

**O-01-1 The role of Cnm positive Streptococcus mutans in the pathogenesis of intracerebral hemorrhage**○Shuichi Tonomura<sup>1,2,3</sup>, Kazuhiko Nakako<sup>4</sup>, Yoshikazu Nakaoka<sup>3</sup>, Masafumi Ihara<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan, <sup>3</sup>Department of Vascular Physiology, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Japan, <sup>4</sup>Department of Pediatric Dentistry, Osaka University Graduate School of Dentistry,

**Background:** We reported the relationship between *Streptococcus mutans* expressing the collagen-binding protein, Cnm, (Cnm-positive *S. mutans*) in the oral cavity and intracerebral hemorrhage (ICH) in a cross-sectional cohort and an increased number of cerebral microbleeds in a longitudinal cohort study, respectively. Here, we aimed to investigate host-microbial interaction to elucidate the pathophysiology of Cnm-positive *S. mutans* associated ICH. **Methods:** Firstly, we used adult male SHRSPs/Izm to assess the histopathological findings, which were divided into four groups depending on injections of either clinically isolated Cnm-positive *S. mutans* (strain TW295) or its Cnm-defective isogenic mutant (TW295CND) via tail vein and salt diet (SD) or normal diet. Next, we performed cocultivation using TW295 or TW295CND with human brain microvessel endothelial cells (hBMVECs) to investigate the interactions in vitro study. **Results:** In the rodent model assessment, The TW295/SD-treated SPSPs showed a significantly greater number of microscopic ICH than any other group. TW295 and SD synergistically interacted in the total number of ICH. Furthermore, immunofluorescence staining showed that TW295 strain distributed along the cerebral arteries and colocalized with activated microglia. In vitro study, TW295 was invaded into and penetrated hBMVECs, whereas TW295CND didn't. Moreover, we could find the TW295 was inside the endocytosis vesicles using confocal microscopy. **Conclusion:** Cnm-positive *S. mutans* might attach and invade brain capillary endothelium, which might be a trigger for ICH.

**O-01-3 Association of recurrent stroke subtype with medication type of secondary prevention in ESUS**○Taizen Nakase<sup>1</sup>, Aiko Hata<sup>1</sup>, Junta Moroi<sup>2</sup>, Tatsuya Ishikawa<sup>2</sup>, Hiroaki Shimizu<sup>1</sup><sup>1</sup>Stroke Comprehensive Medical Center, Akita University Hospital, Japan, <sup>2</sup>Akita Cerebrospinal Cardiovascular Center

**Background:** Although paroxysmal atrial fibrillation is suspected as a major cause of embolic stroke of undetermined source (ESUS), the exact pathogenesis is still unveiled. Recent clinical trials showed no difference between direct oral anticoagulant and aspirin as secondary prevention in ESUS. Therefore, aiming to reveal the association between recurrent stroke subtype and antithrombotic medicine type, we investigated recurrent stroke patients who had been treated with antithrombotic agents as secondary prevention of ESUS. **Methods:** Between April 2016 and March 2019, acute ischemic stroke patients who had been treated with antithrombotic medicine as secondary prevention were consecutively screened (n=103). Based on the initial stroke subtype, ESUS patients were enrolled into this study (n=13). Antithrombotic medicine type, risk factors and duration until recurrence were assessed among different recurrent stroke subtypes. **Results:** Most frequent subtype was ESUS (46.2%). Cardioembolic stroke was not observed. Average duration until recurrence was 48.2 months (1 - 144 months). All of recurrent ESUS were observed within 40 months. Two patients (one atherothrombotic and one lacunar stroke) who took anticoagulation agent had their recurrence within 5 months. There was no patients taking both anticoagulant and antiplatelet agents. **Conclusion:** Combination of anticoagulation and antiplatelet medication may help to prevent the stroke recurrence of ESUS patients. It will be desired to establish larger prospective study for determining appropriate secondary prevention.

**O-01-5 The role of occludin in Tight Junction in Blood Brain Barrier after stroke**○Shintaro Sugiyama<sup>1</sup>, Tsutomu Sasaki<sup>1</sup>, Hiroo Tanaka<sup>2,3,4</sup>, Haomin Yan<sup>1</sup>, Hideaki Kanki<sup>1</sup>, Atsushi Tamura<sup>2,3,4</sup>, Sachiko Tsukita<sup>2,4</sup>, Hideki Mochizuki<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan, <sup>2</sup>Laboratory of Barriology and Cell Biology, Graduate School of Frontier Biosciences, Osaka University, <sup>3</sup>Department of Pharmacology, School of Medicine, Teikyo University, <sup>4</sup>Strategic Innovation and Research Center, Teikyo University

**[Objective]** Disruption of blood brain barrier (BBB) is associated with exacerbation of cerebral infarction (CI). It is known that change of expression of tight junction (TJ) proteins increases BBB permeability under ischemic condition. Claudin-5 is highly expressed in TJ of BBB, and BBB permeability of the 443Da tracer, but not the 1.9 kDa tracer, is enhanced in Claudin-5-deficient mice. Occludin is also expressed in TJ of BBB. Under physiological conditions, TJ strands are formed even if occludin is deficient. However, the importance of occludin in maintaining the function of BBB in ischemic condition is unknown. Temporal profile of ZO-1 after stroke is not clearly known. Thus, we investigated the role of occludin in the BBB after CI using occludin-deficient mice. **[Methods]** The dynamics of TJ-related proteins, such as Claudin-5, occludin, and ZO-1, after CI were examined by immunohistochemistry, qPCR, and Western blotting. We have performed CI with a photothrombotic vascular occlusion model. We assessed infarction volume, neurological function, and BBB permeability of occludin-deficient mice. **[Results]** The expression of occludin decreased along with Claudin-5 and ZO-1 in the endothelial cells in the penumbra (n=6 each). The infarction volume of occludin-deficient mice increased more than that of wild-type mice (n=5 each). The neurological function of occludin-deficient mice was impaired more than that of wild-type mice (n=5 each). **[Conclusions]** Occludin is decreased under ischemic condition, and decreased occludin expression leads to exacerbation of CI. Further study is needed on the role of occludin after CI.

**O-01-2 Low dihomo-gamma-linolenic acid is associated with an unfavorable outcome in cardioembolism**○Takeo Sato, Kenichiro Sakai, Teppei Komatsu, Junichiro Takahashi, Tomotaka Shiraishi, Tomomichi Kitagawa, Maki Tanabe, Hiroki Takatsu, Kenichi Sakuta, Tadashi Umehara, Shusaku Omoto, Hidetomo Murakami, Hidetaka Mitsumura, Yasuyuki Iguchi  
Department of Neurology, the Jikei University School of Medicine, Japan

**Objective:** To determine the association between polyunsaturated fatty acid (PUFA) level and prognosis and MRI findings in cardioembolism. **Methods:** Consecutive ischemic stroke patients were screened. Inclusion criteria were: 1) patients with cardioembolism defined by Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment; 2) onset to door time within 24 h; and 3) able to measure PUFA within 48 h from admission. Exclusion criteria were: 1) modified Rankin Scale (mRS) score  $\geq 3$  prior to the present stroke; and 2) unavailable mRS score at 3 months from stroke onset. An unfavorable outcome was defined as mRS of 3 to 6 at 3 months from the onset. First, we evaluated whether PUFA level could be associated with an unfavorable outcome. Second, the relation between PUFA level associated with an unfavorable outcome and MRI findings was evaluated. **Results:** We screened 1,661 consecutive ischemic stroke patients, including 170 patients (117 (69%) male, median age 74 years). Of all, 53 patients (31%) had unfavorable outcomes. The factors associated with unfavorable outcome were National Institutes of Health Stroke Scale score on admission (OR 1.15, 95% CI 1.08-1.22,  $p < 0.001$ ), mRS score before onset (OR 3.35, 95% CI 1.66-6.79,  $p = 0.001$ ), and dihomo-gamma-linolenic acid (DHLA) level  $< 28.75 \mu\text{g/ml}$  (OR 2.66, 95% CI 1.05-6.75,  $p = 0.040$ ). Further, susceptibility vessel sign on MRI (SVS) was independently associated with DHLA level  $< 28.75 \mu\text{g/ml}$  (OR 3.74, 95% CI 1.28-10.96,  $p = 0.016$ ). **Conclusions:** Low DHLA level is associated with an unfavorable outcome and a SVS in cardioembolism.

**O-01-4 The impact and risk factors of anemia following acute ischemic stroke therapy**○Makiko Tanaka<sup>1</sup>, Taiji Ito<sup>2</sup>, Ayako Nakanaga<sup>1</sup>, Junji Takasugi<sup>1</sup>, Jun Hatate<sup>1</sup>, Mariko Akiyama<sup>1</sup>, Nobuko Otsuka<sup>1</sup>, Shiro Sugiura<sup>1</sup>, Tsutomu Takahashi<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Stroke Medicine, JCHO Hoshigaoka Medical Center, Japan, <sup>2</sup>Department of Rehabilitation, JCHO Hoshigaoka Medical Center

**Purpose:** To clarify the prevalence, risk factors, and impact of anemia after acute ischemic stroke therapy. **Methods:** We retrospectively analyzed 723 consecutive patients (mean age  $75 \pm 12$  years, 439 men) with acute ischemic stroke who were admitted to our stroke unit. Follow-up data were obtained in patients who were moved to the rehabilitation unit after acute stroke therapy. Anemia (Hb  $< 11 \text{ g/dl}$  in men and women  $\geq 70$  years of age, Hb  $< 13 \text{ g/dl}$  in men and Hb  $< 12 \text{ g/dl}$  in women  $< 70$  years of age) was assessed on admission, at the time of moving to the rehabilitation unit, and at the time of discharge. We compared cardiovascular risk factors, stroke subtypes and severity, and modified Rankin Scale (mRS) at the time of discharge between patients with and without anemia. **Results:** Anemia was present in 71 patients (9.8%) on admission and associated with worse mRS at discharge ( $p < 0.0001$ ). In the follow-up patients (N=287,  $90 \pm 38$  days of hospital stay), prevalence of anemia on admission, at the beginning of rehabilitation, and at the time of discharge was 8.0%, 16%, and 19%, respectively. In stroke subtypes, patients with large artery atherosclerosis and small artery occlusion were more likely to become anemic during follow-up. After adjusting for age, sex, NIH stroke scale, and pre-stroke mRS  $\geq 2$ , anemia at the beginning of rehabilitation was associated with mRS  $\geq 3$  at the time of discharge ( $P=0.03$ ). **Conclusions:** Prevalence of anemia increased after acute stroke therapy. Newly developed anemia after acute stroke therapy, as well as anemia on admission, was associated with worse outcome.

**O-01-6 Examination of regulation of expression of nAChR by TMEM35 after cerebral ischemia**○Tsutomu Sasaki<sup>1</sup>, Hideaki Kanki<sup>1</sup>, Haomin Yan<sup>1</sup>, Shintaro Sugiyama<sup>1</sup>, Tomohiro Kawano<sup>1</sup>, Kenichi Todo<sup>1</sup>, Shinichi Uesato<sup>2</sup>, Hideki Mochizuki<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Osaka University of Pharmaceutical Sciences

**[Objective]** The nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) is composed of  $\alpha 2 - \alpha 10$  subunit and  $\beta 2 - \beta 4$  subunit. nAChR is also expressed in microglia and macrophage in addition to neuron. It has been recently reported that TMEM35, in addition to Ric-3, is important for the distribution of TMEM35 on the cell membrane. However, in stroke, the dynamics of nAChR and TMEM35 and the resulting regulatory mechanism of nAChR expression are unknown. Therefore, the dynamics of TMEM35 after stroke and the change of expression profiles of nAChR by TMEM35 were investigated. **[Methods]** Neuronal cultures were prepared from the cortex of E16 rat embryos. The experiments were performed 10-12 day d.i.v (N=4). Ra2 microglia cells were harvested. OGD (*in vitro* ischemia) was performed (N=4 to 5). A cell line in which  $\alpha 7$  nAChR and TMEM35 were co-expressed in HEK293 cells was prepared. We investigated whether the CRTCI signal was activated in this cell line. Western blot analyses were performed using  $\alpha 4$ ,  $\alpha 7$ ,  $\beta 2$ , or  $\beta 4$  nAChR, TMEM35, Lynx-1, or CRTCI antibodies (N=4 to 5). Right MCAO occlusion (60 min) (N=5) was performed using a suture and then reperfusion. **[Results]** It was suggested that TMEM35 is important for the expression of  $\alpha 7$  nAChR,  $\alpha 4 \beta 2$  nAChR on the cell surface in neurons and HEK293 cells, but not Ra2 cell lines. TMEM35 affects the dynamics of nAChR downstream signals after ischemia (N=4 to 5). TMEM35 also affected the expression of Lynx-1, an endogenous agonist of nAChR. **[Conclusions]** It was suggested that after cerebral ischemia, TMEM35 can alter the responsiveness of downstream signals by regulating intracellular distribution of nAChRs.

**O-02-1 Early dysregulation of connexins in astroglia and oligodendroglia in multiple system atrophy**

○Katsuhisa Masaki<sup>1</sup>, Yuji Nishimura<sup>1</sup>, Dai Matsuse<sup>1</sup>, Hiroo Yamaguchi<sup>1</sup>, Toru Saiga<sup>1</sup>, Tatsunori Tanaka<sup>1</sup>, Shoko Sadashima<sup>1,2</sup>, Ryo Yamasaki<sup>1</sup>, Kenji Tanaka<sup>3</sup>, Toru Iwaki<sup>2</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyushu university, Japan, <sup>2</sup>Department of Neuropathology, Kyushu university, <sup>3</sup>Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Keio University, <sup>4</sup>Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, and School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, <sup>5</sup>Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital

**Aim:** The pathological hallmark of multiple system atrophy (MSA) is the deposition of aberrant  $\alpha$ -synuclein in oligodendroglia forming glial cytoplasmic inclusions (GCI) that cause cell dysfunction. MSA shows widespread demyelination, the pathogenesis of which is not fully understood. We aimed to evaluate the expression of connexins (Cx) which form gap junctions between astroglia and oligodendroglia to maintain myelin homeostasis. **Methods:** We generated TetO- $\alpha$ -SynA53T Tg/+; PLP-TA Tg/+ double transgenic mice (A53T  $\alpha$ -syn), which express mutant human A53T  $\alpha$ -syn in oligodendroglia starting at 8 weeks of age when doxycycline was removed from feed. We also assessed the Cx pathology in fifteen autopsied cases with MSA. **Results:** A53T  $\alpha$ -syn mice developed progressive mono-, hemi-, and paraparesis and ataxia at 22 weeks, culminating in death around 30 weeks. At 16 weeks, phosphorylated  $\alpha$ -syn started to focally accumulate in TPPP/25  $\alpha$ -positive oligodendroglia showing extensive loss of Cx47/Cx32 in the spinal cord and brainstem/cerebellum, resulting in widespread demyelination. GFAP-positive reactive astroglia showed extensive loss of Cx43/Cx30. In human, three cases of MSA-C showed decreased Cx43 in afferent fibers of spinocerebellar tracts with abundant deposition of GCI. Another twelve cases showed up-regulation of Cx43 with chronic astrogliosis. Cx32/Cx47 was uniformly internalized from surface membrane to cytoplasm in oligodendrocytes with GCI in all MSA cases. **Conclusion:** Early dysregulation of glial Cxs are common and may contribute to the pathogenesis of demyelination in MSA.

**O-02-3 What are the roles of TGGAA penta-nucleotide repeats as bidirectional transcripts in SCA31?**

○Miwa Higashi<sup>1</sup>, Michi Okita<sup>1</sup>, Hanako Aoki<sup>1</sup>, Takashi Ishii<sup>1</sup>, Tetsuya Nagata<sup>1</sup>, Taro Ishiguro<sup>1</sup>, Takanori Yokota<sup>1</sup>, Kinya Ishikawa<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan, <sup>2</sup>Center for Personalized Medicine for Healthy Aging, Medical School Hospital, Tokyo Medical and Dental University

**[Objective]** Spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31), one of the most common types of autosomal-dominant cerebellar ataxia in Japan, is caused by the presence of complex pentanucleotide repeats containing (TGGAA)<sub>n</sub>, (TAGAA)<sub>n</sub>, and (TAAATAGAA)<sub>n</sub> in introns of two bi-directionally transcribed genes, brain expressed associated with NEDD4-1 (*BEAN1*) and thymidine kinase 2 (*TK2*). Previous studies showed that RNA foci containing *BEAN1* directional UGGAA repeat were observed in Purkinje cell nuclei of SCA31 patients, and that UGGAA repeat caused progressive neurodegeneration in *Drosophila*. On the other hand, the role of *TK2* directional UCCA repeat remains unknown. This study aimed to investigate the pathogenic roles of UCCA repeat as well as UGGAA repeat of SCA31 through cultured cells. **[Methods]** Plasmid vectors harboring either *BEAN1*- or *TK2*-directional SCA31 insertion were transfected to various cultured cells such as Hela, HEK293T, or SH-SY5Y. We investigated their pathological and biological changes compared to cells that express identical sequences but lacking UGGAA or UCCA repeat (named "control repeats"). **[Results]** We found that RNA foci containing UGGAA repeat in nuclei of cultured cells were more granular than those containing control repeats. UCCA repeat also formed RNA foci in cells, whereas few control repeats did. **[Conclusion]** The present study showed for the first time that expressing *TK2* directional TGGAA repeat leads to abnormal RNA structures in cells as well as *BEAN1* directional sequence, suggesting that UCCA repeat is associated with SCA31 pathogenesis.

**O-02-5 Eye-hand coupling in reaching tasks is impaired in spinocerebellar ataxia**

○Satomi Inomata-terada<sup>1</sup>, Shin-ichi Tokushige<sup>2</sup>, Yaeko Ichikawa<sup>2</sup>, Tai Miyazaki<sup>2</sup>, Ayumi Uchibori<sup>2</sup>, Naohiko Togashi<sup>3</sup>, Kazuko Hasegawa<sup>3</sup>, Yuji Takahashi<sup>4</sup>, Shun-ichi Matsuda<sup>5</sup>, Masashi Hamada<sup>5</sup>, Atsuro Chiba<sup>6</sup>, Yoshikazu Ugawa<sup>1,7</sup>, Shoji Tsuji<sup>6,8</sup>, Yasuo Terao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Physiology, Kyorin University, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Kyorin University, <sup>3</sup>Department of Neurology, Sagami-hara National Hospital, <sup>4</sup>Department of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry, <sup>5</sup>Department of Neurology, NTT Medical Center Tokyo, <sup>6</sup>Department of Neurology, The University of Tokyo, <sup>7</sup>Department of Human Neuropsychology, Fukushima Medical University, <sup>8</sup>Institute of Molecular Genomics, International University of Health and Welfare

**[Objectives]** Eye and hand movements are known to be closely linked in daily actions (eye-hand coordination), and the cerebellum plays a key 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 elucidated the coupling between eye and finger temporally and spatially. We compared their performances to those of normal controls (NC) and Parkinson disease (PD) patients. **[Methods]** Subjects were 14 SCA (SCA6 or 31) patients with pure cerebellar symptoms and 10 age-matched NC and 16 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 simultaneously during the task. **[Results]** In most trials, the eye preceded the finger movement to the target. In SCA, both the distances between final position of eye and target and between final position of finger and target were significantly larger than in NC and in PD. But there was a significant positive correlation between the distances as in the other two groups (NC:  $r = 0.65$ ,  $p < 0.001$ ; SCA:  $r = 0.77$ ,  $p < 0.001$ ; PD:  $0.66$ ,  $p < 0.001$ ). On the other hand, the time between eye-onset and finger-onset prolonged and varied in SCA ( $376 \pm 193$ ms), compared with NC ( $293 \pm 132$ ms) and PD ( $251 \pm 116$ ms). **[Conclusion]** Temporal eye-hand coordination was impaired in SCA and it may reflect some cortical related cerebellar dysfunction.

**O-02-2 A novel device to evaluate upper limb ataxia in the patients with spinocerebellar degeneration**

○Yoshiyuki Kishimoto<sup>1</sup>, Atsushi Hashizume<sup>1</sup>, Shinichiro Yamada<sup>1</sup>, Daisuke Ito<sup>1</sup>, Ryota Torii<sup>1</sup>, Masahiro Nakatochi<sup>2</sup>, Yuta Imai<sup>3</sup>, Yoshitaka Nagano<sup>4</sup>, Hideo Fujimoto<sup>5</sup>, Masahisa Katsumo<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Public Health Informatics Unit, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University, <sup>4</sup>Department of Electronic Control and Robot Engineering, Aichi University of Technology, <sup>5</sup>Department of Engineering, Nagoya Institute of Technology

**[Objective]** The aim of our study is to develop a novel device to assess upper limb ataxia quantitatively in the patients with spinocerebellar degeneration (SCD) and to evaluate the utility of the device. **[Methods]** We recruited subjects with SCD and healthy controls (HCs). Inclusion criteria were as follows: (1) genetically confirmed, or (2) patients with cerebellar ataxia and a family history. Movement of upper limbs was traced by the device made up of Geomagic Touch®, an instrument which can measure the three-dimensional position every ten milliseconds, and four buttons. The subjects are instructed to move a pen-like part of the device to and fro seven times between each pair of two button. To assess ataxia quantitatively, the trajectory length, time and velocity were calculated. In addition, we set an approximation curve of the trajectory and calculated root mean squared error (RMSE) to quantify dysmetria or decomposition. **[Results]** A total of 42 subjects with SCD and 33 HCs were assessed. A total of 30 out of the 42 subjects with SCD and a total of 16 out of 33 HCs were also assessed 12 months later. RMSE was well correlated with the disease duration and the total score of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia ( $r = 0.428$ ,  $p = 0.005$  and  $r = 0.630$ ,  $p < 0.001$ , respectively) and showed the largest standardized response mean (SRM) than that of the other scales in the longitudinal analysis (SRM = 0.57). **[Conclusion]** This new device can assess the upper limb ataxia quantitatively in the patients with SCD and RMSE showed a high sensitivity to disease progression.

**O-02-4 Elimination of CSF1R-positive microglia exacerbates a novel mouse model of multiple system atrophy**

○Yuji Nishimura<sup>1</sup>, Masaki Katsuhisa<sup>1</sup>, Dai Matsuse<sup>1</sup>, Hiroo Yamaguchi<sup>1</sup>, Toru Saiga<sup>1</sup>, Tanaka Tatsunori<sup>1</sup>, Shoko Sadashima<sup>2</sup>, Ryo Yamasaki<sup>1</sup>, Kenji Tanaka<sup>3</sup>, Toru Iwaki<sup>2</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1,5</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, <sup>2</sup>Department of Neuropathology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, <sup>3</sup>Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Keio University, <sup>4</sup>Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, and School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, <sup>5</sup>Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital

**Aim:** Multiple system atrophy (MSA) shows oligodendroglial pathology with  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -syn) deposits. We developed a novel mouse model of MSA-cerebellar type (MSA-C) by over-expression of mutant  $\alpha$ -syn in oligodendroglia in a temporally restrictive manner using Tet-off system. We aimed to elucidate the role of microglia in the pathogenesis of MSA-C. **Methods:** We generated TetO- $\alpha$ -SynA53T Tg/+; PLP-TA Tg/+ double transgenic mice (A53T  $\alpha$ -syn mice), which express mutant human A53T  $\alpha$ -syn in oligodendroglia starting at 8 weeks of age when doxycycline was removed from feed. We also studied microglia in fifteen autopsied cases with MSA. **Results:** A53T  $\alpha$ -syn mice developed progressive mono-, hemi-, and paraparesis and ataxia at 22 weeks, culminating in death around 30 weeks. At 16 weeks, phosphorylated  $\alpha$ -syn started to focally accumulate in oligodendroglia. In the lesions, activated microglia had marked up-regulation of arginase-1 and CSF1R. Re-inhibition of A53T  $\alpha$ -syn at 23 weeks resolved the neurologic symptoms and glial inflammation. Administration of CSF1R inhibitor for 28 days at 19 and 23 weeks caused near complete elimination of Iba1-positive activated microglia while approximately half of arginase-1-positive microglia were still present, leading to disease exacerbation. Activated microglia were abundantly seen in afferent fibers of spinocerebellar tracts in autopsied MSA-C cases. **Conclusion:** These findings suggest that CSF1R-positive microglia play protective roles, while arginase-1-positive activated microglia may accelerate the disease progression in  $\alpha$ -synucleinopathy of MSA-C.

**O-02-6 Expression of thymidine kinase 2 gene in human SCA31 cerebellum**

○Hanako Aoki<sup>1</sup>, Miwa Higashi<sup>1</sup>, Michi Okita<sup>1</sup>, Takanori Yokota<sup>1</sup>, Kinya Ishikawa<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan, <sup>2</sup>The Center for Personalized Medicine for Healthy Aging, Tokyo Medical and Dental University, Japan

**[Objective]** Spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) is caused by a penta-nucleotide repeat in intron of brain expressed associated with NEDD4-1 (*BEAN1*) and thymidine kinase 2 (*TK2*). In some alternative transcripts, only the transcripts that contain downstream exons of *BEAN1* and *TK2*, named *BEAN1-EXT* and *TK2-EXT*, are predicted to include the repeats. Notably, *TK2* is an enzyme for mitochondrial DNA synthesis. Genetic ablation of *TK2* in mice and homozygous mutations in human led to loss of *TK2*, Purkinje cell loss and cerebellar ataxia. So, we studied to see if Purkinje cell dysfunction in SCA31 might be caused by reduction of *TK2* and *TK2-EXT* expressions, and loss of *TK2* activity. **[Methods]** RNA was extracted from frozen human control and SCA31 cerebella, and mRNA expression was examined by PCR with primers designed using public database (NCBI). **[Results]** The *TK2* mRNA was found as a major transcript that had open reading frame using upstream exons, whereas *TK2-EXT* was minor transcripts using various downstream exons in their 3'prime sequences. We identified three new *TK2-EXT* open reading frames. However, there were no obvious splicing abnormalities in SCA31 patients, and the expression levels of *TK2* and *TK2-EXT* were not obviously different between controls and SCA31 on semi-quantitative RT-PCR. **[Conclusion]** *TK2* and *TK2-EXT* expressions were not apparently changed in SCA31 cerebella. We previously reported mitochondrial DNA-encoded protein regulated by *TK2* was also retained in SCA31. These results suggest SCA31 pathogenesis is not directly related to *TK2* function.



**O-03-1 Astroglial Connexin 43 Is A Novel Therapeutic Target for Chronic Multiple Sclerosis Sclerosis Model**

○Ezgi Ozdemir<sup>1</sup>, Ryo Yamasaki<sup>1</sup>, Satoshi Nagata<sup>1</sup>, Hiroo Yamaguchi<sup>1</sup>, Yuko Nakamura<sup>1</sup>, Katsuhisa Masaki<sup>1</sup>, Jun-ichi Kira<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Kyushu University, Japan, <sup>2</sup> International University of Health and Welfare

**Objectives:** Connexin (Cx) 43 gap junction channel proteins are overexpressed in chronic plaques of multiple sclerosis (MS) and its animal model, experimental autoimmune encephalitis (EAE), at chronic phase, reflecting astrogliosis. We aimed to elucidate the role of overexpressed Cx43 in MS by therapeutic administration of a novel Cx43 blocker, INI-0602, in chronic EAE. **Methods:** EAE was induced by immunizing myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide<sub>35-55</sub> in 35 C57BL/6 mice. Following the peak of acute EAE, INI-0602 (40mg/kg) or saline was intraperitoneally administered every other day from Day postimmunization (dpi) 17 to dpi 50. **Results:** The clinical signs of EAE were significantly attenuated at chronic phase and demyelinated areas were reduced in INI-0602-treated mice compared with saline-treated mice. Infiltration of CD3<sup>+</sup> T cells, Iba1<sup>+</sup> microglia, F4/80<sup>+</sup> macrophages and C3<sup>+</sup>GFAP<sup>+</sup> A1 astroglia was significantly less in the lumbar spinal cord lesions in INI-0602-treated mice than saline-treated mice. Flow cytometry analyses of CD4<sup>+</sup> T cells isolated from the central nervous system tissues revealed significant decrease in Th17 and Th17/Th1 cells at dpi 24 and Th1 cells at dpi 50. Furthermore, Cx43<sup>+</sup>GFAP<sup>+</sup> astroglia areas were significantly decreased in INI-0602 treated mice compared with saline-treated mice. **Conclusion:** These results suggest that the overexpressed astroglial Cx43 in chronic EAE and MS lesions exacerbate neuroinflammation. Thus, astroglial Cx43 is a novel promising therapeutic target for chronic progressive MS, in which no highly efficient drugs are available.

**O-03-3 Igaratimod improves a secondary progressive multiple sclerosis model by therapeutic administration**

○Satoshi Nagata<sup>1</sup>, Ryo Yamasaki<sup>1</sup>, Yuko Nakamura<sup>1</sup>, Ezgi Ozdemir<sup>1</sup>, Hiroo Yamaguchi<sup>1</sup>, Katsuhisa Masaki<sup>1</sup>, Jun-ichi Kira<sup>2,3</sup>  
<sup>1</sup> Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, <sup>2</sup> Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, and School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, <sup>3</sup> Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital

**Objectives:** Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), an animal model of multiple sclerosis (MS), usually shows a chronic stable course after acute phase. We reported a novel model of secondary progressive MS (SPMS) induced by immunization with myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide 35-55 (MOG<sub>35-55</sub>) in oligodendroglia-specific *Cx47* inducible conditional knockout (*Cx47* iCKO) mice, which showed a relapsing progressive course at the chronic phase (Zhao et al., *PNAS*, 2020). As we also reported efficacy of iguratimod (IGU), an anti-rheumatic drug, on acute EAE, we aimed to evaluate effects of IGU on this SPMS model. **Methods:** *Cx47* iCKO (*Plp-CreERT*; *Cx47*<sup>fl/fl</sup>) mice were immunized with MOG<sub>35-55</sub> to induce EAE. Following the peak of acute EAE, IGU (50 mg/kg, twice a day) or methylcellulose (control) was orally administered from 17 days postimmunization (dpi) to 50 dpi. **Results:** Clinical signs of EAE and demyelinated areas were decreased in IGU-treated mice than control mice at the chronic phase (*p*<0.0001 and *p*=0.011, respectively). Areas of CD3<sup>+</sup> T cells, F4/80<sup>+</sup> macrophages, NOS2<sup>+</sup>Iba1<sup>+</sup> microglia, and C3<sup>+</sup>GFAP<sup>+</sup> astroglia in the lumbar spinal cord lesions were significantly less in IGU-treated mice than methylcellulose-treated mice (*p*<0.05 for all). Furthermore, microglia circularity was also decreased in IGU-treated mice than methylcellulose-treated mice (*p*=0.01). **Conclusions:** Therapeutic administration of IGU is clinically and pathologically effective for the newly established SPMS model. IGU could be a novel therapeutic candidate for SPMS.

**O-03-5 The increased expression of C5a receptor on peripheral blood B cells in NMOSD**

○Ryusei Nishigori<sup>1,2</sup>, Mio Hamatani<sup>2,3</sup>, Shinji Ashida<sup>4</sup>, Masaki Takata<sup>1,2</sup>, Chihiro Fujii<sup>1</sup>, Kazuyuki Kawamura<sup>5</sup>, Hirofumi Ochi<sup>6</sup>, Ryohei Takahashi<sup>1</sup>, Hideki Ueno<sup>7</sup>, Takayuki Kondou<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan, <sup>2</sup> Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan, <sup>3</sup> Department of Neurology, Medical Center, Kansai Medical University, <sup>4</sup> Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, <sup>5</sup> Department of Neurology, Minami Kyoto Hospital, <sup>6</sup> Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Ehime University

**[Objective]** Anti-aquaporin-4 antibody is a causative antibody of more than 70% patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). High therapeutic efficacy of eculizumab also confirmed the key role of complement cascades in NMOSD. Eculizumab inhibits cleavage reaction from C5 to C5a and C5b. Mechanisms of eculizumab are recognized to include prevention of membrane attack complex formation, C5b-9. In contrast, roles of C5a remains elusive despite observation on increased C5a in NMOSD-cerebrospinal-fluid. This study aims to reinforce importance of C5a in NMOSD by analyzing surface expression of its receptors, C5aR1 and C5aR2. **Methods:** Peripheral blood mononuclear cells were isolated from 12 cases of seropositive NMOSD and 10 healthy subjects (HS). C5aR expression was analyzed by flow cytometry. **[Results]** The frequency of C5aR1 and C5aR2 expression (%C5aR1 and %C5aR2) was significantly upregulated in NMOSD compared with HC within B cells (remarkable examples: mean %C5aR1, 13.6% vs 4.8% and mean %C5aR2, 30.5% vs 20.7% within CD27<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup> memory-B cells, %C5aR1, 12.8% vs 3.5%, %C5aR2, 28.7% vs 18.1% within CD27<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup> DN-B). Higher %C5aR1 and %C5aR2 on memory-B and DN-B cells was observed during exacerbation without significance. Increased %C5aR2 on CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells was found in NMOSD compared with HC (mean, 16.7% vs 11.9%; mean, 25.6% vs 17.5%) but not %C5aR1. **[Conclusions]** Increased expression of C5aR on B cells and C5R2 on T cells in NMOSD suggests crucial roles of C5s in immuno-pathology of NMOSD.

**O-03-2 Blood-brain barrier-breakdown in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disorders**

○Fumitaka Shimizu<sup>1</sup>, Ryo Ogawa<sup>2</sup>, Toshiyuki Takahashi<sup>2</sup>, Yukio Takeshita<sup>1</sup>, Tatsuro Misu<sup>2</sup>, Yasuteru Sano<sup>1</sup>, Toshihiko Maeda<sup>1</sup>, Ichiro Nakashima<sup>3</sup>, Kazuo Fujihara<sup>4</sup>, Takashi Kanda<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup> Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup> Department of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Sendai, Japan, <sup>4</sup> Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University

**Background:** We previously reported the association between blood-brain barrier (BBB) dysfunction and glucose-regulated protein 78 (GRP78) antibodies in neuromyelitis optica (NMO). It is unclear whether BBB disruption is associated with pathomechanism of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies (MOG-Abs) associated disorders. **Objective:** To clarify the effect of IgG from MOG-Abs associated disorders patients on the BBB-endothelial cell and the positivity of GRP78 antibodies in MOG-Abs associated disorders. **Methods:** We purified IgG from sera with MOG-Abs associated disorder patients (15 sera in 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- $\kappa$ B p65 positive cells was analyzed using a high-content imaging system and the quantitative mRNA change using RNA-seq were analyzed. 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- $\kappa$ B compared to those from stable MOG group and healthy/disease control group. RNA-seq and pathway analysis revealed that NF- $\kappa$ B signaling and oxidative stress play key roles. The rate of GRP78 antibody positivity 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:** GRP78 antibodies may be associated with BBB dysfunction in MOG-Abs associated disorders.

**O-03-4 CSF antibody titers are associated with the prevalence of brain lesion and inflammation in MOGAD**

○Yuki Matsumoto<sup>1</sup>, Kimihiko Kaneko<sup>2</sup>, Tatsuro Misu<sup>1</sup>, Chihiro Namatame<sup>1</sup>, Yoshiki Takai<sup>1</sup>, Shuhei Nishiyama<sup>1</sup>, Hiroshi Kuroda<sup>1</sup>, Toshiyuki Takahashi<sup>3</sup>, Kazuo Fujihara<sup>4,5</sup>, Masashi Aoki<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Tohoku University Graduate School of Medicine, Department of Neurology, Sendai, Japan, <sup>2</sup> Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital, Department of Neurology, Ishinomaki, Miyagi, Japan, <sup>3</sup> National Hospital Organization Yonezawa Hospital, Department of Neurology, Yonezawa, Yamagata, Japan, <sup>4</sup> Fukushima Medical University, Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, <sup>5</sup> Southern Tohoku Research Institute for Neuroscience, Multiple Sclerosis & Neuromyelitis Optica Center, Fukushima, Japan.

**OBJECTIVE:** Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated diseases (MOGAD) have been found to be positive for CNS demyelinating disease such as acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) and cortical encephalitis (CE). The relationship between the serum and CSF titers of MOG-IgG and the clinical phenotype of MOGAD is not fully understood. **METHODS:** We enrolled 133 patients with MOGAD with both serum and CSF samples and untreated before each sample was collected. We divided the patients into three groups according to serum and CSF MOG-IgG titers: low-titer, middle-titer and high-titer groups, and examined the relationship between elevated MOG-IgG titers and clinical phenotypes. Multivariate analysis was also performed to evaluate the relationship between the frequency of brain lesions and MOG-IgG titers. **RESULTS:** The patients with higher antibody titer in CSF were more likely to develop ADEM and CE and show the elevation of cell counts and myelin basic protein (MBP) in CSF. Multivariate analysis to clarify the factors associated with brain lesions revealed that young age (OR: 0.97 per 1-year increase of age, 95%CI [0.95-1.00], *P*=0.025) and high MOG-IgG titers in CSF (OR: 5.36, 95%CI [2.08-13.80], *P*=0.00052) were independent risk factors for brain lesions. These all features were not confirmed by serum antibody titers. **CONCLUSION:** CSF antibody titers are associated with a higher frequency of brain lesions and higher MBP levels suggests that high antibody titers may cause a more active antigen-antibody response and result in tissue damage.

**O-03-6 Serum GFAP, but not S100B or neurofilament light chain, predicts future relapses in NMOSD**

○Mitsuru Watanabe<sup>1</sup>, David Leppert<sup>2</sup>, Noriko Isobe<sup>1</sup>, Takuya Matsushita<sup>1</sup>, Aleksandra Maceski<sup>2</sup>, Dimitri Rey<sup>2</sup>, Sandra Mitrovic<sup>2</sup>, Yuri Nakamura<sup>1,4,5</sup>, Katsuhisa Masaki<sup>1</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1,4,6</sup>, Jens Kuhle<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, <sup>2</sup> Neurologic Clinic and Policlinic, MS Center and Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), University Hospital Basel, University of Basel, <sup>3</sup> Laboratory Medicine, University Hospital Basel, University of Basel, <sup>4</sup> Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital, International University of Health and Welfare, <sup>5</sup> School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, <sup>6</sup> Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, and School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare

**Objective:** To test the prognostic potential of serum levels of glial fibrillary acidic protein (sGFAP), S100B (sS100B) and neurofilament light chain (sNfL) during remission phase of anti-aquaporin-4-IgG positive NMOSD as biomarkers for future relapses. **Methods:** Median values of sGFAP, sS100B and sNfL were calculated from 47 serum samples from 18 NMOSD patients in remission (>180 days after last relapse) and defined cut-off levels for 'high' and 'low' sGFAP (141.6 pg/mL), sS100B (8.6 pg/mL), and sNfL (33.9 pg/mL), respectively. Patients were followed for up to 10 years. The Kaplan-Meier analyses and Cox-hazard model (univariable and multivariable: adjusted for age, sex, time from recent relapse and treatment) were used to compare the time to and hazard risk of the next relapse between 'high' and 'low' groups for three markers. **Results:** Twenty-five first post-relapse/remission phase samples from 18 patients were used for analyses. Patients with 'high' sGFAP experienced future relapses earlier than those with 'low' (median time to next relapse: 922 vs 3710 days, *p* = 0.0047) and had higher risk of future relapses (unadjusted hazard ratio: 5.6 [95% confidence interval 1.5-21.0], *p* = 0.0102; adjusted hazard ratio: 9.4 [1.9-47.0], *p* = 0.0061). The incidence of future relapses tended to be higher in patients with 'high' vs those with 'low' sGFAP (80 vs 40%, *p* = 0.087). In contrast, high sS100B and sNfL levels were unable to identify patients at increased risk for relapses. **Conclusions:** In NMOSD in remission, high sGFAP is a prognostic biomarker for the risk for future relapses.

**O-04-1 非流暢/失文法型原発性進行性失語 (naPPA) の発症・症候・検査所見・経過: 55名の検討**

○大槻 美佳<sup>1</sup>、中川 賀嗣<sup>2</sup>、奥水 修一<sup>3</sup>、新保 和賢<sup>3</sup>、緒方 昭彦<sup>3</sup>、水戸 泰紀<sup>1</sup>、田島 康敬<sup>4</sup>、濱田 晋輔<sup>5</sup>、浦 茂久<sup>6</sup>、岩田 育子<sup>7</sup>、松島 理明<sup>7</sup>、矢部 一郎<sup>7</sup>

<sup>1</sup>北海道大学病院 神経内科、<sup>2</sup>北海道医療大学リハビリテーション科学部、

<sup>3</sup>北海道脳神経外科記念病院神経内科、<sup>4</sup>市立札幌病院神経内科、

<sup>5</sup>北祐会神経内科病院、<sup>6</sup>旭川赤十字病院神経内科、<sup>7</sup>北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野

【目的】原発性進行性失語 (PPA) の臨床類型のうち、非流暢/失文法型 (naPPA) は、病理所見、症候、経過から、均でないことが報告され、いくつか重型分類が試みられている。本研究ではnaPPAを検討し、重型分類を試みた。【方法】対象: naPPAと診断された患者55名 (男32、女23)。発症時平均年齢69.9歳: 53~81歳。naPPA診断はGorni-Tempiniら (2011) の診断基準に依拠。方法: 神経学的所見、高次脳機能評価、MRI/MRA、脳血流SPECT、可能であれば<sup>123</sup>IイオフルパンSPECT) を施行し、経過を検討。【結果】4つの臨床類型が推測された。1) 失文法/失語型: 9名、2) 発語失行と失語合併型: 4名、3) 純粋発語失行型: 30名、4) 進行性前部弁蓋部症候群: 12名。1) は発語失行は軽微であったが、初診から5.9例にシリアを認めた。また全例で発症から5.7年に前頭葉症状が出現。2) は発語失行強く、2/4例は吃、ロクロニアを認めた。3) は、22/30例が発症1.8年の間にパーキンソンズを呈し、CBSと判断。3/30例は失調を呈した。パーキンソンズが出現する前の時期に<sup>123</sup>IイオフルパンSPECTを施行したところ、14/15例で低下を認めた。4) は10/12例は発症1.3年に嚥下不能、2例は病理所見TDP43を認めた。2/12例は発症10年間緩徐な進行だったが、1例は後年ALS、1例は病理診断でALSであった。【結論】1.naPPAは、発語失行型、失文法型、前部弁蓋部症候群に臨床群化できた。2. 発語失行型は、病初期に<sup>123</sup>IイオフルパンSPECTでの低下を認め、診断に有用と考えた。3. 進行性前部弁蓋部症候群はMNDのスペクトラムと考えられたが、急速進行群と、10年に渡って緩徐に進行する群があり、さらに重型に分類できる可能性が示唆された。

**O-04-3 髄液バイオマーカーを用いた軽症アルツハイマー病における漢字想起障害の臨床的検討**

○葛谷 聡<sup>1</sup>、宮本 将和<sup>1</sup>、山本 洋介<sup>2</sup>、島 淳<sup>3</sup>、打田 典子<sup>1</sup>、国立 敦子<sup>1</sup>、木下 彩榮<sup>4</sup>、福原 俊一<sup>2</sup>、高橋 良輔<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都大学大学院医学研究科臨床神経学、

<sup>2</sup>京都大学大学院医学研究科社会健康医学系医療疫学分野、<sup>3</sup>京都大学

大学院医学研究科人間健康科学系近未来型人間健康科学融合ユニット、

<sup>4</sup>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】以前よりアルツハイマー病 (以下、AD) 患者では病初期から出現する漢字想起障害が知られているが、その神経基盤は明らかにされていない。髄液バイオマーカー診断された軽症AD患者の漢字想起障害の臨床的意義を検討する。【方法】対象はもの忘れを主訴とする55歳以上の当院患者のうち、臨床的に軽症ADが疑われて髄液ADバイオマーカーを測定した疾患群57症例と物忘れを認めない健常群56症例。疾患群は髄液ADバイオマーカー陽性32症例をAD群、陰性25例を非AD群に分類。認知機能評価、脳血流シンチグラフィに加え、漢字読み書き問題を実施し、比較検討を行った。【結果】漢字書きテストの正答率は、予想通り健常群、非AD群、AD群の順で有意に低下し、AD群では教育歴が正答率に影響した。誤答パターンを無反応、錯書に分類したところ、全誤答における無反応が占める割合 (無反応率) は、健常群、非AD群、AD群の順で有意に増加し、AD群でのみ無反応率が各種認知機能バッテリーと有意に逆相関した。さらにAD群の高無反応率群と低無反応率群の比較において、無反応率は漢字想起に重要な左中側頭頭後部の血流低下と相関し、教育歴、年齢、髄液バイオマーカーによるAD病理指標は同程度にもかかわらず、高無反応率群で有意に認知機能の低下を認めた。【結論】軽症AD日本人において漢字想起能力はAD疾患抵抗性と関連し、認知機能障害と相関した。

**O-04-5 パーキンソン病におけるパレイドリリアテストを用いた錯視反応の検出**

○車田賢太郎<sup>1</sup>、杉山淳比古<sup>1</sup>、平野 成樹<sup>1,2</sup>、吉武 美紀<sup>2</sup>、焼山 正嗣<sup>2</sup>、桑原 聡<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学、

<sup>2</sup>千葉大学医学部附属病院 認知症疾患医療センター

【目的】パレイドリリアテストは幻視に類似した症状である錯視を検出するテストであり、一定の妥当性や信頼性を有し、レビー小体型認知症とアルツハイマー病の鑑別に有用であることが報告されている。一方で、パーキンソン病と類縁疾患の鑑別における有用性やその病態背景は十分に検討されておらず、これを検討する。【方法】幻視の訴えないパーキンソン病患者40人と多系統萎縮症患者40人を対象とし、ROC解析を用いてパレイドリリアテストの診断精度を後方視的に検討した。また、パーキンソン病患者において、テストで錯視反応を有した群と錯視反応を有さない群に臨床背景や内服薬、神経心理検査結果に差があるか検討した。【結果】パレイドリリアテストにおける錯視反応はパーキンソン病40例中19例 (中央値0.0-17)、多系統萎縮症40例中9例 (中央値: 0、0.4) に認められ、パーキンソン病で有意に多かった ( $p=0.005$ )。ROC解析では、AUC 0.657であり、Youden法で算出したカットオフ値 (錯視反応2以上) を用いると感度 32.5%・特異度 97.5%でパーキンソン病と多系統萎縮症を鑑別した。パーキンソン病において錯視反応を有する群では、錯視反応を有さない群と比較して、State-Trait Anxiety Inventoryの状態不安 ( $p=0.044$ ) と特性不安 ( $p=0.044$ ) が有意に高かった。内服薬を含めたその他の因子に有意な差は認められなかった。【結論】幻視の訴えないパーキンソン病患者においても、パレイドリリアテストで錯視反応が検出されることがある。パレイドリリアテストにおける錯視反応は、パーキンソン病と多系統萎縮症の鑑別において、パーキンソン病に特異的な所見である。

**O-04-2 脳の健康管理指標 (BHQ) を用いた認知機能との関連の検討**

○中奥由里子<sup>1</sup>、角田 千景<sup>2</sup>、西村 邦宏<sup>1</sup>、杉下 守弘<sup>3</sup>、根本 清貴<sup>4</sup>、山川 義徳<sup>5</sup>、猪原 匡史<sup>2</sup>

<sup>1</sup>国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部、

<sup>2</sup>国立循環器病研究センター 脳神経内科、<sup>3</sup>王子こころのクリニック、

<sup>4</sup>筑波大学 医学医療系臨床医学域、<sup>5</sup>京都大学 オープンイノベーション機構

【目的】大脳灰白質の容積を指標化したGray matter brain healthcare quotient (GM-BHQ) を用いて、Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale (ADAS-Cog)、Mini Mental State Examination (MMSE)、Clinical Dementia Rating (CDR) など、認知機能検査との関連について検討する。【方法】2015年1月から2020年3月の間に当院脳神経内科を外来受診した患者のうち、頭部MRI画像、MMSE、CDR、ADAS-Cogの認知機能検査を受けた症例を対象として、後方視的に解析した。GM-BHQは3D-T1強調画像を用いて、灰白質の容積を算出し、平均100、標準偏差 (SD) 15に指標化したスコアである。【結果】対象となった患者は62人で、延べ119のデータセットを解析した。National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) の診断基準に従った、医師の診断により、軽度認知障害 (MCI,  $n=100$ )、認知症 ( $n=19$ ) を定義した。MMSEのスコアは、MCI群25.5 (SD 2.4)、認知症群 21.6 (SD 3.8) であり、ADAS-Cog14のスコア (0.90点) はMCI群26.9 (SD 7.0)、認知症群35.9 (SD 9.4) で有意差を認めた ( $p<0.001$ )。海馬のGM-BHQはMCI群65.8 (SD 14.5)、認知症群54.1 (SD 9.2) であり、認知症群で有意に低かった ( $p=0.001$ )。海馬GM-BHQと認知機能は、MMSE ( $r=0.32$ ,  $p<0.001$ ) で正の相関、CDR-Sum of Boxes ( $r=-0.32$ ,  $p= P<0.001$ )、ADAS-Cog14 ( $r=-0.47$ ,  $p<0.001$ ) と負の相関を認めた。【結論】海馬GM-BHQは各種認知機能検査 (特にADAS-Cog14) と有意な相関を認めた。

**O-04-4 パーキンソン病における全般高次脳機能検査の特徴**

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

【目的】パーキンソン病 (PD) の全般高次脳機能評価では複数の高次脳機能検査が用いられているが、その検査間の関係は不明である。また臨床現場で幅広く用いられるMMSEは、PDの認知機能障害を把握するスクリーニングツールとしては限界のあることも指摘されている。そこで今回、MoCA-J、ACE-R、MMSE、さらに前頭葉機能検査とされているFABの関係を検討する。【方法】対象は、MDS診断基準を満たすPD 31例 (平均年齢71.2歳、平均罹病期間7.2年)。各高次脳機能検査は、オン時で、薬剤の変更の無い同一週に施行した。各スコア同士の関係については単回帰分析を用いて検討した。【結果】MoCA-Jと ACE-Rは $R^2=0.829$ と極めて高い相関を示し、MoCA-JでMCIのカットオフとされる26点は、ACE-Rでは91点に相当し、ACE-RにおけるMCIのカットオフである88点よりも高かった。MMSEはMoCA-J ( $R^2=0.738$ )、ACE-R ( $R^2=0.794$ ) と高い相関を示し、MMSE 24点は、MoCA-J 18点、ACE-R 70点に、MMSE 27点は、MoCA-J 24点、ACE-R 87点に相当していた。一方、FABは、MoCA-J ( $R^2=0.641$ )、ACE-R ( $R^2=0.625$ )、MMSE ( $R^2=0.45$ ) と、良く相関していた。【結論】PDの全般性高次脳機能評価において、MoCA-JとACE-Rのスコアの相関は非常に高く、いずれを用いた従来の結果も同等の意義を有すると考えられるが、軽微な異常の検出にはMoCA-Jが優れている可能性が示唆された。一方、MMSEを用いたMCIや認知症のカットオフの設定には十分な注意が必要で、24点は認知症がかなり進んだ状態が示唆された。また、FABは前頭葉機能以外にも評価している可能性があると考えられた。

**O-04-6 歌唱困難の脳内神経基盤について**

○角南 陽子、板東 充秋、高橋 一司  
東京都立神経病院 脳神経内科

【目的】表出性音楽障害を呈した症例において、音楽の脳内基盤について検討する。【方法】脳器質的疾患により歌唱困難を来した例 (4例) の、音楽機能を評価した。症例1は右利き女性、元ハードロック歌手。右前頭葉の脳梗塞を契機に歌唱困難になる。ピッチ優位の歌唱障害で、想起したメロディー・記譜の誤反応、ピッチ読譜障害、移動度読み替えの拙劣さ、ピッチ優位のmusical imagery障害を認めた。症例2は右利き女性。緩徐進行性の発語障害と歌唱でピッチが単調となった。右中心領の血流低下あり。進行性交叉性純粋語喑と表出性音楽障害と診断した。症例3は左利き男性。プロの歌手。軽度意識障害で発症。左ヘシュル回と中心弁蓋下端に病変を認め、軽度の聴理解障害と一過性の非流暢性を伴う失語を呈した。非流暢性の改善後もピッチ優位の歌唱障害で、童謡既知感の障害やメロディー想起困難があった。語音聴力の低下や環境音失認も認め、軽度だが全般性聴覚失調と診断した。症例4は右利き女性。両側側頭葉の脳梗塞で、ウェルニッケ失語と言語的プロソディーの表出障害を認めた。ピッチ優位の重度の歌唱障害を認めたが、ピッチ高低弁別が困難であり、これによる歌唱機能への影響が示唆された。童謡の弁別も困難であり、受容性の音楽障害を認めた。【結果】症例1と2は右前頭葉病変で表出性音楽障害を呈した。症例3は左一側病変で、症例4は両側病変で受容性かつ表出性音楽障害を来し、いずれも側頭葉病変であった。【結論】歌唱は「内音楽中枢」を起点とし、聴覚的フィードバックの影響を受けつつ運動プログラミングがなされる。症例1はメロディの内的表象からの損傷が疑われ、右前頭葉に内音楽中枢が存在することが示唆された。表出性音楽障害の病巣は右の側頭葉と頭頂葉の報告が多く、右前頭葉病変は稀である。音楽機能の脳内神経基盤、musical syntaxについて考察する。



**O-05-1 ATP induces neuropathic pain in neuromyelitis optica spectrum disorder through microglial activation**

○Teruyuki Ishikura<sup>1</sup>, Makoto Kinoshita<sup>1</sup>, Mikito Shimizu<sup>1</sup>, Yoshiaki Yasumizu<sup>1</sup>, Kazuya Yamashita<sup>1</sup>, Hisashi Murata<sup>1</sup>, Shohei Beppu<sup>1</sup>, Toru Koda<sup>1</sup>, Satoru Tada<sup>1</sup>, Naoyuki Shiraiishi<sup>1</sup>, Yasuko Sugiyama<sup>1</sup>, Katsuiichi Miyamoto<sup>2</sup>, Susumu Kusonoki<sup>2</sup>, Atsushi Kumanogoh<sup>3</sup>, Tatsusada Okuno<sup>1</sup>, Hideki Mochizuki<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan, <sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Allergy and Rheumatic Diseases, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

**Objective:** Intractable neuropathic pain is a common symptom of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). However, the underlying mechanism of NMOSD pain remains unknown. The aim of this study was to investigate pathogenic mechanism of NMOSD pain through establishment of its animal model. **Methods:** We established an NMOSD pain model by injecting anti-AQP4 recombinant autoantibodies (rAQP4 IgG) derived from NMOSD patient plasmablasts or control human IgG into rat spinal cords (N=8/each group). We performed transcriptome analysis of spinal cords of NMOSD and control rats (N=3/each group). Pharmacological inhibition elucidated the core mechanism of allodynia in the model (N=6/each group). **Results:** Development of mechanical allodynia was confirmed in the NMOSD pain model. rAQP4 IgG mediated extracellular ATP release *in vitro*, and pharmacological inhibition of ATP receptor reversed mechanical allodynia in the NMOSD pain model. Furthermore, transcriptome analysis revealed microglial activation and elevated levels of *IL1B* in NMOSD spinal cord. Inhibition of microglial activation and neutralization of IL-1 $\beta$  also attenuated neuropathic pain in the NMOSD rat model. In human patients, CSF ATP concentration was significantly higher in both acute and remission phases of NMOSD than in multiple sclerosis or other neurological disorders. **Conclusions:** A novel NMOSD pain model was established. ATP, microglial activation, and IL-1 $\beta$  secretion plays a key role in the pathogenesis of NMOSD neuropathic pain.

**O-05-3 Effects of sera in NMO, MOG, and MS on IgG translocation to central nervous system**

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

[Background] Autoimmune neurological diseases are characterized by autoantibodies to target molecules in central nervous system. It remains uncertain how antibodies access intrathecal antigen across blood-brain barrier (BBB) because of lack of the adequate *in vitro* BBB models to evaluate the microvolume IgG translocation. [Aim] Our aims are to construct the new measurement of microvolume IgG *in vitro* BBB model, and to evaluate the effects of sera in each patient on IgG translocation through endothelial cells. [Methods] We prepared the individual sera at onset (Neuromyelitis optica (NMO); N=6, MOG antibody-related disease (MOG); N=3, Multiple sclerosis (MS); N=11), and healthy control (N=3). Conditionally immortalized human brain microvascular endothelial cells (hBMECs) were cultured in the inserts. After exposing each serum and human IgGs labeled with IRDye® 800CW protein to hBMECs, translocated IgG to lower chamber was detected by the Odyssey® Infrared Imaging System. Transendothelial electrical resistance (TEER) of the exposed inserts was also measured. [Results] Using the pooled serum of each disease, there was correlation between IgG translocation and TEER. However, the sera of some patients (NMO: 2, MOG: 1, MS: 2) significantly increased translocated IgG although TEER was not significantly decreased. [Conclusion] We developed the new evaluation method of microvolume IgG translocation *in vitro* BBB model. Our results indicated that there were some systems of IgG translocation without the dysfunction of BBB, that may trigger the onset of autoimmune neurological diseases.

**O-05-5 Mechanism of neurodegeneration in TTR E61K amyloid neuropathy: electron microscopic study**

○Tatsufumi Murakami<sup>1</sup>, Mineyuki Mizuguchi<sup>2</sup>, Kazunori Sango<sup>3</sup>, Shigenobu Tone<sup>4</sup>, Kazuhiko Watabe<sup>5</sup>, Yoshihide Sunada<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Kawasaki Medical School, Japan, <sup>2</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University, <sup>3</sup>Department of Sensory and Motor Systems, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, <sup>4</sup>School of Science and Engineering, Tokyo Denki University, <sup>5</sup>Department of Medical Technology, Faculty of Health Science, Kyorin University

[Objective] TTR E61K amyloid neuropathy is characterized by late-onset FAP, and no amyloid deposits in the sural nerves. E61K TTR has similar amyloidogenicity to wild TTR and no inhibitory effect on neurite outgrowth from primary DRG neurons. TUNEL positive cells are observed in the sural nerve. In this study, E61K TTR fibrils were morphologically examined *in vitro* and apoptotic cells were identified in the nerve by electron microscope. [Methods] 1) Wild, E61K and V30M recombinant TTRs are incubated under acidic condition (pH4.4) at 37°C for 72 hours. Samples are centrifuged, and the pellets are embedded in epon. Ultrathin sections are explored using an electron microscope. 2) Endoneurial cells are examined in the sural nerve of the patient (n = 1) using an electron microscope. Apoptotic cells are morphologically identified. [Results] The pellets in V30M TTR samples were larger than WT ones, and limited pellets were seen in E61K samples. Electron microscopy revealed V30M TTR fibrils in several area of the sections and WT TTR fibrils in a few areas of the sections. E61K TTR fibrils were rarely seen. Fibrils width was in 5 nm in all TTR samples. Amyloid fibrils were not seen in the nerve. Apoptotic nuclear condensation was observed in non-myelinating Schwann cells of the nerve. [Conclusions] Electron microscopic examination revealed scarce E61K TTR fibrils *in vitro*, and apoptosis of Schwann cells in the nerve. As DRG has no blood-brain barrier, TTR deposits in DRG may cause TTR E61K amyloid neuropathy. Schwann cell apoptosis may contribute to the neurodegeneration.

**O-05-2 IL-6 blockade inhibited the NMO-IgG-induced BBB dysfunction, leading to prevention of onset of NMOSD**

○Yukio Takeshita<sup>1</sup>, Susumu Fujikawa<sup>1</sup>, Kenichi Serizawa<sup>2</sup>, Miwako Fujisawa<sup>1</sup>, Kinya Matsuo<sup>1</sup>, Fumitaka Shimizu<sup>1</sup>, Yasuteru Sano<sup>1</sup>, Michiaki Koga<sup>1</sup>, Richard M Ransohoff<sup>3</sup>, Takashi Kanda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Product Research Department, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, <sup>3</sup>Third Rock Ventures

**Background** Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is autoimmune astrocytopathy caused by antibodies against the aquaporin 4 (AQP4). Breakdown of blood-brain barrier (BBB) allowing ingress of AQP4 antibodies into the CNS plays a key role in NMOSD. We reported GRP78 and AQP4 antibodies were important factors for BBB breakdown via IL-6 induction in astrocytes. Though IL-6 blockade like satralizumab (SA) showed beneficial effects, the pathophysiology and the therapeutic mechanisms at BBB are not fully understood because of lack of adequate experimental models. **Aim** We reveal the pathophysiology of NMOSD and the effects of IL-6 blockade at the BBB with *in vitro* and *in vivo* studies. **Method** We constructed the BBB models for evaluating barrier function, leukocyte migration and intracerebral transferability (IT) of NMO-IgG and SA utilizing the newly triple-cultured system of conditionally immortalized human BBB cell lines. We also assessed the effects of IL-6 receptor antibody on BBB disruption in EAE mice in which IL-6 in CNS increased. **Result** *In vitro* studies, NMO-IgG increased IT of SA and NMO-IgG, and SA suppressed the NMO-IgG-induced migration of T cells and barrier dysfunction. *In vivo* studies, IL-6 blockade suppressed the migration of T cells into CNS, inhibited the increased BBB permeability, and prevented the onset of myelitis. **Conclusion** These results suggest 1) NMO-IgG increased the IT of NMO-IgG and induced IL-6 from astrocytes causing more BBB dysfunction 2) SA, which can pass through the BBB in NMO-IgG, suppresses the BBB dysfunction, leading to prevention of onset of NMOSD.

**O-05-4 Intracerebral transferability of satralizumab in NMO using a new multi-cultured *in vitro* BBB model**

○Kinya Matsuo<sup>1</sup>, Yukio Takeshita<sup>1</sup>, Susumu Fujikawa<sup>1</sup>, Miwako Fujisawa<sup>1</sup>, Kenichi Serizawa<sup>2</sup>, Fumitaka Shimizu<sup>1</sup>, Yasuteru Sano<sup>1</sup>, Michiaki Koga<sup>1</sup>, Takashi Kanda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Product Research Department, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd

[Objective] Neuromyelitis optica (NMO) is an autoimmune astrocytopathy caused by antibodies against the aquaporin-4. On the CNS side, NMO-IgG induces secretion of IL-6 from astrocytes causing dysfunction of blood-brain barrier (BBB). Satralizumab strongly prevents recurrence of NMO by inhibition of IL-6, but the action mechanisms of satralizumab at the BBB are unclear because of lack of *in vitro* BBB models to evaluate the intracerebral transferability (IT) of satralizumab and IgGs. Our aims are to construct the BBB models to measure the IT of satralizumab and IgGs, and to evaluate IT of satralizumab and NMO-IgGs. [Methods] We used novel triple co-culture functional BBB models. Firstly, after addition of labeled satralizumab or control-IgGs to endothelial side, the translocated satralizumab or control-IgGs were detected by Odyssey Infrared Imaging System. Secondly, after exposing NMO-IgG or control-IgG to the endothelial side, the translocated IgGs were measured by ELISA. Finally, after exposing "satralizumab plus NMO-IgG" or "satralizumab plus control-IgG" to the endothelial side, the accumulated satralizumab was measured by ELISA. [Results] The IT of satralizumab was almost three times that of control-IgG. The IT of NMO-IgG was almost 1.5 times. The satralizumab accumulation for "NMO-IgG plus satralizumab" was almost three times that for "control-IgG plus satralizumab". [Conclusions] We succeed in constructing detection methods for Satralizumab and IgGs through *in vitro* BBB models. IT of satralizumab is higher than control IgGs and was accelerated by presence of NMO-IgG.

**O-05-6 Neuroprotective Crosstalk between Neurotrophic and Innate Immune Receptors induced by an Analgesic**

○Tatsuro Mutoh<sup>1</sup>, Yu Fukuda<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Neurology and Neuroscience, Fujita Health University Hospital, Japan, <sup>2</sup>Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.

**Objective:** Innate immune receptors regulate inflammation and regeneration processes of damaged tissue. Recently, an extract from inflamed rabbit skin inoculated with vaccinia virus (NTP) was shown to protect mouse brain under ischemic condition. We report herein the neuroprotective action of NTP by focusing on molecular interaction of neurotrophic and innate immune systems. **Methods:** Rat pheochromocytoma PC12 cells overexpressing Trk (PCTrk cells) were differentiated with nerve growth factor (NGF) for 1 day and were then deprived of NGF from culture medium. These cells were analyzed for neurite length by morphological examination and for subcellular distribution of signaling molecules by sucrose density gradient fractionation. **Results:** NTP prevented the neurite retraction in PCTrk cells by NGF deprivation. This effect was accompanied by interaction of Fyn kinase with high-affinity NGF receptor Trk. NTP-treated cells produced unidentified membrane fractions with a high-buoyant density containing Trk, GM1 ganglioside, flotillin-1 and Fyn. Additionally, these membrane fractions also contained Toll-like receptor 4 (TLR4). Inhibition of TLR4 function by TAK-242 prevented the formation of these membrane fractions and suppressed neuroprotective action by NTP. **Discussion:** These observations indicate that NTP exhibits neuroprotection through the formation of a membranous platform for a crosstalk between neurotrophic and innate immune receptors. Neuroprotective mechanisms through the interaction with innate immune systems may provide novel targets for neuroprotective therapy.

