

**O-01-1** The analysis of the interaction between  $\alpha$ -synuclein and the lipids inducing pathological aggregation

○Keita Kakuda, Chi-jing Choong, César Aguirre, Yasuyoshi Kimura, Makoto Hideshima, Junko Doi, Kensuke Ikenaka, Hideki Mochizuki  
Department of Neurology, Osaka University, Japan

**Objectives:** Accumulating evidence has shown that the interaction with some glycolipids exacerbates  $\alpha$ -synuclein (aSyn) pathogenesis of Parkinson's disease (PD), however, it still remains unknown the involvement of other numerous types of physiological lipids. The aim is to identify the specific type of lipids that induces toxic aSyn aggregation. **Methods:** We investigated various lipids through in-vitro aSyn binding assay and aSyn aggregation assay. The most effective lipid was further assessed in cell model with the treatment of direct administration and the inhibition of its phosphatase, evaluating aggregative aSyn inclusion. Finally, the loss-of-function mutant models of its phosphatase were generated in cell and *C. elegans* model. **Results:** In vitro screening showed strong bindings between a certain group of phospholipids and aSyn. Among them, we found that lipid-X has the strong effect against aSyn aggregation. The upregulation of lipid-X in the cultured cells, with direct induction of lipid-X or with its phosphatase inhibitor, significantly increased intracellular aSyn inclusions. The loss-of-function mutation of the phosphatase of lipid-X induced the accumulation of phosphate-aSyn in cell model, as well as *C. elegans* model. **Conclusion:** We identified the type of lipid with the strong effect against aSyn aggregation. These findings indicate the dysregulation of homeostasis of this lipid can exacerbate aSyn pathogenesis.

**O-01-3** Clinical characteristics to predict the onset of visual hallucinations in Parkinson's disease

○Sayaka Akazawa<sup>1</sup>, Hiroaki Sekiya<sup>2</sup>, Yoshihisa Ohtsuka<sup>1</sup>, Yukihiko Yoneda<sup>1</sup>, Yasufumi Kageyama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center Hospital, Japan, <sup>2</sup>Department of Neuroscience, Mayo Clinic Florida

**Objective:** VHs are common symptoms and are associated with reduced quality of life. However, it remains challenging to predict the onset of VHs. We conducted this study to determine the clinical characteristics predicting the onset of visual hallucinations (VHs) in Parkinson's disease (PD) in clinical practice. **Methods:** This study includes 158 PD patients admitted to our institution between July 2015 and September 2021. We retrospectively investigated clinical information including age at onset, initial symptoms, time from onset to each Hoehn and Yahr (H&Y) stage, and the onset of VHs. We defined the rate of motor decline in each patient by calculating the slope of the approximate line of annual H&Y stage change and analyzed the correlation with the time of VHs onset. **Results:** In our cohort, 60.8% of patients (96/158) developed VHs (54 female and 42 male). The mean age at PD onset was not significantly different ( $65.3 \pm 11.8$  in the non-VHs group and  $65.7 \pm 10.0$  in the VHs group). The VHs group included significantly more patients who presented with tremor as their initial symptom than the non-VHs group (61/96 vs. 28/62,  $P = 0.0324$ ). The mean time from PD onset to VHs onset was  $8.5 \pm 5.1$  years in the VHs group. The decline rate of H&Y scale was negatively correlated with the time from PD onset to VHs onset ( $P < 0.0001$ ); PD patients with the rapid progress of H&Y scale developed VHs significantly earlier. **Conclusion:** The presence of tremor as an initial symptom and annual progression of H&Y stages may help to predict the onset of VHs in PD.

**O-01-5** Longitudinal cerebrospinal fluid data and basal forebrain atrophy in de novo Parkinson's disease

○Haruhi Sakamaki-tsukita<sup>1</sup>, Kazuto Tsukita<sup>1</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>1</sup>, Nobukatsu Sawamoto<sup>1,2</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

**[Background]** Underlying pathology in the neurodegeneration of the nucleus basalis of Meynert (Ch4) in Parkinson's Disease (PD) remains unknown. **[Objective]** To elucidate association between Ch4 atrophy and longitudinal cerebrospinal fluid (CSF) biomarker levels including amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) 42, phosphorylated tau (pTau), total tau (tTau) and  $\alpha$ -synuclein in de novo PD. **[Methods]** We analyzed 3T MRI scanned at baseline and CSF data collected at baseline and yearly longitudinal till 3 years in 168 de novo PD patients and 75 healthy controls (HCs) from the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI). We divided PD patients into groups with and without Ch4 atrophy at baseline using linear regression prediction models constructed from HCs data of Ch4 volumes, total brain volume and age. CSF biomarker levels at baseline and the rate of changes over time were compared between these two groups. **[Results]** We obtained 23 patients with Ch4 atrophy and 145 patients with Ch4 preserved group. CSF biomarker levels of  $A\beta$  42, pTau, tTau and  $\alpha$ -synuclein at baseline were not different between the two groups. Linear mixed effects models revealed that the rate of changes in  $A\beta$  42, pTau, tTau and  $\alpha$ -synuclein were not different between the two groups. **[Conclusions]** Longitudinal CSF data suggested the low association between Ch4 atrophy and amyloid and tau pathology.

