例でCASを有しており、41例が1-2個のCASを有するのみで3個以上は18例であった。CSIスコアはCASを有する群では37.5で、有さない群の29.8に比して有意に高値であった(p<0.002)。【結論】頭部自律神経症状を有する片頭痛患者はより高度な中枢感作が起きている可能性がある。本研究は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業の助成によって行われた。

O-30-9 片頭痛患者の腹痛発作は中年以降も持続する

○ 深沢 良輔¹、石井亮太郎²、長 正訓¹、日高 幸宏¹、武澤 秀理¹、
 藤井 明弘¹
¹済生会滋賀県病院 脳神経内科、
²京都府立医科大学附属北部医療センター救急災害医療システム科

【目的】腹部片頭痛は小児の4%程度が罹患している。腹痛発作や嘔吐・嘔気を繰り返す疾患である。統計的には将来片頭痛になりやすいことが知られるが、症状が消失する時期については不明である。我々は、医療過疎地の救急病院にて、片頭痛患者の42%が過去10年間に腹痛を主訴に救急外来を受診していることを報告した。今回は、その受診患者の特徴について検討する。【方法】2017年4月から2018年3月までの1年間に頭痛を主訴に頭痛外来を受診し、片頭痛と診断された患者71例を対象とし、過去10年間に腹痛による救急受診の有無を後ろ向きに検討した。副次評価項目は、性別、頭痛初発年齢・前兆の有無、MOH(薬剤の使用過多による頭痛)の有無、頭痛の頻度、外来受診時の頭痛の強度、外来受診時の年齢、腹痛発作発症時の年齢、救急外来での暫定診断、検査内容、救急受診後の経過、投薬内容、発症時間、下痢の有無、嘔吐の有無とした。【結果】片頭痛患者71例中、腹痛発作での受診があったのは30例だった。女性22例、男性8例で平均年齢は31.5歳であった。前兆のある片頭痛は12例で、MOHは9例であった。2008年1月6日と2017年8月2日には異なる居住地の異なる患者2ペアが同日に受診していた。年齢とともに減少傾向にあるものの、腹痛発作は2-62歳でみられた。【考察】既報告では、108人の小児腹部片頭痛追跡結果では、37人(34%)が10歳までに寛解を得たが、残りの症例に関しては18歳を過ぎて寛解を得られなかった。一方で成人における腹部片頭痛についての詳細な検討はない。今回、片頭痛患者において、治療が必要なかった腹痛により救急受診が高齢まで持続する症例が存在することがわかった。【結論】片頭痛患者は、高齢になっても腹部片頭痛を発症している可能性が考えられた。

O-30-10 東日本大震災被災地域での岩手県沿岸における頭痛リスク因子研究-2012-2018年の変遷

○ 石橋 靖宏¹、工藤 雅子²、前田 哲也²、下田 陽樹³、坂田 清美³、
 小林 彰¹、小川 彰¹
¹北上済生会病院 脳神経内科、²岩手医科大学 脳神経内科・老年科、
³岩手医科大学衛生学公衆衛生学、⁴岩手医科大学

【目的】東日本大震災後における頭痛合併頻度と頭痛との関連因子の変化を検討する。【方法】厚生労働科学研究費補助金「岩手県における東日本大震災被災者の支援を目的とした大規模コホート研究」の一環として、頭痛に関する問診を2012年から2018年まで行った。対象者は2012年から2018年までの期間それぞれ5906名、5578名、5386名、5309名、5063名、4884名、4733名であった。①年齢、②性別、③精神的因子(ストレス、K6、睡眠障害)、④メタボリック症候群、⑤喫煙習慣、⑥飲酒習慣、⑦運動習慣、⑧住居(仮設住宅居住経験など)、⑨震災による心的外傷後ストレス障害(PTSD)関連因子、⑩ソーシャルネットワーク因子(友人の有無など)と、頭痛の有無との関連を調査した。【結果】頭痛の頻度は2012年から2017年にかけて25.5%から15.7%へと有意に減少してきた。頭痛を持つ群は調査期間を通して若年で、女性に多く、精神的因子、PTSD関連因子を持つ頻度が高く、メタボリック症候群、飲酒習慣を持つ頻度が低かった。運動習慣を持つ頻度は頭痛を持つ群で低かった。仮設住宅居住経験を持つ頻度は頭痛を持つ群で2012年から2016年まで高かったが、2017年以降差がなくなった。友人を持つ頻度は2012年には両群で差を認めなかったが、2013年から頭痛を持つ群で低くなった。【結論】仮設住宅居住経験は頭痛を持つ群で頻度が高かったが、震災から6年を経過して影響が低下してきた。震災に関連するPTSD、ソーシャルネットワークは震災後7年を経過しても頭痛との関連因子である。

O-31-1 Long-term Safety and Efficacy of Patisiran in the Global Open-label Extension Study: 24-Month Data

○ Mitsuharu Ueda¹, David Adams², Alejandra González-duarte³,
 Elizabeth A Mauricio⁴, Thomas H Brannagan⁵, Teresa Coelho⁶,
 Jonas Wixner⁷, Hartmut Schmidt⁸, Erhan Berber⁹, Marianne Sweetser⁹,
 Matthew T White³, Jing Jing Wang², Michael Polydefkis¹⁰
¹Department of Neurology, Kumamoto University Hospital, Japan, ²National Reference Center for FAP (NREF) / APHP / INSERM U 1195/ CHU Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France, ³Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico, ⁴Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA, ⁵Department of Neurology, Columbia University, New York City, NY, USA, ⁶Centro Hospitalar Universitário do Porto, Portugal, ⁷Department of Public Health and Clinical Medicine, Umeå University, Umeå, Sweden, ⁸University Hospital Muenster, Muenster, Germany, ⁹Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, USA, ¹⁰Johns Hopkins University, Baltimore, USA

Introduction: Patisiran's efficacy/safety were demonstrated in Phase 2 and 3 (APOLLO) studies in hATTR amyloidosis with polyneuropathy. Objective: To potentially present 24-month results from the ongoing Global OLE study. Methods: International, safety/efficacy study (NCT02510261) in eligible patients from parent studies; APOLLO patients randomized to placebo (APOLLO/placebo, n=49) or patisiran (APOLLO/patisiran, n=137) and Phase 2 OLE patients (n=25). Results: 189/211 patients had 12-month assessments by 09/24/18. Safety was consistent with previous studies. After 12 months in OLE, durable improvement was seen for mNIS+7 (mean change [SEM]) in APOLLO/patisiran (-40[19]) and Phase 2 OLE (-4.7[35]) groups vs parent study baselines. Norfolk QOL-DN showed durable improvement in APOLLO/patisiran patients (-3.9[2.1]) following 12 months in OLE. APOLLO/placebo patients experienced improvement after 12 months of patisiran (mNIS+7: -1.4[2.4], Norfolk QOL-DN: -4.5[2.5]), but progressed vs APOLLO baseline (mNIS+7: +24.0[4.2], Norfolk QOL-DN: +15.0[3.4]) due to progression while on placebo. Conclusions: Patients with long-term exposure to patisiran demonstrated durability of efficacy. Previously untreated patients exhibited halting of disease progression and QOL improvement after 12 months of patisiran. However, delayed treatment resulted in greater disease burden in those who started patisiran earlier, demonstrating need for early treatment. It is anticipated the 24-month Global OLE safety/efficacy data will continue to demonstrate a positive benefit/risk profile for patisiran.

O-31-2 Japan-Plasmapheresis Outcome and Practice Patterns Study for Neurological diseases: real world survey

○ Youwei Lin¹, Narita Tomoko², Satoru Oji³, Katsuichi Miyamoto⁴,
 Hiroshi Takashima⁵, Kimiaki Utsugisawa⁶, Masaaki Niino⁷,
 Kazumasa Yokoyama⁸, Osamu Watanabe⁹, Shugo Suwazono¹⁰,
 Masahiro Mori¹¹, Hiroo Yoshikawa¹², Hidenori Matsuo¹³
¹Dep.Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Dep.Neurology, Nagasaki Kawatana Medical Center, ³Dep.Neurology, Saitama Medical Center, ⁴Dep.Neurology, Kindai University Hospital, ⁵Dep.Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Hospital, ⁶Dep.Neurology, General Hanamaki Hospital, ⁷Dep.Neurology, Hokkaido Medical Center, ⁸Dep.Neurology, Juntendo University Hospital, ⁹Dep. Neurology, Kagoshima City Hospital, ¹⁰Dep.Neurology, Okinawa National Hospital, ¹¹Dep.Neurology, Chiba University Hospital, ¹²Dep. Neurology, Hyogo College of Medicine Hospital, ¹³Nagasaki National Hospital

[Background/Objective] Disease-modifying drugs have widened therapeutic options in some neuroimmunological diseases. Plasmapheresis has been an approved therapy for acute relapse or progression of selected cases. However, real-world studies regarding whom to administer plasmapheresis and how to manage the patients are lacking. We searched recent data of plasmapheresis for neurological diseases for efficacy and safety to obtain useful information to optimize management. [Materials and Methods] We recruited 210 patients among individuals subjected to plasmapheresis from June 2017 to March 2019 from 12 representative hospitals. We analyzed disease type and procedure approaches, and evaluated their efficacy. We adopted the modified Rankin scale (mRS) and Barthel Index (BI) as a universal scale alongside each disease-specific scale. [Results] 82 cases of myasthenia gravis (MG), 30 cases of multiple sclerosis (MS), 24 cases of neuromyelitis optica (NMOs), 4 cases of Guillain-Barre syndrome (GBS), 11 cases of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIPD) and 59 cases of other diseases including 40 cases of autoimmune encephalitis were enrolled. Overall, mRS and BI were significantly reduced (p<0.0001), especially in MG and other diseases. Comparison of efficacy before, during and after the procedure, there was some tendency to relieve the symptoms after the procedure for MG, NMOs and other diseases, whereas during the procedure for MS. [Conclusions] Plasmapheresis may be an efficient in additional neurological diseases besides the four currently approved diseases.

O-31-3 Higher risk for recurrent stroke in NVAF-related ischemic stroke patients with prior anticoagulation

○ Kanta Tanaka^{1,2}, Masatoshi Koga¹, Keon-joo Lee³, Beom Joon Kim³,
 Eun Lyeong Park⁴, Juneung Lee⁴, Tadataka Mizoguchi¹,
 Sohei Yoshimura¹, Jae-kwan Cha⁵, Byung-chul Lee⁶, Jin Nakahara²,
 Norihiro Suzuki², Kazunori Toyoda^{1,2}
¹National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan, ²Keio University, Japan, ³Seoul National University Bundang Hospital, ⁴Korea University, ⁵Dong-A University Hospital, ⁶Hallym University Sacred Heart Hospital

Objective: Nonvalvular atrial fibrillation (NVAF)-associated ischemic stroke despite prior anticoagulation may indicate underlying problems that nullify the stroke-preventing effects of oral anticoagulants. We aimed to evaluate the risk for recurrent stroke in NVAF patients with prior anticoagulation, compared with that in patients without prior anticoagulation. Methods: This study comprised pooled individual patient data on NVAF-associated acute ischemic stroke from 2011 to 2014 arising from 2 prospective cohort studies. Data on 4841 eligible patients from the CRCS-K registry (15 South Korean stroke centers) were pooled with data on all patients (n=1192) in the SAMURAI-NVAF registry (18 Japanese stroke centers). The primary outcome was recurrent ischemic stroke. The secondary outcomes were hemorrhagic stroke and death. The outcome events were captured up to 1 year after the index event. Results: Among the 6033 patients in the full cohort, 5645 patients (2649 women, median 75 [interquartile range, 69-81] years of age) were analyzed, of whom 1129 patients (20.0%) had received prior anticoagulation. The risk for recurrent ischemic stroke was higher in patients with prior anticoagulation than in those without (multivariable Cox shared-frailty model, hazard ratio 1.50, 95% confidence interval 1.02-2.21). No significant differences in the risks for hemorrhagic stroke and mortality were seen between the 2 groups. Conclusions: The risk for recurrent ischemic stroke was higher in NVAF-associated stroke patients with prior anticoagulation than in those without prior anticoagulation.

O-31-4 Satralizumab monotherapy for relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder

○Anthony Traboulsee¹, Benjamin Greenberg², Jeffrey L. Bennett³, Lech Szczepkowski⁴, Edward Fox⁵, Svitlana Shkrobot⁶, Takashi Yamamura⁷, Yusuke Terada⁸, Yuichi Kawata⁹, Pádraig Wright⁹, H.-christian Von Büdingen¹⁰, Gaele Klingelschmitt¹⁰, Athos Gianella-borradori¹¹, Brian G. Weinschenker¹²
¹University of British Columbia, Canada, ²University of Texas Southwestern Medical Center, ³University of Colorado School of Medicine, ⁴Silesian Centre of Neurology, ⁵Central Texas Neurology Consultants, ⁶Ternopil State Medical University, ⁷National Center of Neurology and Psychiatry, ⁸Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Tokyo, ⁹Chugai Pharma Europe Ltd, London, ¹⁰F. Hoffmann-La Roche Ltd, ¹¹Chugai Pharma USA LLC, ¹²Mayo Clinic

Objective To compare the efficacy and safety of satralizumab monotherapy with placebo for relapse prevention in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), as part of the Phase 3 SAKuraStar study (NCT02073279). **Methods** SAKuraStar was a double-blind, placebo-controlled study. A total of 95 patients were randomized 2:1 to satralizumab monotherapy (120 mg s.c.) or placebo, administered at Weeks 0, 2, 4 and Q4W thereafter. Concomitant immunosuppressants were prohibited. Patients had to have a diagnosis of NMO by 2006 criteria, or AQP4-IgG seropositive NMOSD by 2007 criteria, with either longitudinally extensive myelitis or optic neuritis. All patients had at least 1 documented relapse, including first attack, in the year prior to screening. The primary endpoint was time to first protocol defined relapse (PDR), as adjudicated by a Clinical Endpoint Committee. **Results** Satralizumab monotherapy significantly reduced risk of PDR by 55% compared with placebo (hazard ratio 0.45; 95% confidence interval 0.23-0.89; p=0.018). The proportion of relapse-free patients at Week 48 was 76.1% in the satralizumab group and 61.9% in the placebo group. At Week 96, these values were 72.1% and 51.2%, respectively. Satralizumab was well tolerated, with similar rates of adverse events and serious infections between groups. No deaths or anaphylactic reactions were observed. **Conclusions** In this first Phase 3 study of satralizumab monotherapy in patients with NMOSD, satralizumab significantly reduced the risk of relapse compared with placebo, and was well tolerated.

O-31-6 A phase I clinical trial of intrathecal injection of recombinant human HGF in subjects with ALS

○Hitoshi Warita¹, Masaaki Kato¹, Ryuta Asada², Atsuko Yamashita³, Hayata Hayata³, Kiichi Adachi³, Masashi Aoki¹
¹Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Japan, ²Innovative and Clinical Research Promotion Center, Gifu University Hospital, ³Kringle Pharma

Objective Hepatocyte growth factor (HGF) is an endogenous pleiotropic factor and a potent neuroprotectant against disease progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) that is an adult-onset motor neuron disease. To evaluate safety, tolerability, and pharmacokinetics of recombinant 5-residue-deleted human HGF (KP-100) injected intrathecally through an implantable catheter with a subcutaneous port, we conducted a first-in-human phase I trial. **Methods** The investigational product KP-100 was administered intrathecally to subjects with early-stage ALS as a single dose (0.2 mg, 0.6 mg, 2.0 mg/body, n = 3/group) or repeatedly (0.6 mg, 2.0 mg, 5 times at 1-week intervals, n = 3/group). **Results** With single-dose administration, the mean half-life of KP-100 in the cerebrospinal fluid (CSF) was 1.2 to 1.4 days, with its maximum concentration increasing in a dose-dependent manner. With multiple-dose administration, the trough KP-100 concentrations in the CSF generally remained constant despite multiple dosing. There were no deaths, serious adverse events, or device malfunctions leading to discontinuation. In all subjects, plasma KP-100 concentrations were <1 ng/mL at all time points. Anti-KP-100 antibody was not detected in the CSF or plasma specimens throughout the dosing period. **Conclusions** These results suggest that KP-100, as well as the device used to administer it, is safe and tolerable. Further testing of the intrathecal KP-100 in an exploratory clinical trial is warranted in patients with various central nervous system diseases such as ALS and spinal cord injury.

O-31-8 Efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis

○Krishnan Ramanathan¹, Stephen L. Hauser², Amit Bar-or³, Jeffrey Cohen⁴, Giancarlo Comi⁵, Jorge Correale⁶, Patricia K. Coyle⁷, Anne H. Cross⁸, Jérôme De Seze⁹, Xavier Montalban Et Al.¹⁰
¹Novartis Pharma AG, Switzerland, ²Department of Neurology, UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California, ³Center for Neuroinflammation and Experimental Therapeutics and Department of Neurology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, ⁴Neurological Institute, Cleveland Clinic, ⁵University Vita-Salute San Raffaele, ⁶Institute for Neurological Research Dr. Raul Carrea, ⁷Stony Brook University, ⁸Washington University School of Medicine, ⁹University Hospital of Strasbourg, ¹⁰St Michael's Hospital, University of Toronto

Objective: To investigate the efficacy and safety of ofatumumab (the first fully human anti-CD20 monoclonal antibody) versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis (RMS) patients. **Methods:** ASCLEPIOS I and II are identical, double-blind, double-dummy, active comparator-controlled, parallel-group, multicenter trials. Patients were randomized (1:1) to receive either ofatumumab 20 mg sc injections every 4 weeks or teriflunomide 14 mg orally once daily, for up to 30 months. The primary endpoint was annualized relapse rate (ARR). **Results:** Overall, 1881 patients were randomized in 37 countries (ASCLEPIOS I, N=927; ASCLEPIOS II, N=954). Baseline characteristics of ASCLEPIOS I and II were consistent and poolable. Ofatumumab demonstrated significant reduction in ARR (-50.5% and -58.5% in ASCLEPIOS I and II). In prespecified pooled analyses, ofatumumab showed significant reductions in 3- and 6-month confirmed disability worsening (-34.4%, -32.5%), 97.5% and 93.8% reductions of Gd+ lesions were observed in ASCLEPIOS I and II. Overall, a favorable safety profile with no unexpected safety signals was confirmed in ofatumumab. There was no imbalance between ofatumumab and teriflunomide in the rates of infections or malignancies. The most common adverse event was injection-related reaction (20.6% in ofatumumab vs 15.3% in teriflunomide). **Conclusion:** Ofatumumab with monthly 20 mg sc dosing regimen, demonstrated high efficacy and a favorable safety profile.

O-31-5 Benefit of eculizumab for a broad range of patients with NMOSD: findings from the PREVENT study

○Ichiro Nakashima¹, Kazuo Fujihara^{2,3}, Achim Berthele⁴, Ho Jin Kim⁵, Michael Levy^{6,7}, Celia Oreja-gueva⁸, Jacqueline Palace⁹, Sean J. Pittock¹⁰, Murat Terzi¹¹, Natalia Totolyan¹², Shanthi Viswanathan¹³, Kai-chen Wang^{14,15}, Amy Pace¹⁶, Marcus Yountz¹⁶, Larisa Miller¹⁶, Imran Tanvir¹⁶, Róisín Armstrong¹⁶, Dean M. Wingerchuk¹⁰
¹Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Japan, ²Tohoku University, ³Fukushima Medical University, ⁴Technical University of Munich, ⁵Research Institute and Hospital, Goyang, ⁶Johns Hopkins University, ⁷Massachusetts General Hospital, ⁸Hospital Universitario Clínico San Carlos, ⁹John Radcliffe Hospital, ¹⁰Mayo Clinic, ¹¹Ondokuz Mayıs University, ¹²First Pavlov State Medical University of St Petersburg, ¹³Kuala Lumpur Hospital, ¹⁴Cheng-Hsin General Hospital, ¹⁵National Yang Ming University, ¹⁶Alexion Pharmaceuticals

OBJECTIVE To determine whether the beneficial effect of eculizumab (ECU) in reducing relapse risk in patients with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in the phase 3 PREVENT trial (NCT01892345) was observed across subgroups defined *post hoc* by baseline disease characteristics. **METHODS** Patients received ECU (maintenance dose, 1200 mg/2 weeks) or placebo, with stable-dose concomitant immunosuppressive therapy (IST) permitted (except rituximab and mitoxantrone). A *post hoc* descriptive analysis was performed on subgroups defined by time since diagnosis, total number of historical relapses, baseline expanded disability status scale (EDSS) score and prior IST use. **RESULTS** The proportions of patients experiencing an adjudicated relapse were lower with ECU than with placebo in all subgroups. Proportions for ECU and placebo, respectively, were: 2/31 versus 6/12 for <1 year since diagnosis and 1/65 versus 14/35 for ≥1 year since diagnosis; 1/39 versus 10/24 for 2-4 historical relapses and 2/57 versus 10/23 for ≥5 historical relapses; 0/14 versus 3/6 for baseline EDSS scores ≤2.0 and 3/82 versus 17/41 for baseline EDSS scores 2.5-7.0; and 0/15 versus 2/5 for no prior IST use (except corticosteroids alone) and 3/81 versus 18/42 for prior IST use. Relapse-risk reductions were consistent and statistically significant in all subgroups. **CONCLUSIONS** This *post hoc* analysis suggests that ECU reduced relapse risk in PREVENT compared with placebo, regardless of time since NMOSD diagnosis, relapse history, disability burden or prior IST use.

O-31-7 ROPALS trial based on the iPSC drug repositioning for ALS: baseline profiles of trial participants

○Shinichi Takahashi^{1,2}, Satoru Morimoto², Kensuke Okada³, Yugaku Daté³, Daisuke Ito³, Jin Nakahara³, Hideyuki Okano²
¹Department of Neurology and Stroke, Saitama Medical University International Medical Center, Japan, ²Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Japan, ³Department of Neurology, Keio University School of Medicine

Objectives In December 2018, we started an investigator-initiated clinical trial testing ropinirole hydrochloride in ALS patients. This is a phase I/IIa randomized, double-blind, placebo-controlled, open-label continuation clinical trial (UMIN000034954). The primary aim is to assess the safety and tolerability of ropinirole hydrochloride in patients with ALS. Secondary aims include evaluations of effectiveness: ALSFRS-R, quantitative muscle strength, muscle volume, survival, and ALSAQ40 scale. We will also perform an efficacy evaluation using subjects-derived iPSCs/motor neurons. **Methods** The major inclusion criteria were: 1) "clinically possible and laboratory-supported ALS", "clinically probable ALS" or "clinically definite ALS" according to the criteria for the diagnosis of ALS (El Escorial revised) and within 60 months after disease onset; 2) Grade 1 or 2 according to the ALS Severity Classification; 3) Japanese patients between 20 and 80 years of age; 4) ALSFRS-R score ≥2 points for all items; 5) %FVC ≥70%; and 6) change in ALSFRS-R score of -2 to -5 points during the 12-week run-in period. **Results** A total of 29 patients have been recruited; 21 of these patients (13 men) are enrolled in the 24-week double-blind phase. At enrollment, the mean +/- SD disease duration was 20 +/- 11 months. ALSFRS-R score was 40 +/- 3, with a mean reduction of -3 points. Finally, 15 patients were assigned to the active drug and 5 patients to the placebo. The results will be known in March 2021. **Conclusions** Our trial will be a touchstone trial for iPSC-based drug development strategies.

O-31-9 Pooled analysis from the SAKura trials with satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder

Jerome De Seze¹, Brian G. Weinschenker², Yusuke Terada³, Yuichi Kawata³, Athos Gianella-borradori⁴, H.-christian Von Büdingen⁵, Gaele Klingelschmitt⁵, Anthony Traboulsee⁶, ○Takashi Yamamura⁷
¹Hôpital de Haute-pierre, France, ²Mayo Clinic, ³Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Tokyo, ⁴Chugai Pharma USA LLC, ⁵F. Hoffmann-La Roche Ltd, ⁶University of British Columbia, ⁷National Center of Neurology and Psychiatry

Objective To evaluate satralizumab for neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) using pooled data from the SAKuraSky (NCT02028884) and SAKuraStar (NCT02073279) Phase 3 studies, which combined provide a large data set for analysis. **Methods** Patients were randomized 1:1 (SAKuraSky) or 2:1 (SAKuraStar) to satralizumab (120 mg) or placebo, administered at Weeks 0, 2, 4, and Q4W thereafter. Study drugs were given as monotherapy (SAKuraStar) or add-on to baseline immunosuppressants (SAKuraSky). The primary endpoint of both studies and the pooled analysis was time to first protocol-defined relapse (PDR). Efficacy analyses were performed on the pooled intention-to-treat population. Between-group HRs for time to PDR were calculated based on Cox proportional hazards models, stratified by study. **Results** Satralizumab significantly reduced risk of PDR in both trials. The pooled analysis included 104 patients on satralizumab and 74 on placebo. HR for time to first PDR was 0.42 (95% CI 0.25-0.71; 58% risk reduction vs placebo). For AQP4-IgG seropositive patients, the HR was 0.25 (95% CI 0.12-0.50; 75% risk reduction); in the seronegative group, the HR was 0.97 (95% CI 0.41-2.23). No interaction was observed between the individual studies and treatment effect, confirming the validity of pooling the data. Incidence of adverse events was similar across groups; no deaths or anaphylactic reactions were reported. **Conclusions** This pooled analysis from the SAKura studies demonstrates the efficacy and favourable safety profile of satralizumab in reducing relapse risk in patients with NMOSD.