**O-06-1 新規治療方法の進展がTTR-FAPにおける遺伝カウンセリングに与えた影響**

○中村 勝哉<sup>1,2,3</sup>、石川 真澄<sup>1</sup>、黄瀬美子<sup>1</sup>、小島 朋美<sup>1</sup>、佐久 彰子<sup>1</sup>、古庄 知己<sup>1,3</sup>、岡島 良樹<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>信州大学医学部附属病院 遺伝子医療研究センター、  
<sup>2</sup>信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、  
<sup>3</sup>信州大学医学部 遺伝医療教室

【目的】発症前診断とは、①at risk者に対して、②まだ発症が確認されない時点で、③将来の発症の危険性を判定すること、を目的に行う遺伝学的検査を指す。遺伝性神経疾患の多くは原因療法が確立していないため、発症前診断は、来談者の理解度や支援体制の状況を考慮し、慎重な対応が求められてきた。一方、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、肝移植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。2013年、TTR四量体安定化薬が上市され、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、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】1998～2019年に当院にTTR-FAPに関連したGCを希望して来院した来談者を受診録より抽出、後方視的に検討した。【結果】TTR-FAPに関連した来談者の目的は、発症前診断が103名、診断確定が44名、情報収集が22名、などであった。発症前診断を目的に来談した103名のうち81名 (78.6%) が、発症前診断を受検し、変異陽性34名 (42.0%)、陰性45名 (55.6%) であった。来談者数は経時的に増加傾向であり、特に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、年間来談者数が4.4±2.2名、12.2±4.2名、発症前診断目的の来談者数、0.7±0.7名、7.3±3.8名といずれも増加傾向であった。【結論】原因療法の開発が、at risk者の発症前診断の動機になっている現状が伺えた。他疾患と同様に、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、長期に渡る医学介入を見据えた対応が必要である。

**O-06-3 中枢神経リンパ腫におけるMYD88 変異と臨床的指標との相関性**

○村手健一郎<sup>1</sup>、中野 頌子<sup>1</sup>、林 和孝<sup>1</sup>、坂野 文彦<sup>1</sup>、加藤 邦尚<sup>1</sup>、東 篤宏<sup>1</sup>、菊池 洗一<sup>1</sup>、長尾龍之介<sup>1</sup>、前田 利樹<sup>1</sup>、廣田 政古<sup>1</sup>、石川 等真<sup>1</sup>、伊庭佐知子<sup>2</sup>、水谷 泰彰<sup>2</sup>、島 さゆり<sup>1</sup>、入智沙子<sup>2</sup>、植田 晃広<sup>1</sup>、伊藤 瑞規<sup>1</sup>、武藤多津郎<sup>1</sup>、富田 章裕<sup>2</sup>、渡辺 宏久<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>藤田医科大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>藤田医科大学病院 血液内科

【目的】中枢悪性リンパ腫 (CNSL) においてMYD88およびCD79B変異の保有が特徴的である。これまでに我々は、髄液中の無細胞遊離DNA (cfDNA) を用いたdroplet digital PCR (ddPCR) による変異MYD88の検出 (リキッドバイオプシー) が、臨床所見や画像所見と組み合わせる非侵襲的な診断手段の一つとして有用である可能性を報告してきた。しかし検出されるMYD88変異存在割合 (VAF) と臨床像との関連については未だ明確ではない。今回、髄液中MYD88VAFと臨床的指標との相関関係について検討した。【方法】対象は、当院脳神経内科と血液内科に入院し、確定診断を得た中枢原発性リンパ腫 (PCNSL) 2例、血管内大細胞型B細胞リンパ腫 (IVLBCL) 1例、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) の中枢浸潤6例。全例において髄液中のcfDNAを用いてddPCRを施行し、その変異MYD88VAFと、血清・髄液の可溶性IL-2レセプター (sIL-2R) ならびにβ2ミクログロブリン (β2MG)、髄液蛋白・細胞数・糖、血清LDHの値との関係を検討した。【結果】変異MYD88VAFは0.25%～65%であり、中枢産生の指標となるsIL-2Rの髄液/血清比と有意な相関を認めた ( $R^2=0.532$ ,  $p=0.025$ )。髄液・血清のsIL-2Rやβ2MG、髄液蛋白・細胞数・糖、血清LDHとは有意な相関は示さなかった。【結論】sIL-2Rは、免疫担当細胞表面のsIL-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関連することが知られている。今回髄液中のcfDNAにおける変異MYD88VAFがsIL-2Rの髄液/血清比と相関していたことから、その変異の比率の高さは疾患活動性に関連しており、病態的にも意義のある指標である可能性が示唆された。

**O-06-5 COVID-19 流行下におけるパーキンソン病患者の遠隔診療への意識調査**

○岡島 幹篤、栗原可南子、長城 晃一、井上 琴絵、山本 澄子、三嶋 崇靖、藤岡 伸助、谷馬 慎二、坪井 義夫  
 福岡大学医学部 脳神経内科学講座

【目的】2020年はCOVID-19の世界的流行により医療体制にも大きな変化をもたらした。感染拡大に伴い、3月11日WHOはパンデミック状態を宣言。日本政府も4月2日から緊急事態宣言を発出し、4月16日に全国的措置をとった。パーキンソン病 (PD) 患者は高齢で呼吸や嚥下機能が低下しCOVID-19に対する脆弱性を有する可能性がある。遠隔診療はCOVID-19感染リスクを下げる効果的な診療であり、感染流行下において病院受診に対する患者の心理的負担も軽減し、身体的、経済的負担も軽減する。今回緊急事態宣言下において、外来通院中のPD患者の遠隔診療に対する要望のアンケート調査を行った。【方法】2020年4月2日から5月8日の期間に当院を受診した、103名のPD患者を対象とした。アンケートは15項目であり、遠隔診療を知っているか、遠隔診療を利用したいか、居住地域、居住環境、通院の頻度や手段、通院に要する時間や費用、通院中の転倒offに関すること、待ち時間について、タブレット使用に対する不安、クレジットカードやスマートフォンの利用者であるかの問いが含まれた。【結果】77%の患者が遠隔診療を認識しており、60%の患者が遠隔診療への希望がみられた。特にクレジットカード使用者 ( $p<0.01$ )、スマートフォン使用者 ( $p=0.006$ )、遠隔地に在住者 ( $p=0.006$ ) は遠隔診療への希望があった。【結論】COVID-19流行下に行った今回のアンケート調査では、多くの患者が遠隔診療の導入を希望していることが明らかとなった。感染予防の点においてのみならず、遠隔診療は多数の利点を有する診療手段であり、質的な評価を行いつつ広く普及されることが望まれる。

**O-06-2 ゲノム情報に基づいた神経疾患の先制医療の試み**

○石川 欽也<sup>1</sup>、田中 敏博<sup>2</sup>、稲澤 譲治<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>東京医科歯科大学病院 長寿・健康人生推進センター、  
<sup>2</sup>東京医科歯科大学疾患バイオリソースセンター

【目的】コモンディージーズは、遺伝的要因と年齢を含む環境要因の両要因が重なって発症すると考えられており、遺伝的要因、環境要因とも近年測定法が進歩している。我々は神経疾患に限らず日本人のコモンディージーズについての遺伝的要因を算出し、特に危険疾患と想定されるものを中心に個別の疾患予防に努めてきた。本発表では、これまでの経過観察の結果を報告する。【方法】当施設を受診した成人75名。年齢は26歳から65歳に分布し、男性60名、女性15名であった。遺伝的要因は、2014年の時点で東アジア人におけるゲノムワイド関連解析研究 (GWAS) から得られた、統計的に充分高い証拠が得られている1塩基多型性マーカー (SNP) を用いて、心疾患、糖尿病、がんなど33の疾患において算出した。33疾患の内、神経疾患は2疾患で、パーキンソン病を4つのSNPマーカーを用いて算出し、アルツハイマー病はApoE genotypeに基づいて算出した。遺伝的要因を個別に説明した後、75名について可能な限り前向き追跡を行った。【結果】これまで1名の患者が観察期間中にパーキンソン病を発症した。一方、アルツハイマー病を発症した患者はいなかった。パーキンソン病の遺伝的リスクは、1を基準値として評価した場合、全受診者は0.4094～1.680の範囲に分布し、1を超えて遺伝的リスクが比較的上昇していると判定した方は32人であった。このうち実際にパーキンソン病を発症した患者は、1.282で10位にあった。年齢は62歳と比較的高齢で、総合的には最もリスクのある方の集団にあったと考えられた。2014年以降より多数の多型性マーカーが発見されており、また、パーキンソン病、アルツハイマー病とも環境要因も判明してきている。これらについても再解析するとともに、より多数の受診者で同様の検証を進めている。【結論】今後、より精密な遺伝・環境因子の測定法に改良し、真の危険因子の規定を通じた疾患予防に努める必要がある。

**O-06-4 医学生対象オンライン環境下のteam based learningの試み-パーキンソニズムを題材に-**

○三井 良之<sup>1,2</sup>、池田 行宏<sup>2</sup>、中野 直樹<sup>3</sup>、濱田 征弘<sup>1</sup>、稲田 莉乃<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学医学部 脳神経内科、<sup>2</sup>近畿大学医学部 教育センター、  
<sup>3</sup>近畿大学医学部 脳神経外科、<sup>4</sup>和泉市立総合医療センター 脳神経内科

【目的】近年、active learningの手法として、team based learning (以下TBL) が用いられる。今回、医学部3学年のユニット講義にZoomを用いたTBLを行った。その実践報告とともに効果・学習者の反応を検証する。【方法】医学部3学年108名に対し、神経・運動器ユニット講義でパーキンソニズムをテーマとしたTBLをオンライン環境下で実施した。TBLは3課題で、それぞれ、Parkinson病進行期の管理、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺を題材とした。授業はParkinson病の基礎知識、パーキンソン症候群の鑑別、Parkinson病の進行期管理とケア、Parkinson病の外科治療の4コマと15グループに分割したスモールグループディスカッション (以下、SGD) の2コマで構成した。SGDでは、グループごとに割り当てられた課題についてパワーポイントによる発表資料を作成するように指示した。授業は、すべてオンラインで、SGDはZoomのブレイクアウトルーム機能を利用した。Google Classroomを介して、事前事後で5問のMCQ形式の確認テストを行い、その結果を前後で比較した。また、学習者を対象としたアンケート調査を行った。【結果】確認テストの結果は全ての設問で事前より事後で上昇 (55→84%、40→71%、33→62%、33→63%、56→87%) した。作成されたプロダクトについては、量、質ともにバラツキが大きかった。SGDに役だった授業としては、パーキンソン症候群の鑑別を挙げる者が45%と最も多く、TBLについては、55%、事例内容については72%が肯定的意見であった。一方、他の授業への導入は49%がどちらでも良いとの意見であった。自由記載では、オンライン環境下でも、改めてSDGの重要性に気づいたとする意見の一方、プロダクト作成の困難さ、参加に消極的な学生の存在を指摘する意見があった。【結論】オンライン環境下でもTBLには一定の効果があり、臨床医学初学者に神経学に対する興味を喚起する手段として今後も利用できると考える。

**O-06-6 当院での本態性振戦への経頭蓋集束超音波治療専門外来受診状況と治療の短期成績**

○大内 崇弘<sup>1,6</sup>、真木 二葉<sup>1,7</sup>、水越 元気<sup>2,6</sup>、仲野 雅幸<sup>2</sup>、山口 敏雄<sup>3</sup>、飯島 健<sup>3</sup>、高崎 正人<sup>4</sup>、堀 大樹<sup>5</sup>、岩室 宏一<sup>8</sup>、本 隆央<sup>6</sup>、永山 寛<sup>6</sup>、笹沼 仁一<sup>2</sup>、木村 和夫<sup>6</sup>  
<sup>1</sup>新百合ヶ丘総合病院 神経内科、<sup>2</sup>新百合ヶ丘総合病院 脳神経外科、  
<sup>3</sup>新百合ヶ丘総合病院 放射線科、<sup>4</sup>新百合ヶ丘総合病院 麻酔科、  
<sup>5</sup>新百合ヶ丘総合病院 診療放射線科、<sup>6</sup>日本医科大学 脳神経内科、  
<sup>7</sup>聖マリアンナ医科大学 脳神経内科、<sup>8</sup>順天堂大学 脳神経外科

目的 当院では2019年6月に保険収載された本態性振戦 (ET) の経頭蓋集束超音波治療 (FUS) を行っている。専門外来受診状況と治療の短期成績を報告する。方法 当院では脳神経内科医、脳神経外科医、放射線科医、麻酔科医、放射線技師、医療スタッフによるチームを発足させ、2019年6月より治療を行っている。カルテを後方視的に解析し、外来受診患者の診断、適応、並びに治療直後の治療効果と副作用に関して検討を行なった。適応は薬剤抵抗性ETで、認知機能の保たれた全身状態の問題のない、MRI禁忌のない患者とした。結果 2019年6月より2020年8月末までに193例が専門外来を受診された。男女比127:66と男性に多く平均年齢69.1±16.2歳であった。149例がET (77.2%) であった。そのうち58例は軽症での内服治療継続され、全身状態不良での適応外が8例あった。また頭蓋骨密度比で12例が除外となった。71例が治療適応と判断され、2020年7月末までに33例の治療を終えた。治療症例は男女比24:9と男性に多く年齢は39歳から87歳、平均年齢70.3±12.3歳であった。3ヶ月後治療効果は患側上肢CRSTで平均7.9±8.72点の改善を認めた。3ヶ月後の振戦再燃例は4例 (12%) であった。合併症としては治療直後の失調が13例 (39.4%) と最多であり、うち4例 (12%) は1ヶ月以上持続したがその後改善した。感覚障害は3例 (9%) で出現したが一過性のものであった。結論 今回の検討では、外来受診ET例のうち約39%が内服で経過観察となった。FUS治療例の約40%の患者に一過性の失調を認め、今後治療成績の向上のため照射targetの調整等行うことが重要である。また2020年秋よりパーキンソン病 (PD) の振戦に対するFUS適応が追加されたが、ET以上に失調が問題となることが予想され、FUS治療適応、治療時期等の検討が重要と考えられる。



**O-07-1 球脊髄性筋萎縮症の症状進行速度における神経軸索興奮性の関与**

○瀧谷 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、大谷 亮、諸岡菜里恵、青墳 佑弥、Prado Mario、桑原 聡  
千葉大学大学院 脳神経内科

【目的】球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は、下位運動ニューロンが変性脱落する遺伝性の運動ニューロン疾患である。SBMAの運動神経軸索興奮性を測定した研究では、興奮性増大が報告されており、この興奮性増大と運動神経細胞死との関係が推察されている。【方法】SBMA患者51名を対象として、正中神経で運動神経軸索興奮性検査を実施した。始めて脱力を自覚した時期と検査時のALS機能評価スケール (ALSFRS-R) から算出された、ALSFRS-R低下スピード ( $\Delta$ ALSFRS-R) と、臨床および軸索興奮性との関係を解析した。【結果】SBMA患者背景は、平均脱力自覚年齢49歳、検査時平均年齢59歳、平均CAGリピート数46、平均ALSFRS-R 40、平均 $\Delta$ ALSFRS-R 0.15であった。SBMAでは健常者と比べて、strength-duration time constant (SDTC) の延長や、depolarizing threshold electrotonusの増大、superexcitabilityの増大といった、持続性Na電流の増大やK電流の低下を示唆する所見が認められた。 $\Delta$ ALSFRS-Rとの相関解析では、脱力自覚年齢 ( $\beta = 0.33$ ,  $p = 0.02$ )、SDTC ( $\beta = 0.33$ ,  $p = 0.02$ ) に相関が認められた。【結論】SBMAの軸索興奮性は興奮性が増大しており、進行スピードと関係している可能性がある。SBMAにおいてイオンチャネル修飾薬は、症状進行抑制となりえる可能性がある。

**O-07-3 筋萎縮性側索硬化症における神経伝導検査所見と臨床評価項目、予後についての検討**

○佐藤 正行、中村 琢洋、長嶋 和明、藤田 行雄、池田 佳生  
群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は上位・下位運動ニューロンが選択的に障害される進行性の疾患である。ALSの診断において神経伝導検査は他疾患との鑑別目的に施行されることが多いが、一部のALS患者では異常をきたし、特に正中神経における運動神経遠位潜時 (Median motor distal latency; MMDL) の延長をきたす症例が散見される。本研究では当科で経験したALS症例を後方視的に検討し、コントロール群と比較し、MMDL延長を認めるALS患者の特徴や生命予後への影響などを明らかにすることを目的とした。【方法】2013年7月1日から2019年10月31日までに当科に入院歴のあるALS患者のうち75例と、年齢と性別をマッチさせた75例をコントロール群とした。後方視的に調査を行い、臨床評価項目 (年齢、性別など)、各検査結果、ALSFRS-R、認知機能検査のスコアについて評価を行った。さらに神経伝導検査所見 (正中神経、尺骨神経) に関しては、コントロール群との比較、死亡ないし気管切開術施行をエンドポイントとした予後に関するリスク因子の検討、MMDL延長の有無による比較などを統計学的に解析した。【結果】ALS患者はコントロールと比較してMMDLが延長しており、尺骨神経の運動神経遠位潜時よりも延長している患者が多かった。ALS患者をMMDL延長の有無で2群に分けたところ、MMDL延長群ではALSFRS-Rスコアとその上肢サスケール、FABスコアが有意に低く、また予後不良であった。さらにCoxハザードモデルによる検討では診断までの月数、 $\Delta$ FS (disease progression rate)、MMDLが予後と有意に関連があり、中でもMMDLが最も予後因子として重要であった。【結論】MMDLが延長しているALS患者の特徴は、上肢の機能障害が強く、前頭葉機能低下を認め、また予後不良であると考えられた。神経伝導検査はALSの診断において日常的に実施されており、MMDL評価がALS患者における予後予測因子として有用であると考えられた。

**O-07-5 緩和ケアチーム介入による筋萎縮性側索硬化症患者ケアの相違**

○高橋 和也<sup>1</sup>、村上 富美<sup>2</sup>、駒井 清暢<sup>1</sup>、石田 千穂<sup>1</sup>、本崎 裕子<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> 国立病院機構埼玉病院 北陸脳神経筋疾患センター 脳神経内科、  
<sup>2</sup> 国立病院機構埼玉病院 北陸脳神経筋疾患センター 看護部

【目的】当院は重症心身症患児・患者および神経・筋難病患者の専門病院であり、2014年から非痛の緩和ケアチームを発足させている。入院患者のほぼ全員が緩和ケア介入の対象になると思われるが、一部の患者のみが介入を受けている。また各主治医の考え方も一定ではない。今回筋萎縮性側索硬化症患者 (ALS) の緩和ケア介入群および非介入群での麻薬使用状況などを主治医による違いなどから検討する。【方法】2012年1月から2019年12月までに当院で死亡確認されたALSのうち、窒息による無酸素脳症後などでコミュニケーションが全く取れなかった6名を除く60名の人工呼吸器の使用、麻薬使用の有無・最大使用量、主治医情報について緩和ケア介入群と緩和ケア非介入群で比較検討した。【結果】呼吸器を装着した患者割合は、介入群50%、非介入群39%であったが、侵襲的人工呼吸管理を行なった患者は非介入群が多かった。麻薬使用患者割合は、介入群96%、非介入群50%、さらに最大使用量はモルヒネ換算で介入群70 mg/日、非介入群27 mg/日と有意な相違を認めた。主治医の経験年数別では若年群で麻薬使用量が多い傾向にあり、また同一主治医においても緩和ケアチーム介入群で麻薬使用量が多い傾向を認めた。【考察】ALS治療ガイドラインにおいても緩和ケアが記載され、近年麻薬使用頻度も増加してきているが、麻薬使用料は医師個人の経験より多職種による緩和ケアチーム介入の有無の方がより影響している可能性がある。

**O-07-2 ALS緩和ケアスケールを用いた筋萎縮性側索硬化症患者の苦痛評価**

○清水 俊夫<sup>1</sup>、木村 英紀<sup>1</sup>、森島 亮<sup>1</sup>、木田 耕太<sup>1</sup>、清水 尚子<sup>2</sup>、小野崎香苗<sup>2</sup>、新井 玉南<sup>2</sup>、早乙女貴子<sup>3</sup>、小林 崇史<sup>4,6</sup>、井上 眞里<sup>5,6</sup>、高橋 一司<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> 東京都立神経病院 脳神経内科、<sup>2</sup> 東京都立神経病院 看護科、  
<sup>3</sup> 東京都立神経病院 リハビリテーション科、<sup>4</sup> 東京都立神経病院 薬剤科、  
<sup>5</sup> 東京都立神経病院 神経精神科、<sup>6</sup> 東京都立神経病院 緩和ケアチーム

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における自覚的な苦痛を、独自に開発したALS緩和ケアスケール (ALS Palliative Care Scale: ALSPCS) を用いて評価し、その特徴を分析するとともに、各苦痛間の関連を解析した。【方法】対象は、2017年9月~2019年9月に神経疾患専門病院に入院し、緩和ケアチームによる回診を行った52例の患者のうち、ALS患者31例 (男性12例、女性19例; 平均年齢72歳; 球症状発症7例、四肢発症24例; 非侵襲的呼吸補助装置使用18例)。独自に開発した13項目からなるALSPCSを用い、それぞれ6段階評価 (0~5点) にてALS患者の自覚的な苦痛症状をスコア化した。各項目スコアの平均値、主成分分析による苦痛症状の評価、各項目のスコア間の多変量相関を行った。【結果】13項目の各スコアの平均は、呼吸苦2.5、疼痛2.4、身の置き所のなさ2.4、口渴3.0、灼熱感2.0、むせ・痰がらみ2.0、嘔気0.4、便秘1.5、不眠2.5、不安3.5、寂しさ2.4、いらいら感2.1、思いの伝わらなさ2.3であった。主成分分析での第1主成分における負荷量が0.7以上を示したのは、呼吸苦、身の置き所のなさ、口渴、不安、寂しさ、いらいら感であった。各項目間の相関 ( $p < 0.0038$ , Bonferroni補正) は、呼吸苦が、身の置き所のなさ・口渴・灼熱感・不安と強い相関を示し、身の置き所のなさ・呼吸苦・口渴・寂しさ・いらいら感と、不安が呼吸苦・口渴・寂しさ強い相関を示した。【結論】ALS患者の苦痛は、身体症状としては呼吸苦、身の置き所のなさ、口渴が、精神症状としては不安、寂しさが最も強い。また呼吸苦と身の置き所のなさといった運動ニューロン変性や辺縁系の変性によると思われる症状が他の苦痛症状と強く関連している。呼吸ケアと心理的サポートが極めて重要である。

**O-07-4 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) におけるドパミントランスポートシンチグラフィの意義**

○林 健太郎<sup>1</sup>、中田 安浩<sup>2</sup>、長尾 雅裕<sup>1</sup>、小森 隆司<sup>3</sup>、高橋 一司<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> 東京都立神経病院 脳神経内科、<sup>2</sup> 東京都立神経病院 神経放射線科、  
<sup>3</sup> 東京都立神経病院 検査科病理

【背景・目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では、運動ニューロン以外にリン酸化TDP-43陽性細胞質内封入体 (pTDP-43irNCI) の出現する症例があり、communication stage V (totally locked-in state) に至る例では、運動ニューロン以外の黒質、淡蒼球、視床下核、脳幹網様体などに神経細胞脱落を含めた高度な変性がある。ドパミントランスポートシンチグラフィ (DATScan®) の所見がALSの病態、臨床経過を反映している可能性について、1割例を加えその意義を考察する。【対象】Laboratory-supported probable 以上のALS患者21例 (男性7例、女性14例) 【方法】検査時年齢、固縮・振戦の有無、Specific Binding Ratio (SBR)、発症から検査・胃ろう造設・人工呼吸器装着までの期間、検査時ALSFRS-R、意思伝達能力stageを後方視的に調査した。また1割例についてpTDP-43irNCIの分布と程度について半定量的に評価した。【結果】検査時平均年齢65.5歳。全例でパーキンソンズはみられず、年齢に比して、SBRの低下した低下群が9例、低下のない維持群が9例、人工呼吸器装着後長期経過しても (84、110、288ヶ月) 低下のない長期維持群が3例であった。SBRは3群それぞれ平均 2.26、4.32、3.81。検査時ALFRSはそれぞれ平均 30.7、29.4、0 / 48点。意思伝達能力は全例良好に保たれていた (communication stage I)。低下群の1割例は認知機能の低下なく、運動ニューロン以外にもpTDP-43irNCIが出現していた。【考察】ALSにおいてもSBRの低下する例があり、低下群の1割例は運動ニューロン以外へ病変が拡大していた。一方人工呼吸器装着後長期経過し、運動症状は高度にもかかわらず意思伝達能力が保たれる症例は、病理学的に病変が運動ニューロンに限局することが報告されているが、本研究における長期維持群はその1群と考えられる。【結論】ALSにおいてDATScanの所見は病理学的な病変の拡がりを反映している可能性がある。

**O-07-6 成人脊髄性筋萎縮症に対するヌシネルセン投与経験**

○齊藤 利雄<sup>1</sup>、松岡由里子<sup>2</sup>、尾谷 寛隆<sup>3</sup>、松村 剛<sup>4</sup>、西尾 久英<sup>5</sup>、藤村 晴俊<sup>4</sup>  
<sup>1</sup> 国立病院機構 大阪府根山医療センター 神経内科・小児神経内科、  
<sup>2</sup> 国立病院機構 大阪府根山医療センター 麻酔科、<sup>3</sup> 国立病院機構 大阪府根山医療センター リハビリテーション科、<sup>4</sup> 国立病院機構 大阪府根山医療センター 神経内科、<sup>5</sup> 神戸学院大学 総合リハビリテーション学部 作業療法学科

【緒言】脊髄性筋萎縮症は、SMN2遺伝子欠失または変異による運動ニューロン病であり、現在、疾患修飾薬のヌシネルセンが使用可能である。本報告では、同剤投与自験例の運動機能変化について検討した。【対象】ヌシネルセン投与患者8例、男性6例、女性2例、3型7例、2型1例、歩行不能 (不) 4例、歩行可能 (可) 4例、夜間NPPV使用2例、投与開始平均年齢43.2歳 (SD11.2)。【方法】拡大Hammersmith 運動機能評価スケール (HFMS-EH)、上肢モジュール改訂版 (RULM-R)、可例の2分間歩行距離 (2MW) の変化を評価した。【結果】解析時点でのヌシネルセン投与回数は3~7回であった。投与開始時と3回時でのH、Rの値は、不例で、投与開始時H 平均9.5 (SD4.6)、R 19.8 (2.5)、3回時H 11.8 (7.3)、R 21 (0.7)、可例で、投与開始時H56.8 (8.9)、R満点37、3回時H57.3 (8.2)、R満点37と何れの項目も投与開始時と3回時で有意差を認めなかった。症例ごとの評価は以下の通りであった。症例1: 男性、3型、不、投与開始時H4、R22、24月H4、R21。症例2: 男性、3型、可、投与前H55、R37、24月H60、R37。症例3: 男性、2型、不、前H15、R16、20月H14、R23。症例4: 男性、3型、不、前H6、R19、21月H4、R13。症例5: 男性、3型、可、前H43、R37、15月H44、R36。症例6: 女性、3型、可、前H63、R37、9月H61、R37。症例7: 男性、3型、不、前H13、R22、9月H21、R19。症例8: 女性、3型、可、前H66、R37、3月H66、R37。また、2MWの変化は以下の通りであった。症例2: ロボットスーツ併用、前102.3m、30月165m。症例5: 前47.1m、18月78.9m、症例6: 前128.8m、13月204.4m。症例8: 前190.2m、3月231m。多くの例で自覚的な症状改善を認めたが、あまり自覚しない例もあった。【結論】運動機能評価の改善は軽度であった。歩行可能例の歩行距離は延長した。ヌシネルセンは成人例でも有効と考えられるが、適切な評価、投与継続の可否に関する議論が必要である。

**O-08-1** Characteristics of interareal cortical networks characterized with late cortico-cortical evoked potential

○Masaya Togo<sup>1</sup>, Riki Matsumoto<sup>1</sup>, Takuro Nakae<sup>2</sup>, Katsuya Kobayashi<sup>3</sup>, Kiyohide Usami<sup>4</sup>, Akihiro Shimotake<sup>3</sup>, Takayuki Kikuchi<sup>5</sup>, Masao Matsuhashi<sup>4</sup>, Takeharu Kunieda<sup>6</sup>, Susumu Miyamoto<sup>5</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>3</sup>, Akio Ikeda<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Shiga General Hospital, <sup>3</sup>Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Epilepsy, Movement disorder and physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>5</sup>Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>6</sup>Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine

[Objective] An interareal cortical network is essential for brain functions or pathophysiology of neurological diseases such as epilepsy. Cortico-cortical evoked potential is a method for evaluating the effective connectivity and consists of early (N1) responses and late (N2) responses. Although the network of late responses has been reported to resemble the network of functional connectivity, the association between late responses and brain functions is yet to be clarified. We created interareal networks with late responses and investigated the association with brain functions. [Methods] Subjects were eight patients with intractable focal epilepsy who underwent subdural grid implantation for presurgical evaluation. Single-pulse electrical stimuli (1 Hz, 6-12 mA) were delivered to all neighboring pairs of electrodes (656 electrodes). We extracted the N2 responses with a z-score > 6 and peak latency > 50ms. We created the networks with N2 responses and analyzed the normalized inbound/outbound in each electrode with cortical functions identified by high-frequency electrical stimulation. [Results] In the network of N2 responses, negative motor areas and language areas showed significantly higher outbound and inbound responses, respectively, than other functional or non-functional areas. [Conclusion] The network of N2 responses characterized the higher-order cortical functions. These findings suggested that N2 responses have a physiological role for higher-order cortical functions and may help us infer brain functions with less invasive methods in functional neurosurgery.

**O-08-3** Living or non-living at the early-stage in mesoscale network dynamics during visual recognition

○Kiyohide Usami<sup>1</sup>, Riki Matsumoto<sup>2</sup>, Anna Korzeniewska<sup>3</sup>, Akihiro Shimotake<sup>4</sup>, Masao Matsuhashi<sup>1</sup>, Takuro Nakae<sup>5</sup>, Takayuki Kikuchi<sup>6</sup>, Kazumichi Yoshida<sup>6</sup>, Takeharu Kunieda<sup>7</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>4</sup>, Nathan Crone<sup>3</sup>, Akio Ikeda<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>5</sup>Department of Neurosurgery, Shiga General Hospital, <sup>6</sup>Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>7</sup>Department of Neurosurgery, Ehime University Graduate School of Medicine

<Objective> The network dynamics in human brain evoked by visual stimuli composed of living and non-living objects remain unrevealed. Here we report how information differently propagates in the brain according to the visual category. <Methods> In 12 intractable focal epilepsy patients who underwent chronic subdural grid implantation (1142 electrodes in total) for invasive presurgical evaluation, we recorded electrical signals during performing picture naming task. Then we computed causal interaction by event-related causality (ERC) analysis between the nodes that showed large neuronal activities indexed by high-gamma activities (80-150 Hz), comparing the difference of the propagation pattern. <Results> In the whole brain, we observed that significantly large propagation occurred within the ventral temporo-occipital (VTO) area at the early stage of living recognition (230-270 ms,  $p < 0.05$ , permutation test). The interplay within the nodes was more predominant in VTO than in the lateral occipital area (LO) (240-290 ms,  $p < 0.05$ ). ERC results were not fully expected from the strength of high-gamma activities. The difference of age of acquisition, visual complexity did not affect propagation pattern although high familiarity with pictures increased propagation in VTO. <Conclusion> Visual living and non-living stimuli construct distinct network dynamics in human brain. Interdependency between the nodes is predominant for livings in VTO, which may explain fragility for naming living objects seen in neurological diseases that affect the temporal lobe.

**O-08-5** Utility of the Clustering Index method for diagnosing neuromuscular disorders as compared with EMG

○Takamichi Kanbayashi<sup>1</sup>, Go Ogawa<sup>1</sup>, Haruo Uesugi<sup>2</sup>, Erik Stålberg<sup>3</sup>, Masahiro Sonoo<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Department of Medical Service, Aizen Hospital, <sup>3</sup>Department of Clinical Neurophysiology, Uppsala University

**Objective:** Concentric needle electromyography (CNEMG) is widely used for the evaluation of neuromuscular disorders, although pain is its definite drawback. Replacement of even part of the role of CNEMG by surface EMG (SEMG) would be preferable. We previously devised the Clustering Index method (CI method), a new quantitative analysis for SEMG. However, the diagnostic yield of the CI method in comparison with CNEMG is not known. The aim of this study is to compare the sensitivity of the CI method with motor unit potential (MUP) parameters in CNEMG for diagnosing neurogenic or myogenic disorders. **Methods:** We retrospectively enrolled subjects for whom both SEMG and CNEMG were performed in the same tibialis anterior muscle. Control data were constructed from 65 normal subjects for the CI method and 31 normal subjects for CNEMG. In CNEMG, 7 MUP parameters were evaluated, including Size Index (SI) and revised Size Indices for neurogenic (rSI<sub>N</sub>) and myogenic (rSI<sub>M</sub>) disorders. Cutoff values were defined by  $\pm 2.5$  SD of the mean parameter values for a control subject. **Results:** Enrolled were 21 patients with neurogenic and 20 patients with myogenic disorders. The sensitivities of the CI method for the neurogenic and myogenic groups were 86% and 60%, respectively. Among MUP parameters, the highest sensitivity was achieved by area, SI, and rSI<sub>N</sub> (90% for the neurogenic group, and by rSI<sub>M</sub> (55%) for the myogenic group. **Conclusions:** Diagnostic yield of the CI method was comparable to MUP analyses in CNEMG. The CI method using SEMG is promising as a non-invasive diagnostic measure.

**O-08-2** Deep learning approach to infer conduction velocity distribution in demyelinating neuropathies

○Hiroyuki Nodera<sup>1,2</sup>, Makoto Matsui<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Kanazawa Medical University, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Tenri Hospital

[Objective] Abnormal temporal dispersion in nerve conduction study (NCS) occurs in uneven conduction velocity (CV) slowing of respective motor axons. Although clinically informative, inference on CV distributions from NCS waveforms has not been utilized. [Methods] For a simulated median nerve, 200 axons with identical shapes of a sample single motor unit potential (sMUP) and a reported CV distribution were superimposed, with conduction delay according to CV to organize compound motor action potential (CMAP). The degrees of CV slowing were randomly set in six sets of severities with and without conduction block to create 12,000 pairs of CV distributions and CMAPs, which were divided into training and test data. Various recurrent networks (Recurrent neural network (RNN), Long short-term memory (LSTM), Gated recurrent unit (GRU)) and different number of layers were used for training to achieve highest validation accuracy. [Results] After 1000 epochs, the accuracy was better in the order of GRU, LSTM, and RNN. Bidirectional networks showed better accuracies, as well as multi-layer networks. Using the best network (3-layer, bidirectional GRU) after 10,000 epochs, the validation accuracy reached 0.9779. Applying the trained network to test data adequately reproduced CV distributions. [Conclusions] Deep learning approach using recurrent neural networks successfully infer CV distributions from CMAP waveforms. Understanding CV distributions in demyelinating neuropathies from CMAPs would aid differential diagnosis and understanding of clinical progression in daily practice.

**O-08-4** Anatomico-functional correlation of language areas: principal component analysis of mapping findings

○Mayumi Otani<sup>1</sup>, Riki Matsumoto<sup>2</sup>, Akihiro Shimotake<sup>1</sup>, Mitsuhiro Sakamoto<sup>1</sup>, Takuro Nakae<sup>1</sup>, Masao Matsuhashi<sup>3</sup>, Takayuki Kikuchi<sup>4</sup>, Kazumichi Yoshida<sup>4</sup>, Takeharu Kunieda<sup>5</sup>, Matthew A Lambon Ralph<sup>6</sup>, Susumu Miyamoto<sup>7</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>1</sup>, Akio Ikeda<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate school of Medicine, Kyoto University, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Graduate school of Medicine, Kobe University, <sup>3</sup>Kyoto University Graduate School of Medicine, Department of Epilepsy, Movement disorder and physiology, <sup>4</sup>Department of Neurosurgery, Graduate school of Medicine, Kyoto University, <sup>5</sup>Department of Neurosurgery, Ehime University Graduate School of Medicine, <sup>6</sup>MRC Cognition and Brain Sciences Unit, University of Cambridge

**Objectives:** To clarify anatomico-functional correlation of language areas defined by electrical cortical stimulation (ECS) mapping by means of principle component analysis (PCA) of language tasks. **Methods:** 12 patients of intractable temporal lobe epilepsy who underwent clinical ECS mapping with subdural electrode placement in the language-dominant hemisphere. 313 electrodes (348/patient) were defined as language by ECS mapping using 6 language tasks. Principal components (PCs) were extracted by PCA, and visualized in MNI space. 10 regions of interest (ROI) were set, and analysis of variance (ANOVA) was performed for 3 language areas (anterior, posterior, basal temporal language area (BTLa)). Results: 3 major PCs were delineated (PC1, 2, and 3 presumably reflecting reading, receptive semantic processing, and expressive semantic processing, respectively). Anatomically PC1 was prominent at posterior basal temporal (BT) area and pars opercularis, PC2 at posterior superior temporal gyrus (STG) and anterior BT area, and PC3 at supramarginal gyrus (SMG), posterior middle temporal gyrus (MTG) and whole BT area. ANOVA showed significant interaction for PCs and ROIs. Post hoc analyses revealed functional differentiation in posterior language area (low PC1 at posterior STG, high PC1 at posterior MTG and SMG) and BTLa (high PC1 and low PC2 at posterior BT area). **Conclusion:** PCA revealed 3 independent language functions and indicated functional difference even within posterior language area and BTLa. Clinically efficient language mapping is expected by task selection considering PCs and regions.

**O-08-6** STN-DBS modulate urinary afferent signal by changing the activity of mPFC in PD model rat

○Tatsuya Yamamoto<sup>1,2</sup>, Ryuji Sakakibara<sup>3</sup>, Tomoyuki Uchiyama<sup>4</sup>, Satoshi Kuwabara<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Department of Rehabilitation Sciences, Chiba Prefectural University of Health Sciences, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan, <sup>3</sup>Neurology Division, Department of Internal Medicine, Sakura Medical Center, Toho University, Sakura, Japan, <sup>4</sup>Department of Neurology, International University of Health and Welfare, Shioya, Japan

**Objective** Several studies suggested that subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) may improve urinary dysfunction in Parkinson's disease (PD) patients. Although, it is well known that medial prefrontal cortex (mPFC) regulates micturition reflex based on urinary afferent information conveyed by periaqueductal grey (PAG), the relationships between mPFC and PAG network are not well understood. We aimed to clarify how STN-DBS modulate the activity of mPFC induced by PAG stimulation in PD model rat. **Methods** Experiments were performed under urethane anesthesia in 6-hydroxydopamine lesioned PD rats (n=6). A single-lumen catheter was trans-urethrally inserted into the bladder to measure bladder pressure. Stimulation electrodes were inserted into left STN and PAG. Recording electrode was inserted into mPFC. Extracellular local field potential (LFP) recordings of mPFC were performed. Results PAG stimulation significantly decreased and STN+PAG stimulation significantly increased bladder inter-contraction interval. Although PAG stimulation significantly decreased the power of mPFC alpha frequency (8-15Hz) from  $7.80 \pm 0.03$  (a.u.) to  $7.56 \pm 0.03$  (a.u.) during storage phase and  $8.23 \pm 0.03$  (a.u.) to  $7.97 \pm 0.03$  (a.u.) during voiding phase, adding STN stimulation significantly increased mPFC alpha power from  $7.56 \pm 0.03$  (a.u.) to  $7.85 \pm 0.03$  (a.u.) during storage phase and  $7.97 \pm 0.03$  (a.u.) to  $8.28 \pm 0.03$  (a.u.) during voiding phase. **Conclusions** PAG stimulation decreased bladder inter-contraction interval and the alpha power in mPFC, which was reversed by STN stimulation in PD model rat.



## O-09-1 地域医療における急性期脳卒中診療の現状

○三浦久美子、益子 貴史、小澤 美里、鈴木 雅之、小澤 忠嗣、松崗 構佑、小出 玲爾、田中 亮太、藤本 茂  
自治医科大学附属病院 脳神経内科

背景：脳卒中中の急性期治療を医療資源の乏しい地域にいかにつ提供するかは、人口の偏在化と高齢化の進む本邦の喫緊の課題である。一方、地域医療における脳卒中急性期治療の現状はよくわかっていない。目的：地域医療における急性期脳卒中診療の現状を把握し、課題を明らかにするために調査を行った。方法：全国47都道府県を対象に、2017年4月から2018年3月までの1年間、本大学卒業生に調査票を配布して調査を行った。この調査票から、地域中核都市、僻地・離島における脳卒中の発症人数、搬送手段、搬送にかかる時間、脳梗塞の搬送症例中のrt-PA施行率、血栓回収施行率、遠隔サポートの有無、TIAへの対応について検討した。結果：卒業生の勤務実績がある894施設にアンケートを送付し385施設(43%)から回答を得た。脳卒中中の発症人数は7676人、内訳は脳出血1399人、くも膜下出血512人、発症7日以内の脳梗塞4884人、一過性脳虚血発作729人、詳細不明152人であった。この中で、地域中核病院など154施設を除く僻地・離島における231施設での脳梗塞患者数は2849人であった。このうち3.3%が転送先でrt-PA静注療法を受け、0.9%が機械的血栓回収療法を受けた。僻地離島の231施設のうち、救急車利用は210施設、ヘリコプターは132施設、船舶は23施設、施設所有車は15施設であった。搬送にかかる時間は、自施設出発から転送先までは30分以内が55%、30-60分が30%、60-90分が6%、90-120分が3%、120分超が2%、不明が4%であった。自施設来院から出発時間までは76%が30分以内に発生していた。遠隔サポートは、20%の施設で行われていた。結論：僻地の診療所、病院を受診する発症4.5時間以内の脳梗塞患者はある一定数存在し比較的迅速に搬送されているが、rt-PA静注療法や機械的血栓回収療法の施行率は限られていた。遠隔医療の推進、非専門医への脳卒中診療への教育が今後の課題となる。

## O-09-3 RNF213 関連血管症における脳小血管病変との関連性

○千葉 哲矢、鷺田 和夫、江藤 太、吉本 武史、福岡 一樹、田中 智貴、服部 頼都、猪原 匡史  
国立循環器病研究センター 脳神経内科

【目的】もやもや病の疾患感受性遺伝子として*RNF213*が同定され、そのp.R4810K多型はもやもや病患者の約80%に見られる。もやもや病では無症候性の虚血性変化や微小脳出血が見られ、認知機能障害が生じるとされる。*RNF213*遺伝子多型は様々な程度の頭蓋内主幹動脈狭窄と関連するとされるが、*RNF213*関連血管症における脳小血管病変との関連性については未だ報告がない。【方法】脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作で入院し、2016年から2017年に*RNF213*遺伝子検査を施行した症例を後方視的に検討した。【結果】*RNF213*遺伝子検査を施行した症例は383例、うちp.R4810K多型を20例(5.2%、全てヘテロ)に認めた。頭部MRIを施行したp.R4810K多型19例(平均57.0±15.2歳)と、年齢・性別・高血圧症・脂質異常症・糖尿病・喫煙の有無をマッチング因子として調整した非多型例(19例、平均58.4±14.7歳)の比較目的で、微小脳出血、ラクナ梗塞、血管周囲腔(半定量評価で中等度以上)、大脳白質病変(Fazekas分類で脳室周囲白質はgrade3以上、深部白質はgrade2以上)の有無を評価した。多型群は非多型群と比べて大脳深部白質病変は多い傾向(オッズ比1.29 95%CI 0.25-9.05)、微小脳出血は少ない傾向(オッズ比0.58 95%CI 0.09-3.10)を認めたが有意差はなかった。総small vessel diseaseスコアに統計学的有意差は認めなかった(0.74±0.99 vs. 0.84±1.26, p=0.78)。【結論】*RNF213* p.R4810K多型と大脳深部白質病変が関連し、その要因として血管狭窄を主体とした低灌流が関与している可能性があるが、さらなる症例数の蓄積が必要である。

## O-09-5 前庭徴候を初発症状とする延髄内側梗塞のMRI所見

○津田 浩昌<sup>1</sup>、見附 和鷹<sup>1</sup>、二宮 智子<sup>1</sup>、奥津 理恵<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> 東京都保健医療公社豊島病院 神経内科、  
<sup>2</sup> 東京都保健医療公社豊島病院 腎臓内科

【緒言】同側の舌下神経麻痺、対側の片麻痺、対側の内側毛帯性感覚障害を三徴とする延髄内側梗塞は前庭徴候を併発しうるが、その機序は未解明である。我々は、延髄内側梗塞の進展をMRIで観察しえた2症例に基づき、前庭徴候が初発症状となる機序について新知見を得たので報告する。【症例提示】症例1:64歳、男性。主訴：構音障害、左足が動かない。既往歴：2型糖尿病、高血圧症、慢性腎臓病(透析治療中)。現病歴：透析中に主訴が突然発症した。来院時は無症状であった。頭部MRI拡散強調画像(DWI)で延髄右median zoneの最腹側に梗塞巣が検出された。抗血小板薬が開始されたが、翌日には右舌下神経麻痺、運動・感覚性の左不全片麻痺を呈した。MRI-DWIでは、梗塞巣が延髄右median zoneの最背側にまで拡大していた。症例2:31歳、女性。主訴：回転性眩暈・嘔吐。既往歴：月経困難症に経口避妊薬を服用中。現病歴：運動中に主訴が突然発症した。神経学的には、主訴と右定方向性の叩打性眼振以外に異常所見はなかった。MRI-DWIで、延髄右median zoneの最背側に延髄内側梗塞巣が検出された。避妊薬を中止した。抗血小板・抗凝固療法が開始されたが、翌日には運動・感覚性の左不全片麻痺を呈した。MRI-DWIでは、梗塞巣が延髄右median zoneの最腹側にまで拡大していた。【考察】Kimは、延髄内側梗塞の連続86例中56例に眩暈症状、14例に嘔吐・嘔吐、38例に眼振がみられ、いずれの前庭症状も発症早期にみられたと報告した(Stroke 2009;40:3221)。今回の2症例はいずれも、責任血管は前脊髄動脈または椎骨動脈から分岐するparamedian arteriesのうちの一本であった。症例1は同血管の中核側から梗塞が始まり、前庭徴候を随伴しなかった。症例2は同血管の最先端部から梗塞に陥ったため、発症早期に前庭神経核が障害されたことがMRIで示された。【結語】延髄内側梗塞の発症早期に前庭症候を呈するか否かは、梗塞が始まる部位により定まる。

## O-09-2 脳梗塞によりisolated shoulder palsyを呈した5症例の検討

○立山 佳祐、神林 隆道、山本 淳平、古川 裕一、畑中 裕己、園生 雅弘  
帝京大学病院 脳神経内科

【目的】中心前回に限局した脳梗塞にて単麻痺を呈する症例の中で、稀ではあるものの、肩に限局した筋力低下のみを呈するisolated shoulder palsyが報告されている。これまでの報告は症例報告がほとんどであり、今回、我々は自施設で経験したisolated shoulder palsyの症例を検討し、臨床的特徴や予後を明らかにすることを目的とした。【方法】2012年1月から2019年9月までの入院患者データベースから脳梗塞、isolated shoulder palsyをキーワードに患者を抽出し、臨床症状、画像所見、発症機序、入院期間などを後方視的に検討した。isolated shoulder palsyに関しては、過去の報告も踏まえ、筋力低下は肩優位であるが、上腕二頭筋・三頭筋といった上腕筋群にも軽度の筋力低下を認めた症例も含めた。【結果】5症例が抽出され、患者背景としては平均年齢75.2歳で全例男性であり、4例は左側、1例は右側の障害であった。筋力低下の分布に関しては、全例三角筋優位に筋力低下を認めていた。うち2症例は上腕筋群の筋力は正常であり、肩に限局した筋力低下であった。全例ともMRIにて障害側と対側中心前回の内側に限局した脳梗塞を認め、発症機序として1例は心原性脳塞栓症、1例はartery to artery embolism、3例はアテローム血栓性脳梗塞が想定された。いずれの症例も麻痺の増悪はなく経過し、平均入院期間は12日と短期間で予後は良好であった。【結論】isolated shoulder palsyは中心前回の内側に限局する梗塞を認めることが特徴的であり、発症機序としてはアテローム血栓性脳梗塞が主であった。稀ではあるものの、頸椎症や肩の障害として誤診される可能性もあり、急性に肩や上腕に限局した筋力低下を呈する症例では鑑別として念頭に置く必要がある。

## O-09-4 脳卒中後尿閉の実態調査

○寺澤 英夫、芦崎太一郎、荒木 健、清水 洋孝、上原 敏志  
兵庫県立姫路循環器病センター 脳神経内科

【目的】脳卒中後尿閉は、尿道カテーテル管理、尿路感染症合併、介護負担増大、QOL阻害要因など脳卒中後の治療ケア上の大きな課題となるが、脳卒中後尿閉の実態はほとんど知られていない。今回、脳卒中後尿閉の発症頻度とその転帰について調査した。【方法】2018年1月から2020年3月までに当院入院した急性期脳卒中患者を対象に、診療録に基づいて後向き調査した。脳卒中後尿閉の定義は、脳卒中急性期入院中に生じた急性尿閉で残尿量300ml以上と定義し、その発症頻度を調査した。脳卒中後尿閉の発症背景要因として、脳卒中病型や年齢構成で層別化して発症頻度を調査した。有熱性尿路感染症は、発熱37.5度以上の尿培養陽性と定義し、その合併症率を調査した。尿閉の転帰では、残尿量100ml以下への改善を軽快として、modified Rankin Scale (mRS)で評価した身体機能障害との関連を調査した。【結果】脳卒中後尿閉の発症頻度は、脳卒中全体では955例中111例(12%)でみとめ、病型別では、脳梗塞753例中55例(7%)、脳出血123例中41例(33%)、SAH79例中15例(19%)であった。年齢構成別では、69歳以下で283例中23例(8%)、70~79歳で308例中30例(10%)、80歳以上で364例中58例(14%)であった。有熱性尿路感染症の合併症率は、脳卒中後尿閉111例中35例(32%)であった。転帰では、尿閉の軽快は25例(23%)、尿閉遷延は54例(49%)であった。身体機能障害と尿閉の転帰との関連では、退院時mRS≤3の患者比率は、尿閉軽快群25例中11例(44%)に対し、尿閉遷延群54例中2例(4%)であった(p<0.05)。【結論】脳卒中後尿閉は、急性期脳卒中中の稀な合併症ではなく、特に、出血性脳卒中、高齢者では発症頻度が高い傾向にある。脳卒中後尿閉の転帰は、身体機能障害が軽度の例では可逆的で改善しやすい可能性がある。

## O-09-6 院内発症脳卒中中の初期対応遅延因子

○貴田 浩之、坂井健一郎、白石 朋高、北川 友通、佐藤 健朗、小松 鉄平、梅原 淳、大本 周作、三村 秀毅、村上 秀友、井口 保之  
東京慈恵会医科大学 内科学講座 脳神経内科

【目的】当院では院内発症脳卒中を疑った場合、脳神経内科医に直接連絡する体制(code stroke)を構築した。本研究では脳卒中を疑う症状を発見してからcode stroke発動までの時間(Recognition to Call; R2C)が遅延する因子を明らかにする。【方法】2019年6月から2020年3月まで当院入院中の患者で、1)入院後に脳卒中を疑う症状を発症し、2)code strokeが発動された症例を後ろ向きに抽出した。対象の内、R2Cが30分未満であった症例を早期群、R2Cが30分以上であった症例を遅延群の2群に分類した。患者背景、脳卒中症状発見者とcode stroke発動者の違いについて2群間で比較を行った。【結果】期間中に46例(男性63%、年齢中央値70歳、R2C中央値 46分、最終無事から脳卒中症状発見まで中央値 44分、最終無事からcode stroke発動まで中央値 227分)を登録した。脳卒中症状発見者は看護師(36例/78%)、code stroke発動者は医師(32例/70%)が多かった。看護師が発見し、医師がcode strokeを発動した症例は22例(48%)、看護師が発見・発動した症例は14例(30%)、医師が発見・発動した症例は10例(22%)であった。早期群16例(35%)、遅延群30例(65%)であった。両群間で脳卒中症状発見者が看護師である割合(81% vs. 77%, p=1.000)は同等だが、早期群ではcode stroke発動者が看護師である割合が多かった(56% vs. 17%, p=0.008)。【結論】Code stroke発動者が看護師の場合R2Cは短縮するため、看護師を含めたより積極的な院内発症脳卒中対策が重要である。



**O-10-1 AIを用いた多発性硬化症予後予測モデルの研究**○宮崎 雄生<sup>1,2</sup>、新野 正明<sup>2</sup>、高橋 恵理<sup>2</sup>、長沼 亮滋<sup>1</sup>、網野 格<sup>1</sup>、秋本 幸子<sup>1</sup>、南 尚哉<sup>1</sup>、菊地 誠志<sup>1</sup><sup>1</sup>北海道医療センター 脳神経内科、<sup>2</sup>北海道医療センター 臨床研究部

【目的】多発性硬化症 (multiple sclerosis/MS) による神経障害の増悪は中枢神経の構造的破壊、炎症、神経学的予備能の3要素のバランスに依存していると考えられる。構造的破壊の一部はmagnetic resonance imaging (MRI) などの画像検査で検出可能であるが、その他の要素は臨床的に把握が困難である。本研究ではMRIによる形態学的な情報に、脳の機能的な情報を加えることでMSの神経障害増悪を予測することを目的とした。【方法】38例のMS患者 (平均年齢41.2、女性: 男性 = 25: 13、平均罹病期間9.3年) にSymbol Digit Modalities Test (SDMT)、California Verbal Learning Test (CVLT2)、Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR) を施行した。ニューラルネットワークを用いて、MRIデータとこれら認知機能評価の点数から3年後における認知機能、または身体機能増悪を予測するモデルを作成した。38例のうち、28例を訓練データ、10例を評価データとして用いた。ニューラルネットワークはNeural Network Console®の構造自動探索機能を用い、各条件において最も精度の高いネットワークを探索した。【結果】ベースラインと比較して3年後にいずれかの認知機能検査で増悪した患者が15例、expanded disability status scale (EDSS) で増悪した患者が13例であった。MRIデータのみを用いた予測モデルの正解率は認知機能増悪0.7、EDSS増悪0.9であった。MRIデータにSDMTの点数を加えると、予測モデルの正解率は認知機能増悪0.9、EDSS増悪1.0と改善した。MRIデータにCVLT2、BVMTRの点数を加えても予測モデルの正解率は改善しなかった。【結論】MRIによる形態学的な情報に、SDMTによる脳機能の情報を加えることでMS予後予測能を改善させることができた。

**O-10-3 パーキンソン病とパーキンソン類縁疾患患者の寝返り回数と骨格筋量指数の関係**○山村 修<sup>1,2,6</sup>、田中 徳治<sup>3,5</sup>、清野 正樹<sup>4</sup>、宮崎 由紀<sup>1</sup>、田中 梓<sup>2,4</sup>、谷澤 昭彦<sup>1</sup>、白藤 法道<sup>1</sup>、井川 正道<sup>1</sup>、濱野 忠則<sup>1</sup><sup>1</sup> 福井大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup> 福井大学医学部 地域医療推進講座、<sup>3</sup> 福井大学病院 総合診療部、<sup>4</sup> 福井大学高エネルギー医学研究センター パナソニックライフインフォマティクス共同研究部門、<sup>5</sup> つるが生協診療所、<sup>6</sup> 杉田玄白記念公立小浜病院

【目的】パーキンソン病並びに類縁疾患患者の寝返り回数は減少するとされるものの、実際の変化やその要因に関する研究は少ない。今回我々は、パーキンソニズムを有する患者の就寝中の寝返り回数を測定し、その背景因子を検討したので報告する。【方法】2018年11月から2020年3月までの間に同意を得た脳神経内科外来患者90例 (男性29例、女性61例、年齢64.2±12.9歳) を対象とし、活動量計 (3軸加速度計GT3X-BTモニター、アクチグラフ社) を用いた就寝中 (22時から翌朝7時) の寝返り回数の計測と医療用体組成計 (C-780A、TANITA社) を用いた筋肉量の測定を行った。全例のうちパーキンソン病もしくは類縁疾患例をP群、それ以外の頭痛や生活習慣病などによる通院患者をN群とし、寝返り回数の比較と筋肉量などの背景因子を比較した。【結果】P群は33例 (男性14例、女性19例)、N群は57例 (男性15例、女性42例) で、P群が有意に高齢 (73.4±7.8歳 vs 58.8歳±12.3歳, p<0.0001) であった。寝返り回数はP群 (1.7±2.7回/9時間) (16.8±7.2回/9時間) と比較して有意に少なかった (p<0.0001)。一方、全筋肉量は男性でP群 (45.8±5.2kg/m<sup>2</sup>) がN群 (52.1±7.2kg/m<sup>2</sup>) と比較して有意に少なかった (p<0.05)。四肢骨格筋量指数 (SMI) は男性でP群 (8.4±0.8kg/m<sup>2</sup>) がN群 (7.5±0.9kg/m<sup>2</sup>) と比較して有意に少なく (p<0.01)、女性でもP群 (6.1±0.7kg/m<sup>2</sup>) がN群 (6.7±0.8kg/m<sup>2</sup>) と比較して有意に少なかった (p<0.01)。寝返り回数を目的変数、年齢とSMIと患者群 (P/N群) を説明変数として重回帰分析を行ったところ、男性では患者群 (p<0.0001) が独立した寄与因子であったが、SMI (p=0.07) も寄与因子となる可能性が示唆された。【結論】P群患者の寝返り回数の減少には骨格筋量指数の変化が寄与する可能性が示唆された。パーキンソン病並びに類縁疾患患者のADLは四肢骨格筋量の維持により保たれる可能性がある。

**O-10-5 長期の経口摂取が可能であったクロイツフェルト・ヤコブ病3症例の嚥下機能の検討**○國枝顕二郎<sup>1,2</sup>、林 祐一<sup>1</sup>、和座 雅浩<sup>3</sup>、山田 恵<sup>1</sup>、矢口 知規<sup>1</sup>、吉倉 延亮<sup>1</sup>、藤島 一郎<sup>2</sup>、木村 暁夫<sup>1</sup>、下畑 享良<sup>1</sup><sup>1</sup> 岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野、<sup>2</sup> 浜松市リハビリテーション病院 リハビリテーション科、<sup>3</sup> 各務ヶ原リハビリテーション病院脳神経内科

【背景】クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) では症状が進行し経口摂取が困難になると、経鼻胃管や胃瘻による代替栄養が用いられることが多い。長期間経口摂取が可能な症例も存在するが、CJDの嚥下機能に関する報告は少ない。本検討の目的は、長期間経口摂取が可能なCJDの嚥下障害の病態生理を明らかにすることである。【症例】症例1: 75歳女性。認知機能障害で発症したMM2皮質型孤発性CJD (probable)。46ヵ月まで経口摂取を継続したが無言無動状態となり、47ヵ月に肺炎で死亡した。症例2: 52歳女性。認知機能障害で発症したMM2皮質型孤発性CJD (probable)。発症後5年で無言無動状態となり、経口摂取困難となったため胃瘻を造設した。症例3: 69歳女性。運動緩慢と認知機能障害で発症したV180I遺伝性CJD。無言無動状態となり発症42ヵ月で胃瘻を造設したが、83ヵ月の時点で経口摂取を継続していた。頭部MRIは、3症例とも大脳皮質の高信号と大脳の萎縮を認めたが、脳幹の萎縮は認めなかった。SPECTは大脳の血流低下を認めたが、脳幹は保たれていた。嚥下造影検査を行った症例2、3は、嚥下障害は偽性球麻痺パターンで咽頭への食塊輸送の遅延と嚥下反射の惹起遅延を認めたが、誤嚥や咽頭残留を認めなかった。【考察】MM2皮質型孤発性CJDとV180I遺伝性CJDでは、嚥下中枢のある延髄機能が保たれている可能性が示唆された。提示した症例の嚥下障害は偽性球麻痺によるものと思われ、咽頭期の嚥下機能は長期間保たれている可能性がある。

**O-10-2 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<sup>1</sup>、園田 悠馬<sup>2</sup>、山田 篤史<sup>3</sup>、中村竜太郎<sup>1</sup>、西田 知弘<sup>1</sup>、宮脇 光二<sup>1</sup>、杉山 誠治<sup>1</sup>、金子 隼也<sup>1</sup>、田村 亮太<sup>1</sup>、塚本 剛士<sup>1</sup>、小橋 修平<sup>1</sup>、小川 暢弘<sup>1</sup>、北村 彰浩<sup>1</sup>、金 一暁<sup>1</sup>、真田 充<sup>1</sup>、漆谷 真<sup>1</sup><sup>1</sup> 滋賀医科大学大学院 脳神経内科、<sup>2</sup> びわこリハビリテーション専門職大学、<sup>3</sup> 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) は、近年非薬物治療の有効性に関する知見が蓄積し、非侵襲的陽圧換気の早期からの導入や呼吸筋リハビリテーションの有効性も報告された。しかし、四肢の運動機能への治療は報告がなく、手の運動障害は全病期を通じて常に生活に支障を来すため、有効な治療法が望まれる。過剰な運動負荷は筋力低下を悪化させると言われているため、我々は上肢の指の機能に注目し装着が容易なモーターアシストグローブ、Carbonhandを用いたリハビリテーションの有効性の検討を行った。【方法】当院に入院したALS患者17例の片側手に2週間のCarbonhandを用いたリハビリテーションを行った。Carbonhandを使用した手と非装着で類似動作を行なった対側の手において、2週間の施術前後で握力や上肢機能を客観的に評価するSTEF簡易検査、神経伝導検査、さらにresting state functional MRIを実施した。【結果】Carbonhandを使用した手はリハビリテーションの前後においてSTEF簡易検査で有意な改善を認めた。神経伝導検査では特に前後間の差は認めなかった。対側の手では握力やSTEF簡易検査、神経伝導検査は特に変化はなかった。5例でリハビリテーションの前後でresting state functional MRIを施行したところ、右側頭極-左中心前回、左中側頭回と右中心前回の機能的結合の上昇、左中側頭回-左補足運動野または左中側頭回-右補足運動野の機能的結合の減少などの変化を認めた。【結論】2週間のCarbonhandにおけるリハビリテーションはALSにおいて脳の機能的結合の変化を介した運動機能の改善を来す可能性がある。

**O-10-4 リハビリテーション病院におけるGuillain-Barré syndrome患者の臨床的帰結**

○一角 朋子、高原佳央里、福田 明、井元万紀子、上野 正夫、奥田 志保

兵庫県立リハビリテーション中央病院 脳神経内科

【目的】リハビリ医療において予後予測は重要であるが、これまでリハビリ病院でのリハビリの有効性や予後について検討した報告は少ない。今回、我々はリハビリ目的に入院したGBS患者の帰結について臨床的に検討した。【方法】対象は2009年4月から2020年3月までに入院したGBS患者46例で男性33例、女性13例、平均年齢は49.1±20.0歳。リハビリは週5〜7日、PT、OTを1日各40分施行した。リハビリの有効性については入院時と退院時の運動FIMとMRC sum scoreを指標として検討し、予後については退院時のHughesの機能グレード尺度が3未満を予後良好、3以上を予後不良とし、発症から当院入院までの期間、当院での入院日数、臨床徴候と予後との関連を後ろ向きに検討した。【結果】予後良好群は37例で、予後不良群は9例であった。全例で運動FIMとMRC sum scoreは有意に改善していた (p<0.05)。予後不良群は急性期において完全四肢麻痺、脳神経障害、自律神経障害、呼吸器装着を有意に多く認め、発症から入院までの期間や入院日数が有意に長く、入院時運動FIM、入院時MRC sum scoreは有意に低かった。既往に歩行障害がある症例や急性自律神経感覚性運動性ニューロパチーの症例を除き、発症してから半年以内に当院に入院した症例は、全例で独歩が可能となった。【結論】両群とも四肢の筋力、ADLは有意に改善しておりリハビリは有効であった。予後良好群では不良群に比較し、発症からリハビリ転院までの期間が有意に短く、転院時の運動FIM、MRC sum scoreが有意に高かったことから、これらの項目はリハビリ病院での臨床的予後予測因子として活用できる可能性が示唆された。急性期病院で長期間の加療が必要であった重症例は予後不良で、早期から集中的リハビリを行うことが重要である。

**O-10-6 パーキンソン病に対する重心動揺リアルタイムフィードバック装置を用いたリハビリ効果**○横手 純弘<sup>1,2</sup>、林 優佳<sup>1,2</sup>、井上 賢一<sup>1,2</sup>、阿部 杏子<sup>3</sup>、小池 顕弘<sup>3</sup>、高木 裕介<sup>3</sup>、富安 翔吾<sup>3</sup>、松尾 涼平<sup>3</sup>、藤岡 伸助<sup>2</sup>、坪井 義夫<sup>2</sup><sup>1</sup> 福西会南病院 神経内科、<sup>2</sup> 福岡大学 医学部 脳神経内科学教室、<sup>3</sup> 福西会南病院 リハビリテーション部

【目的】パーキンソン病 (Parkinson disease: PD) は、疾患の進行によりバランス障害を呈し、転倒、骨折の原因となる。重心動揺リアルタイムフィードバック装置は、立位姿勢時の足圧中心の前後変位をフィードバック信号として、床面をリアルタイムに動揺させ、姿勢動揺量を操作的に動かすことを企図して開発された装置である。PDに対し、この装置を用いたリハビリテーション効果について検討した。【方法】対象は、独歩可能なPD患者8名 (男性5名、女性3名) とした。A群とB群の2群にランダムに振り付けを行い、クロスオーバー試験を実施した。ベースとして両群ともに通常のリハビリを行い、最初 (A群) もしくは後 (B群) の4週間のどちらかに重心動揺リアルタイムフィードバック装置を用いたリハビリテーションを追加して行った。Baseline、4週後、8週後に、10m歩行、Functional Reach Test (FRT)、MDS-UPDRS Part III、Functional Balance Scale (FBS)、日本語版Falls Efficacy Scale - International (FES-I) を測定した。①Baselineから4週、②4週から8週の変化量を両群間で比較検討した。【結果】介入期間において、FRTの有意な延長がみられた (①A群: +6.3cm, B群: -0.9cm, p = 0.021, ②A群: -7.2cm, B群: +5.0cm, p = 0.021)。また、MDS-UPDRS Part IIIは、②にのみ有意な改善がみられたが (A群: -1.75, B群: -4.00, p = 0.027)、①においても改善傾向がみられた (A群: -2.25, B群: 1.25, p = 0.076)。10m歩行、FBS、FES-Iについては有意な差はみられなかった。装置を用いたリハビリテーションにおいて明らかな有害事象は認めなかった。【結論】FRTは、動的バランス能力の指標として広く用いられており、体力測定や転倒リスクを評価するものである。重心動揺リアルタイムフィードバック装置によるバランス訓練は、PDによるバランスならびに運動機能の改善に有効である可能性が示唆された。



**O-11-1 パーキンソン病の定量的磁化率マッピングと神経メラニン画像、神経症候との関連**○松浦 慶太<sup>1</sup>、伊井裕一郎<sup>1</sup>、前田 正幸<sup>2</sup>、新堂 見大<sup>1</sup>、松山 裕文<sup>1</sup>、海野 真記<sup>3</sup>、宇都宮貴哉<sup>1</sup>、富本 秀和<sup>1</sup><sup>1</sup>三重大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>三重大学地域支援神経放射線診断学講座、<sup>3</sup>三重大学 放射線科

【目的】パーキンソン病 (PD) において、磁化率マッピング (QSM)、神経メラニン画像 (NMI) および神経症候との関係性を明らかにすることを目的とした。【方法】2017年5月から2019年11月に、3 T MRIにてQSMおよびNMIを撮影した66例のPDを対象とした。QSMはMUDICK法にて解析を行い、黒質 (SN)、視床枕 (Pul) などに関心領域とした。またNMIは、黒質は面積及びコントラスト比 (SNAおよびSNCR) を求め、青斑核はコントラスト比 (LCCR) を我々の既報告に準じて求め、臨床症候、高次機能検査との関連を検討した。【結果】平均年齢65.6±9.5歳、平均罹病期間9.1±6.4年、平均Hoehn & Yahr stageは、3.2±0.9であった。SNにおける、NMIとQSMの比較では、SNCRの内側とSNの磁化率 (SV) に相関を認めた ( $r=-0.263$ ,  $p=0.033$ ) のみであった。LCCRとリバーミード行動記憶検査 (RBMT) およびTMT-Aに相関を認めた ( $rs=0.35$ ,  $-0.27$ ;  $p=0.009$ ,  $0.033$ )。QSMにおいてPulのSVが37ppmを閾値として2群に分けると、幻視が出現したことがある症例が、SV 37ppm未満の群では42例中8例、37ppm以上の群では24例中11例と有意差 ( $p=0.021$ ) を認めた。また幻視既往あり群と無し群でLCCRに有意差を認めた ( $1.3 \pm 3.4$  vs.  $3.4 \pm 3.3$ ,  $p=0.024$ )。【結論】QSMおよびNMIでみるSNの信号の関連はわずかで必ずしも同一のものを反映していない。また、LCCRとRBMT、TMT-Aに関係があり、一部の高次機能との関連が示唆された。また、QSMにおけるPulのSVが37ppm以上の群に幻視既往が多いことから、Pulが幻視発症の一部に関与していることが示唆された。

**O-11-3 パーキンソン病における The Mann Assessment of Swallowing Ability (MASA) の有用性**○末永 正機<sup>1</sup>、尾川 貴洋<sup>1</sup>、小池 正樹<sup>2</sup><sup>1</sup>ちゅうざん病院 リハビリテーション科、<sup>2</sup>ちゅうざん病院 リハビリテーション部

【はじめに】The Mann Assessment of Swallowing Ability (MASA) は主に脳卒中患者に対する摂食・嚥下障害の診断に用いられ、特殊な機器が不要で、熟練すれば10数分で評価が可能な簡便な検査である。さまざまな疾患において応用可能であると考えられるが、パーキンソン病に対してMASAを用いて嚥下評価を行った報告は少ない。今回我々はパーキンソン病の嚥下障害についてMASAを用いて多数例で検討した。【方法】回復期リハビリテーション病院に入院したパーキンソン病の6症例。いずれの症例にもMASAを施行し嚥下機能評価を行った。また、正常群と比較検討した。【結果】正常群と比べパーキンソン病群においてMASAが低下している傾向にあった。【考察】パーキンソン病の嚥下障害については多数報告があるが、MASAを用いてパーキンソン病の嚥下機能評価をおこなった報告は少ない。MASAは脳卒中患者に対する嚥下障害の診断に用いられるが、特殊な機器を用いる必要がなく、ベットサイドでの検査も可能であり、パーキンソン病にも応用可能であると考ええる。また、MASAで低下傾向がみられたことはパーキンソン病の病態を考える上で重要である。

**O-11-5 吃音を呈するパーキンソン病患者**

○布村 仁一

青森新都市病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) の症状として小声など発語の異常はよく知られているが、取り上げられることは少ない。近年PD治療としての脳深部刺激療法 (DBS) の後遺症として言語障害、特に吃音が報告されるようになり注目されている。PD患者ではDBSを施行されなくても吃音の存在が報告されており、またPD以外のパーキンソニズムでも吃音は報告されておりその病態との関連が注目される。今回少数例ではあるが吃音を呈したPD患者を経験したのでその特徴について検討した。【対象】経過中に吃音を呈したPD患者3例。全例男性で70歳代。【結果】症例1：発症10年、左右差のあるパーキンソニズム、歩行のすくみあり易転倒性。徐々に吃音が目立ちコミュニケーション障害あり。症例2：発症10年、左右差のあるパーキンソニズム。wearing offあり。off時に歩行の際のすくみと吃音が出現。症例3：発症4年、早期から吃音あり、DAT scanで左右差のある取り込み低下。歩行時のすくみ強く易転倒性。比較的急速に進行。【考察】吃音の病理学的背景として基底核ループの問題が示唆されている。DBSを施行されていないPD患者では吃音は多くはないが重要な兆候と思われる。今回の症例は全例歩行のすくみを認め、吃音自体も発語のすくみと捉える考え方もあり興味深い。また吃音の存在のみでPDの鑑別は難しいと思われ、今後の症例の積み重ねが必要と思われる。

**O-11-2 パーキンソン病における運動学習後の転移の障害**○上田 直久<sup>1</sup>、東山 雄一<sup>2</sup>、森原 啓介<sup>2</sup>、北澤 悠<sup>2</sup>、木村 活生<sup>1</sup>、上木 英二<sup>2</sup>、土井 宏<sup>2</sup>、岸田 日帯<sup>1</sup>、児矢野 繁<sup>3</sup>、竹内 英之<sup>2</sup>、田中 章景<sup>2</sup><sup>1</sup>横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科、<sup>2</sup>横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学、<sup>3</sup>横浜南共済病院脳神経内科

【背景】パーキンソン病 (PD) における運動学習に関する報告は多数あるが、運動学習後にその効果を別のタスクに応用する運動学習後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の運動学習後の転移について健常者 (HC) との比較を行い、さらに知的学習後の転移、高次機能検査、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45名とHC40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、ずれが無くするまで学習させた。その前後に45°でのVRPTを行い、学習後のずれ角度の改善度を算出し運動学習後の転移度とした。②知的学習として、4つの絵から特定のカテゴリに関して色が異なる絵を探す「色の除外テスト」を25セット行った。その前後に、形状が異なる絵を探す「形状の除外テスト」を4セットずつ行い、正答までの時間の改善度を知的学習後の転移度とした。③運動および知的学習後の転移度に関してPDとHCで比較した。④PDにおいて運動学習後の転移度、知的学習後の転移度、臨床パラメーター (罹病期間、MDS-UPDRS、薬剤量など)、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に比して運動学習および知的学習後の転移度が低下していた。PDにおいて運動学習後の転移度と、知的学習後の転移度、Wisconsin Card Sorting Testの達成カテゴリ数との間に相関傾向を認めた。脳血流分布の解析から、三者に共通する関連脳部位として視覚や関節位置情報に関与する頭頂連合野が推測された。運動学習後の転移度と、他の臨床パラメーターや高次機能検査結果との相関は認めなかった。【考察】PDでは運動学習後の転移能力が障害されているため、一旦ある運動を習得しても応用が利かないため、継続的かつマルチモーダルなリハビリテーションが必要である。