**O-01-2** Development of peptide drug for  $\alpha$ -synucleinopathies

○Ichiro Kawahata, Kohji Fukunaga

Department of CNS Drug Innovation, Tohoku University, Japan

**[Objective]**  $\alpha$ -Synuclein ( $\alpha$ -Syn) is a protein composed of 140 amino acids that accumulates in dopaminergic (DA) neurons and forms aggregates in Parkinson's disease. For  $\alpha$ -Syn to accumulate in neurons, the uptake and propagating process are essential. We recently found that fatty acid-binding protein 3 (FABP3) coupled with dopamine D2 long type ( $D_{2L}$ ) receptor are critical for caveola-mediated  $\alpha$ -Syn uptake into the cells. In this study, we newly developed the potential peptide targeting  $\alpha$ -Syn-FABP3- $D_{2L}$  coupling to prevent  $\alpha$ -Syn uptake into DA neurons. **[Methods]** We employed DA neurons derived from  $D_{2L}^{-/-}$ , FABP3<sup>-/-</sup>, and wild-type C57BL/6 mice. We also prepared  $\alpha$ -Syn C-terminal peptide and deletant, and analyzed the preventive ability on the uptake of  $\alpha$ -Syn monomers and fibrils. **[Results]**  $D_{2L}^{-/-}$  or FABP3<sup>-/-</sup> DA neurons did not take up monomeric and fibrous  $\alpha$ -Syn ( $n = 36$ ).  $\alpha$ -Syn uptake was abolished by inhibiting caveolae formation by the dynam inhibitor or the knockdown of caveolin-1 ( $n = 32$ ). Furthermore, deletion of  $\alpha$ -Syn C-terminus lost the uptake ability ( $n = 34$ ). Additionally, treatment with  $\alpha$ -Syn C-terminal peptides prevented  $\alpha$ -Syn uptake into DA neurons ( $n = 43$ ). We also succeeded in producing the potential peptide variants. **[Conclusions]**  $\alpha$ -Syn-FABP3- $D_{2L}$  receptor coupling with caveolae formation is critical for  $\alpha$ -Syn uptake in DA neurons. Additionally,  $\alpha$ -Syn C-terminal peptides are effective in preventing  $\alpha$ -Syn uptake into DA neurons. These data indicate the potential ability of peptide drugs for radical prevention of  $\alpha$ -synucleinopathies including Parkinson's disease.

**O-01-4** CSF lipidomic alterations in Parkinson's disease reflects cognitive decline and neuronal damage

○Yasuaki Mizutani<sup>1</sup>, Shunsuke Adachi<sup>1</sup>, Konoka Esaka<sup>1</sup>, Yuuji Tsujimura<sup>1</sup>, Shoko Nakano<sup>1</sup>, Kazutaka Hayashi<sup>1</sup>, Kunihisa Katou<sup>1</sup>, Fumihiko Banno<sup>1</sup>, Kouichi Kikuchi<sup>1</sup>, Atsuhiko Higashi<sup>1</sup>, Ryunosuke Nagao<sup>1</sup>, Toshiaki Maeda<sup>1</sup>, Kenichiro Murate<sup>1</sup>, Seiko Hirota<sup>1</sup>, Tomomasa Ishikawa<sup>1</sup>, Sayuri Shima<sup>1</sup>, Akihiro Ueda<sup>1</sup>, Mizuki Ito<sup>1</sup>, Tatsuro Mutoh<sup>2</sup>, Hirohisa Watanabe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Fujita Health University School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Fujita Health University Central Japan International Airport Clinic

**[Objective]** The lipid pattern in the cerebrospinal fluid (CSF) is expected to reflect lipids released by the damaged neurons or glial cells or neuroinflammation. However, the relationship between lipid profile and progression in Parkinson's disease (PD) remains poorly understood. **[Methods]** We enrolled 55 patients with PD (35 males, 20 females; age at admission  $69.5 \pm 7.4$  years; disease duration  $87.1 \pm 51.3$  months). We performed lipidomics using plasma and CSF collected in the morning with liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Among the phospholipids containing fatty acids composed of C14 ~ C22, we measured 40 lipids. Then, their relationship with various clinical scores (ACE-R, MMSE, FAB, MoCA-J, MDS-UPDRS, Geriatric Depression Scale, Epworth Sleepiness Scale, SCOPA-AUT) were measured. We also investigated their relationship with neurofilament light chain (hNFL) in CSF. **[Results]** Lipidome in plasma showed no significant correlation with clinical indices. However, in CSF, the total amount of lysophosphatidylcholine (LPC) and sphingomyelin (SM) demonstrated significant negative correlations with the score of MoCA-J, ACE-R, and FAB. Regarding each lipid in these phospholipids' classes, 7 of the 8 LPC lipids were correlated with MoCA-J. Besides, the amount of LPC in CSF was significantly related to the increasing hNFL. **[Conclusions]** The lipids, particularly LPC, in CSF demonstrated the correlation with cognitive decline and axonal damage index in PD. The lipidomics in CSF might become a potential biomarker in evaluating the cognitive decline in PD.

**O-01-6** Thyroid hormone as a promising biomarker of Lewy body diseases

○Tadashi Umehara, Tomomichi Kitagawa, Takeo Sato, Hiroki Takatsu, Atsuo Nakahara, Teppei Komatsu, Keiko Bono, Kenichiro Sakai, Renpei Sengoku, Hidetomo Murakami, Hidetaka Mitsumura, Hisayoshi Oka, Yasuyuki Iguchi

Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

**[Objectives]** We have previously reported thyroid hormone level is associated with motor symptoms in patients with Parkinson's disease (PD). The aim of study is to elucidate whether thyroid hormones can be a biomarker for diagnosis and severity assessment of Lewy body diseases. **[Methods]** One hundred thirty-one patients with early de novo Lewy body diseases [PD: 71, PD with dementia (PDD): 30, Dementia with Lewy bodies (DLB): 30] who did not have thyroid diseases and 30 age-matched healthy controls were enrolled in the study. Plasma thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT3) and free thyroxine (fT4) were examined. **[Results]** Proportion of patients with low fT3 level (less than  $2.36$  pg/mL) was much higher in Lewy body diseases (PD: 49.3%, PDD: 53.3%, DLB: 73.3%) than controls (15.4%). Mean fT3 level was significantly lower in patients with Lewy body diseases than in controls ( $p < 0.005$ ) and was in the following descending order: Controls > PD = PDD > DLB. In addition, fT3 level was well correlated with motor severity in patients with PD ( $r = -0.356$ ,  $p < 0.005$ ) and PDD ( $r = -0.588$ ,  $p < 0.001$ ), but not in patients with DLB. These correlations maintained even after controlling for age, sex, disease duration and motor subtype. TSH and fT4 were not different between Lewy body diseases and controls. **[Conclusions]** Plasma fT3 level differed significantly between Lewy body diseases, and its level reflected motor severity in PD and PDD, but not in DLB. These results suggest low fT3 is a promising biomarker for early diagnosis and severity assessment of Lewy body diseases.