O-32-1 軽症脳梗塞・TIA患者における包括的脳血管障害と認知機能低下:HAGAKURE study

○星野 有紀¹、薬師寺祐介¹、田中 淳¹、西原 正志²、江里口 誠¹、鈴木 耕平¹、溝口 恵¹、七條 千佳¹、永石友公¹、井手 俊宏¹、吉川 正章¹、飯田紘太郎¹、香月 美子¹、原 英夫¹
¹佐賀大学医学部内科学講座 脳神経内科、²佐賀大学医学部 放射線科

【目的】近年、脳血管障害を包括的に捉える指標としてラクナ有無、脳微小出血有無、白質病変重症度、基底核領域血管周囲腔拡大重症度の4項目により定性化するtotal SVD scoreが提唱されているが、本スコアと認知機能評価との関連の報告は少ない。今回我々は、軽症虚血性脳卒中患者におけるtotal SVD scoreと認知機能の関連を調べた。【方法】HAGAKURE研究(UMIN000037894)のサブコホート研究として行った。エントリー基準は1)2012年9月から2015年9月までの期間に脳卒中患者の中で研究に同意の得られた虚血性脳卒中(TIA含む)2)初発脳卒中3)入院時NIHSS<5とした。除外基準は入院から90日以内にMRIと認知機能評価が遂行不能だったもの、MRI評価が完全にできないものとした。認知機能検査はMMSE,MOCA-Jを1名の専門看護師が行った。Total SVD score評価は、トレーニングを受けた3名の医師により行われ、score 0-4群に分けられた。各群間のMMSE・MOCA-J値の差について、ANOVA,順序帰帰分析で検証した。【結果】対象は124例(年齢中央値70歳、男性70%)であった。Total SVD score別のMMSEとMOCA-Jの平均値は、score0群(23名)28.4/25.8、score1群(28名)28.0/24.4、score2群(29名)25.3/20.8、score3群(21名)24.3/20.0、score4群(23名)23.7/19.9で、各群間に差が見られ(ANOVA,p<0.001)多重比較検定(Dunnett T test)では各々の点数は共にscore 0群に比し、score2,3,4群で有意に低かった。多変量順序帰帰分析ではtotal SVD score上昇はMMSE低下に関連し($\beta = -0.11$, 95%CI -0.19~-0.02)、MOCA-Jでは関連の傾向が見られた($\beta = -0.06$, 95%CI -0.12~-0.01)。【結論】軽症脳卒中患者において、total SVDスコア上昇は認知機能低下に関連した。特にscore2以上では有意な低下が見られ、潜在的SVD関連認知機能障害の関与が疑われる。

O-32-3 取り下げ演題

O-32-2 骨髄増殖性腫瘍におけるJAK2 遺伝子変異と脳血管障害の関係についての検討

○大山 直紀¹、岩本 高典¹、谷本 慧太¹、合田 敏章¹、山田 聖子²、近藤 敏範²、和田 秀徳²、八木田佳樹¹
¹川崎医科大学病院 脳卒中医学、²川崎医科大学病院 血液内科学

【目的】近年遺伝子解析技術の飛躍的な進歩に伴い、血液腫瘍と関連のある遺伝子変異と動脈硬化疾患との関連性が指摘されてきている。中でも骨髄増殖性腫瘍でしばしば認められるJAK2遺伝子変異と冠動脈疾患との関係が指摘されており、本研究では、JAK2遺伝子変異と脳血管障害との関係について検討することを目的とした。【方法】2000年4月から2019年6月までに当院血液内科において骨髄増殖性腫瘍と診断され、JAK2遺伝子検査および頭部MRI・MRAを施行した54症例(中央値69歳、男性34例)を対象とし、患者背景や採血データ、脳血管障害の有無(有りの場合は臨床病型)、血管病変の有無について後方視的に検討した。【結果】骨髄増殖性腫瘍はそれぞれ、本態性血小板血症36例、真性赤血球増加症13例、原発性骨髄線維症5例であり、JAK2遺伝子変異は38例に認められた。JAK2遺伝子変異陽性群では、18例(47%)に脳血管障害を認め、うちアテローム血栓性脳梗塞が最多で7例、心原性脳塞栓症1例、ラクナ梗塞2例、その他の脳梗塞5例、TIA1例、脳出血2例であった。一方、JAK2遺伝子変異陰性群では、3例(19%)に脳血管障害を認め、アテローム血栓性脳梗塞、その他の脳梗塞、TIAが各1例ずつ認められた。また、JAK2遺伝子変異陽性群では、頭蓋内脳動脈狭窄を18例(47%)認め、同遺伝子変異陰性群では3例(19%)であった。JAK2遺伝子変異陽性群では陰性群に比し有意に白血球数が高値であったが、血小板数に有意差はなく、年齢と動脈硬化危険因子の頻度にも有意差は認められなかった。【結論】JAK2遺伝子変異と頭蓋内脳動脈狭窄や脳梗塞(特にアテローム血栓性脳梗塞)との関連性が示唆された。

O-32-4 悪性腫瘍合併脳梗塞患者に対する長期ヘパリンカルシウム自己注射の有効性と安全性

○岩永 健^{1,2}、岡田 博¹、八木田佳樹²
¹岡山赤十字病院 脳卒中科、²川崎医科大学 脳卒中医学教室

【はじめに】進行期の悪性腫瘍に合併した脳梗塞では非細菌性心内膜炎(non-bacterial thrombotic endocarditis:NBTE)を含め塞栓症を繰り返す症例が存在する。こうした患者では、以前は生命予後が非常に悪かったが、近年の免疫チェックポイント阻害薬など新規の癌治療薬の登場で、治療はしないものの長期間生存できるようになってきた。一方で脳梗塞を再発すると癌治療が困難となることから多く脳梗塞再発予防はこれまで以上に重要となっている。【目的/方法】当院において悪性腫瘍に脳梗塞を合併しヘパリンカルシウムを用いて脳梗塞再発予防を行った患者を対象として、有効性としての脳梗塞再発予防ならびに安全性として出血性合併症を後ろ向きに調査した。【結果】7名の患者(女性4名、平均年齢62歳)にヘパリンカルシウムを導入した。導入理由は3名でNBTEを診断(経食道心エコーで病変同定)し、3名で治療中に再発(1名は抗血小板薬、2名は抗凝固薬)したためであった。経過中ヘパリンカルシウムを中止したものは腫瘍切除による治療(1名)、原疾患による死亡(1名)、消化管出血(1名)だった。ヘパリンカルシウム治療中に1名が網膜虚血を起こし、同患者では自己注射部位に2度の皮下出血をきたした。ヘパリンカルシウム治療中は前記の網膜虚血以外には脳梗塞をはじめ虚血性イベントなく癌治療を継続している。(平均治療期間404日)いずれの患者でもヘパリンカルシウム導入前はDダイマーが高く(平均11.9)Dダイマーの正常化を目指してヘパリンを調整した。癌がコントロール困難な時期に出血しAPTTは延長(平均90.1秒)していた。【結論】ヘパリンカルシウムによる抗凝固療法は、脳梗塞を再発しやすいと考えられる患者において、虚血性イベントを防ぐことで、癌治療の継続が可能であった。一方で出血性合併症をきたしやすいことを念頭におき定期的な採血による調整が重要である。

O-32-5 急性期脳梗塞患者における尿中IgGは微小脳出血数の関連因子である

○小松 鉄平、幕 昂大、茂木 晴彦、高橋 麻葵、秋山 志穂、佐藤 健朗、高津 宏樹、坂井健一郎、梅原 淳、大本 周作、村上 秀友、三村 秀毅、井口 保之
東京慈恵会医科大学病院 神経内科

【目的】微小脳出血と慢性腎臓病(CKD)や微量アルブミン尿との関連は知られているが、高分子量蛋白であり糸球体障害の指標になる尿中IgGとの関連は不明である。尿中IgGと微小脳出血数の関連を検討する。【方法】2018年10月から2019年10月まで当科に入院し、来院時頭部MRIで梗塞巣を認めた発症7日以内の急性期脳梗塞連続162例を後ろ向きに調査した。eGFR45 ml/min/1.73m²以上(CKD重症度分類G1~3a)の早期腎症を抽出し、入院時MRI-SWIにより微小脳出血なし、1-2個(少数)、3個以上(多数)の3群に分け、微小脳出血数に関連する因子を検討した。【結果】126例(女性35例、年齢中央値68歳、入院時NIHSS中央値2、eGFR中央値71ml/min/1.73m²)を対象とした。微小脳出血なし70例(56%)、1-2個28例(22%)、3個以上28例(22%)であった。微小脳出血数とeGFR(75 vs 73 vs 67,p=0.24)に関連はなかったが、尿中IgG陽性に関連を認めた(4% vs 7% vs 25%,p=0.01)。【結論】急性期脳梗塞患者における尿中IgG陽性は微小脳出血数の関連因子である。

O-32-6 急性期脳出血患者におけるcerebral microbleedsの特徴

○山城 一雄¹、田中 亮太²、徳永 城治³、斎藤 力三⁴、堤 佐斗志⁵、山本 宗孝⁶、吉田 賢作⁷、安本 幸正⁸、菱井 誠人⁹、山本 拓史⁶、丸木 親¹、卜部 貴夫⁹、新井 一⁶、服部 信孝¹
¹順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科、²自治医科大学内科学講座神経内科部門、³順天堂大学練馬病院脳神経外科、⁴越谷市立病院脳神経外科、⁵順天堂大学浦安病院脳神経外科、⁶順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経外科、⁷都立広尾病院脳神経外科、⁸順天堂大学静岡病院脳神経外科、⁹順天堂大学浦安病院脳神経内科

【目的】Cerebral microbleeds(CMBs)は、脳出血リスクのマーカーであることが知られている。本研究の目的は、急性期脳出血患者におけるCMBsの特徴を明らかにすることである。【方法】2016年10月から2019年6月までに多施設共同の登録研究であるJ-ICH研究に登録され、頭部MRI T2*画像によりCMBsについて評価した連続例354名の急性期脳出血患者を対象に解析を行った。【結果】CMBsは204名(57.6%)に認め、部位別では深部型24.0%、脳葉型19.2%、混合型14.4%であった。皮質出血(92名)と深部出血(262名)におけるCMBsの頻度(64.1% vs 55.3%)に差は認めなかったが、部位別では脳葉型(38.0% vs 12.6%,p<0.01)と深部型(6.5% vs 30.2%,p<0.01)で有意差を認め、混合型(19.6% vs 12.6%)には差を認めなかった。CMBsあり群とCMBsなし群の比較では、腎機能障害(eGFR 60 ml/min/1.73m²未満)の頻度に有意差を認めたが(27.5% vs 17.3%,p<0.05)、年齢や性別、高血圧、脳卒中の既往、発症前抗血小板薬および抗凝固薬使用の頻度には有意差を認めなかった。CMBs部位別における腎機能障害の頻度は、混合型33.3%、脳葉型27.9%、深部型23.5%であった。多変量解析では腎機能障害が独立してCMBsと関連した(オッズ比1.77、95%信頼区間1.03-3.09,p<0.05)。【結論】腎機能障害は急性期脳出血患者におけるCMBsと関連していた。これらの結果より、腎機能障害を伴う患者では脳出血リスクを考慮した治療の必要性が示唆された。腎保護によるCMBs出現、さらには脳出血発症の抑制効果についてさらなる研究が必要である。

一般演題
口演

O-32-7 脳卒中患者の脳小血管病変と歯周病菌量の関連

○坂井健一郎、佐藤 健朗¹、小松 鉄平¹、三村 秀毅¹、井口 保之、林 勝彦²、竹下 康平¹、村山 雄^{2,4}
¹東京慈恵会医科大学病院 神経内科、
²東京慈恵会医科大学病院 脳神経外科、³東京慈恵会医科大学病院 歯科、
⁴東京慈恵会医科大学 総合医学研究センター 先端医療情報技術部

【背景と目的】歯周病は動脈硬化や血栓傾向の進展と関連がある。歯周病菌の中でも、P.g.菌、T.d.菌、T.f.菌の3種類 (Red complex) は、歯周病原因菌として重要である。本研究の目的は、脳卒中患者のRed complex菌数と脳小血管病の関連性について検討した。【方法】対象は2018年11月から2019年3月までに当院へ入院した発症7日以内の脳卒中患者のうち、歯周病の検査を受けたものを対象とした。歯周病菌数はサリパチェック®を使用し、唾液からリアルタイムPCR法でRed complex菌数を測定した。対象患者のRed complex総菌量に応じて3分位に分け(T1,T2,T3)、頭部MRI画像での脳小血管病変(深部白質病変; Fazekas分類2以上、脳室周囲病変; Fazekas分類2以上、微小出血の有無、ラクナ病変の有無)を各群で比較した。【結果】対象患者は26例(男性65%、年齢中央値56歳)で、脳梗塞18例、脳出血8例であった。Red complex 3群は、T1: 3.8×10⁶個未満、T2: 3.8×10⁶から1.4×10⁷個、T3: 1.4×10⁷個以上であった。脳小血管病の中で深部白質病変は3群間で有意差を認めた(T1: 11%、T2: 12%、T3: 38%、p=0.027)。脳室周囲病変(11%、12%、13%、p=0.397)、微小出血(44%、44%、25%、p=0.643)、ラクナ病変(0%、22%、25%、p=0.283)は3群間で有意差を認めなかった。【結論】Red complex総菌数が多い急性期脳卒中例は、高度の深部白質病変を認める。

O-32-8 担癌患者における脳梗塞の臨床的特徴と抗凝固療法および予後の検討

○日野 天佑^{1,3}、早川 幹人^{1,3}、奥根 祥^{1,2}、南本 新也^{1,4}、秋本 大輔^{1,4}、佐藤 允之^{1,4}、伊藤 嘉朗^{1,4}、丸島 愛樹^{1,4}、松丸 祐司^{1,3}
¹筑波大学病院 脳卒中科、²筑波大学 医学医療系 脳神経内科、³筑波大学 医学医療系 脳卒中予防・治療学講座、⁴筑波大学 医学医療系 脳神経外科

【目的】癌を合併した脳梗塞の臨床的特徴および抗凝固療法と予後の関連を明らかにすること。【方法】2017年4月～2019年8月の間、当院へ入院した403例の脳梗塞患者のうち併存疾患に癌がある22例を対象に臨床的背景、発症前抗凝固療法、急性期治療、二次予防に関して後方視的に調査し、3ヵ月以内の脳梗塞再発または死亡を予後不良、それ以外を良好と定義し、2群間比較した。【結果】年齢は70(52-78)歳中央値(四分位点)、初診時NIHSS 5(2-12)で前mRS 0が15例(68%)、卵巣癌・子宮体癌など婦人科癌が10例(45%)、TOAST分類では心原性4/アテローム血栓性1/ラクナL/Cryptogenic stroke16例で、Large vessel occlusion (LVO)が8例(36%)でみられた。10例(45%)でDVTが先行または併発し、9例(41%)が直接抗凝固薬(DOAC)内服中の発症であった。tPA/血栓回収は1/3例で施行、16例(73%)が急性期にヘパリン持続点滴で加療され、二次予防はヘパリンCa皮下注と/DOACが共に6例(27%)ずつ選択された。予後不良群(n=9)は全例Cryptogenic strokeで、良好群(n=12)と比較してD-dimerが18(7-21)vs2(1-6)μg/mlと有意に高く(P=0.015)、先行/併発DVT 7(70%)vs3(25%) P=0.083と、LVO 6(67%)vs2(17%) P=0.087が多い傾向にあった。二次予防(ヘパリンCa皮下注/DOAC)は両群間で有意差がなかった。(*3ヵ月後データ無n=1)【結論】担癌患者の脳梗塞は高率にDVTが先行/併存し、DOAC内服中でも発症する可能性があり、D-dimerが予後不良群で高値であった。

O-32-9 新しく考案した脳梗塞患者でのAF予測スコアの臨床的検討および既報告スコアとの比較

○今中 翔平、山本 真義、松本 禎之、里井 斉
(公財)田附興風会 医学研究所 北野病院

【目的】最近幾つかのAF予測スコアが報告されているが、より臨床的に使いやすいAF予測スコアが望まれる。【方法】2010年6月～2019年1月までの当院脳神経内科の脳梗塞入院患者を対象とした信頼できる検査者による心エコーの施行例を対象とし、最終的に1488例が該当した。AFの有無は退院時点の臨床情報で判断した。既報告のSTAFscoreに着目し、より精度の高いAFの予測スコアの作成を試みた。STAFscoreのvascular etiologyの有無の部分を中心エコーにおけるE/e'比の8.04と11.0をcut off (Araiらの報告による)とした因子およびred cell distribution width (RDW)%の13と14と14.6をcut off (Malavasiらの報告による)とした因子に置き換えることで5種類の新たなスコアを作成した。既報告のLADSスコアについても検討した。【結果】NINDS-CVD3分類に基づき、心原性242例(AF+218,AF-24)、アテローム血栓性862例(AF+52,AF-810)、ラクナ340例(AF+16,AF-324)、その他44例(AF-44)に分類した。E/e'を用いた新たなスコアは、症例全体でSTAFscoreに比してAFの予測因子として劣っていたが(AUC=0.710 of 8.04 cut off value,AUC=0.686 of 11.0 cut off value,AUC=0.770 of the original),RDW%を用いた新たなスコアとLADSスコアは、AFの予測因子としてSTAFscoreに非劣性を示した(AUC=0.783 of 13.0% cut off value,AUC=0.749 of 14.0 cut off value,AUC=0.757 of 14.6 cut off value)。一方でアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞1202例においてE/e'を用いた新たなスコアとLADSスコアは、元のSTAFscoreおよびRDW%を用いた新たなスコアに対して非劣性は優位性を認めた。【結論】RDWやE/e'などの定量的なパラメータを用いたスコアが臨床的に有用である可能性が示唆された。また脳梗塞患者において特にアテローム硬化性機序が推定される相対的にNIHSSが低値の脳梗塞においてはE/e'およびE/e'を用いたスコアが良いAF予測因子となる可能性がある。

O-32-10 当院におけるTrousseau症候群に伴う脳梗塞患者 14例の臨床像の検討

○末廣 大知¹、上田 健博¹、立花 久嗣¹、荒木 健¹、的場 健人¹、辻 佑木生¹、大塚 喜久^{1,2}、千原 典夫¹、関口 兼司¹、松本 理器¹
¹神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学、
²兵庫県立尼崎総合医療センター 脳神経内科

【目的】Trousseau症候群を発症した担癌患者の予後は一般的に不良であり、診断時点からの適切な終末期医療が望まれる。適切な診断・治療方針・予後の推定を行うことが必要であるが、本邦においてTrousseau症候群を多数例で検討した報告は少なく、ガイドラインも提唱されていない。今回、我々はTrousseau症候群に伴う脳梗塞患者の臨床像について、報告の少ない治療内容を含め検討した。【方法】2015年4月～2019年9月の間、当科で入院精査加療を受けた14例の臨床像を後方視的に調査した。Trousseau症候群は、「悪性腫瘍に伴う凝固能亢進状態および非細菌性血栓性心内膜炎などに起因する塞栓症」と定義した。【結果】患者の平均年齢は71.4(51～87)歳。性別は男性10例であった。頭部MRIで脳梗塞巣は大脳(前大脳脈領域6例、中大脳脈領域11例、後大脳脈領域8例)と小脳領域(8例)に散在した。D-dimer値は平均値15.0(0.9～53)μg/mlと高値であった。悪性腫瘍の種類は肺癌が9例、胃癌が1例、子宮頸癌が1例、中咽頭癌が1例、膵癌が1例、胆嚢癌が1例、分類は1期2例、3期3例、4期6例、不明が3例であった。悪性腫瘍診断から脳梗塞発症までの期間は、1期の平均30ヶ月に対し、3期では、1～36ヶ月、4期では、0～36ヶ月であり、進行期では短期間で脳梗塞を発症する例もあった。入院時NIHSSの中央値は4.5(0～20)であった。脳梗塞の二次予防にヘパリン皮下注射、DOAC、ワルファリンを用いた。ⅢまたはⅣ期の患者における使用例はそれぞれ6.5/1例であり、二次予防開始後1ヶ月以上再発を予防できた例はそれぞれ2.2/1例であった。脳梗塞発症後の生存期間は最長で10ヶ月、最短例は17日と予後不良だった。【結論】2015年以降の解析であり既報告よりもDOAC使用の頻度が高かったが、進行期の担癌患者においては治療薬の選択による脳梗塞再発に明らかな差はみられず、患者ごとに適切な薬剤を選択する必要があると考えられた。

O-33-1 DPAA暴露は脳老化を促進する可能性がある

○石井 一弘¹、根本 清貴²、岩崎 信明³、中山 智博³、柴田 康行⁴、増田 知之⁵、根本 広文⁶、増本 智彦⁷、玉岡 晃¹
¹筑波大学病院 神経内科、²筑波大学病院 精神科、³茨城県立医療大学病院 小児科、⁴国立環境研究所 化学環境研究領域、⁵筑波大学 解剖学、⁶つくば国際大学 医療保健学部、⁷筑波大学病院 放射線診断学

【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。昨年度、DPAA暴露中止から1年以内の脳血流変化を統計画像解析により明らかにしたが、DPAA暴露による脳血流に及ぼす長期影響については調べられていない。本研究は健常加齢変化を考慮しながらDPAA暴露後11年経過した脳血流変化を統計画像解析して、DPAA暴露による長期間経過後の脳血流変化を明らかにすることを目的とした。【方法】暴露中止から13年間以上に亘り脳血流SPECTを追跡し得たDPAA暴露者51名を対象とし、同じく11年前に健常対照者として研究参加し、再同意を得た20名を長期観察健常対照者とした。DPAA暴露群は急性期の影響が無くなった3日目以降の¹²³I-MPMP脳血流SPECTの画像データを用いた。DPAA暴露群と健常対照群間の年齢・性別・教育歴等を比較した。統計画像解析はSPECTデータ処理をSPM12と3D-SSP処理の異なる方法で実施し、健常群で見られた加齢変化を考慮して、DPAA暴露群の約11年後の血流変化部位をFlexible factorial designを用いて縦断解析した。【結果】SPM12および3D-SSP処理による統計画像解析ではほぼ同様の結果が得られた。すなわち、DPAAによる初期に傷害が認められた後頭葉、小脳部位である小脳虫部、右上後頭回、右錐状回に血流低下が見られた。さらに右楔前部、左楔部の有意な血流低下も認めた。この血流低下脳部位はアルツハイマー型認知症(AD)で血流低下する部位に一致しており、脳内でAD様の病理変化が生じている可能性が示唆された。【結論】DPAA暴露中止後13-14年後に脳血流SPECTの統計画像解析から、DPAA暴露による脳の加齢促進が考えられた。本研究は単一の環境汚染物質による老化促進現象が証明された初めての報告である。

O-33-2 正常圧水頭症(iNPH)の鑑別診断におけるDaT-SPECTの有用性の検討

○森本 展年、高橋 義秋、森本みずき、高宮 資直
香川県立中央病院 脳神経内科

【目的】特異性正常圧水頭症(iNPH)は高齢者における認知機能障害、歩行障害の鑑別において重要な疾患である。画像的にはiNPHの特徴を呈しているにもかかわらず、背景にパーキンソン病などの変性疾患が合併している場合は外科的治療の効果が乏しく、術前に治療効果を予測するための精査が重要である。近年、DaT-SPECTはパーキンソン症候群の診断における重要な脳機能画像検査として広く普及し、パーキンソン症候群を示す様々な疾患の診断に応用されている。今回我々はiNPHとパーキンソン病の鑑別診断におけるDaT-SPECTの有用性について検討した。【方法】当院にてタプテストによる改善もしくはドレーナージ手術による改善をみとめ診断が確定したiNPHの患者13名のDaT-SPECTについて、線条体専用解析ソフトを用いて線条体Specific Binding Ratio (SBR)とDistribution Volume Ratio (DVR)を算出した。本悪性振戦(ET)21名、パーキンソン病(PD)71名を比較対照群として検討した。検査の有用性についてはROC解析を行った。【結果】iNPH群における線条体SBRおよびDVRはPD群に比して有意に高値であり(p<0.01)、線条体への集積が保たれる傾向が示された。ETとの比較ではiNPH群で集積低下を認めた(p<0.01)。DVRのROC解析では、iNPHとPD間のカットオフを2.77以上とした場合は感度100%、特異度86%であった。iNPHとET間ではカットオフを3.31以上とした場合は感度69%、特異度86%であった。【結論】DaT-SPECTはiNPHの診断、とくにパーキンソン病との鑑別診断において有用である可能性が示された。

O-33-3 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療研究:wobblersマウスを用いた実験と治療との対比検証

○池田 憲¹, 岩崎 泰雄¹, 三本 博²
¹ 東邦大学医療センター大森病院 神経内科, ² 米国コロンビア大学 神経内科

【目的】運動ニューロンの変性が生じるwobblersマウスを用いた治療研究を1992年から行って来た。ALS患者に対する二重盲検試験を米国と本邦で実施に至った神経栄養因子のCNTFとBDNF, edaravone, methylcobalaminのマウス実験結果を後ろ向きに検討し, 実際にALS患者の治療の方法や結果との差異を検証した。【方法】体幹ふるえで発病した直後の3-4週齢から4週間後まで以下の薬物を投与した。治療効果は前肢の変形と筋力低下, 病理学的にC5-6の脊髄運動神経と1末梢神経, 上腕二頭筋を定量的に評価した。治療薬は1)CNTF(1 mg/kg), BDNF(5 mg/kg)を単独で3回/週, 両者を交互に3回/週, 皮下投与。2)Edaravone(1 mg/kgと10 mg/kg)の連日腹腔内投与。3)Methylcobalamin(3 mg/kgと30 mg/kg), 連日腹腔内投与した。【結果】実験結果: CNTF, BDNF, 高用量のedaravone, 高用量のmethylcobalaminは前肢の運動機能障害と脊髄神経筋の病理学的所見を軽減した。特にCNTF/BDNF併用療法が最も著効した。臨床試験と差異: ALS患者の治療はCNTF(0.525 μg/kg), BDNF(25,100 μg/kg)の連日皮下注は無効であった。実験の投与量に比べ患者の1回量はCNTFでは1/200, BDNFは1/50であった。併用療法は実施されなかった。本邦と米国で承認されたedaravone治療は30mgを2回/日(約1 mg/kg/日), 14日間/週で, wobblersマウス実験の有効量の1/10, 月間投与量は1/2であった。現在治療中であるJETALSのmethylcobalaminは50 mg(約1mg/kg), 2回/週, 筋注で1回投与量がマウスの1/30, 投与頻度が2/7であった。【結語】今回, ALS患者の臨床試験の結果とwobblersマウスを用いた同薬剤の用量, 投与方法を後ろ向きに検証した。1990年代に行った神経栄養因子の動物実験ではALS患者に実際に投与できない容量であった。本邦で行われたedaravoneとmethylcobalaminのALS治療は動物実験の1回投与量と大差はなかった。JETALSの有効な結果が切望される。

O-33-5 新規急性期脳梗塞治療としての再生アソシエイト細胞の可能性

○柘津 静花¹, 小原さおり², 湯澤 公子², 藤井奈津子², 川村玲衣奈², 中山 平², 水間 敦士², 増田 治史³, 浅原 孝之⁴, 永田栄一郎², 瀧澤 俊也²
¹ 東海大学大磯病院 神経内科, ² 東海大学医学部付属病院 神経内科, ³ 東海大学医学部 生体構造機能学, ⁴ 東海大学医学部 再生医療科学

【目的】新規急性期脳梗塞治療として, 我が独自に開発した抗炎症・血管再生を促進する培養系(Quality and quantity(QQ)culture)で培養した血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cell(EPC))を含む単核球群(再生アソシエイト細胞: regenerative associate cells(RACs))を開発した。QQ培養では血管再生能の高い質的・量的に優れたEPCを得られ, 再生・抗炎症型マクロファージと制御性T細胞の増加による血管再生・抗炎症・免疫寛容効果の相互作用を生み出す"極めて良好な血管再生環境"を形成できる。今回は急性期脳梗塞患者でのEPCを含む末梢血単核球細胞群並びにRACsに関してのプロファイリングを検討した。【方法】当院に入院した脳梗塞患者39名に対し, 発症24時間以内・24~48時間・48~72時間・約10日後に末梢血を採取・QQ培養し, コロニー定量化・フローサイトメトリー(CD206, CD34, CD133)・サイトカインアッセイ(IL-10, TNF-α)でRACsの分化動態を解析した。コントロール25名に対しても同様の解析を行った。【結果】脳梗塞(Ischemic Stroke(IS))群とコントロール群で平均年齢, 高血圧・糖尿病・脂質異常症の既往に差はなかった。血管再生に寄与するLコロニーはIS群でコントロールと同様に増加した。CD34・CD133陽性細胞の割合はQQ培養後で各群間に有意差はなかった。CD206陽性細胞は, QQ培養後にIS群で有意に増加した。発症48~72時間後のIS群で有意にIL-10上昇が見られたが, QQ培養後はIS群とコントロール群で差はなかった。【結論】急性期脳梗塞患者において, QQ培養により血管再生能の高いRACsを得ることができたと考える。今後, RACsの自家移植へと繋げて行きたい。

O-33-7 Acute Stroke Team導入とシステム改善による血栓回収療法例の搬入-再開通の時短効果

○山崎 英一¹, 森本 将史¹, 疋田ちよ恵², 岩崎 充宏², 前田 昌宏², 井中 康史², 長澤 潤平¹, 香名 章仁¹, 福田 慎也², 佐藤 浩明²
¹ 横浜新都市脳神経外科病院 脳神経内科・血管内治療科, ² 横浜新都市脳神経外科病院 脳神経外科

【目的】超急性期脳梗塞に対する血栓回収療法は迅速な再開通が重要である。当院では病院到着から再開通までの時間(D2R)短縮を目指して2016年1月からAcute Stroke Team(以下AST)を立ち上げた。多職種による院内協力体制を構築しシミュレーション研修や各症例で生じた問題点のフィードバックによるチーム力強化とシステム改善を行ってきた。システム改善として2018年11月にMRI撮像時間の短縮と検査前にあらかじめ治療同意を取得することとした。AST導入とシステム改善による時間短縮効果を検討する。【方法】2013年1月から2019年10月まで当院で血栓回収療法を施行した院内発症例を除いた連続332例を対象とし, AST発足前のpre AST群, AST発足後のpost AST群, システム改善後のpost system群の3群に分類し, 各群において搬入から穿刺までの時間(D2P), 穿刺から再開通までの時間(P2R), 搬入から再開通までの時間(D2R)を比較した。【結果】pre AST群79例, post AST群166例, post system群87例であった。pre AST群/post AST群/post system群においてD2Pの中央値は88/50/36分, P2Rの中央値は63/42/41分, D2R中央値は158/93/78分であった。AST導入, システム変更によりD2Pは52分, D2Rが80分短縮できた。【結語】ASTによるチーム力強化, システム改善は病院到着から再開通までの時間短縮に有効であった。多職種が連携しアイデアを出し合い実行することが重要である。

O-33-4 FIREFISH試験: 脊髄性筋萎縮症(SMA) I型患者におけるリズジプラムの有効性及び安全性

○竹島 泰弘¹, Laurent Servais², Giovanni Baranello³, Maria Mazurkiewicz-Beldzinska⁴, Kristy Rose⁵, Dmitry Vlodavets⁶, Hui Xiong⁷, Muna El-Khairi⁸, Sabine Fuerst-Recktenwald⁸, Marianne Gerber⁸, Ksenija Gornj⁸, Heidemarie Kletzl⁸, Renata Scalco⁸, 八木下知子⁹, Basil T. Darras¹⁰
¹ 兵庫医科大学 小児科, ² Reference Center for Neuromuscular Disease, Centre Hospitalier Régional de La Citadelle, ³ Carlo Besta Neurological Research Institute Foundation, Developmental Neurology Unit, ⁴ Department of Developmental Neurology, Medical University of Gdansk, ⁵ Paediatric Gait Analysis Service of New South Wales, The Children's Hospital at Westmead Sydney, ⁶ Russian Children Neuromuscular Center, Veltischev Clinical Pediatric Research Institute of Pirogov Russian National Research Medical University, ⁷ Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, ⁸ F. Hoffmann-La Roche Ltd., ⁹ 中外製薬株式会社, ¹⁰ Boston Children's Hospital, Harvard Medical School