**O-11-4 孤発性パーキンソン病に対するMAOB阻害薬ラサギリンの運動症状改善効果**

○井関 賛、斉木 臣二、吉武 美紀、服部 信孝

順天堂大学医学部付属順天堂医院 脳神経内科

【目的】孤発性パーキンソン病 (以下PD) 治療薬であるラサギリンの運動症状改善効果を経時的・定量的に評価すること【方法】当院当科に外来通院中で1mgラサギリンを内服したPD患者51名 (発症3年以内。診断基準はMDS Criteria 2015を用い、clinically established PDとされた患者。平均年齢66.6±8.06歳、男性26例・女性25例) を対象とした。ラサギリン内服前、内服4週後、内服12週後の運動症状をMovement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) motor section (UPDRS-III) にて評価すると共に、併用抗パ剤との関連を検討した。また認知機能をMini Mental State Examination (MMSE) で評価した。【結果】対象症例の平均ヤールステージは1.53±0.810、MMSEは28.0±2.34であった。UPDRS-IIIは内服前15.4±8.26、内服1ヶ月後11.9±8.08 (paired t-test,  $p<0.05$ )、11.3±7.72 ( $p<0.05$ ) と有意な改善を認めた。【結論】本研究における日本人PD患者におけるラサギリンの運動症状改善効果は、既報 (Parkinsonism Related Disord60:146, 2019) と一致し、早期例でも運動症状改善効果が内服1ヶ月後から認められる。

**O-11-6 脊髄小脳失調症 31 型における黒質線条体ドパミン系異常と中脳萎縮**○法岡 遼平、菅谷 慶三、村山 明希、川添 僚也、飛澤 晋介、川田 明広、高橋 一司  
東京都立神経病院 脳神経内科

【目的】脊髄小脳失調症31型 (Spinocerebellar ataxia type 31 : SCA31) は非翻訳領域5塩基反復配列の異常伸長により発症する純粋小脳型の脊髄小脳変性症である。黒質線条体ドパミン系異常 (nigrostriatal dopaminergic dysfunction : NSDD) を呈するSCA31の臨床的特徴を明らかにすると共に、パーキンソニズムとSCA31の関連について後方視的に検討した。【方法】NSDDの定義は、無動/運動緩慢、筋強剛、振戦のうち少なくとも2つ以上の症状を認める、あるいは1つの症状かつDaT Scanで線条体の集積低下を認めるものとした。2010年～2019年に遺伝子診断されたSCA31 19症例、NSDD合併例5名 (NSDD (+))、NSDD非合併例14名 (NSDD (-)) を対象とした。NSDD (+) の症状の特徴について検討し、T1正中矢状断MRI画像を用いて中脳、橋、中脳/橋比、小脳の面積測定を行い、横断的評価を行った。対照としてパーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) 32症例、進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy : PSP) 15症例の中脳、橋、中脳/橋比の面積測定を行い比較検討した。MRIで経時的な評価が可能なNSDD (+) 5症例、NSDD (-) 9症例で縦断的評価を行った。【結果】NSDD (+) では無動/運動緩慢を全例で認めたが、自律神経障害は1例も認めなかった。横断的評価では、NSDD (+)、NSDD (-)、PD間において、中脳と中脳/橋比はNSDD (+) で有意に小さかった ( $p<0.05$ )。NSDD (+) はPSPと比べて中脳と橋は有意に大きかったが ( $p<0.05$ )、中脳/橋比では差を認めなかった ( $p=0.111$ )。一方罹病期間および年齢は、NSDD (+)、PSP間では罹病期間に差を認めたのみだった ( $p<0.05$ )。縦断的評価ではNSDD (+) において中脳と中脳/橋比のより速い減少がみられ ( $p<0.05$ )、中脳萎縮の進行が示唆された。【結論】中脳萎縮と関連したNSDDにおけるパーキンソニズムの特徴は、PDおよびPSPと一致せず、SCA31の病態がパーキンソニズムに関連していることが示唆された。

**O-12-1 心房細動アブレーション後の微小脳塞栓と認知機能の  
前向き研究**○加藤奈津子<sup>1</sup>、村賀香子<sup>1,7</sup>、平田 佳寛<sup>1,2</sup>、新堂 晃大<sup>1,3</sup>、  
松浦 慶太<sup>1</sup>、伊井裕一郎<sup>1</sup>、志賀真理子<sup>2</sup>、田部井賢一<sup>3</sup>、佐藤 正之<sup>2,3</sup>、  
藤田 聡<sup>4</sup>、香川 芳彦<sup>4</sup>、藤井英太郎<sup>4</sup>、伊藤 正明<sup>4</sup>、海野 真記<sup>5</sup>、  
前田 正幸<sup>3,6</sup>、富本 秀和<sup>1,2</sup><sup>1</sup> 三重大学神経病態内科学、<sup>2</sup> 三重大学認知症センター、<sup>3</sup> 三重大学 認知  
症医療学講座、<sup>4</sup> 三重大学循環器・腎臓内科学、<sup>5</sup> 三重大学放射線診断科、  
<sup>6</sup> 三重大学先端画像診断学講座、<sup>7</sup> 日本医科大学脳神経内科

【目的】心房細動(AF)は認知症の危険因子の一つであり、認知症と脳塞栓症、皮質微小梗塞(cortical microinfarction, CMI)、脳微小出血(microbleeds, MBs)、慢性脳低灌流などとの関連が示唆されている。われわれは心房細動に対しカテーテルアブレーションを行い、術直後と6か月後に脳MRIと認知機能検査を施行した。【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)と慢性期(6か月後)に脳MRIと高次脳機能検査(MMSE, RCPT, RBMT物語の記憶, Necker立方体模写, Mier 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を撮像した。【結果】術直後の脳MRIは、DIRで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。病変の個数に関しては、術直後にDIRで337個の微小塞栓を認めた。局在は皮質に多く、慢性期には33個が遺残していた。MMSE (66例で施行)は術直後 27.9±2.4点,慢性期 28.5±2.0点( $p=0.04$ )に改善した。またRBMT直後再生・遅延再生, MCAS, TMT-Aの点数が有意に改善した。心機能はejection fraction (EF)、left atrial volume index (LAVI)とbrain natriuretic peptide (BNP) いずれも改善し、BNPとMCASに正の相関( $p=0.048$ )、BNPと語想起、LAVIとRBMT遅延再生に負の相関( $p=0.004$ ,  $p=0.016$ )を認め、いずれも心機能改善が高次脳機能改善と関わっていることが示された。【考察】アブレーション後に生じた微小脳塞栓は6か月後に大部分の患者で消失し、認知機能への影響は少ない。認知機能が全般的に改善し、かつ心機能の改善と関連していたことから、アブレーション治療による慢性低灌流の改善がその理由と推測される。

**O-12-3 左房内血栓の存在は非弁膜症性心房細動合併脳梗塞の  
予後不良因子である**○薄井 美由、鈴木 雅之、三浦久美子、小澤 忠嗣、松崗 構佑、  
益子 貴史、小出 玲爾、藤本 茂、田中 亮太  
自治医科大学附属脳神経内科

【目的】非弁膜症性心房細動を有する脳梗塞は重症化しやすく予後不良である。本研究は非弁膜症性心房細動を有する脳梗塞急性期症例の予後を規定する因子を明らかにすることを目的とする。【方法】2016年4月から2019年6月までに当院に入院した急性期脳梗塞患者541例のうち、非弁膜症性心房細動を有した153例の中で経食道心エコー検査をこなった107例を対象とし、発症前mRS0-2かつ3か月後の予後調査が終了した88例を解析した。【結果】3ヶ月後の予後不良(mRS5-6)群は非弁膜症群に対して、女性、うっ血性心不全の既往、冠動脈疾患の既往、TG低値、PT-INR延長、D-dimer高値、入院時NIHSS高値、左房内血栓が有意に多かった( $P<0.05$ )。3か月後の予後不良群に関する危険因子についてロジスティック回帰分析を行うと、多変量解析では入院時NIHSS高値(単位オッズ比1.3, 95% CI 1.1-1.7,  $P<0.0001$ )と左房内血栓(オッズ比22.6, 95% CI 1.0-508.9,  $P<0.05$ )が独立した危険因子だった。左房内血栓を認めた群は、認めなかった群と比較し冠動脈疾患の既往、発症前CHADS<sub>2</sub> score高値、発症前の抗血小板剤内服、PT-INR延長、D-dimer高値、BNP高値が優位に関連していた( $P<0.05$ )。一方、入院時NIHSSや再開通療法の有無については両群に差はなかった。【結論】非弁膜症性心房細動を合併した脳梗塞の予後規定因子として、入院時の重症度以外に左房内血栓の存在が重要である知見が得られた。冠動脈疾患の合併や心機能の低下が左房内血栓の合併に関係している可能性がある。予後不良との関係についてさらなる解析を進めていく。

**O-13-1 ウェアラブルデバイスをを用いたパーキンソン病の長時間  
間心拍変動の解析**○鈴木 将史、中村 友彦、原田祐三子、上田 雅道、畑中 麻衣、  
勝野 雅史  
名古屋大学神経内科学

【目的】我々は過去にウェアラブルデバイスをを用いてパーキンソン病(PD)の長時間心拍を記録し、PDにおける心拍変動パラメーターの低下を報告した。一般に安静時の心拍変動パラメーターは心臓副交感神経の指標とされる。一方ウェアラブルデバイスの長時間心拍は活動時の記録を含むため、その心拍変動パラメーターは交感神経機能も反映している可能性がある。今回我々はPDにおける長時間心拍変動パラメーターの低下と既存の自律神経機能検査における交感・副交感神経機能の指標との関連についてあらかじめするため検討を行った。【方法】JPD(27例)にウェアラブルデバイスPOLAR V800 HR (©Polar Electro)を装着し長時間心拍変動データを取得した。それを用いCoefficient of Variation of R-R Interval (CVR-R)やroot mean square of successive differences (RMSSD)等を計算し、既存の自律神経機能検査(19例)から得られる副交感神経パラメーター(安静臥位でのCVR-R、SDNN等)、交感神経パラメーター(Head-up Tilt Testにおける血圧変化等)や心筋MIBGシンチグラフィ(21例)との関連について検討を行った。【結果】ウェアラブルデバイスで記録した長時間心拍変動から計算されたパラメーターの多くは自律神経機能検査における副交感神経パラメーターと有意な相関を認めた。さらにウェアラブルデバイスで記録した長時間心拍変動のパラメーターの一部(長時間記録中のCVR-R最小値やRMSSD)は心筋MIBGシンチグラフィのH/M比にも有意な相関を認めた(CVR-R最小値とH/M比早期相: $r=0.49$ ,  $p=0.025$ , RMSSDとH/M比早期相: $r=0.50$ ,  $p=0.022$ )。【結論】JPDにおいて、ウェアラブルデバイスで記録した長時間心拍変動から得られるパラメーターは副交感神経機能の指標となるが、さらに一部のパラメーターは心臓交感神経機能も反映している可能性がある。少数例での検討であり、今後は症例数を増やしての検討が必要である。

**O-12-2 COVID-19 流行期における経食道心エコー検査の減  
少が及ぼす脳梗塞病型診断への影響**○山崎 直也<sup>1</sup>、土井尻遼介<sup>1</sup>、大山 綾音<sup>1</sup>、滝川 浩平<sup>1</sup>、園田 卓司<sup>1</sup>、  
佐藤 光信<sup>1</sup>、小田 桃世<sup>2</sup>、高橋 賢<sup>1</sup>、木村 尚人<sup>3</sup>、高橋 弘明<sup>1</sup>、  
菊池 貴彦<sup>1</sup><sup>1</sup> 岩手県立中央病院 脳神経内科、<sup>2</sup> 岩手県立中央病院 リハビリテーション科、  
<sup>3</sup> 岩手県立中央病院 脳神経外科

【目的】coronavirus disease 2019 (COVID-19)は飛沫やエアロゾルを介した感染経路が想定されている。経食道心エコー検査(TEE)は脳梗塞の病型診断において重要な役割を有するが、日本脳卒中学会版Protected Code Stroke (JSS-PCS)によれば、TEEはエアロゾルを大量に発生させるため可能な限りその他の検査で代用することが推奨されている。今回我々はCOVID-19流行期での脳梗塞病型診断について検討した。【方法】COVID-19流行期前の2019年4月1日から9月30日(流行前群)とCOVID-19流行期の2020年4月1日から9月30日(流行期群)に当科へ入院した急性期脳梗塞例を対象とした。年齢、性別、SSS-TOAST分類に基づく病型分類、TEEの施行、computed tomography angiography (CTA)の施行、経頭蓋超音波ドプラ検査または経胸壁心エコーでのシャントバブルテストの施行、植込み型心電図記録計(ICM)施行を検討した。【結果】流行前期に410例、流行期に457例が入院し、急性期脳梗塞例は流行前期266例(64.8%)、流行期群302例(66.0%)であった。それぞれの病型診断は、アテローム血栓性脳梗塞(10.1% vs 15.2%,  $P=0.07$ )、ラクナ梗塞(15.7% vs 16.8%,  $P=0.73$ )、心原性脳塞栓症(34.9% vs 30.4%,  $P=0.28$ )、その他の脳梗塞(17.2% vs 19.2%,  $P=0.58$ )、潜因性脳梗塞(21.8% vs 18.2%,  $P=0.29$ )に群間差で有意差を認めなかった。流行期群でTEEの施行数が有意に少なく(17.6% vs 8.9%,  $P<0.01$ )、CTAの施行数が有意に多く(21.4% vs 52.4%,  $P<0.01$ )、ICMの留置数が有意に少なかった(7.5% vs 3.3%,  $P=0.03$ )。【結論】COVID-19流行期でも病型診断の割合は前年度と同様であった。TEE施行数は減少したがCTAの施行数が増加しており、今後の病型診断の検査方法を模索していく必要がある。

**O-12-4 下肢静脈エコーにてDVTが発見された塞栓源不明の  
脳塞栓症例の臨床的特徴**○加藤 拓真<sup>1</sup>、山本 敦史<sup>1</sup>、今井 啓輔<sup>1</sup>、徳田 直輝<sup>1</sup>、猪奥 徹也<sup>1</sup>、  
崔 聡<sup>1</sup>、長 正訓<sup>1</sup>、毛受 奏子<sup>1</sup>、濱中 正嗣<sup>2</sup>、傳 和真<sup>3</sup>、  
上田 凌太<sup>4</sup><sup>1</sup> 京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、<sup>2</sup> 京都第二赤十字病院 脳神経内科、  
<sup>3</sup> 西湘病院 脳神経外科、<sup>4</sup> 京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科

【目的】当科では塞栓源不明の脳塞栓症(ESUS)例において、潜在的な深部静脈血栓症(DVT)の合併を評価するため、2017年7月より原則全例で下肢静脈エコーを実施している。DVTが発見されたESUS例の臨床的特徴を明らかにする【方法】2017年7月から2020年11月まで当科に入院したESUS連続例のうち、入院早期に下肢静脈エコーを実施した例を対象。対象をDVT発見例(D群)とDVT未発見例(N群)に分け、背景因子と検査結果、退院時処方、予後を比較した【結果】対象は126例であり、D群19例(男性9例,年齢中央値77歳,NIHSS中央値4点),N群107例(男性60例,年齢中央値73歳,NIHSS中央値2点)であった(DVT検出率:15%)。D群/N群にて、高血圧症10(53%)/83(78%)例、脂質異常症5(26%)/42(39%)例、糖尿病4(21%)/28(26%)例、癌併存4(21%)/17(16%)例であり、D群にて動脈硬化関連疾患をもつ例が少なく、癌併存例が多かった。D-dimer中央値5.53/1.00  $\mu\text{g/ml}$ 、BNP中央値117.4/42.7pg/ml、左房径中央値40/36mm、右左シャント1(5%)/13(12%)例であり、D群にてD-dimerとBNPが高かったが、右左シャントは多くなかった。退院時処方抗凝薬16(84%)/15(14%)例、抗血小板薬1(5%)/93(87%)例、抗血栓薬なし2/0例であり、D群にて抗凝薬が多かった。退院時NIHSS例群1/1点、脳梗塞再発2(11%)/13(12%)例、頭蓋内出血1/0例であり、D群で頭蓋内出血が一例みられた。【結論】DVTが発見されたESUS例では、未発見例と比較し、DVT関連因子が多くみられ、右左シャントは多くなかったが、抗凝薬の使用例が多かった。ESUSと潜在性DVTの関連性は明らかでなく、抗凝薬の導入目的は脳でなく肺の塞栓症の発症予防に留まっている。

**O-13-2 MASAC-PD31 によるde novoパーキンソン病患者  
の非運動症状の検討**○山口 啓二  
一宮西病院 脳神経内科

【背景】MASAC-PD31(MASAC)はパーキンソン病(PD)の諸症状を評価するために開発された自記式評価スケールであり(野川ら、臨床神経学2011年)、包括的把握が難しい非運動症状(NMS)のスクリーニングに有用である。一方、MDS診断基準(2015年)ではNMSが基準項目に加わり、MIBG心筋シンチ(MIBG)の脱神経所見が支持的基準の一つとなっている。【目的】未治療のパーキンソン病患者(de novo PD)のNMSをMASACで評価し、MIBGの脱神経所見の有無と有症率との関係を検討した。【方法】2012年11月から2020年10月にPDが疑われる運動症状を呈し当科外来を受診し、厚生省神経変性疾患調査研究班の診断基準(1995年)に基づきPDと新たに診断された患者のうち、未治療時点でMASACが評価され、かつMIBGが行われ症例を対象とした。MASACのNMS17項目において、スコアが2点以上であった症例の割合(有症率)を検討し、MIBGでH/Mが2以上(H群)と2未満(L群)の2群に分けて有症率を比較した(マンホイットニー検定、有意水準: $p<0.05$ )。【結果】対象となつたde novo PD181例(平均年齢:72歳、男性:92例)におけるNMSの有症率は、寝つき52%、睡眠時間82%、日中の眠気63%、就寝中の尿意75%、ムズムズ感12%、就寝中の問題33%、便秘72%、立ちくらみ20%、発汗異常20%、物忘れ57%、幻覚13%、めまい52%、意欲63%、性的欲10%、におい30%、疲労感85%、足のむくみ40%であった。H群138例(平均H/M:2.61)とL群43例(平均H/M:1.40)の比較では、年齢、性別には有意差は認められなかったが、就寝中の問題、便秘の有症率はH群の方が有意に高く、立ちくらみと足のむくみについてもH群の方が高い傾向がみられた。【結論】MASACは自記式評価スケールであり結果の解釈には注意を要するが、de novo PDでもNMSが高率に認められることが明らかとなった。一部のNMSはMIBGの脱神経所見の有無で有症率が異なる可能性が示唆された。



**O-13-3 パーキンソン病におけるビタミンB6**

○横山絵里子、宮田 美生

秋田県立リハビリテーション・精神医療センター リハビリテーション科

【目的】パーキンソン病において、ビタミンB6は、発症リスク、神経症状との関連やレドパの薬効減弱が報告されている。レドパ治療中のパーキンソン病の臨床症状とB6との関連を後方視的に検討した。【方法】対象は2010年8月から2020年10月の期間に、レドパ治療を行ったパーキンソン病50例である(中央値:年齢74歳、罹病期間5.8年、観察期間5.0年、Yahr重症度4)。レドパ服用量はレドパとドパ脱炭酸酵素阻害薬の合剤150~700mg/日(中央値425mg)で、評価前からB6を服用していた例は除外した。UPDRSの評価と同時期に栄養指標として体格指数(BMI)、アルブミン、ビタミンB1、B6、B12、葉酸、総ホモシステチンを測定した。B6値が6ng/mL未満のB6欠乏群と正常群との2群間でUPDRS、栄養指標、レドパ服用量を比較した。また、B6とUPDRS、栄養指標、レドパ量との相関関係をSpearmanの順位相関係数により検討した。【結果】経過中に50例中31例(62%)でB6欠乏を認めた。B6欠乏31例と正常19例の比較では、2群間でUPDRS、栄養指標、レドパ量の有意差はなかった。B6とUPDRS、レドパ量との間に有意な相関はなく、B6とB1との間に正の相関を認めた( $p<0.01$ )。B6欠乏に対するB6補充療法中に(ピリドキシン0.3mg~100mg/日、中央値1.5mg)、31例中6例(19.4%)で無動、振戦、すくみ、固縮の悪化、オンの短縮を認め、B6中止により改善した。【結論】レドパ治療中のパーキンソン病では高率にB6欠乏を認めた。B6欠乏とレドパ量、低体重、低アルブミンとの関連は明らかでなかった。B6補充療法は神経症状への影響に個人差があり、レドパ血中濃度も含めたB6との相互作用の検討を要する。

**O-13-4 初期治療をMAO-B阻害薬と少量L-dopaで開始したパーキンソン病患者の中・長期経過**

○横地 房子

都立神経病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病(PD)は線条体におけるドパミン(DA)減少に起因する様々な症状を呈する。L-dopaが導入され40年以上経ち、有効性は現在も持続している。しかし日内変動(W-O)をはじめとした薬剤誘発性の症状などが発現し、それに対する様々な治療が行われている。PD症状を自覚した時にはすでに身体機能が低下傾向にあり、早期からの治療、諸々の問題を引き起こさない治療が重要であると考え、MAO-B阻害薬(MBI)による内在性DAを利用する治療を開始した。中・長期の経過について報告する。【方法】A群: MBI投与患者22例、f/m:12/10、平均年齢65.0才、罹病期間3~13年、B群: MBI未使用患者9例f/m:6/3、平均年齢70.2才、罹病期間5~16年。MDS-UPDRSによる症状評価を行った。【結果】A群: 1日平均薬用量MBI/: 7.7mg、L-dopa・DCI/270mg、score 3.1(3.7)、軽度W-O/2例で起床直後にすり足、ジスキネジア(DID)はない。B群: 1日平均薬用量L-dopa・DCI/420mg+ドパミンアゴニスト、on時score11.3(6.2)、W-O/5例、DID/3例であった。【結論】PDの初期からMBI(5~10mg)および少量のL-dopa・DCI(100~150mg/日)を用いた治療を開始することでL-dopaその他の投与量が少なく、全般的症状の改善とともに症状の悪化がない。MBI早期治療2例で起床後にすり足歩行・軽度動作緩慢があるが、DID発現はない。UPDRS scoreは主には上下肢の繰り返し動作でリズム不整などを認めたため筋肉縮、動作緩慢、姿勢反射障害はない。また全例において非運動症状である睡眠障害の訴えがない。さらに早期例に対する初期治療の経過を確認する必要がある

**O-14-1 A promising physiological guide before RNS therapy: cortical responses to electrical stimulation**

○Katsuya Kobayashi<sup>1,2</sup>, Kenneth Taylor<sup>1</sup>, Balu Krishnan<sup>1</sup>, Michael J. Mackow<sup>1</sup>, Lauren Feldman<sup>1</sup>, Andreas V. Alexopoulos<sup>1</sup>, John C. Mosher<sup>3</sup>, Richard M. Leahy<sup>4</sup>, Akio Ikeda<sup>5</sup>, Dileep R. Nair<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Epilepsy Center, Cleveland Clinic Neurological Institute, <sup>2</sup>Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>3</sup>Department of Neurology, University of Texas Health Science Center at Houston, <sup>4</sup>Department of Electrical Engineering, University of Southern California, <sup>5</sup>Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine

[Purpose] Responsive neurostimulation (RNS) is the first closed-loop neuromodulatory therapy used as an adjunctive therapy for patients with intractable focal epilepsy. However, the appropriate stimulus sites for RNS have not been elucidated. To explore whether cortico-cortical evoked potentials (CCEPs), measures of effective connectivity, can be used to guide cortical targeting for RNS therapy, we retrospectively reviewed the CCEPs during SEEG evaluation in patients with the subsequent RNS therapy. [Methods] Twelve patients with medically intractable epilepsy were employed. Repetitive SPES was applied to a pair of two adjacent electrodes in the cortex to record CCEPs. We analyzed the out-degree (responses to stimulation of a single pair) CCEPs representing the degree of directional connectivity. [Results] Five patients with hyperperfusion in middle/superior temporal gyrus (MTG/STG) on presurgical ictal SPECT tended to show significant early responses (ERs, 10-60 ms period) of out-degree CCEPs. Stimulus sites within 5 mm of the closest RNS contacts presented more significant out-degree ERs than those with distances more than 10 mm to the closest RNS contacts ( $p=0.035$ ). [Conclusions] The RNS electrodes are typically implanted based on the ictal onset zones reviewed by the expert epileptologists. Nevertheless, the propagation network as traced by CCEP ERs seemed to well correlate with the already implanted RNS contact locations. Besides the analyses of the IOZ during SEEG evaluation, the investigation of CCEPs helps guide the placement of electrodes for RNS therapy.

**O-14-3 Sleep apnea syndrome should be included in the differential diagnosis of first-ever seizure or LOC**

○Hidehiro Shibayama, Yusuke Kanai, Yoshito Arakaki, Takuro Hagino, Kiichiro Oryu, Yoko Tomoda, Kei Yamakami, Shouhei Harase, Kazue Tajima, Ryoko Takeuchi, Fumiaki Katada, Susumu Sato, Toshio Fukutake  
 Department of Neurology, Kameda Medical Center, Japan

【Background】Seizure or loss of consciousness (LOC) is one of the most frequent neurological referral in clinical practice. On the other hand, there's scanty description about sleep apnea syndrome (SAS) among the various causes of first-ever seizure (FES) or LOC. 【Objective】To elucidate the exact importance of SAS as a cause of FES or LOC. 【Methods】We retrospectively reviewed medical records of patients who have taken polysomnographic examination (full or simple) in our department from May 2008 to October 2020 and their clinical characteristics were analyzed. 【Results】Of 655 examinations in 613 patients (male 374, female 239), 4 patients (all male) who have SAS as a direct cause (other causes excluded) of FES or LOC were identified. Their age at diagnosis is 48~81 years old, BMI  $29.5 \pm 3.7$ , SAS pattern all obstructive dominant, and grade was all severe defined as  $\geq 30.0$  apnea-hypopnea index or respiratory disturbance index (severe SAS patients comprise 117 males and 43 females). Symptoms and circumstances were convulsion during sleep in 2, convulsion in playing marjiong at midnight in 1, and recurrent LOC with sleepiness in taking sauna in 1. One of them had been treated as nocturnal epilepsy with valproate for about 20 years. All 4 underwent continuous positive airway pressure breathing therapy and neither seizure nor LOC happens thereafter. 【Conclusions】Rarely but certainly some patients will show FES or LOC as a direct result of SAS (2.5% in our severe SAS cohort). Considering its potential treatability, SAS should be included in the differential diagnosis of FES or LOC.

**O-14-2 The features of elderly-onset temporal lobe epilepsy with amygdala or hippocampal enlargement**

○Hirofumi Takeyama<sup>1</sup>, Riki Matsumoto<sup>2,3</sup>, Kiyohide Usami<sup>4</sup>, Maya Tojima<sup>2</sup>, Atsushi Shima<sup>10</sup>, Masayuki Honda<sup>5</sup>, Mitsuhiro Sakamoto<sup>6</sup>, Tomohiko Murai<sup>7</sup>, Kozue Hayashi<sup>2</sup>, Yasutaka Fushimi<sup>8</sup>, Tomohisa Okada<sup>9</sup>, Nobukatsu Sawamoto<sup>10</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>2</sup>, Akio Ikeda<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Kyoto University, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Kyoto University, <sup>3</sup>Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University, <sup>5</sup>Department of Clinical Laboratory, Kyoto University, <sup>6</sup>Department of Neurology, Rakuwakai Otowa Hospital, <sup>7</sup>Department of Neurology, Kyoto City Hospital, <sup>8</sup>Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University, <sup>9</sup>Human Brain Research Center, Kyoto University, <sup>10</sup>Fusion Unit for Near Future Human Health Sciences, Kyoto University

【Objective】The objective of the present study is to clarify the characteristics of elderly-onset temporal lobe epilepsy (TLE) with amygdala or hippocampal enlargement. 【Methods】We retrospectively analyzed the data of patients with elderly-onset (> 60 years) TLE, who were admitted mainly for the investigation of amygdala or hippocampal enlargement in our hospital from 2000 to 2019. We performed MRI volumetry with hippocampal subfield segmentation (3tesla MRI scanner), in addition to analyzing interictal epileptiform discharges (IED) at temporal area in scalp EEG and neuropsychology battery for memory function (WMS-R). 【Results】We analyzed 45 patients (27 male, epilepsy onset:  $65.2 \pm 4.3$  years). MRI volumetry revealed the volume increase of left amygdala, left hippocampus-amygdala-transition-area (HATA), and left cornu ammonis (CA) 1. Memory impairment was more severe in patients with enlargement of HATA or left amygdala (left HATA:  $p = 0.0337$ , right HATA:  $p = 0.0083$ , left amygdala:  $p = 0.0084$ , MANOVA). The volume of the hippocampus ipsilateral to IED side was larger than that ipsilateral to absent IED side ( $p = 0.0067$ , Wilcoxon ranksum test). 【Conclusion】We could quantitatively clarify the enlargement of amygdala and hippocampus, mainly HATA and CA1, in our cohort. The present study further provided the evidence for the associations of amygdala-hippocampal enlargement with IED and memory impairment, endorsing that amygdala-hippocampal enlargement has the clinical significance as the indicator for epileptic irritability and memory impairment.

**O-14-4 Red slow in epilepsy surgery: Interictal co-occurrence of slow and high frequency activity**

○Masako Daifu-kobayashi<sup>1</sup>, Masao Matsuhashi<sup>2</sup>, Morito Inouchi<sup>3</sup>, Katsuya Kobayashi<sup>1</sup>, Akihiro Shimotake<sup>1</sup>, Takefumi Hitomi<sup>4</sup>, Takayuki Kikuchi<sup>5</sup>, Kazumichi Yoshida<sup>6</sup>, Takeharu Kunieda<sup>5,6</sup>, Riki Matsumoto<sup>7</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>1</sup>, Akio Ikeda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, <sup>4</sup>Department of Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>5</sup>Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>6</sup>Department of Neurosurgery, Ehime University Graduate School of Medicine, <sup>7</sup>Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine

【Background】In the era of wide-band electroencephalography, ictal slow shifts and high frequency oscillations (HFOs) are considered as surrogate markers of epileptogenicity. We previously described an intractable partial epilepsy patient who showed co-occurrence of slow and HFOs in the seizure onset area during the peri-ictal state as red slow (Inoue et al., 2019). Objectives: We aimed to clarify the clinical significance of interictal co-occurrence of slow and HFOs in more patients for epilepsy surgery. Methods: We included five patients with intractable neocortical epilepsy who underwent chronic invasive recording before epilepsy surgery. We analyzed electrocorticography (ECoG) from 30 to 20 minutes before seizure onset. We performed an automatic analysis: (1) We applied time-frequency analysis and detected HFOs (80-200 Hz) with a power above the threshold. (2) We then calculated the amplitude of the slow on band-pass filtered ECoG (0.1-3 Hz) at the timing of HFOs and compared it with the background distribution estimated from randomly sampled surrogate data. We investigated the specificity and sensitivity of the interictal co-occurrence of slow and HFOs, defined red slow, for focus localization. Results: The sensitivity of red slow was as low as 0.05, while its specificity was as high as 0.98. Conclusion: Red slow in the interictal state showed the high specificity as opposed to interictal spikes, and thus may play an important role as a surrogate marker of epileptogenicity. We could endorse that such interictal slow that co-occur with HFOs should be called "red slow."

**O-15-1** Transferability and sustainability of tDCS on sleep quality and cognition in preclinical dementia○Hanna Lu<sup>1</sup>, Sandra Sau Man Chan<sup>1</sup>, Wai-chi Chan<sup>2</sup>, Calvin Pak Wing Cheng<sup>2</sup>, Linda Chiu Wa Lam<sup>1</sup><sup>1</sup> The Chinese University of Hong Kong, <sup>2</sup> The University of Hong Kong

**Objective:** We aimed to investigate the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on sleep quality and cognition in mild neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease (NCD-AD) patients. **Methods:** A 12-week, double-blind, randomized controlled trial (Registration ID: ChiCTR-TRC-14005036) was conducted in 201 mild neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease (NCD-AD) patients. All subjects were randomly assigned to receive a 4-week intervention of either a combination of tDCS and cognitive training, sham tDCS, or tDCS. Primary outcomes included sleep quality (measured by PSQI) and global cognition (measured by ADAS-Cog) at 4th week, 8th week and 12th week. **Results:** Compared to combined modality, mild NCD-AD patients who received tDCS only demonstrated prominent enhancement on sleep quality at 12th week ( $F=9.5$ ,  $p=0.003$ ). Within the tDCS group ( $n=62$ ), we defined poor sleepers as baseline PSQI total score larger than 5 and good sleepers as PSQI total score less than 5. After a 4-week course tDCS treatment, poor sleepers showed significantly enhanced sleep quality than good sleepers at 4th week ( $t=-2.41$ ,  $p=0.02$ ), 8th week ( $t=-2.7$ ,  $p=0.01$ ) and 12th week ( $t=-4.38$ ,  $p<0.001$ ). Meanwhile, poor sleepers had more cognitive gains than good sleepers across the follow-up observations, including global cognition measured by ADAS-Cog (4th week,  $t=-2.42$ ,  $p=0.019$ ; 8th week,  $t=-2.19$ ,  $p=0.031$ ). **Conclusions:** A 4-week course tDCS has significant positive effects on sleep quality and cognitive function in mild NCD-AD patients with or without sleep disturbances.

**O-15-3** A single administration of perampanel reduces ISF beta-amyloid levels in the hippocampus of J20 mice○Sakiho Ueda<sup>1</sup>, Akira Kuzuya<sup>1</sup>, Mizuki Matsumoto<sup>1</sup>, Kazuya Goto<sup>2</sup>, Maskazu Miyamoto<sup>1</sup>, Yasuto Tanabe<sup>2</sup>, Ayae Kinoshita<sup>3</sup>, Takahashi Ryosuke<sup>1</sup><sup>1</sup> Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup> Department of Regulation of Neurocognitive Disorders, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup> School of Human Health Sciences Faculty of Medicine Kyoto University

**[Introduction]** Recent studies shed light on hippocampal network hyperexcitability as a very early event in AD patients. Since enhanced neuronal/synaptic activity can promote presynaptic A $\beta$  production and release into interstitial space, hippocampal hyperexcitability is considered as one of the promising therapeutic targets to prevent A $\beta$  deposition in AD. A recent study of an AD transgenic mouse model reported aberrant Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptor expression in young mice prior to A $\beta$  deposition. Thus, we asked whether perampanel (PER), a selective non-competitive AMPA receptor antagonist could reduce A $\beta$  levels in hippocampal interstitial fluids (ISF) of APP transgenic mice (J20). **[Method]** Using in vivo brain microdialysis that allows for a real-time sampling of ISF, we investigated dynamic levels of hippocampal ISF A $\beta$  before and after a single administration of PER using young J20 mice without A $\beta$  deposition (vs. vehicle, each  $n=8$ ). Next, we evaluated the half-life periods of ISF A $\beta$  and an effect of PER on the protein levels of APP (full length and  $\beta$  CTF). **[Results]** Concomitant with the reduced ratio of  $\beta$ -CTF to full length of APP, ISF A $\beta$  levels were significantly decreased 4.5-6 hours after a single oral administration of PER in a dose-dependent manner without affecting the half-life periods. **[Conclusion]** A single administration of PER rapidly decreased ISF A $\beta$  levels through inhibiting APP processing by  $\beta$ -secretase in young J20 mice, indicating that this agent is a potential therapeutic drug to prevent future A $\beta$  deposition in very early AD.

**O-16-1** In vivo models of pathological TDP-43 transmission

○Yohei Iguchi, Jiayi Li, Yoshinobu Amakusa, Satoshi Yokoi, Masahisa Katsuno

Dept of Neurology, Nagoya University, Japan

**[Background]** Findings from recent studies suggest that TDP-43 aggregation and its propagation are pathological features of ALS. If the propagation contributes to the disease progression, it can be the therapeutic target for ALS. There have been, however, no conclusive evidence of the cell-to-cell transmission of pathological TDP-43 protein. **[Methods]** To assess TDP-43 transmission in vivo, we used Cre-dependent TDP-43 expression system using adeno-associated virus (AAV) vector. Cytoplasmic form (mNLS) or aggregate form (mNLSmRRM) of human TDP-43 constructs were applied for this experiment. AAV-TDP-43s were injected in the hippocampus of CamKII-Cre mice. One month after the injection of the AAV vectors, the expression profiles of exogenous TDP-43 were analyzed. **[Results]** Immunohistochemistry of CamKII-Cre mouse brain injected with AAV-TDP-43mNLS revealed that the exogenous TDP-43 distributed not only in the ipsilateral hippocampal neurons but also in the neurons of the entorhinal cortex, amygdala, thalamus, and the contralateral side of hippocampus. On the other hand, in the brain injected with AAV-TDP-43mNLSmRRM, the human TDP-43 was detected in the neurons in the ipsilateral hippocampus and the oligodendrocytes in the corpus callosum, although it hardly distributed to the neurons apart from the injected side of hippocampus. **[Conclusions]** This study proved that pathological TDP-43 could transmit from neuron to neuron or from neuron to oligodendrocyte. This in vivo model allows us to analyze the mechanism of the pathological TDP-43 propagation.

**O-15-2** Loss of White Matter Capillary Pericytes in Vascular Dementias and Alzheimer's Disease

○Yoshiki Hase, Raj N. Kalaria

Neurovascular Research Group, Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, United Kingdom

**<Background>** White matter (WM) disease is associated with disruption of the gliovascular unit, which involves breach of the blood-brain barrier (BBB). We quantified pericytes as components of the gliovascular unit and assessed their status in vascular and other dementias. **<Methods>** We evaluated a total of 124 post-mortem brains from subjects with post-stroke dementia (PSD), vascular dementia (VaD), Alzheimer's disease (AD), AD-VaD (Mixed) and post-stroke non-demented (PSND) stroke survivors as well as controls. Immunohistochemical methods were developed to assess distribution of pericytes connected to the frontal lobe WM capillaries. Pericytes with a nucleus were identified by collagen 4 (COL4) and platelet-derived growth factor receptor- $\beta$  (PDGFR- $\beta$ ) antibodies with further verification using PDGFR- $\beta$ -specific ELISA. **<Results>** COL4 and PDGFR- $\beta$  reactive pericytes adopted the characteristic "crescent" or nodule-like shapes around capillary walls. We estimated densities of pericytes was  $225 \pm 38$  and  $200 \pm 13$  (SEM) per COL4 mm<sup>2</sup> area or  $2.0 \pm 0.1$  and  $1.7 \pm 0.1$  per mm capillary length in young and older aging controls. Remarkably, WM pericytes were reduced by ~45% in the frontal lobe of PSD, VaD, Mixed and AD subjects compared to PSND and controls subjects ( $P<0.001$ ). **<Conclusions>** Our results demonstrated a reliable method to quantify COL4-positive pericytes. Pericytes in the WM were decreased across different dementias including PSD, VaD, Mixed and AD. Our findings suggest that downregulation of pericytes is associated with BBB disruption in the deep WM in aging-related dementias.

**O-15-4** Conversion from cilostazol to OPC-13015 linked to mitigation of cognitive impairment○Satoshi Saito<sup>1</sup>, Kaori Shinmyozu<sup>2</sup>, Daisuke Kawakami<sup>3</sup>, Miho Yamauchi<sup>1</sup>, Shuhei Ikeda<sup>1</sup>, Yorito Hattori<sup>1</sup>, Yamamoto Rintaro<sup>3</sup>, Naoki Hayakawa<sup>2</sup>, Masafumi Ihara<sup>1</sup><sup>1</sup> Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan, <sup>2</sup> Department of Pharmacy, National Cerebral and Cardiovascular Center, <sup>3</sup> Division of Analytical & Measuring Instruments, Shimadzu Corporation

**[Objective]** Cilostazol is a selective inhibitor of type 3 phosphodiesterase. Based on a drug repositioning approach, the clinical application of cilostazol for mild cognitive impairment is now aimed at a phase-II clinical trial in Japan. OPC-13015 is an active metabolite of cilostazol and has a stronger inhibitory effect on type 3 phosphodiesterase than cilostazol. **[Methods]** We prospectively enrolled patients with mild cognitive impairment to whom cilostazol was newly prescribed. Patients underwent the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) twice, at a 6-month interval. Plasma cilostazol, OPC-13015, OPC-13213, and OPC-13217 concentrations were determined using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **[Results]** MoCA score changes from the baseline to the 6-month visit were positively correlated with ratios of OPC-13015 to cilostazol and total metabolites ( $n=19$ ,  $P=0.005$ ). Patients with higher ratios of OPC-13015 ( $\geq 0.18$ , median value,  $n=10$ ) had significantly higher MoCA scores ( $P=0.036$ ) than those with lower ratios (the ratio  $<0.18$ ,  $n=9$ ). The absolute value of OPC-13015 concentration in blood was also higher in patients with preserved cognitive function ( $P=0.033$ ). **[Conclusions]** Blood OPC-13015 levels may be a predictive biomarker of cilostazol treatment for Alzheimer's disease.

**O-16-2** Biological phase separation in neurological disorders○Eiichiro Mori<sup>1</sup>, Hitoki Nanaura<sup>2</sup>, Tomo Shiota<sup>2</sup>, Naohiko Iguchi<sup>2</sup>, Kazuma Sugie<sup>2</sup><sup>1</sup> Department of Future Basic Medicine, Nara Medical University, Japan, <sup>2</sup> Department of Neurology, Nara Medical University

**[Objective]** Proteins and nucleic acids are prone to self-assemble and phase separate to form liquid-like droplets, and recent advancements in genetics and protein science provide a link between neurological disorders and aberrant regulation of macromolecule condensates. Here we aim to better understand the molecular pathogenesis of neurological disorders. **[Methods]** We utilized multiple biochemical and biophysical methods including proteomics and solution nuclear magnetic resonance (NMR). **[Results]** By interactome analysis, toxic prolinearginine (PR) poly-dipeptides encoded by repeat expansion in the first intron of a gene designated C9orf72 in the most prevalent form of familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD) were found to target proteins with intrinsically disordered proteins with low-complexity sequences (LC domains) and stabilized labile cross-beta polymers (LC polymers). Moreover, biochemical and cellular analysis showed that PR poly-dipeptides bound phenylalanineglycine (FG)-rich domains of nuclear pore proteins and disrupted nucleocytoplasmic transport. Further, NMR studies revealed that PR poly-dipeptides bound nuclear import signal recognition site of nuclear import receptor Kap-beta-2 and inhibited its ability to keep LC domains as monomeric. **[Conclusions]** Targeting LC domains and molecular chaperones disrupted phase separation of LC domains, leading to protein aggregations and cellular dysfunctions.



**O-16-3 Monomerization of TDP-43 is a key determinant for inducing TDP-43 pathology in ALS**○Kotaro Oiwa<sup>1,2</sup>, Seiji Watanabe<sup>1</sup>, Yohei Iguchi<sup>2</sup>, Masahisa Katsuno<sup>2</sup>, Koji Yamanaka<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

[Background] TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) is a key pathogenic protein in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Recently, N-terminal dimerization of TDP-43 has been reported, but its role in ALS pathogenesis remains unknown. [Methods] We evaluated the dimeric state of TDP-43 in postmortem cerebral cortex from ALS cases and disease controls. Morphological, immunocytochemical and biochemical analyses in Neuro2a cells expressing the monomer mutants or wild-type of TDP-43 were performed. To evaluate TDP-43 dimerization, we used disuccinimidyl glutarate (DSG), a membrane permeable cross-linker, and established "Diluc", a novel bimolecular fluorescence complementation assay in live cells. [Results] DSG crosslinking and immunoblot analysis revealed that the ALS brains had a significant decrease in the dimer/monomer ratio compared to the controls. Transient expression of the TDP-43 monomer mutant in Neuro2a cells induced cytoplasmic mislocalization and phosphorylated aggregation of TDP-43, which were hallmarks of ALS pathology. Moreover, our Diluc assay revealed that TDP-43 dimerization decreased in various conditions linked to ALS pathomechanism: transcription or proteasome inhibition, and oxidative, hyperosmotic or heat stresses. These conditions also induced TDP-43 pathology in cells. [Conclusions] We demonstrated that TDP-43 dimerization was decreased in ALS brains and increasing TDP-43 monomerization recapitulated ALS pathology in cells for the first time. These results suggest that monomerization of TDP-43 is a key determinant for inducing TDP-43 pathology in ALS.

**O-17-1 ランバート・イートン筋無力症候群の全国疫学調査 (2018)**○吉川 弘明<sup>1</sup>、中村 好一<sup>2</sup>、栗山 長門<sup>3</sup>、村井 弘之<sup>4</sup>、酒井 康成<sup>5</sup>、野村 芳子<sup>6</sup>、足立 由美<sup>1</sup>、岩佐 和夫<sup>7</sup>、古川 裕<sup>8</sup>、東 昭孝<sup>9</sup>、松井 真<sup>10</sup><sup>1</sup>金沢大学 保健管理センター、<sup>2</sup>自治医科大学 公衆衛生学、<sup>3</sup>京都府立医科大学 地域保健医療療学、<sup>4</sup>国際医療福祉大学 脳神経内科学、<sup>5</sup>九州大学 小児科学、<sup>6</sup>野村芳子小児神経学クリニック、<sup>7</sup>石川県立看護大学、<sup>8</sup>金沢大学 脳神経内科学、<sup>9</sup>金沢大学 総合メディア基盤センター、<sup>10</sup>金沢医科大学 脳神経内科学

【目的】我国におけるランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) の疫学像を解析する。【対象・方法】2018年の重症筋無力症 (MG) 全国疫学調査と並行して、LEMSに対する全国疫学調査を実施した。対象は2017年1月から12月までに医療機関を受診した患者で、対象診療科は神経内科、内科、小児科、外科、脳神経外科、呼吸器外科、心臓血管外科、眼科、耳鼻咽喉科である。1次調査を経て患者数を求めるとともに、2次調査により患者臨床像を解析した。研究は医学倫理審査委員会の審査を受けて実施した。【結果】1次調査により2017年の推定受症患者数は348人 (95% CI: 247-449)、人口10万人あたり0.27人 (95% CI: 0.19-0.35) と推計された。1次調査でLEMS患者を2017年に診療したと回答があった医療機関に2次調査票を送り、30名 (女性: 14、男性: 16) の個人調査票を得た。発症年齢は女性: 60.9 ± 13.0 (mean ± SD)、男性: 63.3 ± 9.4 (mean ± SD) であった (p = 0.576)。初発症状は四肢筋力低下が女性: 92.9%、男性: 87.5%、自律神経症状が女性: 14.3%、男性: 6.3%、腱反射低下が女性: 14.3%、男性: 25.0%であった。失調は女性14.3%、男性: 18.8%に見られた。P/Q型電位依存性カルシウムチャネル抗体は、女性: 83.3%、男性: 84.6%に陽性、1発目の複合誘発筋電位は女性: 92.9%、男性: 80.0%において低下、低頻度刺激によるwaningは女性: 92.9%、男性: 80%でみられ、高頻度刺激によるwaxingは女性: 100%、男性: 93.3%で陽性であった。肺小細胞がんは女性: 14.3%、男性: 50.0%にみられた (p = 0.433、p < 0.05)。その他のがんは、女性: 7.1%、男性: 18.8%にみられた。最終診察時のmodified Rankin Scaleは女性: 3.0 ± 1.2 (mean ± SD)、男性: 2.6 ± 1.5 (mean ± SD) であった (p = 0.4186)。【結論】我国のLEMSの発症年齢は60代前半で、男女差はなかった。男性の方が肺小細胞がんを合併する率が高い傾向があり、男女ともに中等度の日常生活障害があった。

**O-17-3 重症筋無力症と可溶性免疫checkpoint分子の関連の検討**○赤嶺 博行<sup>1</sup>、鶴沢 顕之<sup>1</sup>、小島 雄太<sup>1</sup>、小澤由希子<sup>1</sup>、安田 真人<sup>1</sup>、大西 庸介<sup>1</sup>、川口 直樹<sup>2</sup>、氷室 圭<sup>1,3</sup>、桑原 聡<sup>1</sup><sup>1</sup>千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学、<sup>2</sup>脳神経内科千葉、<sup>3</sup>松戸脳神経内科

【背景】近年、重症筋無力症 (MG) において、濾胞性T細胞 (Tfh) やその細胞膜上に存在するprogrammed cell death protein-1 (PD-1)、cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4)、およびinducible co-stimulator (ICOS) や、これらの可溶性分子の病態との関連が示唆されている。【目的】血清中可溶性免疫checkpoint分子とそのリガンド、およびIL-21濃度とMG病態との関連を調べた。【方法】AChR抗体陽性の全身型MG39例と年齢・性別をマッチさせた疾患対象 (DC) 27例の血清中の可溶性PD-1、ICOS、CTLA-4、PD-L1、ICOSLG、IL-21濃度をELISA法で測定し、臨床パラメーターとの相関を検討した。【結果】MGの重症度はMGFA中央値 2、MGADL中央値 7、AChR抗体価 中央値 40 nmol/Lであった。DC群とMG群の比較では、sPD-1 (pg/ml) (中央値332vs285)、IL-21 (pg/ml) (中央値30.8vs19.2) がMG群で有意に上昇していた (p < 0.05)。重症度との解析では、sICOSがMGADLと正の有意な相関があった (p = 0.433、p < 0.05)。またsPD-1は、IL-21、sICOSLG、sCTLA-4のそれぞれと正の相関があった (p < 0.05)。病型毎の解析では、早期発症MG (EOMG) は後期発症MG (LOMG)、胸腺腫関連MG (TAMG) と比べてsPD-1、sICOSLGが有意に低く (p < 0.05)、EOMGとLOMGの比較では、sICOSがEOMGで有意に低かった (p < 0.05)。【考察】可溶性checkpoint分子はそれ自体でも生理活性を有しており、sPD-1はPD-1/PD-L1結合を阻害することでT細胞の活性化、高親和性B細胞への分化を促すとされている。MG群でのsPD-1上昇はMG病態への関与が示唆された。同様にMG群でのIL-21の上昇はTfhへの分化や高親和性B細胞、形質細胞への分化を反映していると考えられた。またsICOSはMGADLと正の相関があり、病態増悪との関連が示唆された。EOMG、LOMG、TAMG間で可溶性分子のプロファイルに差を認め、免疫病態が異なっていることが示唆された。可溶性checkpoint分子はMG病態と関連すると考えられた。

**O-16-4 Hypoxic stress visualized in the cervical spinal cord of ALS patients**○Toru Yamashita<sup>1</sup>, Tetsuhiro Hatakeyama<sup>2</sup>, Kota Sato<sup>1</sup>, Yusuke Fukui<sup>1</sup>, Nozomi Hishikawa<sup>1</sup>, Mami Takemoto<sup>1</sup>, Yasuyuki Ohta<sup>1</sup>, Yoshihiro Nishiyama<sup>3</sup>, Nobuyuki Kawai<sup>4</sup>, Takashi Tamiya<sup>2</sup>, Koji Abe<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurological Surgery, Faculty of Medicine, Kagawa University, <sup>3</sup>Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kagawa University, <sup>4</sup>Department of Neurological Surgery, Kagawa General Rehabilitation Hospital

**Objective:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive and fatal motor neuron disease. Hypoxic stress is suspected as the pathogenesis of ALS, however, no positron emission tomography (PET) study for hypoxic stress has been conducted in the spinal cord of ALS patients. **Methods:** In the present study, we examined cervical spinal hypoxic stress of nine ALS patients with upper extremity (U/E) atrophy by <sup>18</sup>F-fluoromisonidazole (FMISO) PET. Sporadic ALS patients (8 males, 1 female; mean age 64.9 ± 11.0 years) matching the categories of 'probable' or 'definite' ALS were recruited to this study. Results were compared with those of 10 patients with early-stage oral cancer (7 males, 3 females; mean age 67.2 ± 3.8 years old). **Results:** On the ipsilateral side of C1 and C5 levels, <sup>18</sup>F-FMISO uptake increased significantly compared with the contralateral side (\*p < 0.05) and the control subject (\*\*p < 0.01). In addition, a strong correlation was found between <sup>18</sup>F-FMISO uptake of the C5 level and the rate of progression of the ALS FRS-R score (R=0.781, \*p = 0.013). **Conclusion:** These results indicate that hypoxic stress increased in the spinal cord of ALS patients with a close link to ALS progression. Both hypoxic stress and a compromised response to hypoxia, which may lead to subsequent motor neuron death, could be a potential therapeutic target for ALS.

**O-17-2 超高齢発症 (Ultra-late-onset) 重症筋無力症は集学的治療を要する独立した疾患群である**○辻 麻人、千原 典夫、十河 正弥、関谷 博顕、上田 健博、関口 兼司、松本 理器  
神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学

【目的】高齢発症Myasthenia gravis (MG) は50歳以上の発症で、眼筋型が多く、治療反応性が良いことなどが特徴とされてきた。一方で、超高齢社会を迎え既存の病型分類では捉えきれない80歳以上の超高齢発症MG (Ultra-late-onset MG: U-LOMG) 群をしばしば経験するようになっている。そこで本研究ではMGのより詳細な年齢別による臨床背景、重症度、治療反応性について比較検討することでU-LOMG群の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】2010年1月から2020年10月に当院に入院したMG患者168症例の内、early fast-acting treatmentを施行したMG患者50例の診療録を用いて、発症年齢によって①early-onset MG (≧18歳 and <50歳)、②late-onset MG (≧50歳 and <65歳)、③very-late-onset MG (≧65歳 and <80歳)、④U-LOMG (≧80歳) の4群に分けて後方視的に検討した。【結果】患者分布は①15: 30%、②16: 32%、③13: 26%、④6: 12% (n: %)、性別に差はなく、発症前のmRS≧2は④が最も多かった。抗AChR抗体陽性率は88% (①11: 73%②15: 93.8%③13: 100%④5: 83.4% (n: %) であった。初発症状はU-LOMG群では他群と比較して球麻痺発症が有意に多く (p < 0.01)、胸腺腫を合併しなかった。診断時の重症度 (MGFA ≧IIIb) も有意に高く (p = 0.048)、Myasthenic crisisの割合 (p = 0.045)、入院期間が有意に長かった (p < 0.01)。またMinimal Manifestation (MM) 達成率は低く、治療による重大な副作用 (腸管穿孔/骨折/感染症) が多かった。QMGSスコアの変化に差はなかった。治療内容ではステロイド、免疫抑制剤に加えて血漿交換や免疫グロブリン大量療法を含む集学的治療を要した。【結論】U-LOMG群では他のonset群と比較して発症前のADLとMM達成率が低かった。また重症度が高く、長期入院期間で集学的な治療を要したと言える結果だった。U-LOMGは今後増加が予想され、他のMG群とは独立した疾患群として治療計画を立てる必要があると考えた。

**O-17-4 全身型重症筋無力症に対するエクリズマブの製造販売後調査の中間解析**○檜澤 公明<sup>1</sup>、鈴木 重明<sup>2</sup>、林 剛史<sup>3</sup>、深水 裕二<sup>3</sup>、村井 弘之<sup>4</sup><sup>1</sup>総合花巻病院 神経内科、<sup>2</sup>慶應義塾大学 神経内科、<sup>3</sup>アレクシオンファーマ合同会社メディカルアフェアーズ、<sup>4</sup>国際医療福祉大学 脳神経内科

【目的】本邦にてエクリズマブが抗Aセチルコリン受容体抗体陽性の全身型重症筋無力症 (gMG) の治療薬として2017年12月に承認され、製造販売後調査 (以下、本調査) を実施中である。今回、2020年10月カットオフの中間解析の結果を報告する。【方法】エクリズマブ投与のgMG患者全例を対象に特定使用成績調査に登録し、2020年10月1日時点で得られたデータにてエクリズマブの安全性および有効性を評価した。投与開始から1年までのMG-ADL及びQMGSの変化量を有用性の指標とした。本製造販売後調査はアレクシオンファーマにて実施した。【結果】2020年10月1日時点で96例の調査票を固定した。安全性解析対象例は96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88例であった。96例中80例が12週時点で投与を継続していた。投与開始時のMG-ADL及びQMGS (平均 ± 標準偏差) は、各9.7 ± 4.92 (n = 88) 及び15.7 ± 7.10 (n = 83) だった。MG-ADLの変化量 (平均 ± 標準偏差) は、12週で-3.7 ± 4.10 (n = 82)、26週で-4.6 ± 3.87 (n = 70)、1年で-4.6 ± 3.70 (n = 44) であり、QMGSの変化量 (平均 ± 標準偏差) は、12週で-4.4 ± 6.54 (n = 75)、26週で-5.8 ± 5.65 (n = 64)、1年で-5.3 ± 5.32 (n = 31) だった。32例 (33.3%) に副作用が報告された。現時点までに髄膜炎・感染は報告されていない。【結論】本カットオフ時点までの中間解析結果から本邦での実臨床下での抗Aセチルコリン受容体抗体陽性gMG患者におけるエクリズマブの忍容性及び有効性が示唆され、REGAIN試験で得られた安全性及び有効性の結果と同様であった。



**O-18-1 サルコイドーシスによる末梢神経障害の病理学的特徴**○毛利 尚裕<sup>1</sup>、小池 春樹<sup>1</sup>、深見 祐樹<sup>1</sup>、飯島 正博<sup>1,2</sup>、勝野 雅央<sup>1</sup><sup>1</sup>名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学、<sup>2</sup>名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部

【目的】サルコイドーシスでは約5%に神経症状を認めるが、末梢神経障害に関する報告は少ない。今回、腓腹神経生検にて確定診断した症例の検討を行なった。【方法】2000年から2020年の間に当院で腓腹神経生検を行い、確定診断したサルコイドニューロパチー17例について臨床症候、血清生化学、髄液検査、神経伝導速度検査、末梢神経病理の所見について比較し解析を行った。【結果】男性5例、女性12例で、年齢中央値69歳(52-84)、罹病期間中央値13ヶ月(2-84)だった。初発症状として末梢神経障害を呈した例が9例、呼吸器症状が2例、眼症状が5例、脊髄症状が1例だった。他臓器病変の合併を肺病変5例、眼病変2例、皮膚病変2例で認めた。両側肺門リンパ節の腫脹を7例、肺胞洗浄液CD4/8比上昇を10例、血清ACE上昇を2例、血清Ca値の上昇を2例で認めた。ツベルクリン反応は4例で実施され全て陰性だった。また髄液細胞数の上昇を6例で認めた。神経伝導速度検査では軸索障害主体の多発性単神経ニューロパチーの所見であったが、一部で伝導速度の低下と遅位潜時の延長を認めた。腓腹神経生検では有髄神経密度の低下を軽度から中等度認めたが、多くは軽度であった。類上皮細胞内芽腫は血管周囲と神経周膜にみられることが多く、神経周膜から神経内鞘に連なる肉芽腫も認めた。肉芽腫の形成が目立つ例では血管の壁構造破壊や閉塞を認めた。【結論】サルコイドーシスでは肉芽腫の浸潤と血管障害がニューロパチーを惹起している可能性が示唆された。

**O-18-3 血管炎性ニューロパチーにおける好中球の行動様式に関する超微形態学的検討**

○小池 春樹、毛利 尚裕、深見 祐樹、飯島 正博、勝野 雅央

名古屋大学病院 脳神経内科

【目的】血管炎、特に抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) 関連血管炎においては初期病変における好中球の役割が強調されているが、実際の患者組織における好中球の動態は十分には明らかにされていない。今回、好中球の行動様式に着目し、血管炎の初期病変を明らかにする。【方法】腓腹神経生検を施行した血管炎性ニューロパチー40例。内訳は顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 12例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 17例、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 1例、非全身性血管炎性ニューロパチー (NSVN) 9例、IgA血管炎1例。エポキシ樹脂に包埋した試料の超薄切片を透過型電子顕微鏡にて観察し、壁構造が保たれた血管のみを評価した。【結果】ANCA関連血管炎 (MPA、EGPA、GPA) では血管内皮細胞に隣接する好中球を神経上膜の血管内腔に多く認めた。一部の好中球は扁平化して内皮細胞に密着しており、密着された内皮細胞では小器官の増加が見られた。また、内皮の細胞間や細胞質に突起を侵入させた好中球も観察され、血管外への遊走を試みていると推測された。血管外へ遊走した好中球の一部では脱顆粒やクロマチンの凝縮が認められた。ANCA関連血管炎以外の血管炎 (NSVNとIgA血管炎) では好中球の内皮細胞への密着や血管外への遊走などは検出された範囲では観察できなかった。免疫組織化学染色による検討ではANCA関連血管炎と比較してNSVNとIgA血管炎で補体 (C3d) の沈着が顕著であった ( $p<0.001$ )。【結論】ANCA関連血管炎では好中球が病態に深く関与していることが示唆された。一方、NSVNとIgA血管炎では補体の沈着が重要な役割を果たしており、ANCA関連血管炎とは異なる病態を有することが明らかになった。

**O-19-1 脳血栓回収療法 24 時間後のNIHSSは転帰と関連する～SKIP studyサブ解析～**○片野 雄大<sup>1,2</sup>、鈴木健太郎<sup>2</sup>、青木 淳哉<sup>2</sup>、西山 康裕<sup>2</sup>、木村 和美<sup>2</sup><sup>1</sup>埼玉県立循環器呼吸器病センター 脳神経内科、<sup>2</sup>日本医科大学病院 脳神経内科

【背景・目的】脳梗塞急性期における機械的脳血栓回収療法は確立された治療である。治療後に転帰良好となる治療前因子についての検討の報告は散見されるが、治療後早期における転帰良好予測因子についての報告は少ない。そこで、脳血栓回収療法後、早期に転帰良好が予測できるかを検討した。【目的】治療時NIHSS6点以上、前方循環主幹動脈閉塞 (内頸動脈閉塞もしくは中大脳動脈閉塞)、発症前mRS2点以下を条件として行われた多施設前向きランダム化研究であるSKIP studyに参加登録された患者を対象とし、治療24時間後のNIHSSと3か月後の転帰良好の関連を検討した。またROC曲線を用いて、3か月後の転帰良好となる治療24時間後のNIHSSのカットオフ値を算出した。転帰良好は3ヶ月後mRS2点以下とした。【結果】SKIP study参加204例のうち、治療後24時間のNIHSS記録が認められた症例は182例であった。女性67例 (36.8%)、年齢の中央値は74歳、入院時のNIHSSスコアの中央値は18、DWI-ASPECTSの中央値は7、高血圧110例 (60.4%)、脂質異常症28例 (15.3%)、糖尿病63例 (34.6%)、喫煙86例 (47.2%)、心房細動110例 (60.4%)、閉塞部位は、内頸動脈66例 (36.2%)、tPA使用は93例 (51.1%)、TIC2 b以上の再閉塞は166例 (91.2%)、3か月後の転帰良好例は111例 (61.0%)であった。また3か月後に転帰良好となる治療後24時間でのNIHSSのカットオフ値は9.5点であった (感度91.5%、特異度80.2%)。【結語】脳血栓回収療法24時間後のNIHSSは3ヶ月後の転帰と関連する。治療24時間後のNIHSSは10点未満であれば3か月後の転帰は良好である。

**O-18-2 卵巣奇形腫合併の傍腫瘍性視神経脊髄炎について：症例報告と文献的レビュー**○池口亮太郎<sup>1</sup>、清水 優子<sup>1</sup>、下村 礼門<sup>1</sup>、鈴木 美紀<sup>1</sup>、山本 智子<sup>2</sup>、柴田 亮行<sup>2</sup>、北川 一夫<sup>1</sup><sup>1</sup>東京女子医科大学 脳神経内科、<sup>2</sup>東京女子医科大学 病理学

【目的】視神経脊髄炎の一部は傍腫瘍性免疫介在性機序で発症することが知られているが、卵巣奇形腫と視神経脊髄炎発症の関連は明らかでない。本研究は卵巣奇形腫合併の傍腫瘍性視神経脊髄炎の病態解明を目的とする。【方法】傍腫瘍神経症候群の基準を満たす卵巣奇形腫合併視神経脊髄炎患者1例において、卵巣奇形腫の詳細な病理学的解析を行った。また卵巣奇形腫合併の傍腫瘍性視神経脊髄炎例について文献的レビューを行い、臨床的特徴について検討した。【結果】症例は27歳女性。上気道炎罹患後に複視、顔面筋麻痺、四肢筋力低下・感覚障害に加え悪心・嘔吐を呈した。MRIでは右大脳脚、橋被蓋部、C7-Th6レベル髄内に異常信号を認めた。髄液検査ではオリゴクローナルバンドが陽性であった。抗AQP4抗体が陽性であり視神経脊髄炎と診断した。ステロイドパルスを行った後、諸症状は改善した。腹部CT上、卵巣奇形腫が認められ卵巣腫瘍摘出術を行った。病理学的解析の結果、成熟嚢胞性奇形腫に合致する所見であった。奇形腫は神経系成分を含んでおり、GFAPおよびAQP4陽性のアストロサイトであった。アストロサイトの近接部位に炎症細胞浸潤が認められた。中枢神経組織は、免疫組織化学的に補体の沈着を示すC9neo免疫活性陽性像を呈した。文献検索を行ったところ卵巣奇形腫合併視神経脊髄炎の報告は5例あり、その特徴として(1)抗AQP4抗体陽性 (5/5、100%)、(2)悪心・嘔吐 (4/5、80%)、(3)オリゴクローナルバンド陽性 (4/5、100%)、(4)脳幹背側病変 (4/5、80%)が明らかとなった。これらは自験例と合致していた。卵巣奇形腫の病理組織学的検討は4例で行われ、全例でAQP4陽性の神経組織が含まれており、その近接部位に炎症細胞浸潤を認めた。【結論】卵巣奇形腫内の中枢神経組織が視神経脊髄炎発症の誘因となり得ることが示唆された。卵巣奇形腫合併の傍腫瘍性視神経脊髄炎の報告例は極めて少ないため、貴重な症例と考え報告する。

**O-18-4 C-ANCA陽性ニューロパチーの臨床病理学的特徴**○竹内 啓吾<sup>1</sup>、川崎 照晃<sup>2</sup>、丸濱伸一郎<sup>1</sup>、太田真紀子<sup>1</sup>、重松 一生<sup>1</sup>、杉山 博<sup>1</sup>、川村 和之<sup>1</sup>、岡 伸幸<sup>3</sup><sup>1</sup>京都府病院 脳神経内科、<sup>2</sup>京都認知症総合センタークリニック、<sup>3</sup>京都近衛リハビリテーション病院

【目的】ANCA (抗好中球細胞質抗体) には、C-ANCA (PR3-ANCA) とP-ANCA (MPO-ANCA) の2つのタイプがある。ニューロパチーの頻度が高いEGPA (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症) と関連するP-ANCAに対し、C-ANCA陽性ニューロパチーの末梢神経生検の報告は少なく、病理像と臨床像の検討を行った。【方法】過去20年の当科症例と他施設からの神経生検依頼例の中、C-ANCA陽性例 (n=9) を対象とした。生検時の年齢は27から78歳 (平均68歳)、男性、女性はそれぞれ3例、6例であった。神経生検は迅速凍結切片、EPON包埋トルイジンブルー染色標本、パラフィン包埋ヘマトキシリン・エオジン染色標本を中心に評価した。【結果】8例が多発単神経炎型、1例が多発神経炎型であった。他臓器症状は5例に認め、副鼻腔炎や腎障害は2例にあったがGPA (多発血管炎性肉芽腫症) の診断基準を満たす例はなかった。神経の評価はすべて腓腹神経生検で行い、9例中有髄神経密度は8例で低下、進行形の軸索変性を4例に認めた。上膜の血管炎を3例に認め、また血管炎の交接所見 (有髄神経密度の不均等分布、上膜細胞浸潤、perivascular cuff など) を別の3例に認めた。明確な血管炎をみとめた症例では免疫染色による評価を行い、T細胞主体の血管壁とその周囲への細胞浸潤を認めた。【結論】C-ANCA陽性のニューロパチーではGPAの診断基準を満たす症例は少ないと思われる。しかし末梢神経生検で血管炎またはそれを示唆する場合が9例中6例あり、C-ANCA陽性のときには全身症状が乏しい症例でも血管炎を疑って神経を含め生検で精査する必要がある。

**O-19-2 多発性硬化症の治療戦略は重症度及び視床容積と関連している**○横手 裕明<sup>1,3</sup>、宮崎 雄生<sup>2</sup>、融 衆太<sup>1</sup>、西田陽一郎<sup>3</sup>、服部 高明<sup>3</sup>、新野 正明<sup>2</sup>、三條 伸夫<sup>3</sup>、横田 隆徳<sup>3</sup><sup>1</sup>新潟戸記念中野総合病院 脳神経内科、<sup>2</sup>独立行政法人国立病院機構北海道医療センター臨床研究部、<sup>3</sup>東京医科歯科大学脳神経病態学

【目的】多発性硬化症 (MS) において脳容積は身体障害度や認知機能と強く相関することが明らかとなり、MSの病状をあらわす重要な鏡といえる。異なる治療戦略が、MS患者の予後に強く関係してくることがわかってきているが、脳皮質/視床容積へどのような影響を与えるかについての研究はまだ少ない。本研究の目的は、MS患者の脳皮質/視床容積と治療戦略との関係を明らかにすることである。【方法】著者の所属する施設に通院するrelapse-onset MS患者と正常対照患者を対象とし、2016年4月～2020年3月の間に撮影された脳MRI画像と臨床情報を後方視的に抽出した。脳MRI解析にはSIENAXとFIRST (FSL) を使用して、標準化全脳容積、脳皮質容積、視床容積を算出した。治療内容は、high-intensity treatment (HIT)、escalation treatment (ET)、low-intensity treatment (LIT)、no treatment (NT) に分類し、HITとET群についてはHIT開始時期によりさらにearly HIT群とdelayed HIT群に分類した。一般化線形混合モデルを構築し、early HITとEDSS及び脳容積の関連を探索した。【結果】80名のrelapse-onset MSと年齢、性別のマッチした37例の正常対照者が解析対象となった。HIT、ET、LIT、NT各治療群間においては、EDSSや脳容積に有意差はみられなかったが、HIT+ET群においては、early HITはEDSS  $\geq 3.0$  と有意な負の相関がみられ ( $\beta = -1.9, p = 0.022$ )、視床容積と正の相関がみられた ( $\beta = 0.90, p = 0.0017$ )。さらに共変数で調整後も、early HITはEDSS  $< 3.0$  ( $p = 0.032$ ) 及び視床容積 ( $p = 0.049$ ) と有意に関連していた。【結論】日本人relapse-onset MS患者において、早期HIT開始はEDSS  $< 3.0$  及び視床容積と有意に関連していた。HIT適応のある患者においては、早期導入により将来のEDSSは低くめに、視床容積は大きめに保てる可能性がある。



**O-19-3 超急性期脳梗塞の血管内治療単独療法の有効性に関する多施設共同ランダム化比較研究**○木村 和美<sup>1</sup>、鈴木健太郎<sup>1</sup>、松丸 祐司<sup>2</sup>、SKIP 研究<sup>1</sup><sup>1</sup> 日本医科大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup> 脳神経外科脳卒中予防・治療学講座

【目的】発症4.5時間以内の主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞例に対して、血管内治療とIV-tPAを併用することがガイドラインで推奨されている。しかし、経静脈的血栓溶解療法(IV-tPA)は主幹動脈閉塞例に対する再開通率は低く、出血合併症が危惧される。一方で、血管内治療単独の再開通率は年々上昇しており、IV-tPAを併用することによる有効性は不明である。迅速に血管内治療を開始できるIV-tPA適応例に対し、血管内治療単独療法の、併用療法に対する非劣性を証明することを目的に、多施設前向きランダム化比較試験(SKIP study)を行った。【方法と対象】SKIP studyに、20施設が参加した。IVtPAの適応を有し、内頸動脈もしくは中大脳動脈M1の閉塞を認める脳梗塞例を対象とした。対象例は同意取得の後、Web上の登録システムで無作為に血管内治療単独群と血管内治療とIVtPAの併用群に割り付けした。主要評価項目は転帰良好の割合、安全性評価項目は発症24時間以内の頭蓋内出血とした。転帰良好は発症90日後のmodified Rankin Scale ≤2とした。非劣性マージン0.74に設定した。【結果】204例(年齢74[67-80]歳、男性128[63%])が登録され、101例が血管内治療単独群に、103例が併用例に登録された。90日後の転帰良好は単独群60例(59%)、併用群59例(57%)であり、統計学的に非劣性は示されなかった(odds ratio, 1.09; 1-sided 97.5% confidence interval, 0.63 - ∞; p=0.18 for noninferiority)。発症36時間以内の頭蓋内出血は単独群34例(34%)、併用群52例(51%)であり、有意に併用群で多かった(p=0.02)。【結語】両群で転帰良好の割合は同等であったが、統計学的に非劣性を証明することはできなかった。一方で、頭蓋内出血は有意に併用群で多い結果であった。

**O-20-1 The absence of orthostatic heart rate increase and cognitive impairment in Parkinson's disease**○Ryota Tanaka<sup>1,3</sup>, Kazuo Yamashiro<sup>2</sup>, Takashi Ogawa<sup>3</sup>, Genko Oyama<sup>3</sup>, Kenya Nishioka<sup>3</sup>, Tatsushi Umemura<sup>4</sup>, Yasushi Shimo<sup>5</sup>, Nobutaka Hattori<sup>3</sup><sup>1</sup> Stroke Center and Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University, Japan, <sup>2</sup> Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital, <sup>3</sup> Department of Neurology, Juntendo University, Japan, <sup>4</sup> Department of Neurosurgery, Juntendo University, <sup>5</sup> Department of Neurology, Juntendo University Nerima Hospital

[Objective] Orthostatic hypotension (OH) frequently accompanies autonomic dysfunction and is an important risk factor for cognitive impairment in Parkinson's disease (PD). While OH is usually diagnosed based on an orthostatic blood pressure drop, the association between the heart rate response and cognitive impairment remains unclear. [Methods] We retrospectively analyzed 143 cases of clinically diagnosed PD to determine the association between the absence of a heart rate response and cognitive impairment in PD with OH. Among the patients with OH, neurogenic OH was diagnosed in cases without a heart rate increase, while all other patients were diagnosed with non-neurogenic OH. [Results] The presence of OH was an independent risk factor for dementia in PD in addition to the disease severity, years of education and beta-blockers use. Neurogenic OH was significantly associated with dementia compared to the no OH group (HR 7.3, 95%CI 2.2-24.6, P<0.01), an association that was preserved after adjusting for age, gender and other covariant factors. However, no such association was observed for non-neurogenic OH (HR 2.9, 95%CI 0.8-10.9, P=0.12). While the cognitive impairment was significantly worse in the neurogenic OH group than the no-OH group, the groups were otherwise similar. The blood pressure decrease was significantly lower in both OH groups than in the no-OH group, despite no significant differences between the OH groups. [Conclusions] Our finding showed that OH without a heart rate response was an important predictor of cognitive impairment in PD.