### O-02-1 RNF213 polymorphism predicts long-term progression and prognosis of intracranial artery stenosis

○Shuhei Okazaki<sup>1,2</sup>, Takeshi Yoshimoto<sup>2</sup>, Kotaro Watanabe<sup>1</sup>, Mariko Ohara<sup>1</sup>, Yasufumi Gon<sup>1</sup>, Kenichi Todo<sup>1</sup>, Tsutomu Sasaki<sup>1</sup>, Masafumi Ihara<sup>2</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, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

[Objective] Intracranial artery stenosis is the predominant etiology of ischemic stroke in East Asia. We examined the association of the *RNF213* p.R4810K variant with the progression and prognosis of intracranial artery stenosis in a 15-year follow-up study. [Methods] We recruited patients with intracranial artery stenosis who underwent follow-up MRIs at intervals of >5 years between 2006 and 2021 at two large stroke centers in Japan. Patients diagnosed with moyamoya disease at the time of initial MRI were excluded. The degree of stenosis was evaluated by visual inspection for predefined arterial segments by two blinded observers ( $\kappa = 0.75$ ). Genotyping was performed using a GTS-7000 system. [Results] Among 53 enrolled patients, 22 (42%) had the p.R4810K variant. Mean follow-up duration was  $10.1 \pm 2.7$  years ranging from 5.3 to 14.8 years. There was no significant difference in the baseline characteristics and follow-up duration between the variant carriers and non-carriers. Progression of intracranial artery stenosis was observed in 65% of variant carriers and 29% of non-carriers (OR 5.03; 95%CI 1.54 - 16.44;  $P = 0.010$ ). In a cox regression model adjusted for age and sex, the *RNF213* p.R4810K variant was an independent predictor of the progression of intracranial artery stenosis (adjusted RR 3.52, 95%CI 1.47 - 8.44,  $P = 0.005$ ) and the development of stroke or transient ischemic attack (adjusted RR 4.18, 95%CI 1.29 - 13.52,  $P = 0.017$ ). [Conclusion] The *RNF213* p.R4810K variant is a strong predictor of long-term progression and prognosis of intracranial artery stenosis.

### O-02-3 Long-term outcome in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack

○Yoshinari Nagakane, Ejiro Tanaka, Takehiro Yamada, Masashi Hamanaka, Jun Fujinami, Shinji Ashida, Yuta Kojima, Keiko Maezono, Shiori Ogura, Yasumasa Yamamoto  
Department of Neurology, Kyoto Second Red Cross Hospital, Japan

[Objective] To investigate long-term outcome in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA) after widespread use of direct oral anticoagulant (DOAC) and dual antiplatelet therapy (DAPT). [Methods] Between April 2014 and September 2015, consecutive patients, who admitted to our department due to ischemic stroke or TIA within 7 days of onset, were prospectively enrolled, and followed up annually until 5 years after the index stroke. Outcome measures were any cause of death and stroke recurrence. Ischemic stroke subtypes were classified into 4 categories: cardioembolism (CE), large-artery atherosclerosis (LAA), small-artery occlusion (SAO), other causes (OC). [Results] A total of 555 patients (323 males; mean age, 75 years; CE 131, LAA 97, SAO 135, OC 121, and TIA 71) were studied. Outcomes at 5 years after stroke were available for 92%, and mean follow-up period was 1441 days. Cumulative mortality at 1, 3, and 5 years after the index stroke was 10%, 20%, and 30%, respectively. Major causes of death were respiratory diseases (24%), followed by neoplasms (20%). Among 537 stroke survivors at discharge, 96% of CE patients discharged on anticoagulation (DOAC 56%, warfarin 44%), while 98% of LAA and 96% of SAO discharged on antiplatelet therapy (DAPT for 61% in LAA and 15% in SAO). Recurrent stroke occurred in 83 (74 ischemic, 9 hemorrhagic), and cumulative risk of stroke recurrence at 1, 3, and 5 years was 9%, 13%, and 17%, respectively. [Conclusions] One year after stroke onset, the risk of death was 5%/year, and the risk of stroke recurrence was 2%/year.

### O-02-5 Regulatory System of Neurogenesis in Gerbil Dentate Gyrus after Transient Forebrain Ischemia

○Yoshihide Sehara<sup>1</sup>, Yuka Hayashi<sup>1,2</sup>, Ryota Watano<sup>1</sup>, Kenji Ohba<sup>1</sup>, Kuniko Shimazaki<sup>3</sup>, Kensuke Kawai<sup>3</sup>, Hiroaki Mizukami<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Div Gen Ther, Ctr Mol Med, Jichi Med Univ, Japan, <sup>2</sup>Dept Neurol, Jichi Med Univ Saitama Med Ctr, <sup>3</sup>Dept Neurosurg, Jichi Med Univ

[Objective] The mechanisms of post-ischemic neurogenesis in the adult dentate gyrus remains unknown. The purpose of this study is to elucidate the regulatory mechanisms of neurogenesis after ischemia using gerbil model. [Methods] Four-week-old male gerbils were injected with adeno-associated virus vector (3.4 viral genomes) carrying *Ezh2* or nontargeting siRNA into the right dentate gyrus. Two weeks later, the animals were subjected to transient forebrain ischemia for 5 minutes or sham operation. One week after ischemia, 5-Ethynyl-2'-deoxyuridine (EdU, 50mg/kg body weight) was intraperitoneally injected twice to label newly born neurons. Three weeks after ischemia, the animals were decapitated and the brains were taken for histological analysis. [Results] The EdU-positive cells were increased in the ischemia groups compared to the sham groups. Precisely, nontargeting siRNA + ischemia group showed significantly higher number of EdU-positive cells than *Ezh2* siRNA + ischemia group. Furthermore, *Ezh2* siRNA did not alter the number of EdU-positive cells between each sham group (sham:  $20.4 \pm 3.1$ ; sham + NT-siRNA:  $14.8 \pm 1.4$ ; sham + *Ezh2*-siRNA:  $17.0 \pm 2.2$ ; ischemia + NT-siRNA:  $64.2 \pm 6.1$ ; ischemia + *Ezh2*-siRNA:  $32.8 \pm 5.8$ . Sham vs ischemia + NT-siRNA,  $p < 0.001$ ; sham vs ischemia + *Ezh2*-siRNA, not significant;  $n = 5$ , each). [Conclusions] Throughout this study, we found that *Ezh2* knockdown did not alter neurogenesis in the normal condition. However, *Ezh2* knockdown reduced the post-ischemic promotion of neurogenesis in the dentate gyrus.