【背景】脊髄性筋萎縮症(SMA)は, SMN2遺伝子の欠失あるいは微小変異によりsurvival motor neuron(SMN)タンパク質が減少することで生じる重度の進行性神経筋疾患である。SMN1と強い相関性を有するSMN2からはスライシングの過程でほとんどのエクソン7が除去され, 完全長の機能性SMNタンパク質は約10%しか産生されない。リズジプラム(RG7916)は経口投与のSMN2 pre-mRNAスライシング修飾剤であり, 中核及び末梢の機能性SMNタンパク質レベルを増加させる。【目的】SMA I型患者を対象としたFIREFISH試験パート2(検証パート)において, リズジプラムを12ヶ月間投与した際の有効性及び安全性を評価する。【方法】FIREFISH試験(NCT02913482)は, 登録時1-7ヶ月齢で, SMA I型かつSMN2遺伝子コピー数が2の小児を対象としたリズジプラムの非盲検多施設共同試験である。パート1(N=21)は, 複数用量のリズジプラムの安全性, 忍容性, 薬物動態, 薬力学及び探索的な有効性を評価する用量設定試験である。検証試験であるパート2(N=41)の主要目的は, パート1で決定した用量のリズジプラムの有効性及び安全性を検証することである。主要評価項目は, リズジプラム12ヶ月間投与後の, Bayley乳幼児発達検査第3版(BSID-III)の粗大運動発達尺目の項目22の評価に従い, 5秒間支えなしで座位を保持できる患者の割合である。【結果】FIREFISH試験パート1では, 最長30ヶ月(中央値19ヶ月)の投与期間中, 治療薬に関連して試験中止に至った有害事象は認められていない(データカット:2019年7月2日)。今回, FIREFISH試験パート2で, パート1で決定した用量のリズジプラムを12ヶ月間投与した患者における有効性及び安全性データを報告する。【結論】FIREFISH試験パート2は, SMA I型患者におけるリズジプラムの有効性及び安全性に係るデータを提供する。

O-33-6 SUNFISH試験: 脊髄性筋萎縮症II型/III型患者におけるリズジプラムの有効性及び安全性

○齋藤加代子¹, Eugenio Mercuri², Nina Barisic³, Anna Kostera-pruszczak⁴, Riccardo Masson⁵, Elena Mazzone², Andres Nascimento⁶, Carole Vuillerot⁷, Sabine Fuerst-Recktenwald⁸, Marianne Gerber⁸, Ksenija Gornj⁸, Heidemarie Kletzl⁸, Wai Yin Yeung⁹, John W. Day¹⁰
¹ 東京女子医科大学 臨床ゲノムセンター, ² Paediatric Neurology and Nemo Center, Catholic University and Policlinico Gemelli, ³ Clinical Medical Center Zagreb, University of Zagreb Medical School, Department of Pediatrics, ⁴ Katedra I Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu, ⁵ Carlo Besta Neurological Research Institute Foundation, Developmental Neurology Unit, ⁶ Neuromuscular UNLIt, Neuropaediatrics Department, Hospital Sant Joan de Déu, Fundacion Sant Joan de Deu, CIBERER - ISC III, ⁷ Department of Pediatric Physical Medicine and Rehabilitation, Hôpital Mère Enfant, CHU-Lyon, ⁸ F. Hoffmann-La Roche Ltd., ⁹ Roche Products Ltd., ¹⁰ Department of Neurology, Stanford University

【背景】脊髄性筋萎縮症(SMA)は, SMN2遺伝子の欠失あるいは微小変異によりsurvival motor neuron(SMN)タンパク質が減少することで生じる重度の進行性神経筋疾患である。SMN1と強い相関性を有するSMN2からはスライシングの過程でほとんどのエクソン7が除去され, 完全長の機能性SMNタンパク質は約10%しか産生されない。リズジプラム(RG7916)は経口投与のSMN2 pre-mRNAスライシング修飾剤であり, 中核及び末梢の機能性SMNタンパク質レベルを増加させる。【目的】SMA II型又は多形不能III型患者を対象としたSUNFISH試験パート2(検証試験)において, リズジプラムを12ヶ月間投与した際の有効性及び安全性を評価する。【方法】SUNFISH試験(NCT02908685)は, 2-25歳のSMA II型又はIII型患者を対象とした, 2パート多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検試験である。パート1(N=51)は, SMA II型及びIII型(歩行可能及び歩行不能)患者を対象に, 複数用量のリズジプラムの安全性, 忍容性, 薬物動態及び薬力学を評価する用量設定試験である。検証試験であるパート2(N=180)の主要目的は, SMA II型及び歩行不能III型患者を対象に, パート1で決定した用量のリズジプラムの有効性及び安全性をプラセボと比較検討することである。主要評価項目は, 12ヶ月間投与後の, Motor Function Measure 32項目版(MFM32)の合計スコアのベースラインからの変化量である。【結果】SUNFISH試験パート1では, 12ヶ月のリズジプラム投与期間中, 治療薬に関連して試験中止に至った有害事象は認められていない(データカット:2019年6月28日)。今回, SUNFISH試験パート2で, リズジプラム又はプラセボを12ヶ月間投与した患者における有効性及び安全性データを報告する。【結論】SUNFISH試験パート2は, SMA II型及び歩行不能III型患者におけるリズジプラムの有効性及び安全性に係るデータを提供する。

O-33-8 日本人反復性片頭痛患者を対象としたガルカネズマブの第二相臨床試験結果

久我 敦¹, ○尾関 暁史¹, Vladimir Skljarevski², 坂井 文彦³
¹ 日本イライリラー株式会社, ² イライリラー・アンド・カンパニー, ³ 埼玉精神神経センター

[Objective] Galcanezumab (GMB), a humanized monoclonal anti-CGRP antibody, was investigated to determine superiority to placebo in the prevention of migraine headache in Japanese patients. [Methods] This study was a double-blind, 6 month study in patients with episodic migraine (4-14 monthly migraine headache days). Patients were randomized 2:1:1 to monthly subcutaneous injections of placebo, GMB 120 or 240 mg. [Results] Both GMB doses were superior to placebo for mean change over Months 1-6 in monthly migraine headache days (primary endpoint: placebo = -0.59, GMB 120 mg = -3.60, GMB 240 mg = -3.36), percentage of patients with monthly migraine headache days reductions of ≥50, ≥75 or 100%, and reduction of monthly migraine headache days with acute migraine treatment. Relative to placebo, mean change over Months 4-6 in Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire - Role Function-Restrictive domain was greater for each GMB dose and in Patient Global Impression of Severity (PGI-S) for GMB 240 mg. There were no statistically significant differences between GMB and placebo on treatment-emergent adverse events except for a greater incidence of injection site-erythema, -pruritus, -swelling, -pain, influenza and urticaria. [Conclusion] Both doses of GMB met the primary and all key secondary endpoints except for PGI-S. Efficacy and safety outcomes were similar across GMB doses. A very low placebo effect was observed. This study demonstrated that GMB provided clinical benefit, improved function, and was safe in Japanese patients with episodic migraine.

一般演題
口演

O-33-9 脳梗塞におけるAIによる画像読影の可能性

○櫻井 謙三¹、飯島 直樹²、柴田宗一郎²、小林 泰之³、今井 健¹、
藤原 健介¹、長谷川泰弘²
¹川崎市立多摩病院 神経内科、²聖マリアンナ医科大学 脳神経内科、³聖マリアンナ医科大学 大学院医学研究科/医療情報処理技術応用研究分野

【目的】脳卒中医療の均質化を図る上で、脳卒中非専門医が初期対応せざるを得ない地域でも安全かつ有効な脳卒中初療を可能とする方策を確立する必要がある。一般にMRI検査により脳梗塞である事は非専門医でも容易に診断可能であるが、夜間休日帯を中心にCT検査しか施行できないことも少なくなく、非専門医が診断に苦慮することはしばしば見受けられる。IT技術の発展は著しく、これらの問題を解決できる可能性がある。【方法】2018年8月から2019年9月までに急性期脳梗塞で入院した200例のうち、急性期に頭部CT検査およびMRI検査を施行した症例を対象とし、キャンノンメディカルシステムズ株式会社の開発したCT自動読影機器を利用し、CT-ASPECTを自動計測した。脳神経内科医の判断したCT-ASPECT値及びMRI検査との整合性を評価した。発症時間(4.5時間以内、6時間以内、12時間以内、24時間以内、24時間以降)、病型およびtPA投与の有無を考慮して60例を選択して解析した。【結果】使用したCT自動読影機器の読影精度は、病巣検出感度が高く、一部正常部位も異常所見としてとらえるものがあつたが、tPA投与症例を除き発症からの経過時間による検査に有意差はなかつた。tPA静注例に関しては、専門医の読影によるCT-ASPECTより本機器を用いたCT-ASPECTの方が低値となる傾向があつた。CT-ASPECT<8では感度が高いものの、ラクナ梗塞病巣や微小散在性病変のようなCT-ASPECT高値症例では誤差を生じる傾向があつた。また、レント下病変を検出する機能は現段階では未開発であつた。【結論】本機器の使用条件として適切に症例を選択すれば、診療に有用と考えられる。出血を検出する機器との組み合わせで、非専門医がtPA静注療法を行う場合において、十分な支援ツールとなるものと考えられる。

O-33-10 Self-assemble polydopamine nanoparticles for high-performance Parkinson's disease drug

○長崎 幸夫^{1,2}、佐藤 憂菜¹、Long Vong^{1,3}、
Pennapa Chonpathompikulert⁴、Supita Tanasawet⁵、
Pilaiwanwadee Hutamekalin⁵
¹筑波大学数理物質科学研究科、
²筑波大学人間科学総合研究科、³ベトナム国家大学国際大学、
⁴タイ科学技術研究所、⁵タイプリンソブソングラ大学

[Objective] The major cause of Parkinson's disease (PD) is thought to be the loss of dopaminergic substantia nigra neurons and the formation of α -synuclein-containing Lewy bodies. Although dopamine supplementation is a vital therapy, it is not facile to cross the BBB. 3,4-Dihydroxyphenylalanine (L-DOPA), a dopamine precursor, is one of the main drugs to treat PD since L-DOPA can cross the BBB better than dopamine; however, there are strong demands to develop further effective drugs due to the short half-life and several adverse effects such as dyskinesia, stomatitis, sleep disturbance, anxiety, and depression. In this study, we studied new drugs based on novel molecular self-assembling at overcoming the drawbacks of L-dopa and creating safe and effective Parkinson's disease drugs. [Method] A newly designed hydrophilic-hydrophobic block copolymer poly(ethylene glycol)-*b*-poly(L-dopa (diacetyl)) forms self-assembling nano-sized particle (Nano^{DOPA}), which is examined to the effect on Parkinson's disease model mice. [Result] Nano^{DOPA} significantly prolonged the retention of L-DOPA in the blood and not only showed recovery in Parkinson's disease mice but also reduced Dyskinesia symptoms. [Conclusion] Nano^{DOPA} is anticipated as a new high-performance Parkinson's disease drug.

O-34-1 Development of antidote for therapeutic oligonucleotides which reduces the acute toxicity

○Masahiro Ohara¹、Kazunori Takagi²、Kie Yoshida¹、Yusuke Maeda²、
Rintaro Hara¹、Kazuki Sato²、Tetsuya Nagata¹、Takeshi Wada²、
Takanori Yokota¹
¹Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan,
²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

[Purpose] Antisense oligonucleotides (ASOs) have the potential to treat most neurodegenerative diseases. We previously reported that heteroduplex oligonucleotides (HDOs) have a very high gene expression inhibitory effect compared to ASOs. However, prolongation of activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) was observed immediately after ligand-HDO administration same as ASOs. L-2,4-diaminobutanoic acid octamer (Dab8), decamer (Dab10) and dodecamer (Dab12) could bind to the major groove of an HDO and enhance its thermal stability and RNase A resistance. In this study, the effect of Dab oligomers on the pharmacological activity of an HDO was evaluated. [Method] The Malat1 gapper ASO and ligand-HDO were used for aPTT evaluation and *in vivo* experiments. aPTT was evaluated by CA50 (Sysmex, Hyogo, Japan). [Result] *Ex vivo* study showed that the addition of Dab12 to ligand-HDO statistically decreased aPTT ($P < 0.001$) while the addition of Dab oligomers to ASO increased aPTT. *In vivo* study using C57BL/6J mice showed that the co-injection of ligand-HDO and Dab oligomers significantly decreased aPTT (ligand-HDO: 149 sec, ligand-HDO with Dab 8: 33 sec). Dab oligomers had no effect on silencing efficacy of ligand-HDO evaluated by quantitative real-time PCR assay. [Conclusion] Dab oligomers reduced the acute anticoagulant toxicity while maintaining the silencing efficacy of ligand-HDO. Co-injection of Dab oligomers can be one of the alternatives to overcome acute side effects of therapeutic oligonucleotides in clinical use.

O-34-2 Clinical benefits of eculizumab monotherapy in NMOSD: findings from the phase 3 PREVENT study

Larisa Miller¹、Kazuo Fujihara^{2,3}、Sean J. Pittock⁴、Achim Berthele⁵、Ho Jin Kim⁶、
Michael Levy^{7,8}、Ichiro Nakashima^{3,9}、Celia Oreja-guevara¹⁰、Jacqueline Palace¹¹、
Murat Terzi¹²、Natalia Totolyan¹³、Shanthi Viswanathan¹⁴、Kai-chen Wang^{15,16}、Amy Pace¹、
Marcus Yountz¹⁷、Guido Sabatella¹⁸、Róisín Armstrong¹⁹、Dean M. Wingerchuk⁴
¹Alexion Pharmaceuticals, USA, ²Fukushima Medical University, ³Tohoku University,
⁴Mayo Clinic, ⁵Technical University of Munich, ⁶Research Institute and Hospital, Goyang, ⁷Johns Hopkins University, ⁸Massachusetts General Hospital, ⁹Tohoku Medical and Pharmaceutical University, ¹⁰Hospital Universitario Clinico San Carlos, ¹¹John Radcliffe Hospital, ¹²Ondokuz Mayıs University, ¹³First Pavlov State Medical University of St Petersburg, ¹⁴Kuala Lumpur Hospital, ¹⁵Cheng-Hsin General Hospital, ¹⁶National Yang Ming University

OBJECTIVE To examine the efficacy of eculizumab (ECU) relative to placebo in patients with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive (AQP4-IgG+) neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) not receiving concomitant immunosuppressive therapy (IST) during the phase 3 PREVENT trial (NCT01892345). METHODS Patients received ECU (maintenance dose, 1200 mg/2 weeks) or placebo; concomitant IST was permitted (except rituximab/mitoxantrone). A *post hoc* descriptive analysis of clinical outcomes was performed using data from patients not receiving concomitant IST (ECU monotherapy or placebo without concomitant IST subgroup). RESULTS Of 34 patients in the no-IST subgroup, 10 had never received IST for NMOSD and 14 had previously received rituximab (ECU monotherapy, 7/21; placebo, 7/13). Adjudicated relapses occurred in 0/21 patients receiving ECU monotherapy and 7/13 (33.8%) receiving placebo ($p < 0.0001$; *post hoc* analysis). In the placebo group, 6/13 patients (46.2%) were hospitalized for adjudicated relapses, 3 (23.1%) received plasma exchange, 4 (30.8%) were treated with acute intravenous methylprednisolone and 1 (7.7%) received high-dose oral corticosteroids. Expanded Disability Status Scale and Hauser Ambulation Index scores each worsened in 1/21 patients (4.8%) receiving ECU monotherapy, and in 5/13 patients (38.5%) and 4/13 patients (30.8%), respectively, receiving placebo. CONCLUSIONS These data further characterize the substantial efficacy of ECU monotherapy in patients with AQP4-IgG+ NMOSD. Long-term results from PREVENT's open-label extension will be analyzed.

O-34-3 Satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: SAKURAStar subgroup analysis

Jeffrey L. Bennett¹、Benjamin Greenberg²、Anthony Trabulsee³、
Lech Szczeczkowski⁴、Edward Fox⁵、Svitlana Shkrobot⁶、Takashi Yamamura⁷、
○Yusuke Terada⁸、Yuichi Kawata⁸、H.-christian Von Büdingen⁹、
Gaelle Klingelschmitt⁸、Athos Gianella-boradori¹⁰、Brian G. Weinschenker¹¹
¹University of Colorado School of Medicine, USA, ²University of Texas Southwestern Medical Center, ³University of British Columbia, ⁴Silesian Centre of Neurology,
⁵Central Texas Neurology Consultants, ⁶Ternopil State Medical University,
⁷National Center of Neurology and Psychiatry, ⁸Chugai Pharmaceutical Co. Ltd, Tokyo, ⁹F. Hoffmann-La Roche Ltd, ¹⁰Chugai Pharma USA LLC, ¹¹Mayo Clinic

Objective To assess satralizumab monotherapy for relapse prevention in pre-defined subgroups from SAKURAStar (NCT02073279), a Phase 3, double-blind study. Methods 95 patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) were randomized to satralizumab (120 mg s.c.) or placebo. The primary endpoint was time to first protocol-defined relapse (PDR). Treatment response was stratified by AQP4-IgG serostatus, prior therapy and relapse history. Between-group hazard ratios (HRs) were based on Cox proportional hazards models. Results In AQP4-IgG-seropositive patients, the PDR risk reduction was 74% with satralizumab vs placebo (n=64; HR 0.26; 95% CI 0.11-0.63). In seronegative patients, the HR was 1.19 (n=31; 95% CI 0.30-4.78). At Week 96, 76.5% of seropositive patients on satralizumab were relapse free, vs 41.1% on placebo. In seronegative patients, these values were 63.3% and 77.8%. In patients previously treated with B-cell depleting therapy, the HR for PDR was 0.72 (n=12; 95% CI 0.12-4.30) with satralizumab vs placebo. In patients on prior immunosuppressants or other NMO/NMOSD therapies, the HR was 0.42 (n=83; 95% CI 0.20-0.87). Patients with at least 1 relapse in the year prior to screening had a HR of 0.42 with satralizumab vs placebo (n=84; 95% CI 0.21-0.85); in those who had their first attack in the year prior to screening had no change in PDR risk. Conclusions Satralizumab effectively reduced risk of PDR in patients with NMOSD, particularly in AQP4-IgG-seropositive patients. Results should be interpreted with caution as the study was not powered for subgroup analyses.

O-34-4 Characteristic of intracerebral hemorrhage taking direct oral anticoagulants versus warfarin

○Satoshi Suda¹、Yasuyuki Iguchi²、Shigeru Fujimoto³、Yoshiki Yagita⁴、
Masayuki Ueda⁵、Takao Kanzawa⁶、Seiji Okubo⁷、Kenichi Todo⁸、
Mineo Yamazaki⁹、Nobuhito Nakajima¹⁰、Kazumi Kimura¹¹、
PASTA investigators^{1,2,3,4,5}
¹Department of Neurology, Nippon Medical School, Japan, ²Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine, ³Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University Hospital, ⁴Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, ⁵Department of Neurology and Stroke Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center, ⁶Department of Stroke Medicine, Institute of Brain and Blood Vessels, Mihara Memorial Hospital, ⁷Department of Cerebrovascular Medicine, NTT Medical Center Tokyo, ⁸Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital, ⁹Department of Neurology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, ¹⁰Department of Neurology, Kitamura-yama Hospital

【目的】直接経口抗凝固薬(DOAC)の使用増加に伴い、DOAC服用中に発症する脳出血は日常臨床でしばしば経験する。しかし、単施設で小規模の報告が多く、DOAC服用中の脳出血の実態は不明な点が多い。【方法】2016年4月より開始した「経口抗凝固薬内服中に発症した脳卒中患者の登録研究(Prospective Analysis of Stroke patients Taking Anticoagulants: PASTA study)」では、経口抗凝固薬内服中に発症した一過性脳虚血発作、脳梗塞、脳出血症例の多施設共同前向き登録を行い、2019年9月末で1045例の症例が集積された。抗凝固療法中の脳出血の特徴についてDOACとワルファリンとの比較検討を行った。【結果】212人の脳出血症例が登録され、DOAC内服は143人(68%)であった。年齢(中央値)はDOAC群77歳、ワルファリン群75歳、HAS-BLEDスコア(中央値)はDOAC群3、ワルファリン群3(P=0.8364)であった。抗血小板薬の併用は、DOAC群18%、ワルファリン群22%(P=0.5389)であった。入院時の血腫体積(中央値)はDOAC群12.3ml、ワルファリン群11.7ml(P=0.9080)であり、NIHSSスコア(中央値)はDOAC群10、ワルファリン群12であった(P=0.5790)。血腫増大はDOAC群の13%、ワルファリン群は12%に認められ(P=0.7571)。皮質下出血の割合はDOAC群16%、ワルファリン群20%(P=0.4497)であり、両群間で有意差は認めなかった。退院時mRSの中央値は、DOAC群4、ワルファリン群4(P=0.4339)であり、mRS3-6の転帰不良群の割合は、DOAC群76%、ワルファリン群76%(P=0.9341)であり、転帰に関しても両群間で有意差は認めなかった。抗凝固薬の再開は117人(55%)が施行され、再開までの日数は脳出血発症から7日(中央値)であった。【結論】DOAC内服中の脳出血は、ワルファリンと比較して入院時の出血量や重症度、出血部位、退院時の転帰に両群間で統計学的な差を認めなかった。

O-34-5 Natalizumab every 7 weeks dosing in 245 multiple sclerosis patients: efficacy and loss of PML risk

○Takahiko Saida^{1,2}, Qi Hao^{1,2}, Michiko Yamauchi^{1,2}, Kyoko Saida^{1,2,3}
¹Irinio Clinic, Kansai Multiple Sclerosis Center, Japan, ²Institute of Multiple Sclerosis Therapeutics, Japan, ³Kyoto Hakuikai Hospital, Dept. of Neurology

【目的】多発性硬化症 (MS) のNatalizumab (NAT) 治療は4週毎の点滴で高い有効性が示されているが820人以上の進行性多発性白質脳症 (PML) が発生している。最近、全米NAT使用全例調査の抗JCVC抗体陽性でPMLリスクを有する全例が解析され、NAT平均投与間隔36.5日以上815人の10年迄の観察でPML発生が無いと報告された (Neurology2019) が有効性データは存在しない。本研究では平均投与間隔36.5日以上より安全性を高める目的で、平均7週 (49日) 以上の間隔を空けた投与 (every 7 weeks dosing: Q7WD) を実施した。治療前1年を含めた詳細正確な全例長期評価を実施し、治療前後での有効性比較とPML発生を評価し、PML発生の無い高効果の治療開局を目指す。【方法】Q7WDは7 (-8) 週毎点滴。体重>80kg (全体の4%) では7 (-6) 週毎点滴。3月毎と再発時に造影MRIと診察をQ7WD開始1年前より実施。MS活動性 (臨床再発 and/ or MRI新病巣・造影病巣出現)、EDSS、PML、抗NAT中和抗体、抗JCVC抗体や安全性を評価。【対象】単一施設でQ7WDを開始した245人が安全性評価群。Q7WD治療3月以上経過しMRI評価等を実施した有効性評価群は233人。Q7WD治療期間は平均14 (3-21) 月。学会発表時にはより長期データを発表する。抗JCVC抗体陽性83%、開始時の罹病期間平均13年、EDSS平均2.4 (0-8.0)。【結果】245人のQ7WD治療中240人 (98%) でMS活動性が維持された。臨床再発+造影病巣陽性2人はNAT4週毎投与中に年1回以上の再発が続いた超高活動例。中和抗体陽性1人も再発。無症候MRI造影病巣のみ出現2人。比較するQ7WD開始前1年間の年間MS活動性はDimethyl Fumarate群 (102人) 1.04回、NAT4週毎群 (65人) 0.07回 (2人、再発2回のみ)、Fingolimod群 (45人) 0.17回、無治療群 (15人) 0.84回等であった。抗JCVC抗体>1.5が64%で前治療中から高PMLリスクが大半だがPML発生は無い。【結論】日本人MSでQ7WDは4週毎投与同等の高効果を示し安全性、利便性、経済効果の高い選択肢である。

O-34-6 Delayed multiple cerebral lesions after endovascular aneurysmal embolization: a multicenter study

○Mikito Hayakawa¹, Yuji Matsumaru^{1,2}, Shuichi Tanoue³, Kimihiko Orito⁴, Yasuharu Takeuchi¹, Michihiro Tanaka⁵, Shigeru Miyachi⁶, Masaru Hirohata⁴
¹Division of Stroke Prevention and Treatment, Faculty of Medicine, Univ. of Tsukuba, Japan, ²Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, ³Department of Radiology, Kurume University School of Medicine, ⁴Department of Neurosurgery, Kurume University School of Medicine, ⁵Department of Neurosurgery, Kameda Medical Center, ⁶Department of Neurosurgery, Aichi Medical University

【目的】脳血管内治療後、治療対象血管域に遅発性に浮腫性変化を伴う多発病変を生じる特異な病態が報告されている。ADEM様反応、PRES、造影剤脳症等とした報告も散見されるが、デバイスの親水性ポリマーに対するIV型アレルギーが主因と目されている。ステロイドの有効性が示唆されているが、疾患の全体像には不明点が多い。本検討の目的は、脳動脈瘤に対する血管内治療後に生じた遅発性脳内多発病変 (delayed multiple cerebral lesions: DMCL) の全体像と転帰に関連する因子を明らかにすることである。【方法】2009年~2018年の脳動脈瘤に対する待機的血管内治療後のDMCL発症例を対象とし、背景、血管内治療内容およびDMCL発症時期、症状、治療内容、転帰を後視的に検討した。参加施設の対象期間内の待機的脳動脈瘤血管内治療件数も収集した。【結果】全国32施設より58例が集積され、画像中央判定により56例 (平均59歳、女性80%) が対象となった。推定発症率は0.6%で、36例 (64%) が症候性DMCLであった。46%でアレルギー性自己免疫疾患既往を有した。未破裂無症候脳瘤が79%を占め、ダブルカテーテルテクニック/ステント支援下塞栓術は各30/20%で行われた。血管内治療からDMCL診断までは中央値41日で、非特異的症候は29%で、中枢神経症候は61% (麻痺30%/頭痛29%) に認められた。ステロイドは59%で使用 (診断後中央値4日で開始) された。9例 (16%) で90日以上症候が持続し、2例 (3.6%) は最終経過観察時に症候が残存した (経過観察期間中央値792.5日)。症候性症例でアレルギー自己免疫疾患既往が多く (調整OR 5.995% CI 1.3-26.6)、最終経過観察時症候残存例でステロイド開始が遅延していた (診断後37/173日)。【結論】本疾患の推定発症率は0.6%と稀で、多くは自然にステロイドで症候が消失した。症状出現にはアレルギー自己免疫疾患既往が関連し、最終経過観察時症候残存例でステロイド開始が遅延していた。

O-34-7 Siponimod Delays the Time to Wheelchair in Patients with SPMS: Results from the EXPAND study

○Jin Nakahara
Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Japan

【目的】二次性進行型多発性硬化症 (SPMS) は歩行能力の低下を伴い、進行とともに車いすに依存する患者割合が増える。シポニモドは典型的なSPMS患者集団において、身体障害進行と認知機能の悪化に対する抑制効果を示した (EXPAND試験)。本発表では、EDSS7以上 (車いすが必要) に達する時間に関して、シポニモド群とプラセボ群を比較評価した。【方法】EXPAND試験結果を用いて、EDSS7以上に達する時間を、2つの異なるモデル (生存時間解析と多状態モデル) により解析した。生存時間解析ではベースラインEDSSが6.5の患者群を対象とした (シポニモド群293例、プラセボ群119例、以下同順)。多状態モデルでは全試験集団を対象とした。EDSS5以下、5.5-6、6.5の3つの「状態」を規定し、各状態間の移行確率および各状態での滞在時間を計算した。モデルは、すべての中間状態の経路パターンを考慮することにより、各状態からEDSS7以上に達する時間を予測できた。治療効果の持続を前提とし、推定されたパラメーターから結果を外挿することにより、全試験集団においてEDSS7以上に到達する時間の中央値を計算した。【結果】生存時間解析では、シポニモド群はプラセボ群と比較して、ベースラインEDSS6.5から7以上に移行するリスクが36%低下した (進行した患者割合19.8%、26.1%; HR [95% CI] 0.64 [0.41, 1.01]; p=0.0483)。多状態モデルではシポニモド群においてEDSS5以下から5.5-6に移行するリスクが21%低下 (HR [同]: 0.79 [0.63, 1.00])、EDSS6.5から7以上に移行するリスクが28%低下 (HR [同]: 0.72 [0.48, 1.06])。モデルの仮定のもと、プラセボ群と比較してシポニモド群では全試験集団のEDSS7以上に到達する時間の中央値が4.3年延長した (12.0年、16.3年)。【結論】シポニモドはSPMS患者の車いす移行を遅らせることが示唆された。これはシポニモドのSPMS患者における身体障害進行抑制の臨床的意義を支持するものである。