**O-20-3 In vivo chronological changes in neuroinflammation after zonisamide therapy in Parkinson's disease**○Yasuomi Ouch<sup>1</sup>, Tatsuhiro Terada<sup>1,2</sup>, Takashi Matsudaira<sup>1,2</sup>, Tomoyasu Bunai<sup>1</sup>, Hirotsugu Takashima<sup>1,2</sup>, Takashi Konishi<sup>3</sup>, Masanobu Sakamoto<sup>4</sup>, Tomokazu Ohi<sup>2</sup><sup>1</sup> Dept of Biofunctional Imaging, Hamamatsu University School Medicine, Japan, <sup>2</sup> Dept of Neurology, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, <sup>3</sup> Dept of Neurology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital, <sup>4</sup> Dept of Neurology, Hamamatsu Medical Center

[Objective] Neuroinflammation matters in Parkinson's disease (PD). Previous animal studies indicated a neuroprotective capacity of zonisamide (ZNS) against neuroinflammation. To evaluate this ZNS neuroprotective effect in humans in vivo, we for the first time examined chronological changes in microglial activation prior to and after ZNS treatment in early PD patients using PET. [Methods] Fourteen early stage PD patients without dementia and age-matched normal subjects underwent PET measurement with [<sup>11</sup>C]DPA713. We randomly divided PD patients into two groups: PD with (PDz) and PD without ZNS therapy (PDnz). All patients were scanned annually for two years (three times per person). The binding potential (BP<sub>ND</sub>) was estimated on the simplified reference tissue model. SPM analysis was used to compare the regional difference in BP<sub>ND</sub> between PD and control groups. To evaluate the effect of ZNS, we did voxelwise paired t-test for [<sup>11</sup>C]DPA713 BP<sub>ND</sub> between PDz and PDnz. [Results] The total PD group showed significant increase in [<sup>11</sup>C]DPA713 BP<sub>ND</sub> in the whole brain especially in the occipital and parietal cortices. The annual change in [<sup>11</sup>C]DPA713 BP<sub>ND</sub> was significantly greater after two years. However, the BP<sub>ND</sub> change in PDz in the entire brain 2 years posttreatment was markedly smaller than that in PDnz. [Conclusion] Microglial activation extends over the posterior brain regions such as the parietal and occipital cortices during the early stage in PD. With the neuroinflammation proceeding, the current finding confirms that ZNS has an anti-inflammatory effect in the whole brain of PD.

**O-19-4 脳卒中後てんかん患者の発症 1 年後の予後：発作再発との関連**○吉村 元<sup>1</sup>、田中 智貴<sup>2</sup>、福岡 一樹<sup>2</sup>、小野塚大介<sup>3</sup>、西村 邦宏<sup>3</sup>、川本 未知<sup>1</sup>、幸原 伸夫<sup>1</sup>、猪原 匡史<sup>2</sup>、the PROPOSE study investigators<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup> 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科、<sup>2</sup> 国立循環器病研究センター病院 脳神経内科、<sup>3</sup> 国立循環器病研究センター研究所 予防医学・疫学情報部

【目的】脳卒中後てんかん患者の予後とその発作再発との関連を明らかにする。【方法】脳卒中後てんかんの多施設前向き観察研究であるPROgnosis of Post-Stroke Epilepsy (PROPOSE) 研究に登録された患者392名のうち、初回発作の患者を対象とした。ベースラインと発症1年後の機能障害をmodified Rankin Scale (mRS) で評価し、予後として機能低下(死亡を除く、ベースラインからのmRSスコアの悪化と定義)と死亡の有無を調査した。また、発作再発の有無と予後との関連を統計的に解析した。【結果】対象は211名(年齢中央値75歳 [IQR 66-82]、女性81名)で、1年間で50名に発作が再発した(再発群50名/非再発群161名、発作再発率23.7% [95% CI 18.1-30.0%])。観察期間中に25名(11.8% [95% CI 7.8-17.0%])に機能低下を生じ、20名(9.5% [95% CI 5.9-14.3%])が死亡した。死因が判明した17名には発作と関連した死因は認めなかった。単変量解析では発作再発は機能低下と有意に関連していたが(再発群22% vs. 非再発群8.7%, odds ratio [OR] 2.94 [95% CI 1.12-7.62], p=0.02)、死亡との関連はなかった(再発群8% vs. 非再発群9.9%, OR 0.79 [95% CI 0.18-2.61], p=0.79)。発作再発と機能低下の関連は交絡の可能性のある因子で調整した多変量解析でも有意であった(調整OR 3.26 [95% CI 1.32-8.05], p=0.01)。また、発作再発回数が増えるにつれ機能低下を生じる割合も増加していた(発作再発0回 8.7%, 1回 20.6%, ≥2回 28.6%; p=0.006 for trend)。【結論】脳卒中後てんかん患者は発症後1年で10%が死亡し、12%で機能障害が悪化していた。機能障害の悪化は発作再発と関連していたが、死亡は関連していなかった。初回発作後の積極的な発作抑制治療によって脳卒中後てんかん患者の機能予後を改善できるかもしれない。

**O-20-2 Gray matter atrophy in early Parkinson's disease with orthostatic hypotension**○Tomotaka Shiraishi, Junichiro Takahashi, Takeo Sato, Hiroki Takatsu, Teppei Komatsu, Tadashi Umehara, Shusaku Omoto, Hidetomo Murakami, Yasuyuki Iguchi  
Department of Neurology, Jikei University School of Medicine, Japan

Purpose: Orthostatic hypotension (OH) and cognitive impairment appear to be interrelated in Parkinson's disease. However, there is few data on distinct areas of gray matter atrophy related to orthostatic hypotension with Parkinson's disease (PD). Methods: Forty-five patients with PD without anti-parkinsonian drug were enrolled. All subjects underwent cognitive assessments including MoCA-J, head-up tilt test, and 3 Tesla MRI. Voxel-based morphometry (SPM12) was utilized to perform whole-brain voxel-wise statistical analysis of gray matter volume. To examine the correlation between gray matter volume and cognitive functions, we extracted the subject-level mean gray volumes of interest from the modulated and smoothed gray matter maps using the Automated Anatomical Labeling (AAL) atlas. Results: After adjustment for age and total intracranial volume (TIV), patients with OH had reductions in gray matter volumes in the right mid-cingulate gyrus (MCC; also referred to as dorsal anterior cingulate cortex) compared to patients without OH at p<0.05 corrected for multiple comparisons (Family Wise Error). Regression analyses controlling for age and TIV revealed significant correlations between gray matter volumes of the right MCC and the scores of MoCA-J (p = 0.010). Conclusion: The previous studies demonstrated that MCC activation is associated with an increase in sympathetic drive and is also involved in cognitive functions. MCC might be associated with cognitive decline in patients with PD and OH.

**O-20-4 Long-term outcome of DBS patients in whom voltage setting IPG was exchanged with current setting IPG**○Katsuo Kimura<sup>1</sup>, Hitaru Kishida<sup>1</sup>, Takefumi Higashijima<sup>3</sup>, Takashi Kawasaki<sup>3</sup>, Yu Kitazawa<sup>2</sup>, Yuichi Higashiyama<sup>2</sup>, Yosuke Miyaji<sup>2</sup>, Hideto Joki<sup>2</sup>, Hiroshi Doi<sup>2</sup>, Hideyuki Takeuchi<sup>2</sup>, Naohisa Ueda<sup>1</sup>, Fumiaki Tanaka<sup>2</sup><sup>1</sup> Department of Neurology, Yokohama City University Medical Center, Japan, <sup>2</sup> Department of Neurology and Stroke Medicine, Graduate School of Medicine, Yokohama City University, <sup>3</sup> Department of Neurosurgery, Yokohama City University Medical Center

Objective: To investigate the safety and efficacy of exchange of conventional voltage setting type of implantable pulse generator (IPG) with constant current setting type in patients who previously underwent deep brain stimulation (DBS). Methods: Thirty-six cases were included. All patients previously underwent DBS with voltage setting type IPGs. The average age at IPG exchange was 65.1±9.0 years old, and the mean period from implantation was 6.0±4.3 years. We surveyed the complications, setting parameters, and clinical outcomes at 3 and 12 months after the exchange. Results: Three- and 12-month observations were completed in 34 and 28 cases, respectively. The number of stimulating contacts per lead was 1.63±0.90, the voltage was 3.0±1.5 V per lead, the pulse width (PW) was 74.2±28.0 microseconds, and the frequency was 140.3±38.2 Hz before the exchange. The stimulation parameters 3 months after IPG exchange were as follows: 1.45±0.9 stimulating contacts per lead, 5.7±4.0 mA current per lead, 51.5±31.8 microseconds PW, and 119.2±43.3 Hz frequency. Twelve months after IPG exchange, motor symptoms improved in 22 (61.1%) patients, and stimulation-evoked complications were reduced in 14 (38.9%) patients, respectively. There were no cases in which the symptoms worsened due to IPG exchange. Constant and precise control of the current might have improved symptoms and prevented stimulation-evoked complications. Conclusions: Current control setting might be beneficial as an alternative to a conventional voltage setting for patients who underwent DBS.

**O-21-1 Clinical correlates of basal forebrain neurodegeneration in Parkinson's disease**

○Haruhi Sakamaki<sup>1</sup>, Nobukatsu Sawamoto<sup>1,2</sup>, Atsushi Shima<sup>1,2</sup>, Daisuke Kambe<sup>1</sup>, Koji Furukawa<sup>1</sup>, Akira Nishida<sup>1</sup>, Kenji Yoshimura<sup>1</sup>, Ikko Wada<sup>1</sup>, Yuta Terada<sup>1</sup>, Yusuke Sakata<sup>1</sup>, Kiyooki Takeda<sup>1</sup>, Hodaka Yamakado<sup>1</sup>, Yosuke Taruno<sup>1</sup>, Etsuro Nakanishi<sup>1</sup>, Masanori Sawamura<sup>1</sup>, Yasutaka Fushimi<sup>3</sup>, Tomohisa Okada<sup>3</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine

[Background] Atrophy of the nucleus basalis of Meynert (Ch4) has been suggested to be correlated with cognitive decline in Parkinson's disease (PD). However, pathophysiological mechanisms leading to cognitive decline remain unclear. [Objective] To investigate cognitive and brain morphological changes associated with Ch4 atrophy in PD. [Methods] 137 PD patients and 39 healthy controls (HC) were evaluated with neuropsychological examinations in five domains, specifically, attention, executive, language, visuospatial function, and memory. 3 T MRI and <sup>125</sup>I-FP-CIT SPECT were obtained. First, we assessed the correlation between cognitive data and Ch4 volumes in PD using partial correlation coefficient ( $r_{\text{par}}$ ). Next, we divided PD patients into groups with and without Ch4 atrophy using linear regression prediction models constructed from age and total brain volume (TBV) in HC, and then compared the brain morphological characteristics between the two groups. [Results] Voxel-based morphometry (VBM) analyses revealed that Ch4 volume was significantly correlated with attention ( $r_{\text{par}} = 0.19, P = 0.03$ ) and memory ( $r_{\text{par}} = 0.26, P < 0.01$ ) domains in PD when adjusted for age, TBV, and <sup>125</sup>I-FP-CIT uptake in the caudate. VBM analyses also revealed that PD patients with Ch4 atrophy group showed significant reduction in the medial temporal lobe volume compared with patients without Ch4 atrophy. [Conclusion] In PD, Ch4 atrophy was associated with medial temporal lobe atrophy, suggesting the underlying neural basis of functional association between Ch4 atrophy and memory impairment.

**O-21-3 Micro-structural alteration of substantia nigra in Parkinson's disease; a 7 tesla MRI study**

○Atsushi Shima<sup>1,2</sup>, Nobukatsu Sawamoto<sup>1</sup>, Yusuke Sakata<sup>2</sup>, Yuta Terada<sup>2</sup>, Akira Nishida<sup>2</sup>, Haruhi Sakamaki<sup>2</sup>, Kenji Yoshimura<sup>2</sup>, Ikko Wada<sup>2</sup>, Koji Furukawa<sup>2</sup>, Daisuke Kambe<sup>2</sup>, Masanori Sawamura<sup>2</sup>, Etsuro Nakanishi<sup>2</sup>, Yosuke Taruno<sup>2</sup>, Hodaka Yamakado<sup>2</sup>, Yasutaka Fushimi<sup>3</sup>, Dinh Ha Duy Thuy<sup>4</sup>, Koji Fujimoto<sup>4</sup>, Tomohisa Okada<sup>4</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>3</sup>Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup>Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine

**Background:** Dopamine-containing neurons in Parkinson's disease (PD) degenerate in different parts of substantia nigra (SN) to different degrees. Maximal neuron loss occurs in nigrosome-1, which is considered as a diagnostic biomarker in PD with iron-sensitive MRI techniques. However, clinical correlates of iron accumulation in nigrosome-1 remains unknown. Here, we measured quantitative susceptibility mapping (QSM) of nigrosome-1 using a 7 tesla MRI and computed correlation with motor symptoms and with striatal dopamine neuron terminal degeneration as evaluated with 123I-ioflupane SPECT, to identify the clinical parameter that reflects nigrosome-1 degeneration. **Methods:** 57 PD patients and age, sex matched 56 healthy control subjects (HC) were recruited. 3-dimensional QSM and T1 weighted images were acquired with 7 tesla MRI scanner. 54 PD patients also underwent 123I-ioflupane SPECT. QSM images were registered to standard space and permutation analysis was performed to elucidate the alteration within SN in PD compared with HC. **Results:** PD patients showed higher QSM values within dorsolateral part of SN compared with HC, which correspond to nigrosome-1. MDS-UPDRS part 3 score showed positive correlation with QSM value of nigrosome-1 ( $p < 0.05$ ). Furthermore, striatal uptake ratio of 123I-ioflupane SPECT showed significant negative correlation with QSM value of nigrosome-1 ( $p < 0.005$ ). **Conclusion:** The present findings suggest that alteration of nigrosome-1 detected by QSM correspond to the motor function and the severity of striatal dopamine neuron terminal degeneration in PD.

**O-22-1 発症早期から認知機能低下がある多発性硬化症の特徴**

○赤池 瞬<sup>1</sup>, 岡本 智子<sup>1</sup>, 佐藤和貴郎<sup>2</sup>, 林 幼偉<sup>1</sup>, 山村 隆<sup>2</sup>, 高橋 祐二<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター 神経内科、

<sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター 神経研究所免疫研究部

**【目的】**多発性硬化症 (MS) では発症早期から物忘れや実務能力低下を自覚する患者が存在する。われわれは発症早期から認知機能低下がある症例の特徴を検討した。**【方法】**2010年11月～2020年9月に当院に入院したMSのうち、発症5年以内に神経心理検査を受け、MMSE-Jで24点以下、MoCA-Jで24点以下またはWAISでIQ70未満であったMS患者10例を対象に、その特徴を後方視的に検討した。対照群には同じ背景の患者で、MoCA-Jで25点以上またはWAISでIQ70以上であったMS患者16例を設定した。**【結果】**認知機能低下群は男性7例、女性3例であり、対照群よりも男性の割合が多かった。病型は4例が再発緩解型、3例が二次性進行型、3例が一次進行型であり、対照群よりも進行型の割合が多かった。平均発症年齢は35.2 ± 11.9歳であり、対照群と差はなかった。神経心理検査を受けた時点でのEDSSの平均値は4.2 ± 1.6で対照群 (2.3 ± 1.2) より高かったものの、10例中6例はEDSSが4未満であり、歩行に制約がなかった。初回評価ではMMSE-J (9例) の平均点が25.9 ± 3.6点、MoCA-J (9例) の平均点が21.4 ± 3.2点、WAIS (4例) の平均IQは65 ± 5.1であった。神経心理検査を受けた時点での頭部MRIでは7例が側脳室周囲、6例が脳梁に多数のブラックを認めた。大脳皮質の萎縮がある症例は6例、海馬の萎縮がある症例は5例であった。9例に脳梁の菲薄化を認め、頭部MRIの正中矢状断でfreehand ROI法により脳梁面積を計測したところ、認知機能低下群は404 ± 59mm<sup>2</sup>、対照群は591 ± 93mm<sup>2</sup>であった。対照群の脳梁面積は日本人健康者の脳梁面積とはほぼ同等であったが、認知機能低下群では有意に面積が小さかった ( $p < 0.05$ )。**【結論】**認知機能低下群では男性の方が多く、進行型の割合が多かった。頭部MRIで側脳室周囲病変と脳梁に病変を多く認めたほか、脳梁萎縮が有意に萎縮していた。脳梁萎縮は認知機能低下と相関するマーカーの可能性はある。

**O-21-2 Widespread cortical thinning precedes cognitive symptoms in Parkinson's disease: a 7T-MRI study**

○Kenji Yoshimura<sup>1</sup>, Nobukatsu Sawamoto<sup>2</sup>, Atsushi Shima<sup>1,2</sup>, Daisuke Kambe<sup>1</sup>, Koji Furukawa<sup>1</sup>, Haruhi Sakamaki<sup>1</sup>, Akira Nishida<sup>1</sup>, Ikko Wada<sup>1</sup>, Yusuke Sakata<sup>1</sup>, Yuta Terada<sup>1</sup>, Kiyooki Takeda<sup>1</sup>, Hodaka Yamakado<sup>1</sup>, Yosuke Taruno<sup>1</sup>, Etsuro Nakanishi<sup>1</sup>, Masanori Sawamura<sup>1</sup>, Dinh Ha Duy Thuy<sup>3</sup>, Tomohisa Okada<sup>3</sup>, Koji Fujimoto<sup>3</sup>, Yasutaka Fushimi<sup>4</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Human Health Science, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

**Objective:** Cognitive impairments have been reported to occur in 60-80% of patients with Parkinson's disease (PD). Although it is known that PD patients with mild cognitive impairment (PD-MCI) showed progressive cortical thinning, the change of cortical thickness (CTH) in cognitively normal PD (PD-CN) patients remains unclear, partly due to insufficient sensitivity of conventional MRI. Here, we investigated the pattern of cortical thinning in PD-CN and PD-MCI by using structural images of 7T- and 3T MRI. **Methods:** We recruited 60 PD patients (33 PD-CN and 27 PD-MCI, classified according to MDS criteria) and 27 cognitively normal healthy controls (HC) who underwent comprehensive neuropsychiatric examinations and MP2RAGE/MPRAGE scans using 7T/3T-MRI (Siemens, Erlangen, Germany). CTH estimation and surface-based morphometry analysis were conducted with CAT12 toolbox implemented in SPM12 on MATLAB R2018b. **Results:** In 7T analysis, PD-CN demonstrated widespread cortical thinning in bilateral temporo-parieto-occipital and right frontal lobes compared to HC. Further, PD-MCI revealed significant extension of cortical thinning in bilateral anterior temporal and frontal lobes than PD-CN (FWE-corrected  $p < 0.01$ ). 7T analysis detected broader cortical atrophy than 3T analysis. **Conclusions:** Our results suggest that; (1) widespread posterior cortical thinning precedes cognitive symptoms in PD-CN, (2) cortical thinning extend to frontal and anterior-temporal lobe at the time cognitive symptoms appear, and (3) 7T-MRI has higher sensitivity for the detection of cortical thinning than 3T-MRI.

**O-21-4 Diagnosis of BAD by Detection of Atheromatous Plaque with DANTE-prepared T1 Black- Blood Imaging**

○Naoki Takayama<sup>1</sup>, Takakuni Maki<sup>2</sup>, Yasutaka Fushimi<sup>3</sup>, Kazumichi Yoshida<sup>1</sup>, Masakazu Okawa<sup>1</sup>, Kiyofumi Yamada<sup>1</sup>, Yu Yamamoto<sup>1</sup>, Ken Yasuda<sup>2</sup>, John Grinstead<sup>4</sup>, Sinyeob Ahn<sup>5</sup>, Susumu Miyamoto<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, <sup>3</sup>Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, <sup>4</sup>Siemens Healthineers, Portland, OR, United States, <sup>5</sup>Siemens Healthineers, San Francisco, CA, United States

**【Objective】**Branch atheromatous disease (BAD) is defined as a type of cerebral infarction in which the atheromatous plaque (AP) of parent artery at the orifice of perforating branches causes the occlusion of perforating arteries on the basis of pathological findings. However, we usually make the diagnosis of BAD by diffusion weighted magnetic resonance imaging instead of pathological evaluation. In this study, we verified whether delay alternating with nutation for tailored excitation (DANTE)-prepared T1 black blood (BB) sequence allowing for the detailed vessel wall imaging can detect the AP of BAD and enable the diagnosis of BAD consistent with the original pathological definition. **【Methods】**A total of 24 cases with perforator infarctions (PIs) in the territory of lenticulostriate artery (LSA) or paramedian pontine artery (PPA) were recruited. We assessed the distribution of APs and the progressive motor deficits (PMD) characteristic of BAD. **【Results】**APs were detected in 12 out of 16 PI cases in the LSA territory. In 8 cases with PMD, all plaques except one were located in the superior or dorsal surface of middle cerebral artery, while the plaques in 4 cases without PMD were located in the opposite side. Among the PI cases in the PPA territory, APs were detected in 7 out of 8 cases. Unlike the PI cases in the LSA territory, the distribution of APs in the PPA territory was not correlated with PMD. **【Conclusions】**It is suggested that DANTE-prepared T1 BB sequence is useful for the diagnosis of BAD. We will discuss these results from the viewpoint of microanatomy.

**O-22-2 NMOsd及びMSにおけるアストロサイト代謝と高次脳機能の相関について**

○奥野 龍祐  
 大阪大学 神経内科

**【背景及び目的】**NMOsdではしばしば脳病変が認められるが一部ではMS様の病変を呈する症例もあることからその鑑別が問題となる。脱髄と軸索障害が病態であるMSに対し、NMO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が、生体脳においてこれらを直接評価する手段はこれまで存在しなかった。我々はこれまで酢酸が中枢神経において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、多発性硬化症 (MS) 脳での酢酸代謝の亢進を見出した。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】**健康者5例、MS患者8名、抗AQP4抗体陽性NMOsd患者11例 (頭蓋内病変有6例、頭蓋内病変無5例) に対して11C-酢酸PET撮影をおこない、高次脳機能評価としてPET撮影直前にRao's Brief Repeatable battery of neuropsychological test (BRBN) を行った。また、頭蓋内病変の評価のためPET撮影にあわせて頭部MRIの撮影も行った。 **【結果】**頭蓋内病変を有するNMOsd患者脳では健康者と比べアストロサイト代謝活性の低下を認めた。また、BRBNのうちPASAT2、PASAT3及びSRTについてはアストロサイト代謝活性との相関を認めた。 **【結論】**酢酸PETはNMOsdに対して直接病態を評価する手段となり、またMSとの鑑別に有用である可能性が示された。またアストロサイト障害が高次脳機能障害の原因となっている可能性が示唆された。



**O-22-3** 抗AQP4 抗体陽性NMOSD患者末梢血ではB細胞中のDN2 の割合が増大し，病勢を反映している

○赤谷 律、千原 典夫、原 敦、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】視神経脊髄炎アベクトラム障害 (NMOSD) の病態においては自己抗体である抗アQP4 (AQP4) 抗体の関与が知られるが、どの細胞がいかなる条件下で抗体産生細胞 (ASC) へ分化するのかなどの詳細なメカニズムは解明されていない。本研究では抗AQP4抗体陽性NMOSDでのB細胞の亜面画の特徴および動態について明らかにすることを目的とした。【方法】2019年12月から2020年11月までの期間に当院を受診した抗AQP4抗体陽性NMOSD患者13名、多発性硬化症 (MS) またはClinically isolated syndrome (CIS) 患者10名、MOG抗体関連疾患 (MOGAD) 患者5名を対象に、末梢血単核細胞 (PBMC) および脳脊髄液 (CSF) 中のリンパ球を採取し、蛍光抗体で多重染色を行い、フローサイトメトリを用いて解析した。また、NMOSD患者のPBMCに対してB細胞分化刺激を行うその表現型を解析した。【結果】MS/CIS群やMOGAD群と比較して、抗AQP4抗体陽性NMOSDの末梢血では、B細胞中のCD27、IgDのdouble negative (DN) およびその亜面画であるCXCR5、CD11c<sup>+</sup>のdouble negative 2 (DN2) 細胞の割合が、特に疾患活動期において増大し ( $p < 0.05$ , One-way ANOVA)、寛解期には低下がみられた。DN2は転写因子T-betを発現し、in vitroでの分化刺激によっても増大することが確認された。一方、この細胞群はCSF中にはほとんどみられず、主に末梢での病態進行に関与する可能性が疑われた。【結論】抗AQP4抗体陽性NMOSDでは末梢血中においてB細胞中の亜面画であるDN2の割合が増大し、病勢を反映している可能性がある。

### O-23-1 機能性筋力低下を診断する新しい陽性徴候：逆説的手関節屈曲

○園生 雅弘  
帝京大学病院 脳神経内科

【目的】機能性神経障害 (functional neurological disorders, 以下FND) の診断において、DSM-5では神経学的に説明できない所見である陽性徴候の存在が必須となった。神経診断のみでわかる陽性徴候は、FNDの積極診断を助けるものとして役立つ。発表者は上肢の機能性筋力低下 (functional weakness, 以下FW) を診断する新しい陽性徴候、逆説的手関節屈曲 (paradoxical wrist flexion) を見出したのでその有用性を検証する。【方法】手関節屈曲のMedical Research Council (MRC) スコアを、手掌面を上に向け手関節を最大屈曲した状態 (WF0) と、手掌面を下に向けて手関節屈伸の中間位とした状態 (WFex) の2つの部位で評価する。健康者や器質性の筋力低下 (organic weakness, 以下OW) では、WF0のトルクはWFexのトルクよりも必ず大きい。MRCスコアにおいてWF0がWFexより低い場合を逆説的手関節屈曲とする。WF0のスコアがWFexより高い場合を器質性徴候とする。発表者の2019年の外来及び筋電図データベースから、FNDないし器質性疾患で、FW、WFexのいずれかのMRCスコアが4である患者を後方視的に抽出した。【結果】FWを呈した24例とOFを呈した40例がエントリーされた。逆説的手関節屈曲はFW 16例、OF 0例で観察され、感度67%、特異度100%であった。器質性徴候はFW 0例、OF 35例で観察され、感度88%、特異度100%であった。【結論】逆説的手関節屈曲の機序は、FWでは能動的に身体を動かす動作 (WFでの屈曲) は障害されやすいが、受動的に姿勢を保つ動作 (WFexでの部位保持) は障害されにくいということで説明できる。本研究は検者が患者の診断について非盲検であること、評価指標が筋力テストという主観が残るものであるなどの限界があるが、これは他の多くの陽性徴候についての研究に共通する欠点である。結果は明瞭であり、逆説的手関節屈曲徴候はFWの診断に有用と期待される。

### O-23-3 体幹筋の反復刺激試験で減衰現象が陽性の眼筋型重症筋無力症は全身型へ移行しやすいか

○末廣 大知、渡部 俊介、森本 耕平、野田 佳克、関口 兼司、  
松本 理器  
神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学

【目的】重症筋無力症(MG)は臨床所見により眼筋型(OMG)と全身型(GMG)に分けられる。本邦では小児のOMGで、四肢筋の反復刺激試験で減衰現象を認める場合に潜在性全身型と診断され、GMGに準じた治療が推奨される。一方成人例では反復刺激試験結果はMGの診断には有用であるが病型分類には寄与しない。そのOMGからsecondary GMG(sGMG)への進展リスクについてはガイドラインでは言及されていない。今回、OMG成人例における体幹筋(僧帽筋)の反復刺激試験における減衰現象はsGMGへ移行しやすいかを検討した。【方法】対象は2012年4月から2020年3月に診断時に反復刺激試験を受けたOMG 51例。顔面筋(12筋)・僧帽筋の減衰現象陽性率を解析した。5%以上の減衰現象を陽性とした。【結果】全51例のうち減衰現象陽性は27例で、顔面筋、僧帽筋でそれぞれ20例、17例だった。また全51例のうち、7例のみsGMGへ移行した。移行群7例ではOMG時点での減衰現象陽性は3例で、顔面筋、僧帽筋でそれぞれ2例、1例だった。本検討においてOMG患者は僧帽筋における減衰現象が陽性であっても、その後sGMGへ移行しやすいとはいえなかった(オッズ比 0.78)。一方、移行群7例においてOMG時点とsGMGへ移行後の反復刺激試験結果を比較すると顔面筋もしくは僧帽筋における減衰現象陽性率は3例から7例まで増加した。【結論】体幹筋の反復刺激試験における減衰現象が陽性のOMGはsGMGへ移行しやすいとはいえない。一方、臨床的にOMGからsGMGへ進展した際に、減衰現象が陽性となる筋が増加することが示唆された。

#### O-22-4 食事動作に対する上肢振戦の影響—Lift Ware®の有効性

○長岡 正範<sup>1</sup>、椎名 綾美<sup>2</sup>、栗田 友枝<sup>2</sup>、伊藤 誠一<sup>2</sup>、土居 一哉<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>友志会リハビリテーション翼の舎病院、<sup>2</sup>長岡リハビリテーション病院

【目的】Lifeware®は振動安定ハンドルとアタッチメント式スプーンからなり、ハンドルに内蔵されたセンサーが振動を検知すると、揺れを打ち消すようにスプーンを安定化させ、振振による食事動作の不自由を改善するassistive deviceである(Pathak A, et al. 2014)。我々は上肢振振のため食事動作が妨げられている患者に対してLifeware®を使用し、その安定作用をビデオ記録しその分析評価したことで報告する。【症例】69歳、男性。主訴：上肢の動作時振振。現病歴：約2年前に胃腸炎症状を契機に四肢不全麻痺、感覚障害を呈し視神経脊髄炎の診断を受けた。リハビリテーション訓練のために入院した。現症：意識清明、認知機能は正常範囲、不全四肢麻痺があるが、下肢筋力はMMT4-5、両上肢3-4。両上肢・体幹に感覚鈍麻を認め両手に異常感覚を伴った。立ち上がり、立位は可能で、歩行は監視で可能。両上肢に動作時の振振を認め食事動作が拙劣であった。【方法】カメラ・ビデオ、果物、汁物などを器から口まで運ぶ食事動作を患者正面からビデオ（30fps）で撮影した。Lifeware®のスプーン（電源ON）（LW）と同等の大きさの通常スプーン（NORM）による食事動作を記録し、Off-lineでスプーンの反射光をマーカーとしてその軌跡をDartFish®で分析し比較した。【結果】LWでは、NORMに比較してスプーンの移動速度（最大ピーク速度）の減少と振動数の減少（LW:NORM, 40 vs 50/5sec）、速度（インターバルスピード）の変動も減少していた。食事時間の短縮が観察された。（結論）LWの使用により振振による食事動作の不自由は軽減された。患者の評価は、普段よりも食べやすい、こぼさずに食べられると良好であったが、握る部分が持ちにくい、スプーンがやや大きく口に入りにくいなどのコメントもあり改善の余地があると考えた。Pathakらには加速度計による分析を行ったが、通常のビデオ記録でも条件を一定することで動作分析が可能であった。

### O-23-2 癌性斜頸の超音波Shear Wave Elastography (SWE) による評価

○原 敦<sup>1</sup>、野田 佳克<sup>1</sup>、古池 仁<sup>2</sup>、関口 兼司<sup>1</sup>、松本 理器<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学、  
<sup>2</sup>神戸大学医学部付属病院 検査部

【目的】痙性斜頸は最も一般的なジストニアであるが、頸部の筋緊張の客観的な評価法は未だ確立していない。超音波検査によるShear Wave Elastography (SWE) はリアルタイムで非侵襲的に組織硬さの数値化が可能であり、骨格筋への応用も報告されている。痙性斜頸の筋超音波SWEの有用性を検討する。【方法】当院で加療中の痙性斜頸患者8例（年齢4.5±3.5歳、女性5名）と健康者9例を対象とした。安静座位の姿勢で頭板状筋、胸鎖乳突筋、僧帽筋を評価した。超音波検査は平均18MHzのリニアプローブを使用した。それぞれの筋長軸面を導出し、SWEで平均剪断弾性率を連続して5回測定し、最も画像が安定した際の数値を用いた。罹患筋と対側健側筋、また健康者の右側と比較した。痙性斜頸群の臨床的評価はtsuisuコアを用いた。統計解析はMann-Whitney U testを用いて行なった。【結果】痙性斜頸患者は例外性毒素系治療中1例は未治療であった。いずれも罹患筋で平均剪断弾性率が高い傾向にあった。頭板状筋では罹患筋と健側筋 ( $p<0.0115$ )・罹患筋と健康者 ( $p<0.0081$ )、胸鎖乳突筋では罹患筋と健康者 ( $p<0.0164$ )、僧帽筋では罹患筋と健康者 ( $p<0.0097$ ) で有意な差がみられた。臨床的重度度と頭板状筋の平均剪断弾性率が相関していた ( $r=0.698$ )。【結論】痙性斜頸患者の筋において、健康者と比較して明らかに平均剪断弾性率が高い傾向があった。また、頭板状筋の罹患筋の平均剪断弾性率は臨床的な重度度と相関した。罹患筋と健側筋でも差がみられ、罹患筋の同定の一助になる。超音波SWEは痙性斜頸患者の客観的評価として有用である。

**O-23-4** パーキンソン病患者における血圧の経年的変化に関する検討 (第2報)

○新藤 和雅、渡邊 翼、村田 博朗、諏訪 裕美、深尾 統子、  
栗田 尚史、土屋 舞、名取 高広、一瀬 佑太、高 紀信、  
長坂 高村、瀧山 嘉久  
山梨大学医学部 神経内科

【背景と目的】パーキンソン病 (PD) 患者では、罹病期間が長くなるにつれて起立性低血圧などの心循環器系による自律神経障害が多くなる傾向がある。昨年の本学会では、PD患者では10年以上の経過で収縮期血圧が年齢とともに有意に低下することを確認した。今回は、症例数を増やし、同一PD患者で加齢に伴う血圧や脈拍の変化に加えて内服薬の影響などの検討を行った。【対象と方法】対象は、10年以上当院当科外来に通院中のPD患者28例(年齢 51~88歳、罹病期間 10~22年、UPDRS 19~128、レボドパ換算量 200~1,262 mg/日)である。1年毎の通院時の血圧と脈拍を記録し、平均値を同年の定量化値とし、同一患者の過去10年間の1年毎の変動を全症例で定量化した。自律神経症状は、便秘2例、排尿障害12例、四肢末梢循環障害9例、起立時めまい感1例、発汗低下5例であった。対照群として、自律神経障害のみられない神経疾患(片頭痛、めまい、てんかん、顔面痙攣、ミオパシーなど)患者30例(非PD群、年齢 52~89歳)においてもPD患者と同様の方法で1年毎の血圧と脈拍の定量化を算出し、PD群と比較した。両群とも高血圧などの心循環器系疾患を合併している患者は除外した。【結果】PD群では、7年後から収縮期血圧が1年目と比較して有意に低下し( $p<0.01$ )、レボドパ単独治療群と併用治療群とも同様の低下傾向を確認できた。レボドパ換算量の増加量と収縮期血圧との相関もみられなかった。非PD群では、4年後から軽度ながら収縮期及び拡張期血圧が有意に上昇していた( $p<0.01$ )。【結語】PD患者では加齢により収縮期血圧は低下傾向となることが確認できた、治療による影響も否定的であり、PDによる進行性自律神経障害による変化と考えられた。

**O-24-1 在宅剖検事業「おだやかな看取りを明日に活かすみち」の新展開**○内原 俊記<sup>1</sup>、融 衆太<sup>1</sup>、山根 道雄<sup>2</sup>、北川 昌伸<sup>3</sup>、廣川勝イク<sup>4</sup>、入江 徹也<sup>2</sup><sup>1</sup>新渡戸記念中野総合病院 脳神経内科、<sup>2</sup>新渡戸記念中野総合病院 内科、<sup>3</sup>東京医科歯科大学病理、<sup>4</sup>新渡戸記念中野総合病院 病理診断科

【目的】神経疾患療養者の在宅、施設での看取りを病理解剖の対象にするシステムを構築し、その成果を広く共有することで、神経疾患の病態解明、在宅医療や神経学の質の向上を目指す。【方法】在宅および施設での看取り例でも搬送して病理解剖できる体制を構築し、その費用を外部資金で調達する。CPC を Web 開催して在宅医や外部の参加者の参加を促し、研修医がその司会を行い、担当例の要約を作成する体制を確立した。その要約を遺族・在宅医へフィードバックし、アンケートで問題点も明らかにする。【結果】これまでの10年で77例の在宅療養者が病理解剖となった。アルツハイマー病変とレビー病変の合併はむしろ普通で、PSP 様病変の合併も散見されるが、臨床的にとらえるのは困難であった。一般に難しいと敬遠されがちな神経病理例でも研修医が司会をすることで解り易く再構成でき、肝要な要約が作成されるようになった。その要約を在宅医や遺族へ開示することで、地域や関係者との連携を深めてきたが、Web 開催により、院外、都外の参加者も増加し、より広い範囲の連携へのみちがひろがってきた。【結論】在宅、施設での看取りを病理解剖の対象にする本事業で、変性病変の混在が予想以上に多いことが明らかとなった。CPC を通じて個々の例の臨床病理所見を振り返り合わせ、Web を通じてより広い範囲で共有することで、病理解剖の意義はさらに深まり、病態解明や在宅医療の質を向上させると期待される。これらの成果をより広い範囲に訴え、本事業の制度化をめざす。

**O-24-3 大規模診療データベースを用いた急性肝性ポルフィリン症の実態調査**○堀江 裕<sup>1</sup>、安岡 由佳<sup>2</sup>、足立 智英<sup>3</sup><sup>1</sup>天津総合病院 消化器科、<sup>2</sup>Anylyam Japan 株式会社 メディカルアフェアーズ部、<sup>3</sup>東京都済生会中央病院 脳神経内科・総合診療内科

【目的】急性肝性ポルフィリン症は、肝臓のヘム合成酵素における遺伝子変異により引き起こされる、重篤で生命を脅かし得る遺伝性の希少疾患である。多彩な症状を呈し、診断・治療に関わる診療科も多岐にわたると予想されることから、その診療実態について十分明らかにはなっていない。そこで、大規模診療データベースを用いて本邦における急性肝性ポルフィリン症の実態調査を行うこととした。【方法】2008年4月～2020年6月までにメディカル・データ・ビジョンのデータベースに急性肝性ポルフィリン症(疑いを含む)の診断名にて登録された症例を対象に、診断時の年齢、性別、診療科、合併症、救急受診あるいは緊急入院の割合について集計を行った。【結果】391例が登録され、うち確定診断は74例であった。登録された症例全体として、診断名の内訳は異型性ポルフィリン症11例、遺伝性コプロポルフィリン症 46例、肝性ポルフィリン症153例、急性間欠性ポルフィリン症120例、急性ポルフィリン症72例であった(重複含む)。登録全例の診断時の平均年齢は44.4歳、女性の割合は54.7%であった。診断時の診療科は内科(35.3%)、皮膚科(22.5%)、神経内科(16.1%)の順に多かった。特に急性間欠性ポルフィリン症については、神経内科(35.0%)の割合は高かった。診断後、救急受診のあるいは緊急入院に至った患者の割合は9.2%(36/391例)であり、次の救急受診もしくは緊急入院までの日数は平均135日(n=6、範囲:3-740日)であった。【結論】急性肝性ポルフィリン症は希少疾患であり、これまでその診療実態を把握することは困難であったが、大規模診療データベースを用いることにより、その把握に近づくことができた。また本調査より、急性肝性ポルフィリン症の早期診断治療において、神経内科の果たす役割が重要であることが示唆された。

**O-24-2 重症型A群色素性乾皮症における神経症状の解析と予後予測因子の探索**○上田 健博<sup>1</sup>、辻 佑木生<sup>1,2</sup>、関口 兼司<sup>1</sup>、荻田 典生<sup>3</sup>、錦織千佳子<sup>4</sup>、松本 理器<sup>1</sup><sup>1</sup>神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学、<sup>2</sup>神戸赤十字病院 脳神経内科、<sup>3</sup>脳神経内科 くすのき診療所、<sup>4</sup>神戸大学大学院医学研究科 皮膚科学

【目的】A群色素性乾皮症(XP-A)は皮膚症状とともに神経症状を呈することが知られており、特に日本で頻度の高い遺伝型(XPA, IVS3AS, G-C, homozygotes)では中枢神経障害、末梢神経障害が小児期から進行し、寝たきり、気管切開を要するなど「重症型」と呼ばれる。この病型における神経学的な臨床像を他覚的に評価し、予後予測につながる因子を検討することで、今後の診療やケアに必要な情報を提供することを目的とする。【方法】これまでに我々はXP-Aの神経症状に対する評価項目として頭部MRI(Ueda et al. 2017)、末梢神経伝導検査(Tsuji et al. 2020)、独自の重症度スコア(Nakano et al. 2016)を確立した。XP-A 17例、コントロール34例についてこれらの他覚的評価を行い、各検査法の相関関係や副次項目について総合的に検討した。統計解析にはPearson、one-way ANOVAおよびKruskal-Wallisの各検定を用いた。【結果】重症度スコアのtotal score、頭部MRIの灰白質容積の減少は、いずれも年齢との有意な相関がみられた(それぞれ $p=0.05$ ,  $p<0.01$ )。また末梢神経伝導検査の脛骨神経CMAP(複合筋活動電位)の減少と重症度スコアのtotal scoreにも相関がみられた( $r^2=0.65$ )。これらはいずれも5歳以降での経年的な悪化が示された。重症度スコアのサブ解析では、5項目(会話、排泄、起立、歩行、意欲)で特に合計スコアとの強い相関がみられた(それぞれ $r^2=0.81$ ,  $r^2=0.87$ ,  $r^2=0.85$ ,  $r^2=0.86$ ,  $r^2=0.85$ )。【結論】重症度スコアのtotal score、頭部MRIの灰白質容積、末梢神経伝導検査の脛骨神経CMAPは特に5歳以降でフォローアップすべき項目と考えられた。症候別にみると、会話、排泄、起立、歩行、意欲の悪化が全体的な重症度の進行と相関しており、臨床的にも注視する必要があると考えられた。

**O-24-4 小児期発症神経系疾患患者の成人期医療への移行に関わる診療実態**○望月 葉子、大迫 美穂、竹内 千仙  
東京都立北療育医療センター 内科・脳神経内科

【目的】小児期発症の神経系疾患を持つ患者の小児科→成人診療科移行医療対策が広く検討されている。本研究では、移行診療における、①多職種の間わりと②診療報酬上の問題点を調査・検討した。【方法】①2018年8月～2019年10月の間に当院の移行カンファレンスを経て移行した患者22例について、患者・家族の同意を得て、小児科・内科医師、医療ソーシャルワーカー、在宅支援看護士の移行への間わりと、その所用時間を診療録・移行カンファレンス記録、担当者からの聞き取りにより調査した。②2019年10月～2020年9月の1年間の当院の内科外来受診患者のレセプト情報から、院内倫理委員会の承認を得て、患者の年齢、病名、外来医学管理料(特定疾患療養管理料、てんかん指導料)算定の有無を調査した。【結果】①移行患者1人当たり、小児科医師の準備に1～2時間、内科医師とのカンファレンスに10～20分必要であった。移行時の外来受診時間は小児科で30分、内科で移行後の初診時に30～60分、その後入院または外来で精査を必要とした。この間に医療ソーシャルワーカーが福祉サービス利用について、在宅支援看護士は医療サービス利用についてサポートした。②外来医学管理料については、脳性麻痺の47.8%、ダウン症候群の76.3%が、医学管理料を算定できなかった。【考察・結論】患者の移行には、小児科・成人診療科それぞれの医師の診療準備と診療に多くの時間を要し、多職種の丁寧な間わりが必要である。また、脳性麻痺、ダウン症候群では、成人期にも原疾患に基づく体調変化に対して、適切な医学管理、生活指導、社会的処方が必要であるが、これらに対する診療報酬上の評価はなかった。より良い移行と、その後の長期的なより良い診療のためには、小児科と成人診療科への移行に関する診療報酬と、移行後の診療の実態に即した診療報酬が必要である。



**O-25-1** 神経感染症におけるショットガンメタゲノム解析の有用性と課題

○崎山 佑介、武井 潤、吉村 明子、湯地 美佳、安藤 匡宏、平松 有、田代 雄一、高嶋 博  
鹿児島大学病院 脳神経内科

【目的】次世代シーケンサー (NGS) によるショットガンメタゲノム解析はサンプルに含まれるゲノムを網羅的に検出する革新技術である。2012年より脳炎脳症を中心に本解析を開始して、2019年までにBrain検体やCSF検体の23件中7件に病原体ゲノムを検出した。一方で、CSF内に抗原が含まれるにも関わらず真菌ゲノムを検出できなかったクリプトコッカス髄膜炎の1例を経験した。本年はCSFの検体数を増やし、本解析の有用性及課題について再検討する。【方法】2019年11月から2020年10月まで、脳炎脳症や髄膜炎を中心に、生検や剖検のBrainやCSFから核酸を抽出し、NGSを利用して塩基配列をダイレクトかつ網羅的に解読した。得られたデータからヒト由来の塩基配列を除去して、既知の微生物ゲノムとの相同性をBLAST で調べた。【結果】20症例を解析して、病原体ゲノム検出5例 (25%)、非検出13例 (75%) の結果を得た。Brain群の検出は9例中3例 (33%) で、*Toxoplasma gondii*、Human herpes virus-1 (HHV-1)、Human herpes virus-4 (EBV) を検出した。CSF群の検出は11例中2例 (18%) で、Macacine alphaherpes virus (Bウイルス)、*Cryptococcus neoformans* を検出した。非検出15例のうち、Brain群の悪性リンパ腫1例、CSF群の抗MOG抗体関連疾患1例がそれぞれ解析後に診断された。原因不明は、Brain群が5例、CSF群が8例であった。【考察】想定していない病原体ゲノムも検出されており、本解析の網羅性が示された。一方で、原因不明のCSF群に抗真菌薬が有効を示した髄膜炎の2例があった。別患者で真菌*Cryptococcus neoformans*は検出されており、ゲノム抽出に問題はない。おそらく、CSF内の真菌コピー数が検出感度以下であることが原因と考えている。【結論】Brain検体を対象にしたショットガンメタゲノム解析は感染症スクリーニングに有用であった。本解析で真菌ゲノムの検出感度を上げる新たな手法の開発が今後の課題である。

**O-25-3** PML治療症例におけるメフロキン中止基準およびフォロー方針

○小野 大介、三條 伸夫、横田 隆徳  
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科)

【目的】進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) は、JCウイルスの再活性化により中枢神経の多発脱髄病変をきたす疾患である。現行のPMLガイドラインでは、PMLに対してメフロキンの投与が推奨されている。既報からメフロキンのPML症例におけるJCV増殖抑制効果のPOCは否定されており、発症予防のエビデンスがないことより、同薬が有効な場合もそれを長期に継続する意義に乏しいと考えられる。一方、同薬が有効であった際の投与中止の基準、中止後のモニター方法や期間についての知見は乏しい。本研究はメフロキン投与によりPMLが改善した際、同薬中止の適切な基準、フォロー方針を提案することを目的とした。【方法】本学で2005年4月から2020年3月までに診察した6例のPML症例の経過を解析し、メフロキンを含めた治療により治癒した2症例に注目して、経過を解析した。【結果】6例の発症時平均年齢は56.7歳で、いずれも脳生検、あるいは病理解剖にて「definite PML」の診断を受けていた。メフロキンはそのうち2例で使用されており、2例とも軽度の後遺症を残すのみで治癒退院し、復職、あるいは家庭に復帰した。各症例の経過は、1例目が43歳女性で、基礎疾患は自己免疫性溶血性貧血でHIV感染なし。PML発症後、ステロイド減量と22ヶ月間メフロキンを内服し改善した。2例目は60歳男性、基礎疾患は腹腔内悪性リンパ腫でHIV感染なし。PML発症3ヶ月後から15ヶ月間メフロキンを内服し改善した。それぞれ、髄液中JCV-PCR陰性を同薬中止後1年以内に1-2回確認した。脳MRIは3ヶ月から1年ごとに撮影し、再発なく経過している。【結論】メフロキンの中止基準として、髄液中JCV-PCRが連続2回陰性であることの確認と臨床症状とMRI病変の拡大や造影効果が無いことの確認とすることを提案する。また、同薬終了後のフォロー方針として、3ヶ月または6ヶ月ごとのMRIと1年ごとの髄液中JCV-PCRの確認を提案する。

**O-25-5** 髄膜刺激徴候と髄液細胞数増多の乖離の検討

○安達 彩織、黒岩 伸明、朴 文英、七枝健太郎、銭谷 怜史、横手 裕明、内原 俊記、融 衆太  
新渡戸記念中野総合病院 脳神経内科

【目的】意識障害がなく頭痛と発熱のある例で、腰椎穿刺の適否を決定する際には、髄膜刺激徴候の評価は重要な判断材料となる。しかし、髄膜刺激徴候の感度・特異度は、患者組み入れ基準により左右され、報告間での差はあるものの、既報での感度の高さから、髄膜刺激徴候がないことのみで髄膜炎の除外が可能と考えられることがある。髄液検査施行例の解析により、髄膜刺激徴候と細胞数増多の有無との乖離について考察する。【方法】2019年4月から2020年3月に当院で髄液検査を施行された144例 (検査180回) のうち、臨床的に髄膜炎を疑い施行された61例を対象とし、病歴、Vital sign、身体所見、各種髄膜刺激徴候 (Jolt accentuation, Neck stiffness, Neck flexion test, Kernig sign, Brudzinski sign, Eye ball tenderness)、血液・髄液検査結果、最終診断を抽出し、髄膜刺激徴候や髄液細胞数増多の有無との関連を検討した。なお複数の神経内科医・内科医による診察の後方視的検討であり、診察手技は標準化されていない。また細胞数 $5/\mu\text{L}$ 以上で細胞数増加とした。【結果】PML対象となった61例 (男性32例、平均年齢43歳) のうち、細胞数増加が見られたのは18例であり、そのうち7例で髄膜刺激徴候がいずれも陰性であった。うち5例は、診察時に解熱鎮痛薬を内服しており、3例は水痘・带状疱疹ウイルス (VZV) 髄膜炎と診断された。【結論】髄膜刺激徴候偽陰性例では、鎮痛薬の内服や、VZV感染が見られることが分かった。VZV感染に伴う髄液細胞増多が三叉神経節や血管など髄膜外の炎症に由来するとすれば、髄膜刺激徴候により鋭敏に予想できない可能性が高まる。腰椎穿刺施行の適否を判断する場合には、髄膜刺激徴候と髄液細胞数増多との乖離を生じる要因がないか、考慮すべきであると考ええる。

**O-25-2** ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカーの解析

○佐藤 克也  
長崎大学・院・医療科学専攻保健科学分野

【目的】プリオン病サーベイランスにおける、ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカーの有効性を明らかにすることを研究の課題の目的とする。【方法】2011年4月1日から2020年8月31日までの当施設に依頼された検体数は5920症例であった。【結果】髄液検査に依頼された中で平成18-令和2年度プリオン病サーベイランス委員会にて検討された症例数の中で、2227症例でプリオン病は1927症例、孤発性プリオン病は1493症例、遺伝性プリオン病は423症例、獲得性プリオン病は11症例であった。非プリオン病は300症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー (14-3-3蛋白WB、14-3-3蛋白ELISA・WB法、総タウ蛋白、RT-QUIC法) では感度は79.7%、72.1%、75.7%、70.1% 特異度は82.9%、89.9%、79.8%、98.9%であった。RT-QUIC法は100%ではなく、擬陽性症例は13例であった。【結論】早期におけるQUIC法の検出は低いが、PSDが出現される時期はQUIC法の検出率は高くなる。又現在まで擬陽性が22例あったが、1例は剖検にてCJDと判断され、又経過中1例CJDと診断された。

**O-25-4** Creutzfeldt-Jakob病のArterial spin labeling画像は大脳皮質病変で低灌流を示す

○北崎 佑樹<sup>1</sup>、井川 正道<sup>1,2</sup>、佐々木宏仁<sup>1</sup>、山口 智久<sup>1</sup>、榎本 崇一<sup>1</sup>、白藤 法道<sup>1</sup>、林 浩嗣<sup>1,3</sup>、山村 修<sup>1</sup>、岡沢 秀彦<sup>2</sup>、木村 浩彦<sup>4</sup>、中本 安成<sup>1</sup>、濱野 忠則<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 福井大学医学部附属病院 脳神経内科、

<sup>2</sup> 福井大学医学部附属病院 高エネルギー医学研究センター、

<sup>3</sup> 福井医療大学保健医療学部 リハビリテーション学科、

<sup>4</sup> 福井大学医学部附属病院 放射線科

【目的】Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) の大脳皮質領域は拡散強調画像 (DWI) で高信号を呈する。Arterial spin labeling (ASL) は簡便に脳血流の測定が可能であり、CJDの大脳皮質領域におけるASL画像の所見をSPECT、PETと比較して解析した。【方法】孤発性CJDの診断基準 (NCJDRSおよびEuroCJD) ではほぼ確実例 (probable) に該当するCJD例 (N = 10例、年齢 67.3 ± 8.1歳) とNormal control (NC) 例 (N = 18例、年齢 68.6 ± 7.8歳) の全皮質領域を対象とした。全例で頭部MRIを撮像し、ASLのPost-labeling delay (1.5sec, 2.0sec) はCJD (2例, 8例)、NC (5例, 13例) であった。DWI、ASL、SPECT (CJD 9例)、PET (CJD 3例) 画像の各領域の信号値をPMODで算出し、得られた各領域をVolume of interestのAverage値による対全皮質比として計算した。各症例のDWI値をDWI-High ( $\geq +1\text{SD}$ )、DWI-Normal ( $< +1\text{SD}$ ) と設定し、各DWI群と対応する領域の値を各画像で解析した。統計処理はt検定、関係性の検討はPearsonの相関係数を用いた。【結果】DWI値の2群間 (DWI-High、DWI-Normal) では、全CJD例の平均ASL値 ( $0.91 \pm 0.15$ ,  $1.06 \pm 0.17$ ,  $p < 0.001$ )、平均SPECT値 ( $0.92 \pm 0.10$ ,  $0.97 \pm 0.13$ ,  $p = 0.001$ )、平均PET値 ( $0.90 \pm 0.11$ ,  $1.00 \pm 0.13$ ,  $p < 0.001$ ) のいずれもDWI-High群で各値が有意に低下し、また各CJD例間のASL値 (7/10例)、SPECT値 (2/9例)、PET値 (2/3例) でもDWI-High群で各値が有意に低下した。一方、NC例では全NCの平均ASL値 ( $1.00 \pm 0.15$ ,  $0.98 \pm 0.13$ ,  $p = 0.072$ ) および各NC例間のASL値 (0/18例) の両者ともDWI値の2群間に差がなかった。全CJD例のASL値に対しては、SPECT値 (N = 9,  $r = 0.29$ ,  $p < 0.001$ )、PET値 (N = 3,  $r = 0.46$ ,  $p < 0.001$ ) のいずれもASL値と正の相関を示した。【結論】CJDでDWI高信号を呈する大脳皮質領域のASL値は低灌流となり、CJDのASL値はSPECT値、PET値と正の相関を示した。

**O-25-6** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) 診療における口腔衛生の重要性

○蔵 陽子、飛澤 晋介、川添 僚也、村山 明希、法岡 遼平、森島 亮、井上 智之、清水 俊夫、高橋 一司  
東京都立神経病院 脳神経内科

【目的】軽症・中等症のcoronavirus disease 2019 (COVID-19) 患者の臨床経過を評価し、severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) のpolymerase chain reaction (PCR) 検査に及ぼす口腔ケアの影響を検討した。【方法】感染症指定医療機関で急性期治療を受け、PCR長期陽性のため、治療継続目的に当科へ転入院したCOVID-19患者連続8症例を対象とし、退院までの経過を後方視的に検討した。下熱と酸素吸入終了をもって症状消失と定義した。SARS-CoV-2のPCR検査は鼻咽頭ぬぐい液を臨床検査会社へ委託し、24時間空けて2回連続するPCR陰性結果が得られた場合に、1回目の日付でPCRが陰性化したと定義した。【結果】8例は平均年齢  $60 \pm 14$  (mean  $\pm$  SD, range 31-81) 歳で、精神疾患3例と脳出血2例を含む基礎疾患を有した。初発症状は発熱100%、咳嗽75%、下痢50%で、75%は肺炎像を呈し、37.5%で酸素吸入を要した。抗ウイルス薬は全例で使用しなかった。発症から症状消失までの期間は  $16.5 \pm 6.5$  (11-31) 日、発症からPCR陰性化までの期間は  $31.6 \pm 11.8$  (17-53) 日であった。75%の患者は32日以内にPCR陰性化した。自発的に歯を磨いていなかった精神疾患患者2例はPCR陰性化に44日または53日を要し、症状消失後33日以上PCR陽性が持続した。これらの患者に歯磨きとうがいを指導したところ、4~9日でPCRが陰性化した。【結論】SARS-CoV-2のPCR長期陽性例では、ウイルスの核酸が感染性を失った後も不衛生な口腔内に残存していた可能性があり、臨床的に有意義なPCR結果を得るためには口腔ケアが重要であると考え、自発的に口腔衛生を保てない神経・精神疾患患者を隔離する場合、医療者側が口腔衛生に配慮する必要がある。厚生労働省の退院基準はPCR陰性化を要件としなくなったが、今後も口腔ケアの公衆衛生学的重要性を広く認識すべきと考える。

**O-26-1 アミロイドPET・FDG-PET画像と関連する生活習慣因子**

○木村 成志、藪内 健一、堀 大滋、佐々木雄基、石橋 正人、松原 悦朗  
大分大学医学部脳神経内科

【目的】これまでに我々は、地域高齢者を対象としたウェアラブル生体センサを用いた前向きコホート研究により歩数、睡眠時間、睡眠効率、昼寝、会話時間が認知機能と関連することを明らかにした。今回は、軽度認知障害を対象にPiB-PET、FDG-PETと関連する生活習慣因子を明らかにする。対象と方法：軽度認知障害(MCI: Mild cognitive impairment)を呈する118例(男:女=52:66、平均年齢75.7±5.8歳、教育年11.2±1.9年)を対象とした、リストバンド型生体センサを平均7.8days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、夜間覚醒時間、夜間覚醒回数、昼寝時間)を3カ月ごとに1年間を収集し、一日の平均値を算出した。PiB-PET、FDG-PET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た多変量解析用およびChange-point regressionで解析した。結果：睡眠時間は、脳糖代謝量と有意な負の相関を示した( $\beta = -0.287$ ; 95% CI: -0.452 to -0.121,  $p < 0.001$ )。さらに、Change-point regressionでは、325分以上において睡眠時間と脳内アミロイド蓄積量に有意な負の相関を認めた( $B = -0.0018$ ; 95% CI: -0.0031 to -0.0007)。結論：地域高齢者では、運動、睡眠、会話は認知機能と関連する。特に睡眠時間は脳内アミロイド蓄積および脳糖代謝量と関連する。これらの結果は、新たな認知症予防法の開発だけでなく、ウェアラブル生体センサによる遠隔からの認知症予防にも繋がる。

**O-26-3 Alzheimer病診断における 123I-IMP-SPECTの有用性の検討：血中A $\beta$ 濃度との比較**

○瀬戸 牧子<sup>1</sup>、湯浅 隆行<sup>1</sup>、中尾 洋子<sup>1</sup>、一瀬 克浩<sup>1</sup>、佐藤 秀代<sup>1</sup>、富田 逸郎<sup>1</sup>、佐藤 聡<sup>1</sup>、辻畑 光宏<sup>1</sup>、越智 誠<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>長崎北病院 神経内科、<sup>2</sup>長崎北病院 放射線科

【目的】これまで私たちは<sup>123</sup>I-IMP-SPECT (SPECT) のAlzheimer 病 (AD) 診断への有用性について報告してきた。今回はADの各病期において血中Amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) 値を測定し、SPECTとの関連について検討した。【方法】症例数60例、内訳cognitively normal subjects (Ns) 15例、amnesic mild cognitive impairment (aMCI) 13例、mild AD 13例、moderate AD (mod-AD) 10例、advanced AD (adv-AD) 6例。SPECT検査機器：Infina Hawkeye 4, General Electronicsを使用(Rotating two-headed gamma camera, fan beam collimeter (64x64))。<sup>123</sup>I-IMP (111MBq) 静注30分後より、20分間SPECT dataを収集。Normal data baseは50-59歳、60-69歳、70-79歳、80-90歳の年齢層で作成した。SPECT imagesの解析：Voxel Based Stereotactic Extraction Estimation (vbSEE) を使用した。先に報告した好発部位トップ10部位の%Extentを個々の症例で集計したものをSPECT解析値とした。血中A $\beta$ の測定は、A $\beta$ 関連ペプチド (APP<sub>669-711</sub>, A $\beta$ <sub>1-40</sub>, A $\beta$ <sub>1-42</sub>) を測定し、それらの比よりcomposite biomarkerを算出した。なお測定は島津製作所、田中耕一記念質量分析研究所で行った。【結果】Ns; SPECT 正常(N) 14, 異常(Ab) 1, A $\beta$  N 15, Ab 0, aMCI; SPECT N 7, Ab 6, A $\beta$  N 3, Ab 10, AD合計; SPECT N 8, Ab 21, A $\beta$  N 8, Ab 21。【結論】AD全体として、感度、特異度は、SPECTにおいては、72.4%、93.3%、A $\beta$ では、72.4%、100%と両者はほぼ同等で SPECT検査の有用性が確認された。

**O-26-5 MCIの診断におけるoptic flowタスクを用いた前頭前野背外側皮質の脳磁計測の有用性**

○篠原もえ子<sup>1,2</sup>、小池 暢人<sup>1,3</sup>、森瀬 博史<sup>3</sup>、工藤 究<sup>3</sup>、土嶺 章子<sup>3</sup>、小松 潤史<sup>1,2</sup>、阿部智絵美<sup>1,2</sup>、北川 幸子<sup>1</sup>、池田 芳久<sup>1</sup>、山田 正仁<sup>1</sup>

<sup>1</sup>金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(脳神経内科学)、  
<sup>2</sup>金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 認知症先制医学講座、  
<sup>3</sup>株式会社リコー HC 事業本部

【目的】前頭前野背外側皮質(DLPFC)には、種々の感覚情報の統合機能があるとされる。高齢になるほど感覚統合に注意力を要するため、視覚刺激を提示するoptic flowタスク(画面内のある一点から周囲に拡大するように流れる点群を提示)で、DLPFCの脳循環代謝が加齢とともに増加することが報告されている。本研究では脳磁計を用いて、アルツハイマー病による軽度認知障害(MCI due to AD)診断におけるDLPFCの脳磁計測の有用性を検討する。【方法】MCI due to AD ( $n = 11$ , 平均69.6歳)及び認知機能健常者(HC) ( $n = 20$ , 平均73.5歳)を対象とした。MCI due to AD群は全例、脳磁計測後3年以内にADによる認知症へ進展した症例である。DLPFCを構成するブロードマン(BA)46野(BA46)、BA9/46野背側部(BA9/46d)、BA9/46野腹側部(BA9/46v)のoptic flow開始0.1~0.3秒後の最大信号強度を評価して、MCI due to AD群、HC群間で比較した。【結果】左BA46及び左BA9/46vの信号強度(任意単位)はそれぞれ、MCI due to AD群(平均±標準偏差: 45.9±19.6, 55.8±15.8)はHC群(30.5±8.6, 34.7±8.1)に比して有意に高かった( $P = 0.012$ ,  $P < 0.001$ )。ROC解析では、カットオフ値をそれぞれ37.3, 46.7とした時、感度0.72, 0.72、特異度0.80, 0.95、曲線下面積0.77, 0.90であった。【結論】左BA46と左BA9/46vの信号強度はMCI due to ADの診断に有用と考えられた。

**O-26-2 脳内微小脳出血所見を有する認知機能低下群における新規マーカーMR-pro ADMの有用性**

○栗山 長門<sup>1</sup>、小山 晃英<sup>1</sup>、尾崎 悦子<sup>1</sup>、齊藤 聡<sup>4</sup>、細木 聡<sup>4</sup>、猪原 匡史<sup>1</sup>、松井 大輔<sup>1</sup>、渡邊 功<sup>1</sup>、近藤 正樹<sup>2</sup>、水野 敏樹<sup>2</sup>、丸中 良典<sup>3</sup>、高田 明浩<sup>5</sup>、赤澤健太郎<sup>3</sup>、山田 恵<sup>3</sup>、富田 仁美<sup>1</sup>、長光 玲央<sup>1</sup>、榎谷優貴子<sup>1</sup>、上原 里程<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療疫学、同付属 脳・血管系老化研究センター 社会医学、<sup>2</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学、<sup>3</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科 放射線診断治療学、<sup>4</sup>国立循環器病研究センター脳神経内科、<sup>5</sup>京都工場保健会

【背景】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 pro-adrenomedullin) が脳白質病変に関する生理活性物質であることを報告した(J Alzheimers Dis 56:2017)。MR-proADMは、脳虚血などに対する生体防御として血管内皮細胞などから産生される。一方、脳小血管病である白質病変WMLと脳内微小脳出血microbleeds (MBs)は、脳小血管脆弱性を反映する指標であるが、その病態は十分に明らかとなっていない。【目的】今回、進行中の京都発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画像に關係する項目を中心に検討を行った。【方法】対象は、脳梗塞や認知症治療歴がない地域住民216名(平均年齢75.9歳)。全例に、頭部MRI、脳高次機能検査、血算生化学、質問紙票による生活習慣調査、血中MR-proADM測定を実施し、上記2群間における臨床的検討を実施した。MR-proADM測定は、KRYPTOR (Thermo Fisher Scientific Inc)を用いて時間分解蛍光増幅測定法を用いた。【結果】血中MR-proADM測定の平均は、0.51±0.13nmol/Lであった。2群間で有意であったのは、年齢、高血圧、糖尿病であった( $p < 0.05$ )。2群間では、MMSE、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に関しては、MR-proADM高値群は、WML gradingおよびMBs個数と有意に關係していた。MBs部位とは關係を認めなかった。MBs≥3で認知機能低下を有する群では、MR-proADM高値(≥0.65nmol/L)が、WMLを含む多変量調整後のオッズ:2.15と有意に多かった( $p < 0.05$ )。【結論】MR-proADMは、動脈硬化リスク保有者で上昇し、認知機能低下と關係するMBsの出現に關与していた。地域高齢者検診などで頭部画像所見を有する認知機能低下例の検出では、MR-proADM測定が有用である。

**O-26-4 生体活動データと深層学習を組み合わせた新たな認知症診断ツールの可能性を探る**

○江川 斉宏<sup>1</sup>、吉本 秀輔<sup>2</sup>、小林 勝哉<sup>1</sup>、葛谷 聡<sup>1</sup>、松橋 眞生<sup>1</sup>、木下 彩奈<sup>1</sup>、池田 昭夫<sup>1</sup>、高橋 良輔<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>京都大学大学院 臨床神経学、<sup>2</sup>PGV 株式会社

【目的】市民レベルで認知機能を評価する補助的な手段として、脳波とオフロード運転シミュレーション下の身体活動に着目し、機械学習解析を用いた、新たな認知症診断ツールの可能性を探る。【方法】大学病院外来に通院する、アルツハイマー型認知症AD、レビー小体型認知症DLB)あるいは、健常者(NC)の合計101名を対象に、携帯型簡易脳波計を装着し、開閉眼、歩行、オフロード運転シミュレーションタスク中の身体活動と脳波活動を記録した。NC vs AD+DLB、AD vs DLBの群間において、脳波活動と身体活動の反応について比較検討した。【結果】開閉眼時の脳波データの時間周波数解析の結果、認知症健常者間、認知症サブタイプ間で一定の有意な周波数帯域変化をみとめた。深層学習解析では、77%の精度でADとDLBのサブタイプ診断が可能になった。オフロード運転シミュレーションタスク中の身体活動では明らかなAD+DLBの特徴を認めた。ADにおける身体活動反応は認知機能低下と相關した。【結論】簡易脳波測定とオフロード運転シミュレーション下身体活動評価は、有用な認知機能評価・認知症診断補助ツールになる可能性がある。

**O-26-6 脳脊髄液バイオマーカーの縦断的变化から考察するアルツハイマー病態の進展**

○春日 健作<sup>1</sup>、月江 珠緒<sup>1</sup>、菊地 正隆<sup>2</sup>、原 範和<sup>1</sup>、宮下 哲典<sup>1</sup>、桑野 良三<sup>3</sup>、岩坪 威<sup>4</sup>、池内 威<sup>4</sup>、J-ADNI<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野、  
<sup>2</sup>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、  
<sup>3</sup>旭川荘総合研究所、<sup>4</sup>東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

【目的】アルツハイマー病(AD)に対する疾患修飾薬の開発を行う上で、適切な対象の選定が重要である。脳脊髄液(CSF)バイオマーカーを用いて、比較的短期間でAD病態が進展する群を同定することを目的とした。【方法】国内多施設共同研究J-ADNIに参加し、開始時と12か月時にCSFを採取された141例(認知正常高齢者43例、軽度認知障害62例、AD型認知症36例)を、CSF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-で表記)分類を行い、開始時と12か月時の各CSFバイオマーカーの変化およびATN statusの移行を解析した。【結果】12か月の追跡期間において、A-T-N群とA+T-N群でのみTマーカーの有意な上昇を認めた。110例(78%)のATN statusは移行しなかったが、A+T-N群とA+T-N+群の19%はA+T+N-群とA+T+N+群にそれぞれ移行した。【結論】Aマーカー陽性者は12か月と比較的短期間の追跡でもTマーカーが陽転することが有意に多く、疾患修飾薬の臨床試験の対象に適している。



## O-27-1 Drosophila model for parkinsonism by targeting phosphoglycerate kinase

○Takashi Kasai<sup>1</sup>, Hideki Yoshida<sup>2</sup>, Jo Shimizu<sup>2</sup>, Yumiko Nakao-azuma<sup>3</sup>, Makiko Shinomoto<sup>1</sup>, Takahiko Tokuda<sup>1</sup>, Toshiki Mizuno<sup>1</sup>, Masamitsu Yamaguchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Department of Applied Biology, Kyoto Institute of Technology, <sup>3</sup>Department of Rehabilitation Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Functional Brain Imaging Research, National Institute of Radiological Sciences, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology

[Background] Phosphoglycerate kinase 1 (PGK-1) is a glycolytic enzyme encoded by *PGK-1*, which maps to the X chromosome. PGK deficiency, which was classically recognized as glycogen disease type 9, causes X-linked recessive hereditary chronic hemolytic anemia and myopathy due to insufficient ATP regeneration. Parkinsonism has occasionally been reported as a neurological complication of this condition. We have recently reported that early-onset Parkinson's disease (PD) can be developed even in a heterozygous carrier of *PGK-1* mutation. [Objective and Methods] To investigate whether an insufficiency of PGK leads to the degeneration of DA neurons and confer susceptibility to PD, we investigated the phenotypes of fly models with the knockdown of the *Drosophila* PGK-1 homologue, the *Pgk* gene. [Results] Dopaminergic (DA) neuron-specific *Pgk* knockdown lead to locomotive defects in both young and aged adult flies and was accompanied by progressive DA neuron loss with aging. *Pgk* knockdown in DA neurons decreased dopamine levels in the central nervous system (CNS) of both young and aged adult flies, suggesting that the *Pgk* knockdown flies established herein are a promising model for PD. Furthermore, pan-neuron-specific *Pgk* knockdown induced low ATP levels and the accumulation of reactive oxygen species (ROS) in the CNS of third instar larvae. [Conclusions] These results indicate that a failure in the energy production system of *Pgk* knockdown flies causes locomotive defects accompanied by neuronal dysfunction and degeneration in DA neurons.