### O-02-2 Association between AF burden and recurrent ischemic stroke in cryptogenic stroke patients

○Kenichi Todo<sup>1</sup>, Ryosuke Doijiri<sup>2</sup>, Hidekazu Yamazaki<sup>3</sup>, Kazutaka Sonoda<sup>4</sup>, Junpei Koge<sup>5</sup>, Tomonori Iwata<sup>6</sup>, Yuji Ueno<sup>7</sup>, Hiroshi Yamagami<sup>8</sup>, Yasufumi Gon<sup>1</sup>, Shuhei Okazaki<sup>1</sup>, Tsutomu Sasaki<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, Iwate Prefectural Central Hospital, <sup>3</sup>Department of Neurology, Yokohama Shintoshin Neurosurgical Hospital, <sup>4</sup>Department of Neurology, Saiseikai Fukuoka General Hospital, <sup>5</sup>Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, <sup>6</sup>Department of Neurology, Tokai University, <sup>7</sup>Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine, <sup>8</sup>Department of Stroke Neurology, National Hospital Organization Osaka National 1 Hospital

[Objective] We retrospectively analyzed the association between atrial fibrillation (AF) burden and recurrent ischemic stroke or death in patients with insertable cardiac monitoring (ICM). [Methods] In this study, we analyzed the cryptogenic stroke patients with ICM through 8 stroke centers in Japan from October 2016 to September 2020 (CRYPTON-ICM). Patients with AF detected by ICM (lasting more than 2 minutes) were divided into AF burden <0.1% or >=0.1%. We compared the recurrence rate of ischemic stroke after adjusting for age, sex, hypertension, diabetes mellitus, history of heart failure, major artery occlusion, and anticoagulation. [Results] Of the 401 patients followed for more than 90 days, 386 were confirmed to have had recurrent ischemic stroke or not. AF was detected in 125 patients, of which 2 patients were excluded because AF burden could not be confirmed, and 384 patients were included in the analysis. The median and interquartile range of the observation period were 589 and 365-833 days, respectively. The recurrent stroke rate was 24/100 person-years (10/261) in patients without AF, 19/100 person-years (2/59) in patients with AF burden <0.1%, and 47/100 person-years (5/64) in patients with AF burden >=0.1% (hazard ratio 1.29 [0.71-2.32],  $p=0.40$ ). Mortality was 1.2/100 person-years (6/261) in patients with undetectable AF, 1.8/100 person-years (2/59) with AF burden <0.1%, and 0/100 person-years (0/64) with AF burden >=0.1% (hazard ratio 1.29 [0.12-15.33],  $p=0.19$ ). [Conclusions] There was no association between AF burden and recurrent stroke or death.

### O-02-4 Driver gene KRAS mutation contributes to cancer-associated stroke aggravation via repressing MEK/ERK

○Haomin Yan, Hideaki Kanki, Takashi Ikegami, Shintaro Sugiyama, Kumiko Nishiyama, Tomohiro Kawano, Hideki Mochizuki, Tsutomu Sasaki  
Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan

Purpose: Cancer-associated thrombosis (CAT) is a fatal clinical problem, and has attracted increasing public attention in the past decade. Currently almost 10% of patients with ischemic stroke have comorbid cancer, and this clinical frequency is expected to increase. Despite countless efforts in clinical prevention and treatment, the mechanism between oncogene mutation and ischemic stroke has not been fully elucidated. In this study, we focused on KRAS, a common mutated oncogene in various progressive cancers, and discuss the mechanism by which the mutant KRAS aggravated ischemic stroke. Methods: To build an experimental CAT model, we inoculated *KRAS* (G13D/-)HCT116 cells and parental HCT116 cells to C57BL/6 mice respectively, then subjected them to 20 min photochemically-induced thrombosis (PIT). Rotarod and Grid test were used to evaluate mice long-term neurological deficits. Western blotting assay and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) were used to detect proinflammatory cytokines and neuroprotective proteins. Results: *KRAS* (G13D/-)HCT116 inoculated mice showed worsened function recovery after PIT in comparison with parental *KRAS* HCT116 inoculated mice. Additionally, *KRAS* (G13D/-)HCT116 inoculated mice showed enhanced proinflammatory cytokines, and suppressed MEK/ERK signaling pathway activation. Conclusion: *KRAS* (G13D/-) mutation aggravated mice stroke outcomes by promoting brain inflammation and repressing endogenous neuroprotective MEK/ERK signaling pathway. This study may provide a novel approach for cancer-associated stroke clinical treatment.

### O-02-6 The effect of occludin deficiency in tight junction in blood brain barrier after stroke

○Shintaro Sugiyama<sup>1</sup>, Tsutomu Sasaki<sup>1</sup>, Hiroo Tanaka<sup>2,3</sup>, Haomin Yan<sup>1</sup>, Takashi Ikegami<sup>1</sup>, Hideaki Kanki<sup>1</sup>, Atsushi Tamura<sup>2,3</sup>, Sachiko Tsukita<sup>3</sup>, Hideki Mochizuki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan, <sup>2</sup>Department of Pharmacology, School of Medicine, Teikyo University, <sup>3</sup>Advanced Comprehensive Research Organization (ACRO), 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 443 Da 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 under ischemic condition is unknown. 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, cerebral blood flow (CBF), and 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 was larger than wild type mice ( $n=9$  each). The CBF was similar in both group ( $n=3$ ). The neurological function of occludin-deficient mice was impaired ( $n=10$  each). [Conclusions] Occludin is decreased under ischemic condition, and decreased occludin expression exacerbates CI. Further study is needed on the role of occludin after CI.

O-03-1 本態性振戦及びパーキンソン病におけるVim-MRgFUSの利点と問題点の検討

○岡 佑和<sup>1</sup>、辻村 敦史<sup>1</sup>、上田 明広<sup>1</sup>、櫻井 靖久<sup>1</sup>、新美 完<sup>1</sup>、古川 公嗣<sup>1</sup>、宮本 将和<sup>1</sup>、中川 朋一<sup>1</sup>、小松 研一<sup>1</sup>、西田南海子<sup>2</sup>、奥村 亮介<sup>3</sup>、杉山 純平<sup>2</sup>、吉崎 航<sup>2</sup>、北村 和士<sup>2</sup>、元家 亮太<sup>2</sup>、戸田 弘紀<sup>2</sup>、高橋 牧郎<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>田附興風会 医学研究所 北野病院 脳神経内科、<sup>2</sup>田附興風会 医学研究所 北野病院 脳神経外科、<sup>3</sup>田附興風会 医学研究所 北野病院 放射線科