O-34-8 Eculizumab for generalized myasthenia gravis: interim analysis of post-marketing surveillance

○Hiroyuki Murai¹, Shigeaki Suzuki², Miki Hasebe³, Yuji Fukamizu³, Ema Rodrigues⁴, Kimiaki Utsugisawa⁵
¹International University of Health and Welfare, Japan, ²Keio University School of Medicine, Tokyo, ³Alexion Pharma GK, ⁴Alexion Pharmaceuticals, Inc., ⁵General Hanamaki Hospital

【目的】2017年12月、本邦にてエクリズマブが抗アセチルコリン受容体抗体陽性全身型重症筋無力症 (gMG) の治療薬として承認され、製造販売後調査 (以下本調査) が開始された。今回本調査より得られた中間解析データを報告する。【方法】エクリズマブ投与のgMG患者全例を本調査に登録し、2019年10月1日時点で得られたデータを評価した。投与開始から12週あるいは26週までのMG-ADL及びQMGの変化量を有用性の指標とした。エクリズマブによる副作用についても解析した。【結果】2019年10月1日時点で40例の調査票を固定した。安全性解析対象例は40例、有効性解析対象例は、第3相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (REGAIN試験) 継続例である6例を除いた34例であった。投与開始時のMG-ADL及びQMG (平均±標準偏差) は、それぞれ9.6±5.04 (n=34) 及び15.8±7.21 (n=34) であり、33/40例が12週まで投与を継続した。12週のMG-ADL/QMGの変化量 (平均±標準偏差) は、それぞれ3.7±2.61 (n=27) / -5.6±3.50 (n=26) であり、26週では-4.3±2.72 (n=26) / -5.6±4.02 (n=24) であった。7/40例で副作用が報告された。本剤を1回投与された患者1例が心室細動及び急性心筋梗塞を呈し、初回投与後10日に死亡した (本剤との因果関係不明) が現時点まで髄膜炎菌感染は報告されていない。【結論】本中間解析結果は、REGAIN試験で得られた有効性成績と同等であり、本邦の実臨床下でのgMG患者におけるエクリズマブの忍容性及び有用性が示唆された。

O-34-9 Efficacy and Safety of satralizumab add-on therapy in a Phase 3 study in patients with NMOSD

○Takashi Yamamura¹, Ingo Kleiter², Kazuo Fujihara³, Jacqueline Palace⁴, Benjamin Greenberg⁵, Beata Zakrzewska-pniewska⁶, Francesco Patti⁷, Albert Saiz⁸, Masayuki Haramura⁹, Yusuke Terada⁹, Yuichi Kawata⁹, Jerome De Seze¹⁰

¹Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, and the Multiple Sclerosis Center, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Neurology, St. Josef Hospital, Ruhr University Bochum, Bochum, and Marianne-Strauß-Klinik, Behandlungszentrum Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke, ³Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University, and the Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Center, Southern Tohoku Research Institute for Neuroscience, ⁴Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, ⁵Department of Neurology, University of Texas Southwestern Medical Center, ⁶Department of Neurology, Warsaw Medical University, ⁷Department G.F. Ingrassia, Neuroscience Section, University of Catania, ⁸Service of Neurology, Hospital Clinic and Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, University of Barcelona, ⁹Chugai Pharmaceutical, ¹⁰Department of Neurology, Hôpital de Hautepierre, Clinical Investigation Center, INSERM

目的: ヒト化抗IL6レセプターサイクリング抗体サトラリズマブの視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD) 患者におけるベースライン治療併用追加臨床試験の結果を報告する。方法: 抗AQP4抗体陽性・陰性患者、ベースライン併用治療と青年期患者を含む、幅広い患者層での治療を実施した。直近2年で少なくとも2回の再発があった、83人のNMOSD患者が、0、2、4週目、その後4週ごとの皮下投与で、サトラリズマブ120mgまたはプラセボに1:1で無作為割付された。主要なエンドポイントは、治療実施計画書で定義された最初の再発までの期間。また、事前に規定された追加解析項目として、抗AQP4抗体陽性・陰性サブグループでの有効性と年間再発率 (ARR) に対する影響を検討した。ハザード比 (HR) は、コックス比例ハザードモデルに基づいて算出された。結果: サトラリズマブは、ベースライン治療併用下においてNMOSD患者の再発リスクを有意に低下した。全患者分群で、治療実施計画書で規定された再発リスクを62%、抗AQP4抗体陽性群では79%低減した。抗AQP4抗体陽性患者の91.5%で、48もしくは96週まで再発がなかった。全患者でのARRは、プラセボ群の0.32 (95% CI, 0.19 to 0.51) に対し、サトラリズマブ治療群で0.11 (95% CI, 0.05 to 0.21) であった。全体を通し、有害事象、並びに重篤な感染症を含む重篤な有害事象の発生患者の割合は、サトラリズマブ投与群とプラセボ群で同等であり、死亡例、アナフィラキシー反応は認められなかった。結論: サトラリズマブは、NMOSD患者を対象としたベースライン治療併用追加臨床試験で有意に再発リスクを低下させ、良好な安全性プロファイルを示した。

O-34-10 Current issues of selection criteria in the clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis

○Yuko Kobayakawa^{1,2}, Koji Todaka², Wataru Shiraiishi¹, Ryo Yamasaki¹, Jun-ichi Kira¹
¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Kyushu University Hospital, Center of Clinical and Translational Research, Japan

【目的】神経変性疾患に対する新規治療法開発を目的とした臨床試験において、対象患者群の設定法は有効性の検出力等に大きな影響を与える。ALS患者を対象とした臨床試験について、対象患者群の設定方法の問題点を明らかにし、改善方法を考察した。【方法】ClinicalTrials.govおよびWHO Primary Registryとして認められている臨床試験登録サイトに登録されたALSを対象とした臨床試験のうち、2000年以降に行われALFRFR-Rスコアの変化量を評価項目に含む185試験について、対象患者の適格基準の設定に用いられている項目とその基準値を集計した。また各臨床試験の適格基準の設定方法と、対象患者のベースライン特性やプラセボ群の経過との関連性を検討した。【結果】Phase3および症例数100以上のPhase2試験 (計52試験) について、適格基準の設定に用いられている項目は、頻度の高い順に①年齢の下限値 (100%) ②El Escorial診断基準 (90%) ③罹病期間の上限 (88%) ④%肺活量の下限 (83%) であり、②~④の基準の組み合わせは、52試験で37/74年存在した。ALFRFR-Rスコアに関して基準を設けた試験は、Phase2以降の134試験中35試験 (26%) で、その設定方法は22パターン存在した。各試験のプラセボ群の観察期間中のALFRFR-Rの平均低下率は、適格基準の罹病期間の上限および観察期間中の%肺活量の平均低下率と相関する一方、ベースライン時の平均ALFRFR-Rスコアや適格基準の%肺活量下限値とは関連していなかった。【結論】ALSに対する臨床試験の適格基準の設定に、各試験で共通に用いられている項目はあるものの、その設定方法は統一されておらず、多くの試験で進行速度の異なる症例が混在していると考えられる。有効性検出率を向上する適格基準の設定方法について考察する。

一般演題
演

O-35-1 Increased iron deposition in CADASIL: a high-resolution quantitative susceptibility mapping study

○Sun Chengyue¹, Wu Yue², Ling Chen¹, Fang Xiaojing¹, Yang Qi², Zhang Wei¹, Wang Zhaoxia¹, Zhang Zihao², Yuan Yun¹
¹Department of Neurology, Peking University First Hospital, China, ²State Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, XX MR Center for Brain Research, Institute of Biophysics, XXX Academy of Sciences

Objective: The distribution pattern of iron deposition in DGM of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) have not been determined. We aimed to evaluate iron deposition of DGM in CADASIL using high-resolution quantitative susceptibility mapping (QSM). **Methods:** Thirty-nine patients confirmed to have CADASIL via genetic analysis and/or skin biopsy underwent extensive clinical evaluations including the Mini-Mental State Examination (MMSE) and modified Rankin Scale (mRS), and brain 7.0-T magnetic resonance imaging (MRI) examination to obtain the MRIs lesion loads, small-vessel disease (SVD) scores, and susceptibility using QSM. The regions of interest (ROIs) included caudate nucleus (CN), putamen (PUT), globus pallidus (GPi), thalamus (THA), substantia nigra (SN), and red nucleus (RN). We compared the susceptibility of DGM between the CADASIL and control groups and analyzed the correlations between susceptibility of DGM and clinical characteristics. **Results:** The CADASIL group showed significantly increased susceptibility of CN, PUT, THA, SN, and RN compared with the control group. The susceptibility of DGM significantly increased with age or disease duration, and positively associated with the SVD scores in CADASIL. Moreover, increased susceptibility of the THA was associated with higher mRS scores in CADASIL patients after adjustment for age and disease duration. **Conclusions:** Excess iron deposition in the DGM might be a novel MRI feature of CADASIL.

O-35-3 The impact of infarct location and size on prognosis in small vessel disease

○Takeo Sato, Kenichiro Sakai, Takahiro Maku, Haruhiko Motegi, Maki Takahashi, Hiroki Takatsu, Teppei Komatsu, Kenichi Sakuta, Tadashi Umehara, Shusaku Omoto, Hidetaka Mitsumura, Hidetomo Murakami, Yasuyuki Iguchi
 Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine, Japan

Objective: To determine the impact of infarct location and size on prognosis in small vessel disease (SVD). **Methods:** Consecutive patients with ≤ 24 h from onset to initial magnetic resonance imaging (MRI) and ≤ 14 days from onset to second MRI with SVD were included. Infarct location and size were identified by the maximum positive region on diffusion-weighted imaging. Infarct locations were defined as follows: caudate, putamen (P), corona radiata (CR), posterior limb and genu of internal capsule (IC), thalamus, and brain stem with or without involving corticospinal tract. An unfavorable outcome was defined as modified Rankin Scale score of 2 to 6 at 3 months from the onset. Factors related to an unfavorable outcome were evaluated. **Results:** We screened 1,558 consecutive symptomatic ischemic stroke patients, including 128 patients (99 (77%) male, median age 64 years). Of all, 29 patients (23%) had unfavorable outcomes. The factors associated with unfavorable outcome were age (odds ratio (OR) 0.928, 95% confidence interval (CI) 0.880-0.979, $p = 0.006$), infarct area (OR 0.991, 95% CI 0.985-0.998, $p = 0.007$), and infarct involving all the following areas: P, CR, and IC (OR 0.087, 95% CI 0.013-0.571, $p = 0.011$). Infarct only involving corticospinal tract did not relate to prognosis. Patients with infarct involving P, CR, and IC had higher National Institutes of Health Stroke Scale subscore of upper limb motor function on discharge (OR 3.050, 95% CI 1.098-8.476, $p = 0.032$). **Conclusions:** Infarct involving P, CR, and IC predicts unfavorable outcomes in patients with SVD.

O-35-5 Blood pressure variability after reperfusion therapy and poor outcomes in acute ischemic stroke

○Satoshi Hosoki^{1,2}, Kaori Miwa¹, Takeshi Yoshimoto², Kanta Tanaka³, Hajime Ikenouchi^{1,2}, Tadataka Mizoguchi^{1,2}, Kenichi Irie^{1,2}, Shunsuke Kimura^{1,2}, Tetsuya Chiba³, Tetsu Satow⁴, Jun C Takahashi¹, Kazunori Toyoda¹, Masafumi Ihara², Masatoshi Koga¹
¹Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan, ²Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan, ³Division of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center, ⁴Department of Neurosurgery, National Cerebral and Cardiovascular Center

Introduction: We explored the association between blood pressure variability (BPV) and outcomes after reperfusion therapy (RT): intravenous thrombolysis (IVT) and endovascular therapy (EVT). **Methods:** We reviewed consecutive patients with acute ischemic stroke with RT from our prospective stroke registry from 2005 to 2018. We measured blood pressure at 7 time points within 24 hours after RT and computed the following five BPV measures: mean, standard deviation, coefficient of variation, successive variation, and average real variability (ARV). The outcomes were 1) poor outcome defined as mRS score 3-6 at 3 months and 2) symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) as any ICH with a ≥ 4 -point increase in NIHSS. Successful reperfusion (SR) was defined as early neurological improvements of ≥ 4 points in NIHSS after IVT alone and mTICI scores of 2b-3 after EVT. **Results:** Among 933 patients with pre-morbid mRS score 0-2 (73 ± 12 years; 348 women), 464 patients with poor outcomes and 35 with sICH were observed. In adjusted analyses, all systolic BPV (SBPV) measures were associated with poor outcomes, while all SBPV measures but mean SBP were associated with sICH. In 566 patients with SR, 256 patients with poor outcomes and 10 with sICH were observed. In adjusted analyses, all SBPV measures but mean SBP were positively associated with poor outcomes (ARV/10 mmHg increase for poor outcomes: EVT, OR=2.00, 95%CI=1.19-3.36; IVT, OR=1.52, 95%CI=1.02-2.28), while no BPV measure was associated with sICH. **Conclusion:** High SBPV after RT was independently associated with poor outcomes despite SR.

O-35-2 withdrawn

O-35-4 withdrawn

O-35-6 CRT1-regulated microRNA-132/212 plays a vital role in stroke mediated by vascular function

○Haomin Yan¹, Tsutomu Sasaki¹, Hideaki Kanki¹, Shintaro Sugiyama¹, Kumiko Nishiyama¹, Shigenobu Matsumura², Hideki Mochizuki¹
¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, ²Laboratory of Nutrition Chemistry, Division of Food Science and Biotechnology, Graduate School of Agriculture, Kyoto University

Objective: MicroRNAs (miRNAs) play critical roles in post-transcriptional regulation of gene expression. Among the miRNAs involved in central nervous system diseases, miR-132/212 cluster was demonstrated to regulate the process of synaptogenesis, neuroinflammation and brain vascular integrity. However, the mechanism of miR-132/212 in cerebral ischemia remains unrevealed. This study therefore aims to investigate the role of miR-132/212 in ischemic stroke. **Methods:** Neuronal cultures were prepared from the cortex of embryonic day 16 (E16) mice embryos. Oxygen glucose deprivation (OGD) was performed as *in vitro* ischemia. MiR-132/212 qPCR expression assay was taken. As CRT1 was predicted to be an upstream regulator of miR-132/212 by statistics analysis, we generated CRT1^{-/-} mice and subjected them to 60min-middle cerebral artery occlusion (MCAO). Neurological functions were examined. BBB damage was evaluated by Evans Blue injection. Moreover, miR-132/212 target proteins were assayed. **Results:** The neuronal death was remarkably aggravated in neuronal cultures isolated from CRT1^{-/-} mice after OGD. Likewise, the infarct volume and BBB damage in CRT1^{-/-} mice were significantly aggravated than wild-type (WT) mice. MiR-132/212 expression was obviously decreased in CRT1^{-/-} mice after stroke. Neurological function deficits of CRT1^{-/-} mice were evidently worse than WT mice. **Conclusion:** These findings suggest that miR-132/212 cluster is modulated by CRT1, and it could associate with functional recovery after ischemia by enhancing neuronal survival and vascular integrity.

O-35-7 withdrawn

O-35-8 withdrawn

O-35-9 withdrawn

O-36-1 取り下げ演題

O-36-2 急性期脳梗塞患者における左房容積係数と発作性心房細動の関連性についての検討

O-36-3 取り下げ演題

○吉田健太郎、徳田 直希、周藤 豊、福田 弘毅
松江赤十字病院 脳神経内科

【目的】過去の研究で急性期脳梗塞患者における左房径(LAD)拡大と発作性心房細動(pAF)の関連が報告されているが、左房径は一方径の評価であるためしばしば左房の大きさを正確に反映しないことがわかっている。循環器領域ではより正確な左房拡大の評価が可能である。左房容積を体表面積で補正した左房容積係数(LAVI)が広く用いられているが、本邦ではLAVIとpAFの関連を検討した報告はない。本研究では、日本人におけるLAVIとpAFの関連性について検討した。【方法】2018年10月1日から2019年10月31日の間に当院へ入院した急性期脳梗塞患者321例のうち、LAVIを計測しえた295例を対象とした。年齢、性別、喫煙歴、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、脳梗塞、心筋梗塞の既往、僧帽弁疾患の合併、心臓超音波検査所見、CRP値、D-dimer値、BNP値について後方視的に検討した。【結果】解析対象を洞調律(SR)群223例、pAF群22例、持続性心房細動(cAF)群50例の3群に分け、比較を行った。LAVIはSR群、pAF群、cAF群の順に大きくなり(中央値30.2 vs 43.7 vs 62.6, $p<0.001$)、LADも同様の傾向であった(34.8 vs 40.7 vs 44.8 mm, $p<0.001$)。年齢、入院時NIHSS、D-dimer値、BNP値も同様の傾向を呈していた。僧帽弁疾患の合併率、CRP値はpAF群で最も高かった。SR群とpAF群を識別する至適LAVIは41.7(感度54.5%、特異度88.8%、AUC 0.718)であり、至適LADは39.9 mm(感度59.1%、特異度82.1%、AUC 0.697)であった。LAVIのAUCが高い傾向にあったが、両者に統計学的な有意差はなかった。多変量解析の結果、LAVI \geq 41.7、僧帽弁疾患の合併、BNP高値はpAFの独立した関連因子であった。脱落理由で最も多かったものは仰臥位描出不良によるLAVI計測不能であり、16例(64.0%)であった。【結論】LAVIはpAFの独立した関連因子であり、心原性脳塞栓症を示唆する指標となりうる。

O-36-4 ラクナ梗塞とBranch atheromatous diseaseの鑑別における、入院時血清PTX3値の有用性

○金澤 雅人¹、二宮 格¹、上村 昌寛¹、下畑 享良²、小野寺 理¹
¹新潟大学脳研究所 脳神経内科、²岐阜大学大学院 脳神経内科

【目的】Branch atheromatous disease (BAD) は、穿通枝動脈起始部のマイクロアテローム形成とその破綻が発症に関与するが、ラクナ梗塞は穿通枝動脈末梢のリポヒアリノーシス変性を基礎とし、両者の病態機序は異なる。Pentraxin 3 (PTX3) は急性期炎症性タンパク質の一つで、アテロームプラークの破綻を背景とする急性冠症候群の炎症性マーカーとして有用性が報告されている。我々はラクナ梗塞とBADの鑑別に入院時の血清PTX3値が有用であると考え、両疾患でPTX3値を比較検討した。【方法】当科に入院した連続80例のラクナ梗塞とBAD患者について、後方視的な検討を実施した。両群で神経症状、退院時mRS、高感度CRP、血清PTX3値や凝固能を含む検査データについて比較した。BADの診断はMRI画像所見に基づいて判定した。入院時の血清を-80℃で保存し、ELISA法で血清PTX3値を測定した。退院時mRS 0-2を予後良好と定義した。【結果】80例のうち凍結血清の保存が確認されたものは53例であった。23例がラクナ梗塞、30例がBADであった。予後良好はラクナ梗塞で20例、BADで11例であった。入院時PTX3値は、ラクナ梗塞で3397 pg/mL (IQ 1931-4336 pg/mL)、BADで4840 pg/mL (IQ 2860-9251 pg/mL) で、BADで高値であった (p=0.018)。入院時OCSP分類でLACIを呈した患者数はラクナ梗塞で16例、BADで18例で、PTX3値はそれぞれ3287 pg/mL (IQ 1986-4145 pg/mL)、6286 pg/mL (IQ 3577-9739 pg/mL) であり、BADで約2倍高値であった (P=0.003)。血清PTX3でBADを診断するROC曲線解析では、最適なカットオフ値は2778 pg/mLであり、感度、特異度ともに77%であった。【結論】ラクナ梗塞とBADの比較では、入院時血清PTX3値はBADで有意に高値であった。特に入院時ラクナ梗塞を呈する症例において、ラクナ梗塞とBADの鑑別には血清PTX3値が有用である可能性が示唆された。

O-36-5 脳血栓回収療法治療後にDramatic recoveryを認めた症例の特徴

○片野 雄大、坂本 悠記、澤田 和貴、鈴木健太郎、金丸 拓也、青木 淳哉、西山 康裕、木村 和夫
日本医科大学付属病院 脳神経内科

【背景・目的】脳主幹動脈閉塞における脳血栓回収療法後に急速な症状の改善(Dramatic Recovery :DR)を経験することがある。DRを認めた症例ではその後の転帰もよいと考えられるがDRに関して検討した報告は少ない。今回急速に症状の改善を認めた症例の特徴を検討した。【方法・対象】2011年1月から2019年7月までに当院で急性期血行再建術を施行された内頸動脈閉塞、中大脳動脈水平部閉塞連続症例を対象とし急速改善を認めた症例DR群と急速改善を認めなかった症例NDR群の2群にわけ2群間で後ろ向きに比較検討した。DR例は治療24時間以内にNIHSSが治療前より10点以上改善、または0-2であった症例と定義した。【結果】期間内の対象症例は286例(年齢中央値76歳[67-83]、女性116例[40%]、NIHSS18[11-24])、DRを認めた症例は72例(25%)であった。年齢、NIHSS、Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)などの背景因子において2群で有意差は認められなかった。PASS回数はDR群で1 [1-2] とNDR群で2 [1-3] (P=0.0022)であった。Any intracranial hemorrhage (Any ICH) はDR群で5.6%、NDR群で28.0% (P=0.0004)であった。3か月後のmRS0-2ではDR群で71%、NDR群で38% (P<0.0001)であった。多変量解析においてもPASS回数 (P<0.0110)、Any ICH (P<0.0003) は3ヶ月後mRS0-2に独立して関連していた。その他、年齢、性別、血管の閉塞部位、tPAの有無、AFの有無、NIHSS、発症から再開通までの時間では明らかな有意差は認められなかった。【結論】脳血栓回収療法後にDRを認めた症例は、転帰はよい。DRには少ないPASS回数で、治療後の脳出血を起こさない血管内治療を行うことが重要である。

O-36-6 ICTを活用して脳卒中の早期治療を目指すプログラム(タスカル/TQMプログラム)の開発

○松本 省二¹、安田あゆ子²、中原 一郎¹、小山 裕司³、小池 大助²、沖田 慎平¹、吉良 潤一⁴
¹藤田医科大学 脳卒中科、²藤田医科大学 医療の質管理室、³産業技術大学院大学 情報アーキテクチャ専攻、⁴九州大学大学院医学研究院 神経内科学

【目的】脳卒中治療では早期の治療が重要であり、予後を改善することが示されている。早期治療実現のために脳卒中診療支援ICTシステム(タスカル)と、それを医療機関に導入するためのプログラム(タスカル/Total Quality Management: TQMプログラム)を開発する。【方法】タスカルは脳卒中診療プロセス中の各部署の準備・処理状況を横断的に可視化することで診療を支援するICTアプリケーションである。タスカルの使用により電話連絡を最小限にし、部署・チーム間の多角的同時状況認識が可能となる。本研究ではトヨタのKAIZEN手法を応用して、日本中のどの病院でも、脳卒中診療体制を改善することを可能としたプログラムを開発した。【結果】以下の8ステップで構成されたタスカル/TQMプログラムを開発した。1) チーム形成、2) 診療パフォーマンスの現状把握、3) 脳卒中診療のあるべき姿と目標の設定、4) 要因分析、5) 対策立案、6) タスカルを用いた診療シミュレーション、7) 効果確認、8) 脳卒中診療の標準化と持続的な支援活動。現在、国内3施設でタスカル/TQMプログラムの実証試験を開始しており、診療プロセス時間の短縮と医療スタッフの負担軽減効果を検証している。【結論】タスカル/TQMプログラムは日本中の医療機関で導入可能で、脳卒中患者の予後を改善することが期待でき、広く、普及させることを目指している。

O-36-7 取り下げ演題

O-36-8 後方循環系の血行再建におけるサポートガイディングカテーテルとPenumbra ACEの有用性

○姫野 隆洋¹、中道 淳仁¹、佐藤 恒太¹、下村 怜¹、大田 慎三²
¹脳神経センター大田記念病院 脳神経内科、²脳神経センター大田記念病院 脳神経外科

【目的】後方循環系の急性期血行再建において、Penumbra 5MAX ACE® (ACE)でのADAPTテクニックによる血栓回収は有用であるが、椎骨動脈(VA)の蛇行、大動脈弓の形状などにより、ガイディングカテーテル(GC)が留置できず、治療を行えないことも多い。我々はGCがVAに留置困難な場合、もしくはそれが予測される場合、腕頭動脈の起始部、もしくは、鎖骨下動脈の起始部にサポートガイディングカテーテル Medikit SELE® (SELE)を留置し、ACEでVAに直接進入し、病変にアクセスする方法をとっている。その手技の有用性に関して検討する。【方法】2017年1月から2019年9月までに当院で行った頭蓋内VA、脳底動脈閉塞(BA)(後大脳動脈閉塞は除く)の急性期再灌流療法を行った26例のうち、ACEを用いた22例に関して、SELEの使用、追加治療、穿孔再開通時間(PtoR)、有効再開通、合併症を検討した。【結果】22例のうち、SELEは17例(77%)に使用されていた。ACEによるADAPT単独での再開通群が11例、ACEでのADAPTをはじめに試み、追加治療(Stent retriever、PTA、ウロキナーゼ動注)を行った群が11例であった。ACE単独群11例では、心原性(CE)10例、アテローム血栓性(AT)1例、年齢(中央値)79歳(IQR:72-84)、PtoR: 26分(17-31)、有効再開通(TICI 2b以上):11/11例(100%)、TICI3:10例、TICI2b:1例と良好な成績であった。ACE+追加治療群11例ではCE6例、AT5例、年齢78歳(74-84)、PtoR: 68分(57-112)、有効再開通9/11例(82%)、TICI3:5例、TICI2b:4例であった。両群とも合併症はなかった。【結論】後方循環系の急性期血行再建においてSELEを用いることで、ACEによってVA、BAに進入し、良好な成績を得ることができた。

O-36-9 脳神経内科で実施した未破裂脳動脈瘤に対するコイル塞栓術の治療成績の検討

○武澤 秀理^{1,2}、日高 幸宏^{1,2}、長 正訓^{1,2}、勝盛 哲也³、深沢 良輔⁴、高木 康史⁴、前川 豊伸⁴、後藤 幸大⁴、横矢 重臣⁴、岡 英輝⁴、日野 明彦⁴、藤井 明弘⁴
¹済生会滋賀県病院 脳神経内科、²済生会滋賀県病院 脳神経血管内治療センター、³済生会滋賀県病院 放射線科、⁴済生会滋賀県病院 脳神経外科

【はじめに】急性脳主幹動脈閉塞に対する経皮的脳血栓回収術のエビデンスが確立され、脳血管内治療専門医を取得する脳神経内科医(脳内)が増加している。しかし、脳内が実施した未破裂脳動脈瘤/破裂慢性期脳動脈瘤(AN)に対するコイル塞栓術の報告は少ない。当院ではANに対するコイル塞栓術をすべて脳内が実施している。【目的】脳内が施行したANに対するコイル塞栓術の治療成績について検討する。【方法】2016年5月から2019年10月の3年5か月間において、当院で治療されたANは125動脈瘤であった。そのうち、脳内が実施したANに対するコイル塞栓術24例、25動脈瘤(20%)を対象とし、後方視的に解析した。【結果】男性8例(33%)、年齢中央値59歳であった。全例で全身麻酔下にコイル塞栓術を実施した。脳動脈瘤の位置は、内頸動脈が14動脈瘤、中大脳動脈が3動脈瘤、前大脳動脈または前交通動脈が4動脈瘤、椎骨動脈または脳底動脈が4動脈瘤であった。シンプルテクニックで治療したのが10動脈瘤、バルーンアシストテクニックで治療したのが7動脈瘤、ダブルカテーテルテクニックで治療したのが1動脈瘤、ステントアシストテクニックで治療したのが7動脈瘤であった。最終造影での塞栓状態の程度をRaymond塞栓スケールで評価すると、完全閉塞が16動脈瘤(64%)、動脈瘤頸部残存が8動脈瘤(32%)、動脈瘤残存が1動脈瘤(4%)であった。致死的合併症、永続的合併症はなく、一過性の合併症は1例(4%)のみであった。一過性の合併症の詳細は、術翌日に歩行時のふらつきを自覚した。明らかな神経症状は認めなかったが、頭部MRIでは複数の点状の新規脳梗塞を認めた。2日で症状は消失し、後遺症なく退院した。術中、術後出血性合併症を呈した症例はなかった。術後に再治療を要したり、破裂した症例はなかった。【結語】当院で脳内が実施したANに対するコイル塞栓術の治療成績は、安全で効果的であった。