## O-27-3 Loss of CHCHD2 causes inclusion body formation and dopaminergic neuronal loss in aged mice

○Shigeto Sato<sup>1</sup>, Sachiko Noda<sup>1</sup>, Taku Amo<sup>2</sup>, Aya Ikeda<sup>1</sup>, Manabu Funayama<sup>3</sup>, Shigeomi Shimizu<sup>4</sup>, Nobutaka Hattori<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Department of Applied Chemistry, National Defense Academy, <sup>3</sup>Research Institute for Diseases of Old Age, Juntendo University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Pathological Cell Biology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental 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. To understand the physiological and pathological roles of CHCHD2 in vivo, we established CHCHD2 deficient mice. [Methods] We generated and examined the CHCHD2 knockout (KO) mice to clarify the phenotype (behavioral analysis, mitochondria structure, dopaminergic neuron) with aging. [Results] CHCHD2 KO mice exhibited p62 inclusion formation and dopaminergic neuronal loss in an age-dependent manner. These changes were associated with a reduction in mitochondria complex activity and abrogation of inner mitochondria structure. In particular, the OPA1 proteins, which regulate fusion of mitochondrial inner membranes, were immature in the mitochondria of CHCHD2 KO mice. CHCHD2 regulates mitochondrial morphology and p62 homeostasis by controlling the level of OPA1. [Conclusions] Our findings highlight the unexpected role of the homeostatic level of p62, which is regulated by a non-autophagic system, in controlling intracellular inclusion body formation, and indicate that the pathologic processes associated with the mitochondrial proteolytic system.

## O-27-5 Fatty acid-binding protein 7 mediates the psychosine toxicity in oligodendrocytes

○Kohji Fukunaga, An Cheng, Ichiro Kawahata  
Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Japan

[Objective] We have previously demonstrated that fatty acid-binding protein 3 (FABP3) triggers synuclein (Syn) accumulation and induces dopamine neuronal cell death in Parkinson disease mice model. However, the role of fatty acid-binding protein 7 (FABP7), another member of fatty acid-binding protein, in the brain remains unclear in psychosine toxicity in oligodendrocytes. [Methods] We overexpressed Syn in U251 human glioblastoma cells and tested whether FABP7 is involved in the toxicity via Syn oligomer formation. [Results] FABP7-induced Syn oligomerization significantly increased in the presence of arachidonic acid (AA) in U251 cells. The FABP7-induced Syn oligomerization was associated with cell death in U251 cells. FABP7 ligand 6, a ligand we developed with a high affinity for FABP7 (scanned using 8-anilino-1-naphthalene-1-sulfonic acid (ANS) assay and quartz crystal microbalance (QCM) assay), disrupted the FABP7-Syn interaction. FABP7 induced Syn oligomerization in both KG-1C human oligodendroglial cells and oligodendrocyte precursor cells (OPCs). Psychosine treatment also triggered Syn oligomerization by FABP7 through phospholipase A2 (PLA2) activation, and induced KG-1C and OPCs cell death. FABP7 ligand 6 reduced Syn oligomerization and aggregation, and prevented KG-1C and OPCs cell death. [Conclusion] This study showed that FABP7 triggers Syn oligomerization associated with psychosine-induced oxidative stress, while FABP7 ligand 6 inhibits FABP7-induced Syn oligomerization and aggregation, thereby rescuing oligodendrocytes from cell death.

## O-27-2 Altered peripheral clock genes and sleep and wakefulness disturbances in Parkinson disease

○Tianbai Li<sup>1</sup>, Weidong Le<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, China, <sup>2</sup>Institute of Neurology, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial Hospital

**Objective:** There is a growing number of studies that revealed a link between Parkinson's disease (PD) and circadian clock system dysregulation, but the investigations at the molecular level are rare, especially in a large population-representative PD cohort. To evaluate the altered expression of peripheral clock genes and their correlation with the sleep-wake phenotypes including rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) symptoms in a relatively large population of PD patients. **Methods:** We determined the expression profiles of five principal clock genes, *BMAL1*, *CLOCK*, *CRY1*, *PER1*, and *PER2*, in the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of the patients with PD (n=326), and healthy controls (HC, n=314) using real-time quantitative PCR. Then we performed comprehensive association analyses on the sleep characteristics and the PBMCs clock gene expression. **Results:** Our data showed that the expression levels of *BMAL1*, *CLOCK*, *CRY1*, *PER1*, and *PER2* were significantly decreased in the PBMCs of PD as compared with that of HC ( $P < 0.05$ ). Statistical analyses revealed that a combination of five clock genes could reach a high diagnostic performance (areas under the curves, 92%) for PD comorbid probable RBD, as well as the risk predictive of sleep and wakefulness disturbances in PD patients. **Conclusions:** Our study demonstrates that peripheral *BMAL1*, *CLOCK*, *CRY1*, *PER1*, and *PER2* levels are altered in PD patients and may serve as endogenous predictors for sleep and wakefulness disturbances of PD.

## O-27-4 MicroRNA-30e-5p is a potential biomarker for Parkinson disease by targeting NLRP3 gene

○Weidong Le<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, China, <sup>2</sup>Institute of Neurology, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial Hospital, China

**Objective:** Recent studies have demonstrated that microRNAs are involved in the regulation of Parkinson's disease (PD) - related genes and alterations of certain microRNAs have been considered as potential biomarkers. This study aims to identify differentially expressed microRNAs in the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of PD patients to serve as a potential disease biomarker, and explore the functional mechanism of the identified microRNA in PD. **Methods:** We screened and identified microRNAs using a PD-specific miRNA-mRNA network model. Then we measured the identified microRNA levels in the PBMCs of patients with PD (n = 126), sex/age-matched healthy controls (HC, n=132), and non-PD neurological disease controls (NDC, n=124) using the real time-quantitative PCR. The potential biological target gene of the microRNA was analyzed by dual-luciferase reporter assay. **Results:** Through microRNA bioinformatics screening and further validation in the PBMCs from a relatively larger population of PD patients, the miR-30e-5p level was identified to be significantly down-regulated in PD patients than those of HC ( $p < 0.01$ ) and NDC ( $p < 0.05$ ). Furthermore, the NLRP3 gene was confirmed to be regulated by miR-30e-5p and significantly increased in the PBMCs of PD patients compared with HC and NDC ( $p < 0.01$ ). **Conclusions:** MiR-30e-5p may be a regulator of NLRP3 and a potential biomarker aiding in the diagnosis of PD and monitoring disease progression.

## O-27-6 Decreased functional integrity within striatum and sensorimotor network in Parkinson disease

○Takaaki Hattori<sup>1</sup>, Richard Reynolds<sup>3</sup>, Silvina Horowitz<sup>2</sup>, Codrin Lungu<sup>2</sup>, Eric Wassermann<sup>2</sup>, Mark Hallett<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan, <sup>2</sup>National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, <sup>3</sup>National Institutes of Mental Health.

**[Objective]** Parkinson disease (PD) is known to have abnormal function in the striatum and sensorimotor network (SMN) areas. We aimed to evaluate diagnostic utility of functional integrity within striatum and the SMN and their associations with motor symptoms in PD patients. **[Methods]** We enrolled 51 PD patients and 18 age- and gender-matched healthy controls (HCs). Motor symptoms were evaluated by using MDS-UPDRS part 3. Resting-state functional MRI (fMRI) images were obtained from all subjects using Siemens 3 Tesla scanner. Functional 'connectedness' maps were created by calculating the correlation coefficients in each voxel with every other voxel within the striatum or SMN mask. The mean 'connectedness' values in striatum or SMN masks were calculated, and they were correlated with MDS-UPDRS part 3 score. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was performed to distinguish 2 groups. **[Results]** The mean 'connectedness' values within striatum or SMN were significantly different between 2 groups. ROC curve analysis showed that mean 'connectedness' values in striatum showed sensitivity: 72.2% and specificity: 72.5% at cut-off: 0.19, and those in SMN showed 72.2% and 68.6% at 0.36, respectively. Mean 'connectedness' in SMN were negatively correlated with MDS-UPDRS part 3 score. **[Conclusions]** Our results suggest that mean 'connectedness' values in striatum or SMN can be a reliable diagnostic marker of PD, and those in SMN reflect extent of overall parkinsonism.

**O-28-1 Motor nerve organoid is useful tool to analyze axonal degeneration of ALS**

○Naoki Suzuki<sup>1</sup>, Jiro Kawada<sup>2,3</sup>, Tetsuya Akiyama<sup>1</sup>, Shio Mitsuzawa<sup>1</sup>, Masaaki Kato<sup>1</sup>, Hitoshi Warita<sup>1,5</sup>, Teruo Fujii<sup>3</sup>, Kevin Eggan<sup>1</sup>, Hideyuki Okano<sup>5</sup>, Masashi Aoki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Tohoku University, Japan, <sup>2</sup>Jikssak Bioengineering, <sup>3</sup>Institute of Industrial Science, The University of Tokyo, <sup>4</sup>Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard Stem Cell Institute, Harvard University, <sup>5</sup>Department of Physiology, School of Medicine, Keio University

**Purpose:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an adult-onset neurodegenerative disorder characterized by the death of motor neurons and degeneration of axons. The purpose of this study is to analyze the pathomechanism of motor nerve axon in ALS. **Methods:** We used human induced pluripotent stem cells (hiPSCs)-derived motor neurons. We developed a microfluidic device to form motor nerve organoid which can be used to analyze axonal degeneration of stem cell derived motor neurons in vitro. **Results:** We identified aberrant increasing of axon branching in FUS-mutant hiPSCs-derived MN axons compared with isogenic controls as a novel phenotype. We identified increased level of Fos-B mRNA, the binding target of FUS, in FUS-mutant MNs. While Fos-B reduction using si-RNA or an inhibitor ameliorated the observed aberrant axon branching, Fos-B overexpression resulted in aberrant axon branching even in vivo. The commonality of those phenotypes was further confirmed with other ALS causative mutation than FUS. We'll also show the result of TARDBP-mutated motor neuron. **Conclusions:** Analyzing the axonal fraction of hiPSC-derived MNs using microfluidic devices revealed that Fos-B is a key regulator of FUS-mutant axon branching. Motor nerve organoid is the useful tool to analyze axonal degeneration of ALS.

**O-28-3 HIF1A-dependent autophagy mitigates alpha-synuclein pathology and cognitive impairment**

○Tatsuo Mano<sup>1</sup>, Gaku Ohtomo<sup>1</sup>, Atsushi Iwata<sup>2</sup>, Tatsushi Toda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, The University of Tokyo Hospital, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology

**[Objective]** Parkinson disease (PD) is a progressive movement disorder where neurodegenerations occur in association with pathogenic  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ S) accumulation. Previous epidemiological studies have shown that several vascular risk factors reduce the risk of PD. We aimed to elucidate the molecular mechanism of how vascular risk factors reduce the PD risk using the cellular and animal models. **[Methods]** We established a novel cellular model to visualize seed-templated  $\alpha$ S aggregation using bimolecular fluorescence complementation assay. The cells were treated with  $\alpha$ S seed to trigger seed-templated aggregation of endogenous  $\alpha$ S. We injected  $\alpha$ S seed in the right striatum of C57BL/6 mice. Bilateral carotid artery stenosis (BCAS) was employed to induce moderate hypoxia in the brain. **[Results]** While  $\alpha$ S seed was incorporated into the endo/lysosomal pathway, seed-templated  $\alpha$ S aggregates were distributed to the autophagy-lysosome pathway, suggesting separate degradation pathways. Chemical hypoxia by CoCl<sub>2</sub> induced hypoxia-inducible factor 1A (HIF1A)-dependent autophagy and enhanced the degradation of the seed-templated  $\alpha$ S aggregates, not  $\alpha$ S seed. In the mice model, BCAS induced a significant increase of HIF1A expression and significantly reduced the accumulation of phosphorylated  $\alpha$ S in the neuronal cells. BCAS also mitigated  $\alpha$ S seed-dependent cognitive deficits. **[Conclusions]** HIF1A-dependent autophagy mitigates  $\alpha$ S pathology and cognitive deficits by enhancing the autophagy-lysosome pathway to degrade seed-templated  $\alpha$ S aggregates.

**O-28-5 A new mitochondrial quality control system mediated by extracellular release**

○Kensuke Ikenaka, Chi-jin Choong, Tatsusada Okuno, Kousuke Baba, Hideaki Mochizuki

Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

**[Objective]** Recent studies have shown mitochondria can cross cell boundaries and be transferred between cells. While the phenomenon has been extensively reported, its detailed mechanism and the resulting biological consequences remain unsolved. In this study, we tried to see how mitochondrial release is regulated under stress conditions and how it relates to the mitophagy regulations. **[Methods]** We developed the monitoring and quantifying system of released mitochondria from cultured cells. We observed how released mitochondria change, quantitatively or qualitatively, under treatment with drugs inducing mitochondrial stress. We also observed whether defect in mitophagy can alter the mitochondrial release. Finally, we evaluated the amount of mitochondrial protein in biosamples obtained from patients and model animals. **[Results]** Rotenone- and CCCP-induced mitochondrial quality impairment promotes the extracellular release of depolarized mitochondria. Overexpression of parkin gene suppresses the extracellular mitochondria release under basal and stress condition, whereas its knockdown exacerbates it. Sera of PRKN-deficient mice contain higher level of mitochondrial protein compared to that of wild-type mice. More importantly, fibroblasts and cerebrospinal fluid samples from Parkinson disease patients carrying loss-of-function PRKN mutations show increased extracellular mitochondria compared to control subjects. **[Conclusions]** Our findings suggest that extracellular mitochondria release is a comparable yet distinct quality control pathway from conventional mitophagy.

**O-28-2 Altered exosome levels affect alpha synuclein accumulation and propagation in brains**

○Taiji Tsunemi, Yuta Ishiguro, Asako Yoroisaka, Nobutaka Hattori

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan

**[Objective]** Parkinson's disease is pathologically defined as the progressive deposition of  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -syn) containing Lewy bodies (LBs) and Lewy neurites (LNs). Accumulating evidence suggests that  $\alpha$ -syn may spread in a prion-like manner, where exosomes may play an important role by carrying  $\alpha$ -syn. To analyze the effect of exosomal secretion in  $\alpha$ -syn spreading, we plan to manipulate levels of Atp13a2, a protein located on multiple vesicular endosomes and regulates exosome generation, in mouse brain. **[Methods]** From 1 hour to 3 months after inoculating mouse  $\alpha$ -syn fibrils into the striatum of *Atp13a2* null, wild-type, and lentivirus-mediated human ATP13A2 overexpressing mice, we double-stained the brain sections by using anti- $\alpha$ -syn, anti-phosphorylated  $\alpha$ -syn antibodies with MAP2 (for neurons), GFAP (for astrocytes) or Iba1 (for microglia) antibodies. **[Results]** Inoculated  $\alpha$ -syn were predominantly taken up in microglia or astrocytes, but immediately disappeared. Then, appeared were phosphorylated  $\alpha$ -syn, which developed into LB/LN like structure, exclusively in neurons. While no significant difference was observed in terms of gliosis uptake and neuronal LB/LN formation between *Atp13a2*-deficient and wild-type mice, LB/LN formation was increased around the inoculated regions but decreased in entire brains by overexpression of ATP13A2. **[Conclusions]** These results suggest that enhanced exosome secretion increases focal accumulation of, but attenuates spreading of  $\alpha$ -syn in brains, suggesting the protective role of exosomes in  $\alpha$ -synucleinopathies.

**O-28-4 Cellomics-neurology by CUBIC, 3D immunostaining and high-speed imaging at whole-brain scale**

○Tomoki Mitani<sup>1,2</sup>, Katsuhiko Matsumoto<sup>1</sup>, Shuhei Horiguchi<sup>1</sup>, Etsuo Susaki<sup>1,3</sup>, Kousuke Baba<sup>2</sup>, Hideki Mochizuki<sup>2</sup>, Hiroki Ueda<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratory for Synthetic Biology, RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research, Japan, <sup>2</sup>Departments of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>3</sup>Department of Systems Pharmacology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

**[OBJECTIVE]** The neurological diseases have a variety of symptoms and possible causes, implying unknown lesions remaining. In this study, to elucidate the details, we established a whole-brain cell profiling method by developing whole-organ tissue clearing (CUBIC), 3D immunostaining (CUBIC-HistoVision) and high-speed imaging (MOVIE), and applied them to adult mouse whole-brain samples. **[METHODS]** We developed efficient volumetric imaging MOVIE system, integrated into a custom-built light sheet fluorescence microscope. In addition, a cell detection algorithm was used for fast analysis of large imaging data with highly parallelization of multiple CPUs and GPUs. We also applied them to whole-brain immunostained samples for neural markers such as NeuN and TH. **[RESULTS]** Acquisition time was reduced to within a few hours per whole mouse brain. For example, when observing adult mouse whole brain with a 10x objective, the throughput for a 50-ms exposure time was measured to be 0.56 TB/h and the total data size was 2.5 TB. Our cell detection algorithm operated at 1 hr/TB and had an F-score of more than 90% nuclear stained cell detection in the whole brain. These methods were also approved by adult mouse whole-brain samples co-stained with nuclear and immunostaining to observe and quantify neural markers at a whole-brain scale. **[CONCLUSIONS]** Thus, this pipeline may lead to a more detailed quantitative analysis of very early pathological changes, pathological progression, and site-specific symptom relationships in the future.

**O-28-6 Anti-dyskinetic effects of zonisamide via downregulation of 5-HT1A/1B receptors and 5-HT transporter**

○Rie Tohge, Satoshi Kaneko, Satoshi Morise, Mitsuaki Oki, Masataka Nakamura, Norihiro Takenouchi, Yusuke Yakushiji

Department of Neurology, Kansai medical university, Japan

**[Objective]** To investigate the contribution of striatal serotonergic transmission in the development of levodopa-induced dyskinesia (LID) and clarify new targets for the anti-dyskinetic effect of zonisamide (ZNS), we analyzed efficacy of ZNS on the severity of LID and expressions of striatal serotonin (5-HT) 1A/1B receptors and 5-HT transporter (SERT). **[Methods]** Unilaterally 6-OHDA-treated rats were divided into five groups and received different treatment for two weeks: no medication (N), intermittent levodopa (I), continuous levodopa (C), intermittent levodopa and ZNS (IZ), intermittent ZNS (Z). Forepaw adjusting steps (FAS) was tested before and after treatment and LID was evaluated at the last medication. Striatal gene expressions were quantitated by real-time RT-PCR and compared between lesioned and intact sides. Immunostaining for SERT in the striatum and 5-HT in the dorsal raphe nucleus (DRN) were also performed. **[Results]** The forelimb function assessed by FAS was improved in all medicated groups. LID was seen in (I) and (IZ), but the latter was milder. SERT and 5HT1A expressions were elevated in (N), but normalized in (I), and decreased in (IZ). 5HT1B expression was elevated in (I), but normalized in (IZ). SERT expression was significantly reduced in (IZ) compared to (I), but the number of 5-HT immunoreactive cells in DRN was equivalent between two groups. **[Conclusions]** One of anti-dyskinetic effects of ZNS may be mediated by downregulating 5-HT 1A/1B receptors and SERT. Modulation of these receptors and transporter may lead to a novel therapeutic approach for LID.



**O-29-1 Safety and tolerability of conversion to siponimod in MS: interim results of the EXCHANGE study**

○Di Comite Gabriele<sup>1</sup>, Bar-or Amit<sup>2</sup>, Weinstock-guttman Bianca<sup>3</sup>, Mao-draayer Yang<sup>4</sup>, Cox Gina<sup>5</sup>, Cruz Linda-ali<sup>6</sup>, Meng Xiangyi<sup>5</sup>, Su Wendy<sup>5</sup>, Cohan L. Stanley<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Novartis Pharma KK, Tokyo, Japan, <sup>2</sup>Center for Neuroinflammation and Experimental Therapeutics, and Department of Neurology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA, <sup>3</sup>Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, The State University of New York, Buffalo, NY, USA, <sup>4</sup>Autoimmunity Center of Excellence, Multiple Sclerosis Center, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA, <sup>5</sup>Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA, <sup>6</sup>Providence Multiple Sclerosis Center, Providence Brain and Spine Institute, Portland, OR, USA

**Purpose:** In the USA, siponimod is for the treatment of relapsing multiple sclerosis (RMS), including active secondary progressive MS (SPMS). Understanding washout requirements when converting from other disease-modifying treatments (DMTs) to siponimod is important in clinical practice and should be assessed prospectively. **Methods:** Patients aged 18-65 years with advancing RMS, EDSS score of 2.0 to 6.5, and on continuous oral-injectable DMTs for 3 or more months at time of consent were included in the analysis. Patients underwent immediate conversion to siponimod, except those previously on teriflunomide who required 11-14 days' washout. Primary endpoint was incidence of drug-related AEs. **Results:** 112 patients (70.5% female) were enrolled, completed screening and were eligible for safety analysis (33.9% ongoing; 20.5% discontinued; 45.5% completed). At baseline, median age was 45.5 years, median time since MS diagnosis was 11.2 years and median EDSS score was 3.5. In the safety analysis set, 1 or more drug-related AE was reported in 34.8% of patients (n=39); 4.5% (n=5) had 1 or more serious AE and 5.4% (n=6) had 1 or more AE leading to drug discontinuation. In the subgroup of patients who had completed or discontinued from the study (n=74), 40.5% (n=30) had 1 or more drug-related AE. Change from baseline in heart rate to 6 hours post first dose and AEs by prior DMT will be presented. **Conclusions:** Conversion from oral-injectable DMTs to siponimod without washout displayed a good safety and tolerability profile.

**O-29-3 canceled****O-29-2 Analysis of Efgartigimod Efficacy Across Patient Populations and Myasthenia Gravis Specific Scales**

○Hiroyuki Murai<sup>1</sup>, Vera Bril<sup>2</sup>, Tuan Vu<sup>3</sup>, Chafic Karam<sup>4</sup>, Stojan Peric<sup>5</sup>, Tomihiro Imai<sup>6</sup>, Masanori Takahashi<sup>7</sup>, Akiyuki Uzawa<sup>8</sup>, Antonio Guglietta<sup>9</sup>, Peter Ulrichs<sup>9</sup>, Tony Vangeneugden<sup>9</sup>, Kimiaki Utsugisawa<sup>10</sup>, Renato Mantegazza<sup>11</sup>, James F. Howard<sup>12</sup>

<sup>1</sup>International University of Health and Welfare, Japan, <sup>2</sup>Krembil Neuroscience Centre, <sup>3</sup>University of South Florida, <sup>4</sup>Hospital of the University of Pennsylvania, <sup>5</sup>Wroclaw Medical University, <sup>6</sup>Sapporo Medical University, <sup>7</sup>Osaka University, <sup>8</sup>Chiba University, <sup>9</sup>argenx, <sup>10</sup>Hanamaki General Hospital, <sup>11</sup>Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, <sup>12</sup>The University of North Carolina

**Purpose:** To evaluate the efficacy, tolerability and safety of efgartigimod, a human IgG1 antibody Fc-fragment that blocks FcγRn in patients with generalized myasthenia gravis (gMG). **Methods:** ADAPT was a phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled, global multicenter 26-week study in patients with gMG (MG-ADL  $\geq 5$ ,  $\geq 50\%$  non-ocular symptom). Patients were randomized 1:1 to receive an initial treatment cycle of 4 weekly infusions of efgartigimod (10 mg/kg) or placebo. Subsequent cycles were initiated according to a patient's clinical response. The primary endpoint was percentage of AChR-Ab+ patients who were MG-ADL responders ( $\geq 2$  pts improvement sustained for  $\geq 4$  wks) after first treatment cycle. **Results:** 167 patients (n=129 AChR-Ab+, n=38 AChR-Ab-) were randomized. In AChR-Ab+ patients, 67.7% of treated patients achieved MG-ADL responder status vs 29.7% placebo (p<0.0001). Within this population, 63.1% of treated vs 14.1% placebo patients were also Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) responders ( $\geq 3$  pts improvement sustained for  $\geq 4$  wks) in the first treatment cycle. In addition, AChR-Ab+ treated patients also had significant improvement in MGC and MG-QoL15r scores compared to placebo. The onset of effect reached significance after the first infusion in all the scales. Treated patients experienced significant improvement regardless of age, sex, or baseline scores. Adverse events were predominantly mild or moderate, with few  $\geq$  grade 3 severity. **Conclusions:** Efgartigimod demonstrated significant efficacy in treating patients with MG, with no significant safety issues.

**O-29-4 Bioinformatic analysis for the molecular features of cell-cycle of M.leprae-induced stem cells**

○Toshihiro Masaki<sup>1</sup>, Anura Rambukkana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Center for Medical Education, Teikyo University of Science, Japan, <sup>2</sup>MRC Centre for Regenerative Medicine, University of Edinburgh

<Objective> Previously, we made a success in inducing mesenchymal stem cells from mouse Schwann cells (SC) by M.leprae (ML) infection. The ML-induced stem cells (ML-iSC) had multipotent differentiation capacity, and during the differentiation, 2866 genes were down-regulated. Those genes were supposed to maintain the stemness of ML-iSC, which should be called "ML-iSC-stemness genes". Those genes, in particular cell-cycle genes, had a remarkable overlap with neural crest stem cell-stemness genes. We will present the data in detail. <Methods> Based on transcriptome delineated by RNA-seq and DNA microarray, "ML-iSC-stemness genes" were compared with neural crest stem cell-stemness genes reported by Buchstaller et al., based on gene-ontology (GO) data base. <Results> Among 237 neural crest-stemness genes, "ML-iSC-stemness genes" shared 126 genes (53.2%). Remarkably, among the 126 genes, cell-cycle genes shared 61 genes (48.4%). Frequently annotated GO terms among those genes were "G1/S transition checkpoint", "DNA repair", "chromatin remodeling", "DNA replication initiation", and "DNA duplex unwinding". <Conclusion> The remarkable overlap of stemness genes between the two stem cells suggests that ML-induced reprogramming involved the reversed developmental process back to Schwann cell origin, neural crest. The results also suggested the importance of stem cell-specific cell-cycle machinery for maintaining stemness, and that the cell-cycle was characterized by the robust control of G1/S transition checkpoint involving DNA repair on the background of active chromatin remodeling.

**O-29-5 Effect of satralizumab on relapse severity in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)**

○Manabu Araki<sup>1</sup>, Jacqueline Palace<sup>2</sup>, Ingo Kleiter<sup>3</sup>, Anthony Traboulsee<sup>4</sup>, Takashi Yamamura<sup>5</sup>, Francesco Patti<sup>6</sup>, Daniela Stokmaier<sup>7</sup>, Gaelle Klingelschmitt<sup>7</sup>, Thomas Kuenzel<sup>7</sup>, H.-christian Von Büdingen<sup>7</sup>, Jeffrey L Bennett<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Kawakita General Hospital, Tokyo, Japan, <sup>2</sup>John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom, <sup>3</sup>Ruhr University Bochum, Bochum, Germany, <sup>4</sup>University of British Columbia, Vancouver, Canada, <sup>5</sup>National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan, <sup>6</sup>University of Catania, Catania, Italy, <sup>7</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, <sup>8</sup>University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA

**Objective:** To assess the impact of satralizumab on relapse severity in patients with NMOSD. **Methods:** Data from the pooled intention-to-treat population across the double-blind periods of both SAKURA studies (SAKURA Sky, NCT02028884 and SAKURA Star, NCT02073279) were used in this analysis. Severity of protocol-defined relapses (PDRs) was assessed by comparing patients' Expanded Disability Status Scale (EDSS) score at PDR vs their score prior to relapse. A similar analysis on optic neuritis PDRs used visual Functional Systems Score (FSS) instead. A PDR was categorised as severe if there was a  $\geq 2$ -point change in EDSS or visual FSS (optic neuritis analysis). **Results:** Of 178 patients included in the analyses, 26% (27/104 patients) vs 46% (34/74 patients) experienced a PDR with satralizumab vs placebo, respectively. The proportion of severe PDRs was lower with satralizumab vs placebo: 19% (5/27 events) vs 35% (12/34 events), respectively. A similar trend was observed for severe optic neuritis PDRs: 25% (2/8 events) vs 39% (5/13 events), respectively. Overall, there was a 79% reduction in severe PDR risk with satralizumab vs placebo (hazard ratio [95% CI]: 0.21 [0.07-0.61]; p=0.002). The proportion of patients prescribed acute therapy with satralizumab vs placebo was 38% vs 58%, respectively (odds ratio [95% CI] 0.46 [0.25-0.86], p=0.015). **Conclusions:** Patients treated with satralizumab had a lower risk of severe relapse and were less likely to require rescue therapy for a relapse vs placebo. The number of patients with severe PDRs was low, so results should be interpreted with caution.

**O-29-6 Early onset of efficacy with erenumab for migraine prevention in Japanese patients**

○Sunfa Cheng<sup>1</sup>, Hirata Koichi<sup>2</sup>, Takeshima Takao<sup>3</sup>, Sakai Fumihiko<sup>4</sup>, Imai Noboru<sup>5</sup>, Matsumori Yasuhiko<sup>6</sup>, Tatsuoka Yoshihisa<sup>7</sup>, Yoshida Ryuji<sup>8</sup>, Peng Cheng<sup>9</sup>, Mikol D. Daniel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Global Development, Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA, <sup>2</sup>Headache Center, Department of Neurology, Dokkyo Medical University, <sup>3</sup>Headache Center, Department of Neurology, Tominaga Hospital, <sup>4</sup>Saitama International Headache Center, <sup>5</sup>Department of Neurology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital, <sup>6</sup>Sendai Headache and Neurology Clinic, <sup>7</sup>Department of Neurology, Tatsuoka Neurology Clinic, <sup>8</sup>Research & Development, Amgen K.K., <sup>9</sup>Global Biostatistical Science, Amgen Inc.

**Objective:** To evaluate the time to onset of efficacy within the first 4 weeks after erenumab initiation in Japanese patients with episodic (EM) and chronic (CM) migraine. **Methods:** Data were analyzed from the 24-week double-blind period of two phase 2 (EM)/phase 3 (EM/CM) migraine prevention studies in Japan. Between-treatment differences in least squares mean (LSM) change from baseline in weekly migraine days (WMD) was assessed weekly for erenumab vs placebo (PBO), in each study and by EM/CM subtype (Phase 3). **Results:** A total of 407 patients from the phase 2 study (70 mg: N=135; 140 mg: N=136; PBO: N=136) and 261 patients from the phase 3 study ([EM] 70 mg: N=78; PBO: N=81; [CM] 70 mg: N=52; PBO: N=50) were included. For the phase 2 study, onset of efficacy was observed as early as Week 1 in favor of erenumab 70 mg and 140 mg doses vs PBO. Difference from PBO in LSM (95% CI) for change from baseline in WMD at Week 1 was: -0.4 (-0.7, -0.1; P=0.022) and -0.5 (-0.8, -0.2; P=0.004) in favor of erenumab 70 mg and 140 mg, respectively. For the phase 3 study, significant differences from PBO for patients receiving erenumab 70 mg were observed at Week 1 in patients with EM (LSM [95% CI]: -0.6 [-1.0, -0.1; P=0.012], and at Week 2 in patients with CM (LSM [95% CI]: -0.8 [-1.5, -0.1; P=0.028]). **Conclusions:** Erenumab treatment significantly reduced WMD compared with PBO. Onset of erenumab efficacy occurred as early as Week 1 in patients with migraine.

O-30-1 頭部MRI拡散強調画像にて高信号を呈したてんかん重積例の特徴

○崔 聡<sup>1</sup>、今井 啓輔<sup>1</sup>、徳田 直輝<sup>1</sup>、山本 敦史<sup>1</sup>、猪奥 徹也<sup>1</sup>、長 正訓<sup>1</sup>、毛受 奏子<sup>1</sup>、加藤 拓真<sup>1</sup>、上田 凌大<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> 京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、  
<sup>2</sup> 京都府立医科大学附属北部医療センター 脳神経内科

【目的】てんかん重積状態 (SE) 急性期に頭部MRI拡散強調画像 (DWI) にて高信号を呈した症例の特徴を明らかにする。【方法】2014年3月から2020年9月までに当施設に救急入院したSE連続151例のうち、入院当日の頭部MRI-DWIで信号変化をみとめた23例 (15%) を対象とし、背景因子と発作様式、画像所見、治療内容、病因、予後を分析した。【結果】男性は12例 (52%)、年齢中央値は73歳 (41-90歳)、入院前生活自立 (mRS0-2) は17例 (73%)、初発例は11例 (48%) であった。発作様式として、非けいれん性は12例 (52%)、持続時間 (≥60分) は18例 (78%) であった。頭部MRI-DWIの高信号部位は皮質単独13例 (57%)、海馬単独1例 (4%)、海馬+同側皮質1例 (4%)、視床枕単独3例 (13%)、視床枕+同側皮質5例 (22%) であり、ADC値低下は20例 (87%)、同側的主幹動脈の血管径拡張は7例 (30%) でみられた。頭部MRIは中央値6日 (1-43日) で再検査され、初回再検査時の画像上の改善 (軽快/消退) は16例 (69%) でみられた。病因としては構造的12例 (52%)、代謝性3例 (13%)、免疫性4例 (17%)、病因不明4例 (17%) であった。初回治療としては、ジアゼパム (DZP) 単剤1例 (4%)、フェニトイン (PHT) 単剤3例 (13%)、DZPとPHTの併用7例 (30%)、DZPとPHTと静脈麻酔薬併用2例 (9%)、レベチラセタム (LEV) 併用10例 (43%) であった。予後に関して、発症前と比較しADL低下は8例 (35%)、入院日数中央値は19日 (6-86日)、自宅退院は15例 (65%) であった。【結論】SE急性期に頭部MRI-DWIにて高信号を呈した例では、持続時間60分以上が8割を占め、皮質単独の高信号が6割、ADC低下が8割、初回再検査 (中央値6日) 時の画像上の改善が7割でみられた。入院日数は中央値19日で、自宅退院は7割に留まっていた。DWI高信号域を呈するSE例ではこれらの点に留意して診療にあたるべきである

O-30-3 側頭葉底面言語野の機能解剖：皮質電気刺激マッピング結果の統計学的検討

○的場 健人<sup>1,2</sup>、松本 理器<sup>1,2</sup>、下竹 昭寛<sup>2</sup>、中江 卓郎<sup>3</sup>、今村 久司<sup>4</sup>、十河 正弥<sup>4</sup>、山尾 幸広<sup>4</sup>、宇佐美清英<sup>6</sup>、菊池 隆幸<sup>5</sup>、吉田 和道<sup>4</sup>、松橋 眞生<sup>6</sup>、國枝 武治<sup>7</sup>、高橋 良輔<sup>2</sup>、宮本 享<sup>5</sup>、池田 昭夫<sup>6</sup>  
<sup>1</sup> 神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学分野、  
<sup>2</sup> 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学、<sup>3</sup> 滋賀県立総合病院 脳神経外科、  
<sup>4</sup> 福井赤十字病院 神経内科、<sup>5</sup> 京都大学大学院医学研究科 脳神経外科、  
<sup>6</sup> 京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学、<sup>7</sup> 愛媛大学大学院医学系研究科 脳神経外科

【目的】側頭葉底面言語野の機能解剖学的特徴を明らかにする。【方法】左側頭葉てんかん患者12人のてんかん外科術前評価を目的として、慢性硬膜下電極を留置した。6つの言語課題 (物品呼称、文章読み、漢字単語読み、ひらがな単語読み、一文の口頭指示理解、話し言葉と絵のマッチング) を用いて高頻度皮質電気刺激による脳機能マッピングを行うことで、71個の言語電極を同定した (1人あたり2~13電極)。言語課題の障害の程度に応じて、各言語電極に1点もしくは2点の言語スコアを割り当て、マッピング課題を除く5課題すべてを評価できた58個の電極について、解剖学的分布の特徴を半定量的に統計的に解析した。【結果】1) 全言語電極の言語スコアを課題ごとに多重比較すると、物品呼称は文章読みやカナ読み、口頭指示理解と比べて有意に障害されていた。また、漢字読みはカナ読みと比べて有意に障害されていた (いずれも $p<0.01$ )。2) 3つの脳回 (海馬傍回、紡錘状回、下側頭回) と5つの言語課題について、言語スコアの反復測定分散分析を行うと、脳回毎に言語課題の障害パターンに有意差を認めた ( $p<0.05$ )。post hocの多重比較では、海馬傍回と比べて紡錘状回が有意に障害され ( $p<0.01$ )、下側頭回はその傾向がみられた ( $p=0.079$ )。海馬傍回では口頭指示理解は障害されなかった。特に物品呼称や漢字読み課題といった意味理解を必要とする課題では、紡錘状回が海馬傍回と比べて強い障害を認めた ( $p<0.01$ )。物品呼称は側頭葉からの距離が近いほど障害される傾向がみられた。【結論】側頭葉底面言語野では脳回毎に障害される言語課題様式に差異を認め、紡錘状回について下側頭回が中核領域と考えられた。前後方向では、前方領域を中心に意味処理を必要とする物品呼称が障害された。内外側方向では、聴覚的な意味理解を必要とする口頭指示課題は海馬傍回では障害されなかった。このような機能解剖情報は考慮したてんかん焦点切除術が望まれる。

O-30-5 焦点てんかん発作後ももうろう状態の期間とASL法による非焦点側の脳灌流血像所見の関連

○荒木 健、寺澤 英夫、芦崎太一郎、清水 洋孝、上原 敏志  
兵庫県立姫路循環器病センター 脳神経内科

【目的】意識減損を伴うてんかん発作後のpostictal stateは数時間以内に回復する症例が多いが、数日から数週間と遷延する症例も散見され、脳血流の変化が関与しているとされる。本研究では、非侵襲的な頭部MRI Arterial Spin Labeling (ASL) 法を用いて、意識減損を伴う焦点起始発作後のpostictal stateの期間と非焦点側の脳灌流が関連するかを検証した。【方法】2017年1月から2019年12月までにてんかん発作で当院に入院して頭部MRIのASL画像を撮像した患者のうち、焦点起始発作の焦点意識減損発作 22症例と焦点起始両側強直間代発作 9症例を対象とした。頭部MRI ASL法を用いて非焦点側の脳灌流を高灌流・正常灌流・低灌流の定性的な3段階に分類した。発作後の頭部MRI ASL法による脳灌流の定性評価とpostictal stateの日数との関連について後方視的に検討した。【結果】対象とした31症例の年齢は中央値77歳 (範囲36~94歳) で女性が11症例であった。基礎疾患の内訳は脳血管障害が14症例、認知症関連が9症例、原因不明が3症例、その他が5症例であった。発症前のmodified Rankin Scale (mRS) は中央値 2 (範囲1~5)、入院からASL施行までの期間は中央値 1日 (0~11日)、postictal stateの期間は中央値 2日 (0~17日) であった。ASLによる非焦点側の脳灌流の定性評価では、高灌流は0症例、正常灌流は18症例、低灌流は13症例であった。非焦点側の大脳半球の低灌流を認めた群ではpostictal stateの期間の中央値が3日 (1~17日) であり、正常灌流を認めた群では中央値1日 (0~16日) であった (paired t-test,  $p=0.0685$ )。【結論】意識減損を伴う焦点起始発作において、非焦点側のASL低灌流はpostictal stateの期間が長い傾向を認め、非焦点側の脳灌流はpostictal stateの期間と関連することが示唆された。

O-30-2 成人発症焦点性てんかんにおける発作後灌流パターン

○福岡 一樹<sup>1</sup>、田中 智貴<sup>1</sup>、池田 宗平<sup>1,2</sup>、鴨川 徳彦<sup>1,2</sup>、古賀 政利<sup>2</sup>、猪原 匡史<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> 国立循環器病研究センター 脳神経内科、  
<sup>2</sup> 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、脳卒中中非合併焦点性てんかん (外傷・腫瘍・感染症が原因のもの除外) 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-30-4 抗てんかん薬の国際的妊娠登録研究 (EURAP) を行った当院症例の検討

○油川 陽子<sup>1</sup>、溝渕 雅広<sup>1,2</sup>、中原 岩平<sup>1</sup>、阿部 剛典<sup>1</sup>、仁平 敦子<sup>1</sup>、佐光 一也<sup>1</sup>、大谷 英之<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> 中村記念病院 脳神経内科、<sup>2</sup> 南一条脳内科、  
<sup>3</sup> 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

【目的】当院は2001年より抗てんかん薬 (AED) の催奇形性を検討する国際的な妊娠登録研究 (EURAP:European Register of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) にEURAP JAPANを通じて参加し登録症例が計82例となった。これらの症例のAEDの使用状況について検討を行った。【方法】AEDを服用中で妊娠16週までに妊娠の報告があった症例について、文章で同意を取得後に報告時から生後1年まで計5回規定の調査を行った。登録時期により前半 (2001-13年) と後半 (2014-18年) に分けててんかん症候群分類、服用薬剤、薬服服用率、分娩・出産の予後、出生時の大奇形の有無、児の体重・体長・頭位について比較した。【結果】前半40例、後半42例において妊娠時平均年齢は前半29.3歳、後半31.1歳で有意差はなかった。てんかん症候群分類は前半で全般てんかん7例 (17.5%)、焦点てんかん32例 (80.0%)、後半で全般てんかん17例 (40.5%)、焦点てんかん24例 (57.1%) と後半で全般てんかんがやや増加していた。服用薬剤は前半でCBZ (Carbamazepine) 18例 (45%)、VPA (Valproic acid)・LTG (Lamotrigine) 各8例 (各20%)、後半でLEV (Levetiracetam) 14例 (33.3%)、LTG13例 (31%) と後半で新規AEDが多く使われていた。薬服服用率は前半で87.5%、後半で73.8%と減少していた。流産は前半2例、後半4例で特定の薬剤や量・薬剤数、妊娠中の発作回数によらなかった。自然分娩は前半61%、後半60.5%と同様であった。出生時の大奇形は前・後半とも認めなかった。前半/後半でそれぞれ児の平均体重は2953.2g/3185.1g、体長は48.8/50.5cm、頭囲は33.4/35.7cmと有意差はなかった。【結論】後半で新規AEDが多く使用されたことが特徴であった。大奇形はなく流産の割合や児の体重・体調・頭囲に有意差はなかった。EURAPの大規模研究では使用されているAEDの変化と共に大奇形の発生率も低下している。AEDと流産・奇形の関係については今後も更なる症例の蓄積による検討が必要である。

O-30-6 Hypersynchronous patternを呈した側頭葉てんかんの発作移行への分岐点は? : HFO解析

○後藤 昌広<sup>1</sup>、梶川 敬介<sup>1</sup>、小林 勝哉<sup>1</sup>、松橋 眞生<sup>2</sup>、宇佐美清英<sup>3</sup>、下竹 昭寛<sup>4</sup>、人見 健文<sup>3</sup>、山尾 幸広<sup>4</sup>、菊池 隆幸<sup>4</sup>、吉田 和道<sup>4</sup>、高橋 良輔<sup>1</sup>、池田 昭夫<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学、<sup>2</sup> 京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座、<sup>3</sup> 京都大学大学院医学研究科 臨床病態検査学、  
<sup>4</sup> 京都大学大学院医学研究科 脳神経外科

【目的】内側側頭葉てんかんの頭蓋内脳波記録では、発作起始パターンとして高振幅で起伏のついた反復放電 (0.5-2 Hz) がみられることがあり、hypersynchronous pattern (HYP) と呼ばれる (Weiss et al. 2019)。左海馬硬化症を伴う難治性側頭葉てんかん症例において、左海馬電極でHYPを繰り返し認め、(1) HYPからlow-voltage fast activityに移行するもの (ictal HYPと定義)、(2) HYPのみで停止するもの (interictal HYPと定義) の2つが繰り返し検出された。この2種のHYPの相違を評価することは発作予測につながる可能性があると考え、HYPの反復放電にみられるhigh frequency oscillation (HFO, ≥80 Hz) の解析を行った。【方法】症例は成人女性。頭蓋内電極留置術後第8日目に繰り返し記録されたHYPのうち44回のictal HYPと45回のinterictalを解析した (IRB #C1192)。短時間フーリエ変換によるスPECTログラムでは視察的にHYPのピーク前後でHFOがみられ、その定量化のため40 Hzごとにピークの0.1-0.3秒の瞬時振幅積分値を計算し、その経時的変化とictal/interictal HYPでの違いを評価した。経時的変化は各HYPの持続時間を5セグメントに分割し平均値を採用した。【結果】瞬時振幅の積分値平均は、ictal HYPでセグメント3-4にかけて上昇傾向を示し、特に80-120、320-360、360-400 Hzの周波数帯域で顕著だった。この3帯域それぞれ、セグメント3-4ではictal HYPにおいて瞬時振幅が有意に高値だった。また、ictal HYPでのみセグメント1から4にかけて有意な上昇を認めた。【結論】interictal HYPと比較して、ictal HYPにおけるHFOの瞬時振幅すなわち活動は高く、また反復放電のなかでHFOの活動は経時的に上昇した。ictal HYPとinterictal HYPの特性の違いを示すことで、発作予測や発作移行の病態解明につながる事が期待される。



## O-31-1 アミロイドニューロパチーにおけるSUDOSCANを用いた発汗機能解析と臨床指標との関連

○増田 曜章<sup>1</sup>、三隅 洋平<sup>1</sup>、村上 華純<sup>2</sup>、野村 隼也<sup>1</sup>、岡田 匡充<sup>1</sup>、井上 泰輝<sup>1</sup>、大崎 雅義<sup>2</sup>、大林 光念<sup>2</sup>、安東由喜雄<sup>3</sup>、植田 光晴<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>熊本大学 大学院生命科学研究所脳神経内科学講座、  
<sup>2</sup>熊本大学 大学院生命科学研究所構造機能解析学分野、  
<sup>3</sup>長崎国際大学 薬学部アミロイドーシス病態解析学

【目的】遺伝性トランスサイレチン (ATTRv) アミロイドーシス患者の多くは小径線維ニューロパチー (SFN) で発症する。SFNの最も確立された評価法は生検皮膚組織を用いた表皮内神経線維密度 (IENFD) の解析であるが、検査の煩雑さのため限られた施設でしか施行されていない点や、繰り返し行った場合の傷跡等が問題となる。近年、SUDOSCANが、簡便かつ定量性に優れたSFNの新たな非侵襲的検査法として注目されている。本研究では、SUDOSCANを用いた発汗機能解析が、本症の病態マーカーとなるかを検討することを目的とした。【方法】当院で治療中のATTRv患者 32名、コントロール群12名を対象として、臨床所見、SUDOSCAN、IENFD、神経伝導検査、定量的感覚検査、による評価を行った。SUDOSCANを用いて両手掌および両足底の皮膚電気化学コンダクタンス (ESC) を測定することで発汗機能を定量的に解析し、下腿腓腹部からの生検皮膚組織を用いた免疫染色にてIENFDを算定し、皮神経脱落を評価した。【結果】手掌のESCは、ATTRv患者で $52.2 \pm 23.8 \mu\text{S}$ 、コントロール群で $74.7 \pm 10.8 \mu\text{S}$ 、足底のESCは、ATTRv患者で $36.7 \pm 26.4 \mu\text{S}$ 、コントロール群で $79.3 \pm 8.9 \mu\text{S}$ と、ATTRv患者で減少しており ( $p < 0.01$ )、発汗機能障害を認めた。足底のESCは、感覚障害および自律神経障害の重症度、温痛覚閾値、腓腹感覚神経活動電位などの様々な末梢神経障害の評価項目と相関していた。また、足底のESCはIENFDとも相関を示し、皮神経脱落を反映した。【結論】SUDOSCANを用いたSFNの解析は、ATTRvアミロイドニューロパチーの病態マーカーとして有用である。

## O-31-3 脛骨神経刺激で得られる近接電場電位複合筋活動電位振幅の個人差の理由

○大石知瑞子<sup>1,2</sup>、千葉 隆司<sup>2</sup>、千葉 厚郎<sup>1</sup>、園生 雅弘<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>杏林大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>帝京大学病院 脳神経内科

【目的】近年、神経伝導検査 (NCS) で得られる複合筋活動電位 (CMAP) は遠隔電場電位 (FFP) と近接電場電位 (NFP) から構成されていることが判明し、特に脛骨神経ではCMAPの大半がFFP由来であることが示されている。我々が以前、脛骨神経CMAPのNFP成分の振幅は個人差が大きく、また、その再現性もばらつきが大きいことを報告した。しかし、この理由は不明であった。本研究では、脛骨神経CMAPのNFP成分のばらつきの原因について検討することを目的とした。【方法】健康人28人 (男性18、女性9、27-62歳) を対象とした。ルーチンの脛骨神経CMAPの探查電極位置を5点様々に変えながら検討した。探查電極は、ルーチンNCSのときの電極位置 (舟状骨から母趾外転筋上に垂直に下ろした部位) をX3とし、それを基準に遠位に向かって1.5cm間隔でX2、X1、近位に向かってX4、X5と配置した。ルーチンCMAP記録時の遠位基準電極 (dref) を母趾付け根に、近位基準電極を同側内果 (pref) に置いた。各探查電極とprefを結んでNFPを記録し、同時に、X3-drefでルーチンCMAPを、pref-drefでFFPを記録した。記録された各NFP CMAPとFFP CMAPの頂点間振幅を測定した。【結果】NFP CMAP振幅が最大となった探查電極位置は、X1 1例、X2 8例、X3 15例、X4 3例、X5 1例であった。NFP CMAP振幅最大となる電極位置でのNFP CMAP振幅は、ルーチン CMAP振幅の $51 \pm 16\%$  (16-83%) であったのに対し、X3でのNFP CMAP振幅は $44 \pm 17\%$  (9-83%) であった。1例においては、X3でのNFP CMAP振幅が20%であったのに対し、NFP CMAP振幅最大となったX2でのNFP CMAP振幅は82%であった。【結論】脛骨神経NCSで記録されるCMAPにおけるNFPの寄与の割合の大きな個人差の一つの理由としては、最大CMAPが記録される部位が被験者によって異なるためであることがわかった。しかしながら、大きな振幅変動のすべてがこれだけでは説明がつかず、それ以上の理由は不明である。

## O-31-5 反復神経刺激試験のCMAP振幅、運動負荷、高頻度刺激の正常値構築

○畑中 裕己<sup>1</sup>、芳賀 麻里<sup>2</sup>、坂本 悠里<sup>2</sup>、阿部 千晶<sup>2</sup>、石崎 一穂<sup>2</sup>、櫻井 靖久<sup>3</sup>、松本 英之<sup>3</sup>、園生 雅弘<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>帝京大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>三井記念病院 臨床検査科、  
<sup>3</sup>三井記念病院 脳神経内科

【目的】重症筋無力症、筋萎縮性側索硬化症、ランバート・イートン筋無力症候群の診断に用いる反復神経刺激試験、運動負荷促進現象と高頻度刺激の正常基準値を作成する。【方法】正常40名の7筋 (短母指外転筋、小指外転筋、指伸筋、三角筋、僧帽筋、鼻筋、前頭筋) の3Hz反復神経刺激試験 (RNS: Repetitive Nerve Stimulation) のCMAP振幅の下限値と、1発目から4発目の漸減現象上限値をそれぞれ95%信頼区間から算出した。【結果】3HzRNSの各筋の漸減率は、正常上限値は95%信頼区間からも、すべて5%以内に収まった。臥位による僧帽筋の通常法と肩上げ法、三角筋のerb刺激法と近位の神経根刺激法についても各々計測し、安定した値が得られた。運動負荷による促進現象である5秒PEF、30秒PEFのCMAP振幅増高率の平均値は7.6%、4.6%、最大増加率もそれぞれ30%を超えることなく、95%信頼区間と+2.5SDの値はほぼ同じで+2.5SDを採用した結果は、5秒PEFの平均+2.5SDは21%、30秒PEFは16%であった。HRSによるCMAP振幅増高率の平均値は20Hz1秒、20Hz2秒、50Hz1秒が48%、51%、49%で最大値も77%88%89%と90%を超えず、+2.5SDも100%以下であった。20Hz1秒と2秒、50Hz1秒の差はほぼ認めなかった。【結論】RNSの各筋で6%以上の漸減率は異常と判断してよい。HRSの振幅増高率は100%以下に収まる。PEFによる振幅増高率は30%を越すことはない。

## O-31-2 てんかん外科治療適応の評価におけるMEGの意義の後方視的検討

○岡田 直<sup>1</sup>、戸島 麻耶<sup>1</sup>、光野 優人<sup>2</sup>、永井 靖識<sup>3</sup>、下竹 昭寛<sup>1</sup>、音成秀一郎<sup>4</sup>、宇佐美清英<sup>5</sup>、松橋 眞生<sup>3</sup>、山尾 幸広<sup>6</sup>、菊池 隆幸<sup>6</sup>、吉田 和道<sup>6</sup>、松本 理器<sup>7</sup>、國枝 武治<sup>8</sup>、高橋 良輔<sup>1</sup>、宮本 享<sup>6</sup>、池田 昭夫<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>京都大学大学院 医学研究科 臨床神経学、<sup>2</sup>京都大学大学院 医学研究科 脳神経外科学、<sup>3</sup>康生会 武田病院 脳神経外科、<sup>4</sup>広島大学病院 脳神経内科、  
<sup>5</sup>京都大学大学院 医学研究科 てんかん・運動異常生理学、<sup>6</sup>京都大学 医学部 脳神経外科、<sup>7</sup>神戸大学大学院 医学研究科 内科学講座脳神経内科学分野、  
<sup>8</sup>愛媛大学 医学部 脳神経外科

【目的】難治部分てんかん患者の手術適応を評価する際において、当施設で新しく導入した評価スコア (戸島ら、第43回日本てんかん外科学会、2020) に、後方視的にMEGの情報を追加して、予測性能を改善する。【方法】2008年1月から2019年9月までに当施設でてんかん外科症例検討会で検討した結果、必要性がありMEGを施行した85例のうち、その後手術を行った58例を対象とし後方視的に検討した。当施設より報告したspecific consistency score (SCS) (戸島ら、2020) を用い、これにMEGの結果をスコア化して追加した (SCS-M)。MEGでダイポール が集簇し想定焦点に一致で2点、集簇し想定焦点に不一致で2点、多焦点性に集簇で2点、集簇なしで1点、ダイポールなしで0点とし、両スコアと予後の相関性を比較した。【結果】58例は側頭葉てんかん37例、前頭葉てんかん12例、頭頂葉てんかん7例、後頭葉てんかん2例であった。1) 治療効果判定は Engel基準でClass1が39例、Class2が5例、Class3が2例、Class4が12例であった。2) SCSと予後のROC曲線のAUCは0.574であった。一方MEG scoreのROC曲線のAUCは0.649であった。3) SCSが2点でありながらMEGのスコアは4点と高く、切除後は発作抑制良好の1例があった。【結論】1) MEG scoreのROC曲線のAUCはSCSのものよりも高く、2) SCSが高くなくMEGのスコアが高い症例で手術後発作抑制が良好な例があったことから、SCSにMEGの結果の追加はSCSの信頼性をさらに担保することが示唆された。

## O-31-4 筋萎縮性側索硬化症における横隔神経伝導検査・横隔膜超音波検査の呼気・吸気差の意義

○森島 亮<sup>1,2,3</sup>、清水 俊夫<sup>1</sup>、木田 耕太<sup>1</sup>、木村 英紀<sup>1</sup>、糸川 昌成<sup>2,3</sup>、高橋 一司<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>東京都立神経病院 脳神経内科、<sup>2</sup>東京都医学総合研究所、  
<sup>3</sup>新潟大学大学院 医歯学総合研究科

【背景】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) において呼吸機能の評価は、呼吸器導入時期の予測や胃瘻造設の安全性の評価のために重要である。横隔神経伝導検査 (phCMAP) による呼吸機能の評価は広く用いられているが、検査感度の限界が知られており、より早期に呼吸障害を検出する方法の確立が望まれる。【目的】ALS患者において、phCMAPおよび横隔膜超音波検査 (phUS) の吸気終末と呼気終末の差が呼吸機能障害の早期検出に有用かどうかを検討した。【方法】対象は、呼吸症状のないALS患者22例および健常対照者15例。吸気終末・呼気終末でのphCMAP振幅 (陰性・陽性頂点間) を計測し、その差を算出した ( $\Delta\text{phCMAP}$ )。あわせてphUSを行い、両側前腋窩線上で吸気終末および呼気終末での上行脚壁厚を測定し、その差を算出した ( $\Delta\text{phUS}$ )。これらにおいてWelch's t-testにより群間比較を行った。本研究は当院倫理委員会により承認された。【結果】 $\Delta\text{phCMAP}$ はALS群で平均  $129 \pm \text{SD } 204 \mu\text{V}$  であり、対照群  $331 \pm \text{SD } 263 \mu\text{V}$  より有意に小さかった ( $p < 0.01$ )。 $\Delta\text{phUS}$ もALS群で平均  $0.68 \pm \text{SD } 0.77 \text{ mm}$  であり、対照群  $1.52 \pm \text{SD } 1.49 \text{ mm}$  より有意に小さかった ( $p < 0.01$ )。加えて吸気時の方が呼気時よりphCMAPが小さくなる奇異性運動がALS群の9神経に見られたが、対照群では1神経のみであった。phUSについてもALS群では6箇所では吸気時に壁厚減少が見られたが、対照群では1箇所のみであった。【結論】 $\Delta\text{phCMAP}$ および $\Delta\text{phUS}$ は、ALS患者の呼吸障害を早期に検出する指標になる可能性がある。また、ALS群で見られた吸気時のphCMAP振幅の低下およびphUS壁厚の減少 (奇異性運動) は、呼吸機能が正常でphCMAPの低下が見られない症例において呼吸筋障害の早期指標となる可能性がある。

## O-31-6 BAFMEのcortical temporの発生機構：巨大SEPに後続反復する広周波数帯域の同期と脱同期

○山中 治郎<sup>1</sup>、戸島 麻耶<sup>1</sup>、大井 和起<sup>1</sup>、人見 健文<sup>2</sup>、松橋 眞生<sup>3</sup>、武田 博文<sup>4</sup>、小林 勝哉<sup>3</sup>、宇佐美清英<sup>3</sup>、下竹 昭寛<sup>3</sup>、高橋 良輔<sup>1</sup>、池田 昭夫<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>京都大学医学研究科 臨床神経学、<sup>2</sup>京都大学医学研究科 臨床病態検査学、  
<sup>3</sup>京都大学医学研究科 てんかん・運動異常生理学、<sup>4</sup>京都大学医学研究科 呼吸管理睡眠制御学

【目的】良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (BAFME) は皮質ミオクローヌス (CM) の病因の1つで律動性のcortical tremor (Ikeda et al.1990) を呈する。我々は、体性感覚誘発電位 (SEP) の加算平均後の波形解析から、巨大SEPのP25周囲の高周波振動がBAFMEで特異的に見られると報告したが (戸島ら、2019年日本てんかん学会)、P25以降の広域周波数活動は明らかでなかった。加算平均前の単一刺激試行波形から得られる事象関連同期 (ERS)、脱同期 (ERD) 現象に着目し、広域周波数活動を明らかにする。【方法】2018年4月~2020年6月にCMを呈し上肢で巨大SEPを認め、単一刺激試行波形が記録された症例を対象とした。単一刺激試行波形の短時間フーリエ変換によるパワースペクトルを加算平均した時間周波数解析 (TFA) を用いた。TFAにおいて目視で確認できたパワーの上昇のうち、False discovery rate < 0.01を満たす活動をERS、同様にパワーの減少をERDとした。ERS、ERDの有無をBAFMEとその他のCM群で比較した。【結果】対象は29例 (BAFME 13例、その他のCM16例)、58上肢だった。1000kHz以下の広域周波数帯域のERS、ERDをそれぞれ44上肢 (76%)、35上肢 (60%) で認め、BAFMEではその他のCMより出現率が高かった (ERS 100% vs. 56%、ERD 85% vs. 41%、いずれも $p < 0.01$ )。ERS、ERDは交互に出現し、2回以上ERSを認めた割合は他のCMに比してBAFMEで高かった (80% vs. 44%、 $p = 0.03$ ) 【結論】1) 単一刺激試行波形を時間周波数解析し加算平均することで、P25以降の広域周波数活動を新たに検出した。2) 繰り返しERS、ERDはcortical tremor (Ikeda et al.1990) の律動発現機構に関連する可能性が高い。



**O-32-1 塞栓源不明脳塞栓症に対し植え込み型心電図記録計にて心房細動が検出された症例の特徴**

○山崎 英一<sup>1</sup>、森本 将史<sup>2</sup>、正田ちよ恵<sup>2</sup>、岩崎 充宏<sup>2</sup>、前田 昌宏<sup>2</sup>、井中 康史<sup>2</sup>、福田 恒也<sup>2</sup>、佐藤 浩明<sup>2</sup>、津田 泰任<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>横浜新都市脳神経外科病院 脳神経内科・血管内治療科、<sup>2</sup>横浜新都市脳神経外科病院 脳神経外科、<sup>3</sup>横浜新都市脳神経外科病院 循環器内科

【背景・目的】塞栓源不明脳塞栓症 (ESUS) の塞栓源精査として植え込み型心電図記録計 (ICM) が潜因性の心房細動検出に有用である。当院にてESUS症例に対してICMを留置し、心房細動が検出された例の特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】2017/7/1から2020/7/30にESUSと診断された症例のうちReveal LINQ<sup>®</sup>を留置した連続91症例を対象とした。心房細動が検出されたA群、検出されなかったN-A群に分類し、両群で患者背景、脳梗塞急性期のBNP高値 (85 pg/ml以上)、D-Dimer高値 (0.6 ng/ml以上)、多循環領域の同時急性期梗塞の有無、中規模以上の梗塞 (最大径1.5cm以上) の有無、血栓回収術施行の有無を後方視的に考察した。BNPとD-Dimerは心房細動との関連が報告された数値より選択した。【結果】A群21例、N-A群71例であった。A群/N-A群において、年齢中央値76/69歳、発症時NIHSS中央値2/2点、BNP高値36.8%/7.8% (P<0.01)、D-Dimer高値60%/50.8%、DWI-ASPECTS中央値9/11点、多循環領域の同時急性期梗塞38.1%/11.4% (P<0.01)、中規模以上の梗塞85.7%/54.3% (P<0.05)、血栓回収術施行19.1%/10.1%例であり、BNP高値、中規模以上の梗塞、多循環領域の多発急性期梗塞についてはA群で統計学的に有意に高率であった。【結論】ESUS症例に対してICMを留置し心房細動が検出された例はBNP高値、中規模以上の梗塞、多循環領域の同時急性期梗塞が多かった。心房細動を検出することで適切な二次予防薬の投与とカテーテルアブレーションの選択が可能となり、再発率を低下させることが期待できる。上記のような症例はより積極的なICM適応である。