【目的】MRガイド下集束超音波治療 (MRgFUS)はMRIガイド下でターゲット領域に超音波を照射し、効果を確認できる治療である。当院で実施した本態性振戦 (ET) およびパーキンソン病 (PD) に対する一側視床核中間核 (Vim) を標的としたMRgFUSの治療効果、有害事象について検討した。【方法】2021年3月から10月の期間で実施した44例を観察期間14ヶ月で評価した。評価は重症度と生活動作に関してCRST、生活の質はQUESTを用いた。高次脳機能に関してはMOCA-Jで評価した。【結果】ET (n=33)の平均年齢73.4 (31-88)であった。CRSTの合計 (mean ± SD)は術前 (39.2 ± 17.6)と比べて、術後18.6 ± 10.9、1ヶ月後19.5 ± 12.7、3ヶ月後19.7 ± 13.4、6ヶ月後22.3 ± 10.7 (いずれもp<0.05)と有意に改善した。QUESTは術前 (38.8 ± 21.1)と比べて、術後14.2 ± 14.3、1ヶ月後14.3 ± 17.2、3ヶ月後16.3 ± 17.8 (いずれもp<0.05)と有意であったが、6ヶ月後23.5 ± 27.4 (p=0.16)であった。MOCA-Jは術前23.2 ± 3.1、術後25.3 ± 3.1 (p<0.05)であった。PD (n=11)の平均年齢71.3 (54-85)であった。CRSTの合計は術前 (26.2 ± 9.4)と比べて、術後9.4 ± 7.5、1ヶ月後10.5 ± 5.9、3ヶ月後13.3 ± 8.5 (いずれもp<0.05)と有意に改善した。QUESTは術前 (34.5 ± 21.6)と比べて、術後16.8 ± 13.4 (p<0.05)で有意に改善したが、1ヶ月後22.1 ± 16.6 (p=0.07)、3ヶ月後25 ± 17.3 (p=0.9)であった。MOCA-Jは術前23 ± 3.2、術後25.7 ± 3.1 (p<0.05)であった。有害事象として術直後にはめまい (4.5%)、悪心嘔吐 (11%)、頭痛 (2.6%)、しびれ (21%)、構音障害 (9.1%)、ふらつき (16%)、歩行障害 (6.8%)を認めた。3ヶ月後にはしびれ (6.7%)、ふらつき (6.7%)を認めた。【結論】ET症例では6ヶ月後まで有意に振戦は改善し、QOLの改善も3ヶ月後までは確認できた。PD症例でも振戦の改善を3ヶ月後まで認めたが、QUESTスコアは1ヶ月以降が有意差を認めず、振戦以外の筋強剛、無動に対する改善効果が得られないことがQUESTに影響しているものと思われる。

O-03-3 パーキンソン病における全般高次脳機能検査の関係性の特徴

○林 和孝、水谷 泰彰、江坂 好加、辻村 優次、安達 隼輔、中野 頌子、加藤 邦尚、坂野 文彦、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、島 さゆり、伊藤 瑞規、植田 晃広、伊藤 信二、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。全般高次脳機能検査は、実際の臨床現場における治療方針決定はもちろん、研究における組み入れ基準にもなる点で重要である。そこで、Mini-Mental State Examination (MMSE)、日本語版Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)、改訂Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R)、Frontal Assessment Battery (FAB)を同一被験者に行い、MoCA-Jを中心に各検査手法の特性や関係性を明らかにした。【方法】MDS-PDの診断基準を満たすPD 100例 (平均年齢71.2 ± 9.0歳、男性54例、女性46例、平均罹病期間7.4 ± 4.56年)。全例、オン時かつ薬剤の変更の無い同一週にMoCA-J、ACE-R、MMSE、FABを行い、比較検討した。【結果】MoCA-J、ACE-R、MMSEの合計点はR2=0.724~0.794と高い相関を示した。しかし、MoCA-Jの26点はACE-Rでは95点に相当し、ACE-Rが89点以上と正常で、MoCA-Jが26点未満でMCIに相当する症例は25%に認めた。また、MMSE24点以上かつMoCA-J 26点未満は64%、MMSE 24点以上かつACE-R 89点未満は41%であり、MCI相当と推定される症例数に25%の差を認めた。FABは他の検査と中等度の相関 (R2=0.414~0.580)を示し、パーキンソンニズムの影響も受けた。【結論】パーキンソン病の全般高次脳機能検査では、用いる指標で結果が大きく変わる可能性があり、注意が必要である。

O-03-5 進行性核上性麻痺におけるMIBG心筋シンチグラフィを用いた心臓交感神経機能の検討

○横山 立<sup>1</sup>、山口 智子<sup>1</sup>、逆井 佑太<sup>1</sup>、藤田 宗吾<sup>1</sup>、瀬尾 和秀<sup>1</sup>、川崎 一史<sup>1</sup>、松成 一朗<sup>2</sup>、山元 敏正<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>埼玉医科大学 脳神経内科、<sup>2</sup>埼玉医科大学 核医学診療科

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) や多系統萎縮症 (MSA) では、MIBGの心筋への取り込みは一般には正常であり、パーキンソン病 (PD) との鑑別に有用とされる。しかし、PSPやMSAの一部でMIBG取り込み低下を認めることがあるが、その割合や病態機序について十分な検討はない。今回、PSPの心臓交感神経機能を後方視的に検討した。【方法】PSP 39例 (年齢73.9 ± 7.5歳、罹病期間28.4 ± 24.2カ月；mean ± SD)、MSA 39例 (70.9 ± 7.6、24.1 ± 18.1)、PD 90例 (71.8 ± 7.9、49.1 ± 55.6)、本態性振戦 (ET) 16例 (72.4 ± 7.2、66.3 ± 83.3)を対象としてMIBG心筋シンチグラフィを施行し、早期像と後期像のH/M比、罹病期間との関連の有無を検討した。次に、MIBG心筋シンチグラフィの取り込みが低下していたPSP、MSA、PDの3群間でH/M比を比較検討した。【結果】1. 早期像と後期像のH/M比は、PSPは2.56 ± 0.5、2.69 ± 0.7、MSAは2.70 ± 0.5、2.67 ± 0.6、PDは1.86 ± 0.5、1.62 ± 0.5、ETは2.70 ± 0.3、2.76 ± 0.4であり、早期像と後期像のH/M比は、PSPはPDとの間に差は認めず (P<0.001) が、他の2群との間に差はなかった。PSPでは、39例中4例 (10.3%)、MSAでは39例中7例 (18.0%)、PDでは90例中71例 (78.9%) でMIBG取り込みが低下していた。H/M比は罹病期間と、PSPでは負の一次相関を認めた (P<0.05) が、PDとMSAでは相関はなかった。2. MIBG取り込みが低下していたPSP、MSA、PDで比較すると、早期像、後期像のH/M比はPSP2.11 ± 0.2、2.10 ± 0.3、PD 1.69 ± 0.3、1.39 ± 0.2、MSA1.97 ± 0.3、1.84 ± 0.3であり、PSPは他2群に比較して低下の程度は軽度であった (各P<0.05)。【結論】PSPは10%に心臓交感神経障害をきたすが、その程度はPDやMSAと比較して軽度である。PSPでみられた罹病期間とH/M比との相関は、心臓交感神経機能障害がtranssynapticな機序により生じていることを示唆する。