O-36-10 当院における超急性期脳梗塞の診療体制の構築—時間短縮への取り組み—

- 作田 健¹、向井 泰司¹、府賀 道康²、奥野 憲司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 脳神経外科、
³東京慈恵会医科大学附属柏病院 救急科

【目的】超急性期脳梗塞の診療では、血行再建療法の適応をいかに早く判断し治療を完結させるかが転帰に直結する。時間短縮への取り組みは各施設に依存する部分が多く、その取り組みの効果の検証は不可欠である。脳卒中基本法の成立を鑑み、当院では超急性期脳梗塞の診療体制を2019年5月より大幅に変更した。今回、その変更による時間短縮への効果を検証した。【方法】2017年10月から2019年11月に当院に入院した急性期脳梗塞患者連続1255例のうち、血栓回収術を実施した症例を対象とした。脳卒中疑い例の診療体制は以下の通りである。2019年5月以前は初期診療後に頭部MRIを撮影しtPAおよび血栓回収術の適応を判断した。その後適応ありと判明したのちに各関係部門への連絡と準備、家族への説明を行った。診療体制の変更後は各関係部門へ来院前に連絡し、来院後に造影CTによる血管評価を可及的速やかに行った。閉塞血管がある場合は禁忌がなければtPAを投与しつつ頭部MRIを撮影した。それと並行して家族への説明と血栓回収術の準備をした。診療体制が変更になった2019年5月以前の症例(旧体制群)と以降の症例(新体制群)の二群にわたって比較検討した。【結果】35例(男性22例、年齢中央値76歳、NIHSS中央値19)が抽出された。新体制群は10例であった。2群間の比較では、新体制群でNIHSSが高値(26対16、P=0.008)でASPECTSが高値(9対7、P=0.042)であった。発症から来院までに差は無く(68分対114分、P=0.139)、来院からtPA(53分対116分、P=0.015)と来院から穿刺(80分対162分、P<0.001)が有意に短縮された。穿刺から再開通までは差はなかった(60分対69分、P=0.306)。【結論】診療体制の変更で時間短縮が達成できた。

O-37-2 病型別にみたりハビリテーション後の脳梗塞の機能回復

- 奥田 佳延¹、青池 太志¹、中田 俊士¹、松崎 丞²、白石 翔²、杉山 慎太郎²、吉田 智子²、北村 絵未²、西田 福子²、田中 なつき²、杉山 靖子²、江並 朋美²、柳原 武彦²
¹多根脳神経リハビリテーション病院・脳神経内科・リハビリテーション科、
²多根総合病院神経・脳卒中センター・脳神経内科

【目的】脳梗塞患者の回復期リハビリテーション後の機能回復に影響する因子を、atherothrombotic type、cardioembolic type、branch atheromatous disease (BAD)の病型別に検討した。【方法】診療録を用いた後ろ向き観察研究で、2010年から2018年に当院を退院した脳梗塞患者688例のうち、各病型に該当した618例を対象とした。Functional Independence Measure (FIM)を日常生活動作(ADL)の指標とした。3病型を、①性別、②年齢、③病変部位(テント上下)、④病変部位(左右)、⑤発症後入院までの期間、⑥入院時motor FIM (mFIM)、⑦入院時cognition FIM (cFIM)、⑧1日あたりのリハビリテーション時間、⑨入院期間、⑩退院時mFIM、⑪退院時cFIM、⑫獲得FIM(退院時FIM-入院時FIM)、⑬FIM effectiveness [獲得FIM / (126-入院時FIM)]、⑭自宅退院率、の各因子別に比較した。また、各病型において、退院時FIM(転帰の指標)とFIM effectiveness(機能改善の指標)を目的変数とし、説明変数を①~⑭としたステップワイズ法による重回帰分析を行った。【結果】BADでは、他の2病型と比較して、FIM effectivenessが大きかった。退院時FIMは、いずれの病型でも入院時mFIM、入院時cFIM、入院期間と年齢に影響されていたが、BADではテント下病変で有意に低くなった。FIM effectivenessは、いずれの病型でも入院時mFIMと年齢に影響されていたが、cardioembolic typeでは発症後入院までの期間が長いと有意に低下した。【結論】脳梗塞患者のADL改善度は病型ごとに特徴があり、病型を考慮したリハビリテーション実施計画が必要と考えられる。

O-37-4 食道内に陰圧を形成する新しい嚥下方法(バキューム嚥下)は指導により習得できる

- 國枝 碩二郎^{1,2}、鈴木 砂織¹、藤島 一郎¹、下畑 享良²
¹浜松市リハビリテーション病院、²岐阜大学医学部附属病院脳神経内科

【目的】我々は、嚥下時に食道内に強い陰圧を形成することで経口摂取が可能となった球麻痺(Wallenberg症候群)の嚥下障害の1例を報告した。陰圧により食塊が咽頭から食道内に一気に流入するため、バキューム嚥下(vacuum swallowing, VS)と命名した。本検討の目的は、VSが新規の嚥下方法として健常者でも再現可能か、高解像度マンモトリー(high resolution manometry, HRM)を用いて検討することである。【方法】最初にVSを担当医とSTの2名で習得できるか検討した。HRMでは、症例と同様に嚥下時に食道内に強い陰圧が形成され、下部食道括約筋(lower esophageal sphincter: LES)圧が上昇していた。VSを習得した2名が、健常者14名(年齢32.7±6.8歳)にVSを指導した。HRMを用いて通常の嚥下とVS時の食道の最小圧(Pmin)とLESの最大圧(Pmax)を、水5mlで5回ずつ評価した。【結果】14名中10名で嚥下時に食道内に陰圧が形成された。通常の嚥下と比較し、VSはPmin(-15.0±16.7 vs. -46.6±16.7 mmHg; P<0.001)と有意に低下、Pmax(25.4±9.8 vs. 152.6±79.3 mmHg; P<0.001)と有意に上昇していた。VSでは胸腔内の陰圧を反映して頸部が窪み鎖骨や胸鎖乳突筋が浮き出た。【考察】VS時のLES圧の上昇は横隔膜の収縮を反映しており、嚥下時に横隔膜を含めた呼吸筋を収縮させて呼吸力を行っていることと推測された。VSでは嚥下時に呼吸努力のタイミングを合わせることで、嚥下時に随意的に陰圧を形成し食道内に食塊を流入させる。健常者でもVSを習得できることが確認できたことから、今後、分かった。VSは新しい嚥下法として、嚥下障害患者におけるVSの有効性を確立する検討していく必要がある。

O-37-1 脳卒中病変の局在は同期的脳活動にどう影響するか? -脳波による解析-

- 河野 柊司^{1,2,4}、服部 憲明^{1,2,3,4}、宇野 裕⁴、島中めぐみ¹、矢倉 一¹、藤本 宏明¹、長廻 倫子¹、乙宗 宏範¹、望月 秀樹²、北城 圭^{4,5,6}、宮井 一郎¹
¹森之宮病院 神経内科、
²大阪大学 大学院医学系研究科 神経内科学、³大阪大学 国際医工情報センター 臨床神経工学寄附研究部門、⁴理化学研究所 脳神経科学研究センター CBS-トヨタ連携センター 脳リズム情報処理連携ユニット、⁵生理学研究所 システム脳科学研究領域 神経ダイナミクス研究部門、⁶国立大学法人 総合研究大学院大学 生命科学研究所 生理科学専攻

【目的】我々は脳波位相動機指数(PSI)と呼ばれる指標を用いて亜急性期脳梗塞患者の脳活動を評価し、皮質病変を有する患者において運動野と関連したPSIが上肢Fugl-Meyerスコア(FM-UE)やリハビリテーションによる回復と関連することを見出した。即ち、左右運動野間のPSI(C3C4-PSI_a)は健常者より低値で、入院時FM-UEと相関し、2非病変側の半球内PSI(IntrahC-PSI₀)は健常者より高値で、治療後のFM-UE利得と相関した。本研究の目的は、梗塞部の局在(皮質/皮質下)がPSIに及ぼす影響を評価することである。【方法】回復期リハビリテーション目的で入院した片麻痺を有する初発脳梗塞患者78名(66.9±12.6歳、皮質群33名、皮質下群45名)を対象とし、入院時にそれぞれ脳波計測(19ch)と臨床評価を実施し両群間の差を評価した。(発症~初回脳波計測までの期間33.1±10.8H、計測期間94.2±37.9H)【結果】両群において患者の年齢、初回脳波計測までの期間、脳計測期間、入院時FM-UE、FM-UE利得の有意差はなかった。C3C4-PSIは初回計測時皮質群で有意に低値であったが(P=0.015)、上昇傾向を示し2回目の計測では両群間に有意差はなかった(P=0.052)。一方で非病変側IntrahC-PSIについては、初回計測時皮質群で有意に高値であったが(P=0.01)、低下傾向を示し2回目の計測では両群間で有意差はなかった(P=0.065)。【結論】梗塞部が同期的脳活動に与える影響は皮質群においてより顕著であったが、回復に伴いその差は縮小傾向を示した。興味深いことに非病変半球におけるPSI値にも有意差を認めた。この現象は梗塞による直接影響ではなく、半球間に存在する広域のnetwork活動を反映していると考えた。このように、PSIは脳卒中に起因する脳活動の変化を評価するバイオマーカーとして有用であることが示唆された。

O-37-3 ALSに対するモーターアシストグローブを用いたリハビリテーションの有効性の検討

- 山川 勇¹、園田 悠馬²、山田 篤史²、杉山 誠治¹、宮脇 光二¹、音羽 祐兵¹、岡本 直己¹、金子 隼也¹、塚本 剛士¹、和田 英貴¹、塚本 剛士¹、小川 暢弘¹、北村 彰浩¹、金 一暁¹、真田 充¹、漆谷 真¹
¹滋賀医科大学 脳神経内科、²滋賀医科大学 リハビリテーション科、³滋賀医科大学 革新的医療機器・システム研究開発講座

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対してのリハビリテーションは過度に行うことで症状が進行することが指摘されており、特に手指筋力低下に対する治療は困難である。我々は身体的な負担が少なく適切な運動を行うリハビリテーションとして、ロボットを用いたリハビリテーションに注目し、モーターアシストグローブを用いたリハビリテーションの有効性と作用機序について検討した。【方法】指先への触知を感知して手指屈曲を補助する容易なSoft Extra Muscles Glove(以下SEM glove)を用いたリハビリテーションを行う。当院に入院したALS患者14例(平均年齢65歳)の片側手[漆谷1]にSEM gloveを用いたリハビリテーションを2週間行った。対側手では被検手を模した運動を過負荷がない範囲で実施した。SEM gloveを使用した手と対側の手において、握力やSTEF簡易検査、また神経伝導検査(Split hand index)、超音波検査(筋輝度)(全て14例)、resting state functional MRI(5例)による評価を行い、リハビリテーション前後で比較した。【結果】SEM gloveを使用した手はリハビリテーションの前後で握力の変化はないものの、STEF簡易検査で有意な改善を認めた。神経伝導検査・超音波検査では特に前後での差は認めなかった。対側の手では握力やSTEF簡易検査、神経伝導検査・超音波検査は特に変化はなかった。resting state functional MRIは被検側が右手の症例で実施し、訓練により左扁桃体から左被検間に有意なFunctional Connectivityがみられた。【結論】2週間のSEM gloveにおけるリハビリテーションはSTEF簡易検査で改善を認めた。またその改善は脳の特定部位の機能連関の獲得が関与している可能性がある。

O-37-5 パーキンソン病におけるナイアシンの検討

- 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】ナイアシン(NA)は、パーキンソン病や精神疾患との関連性が報告されている。パーキンソン病におけるNAと精神症状、運動機能、日常生活動作(ADL)、栄養指標との関連を検討した。【方法】対象はパーキンソン病49例で、中央値は年齢77歳、罹病期間6.0年、Yahr重症度4である。Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)、HDS-R、握力、上肢機能検査(MFS)、下肢運動年齢、Barthel index、functional independence measure (FIM)を評価し、同時に栄養指標として身長、体重から体格指数(BMI)を算出し、血液検査でアルブミン、ヘモグロビン、総コレステロール、総リンパ球数、ビタミンB₁、B₆、B₁₂、葉酸、総ホモシステイン、1,25-(OH)₂ビタミンD、カルシウム、リン、亜鉛を測定した。対応のない検定でYahrの重症度別にNA値を比較し、Spearmanの順位相関係数を用いて、NAとUPDRS、運動機能、ADL評価、栄養指標との相関関係を検討した。【結果】NAは10例で低下していた(基準値4.7~7.9MCG/ml)。NA低下群10例では、不安を7例、アパシーを4例、抑うつを3例で認め、NA正常群39例では不安8例、アパシー9例、抑うつを7例で認めた(重複あり)。NAはYahr重症度別の比較では群間の有意差はなかった。相関関係の検討では、NAはMFSと有意な負の相関(p<0.05)、BMI、総リンパ球数、血清リンと有意な正の相関を認めた(p<0.05)。UPDRS、ADLとの有意な相関はなかった。【結論】パーキンソン病において、NA低下は精神症状、運動機能、低体重や免疫機能と関連する可能性が示唆された。

一般演題
口演

O-37-6 パーキンソン病患者における歩行開始時の運動学的解析:COPの左右不均等性に関する検討

○大沼 亮^{1,2}、星 文彦³、松田 雅弘⁴、増田 正⁵、
ネルソン 祥子⁶、神野 哲也⁶
¹医療法人 名主会、²東京医科歯科大学大学院、³埼玉県立大学、
⁴順天堂大学、⁵福島大学、⁶獨協医科大学埼玉医療センター

【目的】本研究は、左右別々に解析したCOP (Separated COP) がパーキンソン病 (PD) 患者の歩行開始における予測的姿勢調整 (APAs) の機能低下の特異性を示すかを明らかにすることを目的とした。【方法】健康高齢者10名、PD患者10名の2群を対象とし、課題遂行合図 (光合図) に合わせて歩行させた時の歩行開始時の動作を解析した。装置は重心動揺計 (ユニメックス社製, UJK-200C)、簡易光刺激装置 (イリスコ社) を使用した。COP移動は2枚の重心動揺計を用いて、立脚側と遊脚側を独立して解析した。Separated COPの後方移動ピーク潜時と後方移動量を健康高齢者群とPD患者群、および立脚側と遊脚側と比較した。さらに、PD患者のSeparated COPの移動ピーク潜時および移動量とUnified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)、Timed up & go test (TUG)、Berg balance scale (BBS) との相関を解析した。統計処理は健康高齢者及びPD患者のCOP移動の潜時、及び移動量をT検定にて検証し、有意水準は5%とした。【結果】PD患者は健康高齢者に比して、立脚側のSeparated COPの後方移動ピーク潜時が延長していた ($p < 0.05$)。また、PD患者の遊脚側より立脚側の後方移動ピーク潜時が延長していた ($p < 0.01$)。PD患者の遊脚側のSeparated COPの後方移動量が小さかった ($p < 0.01$)。PD患者の立脚側のSeparated COPの後方移動量とTUG、遊脚側のSeparated COPの後方移動量とMDS-UPDRS、及びBBSとの間に相関を認めた ($r = -0.46, r = -0.47, r = 0.50$)。【結論】本研究より、PD患者の歩行開始時におけるAPAs機能低下の特徴として立脚側の独立COPの後方移動ピーク潜時の延長と遊脚側の独立COPの後方移動量の低下が明らかとなった。また、Separated COPと運動障害、移動能力、およびバランス能力との関連が明らかとなった。PD患者は歩行開始時において立脚側と遊脚側の不均等性を示し、Separated COPはAPAs機能低下の評価として有用と考える。

O-37-8 中枢神経系脱髄疾患の歩行障害に対するHAL[®]治療の回復実施経緯

○岡野 篤志、喜多 貴信、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 脳神経内科

【目的】多発性硬化症をはじめとする中枢神経系脱髄疾患では歩行障害によるADLの低下が問題となるが、それらの疾患の歩行障害に対してHybrid Assistive Limb (HAL[®]) の有効性を検討した報告は少ない。今回我々は中枢神経系脱髄疾患の歩行障害に対して繰り返しHAL[®]治療を行い、歩行機能の維持・改善を得られた二症例を経験したため報告する。【方法】症例1はX年1月にふらつきで発症し、両側側脳室周囲および延髄、頸髄に病変を有する多発性硬化症の36歳男性で、疾患修飾薬としてナタリスマブを使用している。症例2はY年3月に排尿障害で発症し、右側脳室周囲および胸髄に病変を有する抗MOG抗体関連疾患の46歳女性で、再発予防のためステロイド3mgを内服している。それぞれの患者は、HAL[®]医療用下肢タイプ装着下の歩行時間40分を1回とし、1クール15日間の入院期間中に計9回のHAL[®]治療を行い、約6ヶ月ごとに計3クール実施した。2分間歩行距離 (m)、歩行速度 (m/sec)、Timed Up & Go Test (sec) を評価項目として、HAL[®]初回治療日前日に初期評価、HAL[®]最終治療日翌日に最終評価を行なった。【結果】症例1はX年6月、症例2はY+1年4月にそれぞれ初回HAL[®]治療を開始し、二症例とも開始時のEDSSは6.0で経過中に明らかな再発は認めなかった。有害事象として二症例とも電極部の発赤を認めたが、軽症であり治療は要さなかった。二症例とも各クール前後で評価項目の改善を認め、症例1は3クール実施前後で2分間歩行距離は5.8%悪化した、歩行速度は4.7%、Timed Up & Go Testは39.6%とそれぞれ改善を認め、症例2ではそれぞれ10.8%、1.7%、24.3%の改善を認めた。【結論】中枢神経系脱髄疾患に伴う歩行障害に対して、疾患修飾薬に加えてHAL[®]を使用することで短期ではADLを改善し、長期にわたり歩行機能を維持できる可能性が示唆された。より大規模な臨床試験による今後の検証が待たれる。

O-37-10 脳卒中患者における回復期リハビリテーション中に発症した合併症の検討

○秋本 千鶴^{1,2}、近藤 総^{1,2}、鈴木 尚、栗田 英治¹、
中澤 征人、船越 政範¹
¹栃木県立リハビリテーションセンター、²自治医科大学

【目的】脳卒中 (脳梗塞、脳出血、くも膜下出血) の患者が回復期リハビリテーション (以下リハ) 中に合併する疾患について検討した。【方法】2019年度の1年間に回復期リハ病院である当院に入院した脳卒中患者のべ318名について診療録を元に後方視的に調査した。【結果】女性129名、男性189名 (M/F=1.47) で平均年齢は72.9歳、脳梗塞208名、脳出血90名、くも膜下出血20名だった。入院中に加療を必要とするような合併症を発症したのは87名 (27.4%) おりそのうち22名で2回以上発症していた。また32名 (10%) が加療目的で転院した。疾患の内訳は肺炎16名、尿路感染症15名、脱水10名、脳梗塞再発7名をはじめ、嘔吐や下血、痙攣発作、胆嚢炎などだった。合併症を起こした群は起こさない群と比較して入院時FIM (Function Independence Measure) が平均で30点ほど低く、やや高齢 (平均76.3歳) であり、男性比率 (M/F=1.72) が高かった。脳卒中のタイプによる合併症率は差が無く、また転院している事もあり入院日数には殆ど差がなかった。肺炎を起こした16名のうち経鼻胃管からの経管栄養のみの患者は2名、経管栄養から経口摂取に移行した患者は3名だった。尿路感染症15名のうち留置型尿道カテーテルを使用した患者は3名、導尿していた患者は3名だった。【結論】FIM点数が低い程度の機能障害がある患者ほど合併症を起こしやすい。全身管理が必要だった。疾患の内訳は急性期と似ているが、点滴加療をしていない事が多いため脱水によるBUN/Cre比上昇や尿路感染症を起こしやすい特徴があった。

O-37-7 パーキンソン症候群のストレスマネジメントにおける密教的瞑想法の有用性と可能性

○村端 秀映、竹内 陽介、原 靖幸
熊本労災病院 脳神経内科

【背景・目的】神経難病においてストレスマネジメントは非常に重要となる。現在、身体的リハビリテーション、心理的サポート、音楽療法などが臨床応用されているが、それらを統合したメソッドは確立されていない。身体的・言語的・心理的活動をすべて用いる伝統密教的瞑想法はそのBreakthroughとなると考えられる。伝統密教における阿字観 (阿息観) のストレスマネジメントにおける有用性を明らかにし、その可能性について探る。【方法】健康であり同意を得られた成人23例およびパーキンソン症候群患者20例に対し、阿息観を一日5分間、朝夕毎日実施した。評価としては試験開始時と4週間ごとのストレササーテスト (GHQ 28) 実施とUPDRS partI、発声継続時間で行った。24週までフォローアップを行った。【結果】ベースラインにおけるGHQ 28では健康成人23例中10例がcut offを上回っていたが、4週間後には4例、12週間後には1例となった。その後の増悪は認められなかった。パーキンソン症候群患者では20例すべてでGHQ 28の改善が認められた。GHQ 28の項目ごとの結果では、①身体的症状②社会的障害では最終的に両群のすべてでcut off以下となった。③身体的症状④うつ傾向では、cut offを上回っていた例はすべて改善し、3例は8週間までcut off以下となった。UPDRS partIは改善傾向を示し、パーキンソン症候群患者において全例で発声時間の延長が見られた。【結論】伝統密教的瞑想法は健康成人及びパーキンソン症候群患者において非常に有効なストレス低減効果を示した。さらに、発声時間の延長と自覚症状としての活動性の上昇がみられた。ストレスは疾患の予後のみならず患者QOLにも直結するものであり、密教的瞑想法は難病におけるストレスマネジメントの臨床応用として非常に有効である可能性がある。

O-37-9 回復期リハビリテーション病棟における小脳出血のリハビリテーション

○横関 恵美¹、久保 元則¹、前田 博士¹、沢田光忠²
¹がくさい病院 リハビリテーション科、
²京都府立医科大学大学院 リハビリテーション医学

【目的】回復期リハビリテーション病棟における小脳出血の報告は多くない。当院で経験した小脳出血の5症例のリハビリテーションについてまとめ報告する。【対象と方法】2018年1月から2019年9月までに当院に入院した小脳出血の5症例。病巣、血腫量、嘔気、嘔吐などの自覚症状、嚥下機能、認知機能検査の点数、退院時の日常生活活動、転帰先について検討した。【結果】血腫の部位は小脳虫部2例、小脳虫部+半球が3症例であった。血腫量は10ml未満が2例、10-30mlが1例、30ml以上が2例であった。経路栄養であった1例を除き全例嘔気、嘔吐を有していた。2例嚥下機能障害を認め、1例は嚥下機能改善術を実施した。認知機能検査の点数は全例低下しており、自覚性の著しい低下を認めた。全例アマンタジン塩酸塩を投与し認知機能の改善を認めたが、機能的自立度評価 (FIM) の点数は低く、日常生活が修正自立となったのは1例であった。転帰先は全例施設か病院であった。【結語】小脳出血の後遺症としてはめまいや嘔吐、構音障害、運動障害が知られているが、嚥下障害、認知機能障害が遅延し、リハビリテーション治療が難渋することが多い。運動機能へのアプローチだけでなく、認知機能の改善をはかるリハビリテーションが重要と考える。

O-38-1 地域在住高齢者の認知機能と関連する生活習慣因子

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

【目的】科学的根拠の高い認知症予防法の開発がきわめて重要な課題である。今回、我々は地域在住高齢者を対象としてリストバンドセンサーで収集した生活習慣因子と認知機能の関連を明らかにする。【対象と方法】65歳以上の臼杵市在住の高齢者855例 (男:女=317:538、平均年齢73.8 ± 5.8歳、教育年11.8 ± 2.1年) を対象とした。リストバンド型生体センサーを平均7.8 days日間装着して生活習慣因子 (歩数、会話時間、心拍数、睡眠時間、睡眠効率、夜間覚醒回数、夜間覚醒回数、昼寝時間) を3か月ごとに1年間を収集し、一日の平均値を算出した。MMSEと生活習慣因子の関連を年齢、性別、教育歴、血管危険因子を調整し、Random forest (RF) regression analysisを用いて解析した。さらに、partial dependence plotsを用いて危険因子と防御因子を検討した。【結果】データの収集期間は、平均31.3 ± 7.1日/年であった。RF regression analysisにおいてMMSEと関連する因子は、歩数、会話時間、睡眠時間、心拍数であった。partial dependence plotsでは、歩数と心拍数の増加するにともないMMSEが高値となった。会話時間は321.1分、睡眠時間は434.1を頂点とした逆U字カーブを示した。【結論】地域在住高齢者では、運動、睡眠、会話が認知機能と関連する。歩数は認知機能に対して防御的に作用するが、791歩でプラトーに達する。会話時間は80-321分、睡眠時間は292-434分で防御的に作用し、それよりも短くても長くても危険因子となる。

O-38-2 健康超高齢者の認知機能保持に影響する臨床因子の検討

○西本 祥仁、佐々木貴史、阿部由紀子、新井 康通
慶應義塾大学医学部 百寿総合研究センター

【目的】自立した健康超高齢者の認知機能で保持される認知機能に影響する臨床因子を検討する。【方法】85歳～89歳で要支援1以下の自立した超高齢者1,026名(男性513人、女性513人)に対して調査時時点で身体機能、認知・精神機能カテゴリーに関する質問票調査を行った。百寿者において特徴的に保持されている認知機能に影響する臨床的指標を二項ロジスティック多変量回帰分析により明らかにした。【結果】MMSE (Mini-Mental State Examination)の「知覚運動」を示す質問項目と「高齢者用うつ尺度(GDS)総点」「地域内の他者の手助けをする習慣」とは有意な相関性が示された。さらに男女別に分けて検討を加えると、女性でこの傾向がより強いことが示された。【考察】我々が行ってきた543名の百寿者を対象とした大規模調査(MMSE、一部の対象者に対してはAddenbrooke's cognitive examination(ACE)-IIIも施行)では、加齢に抗して健康長寿を実現している百寿者において「知覚(視知覚・言語理解)」「運動」間の連合が保持されていることが重要であることと報告した。さらに「知覚運動」の機能がADL(パーセル指数)と有意に相関することも報告した(第38回日本認知症学会)。今回は85歳～89歳の健康な超高齢者においては、MMSEの「知覚運動」を問う項目に対して自己肯定的・非うつ気分と積極的に他者に関わる習慣が正に相関していることを新たに見出した。今後さらなる大規模 前向きコホート研究の中で健康長寿に関連する認知機能への影響因子を明確にし、社会へ向けての提言につなげていくことが期待される。

O-38-4 神経核内封入体病(NIID)に見られるパーキンソン病様症状についての検討

○古谷 博和、宮本 由賀、古島 朋美、永松 秀一、大津留 祥、森田ゆかり、大崎 康史
高知大学病院 脳神経内科

【目的】NIIDは認知症や精神症状を主訴として発症することが多いが、軽微なパーキンソン病様症状を合併することもあるため、当院の経験例について検討した。【方法】対象は2013年9月から2019年8月までに当院脳神経内科を受診し、特徴的なMRI DWIと皮膚生検より成人型NIIDと診断された男性6名(平均69.8歳、4例が家族例)。これらの症例に見られたパーキンソン病様症状について臨床及び神経画像的に検討を行った。【結果】全例主訴は認知症であったが、夜間せん妄幻視などのBPSDが主訴として3例に見られた。一方、パーキンソン病様症状としての主訴は、camptocormia 1例、静止時振戦が1例に見られたが、神経学的所見として、小刻み歩行が2例、軽度の筋固縮が3例、姿勢反射障害が4例、静止時振戦が2例、寡動・無動が4例に見られた。神経画像検査ではDATスキャンが3例、MIBG心筋シンチグラフィが4例に行われたが(1例は健康なまま施行されなかった)、全員正常の所見だった。【結論】NIIDでは主訴にはならないものの、パーキンソン病様症状が潜在的に合併している症例も多く存在し、認知症を伴うパーキンソン病として治療されている症例も存在する可能性が示唆された。