**O-32-3 僻地・離島におけるrt-PA実施状況についての検証**

○益子 貴史、三浦久美子、阿南 悠平、松蘭 構佑、小澤 忠嗣、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】地域医療の最前線である僻地・離島におけるrt-PA施行率の上昇は脳卒中医療の均てん化の指標である。本研究では2020年度本学会に報告した卒後僻地診療に従事する本学の卒業生の連絡網を利用したアンケート調査結果の統括として、僻地・離島におけるrt-PA診療普及対策の目標を明らかにすることとした。【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、標榜科、脳卒中診療の有無、4.5時間以内の脳梗塞患者の有無、rt-PA施行の有無、利用可能な検査機器の種類、搬送先の種類、遠隔サポートの有無、市民啓発プログラムの有無、抗血栓薬の採用について調査した。【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件の内、脳卒中診療に従事していたのは180件であった。さらに4.5時間以内の脳梗塞患者を診療したと回答した107件についてrt-PA実施した群38件、実施しなかった群69件について、各指標を比較した。単変量解析では脳神経内科あるいは脳神経外科の割合、CTあるいはMRIや頸動脈エコー利用の可否、搬送先病院における脳卒中専門医の有無、遠隔サポート技術の有無、抗血栓薬の採用率については有意差なかった。脳卒中についての市民啓発プログラムの有無について、rt-PA未実施施設で3件 (4.4%) であったのに対し、実施施設で7件 (18.4%) と有意に多かった (p=0.02)。【結論】rt-PA施行の有無は施設における設備環境や診療の専門性よりも、市民啓発プログラムの有無と関連した。医療者だけでなく地域一体となっていかに急性期脳梗塞診療に取り組むかが脳卒中診療の均てん化には重要な要素であることが示唆された。

**O-32-5 高リスク卵円孔開存のスクリーニングに経頭蓋カラードプラ法は有用である**

○三村 秀毅、白石 朋敬、北川 友通、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 内科学講座 脳神経内科

【目的】経皮的卵円孔開存 (PFO) 閉鎖術の塞栓症予防効果がより期待される「解剖学的に塞栓症の高リスクとなるPFO」の診断における経頭蓋カラードプラ法の有用性を検証する。【方法】当院に入院し脳梗塞原因検索のため経頭蓋カラードプラ法 (TC-CFI) と経食道心臓超音波 (TEE) を用いて右左シャント検索を施行した症例を対象とした。TEEで得られたPFOの解剖学的所見により、1) シャント量が多い (左心系で確認されるマイクロバブルが20個以上)、2) 心房中隔瘤 (ASA) の合併、3) 非バルサルバ負荷下の右左シャント、のいずれか1つ以上を満たすものを高リスクPFOと定義した。TC-CFIによる検索は、中大脳動脈と頭蓋内椎骨動脈の両方またはいずれかにおいて、それぞれバルサルバ負荷なし1回と負荷あり3回施行した。観察されるマイクロバブル由来の微小栓子シグナルの数はInternational Consensus Criteria (ICC) を用いて判定した。TEEで診断された高リスクPFOに対するTC-CFIの精度を計算し、更にTC-CFIで得られた所見 (A: ICCのgrade II以上、B: バルサルバ負荷なしで陽性、C: 複数回あるいは複数血管で陽性) 別の高リスクPFO検出感度を解析した。【結果】2019年7月から2020年10月に入院した対象患者103例 (女性23例、平均年齢65歳) を解析した。PFOは25例 (24%) で認め、15例 (15%) が高リスクであった。TC-CFIの診断精度は感度93%、特異度89%、正確度89%と高く、所見別の感度はA: 40%、B: 53%、C: 67%と複数回あるいは複数血管で陽性であることが最も高かった。【結論】TC-CFIによる右左シャント検索は高リスクPFOのスクリーニングに有用であり、複数回あるいは複数血管で施行することが重要である。

**O-32-2 脳塞栓症患者における大動脈弓部粥腫および心房細動と脳梗塞再発との関連**

○阿南 悠平、小澤 忠嗣、小澤 玲爾、美耶、鈴木 雅之、三浦久美子、松蘭 構佑、益子 貴史、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】脳梗塞において心房細動と大動脈弓部の粥腫病変はそれぞれが脳梗塞再発の危険因子である。両者が併存することは少ないが、再発と併存との関連については十分に検討がされていない。脳塞栓症患者における大動脈弓部粥腫病変および心房細動と急性期脳卒中再発・死亡および短期的予後との関連について検討した。【方法】2016年4月から2019年9月までに当院に入院した急性期脳梗塞患者のうち、深昏睡などの症例を除く塞栓性脳卒中患者を対象に前向きに経食道心エコー検査 (TEE) を実施し登録した。全例を厚さ4mm以上の大動脈弓部粥腫病変と心房細動の有無により4群に分類した。これら4群の発症後3ヵ月間の虚血性脳卒中再発および全死亡と、3ヵ月後の機能予後をmodified Rankin scale (mRS) で評価した。【結果】登録された231例のうち、心房細動と4mm以上の大動脈弓部粥腫病変をいずれも有する群 (Both-group) では、発症後3ヵ月間に脳卒中の再発または全死亡が最も高頻度に認められた。多変量解析では、大動脈弓部粥腫病変のみを有する群と比較して、Both-groupで脳卒中再発または全死亡の頻度が有意に高く (OR: 5.44, 95%CI: 1.28-23.1, p=0.0216)、心房細動のみの群と比較して3ヵ月後の予後不良 (mRS3~6) の頻度が有意に高かった (OR: 4.04, 95% CI: 1.14~14.3, p=0.0310)。【結論】大動脈弓部粥腫病変と心房細動との合併は稀ではなく、それぞれを単独で有する場合に比べ、再発・死亡が増加し予後が不良となる可能性が示唆された。急性期脳梗塞患者に心房細動の有無にかかわらず経食道心エコー検査を用いて大動脈粥腫病変を評価することは、再発予防のための評価に重要と考えられる。

**O-32-4 発症様式に着目したlong insular artery領域梗塞の背景因子についての検討**

○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】Long insular artery (LIA) は中大脳動脈M2部より分岐し脳室前角へ向かう分枝である。しばしば脳梗塞の責任血管となるが、これまでその詳細について検討されていなかった。Tamuraらは少数例の検討でLIA領域単独梗塞 (以下LIA梗塞) に突発発症が多く塞栓源心疾患の合併が多いことを報告しているが、血栓症でみられるような進行性の経過を呈する例もみられる。本研究ではLIA梗塞の病態を解明するため、その発症様式に着目して患者背景、臨床症状、塞栓源疾患等について比較検討した。【方法】2012年5月1日から2020年10月31日の間に当院へ入院した急性期脳梗塞患者2276例を対象とした。責任血管の判定にはMRI冠状断面像を用い、2名の脳神経内科医で判定を行った。LIA梗塞を症状進行群と非進行群の2群に分け、年齢、性別、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、喫煙、脳梗塞の既往、心筋梗塞の既往、臨床症状、心臓超音波所見、転帰について後方視的に検討を行った。【結果】LIA梗塞は30例 (1.32%) であり、進行群が10例、非進行群が20例であった。脳梗塞の既往は非進行群で有意に多く (0 vs 45%, p=0.002)、うち7例では再発予防に抗血小板薬が施行されていた。中リスク以上の塞栓源心疾患は非進行群で多い傾向にあったが、有意差は認められなかった (0 vs 25%, p=0.14)。将来的な脳梗塞再発は非進行群でのみ認められており、全例が抗血小板薬投与下での再発であった。統計学的な有意差はなかった (0 vs 15%, p=0.53)。【結論】LIA梗塞は発症様式によって2つの異なるsubtypeに分類できる可能性が示された。突発発症例では塞栓源心疾患の検索が重要であり、予防には抗凝薬が適している可能性がある一方、症状進行例は血栓症を念頭においた対応が望まれる。

**O-32-6 当院での卵円孔開存を合併した潜因性脳梗塞例の検討**

○大山 綾音<sup>1</sup>、土井尻遼介<sup>1</sup>、園田 卓司<sup>1</sup>、滝川 浩平<sup>1</sup>、山崎 直也<sup>1</sup>、佐藤 光信<sup>1</sup>、小田 桃世<sup>2</sup>、高橋 賢<sup>1</sup>、高橋 弘明<sup>1</sup>、菊池 貴彦<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>岩手県立中央病院 脳神経内科、<sup>2</sup>岩手県立中央病院 リハビリテーション科

【目的】卵円孔開存の関与がある潜因性脳梗塞に対し、経皮的卵円孔閉鎖術の有効性が示された。当院での経皮的卵円孔閉鎖術の適応となり得る症例について検討を行った。【方法】2018年1月から2020年10月に当院で塞栓源検索のために経食道心エコー検査を施行した潜因性脳梗塞例を対象に卵円孔開存の有無、深部静脈血栓症の有無を調査した。このうち経皮的卵円孔閉鎖術の適応となり得る症例を抽出した。【結果】経食道心エコー検査を施行した連続219例中、心原性脳塞栓症26例を除く潜因性脳梗塞例193例 (男性120例、平均年齢68.1歳±11.7歳) を対象とした。潜因性脳梗塞例のうち卵円孔開存は49例 (25.3%) に認め、平均年齢66.5±11.2歳、男性30例 (69.4%) であった。3例は大動脈弓部複合粥腫病変や脳動脈解離等を合併していた。深部静脈血栓症を有した奇異性脳塞栓症確診例は6例 (3.1%) であった。経皮的卵円孔開存閉鎖術の適応必須条件を満たした症例は12例 (6.2%) であり、そのうち心房中隔瘤の合併、シャント量が多いこと等の脳卒中学会による手引きの推奨基準を満たした症例は3例 (1.6%) であった。うち1例は経皮的卵円孔開存閉鎖術を施行予定である。【結論】当院での卵円孔開存の有病率は既報告と大差なかった。当院での経皮的卵円孔閉鎖術の適応となり得る潜因性脳梗塞例は6%程度であった。



### O-33-1 Increase of mycobacterium avium subsp. paratuberculosis (MAP) antibody levels in multiple sclerosis

○Fumie Hayashi<sup>1</sup>, Noriko Isobe<sup>1</sup>, Davide Cossu<sup>2</sup>, Kazumasa Yokoyama<sup>2</sup>, Ayako Sakoda<sup>1,3</sup>, Takuya Matsushita<sup>1</sup>, Nobutaka Hattori<sup>2</sup>, Jun-ichi Kira<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital, International University of Health and Welfare, <sup>4</sup>Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, and School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare

**Objective:** Involvement of *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* (MAP) have recently been paid much attention in Crohn's disease that shares genetic susceptibility loci with multiple sclerosis (MS). We aimed to investigate whether antibody production against MAP has any relationship with clinical parameters and *human leukocyte antigen* (HLA) alleles in Japanese MS patients. **Methods:** IgG antibodies against three MAP peptides (MAP2694<sup>295-300</sup>, MAP0106c<sup>21-132</sup> and MAP402<sup>18-32</sup>) and two human peptides (MBP<sup>85-98</sup> and IRF5<sup>214-231</sup>) homologous to MAP were measured for the serum samples from 103 MS patients and 50 healthy controls (HCs) by indirect enzyme-linked immunosorbent assay and compared between the two groups. For the antibody of which titers differed by affection status, relationship between its titers and clinical and laboratory parameters including Expanded Disability Status Scale (EDSS) score was assessed. **Results:** MS patients had higher titers of IgG antibody against MAP2694<sup>295-300</sup> (MAP2694-IgG) than HCs ( $p = 0.0032$ ), while antibodies for the other peptides were comparable between the two groups. Higher MAP2694-IgG titers were associated with higher EDSS score (regression coefficient = 133.67,  $p = 0.0038$ ), even after corrected by age and disease duration ( $p = 0.0048$ ). Carried HLA-DRB1 alleles and the intake of dairy products were not associated with MAP2694-IgG titers. **Conclusion:** MAP2694-IgG was elevated in our Japanese MS patients and higher MAP2694-IgG titers were associated with worse disability but not with HLA-DRB1 backgrounds nor dairy consumption.

### O-33-3 A novel diagnostic marker for secondary progressive multiple sclerosis: Neuro-Astroglial Index

○Yuri Nakamura<sup>1,2</sup>, Mitsuru Watanabe<sup>2</sup>, Aleksandra Maleska Maceski<sup>3</sup>, Shoko Fukumoto<sup>2</sup>, Katsuhisa Masaki<sup>2</sup>, Noriko Isobe<sup>2</sup>, Takuya Matsushita<sup>2</sup>, Ayaoko Sakoda<sup>1</sup>, Ban-yu Saitoh<sup>1</sup>, David Leppert<sup>1</sup>, Jens Kuhle<sup>1</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital, and Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, International University of Health and Welfare, Fukuoka, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, <sup>3</sup>Neurologic Clinic and Policlinic, MS Center and Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland

**[Objective]** It is often difficult to identify the beginning of secondary progressive phase in the early course of multiple sclerosis (MS). Pathologically, axonal loss and astrogliosis are characteristic of secondary progressive MS (SPMS). We aimed to clarify if serum levels of neurofilament light chain (sNfL) and glial fibrillary acidic protein (sGFAP) can discriminate SPMS from MS in remission. **[Methods]** Levels of sNfL and sGFAP were measured in healthy controls (HCs) ( $n = 49$ ; 49 serum samples), patients with relapsing-remitting MS (RRMS) in remission (26 serum samples), and patients with SPMS (20 serum samples) by ultrasensitive single-molecule array assays. We defined Neuro-Astroglial Index (NAI) as a multiplication product of sNfL and sGFAP, which reflects axonal loss and astrogliosis in SPMS. **[Results]** Both sNfL and sGFAP levels were higher in SPMS patients than RRMS patients in remission (median 28.3 vs 16.6 pg/mL,  $p=0.001$ ; 191.8 vs 102.5 pg/mL,  $p=0.003$ ) and HCs ( $p=0.0007$  and  $p<0.0001$ , respectively). NAI was also higher in SPMS patients than RRMS patients in remission and HCs (both  $p<0.0001$ ). High levels of sNfL ( $>25.3$  pg/mL) and sGFAP ( $>146$  pg/mL) distinguished SPMS from RRMS in remission with the area under the curve (AUC) of 0.78 and 0.81, respectively. NAI was highly efficient to discriminate SPMS from RRMS in remission with AUC of 0.89. At a cut off value of 4078.36, the sensitivity and specificity of NAI were 75.0 % and 96.2 %, respectively. **[Conclusions]** NAI is a novel biomarker that can differentiate SPMS from RRMS in remission with high specificity.

### O-33-5 Novel EEG biomarker to distinguish anti-NMDAR encephalitis from other autoimmune encephalitis

○Tomotaka Mizoguchi, Hara Makoto, Kenta Tazaki, Natuki Oshita, Naotoshi Natori, Satoshi Hirose, Yuki Yokota, Takayoshi Akimoto, Satoko Ninomiya, Masaki Ishihara, Akihiko Morita, Hideto Nakajima  
Division of Neurology, Nihon University School of Medicine, Japan

**Objective:** To identify the biomarker of electroencephalogram (EEG) to facilitate early distinction between anti-NMDA receptor encephalitis (NMDARE) and other autoimmune encephalitis (AE). **Methods:** We reviewed the admission EEGs of the patients who fulfilled the diagnostic criteria 2016 (Gaus criteria) of definite NMDARE and possible AE (pAE), and were treated at our department between January 2014 and October 2020. The power value (PV) analyses of all subjective EEGs were implemented using the following method: 1) extract the 10 regions of interest that were randomly selected 13-second artifact and seizure free area, 2) compare the total PV after fast Fourier transform on C3-C4 channels in each frequency band. Statistical significance was tested using the Mann-Whitney  $U$  test. **Results:** Nine patients with NMDARE (median age: 21 years; 8 women) and 12 with pAE (median age: 38 years; 6 women) met the criteria and were enrolled in the study. Based on the comparative analyses of the PV, two novel indicators were identified, namely Beta Ratio Except Delta (BRED) (PV of total  $\beta$ /PV of total  $\alpha + \theta$ ), and Beta Theta Power Ratio (BTPR) (PV of total  $\beta$ /PV of total  $\theta$ ). The median BRED (0.436 vs. 0.101,  $p=0.004$ ) and BTPR (1.227 vs. 0.120,  $p=0.002$ ) were significantly higher for NMDARE group than the pAE group. The ROC curve area of BRED was 0.86 (95% CI 0.69-1.00), and cutoff value of 0.313 yielded a specificity of 83.3% and sensitivity of 88.9%. **Conclusions:** Novel EEG indicators, BRED and BTPR, are non-invasive biomarkers that appear useful in early distinction between NMDARE and other AE.

### O-33-2 Continued increase of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in the 5th nationwide survey

○Noriko Isobe<sup>1</sup>, Masaaki Niino<sup>2</sup>, Mitsuru Watanabe<sup>1</sup>, Ichiro Nakashima<sup>3</sup>, Takuya Matsushita<sup>4</sup>, Yasunari Sakai<sup>1</sup>, Jin Nakahara<sup>1</sup>, Izumi Kawachi<sup>5</sup>, Hirofumi Ochi<sup>6</sup>, Yuji Nakatsuji<sup>7</sup>, Yusei Miyazaki<sup>2</sup>, Juichi Fujimori<sup>3</sup>, Kenji Kufukihara<sup>4</sup>, Koshi Nakamura<sup>8</sup>, Kiyomi Sakata<sup>9</sup>, Makoto Matsui<sup>10</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departments of Neurology and Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, <sup>2</sup>Departments of Clinical Research and Neurology, Hokkaido Medical Center, <sup>3</sup>Department of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, <sup>4</sup>Department of Neurology, Keio University School of Medicine, <sup>5</sup>Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, <sup>6</sup>Department of Neurology and Geriatric Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine, <sup>7</sup>Department of Neurology, Toyama University Hospital, <sup>8</sup>Department of Public Health and Hygiene, University of the Ryukyus, <sup>9</sup>Department of Hygiene and Preventive Medicine, Iwate Medical University, <sup>10</sup>Department of Neurology, Kanazawa Medical University

**[Objective]** To investigate the epidemiological characteristics of multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) in Japan through the 5<sup>th</sup> nationwide survey. **[Methods]** Preliminary survey was conducted to ascertain the approximate number of patients with either MS or NMOSD who visited the selected facilities during 2017. Preliminary survey packages were sent to 3,799 departments from the facilities that were randomly selected using pre-determined sampling rates and were specialized in these diseases. Secondary questionnaire was sent to the facilities with cases to collect the detailed information of each patient. **[Results]** Response rates were 60.1% for preliminary survey and 53.3% (6,990/13,067 forms) for secondary survey. Estimated number of MS and NMOSD patients were 24,118. The crude prevalence in 100,000 population was 143 for MS and 53 for NMOSD. The number of the patients with MS (pwMS) was positively correlated with the latitude of the hospitals, but no correlation was seen in NMOSD. PwMS demonstrated lower female-to-male ratio, younger age of onset, lower EDSS scores, and higher proportion of ever-smokers than pwNMOSD (all  $p < 0.0001$ ). PwMS in northern Japan more often fulfilled Barkhof criteria than those in southern Japan ( $p = 6.5 \times 10^{-7}$ ), while NMOSD did not show any difference. Disease-modifying therapy had been used for 73.4% of MS patients. **[Conclusions]** The prevalence of MS and NMOSD was still increasing. Smoking could be a risk factor in Japanese MS and high latitude may contribute to the increase and MRI characteristics in MS.

### O-33-4 Clinical and immunological investigations in autoimmune encephalitis and its related disorders

○Takahiro Iizuka, Atsuko Yanagida, Naomi Kanazawa, Ryoko Iwase, Naomi Nagata, Hiroki Suga, Juntaro Kaneko, Eiji Kitamura, Kazutoshi Nishiyama  
Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, Japan

**Objective:** To investigate the clinical and immunological features of suspected autoimmune encephalitis (AE) and its related disorders. **Methods:** We reviewed the clinical information of 442 patients with suspected AE or its related disorders, who underwent neuronal surface antibodies (NS-Abs) between 2007 and 2020; 51% (226/442) of the samples were referred from 102 other hospitals in Japan. NS-Abs were determined at Dalmau's lab using rat brain immunohistochemistry (IHC) and cell-based assay (CBA). We measured NS-Abs with in-house IHC and commercial assays (EUROIMMUN fixed CBA or IHC) in the selected patients. **Results:** NS-Abs were identified in 23% of patients (102/442): 26% of patients with suspected AE (88/344) and 14% of those with its related disorders (14/98). The NS antigens included NMDAR (60, 7 with MOG), LGI1 (10), GlyR (10), GABA<sub>A</sub>R (8), GABA<sub>B</sub>R (4), AMPAR (4), Caspr2 (1), and unknown (9). 52 (87%) patients with NMDAR-Abs presented with typical anti-NMDAR encephalitis, but the remaining 8 showed post-herpes simplex encephalitis (3), isolated psychosis (3) or epilepsy (2). GlyR-Abs were identified in 25% of patients with stiff-person spectrum disorder (SPSD) (10/40). In-house IHC confirmed a reactivity with antigens expressed in neuropil of rat hippocampus or cerebellum; the immunolabeling pattern was different depending on antigens but was similar between in-house IHC and commercial IHC when the antibody titers are high. **Conclusion:** One-fourth of the patients with suspected AE or PSD had NS-Abs. Both IHC may be useful for early identification of NS-Abs.

### O-33-6 Management of disease activity and obstetric outcome of pregnancy in a Japanese cohort of MS and NMO

○Kaori Yanagawa<sup>1</sup>, Estuji Saji<sup>1</sup>, Fumihiro Yanagimura<sup>1,2</sup>, Takahiro Wakasugi<sup>1</sup>, Maiko Umeda<sup>3</sup>, Yoshitaka Umeda<sup>3</sup>, Nobuya Fujita<sup>2</sup>, Masatoyo Nishizawa<sup>1</sup>, Osamu Onodera<sup>1</sup>, Izumi Kawachi<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Nagaoka Chuo General Hospital, Niigata, Japan, <sup>3</sup>Department of Neurology, Nagaoka Red Cross Hospital, Niigata, Japan, <sup>4</sup>Niigata University of Health and Welfare, Niigata, Japan, <sup>5</sup>Comprehensive Medical Education Center, Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan

**[Objective]** Multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are the two main CNS autoimmune disorders, and patients with each disease are predominant among women of reproductive age. Since recent advent of disease-modifying drugs (DMD) in MS and NMOSD, more patients have been seeking advices for having a baby. The aid of the study was to identify how to support family planning decisions and to improve disease activities and obstetric outcome of pregnancy in female patients with MS and NMOSD. **[Methods]** Data on 25 Japanese women (31 pregnancies) with NMOSD, MS and MG were retrospectively collected from 2000 to 2020. **[Results]** 21 pregnancies (13 pregnancies with MS and 8 pregnancies with NMOSD) were confirmed during total disease courses. Among them, 19 pregnancies (12 pregnancies with MS and 7 pregnancies with NMOSD) had initial disease onset before pregnancy. In cases with initial disease onset before pregnancy, 75% (9/12) of MS and 86% (6/7) of NMOSD had continued disease treatments including DMD before pregnancy, and 89% (16/18) of MS or NMOSD patients had low disease activities before pregnancy. During gestation periods, 8% (1/12) of MS and 87% (6/7) of NMOSD had continued (e.g. steroids). During gestation periods, no cases of MS (0/10) and 14% (1/7) of NMOSD, had miscarriage. No cases with MS and NMOSD had exacerbations during gestation periods. **[Conclusions]** A personalized management and preconceptional counselling in planning pregnancy should be important due to improve clinical outcomes of disease activities, deliveries and births.

**O-34-1 Trans-ethnic fine-mapping of the major histocompatibility complex region in Parkinson's disease**○Tatsuhiko Naito<sup>1,2</sup>, Wataru Satake<sup>1</sup>, Kotaro Ogawa<sup>2</sup>, Ken Suzuki<sup>2</sup>, Jun Hitara<sup>2,3</sup>, Yukinori Okada<sup>2,4</sup>, Tatsuhi Toda<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, The University of Tokyo, Japan, <sup>2</sup>Department of Statistical Genetics, Osaka University, Japan, <sup>3</sup>Pharmaceutical Discovery Research Laboratories, Teijin Pharma Limited, <sup>4</sup>Laboratory of Statistical Immunology, WPI-IFReC, Osaka University

[Objective] Despite evidence for the role of human leukocyte antigen (HLA) in genetic predisposition to Parkinson's disease (PD), the complex haplotype structure and highly polymorphic feature of the major histocompatibility complex (MHC) region has hampered a unified insight on genetic factors associated with PD risk. We conducted trans-ethnic fine-mapping to elucidate shared and distinct genetic features of the MHC region associated with PD risk. [Methods] We targeted European populations (14,650 cases and 1,288,625 controls) and East Asian populations (7,712 cases and 27,372 controls). We adopted a hybrid fine-mapping approach including: (1) HLA genotype imputation of genome-wide association study (GWAS) data using a novel imputation method, DEEP\*HLA; and (2) direct imputation of HLA variant risk from the GWAS summary statistics. [Results] We identified the strongest associations in class II HLA genes, with the top at amino acid position 13 of HLA-DRβ1 ( $P = 6.0 \times 10^{-15}$ ), which explains the majority of the risk in *HLA-DRB1*. Stepwise conditional analysis revealed additional independently associated associations in class I HLA genes, with the top at Ala69 in HLA-B ( $P = 1.0 \times 10^{-7}$ ). A sub-analysis in Europeans revealed additional independently associated associations at non-HLA genes in the class III MHC region (*EHMT2*;  $P = 2.5 \times 10^{-7}$ ). Further, there existed an inter-ethnic disparity in the magnitudes of the effect sizes of HLA class I and class II variants with PD risk. [Conclusions] We revealed that PD risk was independently associated with class I and II HLA genes in the trans-ethnic cohorts.

**O-34-3 Heteroduplex oligonucleotide mitigates various types of acute CNS toxicities via CSF route**○Chunyan Jia, Kotaro Yoshioka, Su Su Lei Mon, Maho Katsuyama, Kie Tanaka-yoshida, Tetsuya Nagata, Takanori Yokota  
Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Objective: ASO (antisense oligonucleotides) with direct injection into CSF space has been exploited for treatment of CNS diseases. However, CNS toxicities of ASOs, especially of gapmer type, are serious one of main obstacles for clinical application. We have developed a double stranded ASO-heteroduplex oligonucleotides (HDOs) which comprise an ASO strand and its complementary RNA strand. Here, we investigated that this HDO technology with intracerebro-ventricular (ICV) administration mitigates CNS toxicity without reducing potency of ASO and various adverse effects including toxic biomarkers of cytokine responses or activation in astrocytes or microglia after injection. Materials and Methods: We designed various HDOs using ASOs which silence target mRNAs of Alzheimer diseases highly but have severe and lethal CNS toxicity. We then injected these oligonucleotides to ICR mice via ICV route to assess severity of acute CNS toxicity from phenotypic behaviors of mice. Brain samples were collected in a time course manner to evaluate knockdown efficacy and biomarker levels. Results: Acute scores of mice treated with HDOs dramatically reduced when compared to those with the parent ASOs. Moreover, we revealed that structures and chemical modifications in oligonucleotides influence silencing efficacy of target RNAs and toxic effects of phenotypes and biomarkers. Conclusion: HDO-technology significantly improved CNS toxicities by single-stranded ASOs without interfering potency and consequently provides important insights of nucleic acid therapy for CNS disease.

**O-34-5 A multi-ethnic meta-analysis identifies novel genes, including ACSL5, associated with ALS**○Ryoichi Nakamura<sup>1</sup>, Kazuharu Misawa<sup>2,3</sup>, Genki Tohno<sup>1</sup>, Masahiro Nakatochi<sup>1</sup>, Naoki Atsuta<sup>1</sup>, Naoki Hayashi<sup>1</sup>, Masahisa Katsumo<sup>1</sup>, Yuishin Izumi<sup>1</sup>, Nobutaka Hattori<sup>1</sup>, Mitsuya Morita<sup>6</sup>, Akira Taniguchi<sup>7</sup>, Osamu Kano<sup>8</sup>, Masaya Oda<sup>1</sup>, Satoshi Kuwabara<sup>10</sup>, Ryuji Kaji<sup>4</sup>, Yukihide Momozawa<sup>11</sup>, Masao Nagasaki<sup>12,13</sup>, Gen Sobue<sup>4</sup>, the Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research  
<sup>1</sup>Nagoya University, Japan, <sup>2</sup>Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University, <sup>3</sup>Kansai Medical University, <sup>4</sup>Tokushima University, <sup>5</sup>Juntendo University, <sup>6</sup>Jichi Medical University, <sup>7</sup>Mie University, <sup>8</sup>Toho University Omori Medical Center, <sup>9</sup>Vihara Hananosato Hospital, <sup>10</sup>Chiba University, <sup>11</sup>RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, <sup>12</sup>Kyoto University

[Background and Objectives] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) affects people of all ethnicities. Approximately 90% of ALS cases are sporadic and thought to have multifactorial pathogenesis. To understand the genetics of sporadic ALS, we conducted a genome-wide association study (GWAS) and a multi-ethnic meta-analysis. [Methods] We conducted an association study using the genome-wide SNP chip data of 1,173 sporadic ALS cases and 8,925 controls in a Japanese population. Subsequently, a combined meta-analysis of the Japanese GWAS dataset with the European GWAS dataset consisting of 20,806 ALS cases and 59,804 controls was conducted. We validated the results using another independent Japanese population and a Chinese population (1,941 ALS cases, 3,821 controls). [Results] In the Japanese GWAS, no locus reached the genome-wide significance. The combined meta-analysis of our Japanese cohort with the European GWAS data revealed a significant association at the *ACSL5* locus (top SNP  $p = 2.97 \times 10^{-8}$ ). We validated the association with *ACSL5* in the replication study ( $p = 1.82 \times 10^{-4}$ ). In the combined meta-analysis, the intronic *ACSL5* SNP rs3736947 showed the strongest association ( $p = 7.81 \times 10^{-11}$ ). Using a gene-based analysis of the full multi-ethnic dataset, we uncovered additional genes significantly associated with ALS: *ERGIC1*, *RAPGEF5*, *FBNP1*, and *ATXN3*. [Conclusions] The multi-ethnic meta-analysis identified the association of the *ACSL5* locus with ALS, and gene-based analysis identified 4 more genes. These results advance our understanding of the genetic basis of sporadic ALS.

**O-34-2 canceled****O-34-4 Therapeutic effects of an optimized myostatin inhibitory peptide**○Yoshihide Sunada<sup>1</sup>, Shunichi Shirakawa<sup>1</sup>, Shin-ichiro Nishimatsu<sup>2</sup>, Yutaka Ohsawa<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Neurology, Kawasaki Medical School, Japan, <sup>2</sup>Natural Science, Kawasaki Medical School

[Background] Myostatin, a muscle-specific transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), negatively regulates skeletal muscle mass. We previously identified the inhibitory core (IC) region derived from the full-length myostatin prodomain (262-amino acids) which suppresses the C-terminal mature domain (ligand) as an inactive circulating complex, as well as prevents ligand-receptor binding in muscle cell membrane. However, a synthetic IC peptide showed very low stability in the circulation (Ohsawa, PLoS One 2015; e133713). [Methods] To increase stability in the circulation, we modified the IC peptide by linking the different side chains of two amino acids according to the *in silico* analysis based on the three-dimensional crystal structure. The resulting optimized peptide was systemically injected to DBA/2-*mdx* mice, the most severe mouse model of Duchenne muscular dystrophy (Fukada, Am J Pathol 2010; 176, 2414-24). [Results] The optimized peptide showed stable pharmacological properties when compared to the IC peptide. Intravenous injection of the optimized peptide alleviated the dystrophic pathology of the diaphragm in the DBA/2-*mdx*, including necrotic fibers, fibrosis, and fatty degeneration ( $n=10$ ). [Conclusions] Our optimized peptide derived from the myostatin prodomain showed therapeutic effects on the severe DMD model mice. This study provides a rationale for the use of the optimized IC peptide for patients with DMD.

**O-34-6 Restoration of dystrophin ameliorates impaired social behavior and amygdala synapses in mdx52 mice**○Yasumasa Hashimoto<sup>1</sup>, Hiroshi Kuniishi<sup>2,3</sup>, Masayuki Sekiguchi<sup>2</sup>, Yoshitsugu Aoki<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Japan, <sup>2</sup>Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, NCNP, <sup>3</sup>Department of Neuropsychopharmacology, National Institute of Mental Health, NCNP

[Purpose] Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients show psychiatric symptoms as well as muscle disorders. The lack of brain Dp140, a dystrophin short isoform, is associated with a high prevalence rate of autism spectrum disorders in DMD. Here, we aim to investigate whether abnormal social behavior and the changes of neurotransmitters in basolateral amygdala (BLA) are caused by a lack of Dp140 in DMD mouse models. [Method] 8-week-old dystrophin-deficient *mdx* and *mdx52* mice compared with Dp140 were used to assess social behavior. Synaptic function was also evaluated by patch-clamp recordings with optogenetics, focusing on the medial prefrontal cortex (mPFC)-BLA pathway, which is involved in social deficits in autism mouse models. Then, exon 53 skipping was induced by intracerebroventricular injection of morpholino antisense oligonucleotides in *mdx52* mice, and restoration of Dp140 was tested by western blotting, and the neurotransmitters in the mPFC-BLA pathway was evaluated by patch-clamp recordings with optogenetics. [Result] We discovered that a lack of Dp140 led to impaired autism-like social behavior and neurotransmitter in BLA, and restoration of Dp140 following exon 53 skipping ameliorated the impaired phenotypes in treated *mdx52* mice. We also confirmed that the abnormal neurotransmitter in the mPFC-BLA pathway was normalized in treated *mdx52* mice. [Conclusion] Restoration of Dp140 ameliorates the impaired social behavior and neurotransmitter in *mdx52* mice, highlighting a therapeutic potential of autism spectrum disorders in DMD by exon skipping and Dp140 restoration.



**O-35-1 COVID-19 流行がパーキンソン病患者の運動症状へ与えた影響に関する定量的検討**○海永 光洋、濱田 雅、代田悠一郎、小玉 聡、戸田 達史  
東京大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】東京での新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行がパーキンソン病 (Parkinson disease: PD) 患者の運動症状へ与えた影響を、Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Motor Examination (Part III) (ME) の変化を用い客観的に評価する。【方法】2019年5月～2020年1月 (前流行期) 及び2020年2月～10月 (流行期) の各9ヵ月間において当科外来へ通院したPD患者のうち、両期間直前のME (基礎値) 及び両期間内のME変化をカルテで後方視的に検討できる症例を対象とした。基礎値からのMEの変化量を、各月でWilcoxon符号付順位検定を用い検討した。さらに両期間内のME最大変化量 ( $\Delta$ ME) で患者を分類し、両期間の間でWilcoxon順位検定を行った。 $\Delta$ ME 4以下を非悪化群、5以上を悪化群とし、背景因子 (年齢、性別、罹病期間、抗PD薬種類数、ME基礎値; 流行期においては非対面診療の有無) 及び期間内での増悪の有無と、悪化の有無との関連性を、 $\chi^2$ 検定で検討した。また、流行期における非対面診療期間 (直接診察の2時点間隔) と悪化の有無との関連を、Mann-Whitney検定で検討した。【結果】対象は、前流行期で58名、流行期で56名であり、49名は重複していた。全18ヵ月の中で毎月のME平均は、2020年2、3、6、8、9月で有意に上昇した (それぞれ3.4 $\pm$ 5.3、2.0 $\pm$ 3.5、2.6 $\pm$ 4.0、4.5 $\pm$ 6.7、3.8 $\pm$ 6.7; いずれも  $p < 0.05$ )。悪化群は、前流行期で26%、流行期で43%であり、後者で有意に増加した。性別、罹病期間、抗PD薬種類数、ME基礎値、非対面診療の有無及び期間内は、悪化の有無との間で有意な関連は認めなかったが、流行期においてのみ、高齢と悪化との有意な関連が見出された。【結論】東京におけるCOVID-19流行期、当院外来のPD患者は客観的な運動症状が有意に悪化した。特に高齢者で悪化しやすい点は、新興感染症流行下でのPD外来診療に際し十分留意する必要がある。

**O-35-3 本邦におけるCBD mimicsの臨床的特徴 (J-VAC study)**○林 祐一<sup>1</sup>、下畑 享良<sup>1</sup>、吉田 真理<sup>2</sup>、齊藤 祐子<sup>3</sup>、小森 隆司<sup>4</sup>、内原 俊記<sup>5</sup>、林 健太郎<sup>6</sup>、佐野 輝典<sup>7</sup>、齋藤由扶子<sup>8</sup>、池内 健<sup>9</sup>、饗場 郁子<sup>8</sup>、J-VAC-study group<sup>10</sup>  
<sup>1</sup> 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、  
<sup>2</sup> 愛知医科大学加齢医学研究所神経病理部門、  
<sup>3</sup> 東京都健康長寿医療センター神経病理学研究 (高齢者ブレインバンク)、  
<sup>4</sup> 東京都立神経病院検査科、<sup>5</sup> 新渡戸記念中野総合病院脳神経内科、<sup>6</sup> 東京都立神経病院脳神経内科、<sup>7</sup> 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部、  
<sup>8</sup> 国立病院機構東名古屋病院脳神経内科、<sup>9</sup> 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター遺伝子機能解析学分野、<sup>10</sup> J-VAC-study group

【目的】本研究の目的は、生前にCBSあるいはCBDと臨床診断されたものの、病理診断がCBDではない、いわゆるCBD mimicsの本邦例の臨床的特徴と背景病理を明らかにする。【方法】J-VAC study groupに登録されたCBD mimicsと考えられた32例のうち、詳細な臨床情報の得られた症例の臨床情報を解析し、CBD mimicsの背景病理ごとの臨床的特徴を検討した。【結果】詳細な臨床情報を入手できたものは28例であった。背景病理の内訳は、PSP (11例)、AD (5例)、FTLD-TDP (3例)、GGT (2例)、DLB (2例)、FTLD-FUS、Pick病、Glioblastoma、Prion病が各1例、非特異的病理所見が1例であった。性別は男性に多く (19例: 67.9%)、発症年齢は66.1 $\pm$ 10.8 [33-86]歳、死亡年齢は74.8 $\pm$ 10.5 [48-93]歳、罹病期間は87 $\pm$ 33 [2-18]年であった。背景病理ごとの発症年齢・性別に差はなく、罹病期間については、Prion病が2年と短い以外に差はなかった。経過中に認めたCBS症候では、筋強剛/無動は、PSP、AD、FTLD-TDPの全例に認めた。PSPでは、皮質性感覚障害100%、口舌・四肢失行80%、ジストニア70%、他人の手徴候33%、ミオクローヌス10%に認めた。ADでは、ミオクローヌス80%、口舌・四肢失行50%に認めたが、ジストニアや皮質性感覚障害、他人の手徴候は見られなかった。FTLD-TDPでは、ジストニア67%、皮質性感覚障害50%、ミオクローヌス33%に見られたが、口舌・四肢失行や他人の手徴候は見られなかった。PSPとnon-PSPと比較すると、PSPは初診時から垂直性核上性眼珠運動障害または衝動性眼珠運動の速度低下を高率に認めた (6/10例 (60%)、 $P=0.046$ )。【結論】CBD mimicsの背景病理は多様で、PSPが最も多く、次いでAD、FTLD-TDPが多かった。背景病理ごとに見られやすいCBS症候に違いが見られた。また、PSPとnon-PSPと比較すると、PSPは早期から、垂直性核上性眼珠運動障害または衝動性眼珠運動の速度低下を高率に認めた。

**O-35-5 パーキンソニズム患者では表情は乏しいか？**○寺尾 安生<sup>1</sup>、浅原 有揮<sup>2</sup>、宮崎 泰<sup>3</sup>、徳重 真一<sup>3</sup>、寺田さとみ<sup>1</sup>、内堀あゆみ<sup>3</sup>、市川弥生子<sup>3</sup>、千葉 厚郎<sup>3</sup>、宇川 義一<sup>4</sup>、須田真千子<sup>2</sup>、向井 泰司<sup>2</sup>、宮川 晋治<sup>2</sup>、鈴木 正彦<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> 杏林大学病院 病態生理学教室、  
<sup>2</sup> 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター脳神経内科、<sup>3</sup> 杏林大学脳神経内科、  
<sup>4</sup> 福島県立医科大学ヒト神経生理学

【目的】臨床的にパーキンソン病 (PD) 患者では表情が乏しいとされ、運動症状 (動作緩慢) の一つと考えられてきたが、最近では高次機能の関与を示唆する報告もある。PDを含めパーキンソニズムを呈する他の神経変性疾患でも同様に表情の乏しさを認めるか、表情の形成が遅くなるか、表情形成の異常は全ての表情に共通するか、疾患ごとの差はあるかを定量的に検討した。【方法】対象はPD35例 (男性18、女性17、71.1 $\pm$ 7.1歳)、進行性核上性麻痺 (PSP) 10例 (男7、女3、73.3 $\pm$ 5.6歳)、多系統萎縮症 (MSA) 4例 (男4、77.5 $\pm$ 9.9歳)、正常被験者20名 (男10、女10、73.0 $\pm$ 6.8歳)。安静時の表情、さらに役者が演じた各種の表情画像を提示し被験者に模倣させた時の表情の変化を動画で撮影した。これを国際的な表情判定基準により喜び、悲しみ、怒り、恐怖、驚き、軽蔑、嫌悪などに定量的に分類できるソフトウェア (face reader ver2.0) を用いて解析、動画データから各表情成分の比率 (%) が継続的にどのように変化するかを数値化し、各群のデータを比較した。【結果】表情全体を通じて、健常者と比較して表情判定基準で判定した際に、PD群では恐怖、PSPでは悲しみ、MSAでは嫌悪と怒りの表情の比率が多かった。刺激提示後、表情形成にかかる時間はPD、PSP群で長く、表出される表情の変化は健常者と比較して小さかった。【考察】 評定国際基準で数値化される表情の変化から、PDを含めパーキンソニズムでは健常者と比べて表情形成のスピードは遅く、表情の変化も低下していた。また表情形成には疾患ごとの特徴があり、表情をつくる表情筋のパターンに違いがあることが示唆された。被験者の個別の特徴を反映している可能性もあるため、これらの傾向が一般化できるかはさらに例数を増やした検討が必要である。

**O-35-2 ミオクローヌス・ジストニアに対する淡蒼球脳深部刺激療法**○池澤 淳<sup>1</sup>、横地 房子<sup>1</sup>、沖山 亮一<sup>1</sup>、上山 勉<sup>1</sup>、磯尾 綾子<sup>2</sup>、上利 崇<sup>2</sup>、戸島 麻耶<sup>1</sup>、高橋 一司<sup>1</sup>、谷口 真<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> 都立神経病院 脳神経内科、<sup>2</sup> 都立神経病院 脳神経外科

【目的】ミオクローヌス発現の生理学的病変部位は多様であるが、皮質下性ミオクローヌスにジストニアを合併することがあり、ミオクローヌス・ジストニアとして知られている。その代表例であるDYT11 (DYT-SCGE) においては、淡蒼球脳深部刺激療法 (GPi-DBS) はジストニア症状のみならずミオクローヌスに対しても有効である。不随意運動に対する定位機能外科治療では、疾患名でなく症状により治療部位が決定される。このためDYT11以外のミオクローヌス・ジストニアに対してもGPi-DBSは有効と考えられるが、報告は極めて少ない。今回、SCGE変異陰性例を含むGPi-DBSの有効性を検討した。【方法】対象：GPi-DBSを行ったミオクローヌス・ジストニア5例 (平均年齢: 46.8歳、性別: 男性3例 / 女性2例、動作性ミオクローヌス3例 / 安静時発現2例、SCGE遺伝子変異: あり3例 / なし2例)。方法: 術前・術後6か月で症状の評価を行った。ミオクローヌスはUnified Myoclonus Rating Scale (UMRS)、ジストニアはFahn-Marsden Dystonia Rating Scale (FMDRS) を用いて評価した。SCGE変異陰性例のうち1例では、ミオクローヌスが安静時のみに発現し、ジストニア症状は自覚なく軽度の胸鎖乳突筋 (SCM) の左右差を認めた。【結果】全例において改善が認められ、UMRS平均値: 68.4/22.2 (術前/術後)、FMDRS平均値: 7.5/4.2であった。そのうちジストニア状態の自覚を欠いた例もUMRS: 前37/後2と改善した。SCMの左右差は不変であった。GPi-DBSは、動作性ミオクローヌス3例 (すべてDYT11、UMRS: 前80/後32)、安静時発現2例 (UMRS: 前51/後7.0) に両者に対して有効であった。【結論】ミオクローヌス・ジストニアに対しSCGE変異の有無に関わらずGPi-DBSは有効であった。今後より多数例で検討していく必要がある。GPi-DBSの有効性から、これらの症例におけるミオクローヌス発現の病態に大脳基底核が関与している可能性が示唆された。

**O-35-4 パーキンソン病のQOLに影響を及ぼす臨床因子の網羅的検討**○東 篤宏、中野 頌子、林 和孝、加藤 邦尚、坂野 文彦、菊池 洗一、前田 利樹、長尾龍之介、村手健一郎、廣田 政古、石川 等真、水谷 泰彰、島 さゆり、伊藤 瑞規、植田 見広、渡辺 宏久  
藤田保健衛生大学病院 脳神経内科学講座

【目的】現在、パーキンソン病 (PD) において確立している各種臨床指標や高次脳機能評価指標とQOLとの関係を明らかにする。【方法】対象は、MDS診断基準を満たすPD 31例 (男性19例、女性12例、平均年齢71.2歳、平均罹病期間7.2年)。PDQ39に及ぼす影響について、パーキンソン病の全般指標としてMDS-UPDRS Part I-IV、認知機能はMoCA-J、ACE-R、FAB、Stroop、ADAS即時単語再生と再認、WAB呼称、WMS-R、Line orientation、Incomplete letters、情動はGeriatric Depression Scale 15 (GDS 15)、J-QUIP、Epworth Sleepiness Scale、自律神経はSCOPA-AutとOSIT-Jを用いて検討した。各スコアとPDQ39との関係について単回帰・重回帰分析を用いて検討した。【結果】PDQ39は、MDS-UPDRS Part I (R2=0.203)、Part II (R2=0.404)、Part III (R2=0.259)、SCOPA-Aut (R2=0.233)、GDS15 (R2=0.165) と有意に相関していた。この5つの指標を用いた重回帰分析におけるR2は0.59であった。PDQ39の下位項目では、Part II・III、SCOPA-Autが運動能力、ADL、意思疎通と相関し、Part I、GDSは精神的健康観や社会的サポートと相関していた。【結論】PDのQOLには運動機能、情動、自律神経不全が密接に関連しており、特にADLの悪化が大きく影響していた。一方、QOLの下位項目によって、影響する症状は異なっていたことから、QOLの向上には、低下の原因となっている内容に着目して対応方法を考える必要がある。

**O-35-6 内視鏡的第三脳室底開窓術が著効した晩発性中脳水道狭窄症の2例ー病態的考察**○佐藤 澄人、小泉 寛之、半田 肇、井上 智夫、関口 朋子、師田 信人、秀 拓一郎、隈部 俊宏  
北里大学医学部 脳神経外科

【目的】晩発性中脳水道狭窄症による水頭症は比較稀な疾患で、中高年では歩行障害や認知機能低下など特発性正常圧水頭症 (iNPH) と同様の症状で発症する。内視鏡的第三脳室底開窓術 (ETV) が著効した晩発性中脳水道狭窄症を2例経験した。過去の報告例も合わせて、iNPHの病態との相違について考えてみたい。【方法・結果】症例1は72歳の女性で、歩行障害および認知機能低下で発症した。2年半の経過では寝たきりの状態となり、下肢の屈曲拘縮も生じていた。頭部MRIは、中脳水道の狭窄と第四脳室以外の脳室拡大、脳室周囲のT2高信号を認めたが、脳萎縮との鑑別が一見困難な所見であった。ETV施行後3ヶ月間のリハビリにより、症状は劇的に改善し歩行はほぼ正常となった。MMSEは9点から26点に改善した。症例2は62歳の女性で、歩行障害で発症した。1年半の経過で著明なバランス障害を認め、支えがなくては歩行が困難な状態であった。認知機能の低下は認めなかった。頭部MRIで中脳水道下部に膜様構造を認め、脳室および脳室周囲の所見は症例1と同様であった。ETV施行後3ヶ月間のリハビリを経て、ほぼ正常な歩行が可能となった。【結論】2例とも発症後1年半から2年半が経過し、ADLの著しい低下を認めていたが、ETVにより症状は著明に改善された。iNPHと診断された症例の多くは、進行性核上性麻痺などの変性疾患が併存しているとの指摘もあり、外科的治療の有効性についても議論がある。一方、中高年発症の晩発性中脳水道狭窄症は、iNPHと類似した慢性経過の水頭症であるが、過去の報告でも髄液循環の改善に対する反応性はきわめて良好で、複合的な病態が少ない疾患であることが示唆される。晩発性中脳水道狭窄症による水頭症に対しては、ETVを積極的に考慮すべきと考えられた。



**O-36-1** **LYST遺伝子変異 (Chédiak-Higashi症候群) は痙性対麻痺を呈する**

○土屋 舞<sup>1</sup>、高 紀信<sup>1</sup>、石浦 浩之<sup>2</sup>、嶋崎 晴雄<sup>3</sup>、中村 毅<sup>4</sup>、  
鈴山 耕平<sup>5</sup>、原 英夫<sup>5</sup>、高橋 牧郎<sup>6</sup>、辻 省次<sup>7,8</sup>、瀧山 嘉久<sup>1</sup>、  
JASPAC<sup>9</sup>  
<sup>1</sup>山梨大学病院 神経内科、<sup>2</sup>東京大学脳神経内科、  
<sup>3</sup>埼玉医科大学保健医療学部、<sup>4</sup>京都武田病院脳神経内科、<sup>5</sup>佐賀大学脳神経内科、  
<sup>6</sup>大阪赤十字病院脳神経内科、<sup>7</sup>東京大学分子神経学、<sup>8</sup>国際福祉大学、  
<sup>9</sup>JASPAC

【目的】Chédiak-Higashi症候群 (CHS) は主に小児の先天性免疫不全症として知られている。臨床症状として幼少期発症型は免疫不全、皮膚色素異常が主徴であるが、成人発症型は認知障害、小脳失調や末梢神経障害などの神経系の異常が知られている。検査所見としては白血球内の巨大顆粒、NK細胞活性の低下、LYST遺伝子変異が知られている。我々は、臨床的に複合型遺伝性痙性対麻痺を呈している家系においてLYST遺伝子変異を同定した。そこで本研究ではLYST遺伝子変異による遺伝性痙性対麻痺 (HSP) の臨床分子遺伝学的検討を行い、LYST遺伝子変異の臨床的な広がりについて検討した。【方法】JASPACにおいて収集、遺伝子解析を行ったHSP患者においてLYST遺伝子変異の有無を確認した。また各変異が疾患を来たしうる可能性について検討し、可能な範囲で臨床症状や遺伝子変異の有無を確認した。【結果】JASPAC登録症例において4家系6例を抽出した。2家系は近親婚のあるホモ接合性変異、他の2家系は複合ヘテロ接合性変異であった。歩行障害の発症年齢は若年から成人まで認めた。全例で痙縮を認めたが、小脳失調、末梢神経障害を呈した患者はそれぞれ1名であった。明らかな易感染性のエピソードは全例で認めなかったが、確認できた5名の患者全てで認知機能障害や精神発達遅滞を認めた。白血球の巨大顆粒を確認できた3名の患者全員に認めた。【結論】CHSの原因遺伝子であるLYST遺伝子変異により常染色体劣性遺伝性HSPを来たすことが分かった。小脳失調や末梢神経障害を伴わないHSPにおいてもLYST遺伝子変異の可能性を検討すべきであると考えられた。また、精神発達遅滞を伴う複合型HSPにおいてもLYST遺伝子変異の可能性を考える必要があると思われる。

**O-36-3** **本邦におけるSPG31の臨床・分子遺伝学的検討**

○羽田 貴礼<sup>1</sup>、高 紀信<sup>1</sup>、一瀬 佑太<sup>1</sup>、土屋 舞<sup>1</sup>、長坂 高村<sup>1</sup>、  
新藤 和雅<sup>1</sup>、石浦 浩之<sup>2</sup>、辻 省次<sup>2,3</sup>、瀧山 嘉久<sup>1</sup>、JASPAC<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>山梨大学神経内科学講座、  
<sup>2</sup>東京大学大学院医学系研究科分子神経、<sup>3</sup>国際医療福祉大学ゲノム医学研究所、  
<sup>4</sup>痙性対麻痺に関する全国多施設共同研究体制

【目的】遺伝性痙性対麻痺 (hereditary spastic paraplegia, HSP) は緩徐進行性の下肢痙縮を主徴とする遺伝性神経変性疾患であり、現在のところ根本的な治療法はない。HSPは随伴症状の有無により純粋型と複合型に分類され、そのなかでREEP1 (Receptor expression-enhancing protein 1) 遺伝子変異を原因とするSPG31は常染色体優性遺伝性HSPにおいて2番目に多い病型であり、一般に純粋型を呈する。主としてJapan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC) により見出されたSPG31の症例をもとにその臨床・分子遺伝学的特徴を検討した。【方法】現時点で登録された857家系のうち15家系にREEP1遺伝子変異が同定され、SPG31と診断された。臨床情報が確認できた発端者とその家族を解析対象とした。【結果】対象は15家系18人 (男14人、女4人)、発症年齢は平均22.4歳 (4~67歳) で10歳以下の発症が半数以上であった。全例が発症時に歩行障害を有し、経過が確認できるものは全例で進行性であった。純粋型が83%であり、複合型として末梢神経障害を示唆する下肢腱反射減弱もしくは凹足が明らかであった症例が3例、神経伝導検査が実施された11症例のうち2例ではMCVの低下が確認された。遺伝子検査では1塩基置換が7家系、フレームシフト変異が4家系、ナンセンス変異が3家系にみられ、変異部位はエクソン2~7に分布していた。また長大欠失変異が1家系に認められた。【結論】本邦のSPG31においても発症年齢の分布やフレームシフト変異が比較的高頻度に見られる点など、海外からの報告に一致する結果がみられた。しかし、これらの変異と臨床像の関連を明らかにするには更なる症例の蓄積が必要と考えられた。

**O-36-5** **REEP2 遺伝子変異 (SPG72) 家系の臨床・分子遺伝学的検討**

○高木 隆助<sup>1,2</sup>、南 海天<sup>2</sup>、羽田 貴礼<sup>2</sup>、高 紀信<sup>2</sup>、瀧山 嘉久<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>飯田病院、<sup>2</sup>山梨大学神経内科学講座

【目的】REEP2 (receptor expression-enhancing protein 2) 遺伝子はSPG31の原因であるREEP1遺伝子と同様にREEP familyに属し、小胞体膜の彎曲構造に関わっているとされる。REEP2遺伝子変異により生じる遺伝性痙性対麻痺はSPG72に分類される。これまでに世界で3家系と1名の孤発例の4種類の遺伝子変異の報告のみであり、本邦での報告は無い。これまでの報告例を踏まえ臨床・分子遺伝学的に検討する。【方法】発端者は10代の女子。2歳時より右足を引きずって歩いていた。父方の叔父も幼少期から発端者と同様の歩行であった。神経学的異常所見として両下肢の痙縮、腱反射亢進、病的反射陽性、痙性歩行を認めた。父親にも同様の症状を認めたが、発端者と比べ症状は非常に軽度であった。これらより遺伝性痙性対麻痺を疑い、全エクソーム解析を行った。【結果】REEP2遺伝子にミスセンス変異 (c.119T>G, p.Met40Arg) を認めた。本症例、既報告はすべて純粋型HSPであり、全例で発症年齢が10歳未満であり、多くが2~4歳での発症であった。本家系では発端者の父親と叔父は40代であるが歩行可能でありSPG72の症状進行は非常に緩徐であると考えられる。発端者と同じ父親の症状が軽度であることから家系内で症状の多様性を認めた。【結論】REEP2の機能はまだ未解明点が多いが、REEP2変異により生じるSPG31とREEP2変異により生じるSPG72はどちらも若年発症の純粋型HSPを呈することから機能の相同性が考えられる。SPG72は常染色体優性、劣性、孤発例での報告があるので、稀ではあるが、遺伝形式にかかわらず、若年発症の純粋型痙性対麻痺に関してSPG72の鑑別が必要であると考えられた。

**O-36-2** **特発性小脳性運動失調症における抗小脳抗体の検索と抗体陽性患者の臨床的特徴**

○竹腰 顕<sup>1</sup>、木村 暁夫<sup>1</sup>、吉倉 延亮<sup>1</sup>、中村 勝哉<sup>2</sup>、吉田 邦広<sup>3</sup>、  
下畑 享良<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、  
<sup>2</sup>信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、<sup>3</sup>長野県厚生農業協同組合連合会 鹿教湯三才山リハビリテーションセンター 鹿教湯病院

【目的】近年、本邦から特発性小脳性運動失調症 (idiopathic cerebellar ataxia: IDCA) の疾患概念と診断基準が提唱された。一方、診断基準を満たした中に、自己免疫病態が関与する小脳性運動失調症患者が含まれる可能性がある。今回抗小脳抗体を検索することにより、自己免疫病態の関与が示唆されるIDCA患者と、抗体陽性患者の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】診断基準のpossible以上のIDCA 47名、多系統萎縮症 (MSA) 20名、遺伝性脊髄小脳変性症 (HA) 13名、健常者17名を対象とし、ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織染色により、血清中の抗小脳抗体を検索した。抗小脳抗体陽性と陰性IDCA患者群において、年齢、性別、初発症状、小脳外徴候、mRS、脳脊髄液検査所見、SPECT、治療内容を比較した。また抗小脳抗体の染色パターンによる、これら項目の差を検討した。【結果】免疫組織染色では、IDCA患者の34%に抗小脳抗体を検出した。この陽性率は、MSA患者 (10%, P=0.037)、HA患者 (0%, P=0.010)、健常者 (6%, P=0.016) よりも有意に高値であった。抗小脳抗体陽性IDCA患者群では、陰性患者群と比較し、有意にSPECTで非対称性の小脳血流低下を認め (50% vs 13%, P=0.031)、小脳外徴候に乏しい傾向を認めた。複数の免疫染色パターンを認めたが、分子層のneuropilのみが染色されたIDCA患者群では、それ以外の染色パターンを示したIDCA患者群と比較し、有意にmRSが高値であった (3 vs 1, P=0.022)。【結論】診断基準を満たしたIDCA患者の34%に、自己免疫病態の関与を示唆する抗小脳抗体を検出した。この陽性率は、対照群と比較し有意に高値であった。抗小脳抗体陽性IDCA患者の臨床的特徴は、SPECTにおける小脳の非対称性血流低下と、純粋小脳性運動失調を呈することであった。これらの臨床的特徴を有するIDCA患者では、抗小脳抗体の検索と、免疫療法の効果を確認する必要があると考えられた。

**O-36-4** **当施設の遺伝子解析にてSACS遺伝子のバリエントが同定された日本人症例の臨床的特徴**

○嶋崎 晴雄<sup>1</sup>、小川 朋子<sup>2</sup>、高 紀信<sup>3</sup>、山本 洋一<sup>4</sup>、津川 潤<sup>5</sup>、  
村上千恵子<sup>6</sup>、本多 正幸<sup>7</sup>、黒川 克朗<sup>8</sup>、岩永 育貴<sup>9</sup>、植田 光晴<sup>10</sup>、  
瀧山 嘉久<sup>3</sup>、JASPAC<sup>11</sup>  
<sup>1</sup>埼玉医科大学 保健医療学部/大学病院 脳神経内科、  
<sup>2</sup>国際医療福祉大学病院 脳神経内科、<sup>3</sup>山梨大学 神経内科、  
<sup>4</sup>大阪大学 神経内科、<sup>5</sup>福岡大学 神経内科、<sup>6</sup>弘前大学 脳神経内科、  
<sup>7</sup>東京都立神経病院 神経内科、<sup>8</sup>国立病院機構 山形病院 神経内科、  
<sup>9</sup>九州大学 神経内科、<sup>10</sup>熊本大学 神経内科、<sup>11</sup> JASPAC

【目的】シャルボア・サグネ型痙性失調症 (Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay : ARSACS) は、カナダのケベック州で最初に報告された遺伝性神経変性疾患で、SACS遺伝子の変異が原因である。ケベック州の症例は均一な臨床像で、1~1.5歳で発症する小脳失調、下肢痙性、末梢神経障害、手足の変形、網膜有髄線維の増生を呈し、知能は正常である。我々は、2004年に自験の本邦例でSACS変異を同定し報告した。その後、他施設から、Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC) 経由で遺伝子解析依頼があり、それらの内、日本人でSACS遺伝子のバリエントが同定された症例について、臨床像、検査所見、遺伝子変異について検討する。【方法】若年発症で、緩徐進行性の下肢痙性、小脳失調、末梢神経障害、網膜有髄線維増生などの所見があり、常染色体劣性遺伝性と考えられる、ARSACSが疑われる症例で、遺伝子解析に同意が得られた例について、SACS遺伝子解析をサンガー法にて行った。【結果】自験4家系6症例、他施設からの4家系5症例、JASPACの7家系8症例、計15家系19症例の日本人症例で26種類のSACS遺伝子のバリエントが同定されたが、殆どは異なる遺伝子部位に位置し、大部分は機能喪失性変異であった。発症年齢は平均5.9歳と欧米例より遅かった。臨床症状は小脳失調や末梢神経障害はほぼ全例に認められたが、腱反射亢進のない例が6例、下肢痙性や病的反射を認めない例が4例あった。また、網膜有髄線維増生は9例で認めず、知能低下を9例で認めた。MRI所見を確認できたほぼ全例に小脳虫部上葉と頸髄の萎縮、橋のT2低信号を認めた。【結論】当施設で遺伝子解析を行いSACS遺伝子のバリエントが同定された症例は、小脳失調と末梢神経障害以外の臨床症状と遺伝子変異部位は多様性に富んでいたが、MRI画像所見では均一であった。

**O-36-6** **痙性対麻痺のITB療法に関する全国多施設共同研究**

○一瀬 佑太<sup>1</sup>、高 紀信<sup>1</sup>、石浦 浩之<sup>2</sup>、戸田 達史<sup>2</sup>、松瀬 大<sup>3</sup>、  
水上 平祐<sup>1</sup>、山野 嘉久<sup>1</sup>、辻 省次<sup>2</sup>、瀧山 嘉久<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>山梨大学神経内科、<sup>2</sup>東京大学神経内科、<sup>3</sup>九州大学神経内科、  
<sup>4</sup>聖マリアンナ医科大学内科学脳神経内科、<sup>5</sup>東京大学大学院分子神経学講座、  
<sup>6</sup>国際医療福祉大学ゲノム医学研究所

【目的】2008年のITB療法認可以来、ITB療法を導入した痙性対麻痺患者は220例以上存在しているが、現在までまとまった臨床評価は成されておらず、治療効果のエビデンスに乏しい。そこで、痙性対麻痺に対するITB療法の治療効果を実証し本邦初のエビデンスデータとすることを目的に、本研究を立ち上げた。【方法】ITB導入患者10名 (SPG4 3名、SPG8 1名、病型不明6名、評価時平均年齢52.5歳、平均発症年齢37.8歳、平均罹病期間21年、ITB平均投与期間3年5ヶ月)、非導入患者19名 (SPG4 4名、SPG31 3名、SPG80 2名、病型不明10名、評価時平均年齢48.5歳、平均発症年齢31.3歳、平均罹病期間17.9年) において、Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)、SF-36v2、我々が作成した症状自己評価スケールの3つをスコアリングし比較評価した。【結果】SPRSでは、ITB導入患者において痙縮の改善傾向を認めたが、非導入患者の方が歩行や階段昇降の質は良い傾向にあった。SF-36v2は身体的側面での満足度はITB導入患者の方が低いが、精神的側面や役割・社会的側面での満足度はほぼ同等であった。症状自己評価スケールでは、現状の満足度はITB導入患者において良い傾向であったが、総点に差はなかった。以上、いずれも両群間に有意差は認めなかった。ITB導入前後を評価し得た数名のデータでは、ITB導入によりSPRSと症状自己評価スケールに十分な改善を得ている。【結論】実際の現場では、歩行機能が一定以上に悪化しADLが低下した症例がITB療法を導入しているため、今回の解析では、病状が進行した症例がITB導入後に非導入患者と同等に近い状態を実現できているという結果の反映ではないかと推測している。今後さらに多くの症例のデータの蓄積が望まれる。



## O-37-1 CIDPにおける血清ニューロフィラメント軽鎖と臨床病理およびNF155自己抗体との関連

○深見 祐樹<sup>1</sup>、飯島 正博<sup>1,2</sup>、小池 春樹<sup>1</sup>、橋詰 淳<sup>1</sup>、勝野 雅史<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>名古屋大学 神経内科、<sup>2</sup>名古屋大学病院 先端医療開発部

【目的】近年、様々な神経疾患における疾患活動性のバイオマーカーとしてニューロフィラメント軽鎖(NFL)が注目されている。現在、CIDPにおいて客観的で定量的なバイオマーカーはなく、予後に関連する軸索変性の程度を知ることは臨床的に重要である。今回、CIDPにおける各亜型間の血清NFLが示す動態の差異を解析する。また治療前後における血清NFLの変動からバイオマーカーとしての意義を検証する。【方法】対象は、NF155抗体陽性患者13例を含むCIDP患者58例と健常コントロール12例。血清NFL濃度は超高度感度digital ELISAシステム(Simoa)により測定。NF155抗体陽性13例のうち8例で治療介入後における抗体価と血清NFLをあわせて測定。疾患重症度はmRSで評価。また対象患者で腓腹神経生検を施行した40例について病理学的所見と血清NFL濃度の関連性を検証した。【結果】血清NFL濃度は、CIDP群がコントロールより有意に高値を示した(中央値29.63対7.46 pg/mL、 $p < 0.001$ )。また各亜型ともコントロールより有意に高値を示した。NF155抗体陽性例は、抗体陰性CIDP群より有意に高値であった(46.65 vs. 22.28 pg/mL、 $p = 0.005$ )。重症度との相関解析では血清NFL濃度とmRSで有意な相関を示した( $r_s = 0.55$ 、 $p < 0.001$ )。検査所見との相関解析では血清NFL濃度と脳脊髄液蛋白濃度に正の相関を( $r_s = 0.432$ 、 $p = 0.001$ )、神経伝導検査では脛骨神経CMAP振幅と負の相関を認めた( $r_s = -0.404$ 、 $p = 0.004$ )。腓腹神経生検による病理学的解析では、活動性の軸索障害を示唆する髄鞘剥離と有意な関連を示した( $p = 0.011$ )。またときどきし標本による軸索変性所見も有意な相関を示した( $r_s = 0.485$ 、 $p = 0.001$ )。さらにNF155抗体陽性群における治療介入前後の比較で、血清NFL濃度と抗体価の両者とも低下を示した。【結論】血清NFLはCIDPの疾患活動性を反映するとともに、電気生理学的・病理学的に軸索変性を反映することが示された。

## O-37-3 慢性炎症性脱髄性多発神経炎における画像検査の有用性とその特徴

○関口 緑<sup>1</sup>、三澤 園子<sup>2</sup>、狩野 祐樹<sup>2</sup>、中村 圭吾<sup>2</sup>、常山 篤子<sup>2</sup>、鈴木 陽一<sup>2</sup>、水地 智基<sup>2</sup>、網野 寛<sup>1</sup>、澁谷 和幹<sup>2</sup>、桑原 聡<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>JR 東京総合病院 脳神経内科、<sup>2</sup>千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)では、神経超音波検査(US)およびMRIで神経肥厚が認められ、診断に有用とされる。各病型におけるUSおよびMRI検査の特徴を検証する。【方法】当科を2012年から2019年12月までに受診し、神経伝導検査(NCS)、USおよび神経根MRIを行った51例を対象とした。EFNS/PNS基準により病型分類および神経伝導検査の分類を行った。USは同側の正中と尺骨神経における手首・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。MRIは頸部および腰部神経根と神経叢を撮像した。【結果】臨床病型はTypical群31例、MADSAM群16例、DADS4例であった。USでは、Typical群48%、MADSAM群88%、DADS群75%で神経肥厚を認めた。びまん性の肥厚を各群で45%、56%、75%、局所の肥厚を26%、81%、50%で認め、MADSAM群で優位に局所の肥厚が多かった。びまん性の肥厚は肘より近位に、局所の肥厚はTypicalでは肘より近位、MADSAM群では前腕と上腕に多かった。MRIでの肥厚はTypical群82%、MADSAM群93%、DADS群75%で認めた。びまん性の肥厚を各群で82%、47%、75%に、局所の肥厚を0%、53%、0%で認めた。USとMRIの比較では、Typical群ではMRIがUSより高率で肥厚を認め、MADSAM群ではUSで局所肥厚の検出率が高かった。NCSでは、Typical/DADS群では90%以上がDefiniteの診断を満たしたが、MADSAM群では35%(6/17)がDefiniteに至らなかった。この6例中5例がUSまたはMRIで神経肥厚を認めた。【結論】CIDPにおける画像診断は、Typical群ではMRIの検出率が高く、MADSAM群での局所肥厚はUSの検出率が高かった。病変が遠位の中間部におよぶMADSAM型ではUSが診断の一助になると考えられた。