O-03-2 パーキンソン病患者に対する着脱が容易な弾性ストッキングの開発

○浜野 忠則<sup>1</sup>、林 浩嗣<sup>1</sup>、浅野 礼<sup>1</sup>、安川 善博<sup>3</sup>、永田美和子<sup>2,4</sup>、神澤 朋子<sup>1</sup>、井川 正道<sup>1</sup>、山村 修<sup>1</sup>、中本 安成<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>福井大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>福井大学医学部消化器内科、<sup>3</sup>安川病院、<sup>4</sup>中村病院

【目的】パーキンソン病患者では自律神経障害による起立性低血圧により、意識消失発作を呈するなど日常生活に大きな支障をきたすことがある。起立性低血圧に対しては、弾性ストッキングの着用が望ましいが、従来品は着脱に時間がかかる、着脱に力が必要である、断線しやすい、価格が高いなどの理由で継続が困難な場合が多い。我々は地元企業の協力を得て、着脱が容易で丈夫な弾性ストッキングを開発したため報告する。【方法】地元企業の協力を得て、断線しにくい素材を用い、外側に着脱が容易なファスナーのついた弾性ストッキングを開発した。またパーキンソン病患者では筋萎縮が進行し、足のサイズに比べて開発のサイズが小さくなる傾向があるため、例えば足はMサイズ、下腿はSサイズの製品も準備するなどの工夫を行った。【結果】パーキンソン病患者9例 (男性3例、女性6例；平均年齢 75.4 ± 7.1歳、Hoehn Yahr分類：平均3.4 ± 0.5) に試着を行った。その結果、装着のしやすさはやや着脱しやすいが9例中7例、とても着脱しやすいが1例、やや着脱しにくい1例であった。さらに本弾性ストッキングを装着後歩行しやすいという回答が9例中5例、とても歩行しやすいが1例、変化なしが2例であった。【結論】パーキンソン病患者に対する新規弾性ストッキングは従来品と比較して着脱がしやすくなり、かつ歩行がしやすくなる、という利点がみられた。この弾性ストッキングは特に起立性低血圧を伴うパーキンソン病患者にとって有用である可能性が考えられた。また老々介護のパーキンソン病患者、および家族のQOL改善に役立つことが期待される。

O-03-4 LCIG療法におけるNJトリアル法の検討

○橋本 祐二<sup>1</sup>、立田 直久<sup>2</sup>、堀 匠<sup>2</sup>、新井 亜希<sup>1</sup>、日詰 正樹<sup>1</sup>、市川 忠<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>埼玉県総合リハビリテーションセンター 脳神経内科、<sup>2</sup>埼玉県総合リハビリテーションセンター リハビリテーション科

【目的】レボドパ/カルビドパ配合経腸用液 (levodopa-carbidopa intestinal gel; LCIG) 療法は進行期パーキンソン病治療の選択肢の一つで、多職種連携が不可欠とされる。LCIG療法導入にあたり胃瘻造設前に経鼻空腸 (naso-jejunal (NJ)) チューブ挿入によるトリアルは、医師の判断・患者の意思決定に重要な役割を果たす。しかし多職種のひとつである内視鏡医がいかなる施設も多くは自施設での評価ができず他施設に依頼することになり、LCIG療法導入の障壁となっている可能性がある。そのため脳神経内科医だけでなくどこまでNJトリアルに介入でき、また外来主治医が実施することで患者の動機づけ、また内視鏡医への負担を軽減へとつながりLCIG療法導入が円滑になるかを検討する。【方法】当センターでLCIG療法の適応ありと判断した患者に対し、脳神経内科医のみでNJチューブ留置をX線透視法あるいは胃 (腸) 運動法により行なった。【結果】当センターで16例のNJチューブ挿入を行った。X線透視法による留置は4例、うち1例は空腸内留置できず胃運動による留置、所要時間15~3時間、一方胃運動による留置は12例、所要時間5-10分であった。胃運動による留置では12例中11例で挿入翌朝には十二指腸から空腸内にチューブ先端が留置されていた。トラブルサムジスキネジアが回避できなかった1例を除き、トリアルを実施した患者は胃瘻造設のための転院が円滑にできた。【結論】胃瘻造設直前のトリアルまでの過程は脳神経内科医のみで特に胃運動を用いたNJチューブ留置を用いることで特殊な手技の習得の必要はなく簡便に自施設で実施でき、患者及び他職種への身体的・時間的負担が軽減され、かつ外来主治医が行うことで患者への動機づけがすすみ、選定がより適切になされる。この手法は多くの施設で実施可能でありLCIG療法導入への障壁が軽減されることが期待される。

O-03-6 パーキンソン病におけるMRgFUSによる片側視床または淡蒼球破壊術の治療成績検討

○小坂田陽介<sup>1,3</sup>、平林 秀裕<sup>2</sup>、森原 隆太<sup>1,3</sup>、山下 徹<sup>3</sup>、阿部 康二<sup>4</sup>、久我 純弘<sup>1</sup>、大西 英之<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>大西脳神経外科病院、<sup>2</sup>奈良医療センター 脳神経外科、<sup>3</sup>岡山大学病院 脳神経内科、<sup>4</sup>国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科