O-38-6 ドネペジルの急な中止により精神症状を生じた認知症症例の検討

○上野亜佐子、井川 正道、勝木 歩、佐々木宏仁、山口 智久、榎本 崇一、白藤 法道、山村 修、濱野 忠則
福井大学病院 脳神経内科

【目的】ドネペジルの長期間内服後の急な中止により、精神症状を生じる場合があるが、多数例での報告は未だ認められない。今回我々は精神症状を生じた多数例の特徴を明らかにする。【方法】対象はドネペジルを長期間(2年以上)内服後、急に中止された12例(AD:Alzheimer Disease 8名、VD:Vascular Dementia 3例、FTD:Front Temporal Dementia 1例)。精神症状を生じた症例の特徴を明らかにし、精神症状を生じなかった症例との比較検討を行う。【結果】精神症状を生じたのは6例(50%)で、AD 4例、VD 1例、FTD 1例、平均86.8歳、男性1例、女性5例、内服量平均4.6mg。精神症状を生じなかったのは6例(50%)でAD4例、VD2例、平均87.8歳、男性2例、女性4例、内服量平均5.8mg。中止理由は施設の理由が10/12例。精神症状は易怒性、妄想、そわそわする、注意障害、日内変動のある認知機能障害など。ドネペジル中止から精神症状出現までは平均2.8日。ドネペジル再開により5/6例(83%)が数時間から2日のすみやかな症状改善を認めた。ドネペジルの緩徐な減量中止を行った3例では精神症状の再出現を認めなかった。精神症状を生じた例と生じなかった例とは、疾患、年齢、性別、MMSE、ドネペジル内服量・服薬年数に差を認めなかった。他の内服薬も差を認めなかった。【考察・結論】精神症状はせん妄と考えられた。ドネペジル中止ですみやかに出現し、内服再開ですみやかに改善したことより、抗精神病薬で生じるような離脱症状が機序として推察された。ドネペジルは緩徐な減量で副作用なく中止できる可能性がある。今回は10/12例が同じ施設で同時期に中止され、外来患者の場合異なる介護者間では評価が一定しないおそれがあるが、施設では介護者の評価はより一定しており、精神症状を生じた患者と生じなかった患者の比率はより正確だと考えられた。ドネペジルを長期間内服している例では、急な中止を避ける必要がある。

O-38-3 ダウン症候群は早発性アルツハイマー病を合併する

○竹内 千仙¹、神原 容子²、大迫 美穂¹、望月 葉子¹
¹東京都立北療育医療センター 神経内科、
²東京都立北療育医療センター 看護科

【目的】諸外国での先行研究にて、ダウン症候群(Down syndrome: DS)にはアルツハイマー病(Alzheimer disease: AD)の合併が多いことが知られているが、本邦においてはこれまでに報告がなく、その実態が不明であった。われわれは、当院外來にて経過を観察しえたADを合併したDSについて、その臨床経過を詳細に検討したので、報告する。【方法】対象は、1988年1月から2018年7月に当科外来を初診したDS患者。診療録を後方視的に検討し、認知症の発症時期、症状、経過等について検討した。【結果】解析対象のDS150例のうち、認知機能の低下を主訴として受診したものが36例(男性17例、女性19例)あり、平均38.9歳であった。18例がADと診断され(男性8例、女性10例、平均49.6歳)、その他の18例は、抑うつ、甲状腺機能低下症などの診断であった。40歳以上のDSの46.2%、50歳以上の81.8%にADの合併があった。AD合併例では、てんかんの合併が10例あり、うち5例はてんかんが認知機能低下に先行した。パーキンソンズが7例、ミオクロームが6例に見られた。全例で認知機能低下に伴い全身状態の悪化をきたし、うち3例は寝たきりとなり胃瘻を造設した。死亡が3例あり(平均52.3歳)、死因は誤嚥性肺炎が2例、肺動脈血栓症が1例であった。【考察】21番染色体のトリソミーであるDSは、アミロイドβ前駆体タンパク質遺伝子を3コピー有し、その量的効果により早期に老人斑を形成し、ADへと進展する。今回の検討ではDSにおけるADは、一般集団に比べ明らかに頻度が高かった。DSでは40代以降にADを発症し、てんかんの合併が多く、一般集団のADに比べ進行が早いことが特徴である。DSは遺伝性ADの最大のリスク集団であり、認知症における積極的な介入が必要である。さらにDSにおけるAD進展の機序の解明は、一般集団におけるADにおいても有用であると考えられる。

O-38-5 治療する認知症サポートチーム(D2ST3)の有効性と課題

○三澄 幸子¹、松本 真一²、山田 智尋¹、嶋名 摩弥¹、小泉 奈々¹、大迫 千尋¹、馬籠 緋南¹、吉田 優子¹、太田 毅志¹、若山 暁¹
¹大阪脳神経外科病院 看護部、²大阪脳神経外科病院 脳神経内科、
³大阪脳神経外科病院 薬剤部、⁴大阪脳神経外科病院 脳神経外科

【はじめに】脳神経疾患患者は、手術、疾病、入院などで環境が変化することによって、高次脳機能障害を増悪させ、機能予後を増悪させることがある。また、高次脳機能障害に伴う介護の負担が他患者のケアの障害にもなる。このため迅速かつ確かな対応が必要であるが、日常診療では主治医のみでは対応できないことが稀ならずある。多職種による認知症サポートチームによるケアが試みられているが、看護師から主治医への相談、主治医から認知症サポートチームへの依頼、認知症サポートチームの回診、認知症サポートチームから主治医への報告、主治医の判断による治療という一連の過程では現場の声が届きにくいため、実際に介護をする看護師は患者の状態報告にとどまり、病態を分析していない側面がある。【目的】「治療する認知症サポートチーム」(Dementia, delirium support team to treat: D²ST³)が有効性を検討した。【方法】看護師は、介護上の問題点(主訴)、現病歴、既往歴、内服薬、家族歴、生活歴、職歴、家族構成のチェック項目を作成した。チェック項目、血液検査、画像検査、主治医の方針などを電子カルテ上で検討のうえ、多職種で合議し、専門チームの判断で検査、治療介入するD²ST³を構築した。2018年6月1日から2019年5月31日までに脳神経外科、脳神経内科に入院した1546名中175名(男性71名、女性104名)に介入した。D²ST³導入前後の患者状態、医療者の負担の変化などについてアンケート調査した。【結論】D²ST³導入後患者状態、医療者の負担は改善した。D²ST³は看護師の報告を元に会議室でカルテ回診し、主治医の権限越えて治療介入するシステムである。D²ST³は看護師の視点が生かされるが、看護師の習熟が必要であり、治療に対する責任も伴う。D²ST³導入1年間の効果と問題点を検討し報告する。

O-38-7 身体疾患で入院した認知症患者における過活動型せん妄の検討

○高橋 若生¹、祐津 静花¹、風張 昌司¹、鷹嘴 亜里²、倉橋慎太郎³、池田 早織⁴、大貫 陽一¹
¹東海大学付属大磯病院 神経内科、
²東海大学付属大磯病院 看護部、³東海大学付属大磯病院 患者支援センター、
⁴東海大学付属大磯病院 リハビリテーション科

【目的】認知症患者が入院した際に出現する過活動型せん妄(hyperactive delirium: HD)の特徴を明らかにする目的で、入院中にHDを呈した症例におけるHDと背景因子との関係について後ろ向きに検討を行った。【方法】2016年8月より2017年12月の間に何らかの身体疾患のため当院に入院した65歳以上の症例のうち、認知症高齢者の自立度判定基準がⅢ以下であった243例を対象とした。そのうち観察期間中にHDを呈した97例(HD群:男性37例、女性60例、平均年齢85.8±6.2歳)とHDを含みむらかなBPSDを示さなかった73例(D群:男性28例、女性45例、平均年齢85.1±6.6歳)の二群間で比較検討を行った。【結果】認知症の病型ではHD群とD群とでそれぞれの頻度に違いはみられなかったが、HD群では入院前に病型診断されていない例が53%を占め、control群(33%)に比較して有意(P<0.01)に頻度が高かった。一方、入院の契機となった身体疾患の種類については、両群間に有意差はなかった。また、D群は自宅からの入院が45%、施設からが55%であったが、HD群は自宅からの入院が72%を占めた(P<0.001)。また、HD群の70%で退院までにHDの改善を認めたが、HDが改善した例の97%は身体疾患の経過についても良好であったのに対し、非改善例では31%が身体疾患が不安定もしくは悪化(死亡含む)していた(P<0.001)。【結論】HDを示す症例は、身体疾患に罹患して入院する以前の段階での認知症の精査が不十分で、かつ自宅から直接入院の症例が多いことから、地域における認知症に対する医療および介護・福祉の支援体制の拡充がHDを予防する上で役に立つ可能性がある。

一般演題
□演

O-38-8 脳神経疾患における超音波を用いた血管内皮機能の検討

○千崎 健佑、岡田 陽子、明地 雄司、武井 聡子、松本 清香、三浦 史郎、越智 雅之、越智 博文、伊賀瀬道也、大八木保政
愛媛大学大学院医学系研究科 脳神経内科・老年医学講座

【目的】血管拡張反応を利用した血管内皮機能の解析は、循環器系疾患だけでなく、認知症・神経変性疾患や自己免疫性神経疾患などでも近年報告が増加している。今回我々は、脳神経疾患患者を対象として、超音波検査を用いた血管内皮機能評価を行い、疾患との関連を検討した。【方法】対象は当院に入院・外来加療中の患者で、研究に同意が得られた72例。TCDを用いた息こらえ試験Breath Holding Index (BHI)と上腕動脈のFlow Mediated Dilatation (FMD)の2種類の超音波による血管内皮機能検査を施行した。【結果】平均年齢は58.1歳(22-86歳)、男性34例、女性38例であった。今回の対象全体における平均値はBHI 0.85±0.6、収縮期%FMD 4.3±2.8であった。年齢とBHIは有意な逆相関があり($R^2=0.08$, $p=0.022$)、FMDでも年齢との逆相関傾向が見られた($R^2=0.09$, $p=0.051$)。過去に報告されている正常値を用いると、今回の検討例における血管内皮機能障害の頻度はBHI 0.7未満:31例43.1%、FMD 6%未満:35例48.6%であった。基礎疾患を認知症(主にアルツハイマー型認知症AD)、変性疾患、炎症性疾患、その他に分類し、血管内皮機能との関係を検討したところ、FMD低下群では認知症が13%傾向を認め、(BHI正常群8例19% vs 低下群5例17%、%FMD正常群1例13% vs 低下群8例23%)。【結論】ADの発症や病態進行にはNO産生低下による脳微小血管障害の関与が報告されている。今回の我々の検討の結果から、ADにおける血管内皮障害は、BHIよりも主にNOに対する血管拡張反応を示すFMDに反映されやすい可能性が示唆された。脳神経疾患において両解析を比較・検討した報告はまだなく、文献的考察を加えて報告する。

O-38-10 Cingulate island sign (CIS) 指標における年齢層別 cut-off valueの検討

○内田 大達、木村 成志、麻生 泰弘、石橋 正人、軸丸 美香、松原 悦朗
大分大学医学部神経内科

【目的】レビー小体型認知症(DLB)のFDG-PETでは、後頭葉の糖代謝低下に加えて後部帯状回の糖代謝が保たれる。この所見は、Cingulate island sign:CISと呼ばれ、アルツハイマー型認知症(AD)との鑑別診断に有用である。近年、脳血流SPECT画像を用いたCISの解析法が報告され、実臨床においても活用されている。我々は、DLBとADの鑑別における年齢層別のCIS score cut-off 値の変化を検討する。【方法】DLBの診断基準を満たし、MIBG心筋シンチH/Mの後期像が2.1以下である54例(男:女=25:29、平均年齢76.7±7.6歳)、およびNINCDS-ADRDA診断基準を満たし、脳血流SPECTでADの関心領域に血流低下を認める120例(男:女=62:58、平均年齢73.7±9.1歳)を対象とした。DLBで脳血流が低下する後頭葉を中心とした領域とADと比較してDLBで血流が保たれる後部帯状回を関心領域に設定し、z値の比をCIS指標とした。DLBとAD症例を70歳未満、70-79歳、80歳以上に分けROC解析によりADとDLBの鑑別診断において最適なCIS指標のcut-off値、感度、特異度、正診率を算出した。【結果】70歳未満のcut-off値は、0.250であり、正診率80.5%であった。70-79歳、cut-off値は、0.265であり、正診率78.5%であった。80歳以上のcut-off値は、0.305であり、正診率73.3%であった。【結論】CIS指標は、ADとDLBの鑑別診断に有用であるが、高齢になるほど鑑別に最適なcut-off値が高値となり、正診率が低下する。この原因として合併病理の影響が考えられる。

O-39-2 Calcium-binding proteins stimulate microglia to induce proinflammatory mediators similar to ALS

○Shintaro Hayashi^{1,2}, Ryo Yamasaki¹, Koichi Okamoto³, Jun-ichi Kira¹
¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Department of Neurology, Gunma Rehabilitation Hospital, Japan, ³Department of Neurology, Geriatrics Research Institute and Hospital

Objective: In amyotrophic lateral sclerosis (ALS) spinal cord, microglia/macrophages in the anterolateral funiculi outside the corticospinal tracts (ALFoc), not those in the motor system, were significantly involved in TDP-43 pathology of motor neuron (Hayashi S, 2018). The present study aimed to clarify the cause of microglial activation in the ALFoc of ALS, with referring that calcium-binding protein (CaBP)-immunoreactive axons are abundantly present in the ALFoc of normal human spinal cord (Fournier N, 1984). Method: Cultured microglia (1.65×10^5 cells/well/100 μ l) were incubated by 2 kinds of CaBPs, calbindin (CB) (cytoplasmic CaBP) and calreticulin (CALR) (endoplasmic reticulum CaBP), both with 1 μ M, InM, and IpM, and by culture medium (control). Cytokines/chemokines concentrations (CXCL1, IFN-gamma, IL-1beta, IL-10, IL-12, IL-6, MCP1, TNF-alpha) in the supernatants were measured by Immunoassay Panel at day 0 (prior to incubation), 1, 2, and 3. At each day, microglial cells were fix by paraformaldehyde, and crystal violet stainings were performed. Results: Among the 8 cytokines/chemokines, only TNF-alpha was elevated at day 1 and continued to increase with CB incubation (1 μ M and 1 pM). IL-6, MCP-1, and TNF-alpha were elevated by day 1 with incubation of CALR (1 μ M and 1 pM). Microglia had been alive during the day 0-3. Conclusions: This study first showed that CaBPs stimulate cultured microglia to induce proinflammatory cytokines/chemokines. The elevated cytokine/chemokine profiles are similar to those in the cerebrospinal fluids of patients with ALS (Tateishi T, 2010).

O-38-9 軽度認知機能障害 (MCI) 患者における脳小血管病スコアと認知機能の検討

○松田 佳奈^{1,2}、伊井裕一郎¹、上田有紀人²、田部井賢一^{1,3}、石川 英洋¹、新堂 晃大¹、松浦 慶大¹、吉丸 公子^{1,3}、谷口 彰³、加藤奈津子^{1,3}、田村 麻子¹、伊藤 愛¹、佐藤 正之³、冨本 秀和¹
¹三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学、
²三重大学医学部附属病院リハビリテーション部、
³三重大学大学院医学系研究科認知症医療学

【目的】脳小血管病(SVD)の重症度を評価するスコアとして、高血圧性SVDスコア(以下hypertensive vasculopathy:HV-SVDスコア)と脳アミロイド血管症(CAA)を反映するスコア(以下CAA-SVDスコア)がある。前者は知的機能と相関するとの報告はあるが、後者に関する報告はない。今回、軽度認知機能障害(MCI)患者においてCAA-SVDスコアと認知機能との関連について検討した。【方法】対象は、2017年2月~2019年7月に当院でMCIと診断され、脳MRI(3T-MRIでFLAIR, DIR, SWI, T1, T2)の撮像が可能だった42名(75.3±9.12歳、男性23名、女性19名)で、知的機能・記憶・前頭葉機能・構成などの認知機能を評価した。CAA-SVDスコアは、Charidimou Aら(JAMA Neurol 2016)に基づき、脳葉型脳微小出血、脳表へモジリン沈着症、半卵円中心の血管周囲腔拡大および白質病変の各スコアの総計を0~6の7段階で算出し、認知機能の各指標を独立変数として重回帰分析を行った。また、白質病変定量解析ソフトFUSIONで白質病変を定量し後方優位に1点、CAAに起因する皮質微小梗塞(Ishikawa H, in press)があれば1点を加えたスコアと比較した。【結果】CAA-SVDスコアと認知機能に相関を認めた($r=0.902$, $p=0.013$)。CAA-SVDスコアに白質病変後方優位、CMI(+)を加えると若干回帰式の予測精度が高くなった($r=0.908$, $p=0.010$)。決定係数 R^2 は0.813から0.824と向上した。CAA-SVDスコアは知的機能、記憶、構成能力と相関した。【結論】CAA-SVDスコアはMCI患者の知的機能のみならず、記憶、構成能力とも相関する。

O-39-1 Perampanel improves seizure via the phosphorylation of GluA1 in the DRPLA transgenic mice

○Tomoko Toyota¹, Zhe Huang², Kazumasa Okada¹, Toshiya Sato³, Shoji Tsuji^{1,5}, Hiroaki Adachi¹
¹Department 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, ⁵Department of Molecular Neurology, University of Tokyo Graduate School of Medicine

Objective: The juvenile-onset dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) presents progressive myoclonic epilepsy (PME): ataxia, myoclonus, seizures, and progressive intellectual deterioration. DRPLA is caused by an expanded polyglutamine tract within the atrophin-1 and an autosomal dominant causal disease. There are no disease-modifying therapies at present. Recently, perampanel (PER), a selective competitive α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor antagonist, was reported to be effective for PME. In this study, we investigated the effects of PER to the Q113 and Q129 DRPLA transgenic model mice that present PME. Methods: PER was administrated to Q113 and Q129 DRPLA transgenic mice 25 mg/kg (Q113, n=6; Q129, n=11), 5 mg/kg (Q113, n=6; Q129, n=15), or 10 mg/kg (Q113, n=8; Q129, n=10) respectively everyday via oral gavage from 6-week-old (Q113) and 4-week-old (Q129). The control DRPLA transgenic mice (Q113, n=7; Q129, n=17) were received the same volume methyl cellulose solution. We observed myoclonus and epilepsy with video. We analyzed motor function by rotarod task. Western blotting and immunohistochemical analysis of brain tissues were performed using antibodies against glutamate receptor 1 (GluA1) and phosphorylated GluA1. Results: PER was effective for myoclonus and seizure with significant difference ($P<0.05$). In immunohistochemical and biological analysis, perampanel increased the phosphorylation of GluA1. Conclusions: The phosphorylation of GluA1 may contribute to improve myoclonus and seizure in the DRPLA transgenic mice.

O-39-3 HDAC 10 KO activates chaperone-mediated autophagy and accelerates the decomposition of its substrate

○Yoshito Nagano^{1,2}, Hitomi Obayashi¹, Tetsuya Takahashi¹, Takahiro Seki³, Shigeru Tanaka⁴, Norio Sakai⁴, Masayasu Matsumoto⁵, Hirofumi Maruyama¹

¹Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Japan, ²Mitsubishi Tanabe Pharma, Japan, ³Department of Chemo-Pharmacological Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ⁴Department of Molecular and Pharmacological Neuroscience, Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University, ⁵Sakai City Medical Center

Objective: Recent reports indicate that a dysregulation of chaperone-mediated autophagy (CMA) contributes to the onset or progression of Parkinson's disease (PD). α -Synuclein (α S), which is a major component of Lewy bodies (LBs) in PD, has been identified as a CMA substrate. Previously, we found that histone deacetylase (HDAC) 10 is localized with α S in LBs. HDAC10 is a member of class IIb HDACs, but its functions are poorly characterized. Recent study has shown that HDAC10 deacetylates HSC70 which plays an important role in CMA. Accordingly, we hypothesize that HDAC10 participates in a CMA regulation and contributes to the pathogenesis of PD. The aim of this study is to clarify whether HDAC10 is involved in CMA. Methods: We established HDAC10 knockout HeLa cell lines using CRISPR/Cas9 system. Immunoblotting and RT-PCR were used to determine the expression levels of LAMP2A. To directly investigate the CMA activity at a single-cell level, we utilized the GAPDH-HaloTag (HT) indicator system, which could monitor the translocation of GAPDH, a well-known CMA substrate, from cytoplasm to lysosomes. Pulse chase assay using GAPDH-HT was performed to investigate the degradation rate of GAPDH. Results: In HDAC10 knockout cells, LAMP2A protein and mRNA levels were increased and LAMP2A-positive lysosomes accumulated around the nucleus. GAPDH was delivered to LAMP2A-positive lysosomes and degraded in HDAC10 knockout cells more efficiently than in wild type cells. Conclusions: HDAC10 participated in regulating CMA, and HDAC10 knockout activated CMA and accelerated degradation of a CMA substrate.

O-39-4 High reactivity to anti-HERV-K10 in HTLV-1-infected individuals

○Daisuke Kodama^{1,2}, Masakazu Tanaka¹, Toshio Matsuzaki^{1,2,3}, Satoshi Nozuma^{2,4}, Eiji Matsuura², Hiroshi Takashima², Shuji Izumo¹, Ryuji Kubota¹

¹Division of Neuroimmunology, Joint Research Center for Human Retrovirus Infection (Kagoshima University Campus), Japan, ²Department of Neurology and Geriatrics, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Japan, ³Department of Neurology, Medical Corporation Sanshukai Ohkatsu Hospital, ⁴Viral Immunology Section, Division of Neuroimmunology and Neurovirology, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States

[Objective] Human endogenous retroviruses (HERV) are thought to have infected and integrated into human genome some hundreds of thousands years ago as well as Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1). But HERV have lost ability to multiply as virus. Recently, high reactivity to endogenous retrovirus group K member 10 (ERV-K10, HERV-K10) in sera was reported in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). Antibody to HTLV-1 is detected in hundred percent of HTLV-1-infected individuals though antibody to HTLV-1 gag or pol protein are not detected in sera or plasma of HTLV-1-infected individuals. Here, we investigated anti-HERV-K10 antibody that may affect the diagnosis of anti-HTLV-1 antibody, HTLV-1 infection, and pathogenesis of HTLV-1-related diseases. [Methods] We immunized rabbits with synthesized HERV-K10 Gag or Pol peptide to produce anti-HERV-K10 antibody. In addition, we established ELISA system to assay anti-HERV-K10 antibody in specimen from 10 patients with HAM/TSP, 5 asymptomatic HTLV-1 carriers, and 5 negative controls. [Results] We found that anti-HERV-K10 Gag and Pol antibody signal intensity in sera of HTLV-1-infected individuals were significantly higher than those in uninfected individuals. However, there were no significant correlation between anti-HTLV-1 antibody titer or HTLV-1 PVL and anti-HERV-K10 Gag and Pol antibody signal intensity by regression analyses of sera of HTLV-1-infected subjects. [Conclusions] The high reactivity to HERV-K10 suggests that HERV-K10 may have some indirect interactions with HTLV-1.

O-39-6 Cloiquinol reduces oligomeric Tau

○Tadanori Hamano¹, Feiyan Zhu^{1,2}, Gaoping Lin^{1,3}, Ayumu Katsuki¹, Hirohito Sasaki¹, Soichi Enomoto¹, Norimichi Shirafuji¹, Asako Ueno¹, Masamichi Ikawa¹, Osamu Yamamura¹, Nicholas M. Kanaan¹, Shu-hui Yen⁵, Yasunari Nakamoto¹

¹Department of Neurology, University of Fukui, Japan, ²Department of Neurology, Tongde Hospital of Zhejiang province, ³Department of Neurology, Zhejiang Provincial People's Hospital, ⁴Michigan State University, ⁵Department of Neuroscience, Mayo Clinic Jacksonville

[Objective] The neuropathological hallmarks of Alzheimer's disease are neurofibrillary tangles (NFTs), which are composed of highly phosphorylated tau protein, and senile plaques (SPs) consists of amyloid β protein ($A\beta$). As bio-metals imbalance may be involved in the formation of NFT, It was suggested that Cu^{2+} induces hyperphosphorylation of tau. One of metal-protein attenuating compounds cloiquinol (CQ) has mild chelating effect for Zn^{2+} and Cu^{2+} . CQ can detach metals from SPs and reduce the $A\beta$ aggregation. However, the effects of CQ on tau are not fully explored, yet. [Methods] To examine the effect of CQ on tau metabolism, we used a human neuroblastoma cell line, MIC cells which express wild type tau protein (4R0N) via tetracycline off induction. [Results] One to 10 μ M of CQ reduces the phosphorylated tau protein. The activity of c-Jun N terminal kinase (JNK), and GSK3 β , major tau kinases, was reduced by CQ. Activation of protein phosphatase 2A which acts as tau phosphatase was also observed by CQ. Fractionation study showed that reduction of oligomeric tau, detected by TOC-1, oligomer tau specific antibody, in tris insoluble, sarkosyl soluble fraction by CQ. Ten μ M of CQ reduced caspase cleaved tau, which accelerates aggregation of tau protein. Morphological study and ATP assay detected that 0.1 to 10 μ M of CQ had no effects on cell viability. [Conclusions] Although further examinations are needed to elucidate the mechanisms responsible for the effects of CQ on tau, CQ may shed light on the possible therapeutics of AD.

O-39-8 withdrawn**O-39-5** Expression of thymidine kinase 2 and mitochondrial proteins in SCA31 human brains

○Hanako Aoki¹, Miwa Higashi¹, Michi Okita¹, Takanori Yokota¹, Kinya Ishikawa²

¹Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Bunkyo, Tokyo, Japan, ²The Center for Personalized Medicine for Healthy Aging, Medical School Hospital, Tokyo Medical and Dental University, Bunkyo, Tokyo, Japan

[Objective] Spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) is caused by a penta-nucleotide repeat in an intron of two genes, brain expressed associated with NEDD4-1 (*BEAN1*) and thymidine kinase 2 (*TK2*). While the function of *BEAN1* is not known, *TK2* is known as a critical protein in the mitochondrial nucleotide salvage pathway. Deficiency of *TK2* leads to reduction of mitochondrial DNA-encoded proteins such as Complex IV subunit I (*COX1*), but not nuclear-encoded proteins such as Complex IV subunit IV (*COX4*). *TK2* knock-out mouse exhibits cerebellar ataxia with abnormalities of Purkinje cells. It is possible to postulate that penta-nucleotide repeat causes reduced expression of *TK2* and mitochondrial proteins leading to Purkinje cell degeneration. [Methods] We evaluated the expression of *TK2*, *COX1* and *COX4* on control (n=6) and SCA31 (n=2) human cerebellar tissues by immunohistochemistry (IHC). In western blotting (WB), *TK2* as well as the ratio of *COX1/COX4* was assessed using Image J software. [Results] Both in control and SCA31 cerebella, *COX1*- and *COX4*-immunoreactivity were observed more intensely in Purkinje cells than any other cells such as granule cells. In SCA31, *COX1*-immunoreactivity appeared preserved in areas with remarkable degeneration as well as in regions without apparent neuronal loss. In WB, the ratio of *COX1/COX4* was not reduced in SCA31 compared to controls, suggesting that *COX1* was not reduced. The level of *TK2* in WB was not significantly different between SCA31 and control. [Conclusion] *TK2* and mitochondrial-encoded *COX1* were not apparently reduced in SCA31.

O-39-7 Sex-specific differences in transcriptomic profiles and cellular characteristics of OPCs

○Ken Yasuda¹, Takakuni Maki¹, Hisanori Kinoshita¹, Seiji Kaji¹, Masaru Toyokawa², Yusuke Kinoshita³, Yuichi Ono³, Ayae Kinoshita², Ryosuke Takahashi¹

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan, ²Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University, ³KAN Research Institute

[Objective] The purpose of present study was to investigate sex-specific differences in transcriptomic profiles and cellular characteristics of oligodendrocyte precursor cells (OPCs). [Methods] For *in vitro* experiments, we prepared primary culture of OPCs and oligodendrocytes (OLGs) obtained from neonatal rats. Sex identification was performed by PCR using Sex-determining region Y (*SRY*) gene. First, we evaluated the capacity of proliferation, migration, and differentiation in OPCs/OLGs by performing BrdU incorporation assay, scratch experiment, and western blot analysis. Second, we examined the ischemic tolerance in OPCs by measuring cell viability after oxygen glucose deprivation for 7 hours. Third, we assessed whether sex differences in OPC-derived factors affect the integrity of blood brain barrier (BBB) by trans-endothelial electrical resistance and FITC-dextran assays. Finally, we performed RNA-seq analysis to investigate the sexual dimorphism in transcriptome profiles of OPCs. [Results] Female OPCs have a higher capacity for proliferation and migration. In addition, female OPCs are more resistant to ischemic stress, and can enhance the BBB integrity. Meanwhile, male OPCs have a higher capacity for differentiation and myelination. RNA-seq analysis revealed substantial transcriptomic differences in OPCs. [Conclusions] The present study demonstrates sex-related differences in the cellular characteristics and transcriptional profiles of OPCs. Our findings may help to better understand the pathomechanisms of neurological and psychiatric diseases with sexual dimorphism.