## O-37-5 CIDPに対する維持療法: 有害事象からの検討

○青埴 佑弥、三澤 園子、澁谷 和幹、水地 智基、鈴木 陽一、常山 篤子、中村 圭吾、狩野 裕樹、諸岡菜里恵、大谷 亮、桑原 聡  
千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

【目的】慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP)に対する維持療法は、副腎皮質ステロイドが以前は主流であったが、免疫グロブリン(immunoglobulin: Ig)療法が進行抑制へ適応を拡大して以降は頻用されている。それぞれの治療の奏効率については多く検討されているが、有害事象リスクに関するリアルワールドデータは乏しい。各維持療法の有効性のみならず、有害事象とその発生頻度についても明らかにする。【方法】2010年以降、当科に通院歴のあるCIDP患者連続症例から、当院で初期治療を選択・導入し、1年以上のフォローアップが可能であった例を対象とした。維持治療の内容、overall neuropathy limitation scale (ONLS)、CIDP Disease Activity Status (CDAS)、臨床的再発の有無、有害事象について後ろ向きに検討した。【結果】上記基準に合致する症例は52例であった。維持療法の内訳はプレドニゾン(PSL)36例、Ig静注7例、Ig皮下注2例、PSL・Ig静注併用5例、他の免疫抑制剤2例であった。CDASで定義されるremission(症状安定、治療終了から5年未満)の定義を満たす例はPSL6例、Ig静注2例、cure(症状安定、治療終了から5年以上)の定義を満たす例はPSL5例、Ig静注0例であった。一方、何らかの治療または処置を要する有害事象の年間発生率は、PSL単独群で23%、IVIg単独群で8%であった。特にPSL単独群での有害事象は71%が開始後1年以内に発生していた。有害事象による治療の変更はなかった。【結論】CIDPに対するステロイド治療は奏効率が高い一方、投与後比較的早期からの有害事象の頻度が高い。Ig静注または皮下注投与による長期維持治療は件数がまだ少ないが、有害事象の頻度が少ない可能性がある。

## O-37-2 Guillain-Barré症候群急性期における末梢血リンパ球サブセットの解析

○橋本 ばく、王子 聡、田中 覚、原 渉、伊崎 祥子、深浦 彦彰、野村 恭一、海田 賢一  
埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

目的: Guillain-Barré症候群(以下GBS)の病態には液性免疫機序に加えて細胞性免疫の関与も重要であるが、急性期における免疫細胞の動態と臨床的特徴との関連は明らかではない。本研究ではGBSの急性期末梢血リンパ球サブセットと臨床的特徴、重症度との相関を明らかにする。方法: 2016年から2020年に当科に入院したGBS例のうち発症後2週間以内に治療前血液を採取できた37名を対象とし、18種類の末梢血T/Bリンパ球サブセットをFACS法で解析した。予後不良因子である年齢に注目し、高齢群( $\geq 61$ 歳, 21名)と非高齢群( $\leq 60$ 歳, 16名)に分けサブセットを比較した。ピーク時重症群(Hughes functional grade, HFG $\geq 4$ , 20名)と軽症群(HFG $\leq 3$ , 15名)について比較した。結果: 高齢群は非高齢群に比べ、ピーク時HFGが高く( $4.00 \pm 0.85$  v.s.  $2.90 \pm 1.29$ ;  $p=0.007$ )、ヘルパーT1細胞(Th1)高値( $p=0.003$ )、ナイーブCD8低値( $p=0.007$ )、エフェクターCD4高値( $p=0.003$ )であった。重症群は高齢で( $60.80 \pm 16.99$  v.s.  $46.33 \pm 17.14$ ;  $p=0.018$ )、ナイーブCD8低値( $p=0.023$ )が特徴であった。軽症群は若年で、ナイーブCD8高値、ヘルパーT2優位であった( $p=0.028$ )。結論: 高齢者は非高齢者に対して急性期にTh1応答が強いことが重症化と関連している可能性がある。高齢者のナイーブCD8低値から、種々の抗原に暴露されてきた背景が強い免疫応答に関連する可能性を考えた。急性期リンパ球サブセット解析はGBSの病態解明に加えて予後予測に有用である可能性がある。

## O-37-4 COVID-19 流行下におけるGuillain-Barré症候群の疾病動向

○藤田明日菜<sup>1,2</sup>、蔵 陽子<sup>2</sup>、京谷 美月<sup>1</sup>、中山 博輝<sup>1</sup>、張 由絹<sup>1</sup>、水谷 真之<sup>1</sup>、渡邊 陸房<sup>1</sup>、高橋 一司<sup>2</sup>、藤々崎浩人<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>東京都立墨東病院 脳神経内科、<sup>2</sup>東京都立神経病院 脳神経内科

【目的】Coronavirus disease 2019(COVID-19)の流行がGuillain-Barré症候群(GBS)の疾病動向に与えた影響について検討した。【方法】765床の感染症指定病院と304床の神経専門病院における、2018年度から2020年度上半期までのGBS(Bickerstaff脳幹脳炎とFisher症候群を含む)の退院患者数を調査した。また、前者において、2020年度に入院したGBS患者と2019年度及び2018年度に入院した患者背景を比較検討した。さらに、前者における感染性腸炎とマイコプラズマ肺炎の退院患者数についても2020年度と2019年度及び2018年度で比較した。【結果】GBS退院患者数は、感染症指定病院では2018年度は5例、2019年度は6例であったが、2020年度上半期は1例であった。神経専門病院においても、2018年度は22例、2019年度は27例であったが、2020年度上半期は6例にとどまった。感染症指定病院の全症例(12例)の患者背景として、全例で上気道症状や発熱、下痢症状などの先行感染があったが、原因因子が特定できた症例は1例のみであった。また、緊急事態宣言中のGBS入院患者はいなかった。さらに、GBSの先行感染の病原因子とされているマイコプラズマ肺炎および感染性腸炎の入院患者も2020年度では明らかに減少していた。【結論】感染症指定病院と神経専門病院の両者において、2020年度上半期のGBS退院患者数は例年の55%以下に減少していた。感染症指定病院の方が減少率が大きく、緊急事態宣言中の入院患者がいなかったことから、一部のGBS患者はCOVID-19感染症を心配して受診を控えた可能性がある。一方、神経専門病院での減少は受診を控えたとは考えにくく、GBSの発症人数が減ったと推測された。発症が減った理由として、COVID-19に対する感染予防策に付随してマイコプラズマ肺炎および感染性腸炎の流行が抑えられたことや飲食店で加熱不十分な鶏肉を食す機会が減ったことなどが考えられた。

## O-37-6 COVID-19 罹患後発症した顔面・咽頭筋麻痺を伴うギラン・バレー症候群

○陳 佑佐、黒川 幸子、花野 秀行、安田 高志、徳岡健太郎、野川 茂  
東海大学八王子病院 神経内科

【目的】COVID-19は肺炎のみならず、静脈血栓塞栓症、脳梗塞などを発症させるが、ギラン・バレー症候群(GBS)などの自己免疫性末梢神経障害に関する検討は少ない。本研究では、GBS自験例を呈示し、COVID-19によるGBSの特徴を明らかにすることを目的とした。【症例呈示】60代男性。2020年7月初旬より感冒症状が出現。第12病日COVID-19 PCR陽性が判明し自宅療養していたが、第20病日肝臓病と診断され他院に入院。同時期より四肢のしびれ・脱力が進行。第24病日気管内挿管され、翌日当院へ転院。両側顔面筋麻痺(兔眼)、四肢筋力低下(MMT2-3)、両上肢、Th7以下体幹から下肢にかけての異常感覚、四肢腱反射消失を認めたが、臥位高血圧などの自律神経症状は伴わなかった。頭部・脊椎MRIでは異常所見なく、髄液検査で細胞数2/mm<sup>3</sup>、蛋白239 mg/dLと蛋白細胞解離を認め、GBSと診断した。既知の抗ガングリオシド抗体は陰性であった。免疫グロブリン療法施行後、四肢筋力や異常感覚は改善傾向を認めたが、顔面・咽頭筋麻痺が強く、第42病日気管切開を行った。第56病日に施行した神経伝導検査では、正中および尺骨神経でDLT延長、FVCV低下、左脛骨神経でFVCV低下を認め、SNAPは右腓腹神経を含め導出不能であった。針筋電図では、脱神経電位、神経原性変化を認めた。顔面筋力低下は残存するも、四肢筋力低下はMMT4まで改善し、第70病日回復期病院へ独歩転院した。【考察】2020年7月までにCOVID-19罹患後のGBSは73例報告されているが、本例でも発症時にはCOVID-19陰性で、ウイルスの直接浸潤ではなく免疫学的機序を介してGBSを発症させたと考えられる。また、本例では、重度の顔面・咽頭筋麻痺、感覚神経障害が特徴的であったが、既報告でも古典的感覚運動型を呈することが多いとされ、今後の症例の蓄積を要する。



**O-38-1 血中GRP78抗体は自己免疫性中枢神経疾患のバイオマーカーか？**

○古賀 道明、清水 文崇、神田 隆  
山口大学大学院医学系研究科臨床神経学

【目的】GRP78抗体は、視神経脊髄炎スペクトラム疾患(NMOSD)においてBBBを破壊させる作用をもつ自己抗体として同定された。本抗体の測定はウェスタンブロット法で従来行われてきたが、本法では多くの検体を定量的に評価することは向きである。今回、GRP78抗体測定系をELISA法で確立し、本抗体がNMOSDなど自己免疫性中枢神経疾患のバイオマーカーとなりえるか、多数例を用いて検証した。【方法】自己免疫性中枢神経疾患49例(多発性硬化症20例、NMOSD 9例、ビッカースタッフ型脳幹脳炎9例、自己免疫性脳炎4例、その他7例)、炎症性末梢神経疾患(ギラン・バレー症候群など)65例、炎症性筋疾患14例、神経変性疾患28例、健康者31例の血清を用いた。リコンビナントGRP78蛋白を用いたELISA法でIgG型GRP78抗体を測定した。【結果】GRP78抗体の陽性率が高かったのは順に、NMOSD(33%)、炎症性筋疾患(14%)、ビッカースタッフ型脳幹脳炎(11%)、神経変性疾患(11%)、炎症性末梢神経疾患(6%)であった。多発性硬化症では全例陰性であった。NMOSDの一例では再発期→寛解期においてGRP78抗体価の有意な減少が確認された。【結論】GRP78抗体は自己免疫性中枢神経疾患に特異的ではなく、非炎症性疾患(神経変性疾患)や末梢神経疾患(ギラン・バレー症候群など)、筋疾患でも検出されることが明らかとなった。さらに、NMOSDにおける陽性率は3割程度と決して高くなく、本抗体の補助診断マーカーとしての利用価値は低いと考えられた。一方、NMOSDの一例において経時的な抗体価の変動が確認された。本抗体が個々の症例での疾患活動性を反映するバイオマーカーとして利用できるかは、更なる検討を要する。

**O-38-3 免疫チェックポイント阻害薬による中枢神経領域の免疫関連有害事象に関する検討**

○鍋木 真弓<sup>1</sup>、水上 平祐<sup>1</sup>、菱田 吉明<sup>2</sup>、清水 紗智<sup>2</sup>、緒方 聖友<sup>3</sup>、韓 蔚<sup>3</sup>、伊澤 直樹<sup>1</sup>、砂川 優<sup>1</sup>、松本 博文<sup>1</sup>、伊佐早健司<sup>1</sup>、白石 眞<sup>1</sup>、山野 嘉久<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>聖マリアンナ医科大学 脳神経内科、  
<sup>2</sup>聖マリアンナ医科大学 代謝内分泌内科、  
<sup>3</sup>聖マリアンナ医科大学 腎臓高血圧内科、<sup>4</sup>聖マリアンナ医科大学 腫瘍内科

【目的】免疫チェックポイント阻害薬(ICI: immune checkpoint inhibitors)は、がんに対し有効な治療である一方、免疫関連有害事象(irAE; immune-related Adverse Events)を発症する。特に中枢神経領域のirAEは後遺障害を来す場合がありその治療は重要であるが未だ病態について不明な点が多い。そこで本研究では、当院で経験した中枢神経領域のirAEの特徴について検討した。【方法】2015年2月から2020年7月までに当院でICI(ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ)を投与された202例を対象に、中枢神経領域のirAEの有無について後方視的に調査した。【結果】202例中98例でirAEを認めた。98例の病態の内訳は、肺病62例、メラノーマ12例、腎臓10例、頭頸部痛5例、胃痛3例、悪性胸膜中皮腫3例、尿路上皮癌2例、小腸癌1例であった。このうち中枢神経領域のirAEは計12例(5.9%)で認められ、その内訳はACTH単独欠損症11例、下垂体炎1例であり、脳炎、髄膜炎の症例はなかった。また全例ヒドロコルチゾンにより治療されていた。興味深いことに、ACTH単独欠損症を認めた1例で、副腎不全症候の経過で顕著なパーキンソニズムを認め、核医学検査でシナプス前性の障害や心交感神経系の脱神経を疑う所見は認めなかった。髄液細胞数、薬剤上昇と髄液炎症マーカーの上昇を認め、ヒドロコルチゾン治療によりパーキンソニズムが改善したこと、パーキンソニズムの原因はirAEと判断した。【結論】irAEによるパーキンソニズムの報告は我々が知りうる限り初めての報告である。これまでACTH単独欠損症は内分泌領域のirAEとして分類され、その病態形成における炎症の関与については不明であるが、今後詳細に検討していくことの重要性が示唆された。

**O-38-5 視神経脊髄炎患者へのEculizumab投与による患者生活満足度評価の縦断的検討**

○植田 見広<sup>1</sup>、水野 正美<sup>1</sup>、石川 等真<sup>1</sup>、島 さゆり<sup>1</sup>、岡本 千尋<sup>1</sup>、中野 頌子<sup>1</sup>、林 和孝<sup>1</sup>、坂野 文彦<sup>1</sup>、加藤 邦尚<sup>1</sup>、東 篤宏<sup>1</sup>、菊池 洗一<sup>1</sup>、長尾龍之介<sup>1</sup>、前田 利樹<sup>1</sup>、村手健一郎<sup>1</sup>、廣田 政古<sup>1</sup>、水谷 泰彰<sup>1</sup>、伊藤 瑞規<sup>1</sup>、伊藤 信二<sup>2</sup>、武藤多津郎<sup>3</sup>、渡辺 宏久<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>藤田医科大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>藤田医科大学病院 岡崎医療センター、  
<sup>3</sup>藤田医科大学病院 中部国際空港診療所

【目的】視神経脊髄炎(NMO)患者の再発予防としてEculizumabが使用可能となった。本剤は病院での注射を必要とするため、患者負担が増大する可能性がある。一方で、高い予防効果や既存薬の副作用から解放されることでQOLが改善する可能性もある。我々は、Eculizumabを用いた患者に、種々の臨床評価とアンケートを用いて、リアルワールドにおけるQOLの変化を追跡し、その疾患、社会背景との関連を検討する。【方法】NMOの予防としてEculizumabを新規に用いた患者5人に、投与前と投与開始後6ヵ月おきに、各種臨床評価(神経学的評価、mRS、EDSS、視力、採血、髄液細胞数、薬剤種類など)、QOL評価として、SF-36v2、NEI VFQ-25、NAS-J、SEI QOL-DWを用いて、前向きに評価した。【結果】投与前と投与後6ヵ月では、EDSSや視力にはほぼ変化なく、前向きに評価した。【結果】投与量は減少した。NAS-Jでは、不安・抑うつ、自己効力感、NEI VFQ-25では見え方による役割機能。SF-36では社会生活機能、日常的役割(精神)、心の健康、役割/社会的健康を表すコンポーネント・サマリースコアがそれぞれ改善傾向にあった。特に自己効力感、社会生活機能・役割は全例でスコアが向上していた。全例で悪化した項目はなかった。【結論】Eculizumabの導入6ヵ月後時点で既に、視覚に関した心理面で不安・抑うつ、自己効力感が改善し、視覚に関した役割機能QOLが改善し、全般的健康関連QOLでも心理面、社会生活機能の改善が認められた。これは、2週間毎に来院し点滴を受けるという負担があっても、Eculizumabの高い予防効果が、患者の再発への心理的負担を減少し、社会的役割を再認識し社会復帰へ向かわせる傾向が、早期より引き起こされる可能性のあることを示唆する。

**O-38-2 抗MOG抗体関連疾患におけるくすぶり病変は疾患活動性を反映する**

○刀坂 公崇<sup>1</sup>、千原 典夫<sup>1</sup>、栗本 拓治<sup>2</sup>、十河 正弥<sup>1</sup>、関谷 博顕<sup>1</sup>、上田 健博<sup>1</sup>、関口 兼司<sup>1</sup>、中村 誠<sup>2</sup>、松本 理器<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学、  
<sup>2</sup>神戸大学大学院医学研究科 眼科学

【目的】多発性硬化症(MS)患者では頭部MRI susceptibility-weighted imaging (SWI)で病変周囲が低信号域として描出されることがあり、鉄を含有したmicroglia、macrophageを反映したくすぶり炎症(Smoldering)の指標となる。一方で、抗アクアポリン4抗体陽性の視神経脊髄炎では同所見は通常見られず、疾患の鑑別にも有用である。しかし、しばしばMSと鑑別を要する抗myelin-oligodendrocyte glycoprotein抗体陽性の神経疾患(MOGAD)におけるSWIに関する報告は乏しい。そこで、本研究ではMOGAD患者でのSWIによるSmoldering所見の有無と、その経過との関連を明らかにすることを目的とした。【方法】対象は、2016年3月から2020年11月に当院を受診し、MOGADと診断されSWIを撮像した7例(男性4例、女性3例、38±15歳(平均±SD))、コントロールとして抽出したMS患者のうちSWIを撮像した13例(男性3例、女性10例、44±6歳)。患者背景やSWI病変の推移、予後について検討した。症状出現から平均36日に初回SWI、平均291日後に2回目を撮像し、2人の脳神経内科医により定性的に判定した。【結果】MOGAD患者とMS患者のSWIにおいてSmoldering所見を7割以上で認め、全病変における同じ所見の割合はMOGAD 16%(7/44例)、MS 22%(43/197例)で両者に差はなかった。次にMOGADにおいてSmoldering所見を認めた7病変、認めなかった37病変の画像上の経時的変化を比較した。同所見を認めなかった病変は有意に縮小した( $\chi^2$ 乗検定、 $p=0.030$ )。MOGADにおいてSmoldering所見を認め、持続した症例では全例で再発し、免疫抑制療法を必要とした。【結論】SWIでのSmoldering所見はMSに特異的な所見でなく、MOGADにおいても認められた。MOGADで同所見を伴う病変は、経過を通して縮小しにくく、持続している例は、再発があり、免疫抑制療法の継続が必要であった。Smoldering所見は疾患活動性との関連が示唆され、MOGADにおいて予後不良因子となる可能性がある。

**O-38-4 リアルワールドデータにより示されたHAMの排尿障害に対するミラベグロンの有用性**

○飯島 直樹<sup>1</sup>、高田 礼子<sup>2</sup>、八木下尚子<sup>3</sup>、山内 淳司<sup>3</sup>、新谷奈津美<sup>3</sup>、荒谷 聡子<sup>3</sup>、田辺健一郎<sup>3</sup>、井上 永介<sup>1</sup>、佐藤 知雄<sup>3</sup>、山野 嘉久<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>聖マリアンナ医科大学 脳神経内科、<sup>2</sup>聖マリアンナ医科大学 予防医学、<sup>3</sup>聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター、<sup>4</sup>昭和医科大学 統計研究推進センター

【目的】HAMにおいて排尿障害はQOL低下の大きな要因であるが、その経過や治療の有効性に関するエビデンスが乏しい。本研究では、HAM患者レジストリ(HAMねっと)の前向きデータを活用し、排尿障害の経過や治療実態を明らかにする。【方法】2012年～2018年までにHAMねっとに登録された患者555名のうち、6年追跡され、かつ1回目から7回目までの全ての調査が実施された患者241名を対象とした。排尿障害は、HAM排尿障害重症度Grade分類(HAM-BDSG)、及びHAM排尿障害症状スコア(HAM-BDSS)を用いて、それぞれの経時的変化を解析した。また排尿障害治療薬の使用実態を調査し、さらにHAM-BDSSと排尿障害治療薬の経年変化を比較することで、各治療薬の有効性について検討した。【結果】HAM-BDSGは、患者全体の15%で6年後にGradeが悪化した。HAM-BDSGのgrade毎のHAM-BDSSの分布は、Grade Iでのみ正規分布を示した。また間欠的導尿が導入されGrade IからIIへ進んだ症例では、HAM-BDSSが改善した( $P<0.001$ )。さらにHAM-BDSSの経年的変化についてHAM-BDSG grade 1以下の患者を対象に解析したところ、4年目から5年目にかけてHAM-BDSSの改善が認められた( $P<0.001$ )。また排尿障害治療薬の年次使用状況では、4年目から5年目にかけてミラベグロンの使用患者数が増加していた。そこでミラベグロン治療の有無別における4年目から5年目のHAM-BDSSの変化について解析したところ、ミラベグロン治療群で有意な改善が示された( $P<0.001$ )。【結論】HAM患者において排尿障害は経年的に悪化するが、間欠的導尿は症状改善をもたらすことが示された。さらに導尿を行っていないHAM患者ではミラベグロンの有用性が示唆された。

**O-38-6 肥厚性硬膜炎 10 例の長期経過**

○加藤 邦尚<sup>1</sup>、植田 見広<sup>1</sup>、村手健一郎<sup>1</sup>、石川 等真<sup>1</sup>、中野 頌子<sup>1</sup>、林 和孝<sup>1</sup>、坂野 文彦<sup>1</sup>、東 篤宏<sup>1</sup>、菊池 洗一<sup>1</sup>、長尾龍之介<sup>1</sup>、前田 利樹<sup>1</sup>、廣田 政古<sup>1</sup>、水谷 泰彰<sup>1</sup>、島 さゆり<sup>1</sup>、伊藤 瑞規<sup>1</sup>、伊藤 信二<sup>2</sup>、武藤多津郎<sup>3</sup>、渡辺 宏久<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>藤田医科大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>藤田医科大学 岡崎医療センター、  
<sup>3</sup>藤田医科大学 中部国際空港診療所

【目的】肥厚性硬膜炎(HP)は、脳や脊髄の硬膜の炎症により、頭痛、脳神経障害や脊髄障害を来す疾患の総称である。我々は、当院当科で経験したHP 10例の原因疾患、臨床的特徴、長期的な経過を検討したので報告する。【方法】2015年4月から2020年10月までに当院当科に入院し、何らかの神経症候を呈し、Gd造影T1強調で異常な硬膜肥厚を認めた症例中、脳腫瘍、髄膜炎腫瘍、脳脊髄液減少症ならびに、硬膜肥厚が眼窩先端部に限局した眼窩先端症候群、海綿静脈洞部に限局したTolosa-Hunt症候群に該当した症例を除外した10例をHPとして後方視的に検討した。【結果】平均発症年齢は61.5歳、男性4例、女性6例、特発性3例、ANCA関連血管炎3例、アスベルギルス感染2例、IgG4関連疾患1例、潰瘍性大腸炎1例であった。部位は、6例は小脳幕テント上で、4例は小脳テント下を含んでいた。肥厚の形状は線状6例、腫瘍状4例であった。髄液蛋白は平均59mg/dlと軽度上昇し、IgG indexは測定した7例全てで0.7以上と上昇していた。QA1bは7例中6例で基準値未満であった。治療はプレドニソロン(PSL)換算最大使用量0.79mg/kg/日、同維持量0.18mg/kg/日、免疫抑制剤併用3例で、2例はPSLを中止できた。平均65.8ヵ月の観察で、8例に後遺症が残存したが、mRSは9例で改善した(平均3.1→1.4)。再発は3例(PSL中等量1例、少量2例)、死亡は2例(感染症)であった。【考察】HPの髄液結果からは脳血管閉塞の破綻は軽度で、炎症によるIgGの中核産生が高度であると予測された。免疫製剤によりADLは改善し、10例中6例では再発もなかったが、ステロイド中止は2例のみ可能で、脳神経麻痺は高率に残存した。死亡・再発症例を病初期に臨床的に予測することは困難であった。



## O-39-1 本邦における自己免疫性GFAPアストロサイトパチーの臨床像の検討

○木村 暁夫、竹腰 顕、吉倉 延亮、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】自己免疫性GFAPアストロサイトパチーは、髄液GFAP抗体が陽性となり、免疫療法が奏功する髄膜脳炎・髄膜脳脊髄炎である。我々は、本邦における本疾患の臨床像を明らかにすることを目的に研究を行った。【方法】自己免疫性GFAPアストロサイトパチー患者46名の臨床像を、後方視的に検討した。【結果】年齢(中央値48歳、範囲14-83歳)、男性63%、15%に腫瘍(卵巣奇形腫4例、乳癌1例、食道癌1例、甲状腺濾胞腺腫1例)を合併した。1例は、Nivolumabの使用後に発症した。臨床病型は、髄膜脳炎63%、髄膜脳脊髄炎35%、脊髄炎2%であった。患者の多くは、発熱、頭痛を初発症状とし、84%が4週以内に医療機関に入院した。経過中に意識障害(87%)、排尿障害(74%)、振戦・ミオクローヌス(67%)、髄膜刺激徴候(67%)、錐体路徴候(51%)、四肢・体幹失調(51%)、認知機能障害(45%)、視神経乳頭浮腫(42%)、筋力低下(32%)、呼吸障害(30%)を認め、低ナトリウム血症を高率(76%)に合併した。抗NMDAR抗体、抗MOG抗体、抗GAD抗体、抗Yo抗体をそれぞれ1例ずつ合併した。髄液検査では、全例で単核球優位の細胞増多(中央値115/μL)を認めた。多くの患者では、髄液ADAが一過性に高値(中央値13 U/L)を示し、オリゴクローナルバンドの陽性率は62%であった。頭部MRIでは、80%に基底核・視床・大脳白質・脳幹などに多発する高信号変化を認め、側脳室から放射状に広がる線状造影病変を44%に認めた。脊髄MRIを施行した患者の34%に長大な脊髄病変を合併した。治療に関しては、ステロイド治療(98%)、IVIg(26%)が施行された。17%で人工呼吸器管理を必要とし、予後に関しては、mRSの中央値は5(入院時)→1(最終観察時)であった。入院期間の中央値は55日、主な後遺症は、排尿障害と認知機能障害であり、1例で再発を認めた。【結論】本邦における自己免疫性GFAPアストロサイトパチーの臨床像を明らかにした。

## O-39-3 当院の多発性硬化症患者 28 例を用いた従来のMRIで評価可能な脳萎縮の指標の検討

○山中葉々美、竹下 幸男、藤川 晋、藤澤美和子、松尾 欣哉、清水 文崇、古賀 道明、神田 隆  
山口大学大学院医学系研究科 臨床神経学

【目的】多発性硬化症(MS)の治療目標にNEDA-4が用いられるように、脳萎縮の予防は良好な長期予後に関与する。近年、進行型MSの治療薬が登場し、二次進行型への移行を示す脳萎縮の早期検出が重要である。現在3次元撮影法のMRIから脳体積を算出する方法が提案されているが大多数の施設では施行不可能である。過去に従来のMRI画像を用いた脳萎縮の指標が複数報告されてきたが、どの指標がどの段階のMS患者に有効かは不明であった。今回、MS患者28例の縦断的MRI画像と詳細な臨床情報を用い、従来のMRIで評価可能な3つの指標から算出した脳萎縮率とEDSS、罹患年数との統計学的相関を比較し、評価方法の有効性比較と適切なMSの評価時期を後ろ向きに検討した。【方法】2020年11月時点で当院外来通院中のMS患者28例(RRMS 20例、SPMS 6例、PPMS 2例、男性 11例、女性 17例、年齢 28~73歳(中央値 47歳))を対象に、各症例の最も古いMRIと最新のMRI画像から3つの脳萎縮の指標：T1WIの側脳室天井レベルで①脳梁前後径の正中点から垂直に両側脳室に引いた線の長さ(側脳室正中幅)、②両側脳室前角を結んだ線の長さ(前角幅)、③脳梁前後径の正中点から垂直に両大脳皮質に引いた線の長さ(大脳幅)を測定した。側脳室正中幅、前角幅、大脳幅の変化量とそれぞれ1年あたりの変化量を算出し、患者のEDSSとの統計学的相関を評価した。【結果】側脳室正中幅と前角幅はEDSSとの強い相関があり、罹患年数と3つの指標は全て相関がなかった。前角幅と1年あたりの前角幅はEDSS3以上の群でEDSSと正の相関があり、EDSS3未満の群で相関がなかった。【結論】今回用いた3つの指標は全てEDSSと相関があり罹患年数と相関がないため、疾患による脳萎縮を反映していると考えた。また側脳室正中幅は全MS患者、前角幅はEDSS3以上の症例で有効な脳萎縮評価方法であった。

## O-39-5 多発性硬化症治療における免疫セマホリンSema4AとDMD反応性の相関の検討

○甲田 亨<sup>1</sup>、奥野 龍穂<sup>1</sup>、木下 允<sup>1</sup>、石倉 照之<sup>1</sup>、村田 尚<sup>1</sup>、別府 祥平<sup>1</sup>、白石 直之<sup>1</sup>、杉山 靖子<sup>1</sup>、宮本 勝一<sup>2</sup>、新野 正明<sup>3</sup>、清水 優子<sup>4</sup>、熊ノ郷 淳<sup>5</sup>、望月 秀樹<sup>1</sup>、中辻 裕司<sup>6</sup>  
<sup>1</sup>大阪大学 神経内科、<sup>2</sup>近畿大学 神経内科、<sup>3</sup>北海道医療センター、<sup>4</sup>東京女子医科大学 脳神経内科、<sup>5</sup>大阪大学 呼吸器免疫アレルギー内科、<sup>6</sup>富山大学 神経内科

【目的】多発性硬化症(MS)の疾患修飾薬の選択肢は年々増えているが、治療を選択するためのバイオマーカーは確立されていない。我々は血清中の免疫セマホリンSema4Aが多発性硬化症(MS)患者の約30%で高値を示し、Sema4A高値MS患者がIFN-β治療抵抗性を示す一方、フィンゴリモド(FTY)が有効であることを報告している。本研究ではグラチラマ-酢酸塩(GA)、ジメチルフルマ酸(DMF)及びナタリズマブについてSema4Aと治療効果の関係について検討する。【方法】GA、DMF、ナタリズマブを使用しているMS患者の血清と臨床データを収集し、血清Sema4Aの測定を行った。Sema4Aの高低値による臨床的特徴と治療効果(該当治療介入前後の臨床的再発回数、年間再発回数、EDSS変化率、画像的再発回数)を評価した。また、Sema4A Fc投与を行った実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)マウスにてVLA-4抗体の効果について検討した。【結果】GA、DMF両方でSema4A高値群・低値群ともに年間再発率、画像的再発率の減少を認めた。ナタリズマブについては少数例であるが、Sema4A高値群においても臨床的、画像的再発率の減少を認めた。また、Sema4A Fc投与EAEでも抗VLA4抗体は有効であった。【結論】GA、DMF、ナタリズマブともにSema4A高値MSで効果がある可能性が示唆された。

## O-39-2 多発性硬化症患者における血中ビタミンD濃度の季節変動

○新野 正明<sup>1</sup>、深澤 俊行<sup>2</sup>、宮崎 雄生<sup>1</sup>、浦 茂久<sup>3</sup>、高橋 恵里<sup>1</sup>、南 尚哉<sup>4</sup>、秋本 幸子<sup>4</sup>、網野 格<sup>4</sup>、長沼 亮滋<sup>4</sup>、菊地 誠志<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>北海道医療センター 臨床研究部、<sup>2</sup>さっぽろ神経内科学、<sup>3</sup>旭川赤十字病院 脳神経内科、<sup>4</sup>北海道医療センター 脳神経内科

【目的】多発性硬化症(MS)患者では、健康人に比べ、血中ビタミンD濃度が低下していることが報告されている。一方、体内のビタミンDはその大部分が日光(UVB)を浴びることで生成されるため、その濃度の季節による変動が指摘されている。本研究では、MS患者における血中ビタミンD濃度は季節変動を認めるのか、障害度はビタミンD濃度の季節変動に影響があるのかを検討した。【方法】ビタミンD製剤やサプリメントを服用していないMS患者において、季節毎(春3-5月、夏6-8月、秋9-11月、冬1-2月)に採血を行い、EDSSが変化しなかった75例のMS患者において、血清1,25(OH)<sub>2</sub>D及び血清25(OH)D濃度を測定した。障害度はEDSSで、進行度はMSSSで評価した。【結果】1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度(春52.8±19.6pg/ml、夏55.5±16.9pg/ml、秋56.9±19.0pg/ml、冬54.1±17.3pg/ml)は季節間の有意な変動を認めなかったが、25(OH)D濃度(春11.8±4.8ng/ml、夏13.3±5.2ng/ml、秋13.4±5.2ng/ml、冬12.2±4.9ng/ml)では、春は夏及び秋に比べて有意に低下していた(p<0.001)。次に、身体障害、特に歩行障害がビタミンD濃度に影響を与えるかどうかを検討するため、75例をEDSS 3.5以下、4.0以上の群に分けて検討したところ、1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度はどちらの群でも季節による差異は認めなかった。一方、25(OH)D濃度では3.5以下の群では春は夏及び秋に比べて(p<0.001)、また冬は秋に比べて(p<0.05)有意に低下していたが、4.0以上の群では季節の差異を認めなかった。各季節のビタミンD濃度と重症度、進行度との相関では、1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度はEDSSやMSSSと相関を認めなかったが、25(OH)D濃度はEDSS、MSSSともに全ての季節において逆相関を認めた(全てp<0.05)。【結論】軽症のMS患者では25(OH)D濃度の季節変動を認めるものの、障害度が高くなるとその変動がみられなくなる可能性があり、MS患者におけるビタミンD濃度に関する研究を行う場合には注意が必要である。

## O-39-4 EBウイルス脳炎との鑑別を要した自己免疫性GFAPアストロサイトパチーの2症例

○宗 勇人<sup>1</sup>、大橋 高志<sup>1</sup>、山岸 沙衣<sup>1</sup>、森 壱<sup>2</sup>、高梨 潤一<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>東京女子医科大学八千代医療センター 脳神経内科、<sup>2</sup>自治医科大学 放射線医学講座、<sup>3</sup>東京女子医科大学八千代医療センター 小児科

【目的】特徴的な臨床所見を有する髄膜脳脊髄炎の新たな疾患概念として、自己免疫性GFAPアストロサイトパチーが報告されている。髄液抗GFAP抗体が陽性であり、ステロイドを含めた免疫療法が有効である。【方法】髄液EBウイルスPCRが陽性でEBウイルス脳炎との鑑別を要したGFAPアストロサイトパチーの2症例を報告する。【結果】症例1は17歳女性で、頭痛と発熱が1週間程続いた後に意識障害が出現した。髄液検査で単核球優位の細胞数増多があり、EBウイルスPCRが陽性であった。頭部MRIでは両側傍脳室部に線状、放射状の異常信号が出現した。MRスペクトロスコピー(MRS)では神経細胞の指標であるN-acetyl aspartate(NAA)およびアストログリアの指標であるmyo-inositol(mIns)が低下していた。GFAPアストロサイトパチーを疑い測定した髄液抗GFAP抗体は陽性であった。ステロイドパルス療法で意識障害は改善し、MRSも正常化した。排尿障害が残存した。症例2は20歳女性で、発熱があり施行した髄液検査で単核球優位の細胞数増多があり、EBウイルスPCRが陽性であった。その後、意識障害を呈し、頭部MRIで両側傍脳室部に異常信号がみられた。GFAPアストロサイトパチーを疑い測定した髄液抗GFAP抗体は陽性であった。ステロイドパルス療法で意識障害は改善した。【結論】臨床症状や画像所見から自己免疫性GFAPアストロサイトパチーが想定され、髄液抗GFAP抗体を検索し診断しえた2症例を報告した。ステロイドの反応性は良好であり、MRSが診断および治療効果の判定に有用と考えられた。EBウイルスの再活性化が自己免疫性GFAPアストロサイトパチーの発症に関与した可能性が考えられた。

## O-39-6 定期的血液浄化療法による神経免疫疾患の活動性制御

○松本 祐輔<sup>1</sup>、林 幼偉<sup>1,2</sup>、山田 陽子<sup>3</sup>、坪田佳代子<sup>3</sup>、佐藤和貴郎<sup>2</sup>、岡本 智子<sup>1</sup>、佐藤 聖一<sup>1</sup>、山村 隆<sup>2</sup>、高橋 祐二<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>国立精神神経医療研究センター 神経診療部、<sup>2</sup>国立精神神経医療研究センター 免疫診療部、<sup>3</sup>国立精神神経医療研究センター 医療機器中央管理室

【背景と目的】分子標的薬の普及により自己免疫疾患や痛への治療が格段に改善したが、症例によっては効果不十分であり、副作用が無視できない。血液浄化療法は急性期の再発・増悪時における施行のみが認可されており、慢性期における施行については寛解維持・進行抑制の有効性は確立していない。しかし我々は急性期治療におけるステロイドパルス療法後も寛解不十分な神経免疫疾患に対して2005年から血液浄化療法を導入し、その過程で慢性期治療においても有効な症例を経験しており、今回定期的施行による寛解維持・進行抑制が可能かどうかを検討した。【対象と方法】これまで血液浄化療法施行後に帰宅可能な患者を対象とし2018年3月から日帰り入院による定期的施行を導入した。今回2020年2月までの2年間の症例を解析対象とし、疾患内訳・施行頻度・施行内容を調べ、1年あたりの入院日数・再発率・障害進行度(ΔmRSで評価)をこれまでの急性期治療の時期と比較した。【結果】疾患内訳は、多発性硬化症30名(うちNINJA 11名)、視神経脊髄炎9名、慢性炎症性脱髄性多発神経根炎3名、重症筋無力症1名、橋本脳症1名、筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群1名、エーラスタンロス症候群1名であった。施行頻度は月1回16名、隔週12名、毎週4名、3-4ヶ月おきに毎週3-5回11名であった。施行方法については血漿免疫吸着療法27例、二重濾過型血漿交換療法8例、単純血漿交換療法12例であった。急性期治療の時期と比較すると、定期的施行では総入院日数が42.37±2.17日から17.89±1.62日に短縮し、年間再発率が1.64±0.10から0.40±0.10に減少し、年間障害進行度が0.122±0.035から0.013±0.013に軽減した。【結論】定期的血液浄化療法により総入院期間の短縮と施行回数の削減や疾患活動性の維持が可能になった。

**O-40-1** Characteristic of gait disturbance and its neural substrates in Parkinson's disease

○Akira Nishida<sup>1</sup>, Nobukatsu Sawamoto<sup>1,2</sup>, Atsushi Shimizu<sup>1,2</sup>, Daisuke Kambe<sup>1</sup>, Koji Furukawa<sup>1</sup>, Haruhi Sakamaki<sup>1</sup>, Kenji Yoshimura<sup>1</sup>, Ikko Wada<sup>1</sup>, Yuta Terada<sup>1</sup>, Yusuke Sakato<sup>1</sup>, Hodaka Yamakado<sup>1</sup>, Yosuke Taruno<sup>1</sup>, Etsuro Nakanishi<sup>1</sup>, Masanori Sawamura<sup>1</sup>, Yasutaka Fushimi<sup>3</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyoto University, Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Radiology, Kyoto University, Graduate School of Medicine

**Objectives** Gait disturbance is one of the most troublesome symptoms in patients with Parkinson's disease (PD). The aim of our study is to clarify neural mechanisms underlying the correlation between gait performance and associative striatal function in PD. **Methods** We recruited 56 patients with PD. To characterize gait disturbance, we prepared Single-task and Dual-task (DT) conditions. Gait performance was measured using a walkway system located on the track. Following previous studies, we calculated "16-gait parameters" and the "percentage of DT interference". Data of gait performance were analysed using cluster analysis. Cognitive function of the participants was assessed with MoCA-J, TMT-A, SDMT, TMT-B, WAIS-similarity test, Animal naming, HVLIT, RCFT, and JLO. The analysis of resting-state functional MRI (rsfMRI) was conducted with the CONN toolbox, and the functional connectivity was estimated using seed to voxel method. **Results** PD patients were classified into three groups: "Good gait (n=23)", "Worsening in DT (n=15)", and "Bad gait (n=18)" groups. Bad gait group showed a cognitive decline in attention and executive domain (p < 0.05). Bad gait group had significantly lower connectivity than the Good gait group among the caudate and dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and posterior parietal cortex (permutation/randomization analysis; voxel threshold p<0.01; cluster threshold p<0.05) than Good gait group. **Conclusion** Our findings suggest that associative striatum and attentional network including DLPFC and posterior parietal cortex may play a role for locomotion in PD.

**O-40-3** canceled**O-40-2** Dopamine D2 long receptor is crucial for caveola-mediated alpha-synuclein uptake in dopamine neurons

○Ichiro Kawahata, Tomoki Sekimori, Haoyang Wang, Kohji Fukunaga  
 Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Japan

**[Objective]** Accumulation of  $\alpha$ -synuclein protein into dopaminergic neurons is a pathological hallmark of Parkinson's disease. We previously demonstrated that fatty acid-binding protein 3 (FABP3) is critical for  $\alpha$ -synuclein uptake into dopaminergic neurons and its propagation. Dopaminergic neurons express FABP3 which interacts with dopamine D2 long receptor (D<sub>2L</sub>) abundant in caveolae. In this study, we newly investigated the importance of dopamine D<sub>2L</sub> receptors with FABP3 in the caveolae-mediated  $\alpha$ -synuclein uptake process. **[Methods]** We employed cultured mesencephalic neurons derived from dopamine D<sub>2L</sub> knockout (D2L<sup>-/-</sup>), dopamine D2-null knockout (D2-null), and FABP3 knockout (FABP3<sup>-/-</sup>) as well as wild type C57BL/6 mice, and analyzed the ability of the uptake of fluorescence-conjugated  $\alpha$ -synuclein monomers and fibrils. **[Results]** Our immunocytochemistry revealed that TH<sup>+</sup> D<sub>2L</sub><sup>+/+</sup> (n = 34), as well as D2-null neurons (n = 28), do not take up  $\alpha$ -synuclein monomers. The deletion of  $\alpha$ -synuclein C-terminus (n = 27), treatment with dynasore, a dynamin inhibitor, and caveolin-1 knockdown (n = 33) also abolished the uptake. Moreover, D<sub>2L</sub> and FABP3 were essential for the uptake of  $\alpha$ -synuclein fibrils in addition to monomers (n = 31). D<sub>2L</sub> receptors were co-distributed with FABP3, and intriguingly, they were strongly co-localized with accumulated  $\alpha$ -synuclein fibrils. **[Conclusions]** These data indicate that dopamine D<sub>2L</sub> receptors coupled with FABP3 are critical for caveolae-mediated uptake of  $\alpha$ -synuclein via its C-terminus in dopaminergic neurons, suggesting a novel pathogenic mechanism of synucleinopathies, including Parkinson's disease.

**O-40-4** Poly (DOPA) -based nanoparticle prevents rapid excretion of DOPA and improves therapeutic performances

○Yukio Nagasaki<sup>1</sup>, Yuna Sato<sup>1</sup>, Binh Long Vong<sup>2</sup>, Pennapa Chonpathompikunler<sup>3</sup>, Supita Tanasawet<sup>4</sup>, Pilaiwanwa Hutamekalin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba, Japan, <sup>2</sup>International University, VNU-HCM, Vietnam, <sup>3</sup>Thailand Institute of Scientific and Technological Research, Thailand, <sup>4</sup>Prince of Songkla University, Thailand

**[Objective]** The major cause of Parkinson's disease (PD) is thought to be the loss of dopaminergic substantia nigra neurons and the formation of alpha-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. 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, viz., a nanoparticle consists of poly (diacetyl L-DOPA) was designed, which improved the controlled release of L-DOPA and improved the therapeutic effects, suppressing its adverse effects. **[Method]** A newly designed hydrophilic-hydrophobic block copolymer poly (ethylene glycol)-b-poly (L-DOPA (diacetyl)) forms self-assembling nano-sized particle (Nano<sup>DOPA</sup>), which is examined to the effect on Parkinson's disease model mice. **[Result]** Nano<sup>DOPA</sup> significantly prolonged the retention of L-DOPA in the blood (mouse; n=3) and not only showed recovery in Parkinson's disease mice (n=8) but also reduced Dyskinesia symptoms (n=8). **[Conclusion]** Nano<sup>DOPA</sup> is anticipated as a new high-performance Parkinson's disease drug.

**O-40-5** canceled**O-40-6** Istradefylline/L-DOPA combination therapy for Parkinson's disease and glycolytic energy homeostasis

○Naomi Kanzato<sup>1</sup>, Satsuki Mochizuki<sup>2</sup>, Kou Nakachi<sup>1</sup>, Masahiro Hayashi<sup>1</sup>, Fumihiko Kinjyo<sup>1</sup>, Wakana Mizuta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Okinawa southern medical center, department of neurology, Japan, <sup>2</sup>National defense medical college

**Background:** Neuronal energy supply is highly dependent to glycolysis to ATP production. L-DOPA activate the glucose transporter (GLUTs) kinetics and hexokinase transcription to higher energy demand (catabolism), A<sub>2A</sub>R antagonist induce AMPK-lysosome to activate autophagy with energy conservation (anabolism). **Objectives:** To clarify the potential to preserve glycolytic energy homeostasis (GEH) with the Istradefylline combined to L-DOPA (IST-LD), and to prevent L-DOPA-induced weight loss and dyskinesia (LD). **Methods:** The combined incident and prevalent cohort with PD were recruited, non-randomly assigned to the IST-LD (n=90) and LD (n=157), then followed with open-label treatment in clinical practice from 2013 to 2020 for 7 years. The PD were measured with global motor functions (MDS-UPDRS) and global objective disabilities (NMS), changes of body weight (BW  $\Delta$ loss or  $\Delta$ gain) and dyskinesia (UDysRS). The blood assays of GEH (serum IGF-1 and HK-II) were evaluated. **Results:** The 7 years  $\Delta$  changes of MDS-UPDRS was preserved in IST-LD compared with LD (0.29 $\pm$ 5.2, 3.8 $\pm$ 5.0, p=0.01). Both groups revealed higher frequency of BW  $\Delta$ loss (46.5%, and 30.0%, p=0.01) and dyskinesias (40%, and 28%, p=0.01), but lower frequency of ICD (0.01%, 0.06%, p=0.97). Those conditions were associated with higher L-DOPA/LEDD (p=0.01). Serum HE-II and IGF-1 bioactivity were dynamically decreased at the phase with dysregulated GBE. **Conclusions:** The IST-LD was cooperative for long-term to preserve global motor functions and attenuate objective global disability, in a part via preserving GEH.



**O-41-1 A nationwide retrospective natural history research of Becker muscular dystrophy**

○Akinori Nakamura

National Hospital Organization Matsumoto Medical Center, Japan

[Objective] Becker muscular dystrophy (BMD) is a milder variant of Duchenne muscular dystrophy (DMD) and its severity is markedly variable among patients. Many patients have recently been diagnosed before the onset, but the genotype-phenotype correlation remains unknown and there are few benefits of early diagnosis. The aim of this study is to reveal the natural history of BMD. [Methods] We have retrospectively surveyed through multicenter including in Muscular Dystrophy Clinical Trial Network, and revealed whole picture and the relationship between genotype and phenotype based on the obtained genetic and clinical data of BMD. [Results] We incorporated 305 cases whose gene mutations were confirmed into this study. The average age was 30.5 years old (range: 0-81 years old). The type of mutations was deletions 82%, duplications 7%, splice site mutation 5%, nonsense mutation 3%, and missense mutation 2%. The initial symptoms were muscle symptoms 57%, hyperCKemia without symptom 33%, central nervous symptoms 6%, and cardiac disturbance 3%. The distribution of mutations was like DMD reported previously. The top five most frequent mutations were exon 45-57 deletion 22.6%, exon 45-48 deletion 13.1%, exon 45-49 deletion 4.6%, exon 45-55 deletion 3.9%, and exon 3-7 deletion 3.3%. Among them, exon 3-7 deletion and exon 45-49 deletion showed the most severe phenotype. [Conclusions] We for the first time revealed the whole picture and genotype-phenotype correlation in BMD. These results will be useful for genetic counseling, establishment of a precision medicine, development of therapy.

**O-41-3 Molecular crosstalk between caveolin 3 and nNOS: implications for Limb-girdle muscular dystrophy 1C**○Yutaka Ohsawa<sup>1</sup>, Shunichi Shirakawa<sup>1</sup>, Shin-ichiro Nishimatsu<sup>2</sup>, Yoshihide Sunada<sup>1</sup><sup>1</sup>Neurology, Kawasaki Medical School, Japan, <sup>2</sup>Natural Science, Kawasaki Medical School

[Background] Caveolin 3 forms sarcolemmal caveolae and binds to and regulates several signaling molecules, including Ras, Src, and EGFR. We 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<sup>P104L</sup>). The mice had atrophic myopathy accompanied with the activation of sarcolemma neuronal nitric oxide synthase (nNOS). However, the molecular significance between caveolin 3 and nNOS has not been fully understood. [Objective] To investigate the role of the nNOS activation in the pathogenesis leading to caveolin 3-deficient LGMD1C. [Methods] The double-deficient mice were generated by crossing the caveolin 3-deficient mice (CAV-3<sup>P104L</sup>+/+) with nNOS-deficient mice (nNOS<sup>-/-</sup>) (n=10). [Results] The double-deficient mice showed a significant (p<0.05) reduction in the muscle mass and the single myofiber area when compared to 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 tetanic force. [Conclusions] These data indicate that sarcolemmal nNOS activation prevents muscle atrophy in the caveolin 3-deficient LGMD1C. We are now exploring to uncover underlying molecular mechanisms by which nNOS inhibits muscle atrophy.

**O-41-5 Evaluation of drug candidates for myotonic dystrophy type 1 using patient iPSCs**○Mika Suga<sup>1,2</sup>, Takayuki Kondo<sup>1,2,3</sup>, Keiko Imamura<sup>1,2,3</sup>, Yasue Okanishi<sup>1</sup>, Ran Shibukawa<sup>1,2</sup>, Yukako Sagara<sup>1</sup>, Kayoko Tsukita<sup>1,2</sup>, Takako Enami<sup>2,3</sup>, Takashi Kimura<sup>1</sup>, Haruhisa Inoue<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup>iPSC-based Drug Discovery and Development Team, RIKEN BioResource Research Center (BRC), Japan, <sup>2</sup>Dept. of Cell Growth and Differentiation, Center for IPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Japan, <sup>3</sup>Medical-risk Avoidance based on IPS Cells Team, RIKEN Center for Advanced Intelligence Project (AIP), <sup>4</sup>Division of Neurology, Dept. of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

[Objective] Myotonic dystrophy type 1 is the most common form of adult-onset muscular dystrophy, affecting approximately 1 in every 8,000 people worldwide. Myotonic dystrophy type 1 is caused by CTG trinucleotide-repeat expansions within the 3' untranslated region (3' UTR) of DMPK gene. Toxic RNA gain-of-function for non-coding expanded CUG repeats causes disruption of many cellular mechanisms such as alternative splicing, and transcriptional, translational and post-translational regulation. In this study, we screened drug candidates for myotonic dystrophy type 1 targeting RNA foci. [Methods] We tested the effect of antisense oligonucleotides to reduce nuclear RNA foci using a high-content imaging assay system based on induced pluripotent stem cells (iPSCs), which were generated from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of a myotonic dystrophy type 1 patient. [Results] We demonstrated that treatment with antisense oligonucleotides effectively reduced nuclear RNA foci in the patient-derived iPSCs and skeletal muscle cells induced from the patient-iPSCs. [Conclusions] Patient-derived iPSCs can be useful for evaluation of candidate molecules to reverse the cellular phenotype of myotonic dystrophy.

**O-41-2 TMSB4X and IGF2 down-regulation in dystrophin-deficient cardiomyocyte derived from DMD**○Daigo Miyazaki<sup>1,2</sup>, Naoko Shiba<sup>3</sup>, Mitsuto Sato<sup>1,5</sup>, Yuji Shiba<sup>3</sup>, Yusuke Echigoya<sup>4</sup>, Toshifumi Yokota<sup>4</sup>, Yoshitaka Mizobe<sup>5</sup>, Yoshitsugu Aoki<sup>5</sup>, Shinichi Takeda<sup>5</sup>, Akinori Nakamura<sup>1,6</sup><sup>1</sup>Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Intractable Disease Care Center, Shinshu University Hospital, Japan, <sup>3</sup>Institute for Biomedical Sciences, Shinshu University, <sup>4</sup>Department of Medical Genetics, School of Human Development, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, <sup>5</sup>Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), <sup>6</sup>Department 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 (DMD-iPSC-CMs), and revealed that several differentiation and regeneration-related genes *TMSB4X*, *IGF2*, *SPINK1*, *EGRI*, *CLDN4*, *ORM1*, and *ORM2* were decreased in DMD-iPSC-CMs. Among these genes, the expression of *TMSB4X* and *IGF2* were recovered along with the restoration of truncated dystrophin expression in DMD-iPSC-CMs by exon skipping. This study aimed to evaluate underlying mechanisms of myocardial damage associated with *TMSB4X* and *IGF2* down-regulation. [Methods] We examined several molecules associated with myocardial damage by qPCR between DMD-iPSC-CMs and Control-iPSC-CMs. Further, we evaluated alterations in cell function and signal transduction in HEK293 cells and Control-iPSC-CMs with siRNA targeting *TMSB4X* and *IGF2*. [Results] Among several molecules associated with myocardial damage such as eNOS, we identified decreased eNOS expression in DMD-iPSC-CMs. After siRNA transfection targeting *TMSB4X* and *IGF2*, the expressions of both genes were down-regulated by 85-90% in HEK293 cells. We revealed that *TMSB4X* knock-down led to down-regulation of *IGF2* in these cells; however, the knock-down levels were around 50% in Control-iPSC-CMs. [Conclusion] Decreased eNOS expression in DMD-iPSC-CMs may lead to low vascularization and reduced endothelial regeneration in DMD heart. *TMSB4X* may be a regulatory factor of *IGF2*, and might be involved in pathomechanisms of dystrophin-deficient cardiomyopathy.

**O-41-4 Metabolome and transcriptome analysis on muscle biopsied samples in sporadic inclusion body myositis**○Ayuka Murakami<sup>1,2</sup>, Tomoyuki Kazuta<sup>1,2</sup>, Seiya Noda<sup>1,2</sup>, Seigo Kimura<sup>1,2</sup>, Haruki Koike<sup>1</sup>, Masahisa Katsuno<sup>1</sup><sup>1</sup>Nagoya University Hospital, Department of Neurology, Japan, <sup>2</sup>National Hospital Organization Suzuka National Hospital, Department of Neurology, Japan

[Objective] The pathophysiology of sporadic inclusion body myositis (sIBM) remains elusive. Previous investigations indicated that both inflammatory and myodegenerative processes play important roles in the disease course, but which of those has a dominant role is debatable. We here conducted a multi-omics study of metabolomics analysis and RNA-sequence using muscle samples of sIBM patients to identify pathogenic pathways. [Methods] In this study, we analyzed biopsied muscle samples from 14 sIBM patients and 6 normal controls to identify the metabolic profile. Frozen muscle samples of these subjects were used to measure metabolites by the cation mode and anion mode of capillary electrophoresis time-of-flight MS. RNA-seq was performed on biopsied muscle samples from 60 sIBM patients and 12 normal controls. [Results] Metabolomic and transcriptomic analysis identified specific metabolite changes in sIBM muscle samples. The pathways of histamine biosynthesis and certain glycosaminoglycan biosynthesis were up-regulated in sIBM patients. Furthermore, the pathways of carnitine metabolism and creatine metabolism were down-regulated in sIBM patients. Pathological examination showed that mast cell counts were elevated, and that the expression of heparan sulfate and chondroitin sulfate was up-regulated in sIBM muscle samples. [Conclusions] We identified alterations of several metabolic pathways in muscle samples of sIBM patients. These results suggest that mast cells, glycosaminoglycan biosynthesis, carnitine intake, and creatine intake play important roles in sIBM pathophysiology.

**O-41-6 Clinical features of inclusion body myositis associated with HTLV-I infection**○Satoshi Yamashita, Kentaro Hara, Nozomu Tawara, Mitsuharu Ueda  
Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Japan

[Objective] Inclusion body myositis (IBM) is a slowly progressive myopathy with unique clinical and pathological features. A case report on a patient with IBM and HTLV-I infection showed rapid progression of muscle weakness and hypertrophic cardiomyopathy, resulting in sudden death. Both HTLV-I-infected helper-inducer T cells and HTLV-I Tax-specific cytotoxic T cells have reportedly infiltrated the muscles of an HTLV-I-infected patient with IBM. However, the effect of HTLV-I infection on the clinical features of IBM remained unclear. [Methods] We investigated the clinical differences between the IBM patients with and without anti-HTLV-I antibodies. [Results] In 335 patients enrolled into the study, 201 patients fulfilled the ENMC2011 criteria for diagnoses of IBM. Among them, 9, 137, and 55 patients were positive, negative, and unexamined for anti-HTLV-I antibodies, respectively. No significant difference was detected between the patients with and without the antibodies although the patients with the antibodies tended to exhibit a male predominance, frequent gait disturbance as an initial symptom, and effectiveness of steroid therapy. [Conclusions] The IBM patients with and without anti-HTLV-I antibodies showed similar clinical features at the instant of diagnoses. However, longitudinal analyses would be necessary to understand the effect of HTLV-I infection on the clinical course of IBM.

**O-42-1 A novel tool to detect early pathological changes of hereditary transthyretin amyloidosis**○Masamitsu Okada<sup>1</sup>, Yohei Misumi<sup>1</sup>, Teruaki Masuda<sup>1</sup>, Masayoshi Tasaki<sup>2</sup>, Toshiya Nomura<sup>1</sup>, Yukio Ando<sup>1,3</sup>, Mitsuharu Ueda<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Kumamoto University, Japan, <sup>2</sup>Department of Morphology and Physiological Sciences, Kumamoto University, <sup>3</sup>Department of Amyloidosis Research, Nagasaki International University

**Objective** Hereditary transthyretin (ATTRv) amyloidosis is the most frequent form of autosomal dominant hereditary systemic amyloidosis. Disease-modifying therapies of the disease are more effective during the early stages and we require biomarkers to detect early pathological changes for prompt diagnosis. This study aimed to investigate whether plasma growth differentiation factor 15 (GDF-15) levels could aid detection of early pathological changes in ATTRv amyloidosis. **Methods** We retrospectively studied 32 patients with ATTRv amyloidosis, 8 asymptomatic TTR mutation carriers, and 8 healthy volunteers. We evaluated plasma GDF-15 levels in these subjects as related to levels of brain natriuretic peptide (BNP) and high-sensitivity troponin T (hs-TnT), echocardiographic features, 99mTc-pyrophosphate (PYP) scans, and cardiac magnetic resonance imaging (MRI) findings. **Results** Plasma GDF-15 levels significantly increased even in asymptomatic TTR mutation carriers ( $2,662.8 \pm 162.5$  pg/ml) and in patients with ATTRv amyloidosis ( $6,481.5 \pm 739.7$  pg/ml) compared with healthy volunteers ( $1,196.5 \pm 373.2$  pg/ml). GDF-15 levels were also significantly correlated with cardiac findings such as BNP, hs-TnT, echocardiographic results, 99mTc-PYP scans, and cardiac MRI scans. Groups of patients with different TTR genotypes, V30M and non-V30M, manifested different plasma GDF-15 levels. **Conclusions** GDF-15 may reflect early pathological changes of ATTRv amyloidosis.

**O-42-3 Prevalence and characterization of anti-contactin-1 antibody-positive CIDP**○Hidenori Ogata<sup>1</sup>, Xu Zhang<sup>2</sup>, Norihisa Maeda<sup>3</sup>, Kei-ichiro Takase<sup>4</sup>, Shihoko Misawa<sup>5</sup>, Yasutaka Iwanaga<sup>6</sup>, Nobuyuki Oka<sup>7</sup>, Kenichi Kaida<sup>8</sup>, Jun-ichi Kira<sup>2,6,9</sup>, Ryo Yamasaki<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, <sup>2</sup>School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, <sup>3</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Beppu Medical Center, <sup>4</sup>Department of Neurology, Iizuka Hospital, <sup>5</sup>Department of Neurology, Tokyo Rinkai Hospital, <sup>6</sup>Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital, International University of Health and Welfare, <sup>7</sup>Department of Neurology, Kyoto Konoe Rehabilitation Hospital, <sup>8</sup>Department of Neurology, Saitama Medical Center, <sup>9</sup>Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, International University of Health and Welfare

**[Objectives]** To clarify the prevalence and features of IgG4 anti-contactin-1 (CNTN1) antibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). **[Methods]** Anti-CNTN1 antibody status was investigated in consecutive 230 CIDP patients who met the following screening criteria: (1) chronically progressive weakness and sensory dysfunction of extremities, (2) nerve conduction study findings definitely meeting EFNS/PNS electrodiagnostic criteria for CIDP and (3) cerebrospinal fluid (CSF) protein levels  $\geq 100$  mg/dl. Two additional IgG4 anti-CNTN1 antibody-positive CIDP patients were enrolled for clinical characterization. **[Results]** Four of 230 (1.7%) were positive for IgG4 anti-CNTN1 antibodies while the positivity rate of IgG4 anti-neurofascin 155 (NF155) antibody was 24.3%. The mean age at onset was 69 years of age. One patient was categorized into asymmetric type. Immunotherapy was initiated within three months in three patients (50%). All six experienced sensorimotor disturbance, while none showed evident tremor. Mean CSF protein levels were 253 mg/dl. Three patients, one of which was diagnosed with membranous nephropathy, had episodes of apparent proteinuria. Two patients had thymoma with multiple autoantibodies, including anti-AChR and anti-dsDNA antibodies, while one had concurrent Sjögren's syndrome and another chronic thyroiditis. **[Conclusions]** The positivity rate of anti-CNTN1 antibodies is much lower than that of anti-NF155 antibodies in CIDP. Anti-CNTN1 antibody-positive CIDP is often associated with other autoimmune and paraneoplastic conditions.

**O-42-5 The diagnostic addition of the forearm muscle-recording median nerve conduction study in CMT**○Yukiko Tsuji<sup>1,2</sup>, Yu-ichi Noto<sup>2</sup>, Takamasa Kitaoji<sup>2</sup>, Yuta Kojima<sup>2</sup>, Fukuyo Kitani-mori<sup>2</sup>, Masanori Nakagawa<sup>3</sup>, Toshiaki Mizuno<sup>2</sup><sup>1</sup>Kyoto Okamoto Memorial Hospital, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, <sup>3</sup>North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine

**Objective:** In the nerve conduction study (NCS) of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT), compound muscle action potential (CMAP) is sometimes not evoked due to severe hand muscle atrophy, which makes difficult to confirm nerve conduction velocity (NCV). In the median nerve NCS, it might be easier to record CMAP from the more proximal muscle innervated by the median nerve than the abductor pollicis brevis muscle (APB). This study aimed to elucidate the utility of median nerve NCS on the flexor digitorum superficialis muscle (FDS) in CMT diagnosis. **Method:** 52 CMT patients (40 of CMT1, 7 of CMT2, 2 of CMT4 and 3 of CMTX) and 6 normal controls were examined. CMAPs were recorded from APB and FDS. The stimulate sites for APB were the wrist and elbow, and those for FDS were the elbow and upper arm. **Result:** In CMT1 and CMTX group, the CMAP amplitudes of FDS were significantly larger than those of APB (CMT1  $3.7 \pm 3.0$  (APB) vs.  $5.4 \pm 1.7$  mV (FDS), CMTX  $2.4 \pm 3.6$  vs.  $5.4 \pm 1.7$  mV,  $p < 0.05$ ). There was a similar trend in CMT2 and CMT4 group (CMT2  $5.6 \pm 3.2$  vs.  $8.7 \pm 3.0$  mV, CMT4  $2.4 \pm 3.6$  vs.  $2.9 \pm 3.0$  mV). There was no significant difference in CMAP amplitudes between APB and FDS in the healthy group ( $9.4 \pm 1.9$  vs.  $9.4 \pm 1.4$  mV). In the CMT group, APB-CMAPs were not evoked in 3 cases, all of which were CMT1. In one case of them, decreased CMAP amplitude and slowed NCV could be observed using FDS recording, although the abductor digiti minimi muscle (ADM)-CMAP was also unrecordable. **Conclusion:** In the diagnosis of CMT, FDS recording in the median nerve NCS is useful in CMT cases with severe hand muscle atrophy.

**O-42-2 Clinical diversity of patients with neuronal intranuclear inclusion disease (2nd report)**○Tomoko Okamoto<sup>1</sup>, Tasuku Ishihara<sup>1</sup>, Masayuki Miyazaki<sup>1</sup>, Ken Saida<sup>1</sup>, Yuji Saitoh<sup>1</sup>, Toshiyuki Yamamoto<sup>1</sup>, Tadashi Tsukamoto<sup>1</sup>, Yuko Saito<sup>2</sup>, Noriko Sato<sup>3</sup>, Naomichi Matsumoto<sup>4</sup>, Yuji Takahashi<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, <sup>2</sup>Department of Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, <sup>3</sup>Department of Radiology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, <sup>4</sup>Yokohama City University Graduate School of Medicine

**[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 16 cases of NIID diagnosed by skin biopsy or genomic analysis at our hospital. Long-read genomic sequencing were conducted in three patients. **[Results]** In the 16 NIID cases (8 men, 8 women), the age of onset was 22-68 years, and the period from onset of symptoms to diagnosis was 1-18 years. Brain MRI images showed cerebral and cerebellar atrophy in all cases. In 11 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 11, 10, and 9 cases, respectively. Nerve conduction study showed reduced velocity and amplitude of motor and sensory nerves in 15 cases. Three patients were detected ↓(GGA)n (GGC)n repeat expansion in *NOTCH2NLC*. One of them developed abrupt mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like (MELAS)-like episode in the 15-year course clinical diagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIPD). **[Conclusions]** There are a wide range of clinical phenotypes of NIID, and their diversity is noteworthy from the results of gene analysis.

**O-42-4 Indication of autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome**○Tomoki Suichi<sup>1</sup>, Sonoko Misawa<sup>1</sup>, Yukari Sekiguchi<sup>1,2</sup>, Kazumoto Shibuya<sup>1</sup>, Atsuko Tsuneyama<sup>1</sup>, Yo-ichi Suzuki<sup>1</sup>, Keigo Nakamura<sup>1</sup>, Hiroki Kano<sup>1</sup>, Yuya Aotsuka<sup>1</sup>, Ryo Otani<sup>1</sup>, Marie Morooka<sup>1</sup>, Satoshi Kuwabara<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, JR Tokyo General Hospital

**[Objective]** Autologous stem cell transplantation (ASCT) has been considered to be the first-line therapy for young patients with POEMS syndrome because of its prompt and high efficacy. However, transplant-related mortality cannot be ignored and some patients can maintain remission without ASCT. This study aims to explore the optimal eligibility of ASCT for POEMS syndrome. **[Methods]** We searched our database of 128 consecutive POEMS patients from 2000 to 2019. Patients who were diagnosed at  $\leq 70$  years old were enrolled. Overall survival (OS) of patients treated with ASCT (ASCT group) and patients treated with other than ASCT (non-ASCT group) were compared using a log-rank test. Stratified on prognostic factors, hazard ratio (HR) of ASCT group to non-ASCT group was estimated with Cox proportional hazards model. Prognostic factors included age, performance status (PS), albumin, renal function, pleural effusion, pulmonary hypertension, hematologic response (disappearance of M-protein) and VEGF response (normalization of serum VEGF level) to first-line therapy. **[Results]** A total of 104 POEMS patients (57 ASCT, 47 non-ASCT) were evaluated. The 10-year OS were 77% in ASCT group and 66% in non-ASCT group ( $P=0.06$ ). On univariate analysis, ASCT group showed superior OS in patients with PS 3 or 4 (HR 0.07 [95% CI, 0.01-0.35]), non-hematologic response (HR 0.33 [95% CI, 0.13-0.85]), and non-VEGF response (HR 0.27 [95% CI, 0.10-0.73]). **[Conclusions]** Patients with poor PS or non-hematologic/VEGF response to first-line therapy can be appropriate candidates for ASCT in POEMS syndrome.

**O-42-6 An Attempt to Induce Chronic Alcoholic Neuropathy Model in Rat**○Takafumi Uchi<sup>1</sup>, Tsunehiko Imai<sup>2</sup>, Hideo Kihara<sup>1</sup>, Shingo Konno<sup>1</sup>, Sumihisa Urita<sup>2</sup>, Toshiaki Fujioka<sup>1</sup><sup>1</sup>Toho University Graduate School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Japan, <sup>2</sup>Toho University Graduate School of Medicine, Department of General Medicine and Emergency Care

**Objectives:** To establish an animal model of chronic alcoholic peripheral neuropathy. **Animals/Method:** Female Fisher Rats (F344; four-week-old; CLEA Japan, Tokyo) were divided into two groups. Alcoholic group (A; n=15) was fed with long-term diet (CE-7, CLEA Japan) with Japanese Sake containing 15% ethanol *ad libitum*. Control group (C; n=15) was fed with the same amount of the diet as the corresponding rat in alcoholic group ingested in the prior day. Moreover the rats in C received sugar water to adjust total calorie that the rats in A ingested as alcohol in the prior day. After 24 months, pattern of paw prints during walk and muscle strength were tested. Then rats were euthanized, sural and sciatic nerves were removed, fixed in glutaraldehyde. Epon embedded, toluidine blue stained semithin sections were examined. **Results:** Body weight gain was suppressed in A after 15 months and later. Motor function including paw print trace of both groups showed no abnormality. Small myelinated fiber frequency in the sural nerves was increased in A while sciatic nerves of both groups showed no significance. **Discussion:** Chronic ingestion of ethanol for two years to rat resulted mild axonal injury of myelinated fibers in sural nerve could be induced in this model. The long-term diet for rats used in this study is replenished by vitamins, thus main pathogenesis of this mild sensory axonal neuropathy may be a direct effect of long-term alcohol. The detailed mechanism should be investigated further. **Conclusions:** This model may be a safe and useful animal model for chronic alcoholic neuropathy.