【目的】パーキンソン病を対象とした、経頭蓋MRガイド下集束超音波治療 (MRgFUS) が2020年9月に保険取扱いとなった。当院での治療成績、有害事象について検討した。【方法】2020年9月から2021年11月の期間にMRgFUSによる片側視床破壊術をおこなった振戦優位型パーキンソン病8例、片側淡蒼球破壊術をおこなったパーキンソン病3例を対象とした。【結果】平均年齢は70.3歳、パーキンソン病の平均罹病期間7.6年。片側視床破壊術を行った8症例の術後3ヶ月後Clinical Rating Scale for Tremor (CRST) はpart A+Bで70.4 ± 17.3%、part Cで55.9 ± 25.5%、全体 (A+B+C) で57.7 ± 19.4%改善した。1例に舌先のしびれ、1例にふらつきを認めたが退院までに改善した。2例で構音障害を認めたが3ヶ月以内に消失した。片側淡蒼球破壊術はジスキネジアを呈するパーキンソン病2例 (症例AおよびB)、片側有意の無動固縮を呈するパーキンソン病1例 (症例C) に行った。3症例ともHoehn & Yahr分類3であった。症例A、Bでは術前後でUnified Dyskinesia Rating Scale (A:46→8、B:40→21)、オン時のUPDRS part3 (A:29→15、B:24→14)、オフ時のUPDRS part3 (A:41→34、B:34→23)、症例Cではオン時のUPDRS part3 (22→15)、オフ時のUPDRS part3 (35→28) と各スコアで改善を認めた。術後合併症は、症例Bで一過性の衝動制御障害 (1週間で改善)、症例Cで左視野中央の霧視が出現した (3ヶ月で改善)。【結論】パーキンソン病に対する片側視床、淡蒼球破壊術では軽微な合併症で良好な治療成績が得られた。淡蒼球破壊術では片側ジスキネジアの改善が全体的な運動機能改善につながっている。MRgFUSによるパーキンソン病治療は、薬物治療と深部脳刺激療法の中間的位置づけの治療となっている。

**O-04-1 潜因性脳梗塞に対するICMによるAF検出とBNP/NT-pro BNPの関係: CRYPTON-ICM registry**

○森山 拓也<sup>1</sup>、笠倉 至言<sup>1</sup>、木村 陽子<sup>1</sup>、山本 司郎<sup>1</sup>、永野 恵子<sup>1</sup>、山上 宏<sup>1</sup>、土井尻 遼介<sup>2</sup>、園田 和隆<sup>3</sup>、山崎 英一<sup>4</sup>、高下 純平<sup>5</sup>、中山 平<sup>6</sup>、岩田 智則<sup>6</sup>、上野 祐司<sup>7</sup>、藤堂 謙一<sup>8</sup>  
<sup>1</sup>国立病院機構 大阪医療センター、<sup>2</sup>岩手県立中央病院 脳神経内科、<sup>3</sup>済生会福岡総合病院 脳神経内科、<sup>4</sup>横浜新都市脳神経外科病院 脳神経内科、<sup>5</sup>血管内治療科、<sup>6</sup>国立循環器病研究センター 脳血管内科、<sup>7</sup>東海大学医学部 脳神経内科、<sup>8</sup>順天堂大学医学部 脳神経内科、<sup>9</sup>大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

【目的】潜因性脳梗塞における心房細動(AF)の検出に、植込み型心電計(ICM)の有用性が示されている。BNPやNT-pro BNP値はAF検出に関連するが、その域値に関しては明確ではない。本検討の目的は、潜因性脳梗塞におけるBNP/NT-pro BNP値とICMでのAF検出率との関係を明らかにすることである。【方法】2016年10月から2020年9月までに国内8施設で潜因性脳梗塞に対するAF検出を目的としてICMを留置し、CRYPTON-ICM registry研究に登録された症例のうち、BNP/NT-pro BNPのいずれかを測定した例を対象とした。心不全診断のカットオフ値に基づき、BNPおよびNT-pro BNPの値で各々を3群に分類(Low群、BNP ≤ 39.9 pg/mL or NT-pro BNP ≤ 124.9 pg/mL; Medium群、BNP 40.0-99.9 or NT-pro BNP 125.0-399.9; High群、BNP ≥ 100.0 or NT-pro BNP ≥ 400.0)し、AF検出率を比較した。【結果】CRYPTON-ICMに登録された417例のうち、377例(年齢平均 67.8歳、男性 243例)が解析対象となり、Low群214例、Medium群95例、High群68例であった。平均609日の観察期間中に122例(29.5%)でAFが検出され、Low群(22.4%)に比してMedium群(37.0%, p=0.005)、High群(58.8%, p<0.0001)で有意に多かった。AF検出に関連因子で補正したCOX回帰分析では、High群では有意に検出率が高かった(HR: 2.19, 95%CI: 1.33-3.59, p<0.002)。 Kaplan-Meier曲線では、AF検出はHigh群で有意に多かった(log rank p<0.0001)。【結論】潜因性脳梗塞において、BNP 100pg/mL以上またはNT-pro BNP 400pg/mL以上の例でAFの検出率が高く、ICM植込みでのAF検出に関わる独立した因子である。

**O-04-3 心房心筋症に注目した潜在性心房細動の検出**

○中西 郁<sup>1</sup>、岡崎 太一<sup>1</sup>、川竹 彩音<sup>1</sup>、齋藤 幹人<sup>1</sup>、丸岡 響<sup>1</sup>、天野 達雄<sup>1</sup>、本田 有子<sup>1</sup>、河野 浩之<sup>1</sup>、海野 佳子<sup>1</sup>、佐藤 俊明<sup>2</sup>、塩川 芳昭<sup>3</sup>、平野 照之<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>杏林大学医学部 脳卒中医学、<sup>2</sup>杏林大学医学部 循環器内科学、<sup>3</sup>杏林大学医学部 脳神経外科学