O-39-9 withdrawn

O-39-10 Quantum dot/nanogold colabeling for double correlative light and electron microscopy of human brain

○Miho Uematsu^{1,2,3,4}, Kyohei Mikami⁵, Ayako Nakamura^{1,6,7}, Katsuku Hirokawa⁸, Eijiro Adachi¹, Ryosuke Takahashi², Toshiki Uchihara^{1,6,7}

¹Laboratory of Structural Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japan, ²Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ³Department of Immunology and Genomics, Osaka City University Graduate School of Medicine, Japan, ⁴Division of Innate immune regulation, International Research and Development Center for Mucosal Vaccine, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan, ⁵Center for basic technology research, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, ⁶Department of neurology, Nitobe-Memorial Nakano General Hospital, ⁷Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, ⁸Department of pathology, Nitobe-Memorial Nakano General Hospital

[Objective] Cadmium selenide (CdSe) quantum dot (QD) is a nanocrystal which is detectable both as a fluorescent signal by light microscopy (LM) and as an electron-dense particle by electron microscopy (EM). It is a suitable immunolabeling probe for correlative light and electron microscopy (CLEM) of the postmortem formalin-fixed human brain section, as we have established previously. Fluoronanogold is another agent with similar dual visibility. Double CLEM by combining these probes would further expand the study of ultrastructural localization of immunolabeled proteins in the brain. [Materials and Methods] Brain sections with neuronal inclusions and astrocytes were double-immunofluorescence labeled using QDs and fluoronanogolds, respectively. The targeted structures preselected on LM were identified for EM preparation by landmarks that we placed on the sections, and subsequently subjected to EM observation to identify immunolabels on the ultrastructure. [Results] Ultrastructural visualization of the targeted structures which were corresponding to fluorescent images demonstrated the presence of the QDs and nanogolds on the immunolabeled filaments on EM. Specificity of both labels could be distinguished by energy dispersive X-ray spectroscopy. [Conclusions] This is the world's first research that established double CLEM of postmortem diseased brain sections using the combination of QDs and fluoronanogolds. This method would demonstrate how different molecules woven into complex three-dimensional structures are at work in situ.

O-40-2 MS-related TCR recognizes CMV which protects disability progression in patients with HLA-DRB1*04:05

○Fumie Hayashi¹, Noriko Isobe², Jacob Glanville³, Guzailiyi Maimaitijiang¹, 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 the multiple sclerosis (MS)-related antigens by analyzing T cell receptor (TCR) repertoire. [Methods] Peripheral blood mononuclear cells were obtained from 39 MS patients and 19 HCs. Next-generation sequencing (NGS) was conducted for complementary DNA for TCR β chain. TCR diversity and TRBV/J usage were analyzed. TCR motifs enriched in MS group compared to HCs were determined with a clustering method, GLIPH. We measured cytomegalovirus (CMV)-IgG by ELISA and the percentage of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells (Treg) by flow cytometry. [Results] TCR diversity was decreased by age and was higher in MS ($p = 0.039$). *TRBV4-3* were more prevalent in MS. GLIPH consolidated 208,674 TCR clones of MS patients into 1,294 clusters. Out of the two clusters we identified, one was highly shared by *HLA-DRB1*04:05* (+) MS patients (87.5%) and was predicted to recognize CMV (CMV-TCR). The V usage of CMV-TCR was *TRBV4-3*. MS Severity Scores (MSSS) were lower in the patients with CMV-TCR than in those without CMV-TCR ($p = 0.037$). In patients with *HLA-DRB1*04:05*, the CMV-IgG (+) group demonstrated lower MSSS than the CMV-IgG (-) group ($p = 0.029$). CMV-infected patients tended to have higher proportion of Treg compared to the patients without CMV infection ($p = 0.059$). [Conclusions] We characterized TCRs related to Japanese MS by applying NGS techniques and a TCR repertoire clustering tool. CMV is suggested to be related to *HLA-DRB1*04:05* (+) MS, in a protective way partly via Treg. This is the first study in MS which refers to the association between CMV and *HLA* class II alleles.

O-40-4 Connexin 47 regulates autoimmune demyelination in a novel mouse model of multiple sclerosis

○Ryo Yamasaki, Yanan Zhao, Satoshi Nagata, Yuko Nakamuta, Hiroo Yamaguchi, Jun-ichi Kira

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

Objective: In multiple sclerosis plaques, oligodendroglial connexin (Cx) 47 constituting gap junction channels with astroglial Cx43 is persistently lost. The roles of Cx47 remain undefined. We aimed to clarify the effects of Cx47 ablation on experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). **Methods:** We generated *Plp1-Cre^{ERT2};Cx47* fl/fl mice to produce tamoxifen-inducible oligodendroglia-specific conditional knockout of Cx47 (*Cx47* icKO). *Cx47* icKO mice ($n = 9$) and their control littermates (*Cx47* fl/fl) ($n = 8$) were immunized with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) peptide 35-55 to induce EAE. **Results:** *Cx47* icKO mice demonstrated exacerbation of acute and chronic EAE with increased relapse numbers. *Cx47* ablation facilitated infiltration of Th17 cells into CNS lesions at acute phase, although MOG-specific proliferation of splenocytes was unaltered. Microarray analysis of isolated microglia revealed stronger activation with pro-inflammatory and injury-response phenotypes and enhanced expression of CCL2 in *Cx47* icKO compared with *Cx47* fl/fl mice at acute phase. Immunohistochemically, NOS2⁺ MHC class II⁺ microglia were more abundant in *Cx47* icKO than *Cx47* fl/fl mice. *Cx47* icKO mice showed upregulation of A1-specific and pan-reactive genes, and more abundant astroglia harboring C3, a representative A1 marker, compared with *Cx47* fl/fl mice at acute phase. **Conclusion:** These findings suggest that *Cx47* deletion augments acute CNS inflammation, causing relapsing and progressive EAE.

O-40-1 Blood-brain barrier-activation in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disorders

○Fumitaka Shimizu¹, Ryo Ogawa², Toshiyuki Takahashi², Yukio Takeshita¹, Tatsuro Misu², Yasuteru Sano¹, Toshihiko Maeda¹, Ichiro Nakashima³, Kazuo Fujihara⁴, Takashi Kanda¹

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

Background: We previously reported the effect of sera from neuromyelitis optica (NMO) patients on blood-brain barrier (BBB) dysfunction and the association between BBB dysfunction and glucose-regulated protein (GRP78) autoantibodies in NMO. **Objective:** To clarify the effect of IgG from anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies (MOG-Abs) associated disorders patients on the BBB-endothelial cell activation and the positivity of GRP78 in the disease. **Methods:** We purified IgG from sera with MOG-Abs associated disorder patients [15 sera in the acute phase (acute MOG)], 14 sera in stable stage (stable MOG)]. IgGs from 9 healthy and 27 disease controls were used as controls. IgG was exposed to the human brain microvascular endothelial cells (TY10) and the amount of nuclear NF- κ B p65 positive cells as a marker of endothelial cell activation was analyzed using a high-content imaging system. Presence of GRP78 antibodies from patient IgGs was detected by western blots. **Results:** IgG in acute MOG group significantly induced the nuclear translocation of NF- κ B p65 compared to those from stable MOG group and healthy/disease control group. The rate of GRP78 antibody positivity observed in acute MOG groups (10/15, 66%) was significantly higher than that in the disease control groups (3/27, 11%) or the healthy control groups (0/9, 0%). **Conclusion:** Endothelial cell activation induced by IgG incubation was observed in not only NMO patients but also MOG associated disorders patients. GRP78 antibodies may be associated with BBB dysfunction in MOG-Abs associated disorders.

O-40-3 Neurons promote CD4+ cells infiltration in experimental autoimmune encephalomyelitis via CCL2

○Yuki Nakazato¹, Yuki Fujita², Toshihide Yamashita², Masamitsu Nakazato¹

¹Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Respiratory, Endocrinology, and Metabolism, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Japan, ²Department of Molecular Neuroscience, Graduate School of Medicine, Osaka University

[Objective] An animal model of viral encephalitis revealed that neurons attract inflammatory cells via C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2). It remains unclear in multiple sclerosis (MS) whether neurons promote infiltration of inflammatory cells. We have determined neuronal effect in murine model of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by modulating neuronal activity with genetic engineering methods. [Methods] We developed inhibitory designer receptors exclusively activated by designer drugs (DREADD) under a CaMKII α promoter, and administered DREADD-carrying-AAV9 into the spinal cord. We applied targeted EAE, assessed daily EAE clinical scores for 28 days, and performed immunohistochemistry, *in situ* hybridization and quantitative PCR of cellular markers and inflammatory mediators in the spinal cord at peak of disease. We performed migration assay, and counted lymphocytes migrating toward neurons infected with AAV9. We knocked down *Ccl2* mRNA with shRNA in targeted EAE mice and cortical neurons used in migration assay, and evaluated EAE score and histological analysis. [Results] Neuronal silencing mitigated EAE scores, reduced the expression of *Ccl2* mRNA in the inflammatory lesions, and prevented migration of CD4⁺ cells toward neurons. *Ccl2* shRNA administration to targeted EAE suppressed migration of CD4⁺ cells and alleviated the motor deficits of EAE. [Conclusions] Neuronal CCL2 produced by neuronal activation in EAE promotes migration of CD4⁺ cells and neuronal silencing by the inhibitory DREADD alleviates clinical scores and molecular markers of disease.

O-40-5 withdrawn

O-40-6 Co-inhibitory molecule expressions on helper T cells reflect the diversity of MS and NMO

○Norio Chihara, Ritsu Akatani, Shusuke Koto, Riki Matsumoto
Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Multiple sclerosis (MS) and Neuromyelitis optica (NMO) are rare intractable neuroimmunological diseases that present symptoms in clinically diverse ways. For example, high-levels of endogenous interferon β (IFN β) is known to exacerbate NMO, whereas IFN β treatment is quite effective in some of MS patients. In this study, we tried to clarify IFN β inducing co-inhibitory molecule expressions on CD4+ T cells that may reflect disease diversity. [Methods] Patients with MS, NMO and clinically isolated syndrome (CIS) were prospectively examined. T cell phenotypes in the peripheral blood and cerebrospinal fluid (CSF) including the expression of Programmed Death-1 (PD-1) were analyzed by flow cytometry. We also analyzed global gene expression of CD4+ T cells during type1 interferon treatment by RNA-sequencing and performed transcriptome analysis. [Results] The frequency of PD-1 expressing (PD-1+) CD4+ T cells in peripheral blood was significantly lower in NMO patients compared to MS/CIS ($p < 0.01$) during disease relapse. Whereas the frequency of PD-1+CD4+ T cells in the CSF was equivalent between NMO and MS/CIS. PD-1+CD4+ T cells induced by IFN β treatment obtained from MS patients showed T-cell impairment phenotypes with co-inhibitory molecule expressions. [Conclusions] This study revealed the impairment of PD-1 expression on CD4+ T-cells in NMO. Co-expressed genes with PD-1 on CD4+ T cells would give us clues to elucidate differential checkpoints in the broad-spectrum pathogenesis between MS and NMO.

O-40-7 Challenges using MRI vascular patterns to diagnose tumefactive demyelinating lesions

○Ryohei Komaki, Norio Chihara, Takehiro Ueda, Kenji Sekiguchi, Riki Matsumoto
Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan

Objectives: Central vein sign (CVS), defined as a vessel running centrally in the lesion, has been proposed as one of the discernable vascular structures of multiple sclerosis (MS) lesions. However, vascular aspects of tumefactive lesions (TL) in patients with either MS or tumefactive demyelinating diseases (TDD) remain elusive. Methods: We recruited consecutive 72 patients of MS and TDD who were hospitalized from Jan 2013 to Sep 2019. We retrospectively analyzed the radiological characteristics of 10 TLs of the 9 patients. All the imaging studies were performed using 3-T MRI including Gadolinium contrast-enhanced T1-weighted imaging (GdTI). Results: Median age was 48 (18 - 55), and 8 patients were women. Five patients were diagnosed with TDD, whereas the remainder with clinically isolated syndrome. Median disease duration was 20 months (1.0 to 300 months). On brain MRI, the median lesion size was 26.9 mm (21.5 to 46.5 mm). One or more vessels were detected in 7 TLs with GdTI. Within them, we found a straight vessel running centrally in 4 TLs, multiple straight vessels running in one TL, and two straight vessels running periphery of boundary in one TL located at the periventricular area. We also found a vessel showing caput medusae appearance in one TL at the juxtacortical area. Conclusion: Four out of 10 TLs showed a vessel running in central. Others were different from CVS observed in typical MS patients, however they kept venous distribution. Evaluation of vascular aspects may be useful to differentiate demyelinating disorders from other etiologies.

O-40-8 Alterations of the Gut Ecological and Functional Microenvironment in Different Stages of MS

○Daiki Takewaki^{1,2,3}, Wakiro Sato^{1,2}, Wataru Suda⁴, Lena Takayasu^{4,5}, Naveen Kumar¹, Toshiki Mizuno⁶, Sachiko Miyake⁶, Masahira Hattori⁴, 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, ³Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ⁴Laboratory for Microbiome Sciences, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, ⁵School of International Health, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, ⁶Department of Immunology, Juntendo University School of Medicine

[Objective] To reveal the characteristics of the gut microbiomes in patients with different stages of multiple sclerosis (MS). [Methods] We analyzed gut microbiomes of 62 relapsing-remitting MS (RRMS), 15 secondary progressive MS (SPMS), 21 atypical MS, 20 neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) patients and 55 healthy controls (HC) by 16S rRNA gene, shotgun metagenomic sequencing, and metabolite analysis of fecal samples. [Results] UniFrac distance analysis revealed significant dysbiosis in RRMS, SPMS, and NMOSD based on 16S data (adjusted $p = 0.0099, 0.029, 0.0099$, respectively). The analysis found a total of 30 species having significant changes in abundance and significant correlation with clinical severity in the four distinctive patient groups. Metagenomic gene and metabolite analysis revealed marked decrease in butyrate biosynthesis and level ($p = 0.0007$), concurrently with a significant reduction in *Eubacterium rectale* in RRMS compared to HC (adjusted $p = 0.0053$). Notably, our data also revealed an enhanced capacity for DNA mismatch repair in SPMS than in RRMS and a reduced capacity for carbohydrate metabolism in SPMS than in HC (adjusted $p = 0.0009$), suggesting excessive oxidative stress in the gut with SPMS, which was confirmed by increased ratio of cysteine and glutathione persulfide to their non-persulfide forms in SPMS compared to HC in sulfur metabolomic analysis ($p = 0.0152, 0.0432$, respectively). [Conclusions] The present study revealed ecological and biological alterations of the gut microenvironment in different stages of MS.

O-40-10 Association between serum amyloid A and cortical volume in patients with multiple sclerosis

○Hiroaki Yokote^{1,2}, Shuta Toru¹, Yoichiro Nishida², Takaaki Hattori², Nobuo Sanjo², Takanori Yokota²
¹Department of Neurology, Nitobe Memorial Nakano General Hospital, Japan, ²Department of Neurology and Neurological Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan

[Background] Brain atrophy is a pivotal biomarker, and closely associated with disability in patients with multiple sclerosis (MS). However, it is unclear whether brain atrophy is due to primary neurodegeneration or inflammation. [Objective] We sought to determine whether the levels of systemic inflammatory marker SAA were associated with brain volume (BV) in patients with MS. [Methods] This double-centred, cross-sectional, observational study investigated patients with MS or clinically isolated syndrome (CIS). BV was evaluated based on three-dimensional T1-weighted images using SIENAX in the FMRIB Software Library and FreeSurfer. Patients' SAA levels were determined by latex agglutination immunoassay (SRL, Japan). [Results] We included 40 patients with CIS or MS and 26 patients with non-inflammatory diseases as controls in the study. SAA was significantly correlated with normalized BV ($r = -0.41, p = 0.0087$) and cerebral cortex ($r = -0.36, p = 0.023$) but not with subcortical gray matter volume. Further image analysis revealed that the volumes of bilateral temporal poles most strongly correlated with SAA. This correlation remained significant even after adjusting for age, sex, scanners and normalized BV ($p = 0.0064$). [Conclusions] SAA is correlated with BV, including cerebral cortex volume. Thus, systemic inflammation may be associated with brain atrophy in patients with MS. Independent correlation between SAA levels and temporal pole volumes shed light on the pathogenesis of brain atrophy in MS.

O-40-9 Role of disease activity for pregnancy outcome in a Japanese cohort of NMO, MS and MG

○Kaori Yanagawa¹, Mariko Hokari¹, Etsuji Saji¹, Fumihiro Yanagimura³, Takahiro Wakasugi¹, Masatoyo Nishizawa⁴, Osamu Onodera¹, Izumi Kawachi²
¹Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan, ²Comprehensive Medical Education Center, Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan, ³Department of Neurology, NHO Niigata Hospital, Kashiwazaki, Japan, ⁴Niigata University of Health and Welfare

[Objective] Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), multiple sclerosis (MS) and myasthenia gravis (MG) are predominant among women of reproductive age. The aid of this study was to identify association between disease activities and miscarriage outcomes in a Japanese cohort of these disorders. [Methods] Data on 22 Japanese women (29 pregnancies) with NMOSD, MS and MG were retrospectively collected from 2000 to 2019. [Results] 29 pregnancies (8 pregnancies with NMOSD, 11 pregnancies with MS and 10 pregnancies with MG) were confirmed during total disease courses. Among them, 22 pregnancies (7 pregnancies with NMOSD, 10 pregnancies with MS and 5 pregnancies with MG) had initial disease onset before pregnancy. In cases with initial disease onset before pregnancy, 86% (6/7) of NMOSD, 70% (7/10) of MS and 80% (4/5) of MG had continued disease treatments including steroids or interferon-beta before pregnancy. 87% (6/7) of NMOSD, 10% (1/10) of MS and 60% (3/5) of MG had continued during pregnancy. During gestation periods, 14% (1/7) of NMOSD, and no cases of MS (0/10) and MG (0/5) had miscarriage. The NMOSD patient with miscarriage had high disease activity before pregnancies even with steroid treatment (prednisolone 19 mg/day). No cases with NMOSD, MS and MG had exacerbations during gestation periods, when disease treatments had led to low disease activities before fertilization. [Conclusions] Disease activity may be a key factor of pregnancy outcome in NMOSD, MS and MG in a Japanese cohort. Larger prospective studies will be needed.

O-41-1 抗IgLON5抗体陽性大脳皮質基底核症候群の同定

○伏屋 公晴、木村 暁夫、吉倉 延亮、竹腰 顕、林 祐一、下畑 享良
岐阜大学大学院 医学系研究科 脳神経内科学分野

【目的】抗IgLON5抗体関連疾患は、睡眠時無呼吸や喉頭頭鳴を含む睡眠障害、球症状、歩行異常、舞踏運動、筋強剛、認知症などを呈し、一部の症例は進行性核上性麻痺 (PSP) 様の表現型を呈する。私たちはパーキンソン病類縁疾患患者において抗IgLON5抗体の検索を行い、免疫療法が可能な症例が含まれる可能性について検討した。【方法】対象は各臨床診断基準に則って診断した多系統萎縮症44名、PSP 40名、大脳皮質基底核症候群 (CBS) 18名、パーキンソン病56名とした。患者血清を用いたcell based assay (CBA) により、抗IgLON5抗体を検索した。【結果】CBSを呈した1例が陽性であった。80代女性で、約4年の経過で緩徐進行する歩行障害を呈した。神経所見として四肢の筋強剛、左半身の失行、左下肢ジストニア、皮質性感覚障害を認め、Armstrongの基準でprobable CBSと診断した症例であった。軽度の不眠と閉塞性睡眠時無呼吸を認めた。髄液検査では髄液細胞数を含めて異常はなかった。頭部MRIにて右半球優位の脳萎縮、脳血流シンチにて右優位の血流低下、DATシンチにて右優位に両側線条体の集積低下を認めた。抗体陽性判明後、抗IgLON5抗体関連疾患の既報に倣い、免疫療法を行った。ステロイドパルス療法は効果なく、大量免疫グロブリン療法を2クール行ったところ、左半身の失行、歩行障害が軽度改善し、脳血流シンチ、DATシンチ所見の改善を認めた。【結論】抗IgLON5抗体関連疾患の新規病型として、CBSを呈することを初めて明らかにした。本研究は (1)PSP症候群に加えCBSといった非定型パーキンソンズの鑑別疾患として抗IgLON5抗体関連疾患を考慮する必要がある点、(2)CBSのうち変性疾患と考えられた症例のなかにも治療可能例が存在することを示した点において重要な意義があると考えられた。

O-41-2 パーキンソン病患者における睡眠障害の頻度と対応

○兼元みずき、矢野 怜、稗田宗太郎、小野賢二郎
昭和大学病院 脳神経内科

【背景】Parkinson病(PD)において、非運動症状の一つとして、レム睡眠行動異常、眠気、不眠などの多彩な睡眠異常の合併が知られている。その頻度はPD患者の約90%との報告もあり、あらゆる病期で発症する。睡眠の異常は精神症状にも影響し、患者のQOLを左右することから、PD治療に際して、主治医が睡眠障害の合併の有無や状態を把握し、対応することは非常に重要であると考えられる。【目的】PD患者における、特徴的な睡眠障害の合併頻度や内訳、有症状者の背景や状態について明らかにする。【方法】脳神経内科通院中のPD患者55名につき、問診・診察と質問紙法による睡眠環境・睡眠状況・QOL・PD症状の評価を行った。PDにおける睡眠障害のスクリーニングとして、PD Sleep Scale (PDSS)-2 日本語版、QOLの評価としてParkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)、症状の評価としてUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)を用いた。睡眠障害の原因となりえる精神疾患合併や抑うつ状態の有無について評価した。睡眠障害の有無について、調査前の主治医の認識状況と、調査によって明らかにされた睡眠障害の有無を併せて検討した。睡眠障害が認められた患者には一般的な睡眠衛生指導および、必要と考えられる薬剤調整を行った。【結果】睡眠障害の合併は高頻度で認められた。その一部は、主治医によって認識されておらず、初めて判明したものであった。睡眠障害の合併患者について介入を行うと、一部で睡眠障害の改善が認められた。【結論】PD患者で多彩な睡眠障害の合併が認められた。睡眠障害は日常診療では見過がれている可能性があり、積極的に有無の検索を行い、対応を行うことが有用と考えられた。

O-41-3 取り下げ演題

O-41-4 パーキンソン病患者における起立性低血圧の特徴と意義の検討

○中山 博輝、水谷 真之、野田浩太郎、張 由絹、渡邊 睦房、藤ヶ崎浩人、都立墨東病院

【目的】パーキンソン病(Parkinson's disease: PD)において起立性低血圧(Orthostatic hypotension: OH)は、患者の日常生活に関わる重要な非運動症状であるが、OHの合併頻度については報告にばらつきがある。OHのリスクとして、罹病期間や性別、薬剤、症状の重症度などが挙げられているが、一定の見解はない。そこで、自施設におけるPD患者を調査し、OHを有する患者の傾向を分析する。【方法】2017年4月1日から2018年3月31日までに当院神経内科に入院したPD患者で¹²³I-MIBGシンチグラフィ-H/M比が2未満の31例について、年齢、性別、OHの有無、罹病期間、UPDRS (Part III)、他の自律神経障害(便秘、嗅覚異常)の有無、認知機能低下の有無について後方視的に検討した。【結果】65~89歳の31例(男性18例、女性13例)を対象とした。OHありは14例、OHなしは17例だった。罹病期間は初診から最大18年であった。UPDRS (Part III)は29~88点であった。認知機能低下をきたした例は14例であった。OHあり群とOHなし群で、年齢、UPDRS (Part III)、罹病期間、¹²³I-MIBGシンチグラフィ-H/M比について比較したが、有意な差は認めなかった。発症早期(発症2年以内)の患者13例中OHありが7例、認知機能低下ありは5例だった。【考察・結論】PDでは罹病期間が長いほど臨床症状も重症化し、自律神経障害も同様の傾向があるとされるが、自施設では発症早期からOHや認知機能低下をきたす例が目立つ。OHと認知機能には関連があるとされており、PD発症早期にOHに介入することで患者のADLや認知機能を改善させる可能性がある。

O-41-5 進行性すくみ足を伴う進行性核上性麻痺についての臨床的検討

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

【目的】かつてすくみ足を伴った純粋無動症(pure akinesia with gait freezing, 以下PAGF)と呼ばれた一群が、近年、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy, PSP)の亜型のうちのprogressive gait freezing(以下PSP-PGF)として位置付けられるようになっていく。臨床病型としてのPSP-PGFについて、その臨床的特徴を明らかにする。【対象と方法】1999年9月から2019年7月までの間に、当院にて入院歴のある進行性核上性麻痺と診断された症例を対象とし、臨床経過、神経徴候、画像検査について後方視的に検討した。【結果】上記期間中に当院に入院した進行性核上性麻痺は129例であり、そのうちPSP-PGFと診断された症例は22症例であった(平均年齢67.1±7.1歳、男性12例、女性10例)。初期診断はパーキンソン症候群6例、パーキンソン病8例、進行性核上性麻痺4例、その他4例であった。当院初診時の罹病期間は5.1±3.4年であり、初発症状はすくみ足が8例、易転倒性が8例、動作緩慢が5例、書字障害が3例、発声障害が6例であった。2017年MDS診断基準にてprobable PSP-PGFに該当するものは、当院初診時は13例、全経過を通じて18例であり、possible PSP-PGFに該当するものは、当院初診時18例、全経過を通じて19例であった。診断基準項目のうち、すくみ足出現までの期間を限定しない場合、全例がpossible PSP-PGFに該当した。頭部MRIでは全例とも顕著な中脳被蓋や上小脳脚の萎縮は認めず、軽微な中脳被蓋萎縮は初診時6例、経過を通じて11例に認め、淡着球の異常を14例に認めた。ドーパミントランスポートシンチグラフィは施行した19例全例で線条体への高度集積低下を認めた。【結論】PSP-PGFは経過が緩徐であり、すくみ足出現までに3年以上を要する症例がありうる。画像検査ではドーパミントランスポートシンチグラフィでの高度集積低下や頭部MRIでの淡着球異常が診断に有用であると思われる。

O-41-6 精神疾患で入院加療中に進行性核上性麻痺と診断した3例

○宮田 美生¹、荒巻 晋治¹、横山絵里子¹、下村 辰雄¹、向井 長弘²、倉田 晋²
¹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、
²秋田県立リハビリテーション・精神医療センター 精神科

【目的】PSPの典型的な症状は、核上性注視麻痺、易転倒性、筋強剛、動作緩慢などのパーキンソニズムと言われている。しかし日常診療では多彩な臨床症状を呈し診断に難渋する事が多い。我々は精神症状で精神科に入院中に進行性核上性麻痺(Progressive supranuclear palsy, 以下PSP)と診断した3例を報告する。【症例】症例1:71歳、男性。2年前より幻聴、妄想が出現。せん妄状態、幻聴幻視、妄想で当センター精神科に措置入院。症例2:67歳、女性。20歳代よりうつ病で精神科に通院。四肢の振戦の精査目的で入院。抑うつ気分、被害・嫉妬妄想あり。症例3:61歳、男性。40歳頃よりうつ病で精神科に入院を繰り返し、抑うつ症状が増悪し入院。上記の精神症状以外に、3例の共通症状は程度に差はあるが認知機能低下、核上性注視麻痺と固縮、動作緩慢、易転倒性などのパーキンソニズムであった。また全例に頭部MRIで前頭葉優位の脳萎縮、第3脳室拡大あり。DAT-SCAN[®]で両側基底核の集積低下あり、脳血流シンチではアルツハイマー型認知症、レヴィ小体型認知症などの関心領域の血流低下なし、MIBG心筋シンチでは集積低下なし。神経心理検査、画像検査の結果より前頭葉性認知機能低下が示唆され、また神経学的所見より診断基準(厚生労働省難病情報センター)の主要項目を満たし、非典型的PSP-with frontotemporal dementia(以下FTD)と診断した。【考察】3例はうつ病や妄想などの精神症状が先行し精神科加療中に、神経学的検索により核上性注視麻痺、固縮、易転倒性などのパーキンソニズムを認め、臨床的PSP-FTDの診断に至った。3例の前景に見られた精神症状は前頭葉機能低下に起因したものと考えられた。【結論】非典型的PSPの症状である精神症状や認知症を主訴に精神科を受診する症例も多く、PSP-FTDを鑑別するべきであり、臨床経過では核上性注視麻痺とパーキンソニズム、特に固縮の有無に注目する必要がある。

O-41-7 地方の県境医療圏における多施設医師主導のパーキンソン病集団療養指導

○千田 圭二¹、伊藤 久雄²、岩本 浩之³、川守田 厚⁴、西城 健⁵、千田 光一¹
¹岩手病院 脳神経内科、²いとう脳神経内科、³千厩ひかりクリニック、
⁴岩手県立磐井病院 脳神経内科、⁵西城病院 脳神経内科