### O-43-1 Quantitative measurement of CSF A $\beta$ species by mass spectrometry

○Takeshi Kawarabayashi<sup>1,3</sup>, Yusuke Seino<sup>2</sup>, Takumi Nakamura<sup>1</sup>, Tomoo Harada<sup>4</sup>, Naoko Nakahata<sup>5</sup>, Tetsuya Ueda<sup>4</sup>, Masamitsu Takatama<sup>1</sup>, Mikio Shoji<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dementia Center, Geriatrics Research Institute and Hospital, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Hirosaki National Hospital, <sup>3</sup>Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>4</sup>Bioanalysis Department, LSI Medicine Corporation, <sup>5</sup>Department of Speech-Language-Hearing Therapy, Hirosaki University of Health and Welfare

[Objective] High sensitivity liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS/MS) has recently been introduced to measure A $\beta$  species. We validated the A $\beta$ 1-38, A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42, and A $\beta$ 1-43 assay by LC-MS/MS, and compared it with ELISA using cerebrospinal fluid (CSF) samples to investigate its feasibility for clinical application. [Methods] CSF samples from 120 subjects, consisting of 8 Alzheimer Dementia (ADD), 2 mild cognitive dementia due to AD (ADMCI), 14 cognitively unimpaired subjects (CU) and 96 neurological disease subjects, were analyzed. A $\beta$  species were separated using the Shimadzu Nexera X2 system, and quantitated using a Qtrap 5500 LC-MS/MS system. A $\beta$ 1-40 and A $\beta$ 1-42 levels were validated using ELISA. [Results] CSF levels in CU were 666 $\pm$ 249 pmol/L in A $\beta$ 1-38, 2199 $\pm$ 725 pmol/L in A $\beta$ 1-40, 1537 $\pm$ 797 pmol/L in A $\beta$ 1-42, and 978 $\pm$ 458 pmol/L in A $\beta$ 1-43. The ratio of the amounts of A $\beta$ 1-38, A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42, and A $\beta$ 1-43 was approximately 68:225:16:1. Linear regression analyses showed correlations among the respective A $\beta$  species. Both A $\beta$ 1-40 and A $\beta$ 1-42 values were strongly correlated with those measured by ELISA. No significant differences were observed in A $\beta$ 1-38 or A $\beta$ 1-40 levels between AD and CU. A $\beta$ 1-42 and A $\beta$ 1-43 levels were significantly lower, whereas the A $\beta$ 1-38/A $\beta$ 1-42, A $\beta$ 1-38/A $\beta$ 1-43, and A $\beta$ 1-40/A $\beta$ 1-43 ratios were significantly higher in AD than in CU. [Conclusion] A quantitative LC-MS/MS assay of CSF A $\beta$  species is as reliable as specific ELISA for the clinical evaluation of CSF biomarkers for AD.

### O-43-3 Analysis of electronic health records in drug development for Alzheimer's disease

○Takayuki Kondo<sup>1,2,3</sup>, Haruhisa Inoue<sup>1,2,3,4</sup>  
<sup>1</sup>Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University, Japan, <sup>2</sup>Medical-risk Avoidance based on iPS Cells Team, RIKEN Center for Advanced Intelligence Project (AIP), Japan, <sup>3</sup>iPSC-based Drug Discovery and Development Team, RIKEN BioResource Research Center (BRC), Japan, <sup>4</sup>Institute for Advancement of Clinical and Translational Science (iACT) Kyoto University Hospital

[Objective] Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, although a number of clinical trials for AD have been failing. By using a screening system based on induced pluripotent stem cells (iPSC) of AD patients, we identified six existing drugs that improve AD phenotypes of iPSC models. For further translational steps, we validated the efficacy of identified drugs in the real world by analyzing the big data of electronic health records (EHRs). [Methods] We used a database consisting of medical and drug data from employers and health plans for over 203 million individuals, based on insurance claim database with longitudinal information. We used 33 million individuals with  $\geq 2$  years of enrollment from the EHR database. We statistically investigated the association among the incidence of AD, comorbid disorders, and identified drugs. [Results] 150 thousand patients had at least 1 ICD-9-CM or ICD-10-CM diagnosis claim for AD. First, we evaluated the effect of lifestyle disease, a well known risk-factor of AD, and found that individuals with hypertension, hyperlipidemia, or diabetes mellitus showed 4-6-times higher prevalence ratio of AD. Next, we evaluated the effect of drugs identified by iPSC-based screening, and found that one of them showed a < 1 odds ratio in people aged 65 or older. [Conclusion] The combination of iPSC-based screening and EHR-based evaluation will be a powerful tool for future drug development.

### O-43-5 Generation of non-human primate models of Alzheimer's disease

○Hiroki Sasaguri<sup>1,2</sup>, Kenya Sato<sup>1,3</sup>, Wakako Kumita<sup>1,3</sup>, Kenichi Nagata<sup>1,4</sup>, Tetsushi Sakuma<sup>5</sup>, Takashi Yamamoto<sup>5</sup>, Takaomi Saido C.<sup>1</sup>, Erika Sasaki<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Center for Brain Science, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan, <sup>3</sup>Department of Applied Developmental Biology, Central Institute for Experimental Animals, <sup>4</sup>Department of Functional Anatomy and Neuroscience, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>5</sup>Graduate School of Integrated Sciences for Life, Hiroshima University

**Background:** Despite the considerable research efforts, exact pathomechanisms of Alzheimer's disease (AD) still remain unknown, and no effective treatment is available. AD research field have mainly utilized mouse models for decades, but species differences between rodents and primates may constrain us from understanding the precise disease mechanisms. **Methods:** We utilized Transcription Activator-Like Effector Nuclease (TALEN) to delete the 3' splicing site (SS) of exon 9 of the presenilin 1-encoding gene (*PSEN1*) in the common marmoset (*Callithrix jacchus*), a small new world primate. **Results:** We successfully deleted the 3' SS of the *PSEN1* gene (*PSEN1*- $\Delta$ E9) in the marmoset embryos by microinjection of TALEN. After the *in vitro* fertilization, we transferred 154 embryos that developed to above 6-cell stage into uterus of 77 surrogate mothers. Around the 145th day from the ovulation of the surrogate mother, we obtained 6 marmoset neonates by normal delivery or by Caesarean section. Among them, 3 out of 6 neonates carried *PSEN1* gene mutations. Sequence analysis of mRNA in these embryos and neonates confirmed skipping of exon 9 as expected, which has been reported as a pathogenic mutation causing familial AD. In addition, S290C point mutation was introduced at the junction site of exon 8 and exon 10 as in the human patients. Quantitative analysis of amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) in the cultured medium of primary fibroblasts revealed elevation of A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio in *PSEN1*- $\Delta$ E9 fibroblasts. WB analysis detected un-cleaved full-length PS1 protein as well as N- and C-terminal fragments of PS1 protein in the *PSEN1*- $\Delta$ E9 fibroblasts. **Conclusion:** These animals are expected to show early amyloid pathology in the brain and to contribute to cutting-edge research to elucidate primate-specific mechanism in AD.

### O-43-2 An age-related venous drainage change was accelerated in Alzheimer's disease

○Toshihiko Aso, Takuya Hayashi  
 Laboratory for Brain Connectomics Imaging, RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research, Japan

[Objective] Recently we reported an age-related change in cerebral venous drainage using a novel blood-tracking technique based on functional-MRI data (BOLD lag mapping). This new aging biomarker was further pronounced in hydrocephalus with an interaction of age, leading us to postulate a general mechanism of ventricular enlargement. This phenomenon is a flow timing dissociation between the deep and superficial venous systems, presumably a result of insufficiency in the latter with age (Aso, 2020, Brain). According to our model, there may be a compensatory overload in the deep system which normally drains the hippocampus. In the present study, we tested if this new biomarker for brain aging is altered in Alzheimer's disease (AD). [Methods] Resting-state fMRI datasets with anatomical images and subject demographics were downloaded from the ADNI website (<http://adni.loni.usc.edu/adni-3/>). Perfusion lag mapping was performed to extract the timing information from the superficial and deep regions of interest (<https://github.com/RIKEN-BCIL/BOLDLagMapping>). [Results] 385 datasets were successfully analyzed, of which 41 patients were diagnosed as AD. Analysis of variance revealed a significant effect of diagnosis on the timing dissociation between the two venous systems (F (2, 382) = 4.56; P=0.011). Post-hoc Tukey HSD confirmed a significant abnormality in AD (P=0.013), but the MCI group failed to show a significant post-hoc result. [Conclusions] Although the causal relationship is not clear, AD was correlated with the venous drainage alteration.

### O-43-4 Metal-protein attenuating compound clioquinol decreases oligomeric Tau

○Tadanori Hamano<sup>1</sup>, Feiyan Zhu<sup>1,2</sup>, Gaoping Lin<sup>1,3</sup>, Ayumu Katsuki<sup>1</sup>, Nicholas M. Kanaan<sup>5</sup>, Shu-hui Yen<sup>4</sup>, Rei Asano<sup>1</sup>, Hirohito Sasaki<sup>1</sup>, Tomohisa Yamaguchi<sup>1</sup>, Soichi Enomoto<sup>1</sup>, Asako Ueno<sup>1</sup>, Masamichi Ikawa<sup>1</sup>, Kouji Hayashi<sup>1</sup>, Osamu Yamamura<sup>1</sup>, Masaru Kuriyama<sup>2</sup>, Yasunari Nakamoto<sup>7</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, University of Fukui, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Tongde Hospital of Zhejiang Province, <sup>3</sup>Department of Neurology, Zhejiang Provincial People's Hospital, People's Hospital of Hangzhou Medical College, <sup>4</sup>Department of Neuroscience, Mayo Clinic Jacksonville, <sup>5</sup>Department of Translational Neuroscience, College of Human Medicine, Michigan State University, <sup>6</sup>Brain Attack Ota Memorial Hospital, <sup>7</sup>Department of Gastroenterology, University of Fukui

[Objective] One of the neuropathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD) are neurofibrillary tangles (NFTs), which consist of highly phosphorylated tau protein. As bio-metals imbalance may be involved in the formation of NFT, metal modulation may be a direction for AD treatment. Clioquinol (CQ) is a metal-protein attenuating compound with mild chelating effect for Zn<sup>2+</sup> and Cu<sup>2+</sup>, and studies suggest that Cu<sup>2+</sup> induces hyperphosphorylation of tau. However, the effects of CQ on tau were not fully explored. [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] Morphological study detected that below 10  $\mu$ M of CQ has cytotoxic effects as measured by an ATP assay. Five  $\mu$ M of CQ decreased accumulated Cu<sup>+</sup> in the MIC cells and decreased both total and phosphorylated tau protein. The activity of c-Jun N terminal kinase (JNK), and P38 MAP kinase, tau kinases, was reduced by CQ treatment. Of note, activation of protein phosphatase 2A (PP2A), which is a tau phosphatase was also observed by CQ. Fractionation experiments showed a reduction of oligomeric tau in tris insoluble, sarkosyl soluble fraction by CQ. Ubiquitinated tau was decreased by CQ, which implies that one of the major tau degradation mechanisms, proteasomal activity was increased. [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-43-6 canceled

**O-44-1 片頭痛に関する本邦での大規模横断的疫学調査: 急性期治療におけるアンメットニーズ**

○植田 要<sup>1</sup>、竹島多賀夫<sup>2</sup>、小森 美華<sup>1</sup>、Louise Lombard<sup>3</sup>、Anthony J. Zagar<sup>3</sup>、Yongin Kim<sup>3</sup>、Dena H. Jaffe<sup>4</sup>、Jack C. Rowland<sup>5</sup>、松森 保彦<sup>6</sup>、平田 幸一<sup>7</sup>

<sup>1</sup>日本イーライリリー株式会社、<sup>2</sup>社会医療法人寿会 富永病院、<sup>3</sup>Eli Lilly and Company、<sup>4</sup>Kantar Health, Israel、<sup>5</sup>Kantar Health, USA、<sup>6</sup>仙台頭痛脳神経クリニック、<sup>7</sup>獨協医科大学

**Objective:** To estimate the percentage of Japanese people with migraine who have issues related to acute treatment and characterize their unmet medical needs. **Methods:** Data were obtained in Jul-Sep 2020 from a web-based survey [Observational survey of the Epidemiology, Treatment and Care Of Migraine; OVERCOME (Japan)] conducted in a representative sample of Japanese population with migraine (identified based on ICHD-3 criteria and/or self-reported healthcare provider diagnosis). Issues related to acute treatment of migraine were examined using four groups: [Group A] currently using an acute treatment and reporting very poor/poor treatment efficacy (migraine Treatment Optimization Questionnaire [mTOQ] <5); [Group B] currently not on an oral triptan but with a history of using at least one oral triptan; [Group C] with potential contraindications to triptans; [Group D] have cardiovascular disease-related risk factors. **Results:** 17,071 people with migraine were enrolled in this study, and 14,869 (87.1%) reported currently using any migraine acute treatment (over the counter and/or prescription). Out of all respondents, 7,170 (42.0%), 900 (5.3%), 1,759 (10.3%) and 9,026 (52.9%) met the criteria of Group A, B, C, and D, respectively. Applying these criteria, 12,649 (74.1%) of total population reported having at least one treatment issue with acute treatment of migraine. **Conclusion:** Among Japanese people with migraine, 74.1% may have unmet needs for acute migraine treatment. This highlights the substantial opportunities for improving care.

**O-44-3 片頭痛患者における頭痛誘発因子の検討**

○渡邊 成美<sup>1</sup>、柴田 護<sup>1,2</sup>、中原 仁<sup>1</sup>、滝沢 翼<sup>1</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学医学部神経内科、<sup>2</sup>東京歯科大学市川総合病院神経内科

**【目的】**当院頭痛外来に通院中の片頭痛患者において、頭痛の誘発因子について検討した。**【方法】**2020年8月～11月において、当院頭痛外来に通院している片頭痛患者154名について、「疲労」、「ストレス」、「ストレス負荷」、「ストレスからの解放」、「睡眠」、「睡眠不足」、「睡眠過多」、「天気」、「低気圧」、「台風」、「高温」、「低温」、「電子機器」、「明るい光」、「騒音」、「喫煙」、「第3者の喫煙」、「香水」、「風呂」、「温泉」、「シャワー」などの項目が誘発因子となりうるかについて調査を行った。**【結果】**全ての患者において何かしらの誘発因子を認めていた。各項目を誘発因子であると回答した片頭痛患者の割合は、多い項目から順番に、「ストレス」(92%)、「睡眠」(91%)、「天気」(88%)、「疲労」(86%)、「電子機器」(73%)、「明るい光」(69%)、「騒音」(57%)、「第3者の喫煙」(50%)、「香水」(48%)、「風呂」(29%)、「温泉」(28%)、「喫煙」(26%)、「シャワー」(9%)であった。「ストレス」については、「ストレス負荷」(86%)が「ストレスからの解放」(62%)よりも有意に多かった( $p<0.01$ )。「睡眠」については、「睡眠不足」(78%)と「睡眠過多」(72%)の間には有意差はなかった。「天気」については、「低気圧」(82%)、「台風」(77%)、「高温」(54%)、「低温」(46%)の順番に割合が多かった。「第3者の喫煙」と回答した患者の割合が「喫煙」と回答した患者の割合よりも有意に多かった( $p<0.01$ )。また「風呂」や「温泉」と回答した患者の割合が「シャワー」と回答した患者の割合よりも有意に多かった( $p<0.01$ )。**【結論】**片頭痛患者では多くの誘発因子を自覚していることがあることが明らかになった。「天気」など一部防ぎにくい誘発因子もあるが、「ストレス」、「睡眠」など介入が可能な誘発因子も多数あることが確認された。片頭痛患者の生活指導において、誘発因子に着目することは重要である可能性が考えられた。

**O-44-5 特発性レム睡眠行動異常における認知機能の経年変化**

○宮本 雅之<sup>1,2</sup>、宮本 智之<sup>3</sup>

<sup>1</sup>獨協医科大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>獨協医科大学 看護学部看護医科学(病態治療)、<sup>3</sup>獨協医科大学埼玉医療センター 脳神経内科

**【目的】**中高年期に発症する特発性レム睡眠行動異常(IRBD)はレビー小体関連疾患(LBD)の発症リスク群として重要である。我々は本学会の第61回学術大会(2020年)にて認知機能と転帰との関連について報告した。今回は、IRBDにおいて認知機能を定期的に評価した例を対象に、認知機能の経年変化について検討した結果を報告する。**【方法】**対象は、2015～2020年の期間にMMSE (Mini-Mental State Examination) とMoCA-J (日本語版Montreal Cognitive Assessment) を1～2年間隔で複数回施行したIRBD 29例(平均68.3歳、男23例、女6例)であった。MMSEとMoCAの総得点のカットオフ値を各々24点と26点に設定し、それ未満の例で認知症の診断基準を満たさない場合をMCI (mild cognitive impairment) と判定した。検査結果と認知症発症など転帰について、2020年8月に診療録より調査した。本研究は本施設の生命倫理委員会の承認のもとで行われた。**【結果】**初回検査時(2015～2017年に施行)のMMSE総得点: 平均28.6点、MoCA-J総得点: 平均24.1点であった。2020年検査時(フォローアップ期間: 平均4年)のMMSE総得点: 平均28.0点、MoCA-J総得点: 平均22.6点であった。MCIと判定された例は、初回検査時は、MMSEでは0例、MoCA-Jでは20例、2020年検査時は、MMSEでは1例、MoCA-Jでは24例であった。初回検査時に、MoCA-J総得点が正常範囲内であった9例のうち7例が2020年の検査時にMCIに移行した。一方、MMSEで評価時は、MMSE総得点が正常範囲内でMCIに移行した例は1例であった。2020年の時点ではレビー小体型認知症などの認知症やパーキンソン病を発症した例はなかった。**【結論】**今回の検討で、IRBDにおいて3～5年のフォローアップで認知症を発症した例はなかったが、MoCA-Jによる評価ではMCIの有病率が高く、経年的にMCIへ移行する例もあった。このことは、IRBDにおいて神経変性過程が緩徐に進行している例があることを示唆する所見と考えられる。

**O-44-2 片頭痛に関する本邦での大規模横断的疫学調査: 診断、診察、治療パターン**

○平田 幸一<sup>1</sup>、植田 要<sup>2</sup>、小森 美華<sup>2</sup>、Anthony J. Zagar<sup>3</sup>、Katherine J. Selzler<sup>3</sup>、Ann Marie Nelson<sup>3</sup>、Yimei Han<sup>4</sup>、Dena H. Jaffe<sup>4</sup>、松森 保彦<sup>5</sup>、竹島多賀夫<sup>6</sup>

<sup>1</sup>獨協医科大学病院、<sup>2</sup>日本イーライリリー株式会社、<sup>3</sup>Eli Lilly and Company、<sup>4</sup>Kantar Health, Israel、<sup>5</sup>仙台頭痛脳神経クリニック、<sup>6</sup>社会医療法人寿会 富永病院

**Objective:** To describe migraine diagnosis, physician consultation, and treatment patterns in Japan. **Methods:** Data were obtained in Jul-Sep 2020 from a web-based survey [Observational survey of the Epidemiology, Treatment and Care Of Migraine; OVERCOME (Japan)] conducted in a representative sample of Japanese population with migraine (identified based on ICHD-3 criteria and/or self-reported healthcare physician (HCP) migraine diagnosis). We examined migraine diagnosis, HCP consultation, and medication use patterns stratified by monthly headache days: 0-3, 4-7, 8-14, and 15+. **Results:** In the OVERCOME (Japan), 17,071 people with migraine were enrolled with a mean (SD) age 41 (13) years and 67% were female. In the migraine group, 11,498 (67.4%), 2,714 (15.9%), 1,608 (9.4%), and 1,251 (7.3%) reported 0-3, 4-7, 8-14, and 15+ monthly headache days, respectively. 14,033 (82.2%) met ICHD-3 criteria and 9,667 (56.6%) reported an HCP migraine diagnosis; 7,404 (43.4%) met ICHD-3 criteria without having HCP diagnosis. 9,800 (57.4%) reported ever consulting an HCP for migraine. The top 3 HCP specialties for migraine care (lifetime) were primary care/internist (34.4%), neurosurgeon (19.9%), and headache specialist (7.8%). Current use of any migraine acute treatment (over the counter and/or prescription) was reported in 14,869 (87.1%), among them 2,533 (17.0%) were treated with a triptan. **Conclusion:** In this study, 43.4% and 42.6% of people with migraine were undiagnosed and never consulted an HCP for migraine, respectively, identifying an unmet need among people with migraine in Japan.

**O-44-4 日本での治験被験者の片頭痛及びエレヌマブ治療の経験: 中間解析**

○長谷部美紀<sup>1</sup>、竹島多賀夫<sup>2</sup>、五十嵐久佳<sup>3</sup>、Ashley Duenas<sup>4</sup>、Carla Dias-barbosa<sup>4</sup>、David Chandler<sup>5</sup>、吉田 龍司<sup>1</sup>、沼知陽太郎<sup>1</sup>、安立 憲司<sup>1</sup>、Asha Hareendran<sup>1</sup>

<sup>1</sup>アムジェン株式会社、<sup>2</sup>富永病院 脳神経内科、<sup>3</sup>富士通クリニック 内科(頭痛外来)、<sup>4</sup>エヴィデラ、<sup>5</sup>アムジェン インク

**【目的】**患者の疾病負担および治療経験を質的に詳細に収集する定性的研究は、臨床試験結果の解釈に更なる背景を提供する可能性がある。日本での治験被験者を対象として、片頭痛が患者の生活の質に及ぼす影響、およびエレヌマブ(カルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体抗体製剤)の使用経験について定性的に検討した。**【方法】**エレヌマブの第三相試験の成人被験者の一部を対象に、全被験者がエレヌマブ投与を受けた非盲検期間終了時に定性調査を行った。内容解析の手法を基に、定性データの符号化と検索のためのソフトウェアを用いて、口述筆記録を解析した。**【結果】**41例について定性調査を実施した。そのうち、31例については被験者背景の解析が終了しており、女性(84%)、反復性片頭痛(48%)、慢性片頭痛(52%)であった。31例のうち、20例は片頭痛予防治療の過去又は現在の使用実態があり、その16例では少なくとも一つの治療について失敗歴があった。口述筆記録の解析は8例について終了している。片頭痛の最も煩わしい症状としては、頭部及び眼の奥の痛みが報告され、仕事への影響としては、急な傷病休暇の取得や、集中力の欠如などが報告された。日常生活においては、家族や友人との関係や、社会活動および余暇の過ごし方にも影響し、社会的孤立をもたらしていた。また、自分の生活をコントロールする自信がなく、不安や抑うつを感じており、「片頭痛にならない人をねたむ」と感じている被験者もあった。エレヌマブによる治療経験については、その利便性、片頭痛頻度の減少、および痛みなどの軽減などを挙げた。5例では期待通りの治療経験だったとの報告があり、4例では治療満足度において10点中8点以上の報告があった。学会当日には全41例の最終結果を報告する。**【結論】**中間解析からは、片頭痛が患者に著しい負担をもたらすこと、およびエレヌマブの効果と利便性に対する満足度は高いことが示唆された。

**O-44-6 片頭痛患者における睡眠時無呼吸症候群の合併についての検討**

○秋山 久尚、山野 嘉久  
聖マリアンナ医科大学 内科学(脳神経内科)

**【目的】**片頭痛患者では頭痛発症が夜間や起床時に認められることが少なくない。一方、睡眠時無呼吸症候群での頭痛も起床時に認められる。これらに鑑み、今回、我々は頭痛発症が夜間や起床時に認められることの多い片頭痛例における睡眠時無呼吸症候群の合併について検討した。**【方法】**2018年9月から2020年9月までの2年間に、夜間や起床時に頭痛を認めることの多い片頭痛46例(男性8例、女性38例)を対象として、自宅での夜間パルスオキシメータ検査や簡易睡眠時無呼吸検査を、また必要に応じ終夜睡眠ポリグラフ(PSG; polysomnography)検査を施行した。**【結果】**パルスオキシメータ検査を施行した全46例の年齢は14～80歳の平均47.4±16.0歳で、平均Body Mass Indexが23.8±3.8であった。夜間パルスオキシメータ検査による最低SpO<sub>2</sub>は62.4～92.7の平均81.7±7.2%、ODI (Oxygen Desaturation Index: 酸素飽和度低下指数)>3%は0.6～31.3の平均5.9±5.8で、ODI>3%の5.0以上が21例(45.7%)であった。また、簡易睡眠時無呼吸検査(23例)でのODI>3%は0.2～44.8の平均13.4±12.6、AHI (Apnea Hypopnea Index: 無呼吸低呼吸指数)は0.6～51.2の平均14.5±12.8であった。これらの結果で終夜睡眠ポリグラフ検査の適応(AHIが10.0以上)に至ったのは9例(19.6%)で、7例(15.2%)が閉塞型睡眠時無呼吸症候群(うち3例が重症)と診断された。治療は3例がCPAP(持続陽圧呼吸療法)を、4例が口腔内装置を導入され、全例で頭痛頻度の減少を認めている。**【結論】**睡眠時無呼吸症候群は、一般成人の2～7%程度に認められ、高血圧、心筋梗塞、脳卒中などの合併症を引き起こし易いが、頭痛発症が夜間や起床時に認め易い片頭痛例においてはその合併頻度が一般成人より高かった。睡眠時無呼吸症候群が、片頭痛例に単に合併し易いのか、夜間や起床時の片頭痛を誘発する病態なのかは、今後、他の1次性頭痛も含め更なる症例の蓄積が必要と考えられた。



## O-45-1 一過性脳虚血発作の診断マーカーとしてのMid-regional proadrenomedullin

○細木 聡<sup>1</sup>、鷺田 和夫<sup>1</sup>、中奥由里子<sup>1</sup>、小山 晃英<sup>2</sup>、吉本 武史<sup>1</sup>、石山 浩之<sup>1</sup>、服部 頼都<sup>1</sup>、田中 智貴<sup>1</sup>、古賀 政利<sup>1</sup>、豊田 一則<sup>1</sup>、栗山 長門<sup>2</sup>、西村 邦宏<sup>1</sup>、猪原 匡史<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>国立循環器病研究センター、<sup>2</sup>京都府立医科大学

【目的】一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA) は、定量的な診断基準がなく、確定診断が困難であることが多い。アドレノメデュリン (Adrenomedullin: AM) は、脳虚血における低酸素や酸化ストレスに対する生体防御機構として血管内皮細胞より産生され、脳梗塞で上昇する。そこで、TIAにおいてもAM血中濃度が上昇し、TIAの診断に外挿できると考えた。【方法】2016年4月1日～2019年3月30日にTIAと診断された患者のうち発症2週間以内の保存血がある症例 (TIA群) と健康人コホート (健常群) で、保存血から測定可能なAM前駆体断片であるmid-regional pro-adrenomedullin (MR-proAM) 血中濃度を後方視的に比較した。【結果】健常群 (n = 1298) と比較し、TIA群 (n = 39) の年齢 (73歳 vs. 58歳,  $p < 0.001$ )、動脈硬化危険因子の頻度 (高血圧: 82% vs. 31%,  $p < 0.001$ ; 脂質異常症: 64% vs. 45%,  $p = 0.016$ ) や慢性腎臓病の頻度 (54% vs. 16%,  $p < 0.001$ )、MR-proAM値 (0.584 vs. 0.418 nmol/L,  $p < 0.001$ ) は有意に高かった。MR-proAM値は単変量解析 (MR-proAM per 0.1 nmol/L: オッズ比 2.8, 95% CI = 2.2-3.6)、性、年齢、動脈硬化危険因子、慢性腎臓病を共変量とした多変量解析 (オッズ比 1.5, 95% CI = 1.1-2.1) にて、有意にTIAと関連していた。TIAに対するROC解析よりMR-proAMの最適なカットオフ値は0.523 nmol/Lであり、感度69%、特異度88%であった (AUC = 0.78)。年齢、動脈硬化危険因子、慢性腎臓病を共変量として、傾向スコアマッチングを行うと、TIA群で有意にMR-proAM値は高値であった (0.665 vs. 0.525 nmol/L,  $p = 0.047$ )。【結論】MR-proAMはTIAの診断マーカーとして有用である可能性がある。

## O-45-3 失語症重症度と言語関連領域の脳波位相同期との関連

○河野 梯司<sup>1,2,3</sup>、服部 憲明<sup>1,2,3,4</sup>、宇野 裕<sup>3</sup>、畠中めぐみ<sup>1</sup>、矢倉 一<sup>1</sup>、藤本 宏明<sup>1</sup>、長廻 倫子<sup>1</sup>、望月 秀樹<sup>2</sup>、北城 圭<sup>3,5,6</sup>、宮井 一郎<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>森之宮病院 脳神経内科、<sup>2</sup>大阪大学 大学院医学系研究科 神経内科学、<sup>3</sup>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、<sup>4</sup>富山大学 学術研究部医学科 リハビリテーション医学科、<sup>5</sup>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、<sup>6</sup>総合研究大学院大学 生命科学研究所 生理科学専攻

【目的】脳波由来の同期的脳活動指標は脳卒中患者のBiomarkerとして期待されているが、臨床的有用性は十分に示されていない。以前我々は同期指標としてPhase Synchrony Index (PSI) を用い、上肢運動機能スコアと運動野間PSIが相関することを報告した。本研究の目的は、失語症の評価における言語関連領域間PSIの有用性を検討することである。【方法】左前頭葉梗塞を有する重急性期失語症患者31名 (平均67歳、発症後約1ヶ月) を対象とし、19ch脳波計測と標準失語症検査 (SLTA) による臨床評価を実施した。発語機能と下前頭葉の脳活動を評価する目的で、両側下前頭間 (F7F8) PSIおよび左右の下前頭-後側頭間 (左:F7T5, 右:F8T6) PSIに着目した。病巣容積と周波数 ( $\delta \sim \gamma$ ) の影響を考慮しつつ、言語関連領域間PSIと失語症スコアとの間について検討を行った。相関解析はSpearmanの順位相関係数を用い、多重比較はBonferroni補正を行った。【結果】両側下前頭間 (F7F8) PSI ( $\beta$ :  $p = 0.55$ ,  $P = 0.008$ ) および右下前頭-後側頭間 (F8T6) PSI ( $\delta$ :  $p = -0.58$ ,  $P = 0.004$ ) は病巣容積の影響補正後も失語症スコアと相関を示したが、左下前頭-後側頭間 (F7T5) PSIは病巣容積の補正後有意な相関を示さなかった。【結論】失語症スコアと言語関連領域間PSIとの相関は選択的であり、半球間PSIは $\beta$ 帯で正の相関、右半球内PSIは $\delta$ 帯で負の相関を示した。相関を認めた周波数や相関様式が異なっていたことは、半球間/右半球内PSIが異なる病態を反映している可能性を示唆している。病変側の左半球内PSIの相関が有意でなかった理由は、梗塞区による影響 (容積伝導効果) によるものと考えた。このように、本手法は運動機能障害のみならず認知機能障害 (失語症) の解析にも有用であることが示された。

## O-45-5 Trousseau症候群の発症3ヶ月以内死亡を予測するD-dimerに優位な組み合わせモデル

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

【目的】D-dimerは進行がんを伴う潜性脳梗塞の強力な予測因子であり、その予後にも相関する報告がある。この研究ではルーチンの血液検査から得られるデータを用いて、D-dimerに優れた発症3ヶ月以内の死亡を予測できるモデルを検討した。【方法】対象は2005年1月から2020年10月までに当院に入院した発症7日間以内の急性期脳梗塞連続944例のうちTOAST分類で進行がんを伴う潜性脳梗塞と診断とされた60例。進行がんは、半年以内に新たに発見されたがん、現在治療中のがん、転移しているがんを有するものとした。発症3ヶ月以内の死亡に対して入院時の血液データを独立変数としてROC曲線を作成した。発症3ヶ月以内の死亡の予測因子について、脳梗塞発症時のD-dimerに優位な末梢血、生化学検査の項目の組み合わせを検討した。【成績】対象60例のうち、発症3ヶ月以内の死亡は33例であった。発症3ヶ月以内の死亡に対するD-dimerのROC曲線の曲線下面積は0.732 (95%信頼区間: 0.604 - 0.861) であった。一方D-dimerに加えて、末梢血のNR ratio (neutrophil / lymphocyte ratio)、hematocrit, plateletと生化学のlactic dehydrogenaseを組み合わせたROC曲線の曲線下面積は0.854 (95%信頼区間: 0.757 - 0.951) であり、D-dimerのみのROC曲線に対して有意に優れていた ( $P = 0.031$ )。【結論】脳梗塞発症時の血液検査において、D-dimerに加えてNR ratio (neutrophil / lymphocyte ratio)、hematocrit, platelet, lactic dehydrogenaseの組み合わせた評価では、D-dimerに対して優位に脳梗塞発症3ヶ月以内の死亡を予測できた。ルーチンの血液検査項目を組み合わせることで、進行がんを有する潜性脳梗塞の予後の予測精度を高めることができる。

## O-45-2 脳梗塞急性期の脈圧高値持続と症状増悪、脳梗塞再発との関連

○小澤 忠嗣<sup>1</sup>、藤本 茂<sup>1</sup>、青木 淳哉<sup>2</sup>、小出 玲爾<sup>1</sup>、田中 亮太<sup>1</sup>、木村 和美<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門、<sup>2</sup>日本医科大学大学院 医学研究科 神経内科学分野

【目的】脈圧はアテローム性動脈硬化を反映しているとされ、脈圧の変化と脳梗塞増悪や発症は関連している可能性がある。しかし脳梗塞急性期の脈圧と予後や再発との関連について一定の結果は示されていない。今回我々は脳梗塞急性期の脈圧と症状増悪、再発との関連について検討した。【方法】2011年5月から2017年6月に本邦で実施された、ADS (Acute Aspirin Plus Cilostazol Dual Therapy for Non-cardiogenic Stroke Patients Within 48 Hours of Symptom Onset) trialに登録された1190例を対象とした。来院時と入院後24時間の脈圧と14日以内の増悪と3か月以内の脳梗塞または一過性脳虚血発作 (TIA) 再発との関連を検討した。脈圧を25%値・中央値・75%値 (14日以内増悪:来院時60, 71, 86mmHg, 24時間 54, 64, 76mmHg, 3か月以内再発:来院時 59, 71, 86mmHg, 24時間 53, 63, 76mmHg) により4分し比較した。さらに来院時と入院後24時間の脈圧をROC曲線を用いて閾値 (14日以内増悪:来院時24時間69, 56mmHg, 3か月以内再発69, 63mmHg) により高値と低値に分け、来院時低値+24時間後低値 (低低群)、来院時高値+24時間後高値 (高高群)、で比較した。【結果】14日以内の増悪は121/1190人 (10.2%)、3か月以内の再発は35/1116人 (3.1%)、にみられた。多変量解析の結果、最も脈圧が低い群にくらべ最も高い群は14日以内の増悪 (来院時:OR 2.03, 95%CI 1.067-3.852, 24時間:OR 1.77, 95%CI 0.955-3.270)、3か月以内の再発 (来院時:OR 3.24, 95%CI 1.009-10.43, 24時間:OR 5.15, 95%CI 1.435-18.48) が高頻度であった。脈圧の変化では高高群は低低群に比べ14日以内の増悪 (OR:2.79, 95%CI 1.331-5.844)、3か月以内の再発 (OR:9.67, 95%CI 2.241-41.70) はいずれも有意に高頻度であった。【結論】脳梗塞急性期の脈圧高値は脳梗塞の症状増悪および脳卒中/TIAの再発に関連し、特に入院後24時間高値が持続するとさらに高頻度となる。

## O-45-4 Emergency CASの現状と課題

○國枝 武伸<sup>1</sup>、三宅 浩介<sup>2</sup>、片岡 優子<sup>1</sup>、阪本 宏樹<sup>3</sup>、加藤 梨紗<sup>1</sup>、森勢 諭<sup>1</sup>、中村 正孝、金子 鋭<sup>1</sup>、薬師寺祐介<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>関西医科大学 脳神経内科、<sup>2</sup>城山病院 脳神経内科、<sup>3</sup>小倉記念病院 脳神経外科

【目的】頭蓋外内頸動脈 (ICA) の急性閉塞や進行性増悪を伴う高度狭窄症例に対し緊急頸動脈ステント留置術 (Emergency CAS) が施行されることがあるが、症例数は限られ病態も多種多様であるため、明確な治療戦略は示されていない。そこで本研究では、当院で施行したEmergency CAS症例の解析を行い、現状と課題を明らかにする。【方法】2010年8月から2020年7月までの間に、急性期虚血性脳血管障害に対し当科でEmergency CASを施行した症例を対象とした。最終健常確認時刻から24時間以内のCAS施行をEmergency CASと定義し、閉塞血管、病型、術式、使用デバイス、再開通時間、再開通率、出血性梗塞、90日後のmRSを評価した。【結果】連続126例のCAS症例の中で、9例にEmergency CASが施行された。全例にICA起始部の閉塞または高度狭窄を認めており、5例 (56%) がtandem occlusionであった。ステント留置は全例で成功し、onset to reperfusion timeは368分、8例 (89%) でTICI2B以上の再開通が得られた。5例のtandem occlusionに対しては、2例はCASのみ、2例はCAS先行、1例はmechanical thrombectomy先行のstrategyが選択された。症候性出血性梗塞はなく、90日後のmRS 0-2は4例 (44%) に認めた。【考察】少数例の検討ではあるが、予後良好例の比率は高く、手技に関連した合併症は認めないため、Emergency CASは急性期虚血性脳血管障害の有力な治療選択肢になり得ると考えられた。しかし、tandem occlusionにおける治療戦略の構築や再開通時間短縮への取り組みなど課題も多く、今後多数例での検討が必要である。

## O-45-6 血清GM-CSF値は顕微鏡的多発血管炎に伴う脳病変の評価に有用である

○太田 真<sup>1</sup>、小谷 卓矢<sup>2</sup>、松田 翔悟<sup>3</sup>、細川 隆史<sup>1</sup>、増田 裕一<sup>1</sup>、宮川るみな<sup>1</sup>、澤井 大樹<sup>1</sup>、元木三記子<sup>1</sup>、垣内 謙祐<sup>1</sup>、吉本 幸世<sup>1</sup>、中村 善胤<sup>1</sup>、塚原 彰弘<sup>1</sup>、佐野 恵理<sup>1</sup>、武内 徹<sup>1</sup>、石田 志門<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>大阪医科大学 内科学4 脳神経内科、<sup>2</sup>大阪医科大学付属病院 内科学4 リウマチ膠原病内科

【目的】顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 合併脳血管病において血清サイトカインと病態との関連を検討した。【方法】治療前に頭部MRIを撮影し、かつ血清を保存しえたMPA患者の連続38例を対象とした。治療前の頭部MRI画像所見から、脳血管病合併群 (Fazekasスケール>2) と非合併群に分類した。また、SheltenスコアとARWMCスコアを用いて、脳血管病変の範囲を半定量化した。既報からMPAの病態に関連すると報告されている、Th1 (GM-CSF, IL-2, IFN- $\gamma$ )、Th17 (IL-17A, IL-23)、単球/マクロファージ (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , CCL2)、B細胞 (IL-6)、好中球 (G-CSF, IL-8) に関連する血清サイトカインを網羅的に測定した。【結果】年齢、性別、既存の動脈硬化リスク因子 (喫煙、高血圧、高脂血症、糖尿病) の有無、MPA病態指標 (CRP, MPO-ANCA, BVAS, FFS, EUVAS) は、脳血管病合併群と非合併群で差はなかった。治療前の血清GM-CSF値は脳血管病非合併群と比較して合併群で有意に高値であった ( $P = 0.03$ )。他の血清サイトカイン値に差はなかった。脳血管病合併を予測する治療前血清GM-CSFのカットオフ値は0.5 pg/mL (AUC 0.693, 感度68.4%, 特異度68.4%) であった。交絡因子 (年齢、動脈硬化リスク因子) を含めて多変量解析を施行した結果、治療前血清GM-CSF高値はMPAにおける脳血管病合併の独立した危険因子であった (オッズ比6.25, 95%CI 1.35-28.94,  $P = 0.02$ )。治療前血清GM-CSF値は、脳血管病の範囲 (総Sheltenスコアと総ARWMCスコア) と有意な正の相関を示したが (相関係数0.35, 0.39)、血管炎活動性指標とは相関しなかった。【結論】MPA患者において、治療前血清GM-CSF値は脳血管病合併の予測及び重症度評価において有用なバイオマーカーである可能性が示唆された。



**O-46-1** Natalizumab 7 週毎投与は 4 週毎と同等の効果を示す: 多発性硬化症 335 人 3 年までの治療○齋田 孝彦<sup>1,2,4</sup>、郝 琦<sup>1,2,4</sup>、山内三智子<sup>1,4</sup>、齋田 恭子<sup>1,2,3,4</sup><sup>1</sup> 関西多発性硬化症センター、<sup>2</sup> 入野医院めまいセンター、<sup>3</sup> 京都博愛会病院 神経内科、<sup>4</sup> 多発性硬化症治療研究所

【目的】多発性硬化症のNatalizumab (NTZ) 治療は 4 週毎の点滴で高い有効性が示されているが836人のPMLが発生している。全米の抗JCウイルス抗体陽性NTZ使用例でNTZ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が有効性データは存在しない。本研究ではさらに安全性を高めるため49日以上の間隔の投与 (every 7 weeks dosing; Q7WD) を3年まで実施し厳密に疾患活動性を評価し、各種の前治療 1 年間の活動性と比較し、PML発生を評価した。【方法】Q7WDは 7 (-8) 週毎点滴。MS 335例で平均治療期間630日 (1月-3年)。Q7WD開始1年前より造影MRIと診察を14週毎と再発時に継続。【MS活動性】 (臨床再発回数と無症候性MRI新病巣・造影病巣出現回数の合計)、EDSS、認知機能、安全性を評価。【結果】335人のQ7WD治療中329人 (98.2%) で【MS活動性】0が維持された。開始前1年間とQ7WD治療中の年間【MS活動性】は全体群で前0.42回から後0.017回 (HR 0.04) (P<0.0001) へ大きく改善。しかし前治療NAT-Q4WD群 (85人) では前0.02回と後0.02回 (HR 1.0) で同等の効果であった。Fingolimod群 (57人) では 前0.14回と後0.05回 (HR 0.26)、Dimethyl Fumarate (DMF) 群 (151人) で 前0.69回と後0.004回 (HR 0.006)、IFN/GA群 (12人) で 前1.25回と後0.00回、無治療群 (15人) で 前年間再発率0.83回と後【MS活動性】0.00回で、大きな差を示した。臨床再発有りは 4人 (1.2%)、6回 (3回/1人、1回/3人)。1人は抗NAT抗体陽性、1人は再発3回でEDSS 3.0から7.0へ進行。2人で無症候MRI-Gd陽性病巣出現1回。妊娠は9人で妊娠30週で治療中断、産後 1 週後に再開。抗JCウイルス抗体陽性83%、index >1.5が64%で、NTZ、fingolimod、DMFでリンパ球600以下など、前治療中からPMLリスク有りで本治療を選んだ例が大半だがPML発生は無い。【結論】NTZの7週毎投与は 3 年までの評価で4週毎投与と同等の高効果を示し、PML発生は無い。有効性、安全性、利便性、経済効果の高い選択肢である。

**O-46-3** 日本人片頭痛患者に対するエレスマブの安全性評価: 2つのプラセボ対照試験の統合解析○坂井 文彦<sup>1</sup>、Sunfa Cheng<sup>2</sup>、今井 昇<sup>3</sup>、竹島多賀夫<sup>4</sup>、平田 幸一<sup>5</sup>、松森 保彦<sup>6</sup>、立岡 良久<sup>7</sup>、沼知陽太郎<sup>8</sup>、Cheng Peng<sup>9</sup>、Daniel D. Mikol<sup>2</sup><sup>1</sup> 埼玉精神神経センター、<sup>2</sup> アムジェン Inc.<sup>3</sup> 静岡赤十字病院 脳神経内科、<sup>4</sup> 富永病院 脳神経内科・頭痛センター、<sup>5</sup> 獨協医科大学 脳神経内科・頭痛センター、<sup>6</sup> 仙台頭痛脳神経クリニック、<sup>7</sup> 立岡神経内科、<sup>8</sup> アムジェン株式会社 研究開発本部、<sup>9</sup> アムジェン Inc.

目的: 日本人を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験結果より片頭痛予防薬エレスマブの安全性プロファイルを評価した。方法: 日本人片頭痛患者を対象とした2つのプラセボ対照比較試験の二重盲検期24週間のデータを統合解析した。安全性評価項目には治療下で発現した有害事象 (TEAE)、重篤な有害事象 (SAE) 及び投与中止に至った有害事象を含めた。結果: 402名の患者にエレスマブが投与され (70 mg : 265名、140 mg : 137名)、267名の患者にプラセボ (PBO) が投与された。TEAEの発現割合はエレスマブとPBOで同程度であった (70 mg : 67.9%、140 mg : 71.5%、PBO : 63.7%)。比較的高頻度の高いTEAEは鼻咽喉炎 (70 mg : 27.9%、140mg : 32.8%、PBO : 29.2%)、背部痛 (70 mg : 5.3%、140 mg : 0.7%、PBO : 3.0%) 及び便秘 (70 mg : 4.9%、140 mg : 5.1%、PBO : 1.1%) であった。エレスマブによるSAEの発現割合はPBOと同様に低く、用量依存性は認められなかった (70 mg : 1.1%、140 mg : 0.7%、PBO : 2.2%)。投与中止に至った有害事象は各投与群ともほとんど認められず (70 mg : 2名 [0.8%]、140 mg : 0名 [0.0%]、PBO : 1名 [0.4%])、発現した事象は全身性エリテマトーデス、そう痒性皮膚疹及び片頭痛であった。死亡に至った有害事象の発現はなかった。結論: 試験デザインが類似した日本人片頭痛患者を対象とした2つのプラセボ対照大規模試験の統合解析結果から、エレスマブの良好な安全性と忍容性が示された。PBOと比較してエレスマブでは便秘の発現が多かった。今回の検討結果はこれまで知られているエレスマブの安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

**O-46-5** ENVISION試験非盲検継続投与 18 ヶ月時点での Givosiranの有効性と安全性○足立 智英<sup>1</sup>、David Kuter<sup>2</sup>、Siobán Keel<sup>3</sup>、Charles Parker<sup>4</sup>、David C. Rees<sup>5</sup>、Ulrich Stölzel<sup>6</sup>、Paolo Ventura<sup>7</sup>、Manisha Balwani<sup>8</sup>、Laurent Gouya<sup>9</sup>、Amy Simon<sup>10</sup>、Shangbin Liu<sup>10</sup>、John Ko<sup>10</sup>、Sean Rhyee<sup>10</sup>、Samuel Silver<sup>11</sup><sup>1</sup> 東京都済生会中央病院 脳神経内科・総合診療内科、<sup>2</sup> Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA、<sup>3</sup> University of Washington, Seattle, Washington, USA、<sup>4</sup> University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA、<sup>5</sup> King's College Hospital, United Kingdom、<sup>6</sup> Klinikum Chemnitz, Chemnitz, Germany、<sup>7</sup> Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy、<sup>8</sup> Icahn School of Medicine at Mt. Sinai, New York, New York, USA、<sup>9</sup> Centre Français des Porphyries, Paris, France、<sup>10</sup> Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts, USA、<sup>11</sup> University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

【目的】急性肝性ボルフィリン症 (AHP) は、腹痛とともに種々の神経症状を引き起こす肝臓におけるヘム合成の酵素欠損による稀な遺伝性疾患である。Givosiranは、ボルフィリン症発作抑制を目的として開発された薬剤である。ENVISION試験は、症候性AHP患者を対象として、6ヶ月間の二重盲検 (DB) 期間と30ヶ月間の非盲検延長 (OLE) 期間におけるGivosiranの有効性と安全性を評価する進行中の試験であり、今回、OLE期間における18ヶ月までの結果を報告する。【方法】ENVISION試験 (NCT03338816) は、第Ⅲ相無作為化プラセボ対照国際共同試験である。有効性の主要評価項目は、複合ボルフィリン症発作 (入院、緊急治療、または自宅でのヘン投与を必要とするもの) の年間発症率 (annualized attack rate: AAR) とした。OLE 18ヶ月時点での安全性・有効性の記述的解析を行なった。【結果】全94例中93例がOLEに移行し、プラセボ/Givosiran (P/G) 群46例、Givosiran/Givosiran (G/G) 群47例だった。Givosiran投与期間は、それぞれ平均12.97± 3.6ヶ月および18.86±3.6ヶ月であり、最長投与期間は25.1ヶ月だった。継続投与を受けたG/G群では、18ヶ月目までのAAR中央値は0.58 (0~16.2) であった。OLE期間中に12ヶ月以上投与されたP/G群のAARは、DB期間中10.65 (0~51.6) であったのに対し、OLE期間中11.62 (0~11.8) であった。両群とも平均投与数は減少した。安全性について新たな問題は認めなかった。【結論】ENVISION試験OLE 18ヶ月時点において、Givosiranは臨床的有効性の持続と、許容可能な安全性プロファイルを維持していることを示した。

**O-46-2** 筋萎縮性側索硬化症に対する治療法開発を推進するための新規分類法の策定○小早川優子<sup>1,2</sup>、戸高 浩司<sup>2</sup>、橋本 佑<sup>1</sup>、山崎 亮<sup>1</sup>、吉良 潤一<sup>3,4,5</sup><sup>1</sup> 九州大学大学院医学研究院神経内科学分野、<sup>2</sup> 九州大学病院 ARO 次世代医療センター、<sup>3</sup> 国際医療福祉大学大学院

医学研究科トランスレーショナルニューロサイエンスセンター、

<sup>4</sup> 国際医療福祉大学福岡薬学部薬学科、<sup>5</sup> 福岡中央病院脳神経センター

【目的】進行の個人差が大きいALSに対する臨床試験において、有効性検出のために対象を特定の症例群に絞ること (エンリッチメント戦略) は有用な手段であるが、対象群の設定方法に統一された基準はない。進行速度を反映し、臨床試験の適格基準へ汎用できる分類方法があれば、有効性検出力の向上や試験間の横断的比較が可能となると考え、罹病期間と%FVCを組み合わせた分類方法を考案し、エンドポイントとの相関性を検討した。【方法】罹病期間をX (1=0~12ヶ月、2=13~24ヶ月、3=25~36ヶ月、4=36~48ヶ月、5=49ヶ月~)、%FVCをY (1=90%以上、2=75~89.9%、3=60~74.9%、4=50~59.9%、5=50%未満) とし、Y=1~4の時、X-Y>0:Category I (緩進型)、X-Y=0:Category II (中間型)、X-Y<0:Category III (急速型)、Y=5の時はCategory IV (進行期) に分類する。2012~2019年に当院でALSと診断された93症例を、診療記録をもとに診断時のCategoryを決定し、その後のALSFRS-Rの低下率、呼吸器装着又は死亡までの期間をCategory間で比較した。【結果】各Categoryの診断後の平均ALSFRS-R低下率 (1/月) は I:0.59±0.37 (N=26)、II:0.8±0.70 (N=17)、III:1.87±1.74 (N=13) (I vs II P<0.05、I vs III P<0.001)、発症から死亡または呼吸器装着までの期間の中央値 (月) は I>60 (N=30)、II:35.8 (N=29)、III:25.5 (N=21)、IV:19.3 (N=13) (P<0.001) であった。発症早期例 (X=1.2) について、診断から6ヶ月以内の呼吸器装着または死亡の割合は I:0% (0/15)、II:17.4% (4/23)、III:42.1% (8/19)、IV:90% (9/10) (P<0.0001)、軽症例 (Y=1) について、診断後の平均ALSFRS-R低下率 (1/月) は I:0.55±0.3 (N=16)、II:1.36±0.86 (N=9) (P<0.01) であり、臨床試験の対象と想定される症例群においてもCategory分類により経過別に分類された。【結論】Category分類を臨床試験の適格基準に用いることで、エンリッチメント戦略による有効性検出力の向上や試験間の横断的比較が可能となると考えられる。

**O-46-4** 標準的予防薬で効果不十分な片頭痛患者に対する galcanezumab第 3 相試験:日本人集団解析○松森 保彦<sup>1</sup>、中村 智実<sup>2</sup>、尾関 暁史<sup>2</sup>、Holland C. Detke<sup>3</sup><sup>1</sup> 仙台頭痛脳神経クリニック、<sup>2</sup> 日本イーライリリー株式会社、<sup>3</sup> Eli Lilly and Company

Objective: The CONQUER study assessed galcanezumab (GMB) efficacy and safety in patients with migraine who had multiple migraine preventive treatment failures. Methods: This study is multicenter, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled, multinational phase 3 study. Patients were aged 18-75 years, had a diagnosis of migraine as defined by ICHD-3, had 4-29 migraine headache days per month, met criteria for episodic or chronic migraine, and had 2-4 migraine preventive medication category failures in the past 10 years. Patients were randomized 1:1 to receive GMB 120 mg/month (with 240-mg loading dose; N=232) or PBO (N=230). Among them, Japanese subjects had N=22 in the GMB 120 mg/month group and N=20 in the PBO group. Primary endpoint was overall mean change from baseline in number of monthly migraine headache days across Months 1-3 in the total population (episodic and chronic migraine). Results: The GMB group averaged 4.1 fewer monthly migraine headache days from a baseline of 13.4, and the PBO group averaged 1.0 fewer from a baseline of 13.0 (between-group difference -3.1; p<0.0001; 95% CI: -3.9, -2.3; effect size=0.72). Treatment-emergent adverse events (TEAE) were similar between the two groups, and nasopharyngitis was the most frequently reported TEAE in both treatment groups. The efficacy and safety of the Japanese population are similar to the total population. Conclusion: GMB 120 mg/month was superior to PBO in preventive treatment of migraine and was safe and well tolerated in patients who had previous failures to standard-of-care preventive treatments.

**O-46-6** FIREFISH: 脊髄性筋萎縮症1型患者におけるリズジラム 24 ヶ月投与時の有効性・安全性○竹島 泰弘<sup>1</sup>、Basil T Darras<sup>2,5,8</sup>、Riccardo Masson<sup>3</sup>、Maria Mazurkiewicz-beldzinska<sup>4</sup>、Kristy Rose<sup>5</sup>、Hui Xiong<sup>6</sup>、Edmar Zanotelli<sup>7</sup>、Angela Dodman<sup>8</sup>、Muna El-Khairi<sup>8</sup>、Marianne Gerber<sup>8</sup>、Ksenija Gornj<sup>8</sup>、Heidemarie Kletzel<sup>8</sup>、Renata S Scalco<sup>8</sup>、Laurent Servais<sup>9</sup><sup>1</sup> 兵庫医科大学病院 小児科、<sup>2</sup> Department of Neurology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA、<sup>3</sup> DevelopmentalNeurology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy、<sup>4</sup> Department of Developmental Neurology Medical Universityof Gdansk, Gdansk, Poland、<sup>5</sup> Paediatric Gait Analysis Service of New South Wales, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia、<sup>6</sup> Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing, China、<sup>7</sup> Department of Neurology, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil、<sup>8</sup> F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland、<sup>9</sup> MDUK Oxford Neuromuscular Center, Department of

Paediatrics, University of Oxford, Oxford, UK

【目的】脊髄性筋萎縮症 (SMA) 1型の患者を対象としたFIREFISH試験パート2 (仮称2) において、リズジラムを24ヶ月間投与した際の有効性及び安全性を評価する。【背景】SMAは、SMN2遺伝子のプロモーター領域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篤の進行性神経筋疾患である。リズジラム (RG7916) はSMN2プロモーター領域のSMN2遺伝子の発現を誘導し、SMNタンパク質の量を増加させる。リズジラムは、生後2ヶ月以上のSMA患者の治療薬としてFDAにより承認されている。【方法】FIREFISH試験 (NCT02913482) は、SMN2遺伝子コピー数のSMA 1型 (選択基準1~7ヶ月) の乳児を対象としたリズジラムの多施設非盲検パート試験である。パート1 (N=21) では、複数回投与のリズジラムの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学を評価する用量設定試験である。確認試験であるパート2 (N=44) では、パート1で決定した用量のリズジラムの有効性及び安全性を評価する。【結果】パート2の12ヶ月後評価ではBayley乳児発達指数第3版 (BSID-III) 粗大運動発達尺度の「支えなしで移動する」を乳児の29%が獲得し (P<0.0001)、自然発現に基づき事前に定義した達成率 (3%)、主要評価項目を満たした (データカット・2019年11月14日)。このマイルストーンは自然発現では達成されない項目である。また、長期人工呼吸器管理なしに生存した患者の割合、運動機能の改善及び運動発達マイルストーンの達成について自然発現と比較して有意な改善が認められた。リズジラムに関連して試験中止に至った有害事象は認められなかった。パート2でリズジラムを24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は進行中である。



## O-47-1 有機ヒ素化合物(ジフェニルアルシン酸)暴露は脳老化を促進する可能性がある

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

【目的】2003年茨城県神栖市で毒ガス原材料のジフェニルアルシン酸(DPAA)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。これまで、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11年後の脳血流変化を統計画像解析し、DPAAの脳血流に及ぼす長期影響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名を対象にし、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象者とした。DPAA暴露群は急性期の影響が無くなった3年目以降の<sup>123</sup>I-IMP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を用いて厳密解析した。【結果】SPM12および3D-SSP処理による統計画像解析で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、右上前頭回、右紡錘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られた。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-47-3 頭蓋内大血管閉塞症例におけるASL血管高信号の意義

○山本 良央<sup>1,2</sup>、大瀧 浩之<sup>1</sup>、澁谷 真弘<sup>1</sup>、奈良 典子<sup>1</sup>、天野 悠<sup>1</sup>、工藤 洋祐<sup>1</sup>、岸本 真雄<sup>1</sup>、甘利 和光<sup>1</sup>、中居 康展<sup>2</sup>、田中 章景<sup>1</sup>、城倉 健<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 脳神経内科、  
<sup>2</sup>横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 脳神経血管内治療科、  
<sup>3</sup>横浜市立大学 脳神経内科

【背景】脳梗塞急性期のASL灌流画像では、血管を示唆する線状高信号所見がみられることがあるが、臨床的意義についてはまだ不明である。【目的】脳梗塞急性期のASL血管高信号所見の意義を明らかにする。【方法】2019年4月～2020年10月の間に、発症から24時間以内に来院し、同一条件(1.5T, pulsed continuous ASL, post-labeling delay 2025msec)でASL画像を含めた脳MRIが撮像された、頭蓋内大血管閉塞の診断で血行再建術が行われた連続41例を対象とした。ASL画像で閉塞部血管が高信号を呈している所見(bright vessel appearance, BVA)および虚血巣周囲の皮質血管が高信号を呈している所見(arterial transit artifact, ATA)を、T2\*強調画像のsusceptibility vessel sign (SVS)やFLAIR画像のintra-arterial sign (IAS)、血管造影での閉塞血管への造影剤滞留や側副血行の程度と比較した。さらに、BVAやATAの有無が血行再建術や予後に与える影響も評価した。【結果】BVAは41例中24例(58.5%)に、ATAは13例(31.7%)に認められた。BVA陽性群は陰性群と比較し、IASが有意に多く認められた(91.7%対58.8%;  $p < 0.05$ )が、SVSの出現頻度には差がなく、血管造影上の造影剤滞留や側副血行の程度とも関連がなかった。一方、ATA陽性群は陰性群と比較し、IASやSVSの出現頻度に差がなく、血管造影上の造影剤滞留や側副血行の程度との関連もなかった。BVAやATAの有無と穿刺～再開通時間や再開通率、機能予後との関連はなかった。【結論】BVAはIASと同様の診断的意義があると考えられるが、血管造影での造影剤滞留との関連がなかったことから、単に閉塞部位の血液停滞を見ているだけではない可能性が示唆された。一方、ATAと側副血行の程度との関連は、本検討からは否定的であった。

## O-47-5 血栓回収療法におけるFirst Pass Effect達成を予測する画像因子の探索

○山本 雄貴<sup>1</sup>、山本 伸昭<sup>1</sup>、黒田 一駿<sup>1</sup>、山口 泉<sup>2</sup>、宮本 健志<sup>2</sup>、徳我部 周<sup>2</sup>、島田 健司<sup>2</sup>、兼松 康久<sup>2</sup>、高木 康志<sup>2</sup>、和泉 唯信<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>徳島大学病院 脳神経外科

【目的】血栓回収療法は急性脳卒中幹動脈閉塞に対する治療として普及している。近年、追加治療を要しない1回の手技で得られた完全再開通はFirst Pass Effect(FPE)と定義され、良好な転帰が報告されている。FPEを予測しうる術前画像因子の探索をおこなった。【方法】2014年1月から2019年12月に当院で血栓回収療法を施行した内頸動脈(ICA)および近位中大脳動脈(MCA M1-2)閉塞例を対象とした。タンデム閉塞、ASPECT 6点未満を除外した91例を解析した。画像因子には赤色血栓を示唆するMRI T2\*強調画像でのSusceptibility Vessel Sign (SVS)や、原发性脳塞栓症と関連する二層SVSサイン(Two-layered SVS)、塞栓子との関連が報告されている血管造影での閉塞部の近位突出サイン(Clots-menisus Sign: CS)を含めた。【結果】91例(平均年齢75.6 ± 11.0)のうちFPEは26例(28.6%)で達成された。FPE達成群は非達成群と比較して、女性(73.1% vs. 47.7%;  $p = 0.03$ )、非喫煙(80.8% vs. 58.5%;  $p = 0.04$ )、CSの存在(53.8% vs. 30.8%;  $p = 0.04$ )について頻度が有意に高かった。SVSやTwo-layered SVSは両群に有意差を認めなかった。FPE達成群では手技時間が短く(33min vs. 76min;  $p < 0.01$ )、3ヶ月後の機能予後良好例(mRS 0-2)が多かった(57.7% vs. 29.2%;  $p = 0.01$ )。既知のFPE予測因子である非ICA閉塞と、単変量解析で有意差のみられた3つの因子を加えて多変量解析をおこなうと、CSの存在は独立したFPE達成の関連因子であった(オッズ比 2.67; 95%信頼区間 1.01-7.06;  $p = 0.047$ )。【結論】血栓回収療法中のCSの存在はFPE達成と有意に関連し、予後良好を示唆する可能性がある。

## O-47-2 パーキンソン病と進行性核上性麻痺の鑑別における磁化率強調画像の有用性

○坂野 文彦<sup>1</sup>、水谷 泰彰<sup>1</sup>、中野 頌子<sup>1</sup>、林 和孝<sup>1</sup>、加藤 邦尚<sup>1</sup>、東 篤宏<sup>1</sup>、菊池 洗一<sup>1</sup>、前田 利樹<sup>1</sup>、長尾龍之介<sup>1</sup>、村手健一郎<sup>1</sup>、石川 等真<sup>1</sup>、廣田 政子<sup>1</sup>、島 さゆり<sup>1</sup>、伊藤 瑞規<sup>1</sup>、植田 見広<sup>1</sup>、伊藤 信二<sup>1</sup>、武藤多津郎<sup>1</sup>、村山 和宏<sup>2</sup>、外山 宏<sup>2</sup>、渡辺 宏久<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>藤田医科大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>藤田医科大学病院 放射線科

【目的】変性疾患において、脳MRIは、神経変性疾患の補助診断ツールとして重要な位置づけを占めている。その中で、QSM(Quantitative Susceptibility Mapping、定量的磁化率マッピング)は、基底核の形態を明瞭に描出することが可能である。進行性核上性麻痺(PSP)は、その病理学的な特徴として、視床下核と淡蒼球内節に高度の萎縮を認めることが知られているが、従来の手法では、この所見を見いだすことは困難であった。今回、QSMを用い、PSPの視床下核と淡蒼球内節所見を検討するとともに、パーキンソン病(PD)と比較・検討した。【方法】対象は診断基準でprobableを満たすPSP 14例(平均年齢69.8歳、平均罹病期間3.9年)と、PD 16例(平均年齢75.2歳、平均罹病期間7.1年)。全例で、キヤノン製3.0T脳MRIを用い、T2強調画像、T1強調画像、QSM、脳容積画像を撮像し、その画像的特徴を比較・検討した。【結果】PD群と比較してPSP群では視床下核や淡蒼球内節の萎縮が明瞭で、特にPSP群では冠状断において、視床下核の萎縮に伴い、上下方向の凸構造が明瞭に減弱していた。この所見は、PSP群では13例中12例に認め、Richardson症候群以外に、PSP-Pにおいても認められ、中脳被蓋の萎縮所見よりも高頻度であった。一方、PD群では視床下核の萎縮は16例中2例のみで認め、その変化も軽度であった。【結論】QSMは、PSP群において、病理変化で指摘されている視床下核や淡蒼球内節の萎縮を見いだすことが可能で、特に視床下核の形状変化に着目することで、PDとの鑑別において有用であった。また、Richardson症候群に比べて良い画像診断指標の無いPSP-Pにおいても有用である可能性があり、今後の更なる症例の蓄積と剖検例との対比が必要である。

## O-47-4 ESUSにおけるDWI高信号のパターンの解析

○山本 康正<sup>1</sup>、永金 義成<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>京都桂病院 脳神経内科、<sup>2</sup>京都第二赤十字病院 脳神経内科

【目的】塞栓源不明の脳塞栓症(ESUS)のDWI高信号から塞栓原が推察できるか否かについて検討する。【方法】脳梗塞前向き登録連続1,764例から、脳塞栓524例を選出し、経食道エコーを含め明らかにしえた塞栓原性疾患を、心房細動: Af(持続性Af+ Paf)、奇異性塞栓: Px、大動脈原性塞栓: Ao、心室瘤: M、経食道エコーでも原因不明: Uに分類し、計460例を選出した。DWI高信号のパターンを閉塞血管別に分類した。①内頸動脈・中大脳動脈領域M1部レベルをM1、②シルビウス裂内のM2部・M3部レベル、③頭頂葉皮質枝であるM4・M5レベル、④前大脳動脈領域: ACA、⑤後大脳動脈領域: PCA、⑥小脳梗塞、⑦脳幹梗塞: BS、⑧大脳皮質・皮質下の小梗塞(<15mm)が多発する多発小梗塞: smとした。亜群として、⑨線条体内包梗塞: SCI、⑩中大脳動脈分枝であるM2～M5について側頭後頭部の下方分枝の閉塞: Inf、⑪上小脳動脈: SCA、⑫後下小脳動脈: PICAに分類した。結果: 塞栓源の内訳は、持続性Af: 226例、Paf: 99例、Px: 47例、Ao: 44例、M: 20例、U: 24例であった。①～⑫の梗塞パターン別の塞栓原性疾患の分布をカウントした。【結果】Afは年齢とともに増加し、Pxは60歳以下で有意に多かった。各群の例数とAf由来と考えられる比率は、各々、①101、92.8%、②139、78.4%、③53、75.4%、④11、81.8%、⑤40、50%、⑥38、57.8%、⑦15、86%、⑧40、12.5%、⑨24、60.8%、⑩37、94.5%、⑪11、90.9%、⑫25、44%。すなわち、①～④、⑦、⑩、⑪では、Af由来が高率である。Px由来は、⑧40、27.5%、⑨24、33.3%、⑫25、43.7%。Ao由来は、⑧40、57.5%、⑨24、33.3%、⑫25、43.7%【結論】MCA閉塞はAfが多いが、M1～M5で比率はやや減少。Inf、ACA、SCA、BSは大半Af。Aoはsmが多いが特徴でAfと対局、Pxは比較的SCIが多く両者の中間。同じ皮質枝分枝梗塞でもPx、Aoはマイルドが多い。塞栓子の性状や血行力学が関与する可能性。

## O-47-6 神経変性疾患の鑑別診断のためのMRI測定法“One line method”に関する検討

○宮本 智之、沼畑 恭子、吉澤 健太、乗峯 苑子、小川 知宏、横田 隆子、尾上 祐行、赤岩 靖久、滝口 義晃  
獨協医科大学埼玉医療センター 脳神経内科

【目的】神経変性疾患におけるMRI画像における鑑別診断の計測法として佐光らが提案したone-line methodの有用性を検討した。【方法】2013年4月から2019年3月まで当センター越谷クリニックでMRI検査を施行した基礎疾患あるいは認知機能障害のない健常者(Cont) 57例、神経変性疾患46例で、その内訳はパーキンソン病(PD) 26例、進行性核上性麻痺(PSP) 8例、大脳皮質基底核変性症候群(CBS) 5例、多系統萎縮症(MSA) 5例、脊髄小脳変性症(SCD) 2例。VSRAD撮像したT 1 強調画像の正中矢状断1スライスの中脳と橋の縦のラインをそれぞれ測定(one-line method)し、中脳径(midbrain length, ML)、橋径(pons length, PL)について各群を比較検討した。【結果】ML平均値はPSP 8.9mmで最も小さく、Cont 1 2. 2 mm, PD 11.4mm, DLB 11.9mm, CBS 10.34mm, MSA 12.7mm, SCD 12.6mmに比べて有意に小さく、PL平均値はMSA 21.5mmで最も小さく、Cont 25.6mm, PD 26.0mm, DLB 25.9mm, CBS 24.5mm, SCD 24.3mmと比べて有意に小さかった。【結語】One-line methodはPSP,MSAの鑑別診断において簡便で診断能が高く、信頼性の高い測定法であることが明らかになった。