【目的】地方の県境にある当地域では、パーキンソン病(PD)など神経筋病の診療圏は2つの県に跨がる広域であって、県単位の医療活動では対応しにくい点が少ない。ここに報告する活動は、市内の常勤脳神経内科専門医が合同で主催する外来PD患者の集団療養指導の会であり、2004年度から継続してきた。19年度の活動を紹介し、医師主導の意義について検討する。【方法】①当地の二次医療圏:人口12万7千人(19年4月)、面積1,320 km²、常勤脳神経内科専門医11人(3病院、2診療所)。通院PD患者の約30%が隣県から通院。②集団療養指導:5医療機関の脳神経内科専門医6人が企画した。外来PD患者と家族に理解してほしい内容を年3回に分け、土曜日の午後2時間ずつ、2回は市西部・1回は市東部で公的施設などを会場として開催した。脳神経内科医、外来看護師、薬剤師、理学療法士、言語聴覚士、栄養士が分担して講演・実技指導した。対象は5医療機関に通院する患者・家族を主体とし、ポスター、チラシ、市広報誌への掲載などで広報した。③参加者にアンケート調査した。【結果】参加した患者・家族はのべ79人。アンケートに56(患者34、家族22)人が回答し、回収率70.9%であった。結果は以下の通り:開催時期と場所は好評;会場に関する意見は、椅子が堅い、通路が狭いなど;講義内容について、全て分かりやすかった[患者35.3%、家族54.6%、以下同順]、分りにくい講義もあった[64.7%、40.9%]、難しかった[0%、4.6%];希望するテーマは治療法、治療薬、リハビリ、便秘などであったが、これらの全てに講義または質疑として対応できた。【結論】難病には都道府県が主導的に担当するが、県境医療圏では医師主導の活動が効果的な場合がある。本活動は特に地域内のPD外来診療水準の均てん化、および包括的多職種連携において意義が大きい。

O-41-8 パーキンソン症候群とてんかん

○森 仁、進藤 克郎
倉敷中央病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン症候群の患者がてんかんを合併症に持つことは稀だろうか？てんかんは100人に1人の有病率であり、高齢者ではさらに有病率が上がる。パーキンソン症候群の中でも進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症は大脳皮質の機能低下を生じる疾患であり、てんかんの合併は不思議ではない。にもかかわらず文献的には、稀な病態として1例報告として取り上げられている現状である(臨床神経2010;50:485-8)。パーキンソン症状とてんかん症状の合併という視点がなければ、ドラバ症候群の成人症例に適切に対処できない(Neurology.2014;82:2250-1)。【方法】2018年10月から2019年9月に一施設一医師の外来に通院中のパーキンソン症候群患者のうち、てんかんを合併した3例を後方視的に検討した。【結果】単一施設内にパーキンソン症候群は50例、そのうちの3例であった(6%)。2例が進行性核上性麻痺(経過9年の81歳女性、経過2年の79歳男性)、1例が大脳皮質基底核変性症(経過8年の65歳男性)であった。発作間欠期脳波では、棘波や棘徐波はなく、前頭頂頭部などに局在性のある間欠的な律動性徐波を認めた。発作症状は、一点凝視、言動や行動の異常、ジストニア肢位、意識消失などであり、原疾患による症状と一見、区別がつかないのが特徴であった。痙攣は3例とも認めていなかった。ペランパレル2mg、ラコサミド100mg、レベチラセタム500-1000mgなどが抗てんかん薬として使用され、3例とも速やかに発作は抑制された。治療により、本人の意に沿わない行動がなくなり本人のストレスや家族の負担が軽減され、以前に戻った(改善した)と喜んでおられた。【結論】てんかん診療では発作症状や脳波の評価が壁となるが、パーキンソン症候群にてんかんが合併することは稀ではないため、症状に気づき、脳波を記録し、治療介入してみることが重要である。患者・患者家族のQOL改善に大きく寄与する治療であることを強調する。

O-41-10 パーキンソン病患者におけるレボドパ投与が血清亜鉛値に与える影響について

○松山 裕文¹、松浦 慶太¹、石川 英洋¹、平田 佳寛¹、加藤奈津子¹、丹羽 篤²、成田 有吾¹、富本 秀和¹
¹三重大学医学部附属病院 脳神経内科、
²独立行政法人国立病院機構 三重病院 脳神経内科

【目的】レボドパの亜鉛キレート化作用が報告されており、内服したレボドパが体内の亜鉛と結合した後その合成物は尿で排出され、亜鉛欠乏症を引き起こす場合がある。一方、近年では初老期の亜鉛欠乏による味覚障害、皮膚疾患、性腺機能不全との関連が示されている。パーキンソン病(PD)患者では、病期進行に伴うレボドパ製剤の長期服薬や投与量の増量、デバイス治療も含めた頻回投与により低亜鉛血症を来す可能性がある。今回、我々は当院で診療中のパーキンソン病患者の血清亜鉛値を測定し、レボドパ製剤の服薬期間や投与量、投与回数との関連や味覚障害、皮膚障害などの亜鉛欠乏症の症状について検討を行った。【方法】当科でPD(n=26, M/F=11/15, 平均年齢68.8±8.1歳)と診断し、入院および外来の血液検査で亜鉛値を測定し、レボドパ製剤の有無を確認した者を対象とした。各々のPD患者におけるレボドパ製剤の内服期間、投与量、投薬回数および味覚障害や性腺機能障害などの亜鉛欠乏症の有無と血清亜鉛値との相関をSpearmanの順位相関係数を用いて解析した。【結果】グループ全体の平均血清亜鉛値67.5±11.9 μg/dlであり、亜鉛欠乏症の有り群はn=12であった。症状の有無の群間で血清亜鉛値の有意差は見られなかった(p=0.836)。レボドパ製剤の平均投与期間8.7±5.9年、投与回数3.1±0.8回/day、投与用量386.2±273.6 mg/dayであり、亜鉛値とレボドパ投与期間(rs=-0.409, p<0.05)、投与回数(rs=-0.592, p<0.05)、投与用量(rs=-0.569, p<0.05)の項目において負の相関を認めた。【結論】レボドパ製剤は亜鉛のキレート作用を持つため、レボドパ量の増量や長期投与、頻回投与により空腹における亜鉛の吸収障害が生じ低亜鉛血症を来すと考える。パーキンソン病診療において、長期の服薬管理を行う上で亜鉛欠乏症予防は今後の注意点となり得る。

O-42-2 中枢神経系リンパ腫の臨床的特徴についての検討

○本庄 智香、新出 明代、西尾有葵子、山口 聡子、中尾 寛宙、八木田 薫、廣瀬 正和、田口 智朗、山中 治郎、柴田 益成、末長 敏彦
天理よろづ相談所病院 脳神経内科

【目的】中枢神経系リンパ腫(central nervous system lymphoma:CNSL)の診断には病理所見が必須である。典型例では容易に診断可能だが、臨床経過や画像所見が非典型な場合は生検に至らず、診断・治療までに時間を要することがあり、実臨床現場で有用なバイオマーカーを明らかにすることは重要である。【方法】2014年1月1日から2019年10月31日まで病理検査でCNSLと診断された連続21症例で臨床像・CT・MRI・sIL-2R β ・ β 2-microglobulin(以下 β 2-MG)について後方視的に検討した。【結果】21例は、15歳から83歳、女性9名、男性11名だった。HIV陽性例はなく、免疫抑制状態1名、悪性腫瘍合併例が4名だった。原発性中枢神経系リンパ腫(primary central nervous system lymphoma:PCNSL)17例、二次性中枢神経系リンパ腫(secondary central nervous system lymphoma:SCNSL)4例であった。病理診断ではすべてびまん性大細胞型B細胞リンパ腫だった。MRIは12例(PCNSL9例、SCNSL3例)でCNSLに特徴的な造影効果を用いる腫瘍形成性病変を呈したが、PCNSL8例でびまん性の白質病変や造影効果のない病変等非典型的な所見を示した。CTでは全症例で腫瘍性病変は等から高吸収だった。21例中13例(PCNSL11例、SCNSL2例)で血清と髄液双方で β 2-MGを測定しており、うち8例で血清 β 2-MGよりも髄液 β 2-MGのほうが高値であった。この8例中5例はMRIで非典型的な所見を呈したPCNSLだった。【結論】髄液 β 2-MGは中枢神経系の免疫応答活性化やリンパ球のturnoverを反映し、CNSLで上昇することが報告されている。今回の検討で髄液 β 2-MGがCNSLを診断する際のよい指標となる可能性が示唆された。他の悪性腫瘍や脱髄疾患における差異については今後も検討していく必要がある。

O-41-9 パーキンソン病の衝動性亢進に関連した大規模ネットワーク間の機能的結合性異常

○高 真守、阪田麻友美、中山 宜昭、安井 昌彰、石口 宏、伊東 秀文
和歌山県立医科大学病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病(PD)患者は衝動性が亢進していること、またそれが衝動制御障害発症時の重症度にも影響していることなどが報告されている。今回我々は、パーキンソン病の衝動性が大規模ネットワーク間の機能的結合性異常と関連しているかどうかについて安静時機能的MRI(rs-fMRI)を用いて検討した。【方法】認知症を伴わないPD患者55例と健常対照者(HC)21例を対象とし、Barratt Impulsiveness Scale 11th version(BIS-11)を用いて衝動性を評価し、PD群を衝動性の高い群(PD-HI)と衝動性の低い群(PD-LI)に分類した。Rs-fMRIの解析は、SPM12のCONN toolboxを用いて行い、32種類のネットワークをRegion of Interest(ROI)として、ROI間の機能的結合性の違いについての群間比較、および衝動性との相関について検討した。【結果】PD-HIはPD-LIおよびHCと比較し、有意に衝動性が高かった。PD-HIとPD-LI間では、年齢、認知機能、教育歴、罹病期間、抗パーキンソン病薬のLevodopa換算量、MDS-UPDRS part3に有意差を認めず、part1のみPD-HIで有意に高かった(p=0.035)。PD-HIはPD-LIと比較して、右前頭頂ネットワーク(RPFN)と内側視覚ネットワーク(MVN)間の機能的結合性が有意に亢進していることが示された(p-FDR=0.0315)。このRPFN-MVN間の機能的結合性はBIS-11と有意な正の相関を示し、BIS-11の下位尺度である注意衝動性および非計画衝動性とも同様に関連に有意な正の相関を認めた。【結論】PDの衝動性亢進に関連した大規模ネットワーク間の機能的結合性異常を示した。今後は他の方法による再現性の確認や薬剤の影響などについての検討がさらに必要であると考えられる。

O-42-1 髄液中の可溶性インターロイキン受容体が上昇する疾患の多様性:自験1023例の検討から

○鳥 さゆり、中野 頌子、林 和孝、坂野 文彦、加藤 邦尚、東 篤宏、菊池 洗一、長尾龍之介、前田 利樹、村手健一郎、廣田 政吉、石川 等真、新美 芳樹、水谷 泰彰、植田 見広、伊藤 信二、武藤多津郎、渡辺 宏久
藤田医科大学 医学部 脳神経内科

【目的】可溶性IL-2受容体(sIL-2R)は、免疫担当細胞表面のIL-2R α 鎖の一部が遊離したもので、悪性リンパ腫の活動性と良く相関し、髄液sIL-2Rは、神経系悪性リンパ腫の補助診断ともなっている。しかし、sIL-2Rは、他の神経疾患などでも上昇することが報告されている。今回、悪性リンパ腫と鑑別を要する疾患の髄液sIL-2R値を多数例で検討し、その特徴を明らかにする。【方法】対象は、2012年4月~2018年12月に当院で髄液sIL-2Rを測定した1023例で、その臨床診断や予後を後方視的に検討した。【結果】既報告(Neurology 2012)に準じて50U/ml以上をカットオフとした場合、142例(14.0%)が異常値を示した。悪性腫瘍は28例(19.7%)のみで(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)14例、他のリンパ腫5例など)、DLBCL 20例中6例は正常であった。悪性腫瘍以外の116例中、脱髄性疾患は9例(多発性硬化症4例、視神経脊髄炎2例、MOG抗体陽性脊髄炎3例)、免疫性疾患は25例(中枢神経系血管炎2例、GBS3例、CIDP4例など)、神経感染症は35例(ヘルペス性髄膜炎/脳炎12例、真菌性髄膜炎3例、結核性髄膜炎4例など)であった。sIL-2R値を経時的に測定しえた56例中、正常化もしくは低下した49例の症状は改善したが、上昇した7例の予後は不良で、5例がDLBCLであった。【結論】髄液sIL-2R値は脱髄性、炎症性、感染性など様々な神経疾患で上昇していた。一方、経時的に上昇する例は予後不良であった。

O-42-3 MRIで両下肢筋に信号変化を呈した腰部脊柱管狭窄症の3例

○細川 隆史、小川 将司、元木三記子、吉本 幸世、増田 裕一、佐野 恵理、中村 善胤、重清 太郎、塚原 彰弘、太田 真、山根 一志、石田 志門、荒若 繁樹
大阪医科大学 脳神経内科

【目的】MRIにおける骨格筋の信号異常は筋原性変化だけでなく、神経原性変化によって生じることが知られ、両者の鑑別が難しい場合がある。今回、私たちはMRIで両下肢筋に信号変化を呈し当初は筋原性疾患が疑われた腰部脊柱管狭窄症の臨床的特徴について検討した。【方法】症例は、2018年4月から2019年10月の間にMRIで両下肢筋に信号異常が認められ、何らかのミオパチーが疑われて入院した3例である。これらの症例の臨床経過、検査所見、画像所見を検討した。【結果】症例1は45歳男性。10カ月前より歩行時に増悪する両下腿の疼痛、両下肢の異常感覚と脱力感を自覚した。CKは533U/Lと高値を示し、針筋電図では脱神経電位を伴う神経原性変化が認められた。ミオパチーを鑑別するため行った筋生検では、group atrophyに加え、筋線維の大小不同と壊死再生、間質の細胞浸潤が観察された。症例2は81歳女性。3カ月前より歩行時に増悪する両下腿の疼痛、両下肢の異常感覚と脱力感を自覚した。CKは23U/Lと正常範囲内であり、針筋電図では明らかな異常所見を認めなかった。症例3は79歳女性。3カ月前より歩行時に増悪する両下腿の疼痛と脱力を自覚した。CKは18U/Lと正常範囲内であり、針筋電図では明らかな異常所見を認めなかった。全ての症例において、骨格筋MRI脂肪抑制T2強調画像で下腿筋筋群に高信号を認め、腰椎MRIではL4/5で馬尾型の脊柱管狭窄を認めた。症例1は圧排所見および症状が強いため外科的治療を行った。症例2・3は保存的療法を行い経過観察した。3症例とも自覚症状は改善し、症例1ではCK値の低下、両下腿筋群の信号異常は軽減した。【結論】馬尾型の腰部脊柱管狭窄症では、脱神経と二次的な筋障害によりMRIで両下肢筋に信号変化を呈する例があることが示唆された。MRIで両下肢筋群に信号変化を認めるケースにおいて、間欠性跛行や感覚障害がある場合は、腰部脊柱管狭窄症の可能性を考慮する必要があると考えられる。

O-42-4 正常圧水頭症における髄液C5a濃度の検討

○新美 芳樹¹、林 和孝¹、坂野 文彦¹、東 篤宏¹、加藤 邦高¹、菊池 洗一¹、長尾龍之介¹、前田 利樹¹、村手健一郎¹、廣田 政古^{1,2}、石川 等真¹、水谷 泰彰¹、島 さゆり¹、植田 晃広¹、伊藤 信二¹、渡辺 宏久¹、白木 良一²、武藤多津郎¹
¹藤田医科大学医学部 脳神経内科、²藤田医科大学医学部 腎泌尿器外科

【目的】急速に超高齢化社会をむかえる我が国において、高齢者の医療や介護、特に認知症は重要な社会的テーマとなっている。高齢者で認知障害、歩行障害、尿失禁などをきたす特発性正常圧水頭症 (iNPH) については、2004年のiNPH診療ガイドラインの診断基準でMRI-supported possible iNPHをみたく高齢者の頻度は1.1%という疫学調査の結果もあり頻度の高い疾患であるが、高齢者では類似した病態も多く鑑別は必ずしも容易ではない。またその病因は未だ解明されていない。近年神経変性疾患において神経炎症の関与が注目を集めており、今回我々はiNPHにおける炎症の関与について着目し、髄液中の補体C5aについて検討を行った。【方法】当院において、2013年から2016年の間で正常圧水頭症が疑われ、probable iNPHの診断基準をみたした13例 (iNPH群) を対象に、髄液、血清のC5a濃度を測定した。測定には市販のELISAキット (abcam, Cambridge, UK) を用いた。非神経疾患コントロールとして、当院泌尿器科にて腰椎麻酔手術を行った際に髄液を採取し、年齢をマッチした非神経疾患ボランティア10例 (NNC (neurologically normal controls) 群)、神経疾患コントロールとして、UK brain bank の診断基準をみたしたパーキンソン病患者10例 (DC (disease controls) 群) との比較を行った。【結果】各群の検査時平均年齢は、iNPH群、NNC群、DC群でそれぞれ80、73.9、76.1歳で、有意差を認めなかった。男女比は各々、12.1/5.5、9/1とiNPH群は男性の比率が高かった。髄液C5aはそれぞれ、183.96±148.32、261.71±196.29、127.38±73.89 (mean±SD; pg/ml) で、群間に有意差は認めなかったが、iNPH群、PD群はNNC群より低値の傾向であった。【結論】少数例の検討では髄液C5a濃度はNNC群、DC群との有意差を認めなかった。しかしNNC群より低い傾向にあることから、iNPHの髄液C5aについて、今後多数例での検討が必要と考えられた。

O-42-6 脳脊髄液漏出症による多関節性筋萎縮症の2例

○二宮 怜子、岡田 信久、六車 彩子、小川 慈、関谷 智子、田村 暁子、富岡圭一郎、西中 和人、宇高不可思
住友病院脳神経内科

【はじめに】脳脊髄液漏出症は、脳脊髄液減少による低髄液圧性頭痛が広く知られているが、近年、多彩な症候が報告されている。中でも稀な多関節性筋萎縮症 (MSAMmultisegmental amyotrophy) を2例経験したので報告する。【症例1】68歳男性。約20年の経過で両上腕の筋萎縮、筋力低下が緩徐に進行した。脳神経系に異常はなく、両側C5-6神経根領域に筋萎縮、筋力低下を認めた。腱反射は上肢は低下、下肢は正常で、fasciculationや病的反射、感覚障害、膀胱直腸障害は認めなかった。針筋電図ではC5-6神経根に局限して安静時放電および慢性的神経原性変化がみられた。脊椎MRIでC2-3レベルにsnake eye appearanceを認め、C2-L1レベルの硬膜外に液貯留像を認めた。CTミエログラフィーで硬膜外への髄液漏出が示唆され、脳脊髄液漏出症によるMSAMと診断した。【症例2】65歳男性。43歳時に劇的な頭痛、頸部痛があり、翌年から握力が低下した。以後、約20年の経過で両上肢の筋萎縮、筋力低下が進行した。両側C5-Th1神経根領域に筋萎縮、筋力低下があり、C4-Th3領域の痛覚の低下を認めた。腱反射は全般的に低下しており、fasciculationや病的反射、膀胱直腸障害はなかった。針筋電図ではC5-Th1神経根に安静時放電および慢性的神経原性変化がみられた。脊椎MRIではC4-7レベルでsnake eye appearance、C3-Th12レベルの硬膜外に液貯留像がみられた。CTミエログラフィーで硬膜外への髄液漏出を確認し、MSAMと診断した。【考察】MSAMの病態は、硬膜外の髄液貯留が脊髄を圧迫して前角障害を生じたとする説や、脊髄が後方へ圧排され、前根が牽引されたことによる伝導障害などが推測されている。しかし、既報告例と同様に、本例も広範な脳脊髄液貯留は胸椎レベルが中心であるにもかかわらず、臨床症状は両上肢に局限し、上記のような単純な圧迫による障害だけでは説明がつかない。頸椎性脊髄症や平山病などの病態を交えて検討した。

O-42-8 気象変化に伴う体調不良、自律神経失調症、頭痛、めまい、首肩こりに対しての患者統計

○久手堅 司
せたがや内科・神経内科クリニック

【目的】当院では、気象変化による体調変化を訴える患者数が多い。どれくらいの患者数で季節による変化があるかを判断することを目的としている。【方法】緊張型頭痛、片頭痛、首肩こり、めまい、気圧や温度変化による体調不良、自律神経失調症で分類し、受診患者数を月別に統計を取った。一番強い主訴か症状に対してのみ振り分けを行った。2018年11月～2019年10月までの統計を月別に取った。①月別の総患者数、②上記7項目での受診患者数、③気圧変化、温度変化による体調不良の受診患者数、④③/①で分類を行った。【結果】2018年11月 ①1102名、②374名、③気155名+温1名、④0.142 2018年12月 ①938名、②304名、③気119名+温7名、④0.134 1月 ①973名、②266名、③気109名+温3名、④0.115 2月 ①913名、②308名、③気109名+温5名、④0.125 3月 ①1026名、②397名、③気172名+温4名、④0.172 4月 ①902名、②370名、③気152名+温4名、④0.173 5月 ①900名、②392名、③気135名+温8名、④0.159 6月 ①859名、②372名、③気149名+温2名、④0.176 7月 ①897名、②394名、③気156名+温9名、④0.184 8月 ①638名、②271名、③気91名+温10名、④0.158 9月 ①769名、②302名、③気133名+温7名、④0.182 10月 ①1024名、②366名、③気149名+温8名、④0.153 気象変化による体調不良は、片頭痛、緊張型頭痛、首肩こり、めまい、全身倦怠感、低気圧、冷え、不安感、うつ傾向など多岐であった。【結論】月別の統計でみると、12月は気象変化による体調不良を訴える受診する割合は低い。気圧差、温度差が少ないことが理由と推測される。7.8月は、外気温と冷房の温度差で体調不良を訴えている場合が多い。気象変化による体調不良は、片頭痛やめまい、全身倦怠感、低気圧、不安、うつ状態など複合的な症状を示す場合があり、診断が困難となる場合が多い。気象データとの連動することでより細かい解析が出来るのではないであろうか。

O-42-5 薬物治療難治性のトゥレット症候群に対する脳深部刺激術の効果

○高橋 信敬¹、藤岡 伸助¹、飯田 仁志²、石井 敦士³、森下 登史⁴、坪井 義夫¹
¹福岡大学病院 脳神経内科、²福岡大学病院 精神神経科、³福岡大学病院 小児科、⁴福岡大学病院 脳神経外科

【目的】トゥレット症候群、あるいはチックは有病率が100人に1人と頻度が高く、病態は明らかではないが薬物療法が効果を示すことが多い。また薬物療法抵抗性の症例に対しては、脳深部刺激 (deep brain stimulation: DBS) 療法が効果を示すことがある。今回、我々は当院でDBS療法を施行した難治性トゥレット症候群患者の患者背景ならびに治療効果を検討した。【方法】対象は、2018年1月から2019年9月の期間に当院でDBS療法を行い、6ヵ月後の評価まで終了したトゥレット症候群患者とした。DBSのターゲットは全例視床 centromedian nucleus / parafascicular nucleus (CM/Pf) とした。術前と術後6ヵ月時にYale Global Tic Severity Scale (YGTSS) を用いて治療効果の判定を行った。本研究は、当院の倫理委員会にて承認を受けている (承認番号: 2017M098)。【結果】対象患者は4名 (男性3名、女性1名、平均年齢: 27±8.7歳、平均罹患期間: 15±5.3年) であった。過去の使用歴のある薬剤は、ハロペリドール、アリピプラゾール、クロナゼパム、プロマゼパム、リスペリドン、フルボキサミン、アトモキセチンであり、全例で過去に少なくとも3剤の薬物使用歴があったが症状の改善は得られなかった。DBSにより全例で運動チックは改善が得られ (p=0.02~<0.001)、音声チックについては、1例は改善 (p<0.001)、2例は改善の傾向 (p=0.06~0.08) がみられた。【結論】CM/Pf-DBS療法は、薬剤抵抗性のトゥレット症候群患者に対して有用な治療選択肢であり、特に運動チックに対して効果が示された。

O-42-7 新規治療法の進展が遺伝カウンセリングに与えた影響: TTR-FAPにおける後方視的解析

○中村 勝哉^{1,2,3}、石川 真澄¹、黄瀬美恵子¹、小島 朋美^{1,3}、吉長 恒明²、古庄 知己^{1,3}、関島 良樹²
¹信州大学病院 遺伝子医療研究センター、²信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、³信州大学医学部 遺伝医学教室

【目的】トランスサイレチン (TTR) 型遺伝性アミロイドーシス (家族性アミロイドポリニューロパチー: TTR-FAP) は、TTR遺伝子の変異により、アミロイド蛋白が末梢神経、心臓、腎臓など全身に沈着し、臓器不全に至る常染色体優性遺伝性疾患である。肝移植術が原因療法として確立しているが、手術の侵襲性、年齢、ドナー不足などの理由により適応外となる患者が多いことが長年の課題であった。しかし、2013年にTTR四量体安定化薬が承認され、TTR-FAPの診療は第二の変革期を迎えている。こうした背景のもと、我々は、当院におけるTTR-FAPの遺伝カウンセリング (GC) の状況を後方視的に検討し、その実態と、治療法の進歩がGCに及ぼした影響を経時的に検討する。【方法】1998～2018年に当院にTTR-FAPに関連したGCを受けた来診者を受診録より抽出、後方視的に検討した。【結果】TTR-FAPに関連したGCに関する年間来診者数は9.0±5.3名 (mean±SD)、来診目的は発症前診断が96名、診断確定が44名、情報収集が21名、などであった。発症前診断を目的に来診した96名のうち76名 (79.2%) が、発症前診断を受検し、変異陽性32名 (42.6%)、陰性44名 (57.9%) であった。当院にて臨床研究が開始された2006年までと、2007年以降での比較では、年間来診者数が4.4±2.2名、12.5±4.2名、発症前診断目的の来診者数、0.7±0.7名、7.3±4.0名といずれも増加傾向であった。【結論】TTR-FAPの来診者数は増加傾向にあり、他疾患の既報告と比較しても、発症前診断目的に来診した者が多く、かつ実際に高率に受検していた。臨床研究の開始や新規内服薬の発売が、患者やat risk者の受診動機、特に発症前診断に影響を及ぼしたと考えられた。他疾患の発症前診断と同様に、特に検査陽性であった場合の予備的ガイダンスを重視しているが、一方で、年1回のサーベイランス体制を見据えたGCを検討する必要があると考えられた。

O-42-9 落語に見られる神経梅毒の高温入浴治療についての考察

○永松 秀一、古谷 博和
高知大学病院 神経内科

【はじめに】1492年にコロンブスがアメリカ新大陸を発見してから1910年にドイツのパウル・エーリヒと日本の秦 佐八郎がサルバルサンを発見するまでは約400年の間、北米大陸の風土病であった梅毒は全世界に蔓延し、16世紀から20世紀に至るまで世界中の文化、風俗、社会構造に大きな影響を及ぼしてきた。落語は250年ほど以前に日本で確立した話芸で、江戸時代後期、明治・大正に及ぶ庶民の生活をユーモアを交えて描く大衆芸である。今回落語の中に見られる庶民の梅毒や神経梅毒に対する対応について検討した。【対象】神経梅毒についての記載がはっきり見られる落語の演目としては「蕪蕪問答」、「明烏」、「道具屋」、遊郭に行った後の性病感染防止のしきたりについて語られる演目として、「付き馬」、「突き落とし」、「浮世風呂」などがあり、これらから当時の庶民の梅毒など性感染症に対する予防や治療について検討した。【結果】江戸時代から明治、大正時代にかけて、遊郭に通った翌朝には熱い風呂に入浴することがごく一般的に行われており、遊郭周辺の銭湯の湯温は高い事、それが明治から昭和初期にかけて熱い銭湯のことを「東京湯」と呼んで全国的に流行したこと、神経梅毒を含む後期梅毒感染症の治療には草津の湯など源泉温度の高い温泉の長期入浴治療が好まれたことがわかった。【結論】梅毒スピロヘーターは高温状態に弱く、サルバルサンが開発されるまでは、人工のマリア感染による高熱治療、高温入浴治療などが行われており、高温銭湯や温泉への入浴は当時の庶民の感染予防や治療法としてある程度理にかなっていた事がわかった。キーワード: 神経梅毒、落語、温泉療法、歴史神経学 Key Words: neurosyphilis, RAKUGO (traditional Japanese comedy medicine), Spa therapy, Historical Neurology