【目的】塞栓源不明脳塞栓症(ESUS)の原因として潜在性心房細動が注目され、植込み型心電図記録計(ICM)を用いた長期間の不整脈のモニタリングが行われている。しかし、ESUSで実際にICMを留置された症例は決して多くない。新たな抗凝固療法の標的となる病態として心房心筋症(atrial cardiomyopathy)が注目されており、関連するバイオマーカーが報告されている。本研究の目的は、心房心筋症のバイオマーカーとICMによる潜在性心房細動の検出の関連を明らかにすることである。【方法】2016年12月1日から2021年10月31日の期間に、潜因性脳梗塞に対してICMを留置した33例を調査した。本研究では、PTFV1>5000 μV、左房径≥30mm、BNP>42pg/mlのひとつ以上の基準を満たす場合、心房心筋症と定義した。心房細動の検出率と、背景因子、PTFV1、左房径、血液検査、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアを後方視的に分析し、関連因子を検討した。【結果】植込みを行った33例中、男性23例(70%)、年齢64(±15)歳、観察期間は中央値337(四分位範囲84-711)日、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScは中央値4(3-5)であった。観察期間中に心房細動は9例(27%)で検出され、検出までの日数は中央値16(5-68)日であった。脳梗塞の再発は6例(18%)でみられた。33例中25例(76%)、心房細動検出群では全てで心房心筋症を伴っており、バイオマーカーを2つ以上有するのは33例中16例(48%)、心房細動検出群では9例中8例(89%)であった。心房細動非検出群と比して、検出群ではPTFV1(中央値1883 vs. 6371 μV, p=0.01)とBNP値(中央値24.6 vs. 71.5 pg/mL, p=0.049)が有意に高く、また左房径が大きかった(中央値32 vs. 37 mm, p=0.02)。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアに有意差はみられなかった(中央値4 vs. 5, p=0.19)。【結論】ICMの留置を行った約3割の症例で心房細動が検出され、特に心房心筋症のバイオマーカーを複数有する症例で心房細動検出率が高かった。

**O-04-5 急性期脳梗塞患者における尿中IgG排泄は90日後転帰不良の関連因子である**

○小松 鉄平、高橋潤一郎、暮 昂大、茂木 晴彦、白石 朋歌、北川 友通、佐藤 健朗、高津 宏樹、坂井健一郎、梅原 淳、村上 秀友、三村 秀毅、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】急性期脳梗塞の予後に微量アルブミン尿が関連することは知られているが、高分子量蛋白であり糸球体障害の指標になる尿中IgGとの関連は不明である。尿中IgGと急性期脳梗塞との関連を検討する。【方法】2018年10月から2021年7月まで当院に入院した症候性脳梗塞連続例を対象とした。選択基準は1)発症24時間以内、2)入院3日以内に尿検査を実施、3)発症前mRS2以下、4)90日後mRSを確認可能、除外基準は、1)rt-PA静注療法もしくは血栓回収療法実施例、2)瘤関連脳梗塞例とした。90日後mRS0-3と4-6の2群に分け、単変量およびロジスティック回帰分析を行った。【結果】症候性脳梗塞486例のうち、125例(女性32例、年齢中央値66歳)が解析対象となった。うち尿中IgG陽性は23例(18%)、90日後mRS4-6は14例(11%)であった。90日後mRS4-6に関連する独立因子は、入院時NIHSS(OR 1.940, 95%CI 1.248-3.017, p=0.003)と尿中IgG(OR 7.137, 95%CI 1.361-37.422, p=0.02)であった。微量アルブミン尿は90日後mRS4-6に関連しなかった(23% vs 29%, p=0.741)。【結論】尿中IgG排泄を伴う急性期症候性脳梗塞例は90日後の転帰が不良である。

**O-04-2 悪性腫瘍を有する脳梗塞患者における血液マーカーと予後**

○祢津 智久<sup>1</sup>、青木 志郎<sup>1</sup>、江藤 太<sup>1</sup>、上村 鉄兵<sup>1</sup>、細見 直直<sup>2</sup>、葛目 大輔<sup>2</sup>、森本 優子<sup>2</sup>、吉田 剛<sup>2</sup>、鳥居 剛<sup>2</sup>、倉重 毅志<sup>1</sup>、杉浦 智仁<sup>1</sup>、八木田佳樹<sup>3</sup>、大山 直紀<sup>3</sup>、志賀 裕二<sup>3</sup>、木下 直人<sup>1</sup>、内藤 裕之<sup>1</sup>、上野 弘貴<sup>1</sup>、大下 智彦<sup>1</sup>、丸山 博文<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>広島大学大学院 脳神経内科学、<sup>2</sup>近森病院 脳神経内科、<sup>3</sup>近森病院 リウマチ・膠原病内科、<sup>4</sup>呉医療センター中国がんセンター 脳神経内科、<sup>5</sup>川崎医科大学 脳卒中医学

【背景】悪性腫瘍を有する脳梗塞患者の中で、凝固線溶系を反映するD-dimerは悪性腫瘍関連脳梗塞の診断のみならず予後を予測することも知られている。一方で、D-dimer以外の血液バイオマーカーと予後の検討は少ない。【方法】悪性腫瘍を有する急性期脳梗塞患者を4病院で前向きに登録した。悪性腫瘍は活動性(6か月以内に診断もしくは何らかの治療を有した)、非活動性(既往歴含む)に分類した。入院時のHb, Alb, CRP, D-dimerを調査し、3か月後転帰不良(mRS 3-6)と1年以内の死亡に関連する因子を検討した。【結果】悪性腫瘍を有する脳梗塞患者309例(活動性145例、非活動性164例)を調査した。発症前日常生活自立していた(mRS0-2)229例中83例(36.2%)は3か月後転帰不良であり、多変量解析では高齢、女性、入院時NIHSS高値、Alb低値(OR 0.55, 95%CI 0.33-0.92)、D-dimer高値(OR 1.04, 95%CI 1.00-1.09)が転帰不良に関連した。309例中70例(22.7%)が1年以内に死亡した。コックス比例ハザードモデル解析では活動性悪性腫瘍の存在(HR 2.99, 95%CI 1.50-9.7)、D-dimer高値(中央値1.9 μg/mL以上, HR 2.65, 95%CI 1.37-5.12)、低Alb血症(3.5g/dl以下, HR 2.29, 95%CI 1.21-4.49)が独立して死亡に関連した。HbやCRPは単変量解析では3か月後転帰不良、1年以内の死亡に関連したが多変量解析では有意ではなかった。【結論】D-dimerやAlbは悪性腫瘍を有する脳梗塞患者の3か月後転帰不良や1年以内の死亡に独立して関連する。

**O-04-4 ASCODを用いたESUSの再分類と予後予測**

○星野 岳郎、水野 貴文、西村 絢子、石塚健太郎、遠井 素乃、高橋駿太郎、北川 一夫  
 東京女子医科大学大学院 脳神経内科

【目的】Embolic stroke of undetermined source(ESUS)患者において、主要な脳梗塞の病態基盤であるアテローム性動脈硬化、脳小血管病(SVD)、塞栓源心疾患は直接的な病因とはいえ、一定の程度と頻度で存在すると推測される。今回我々は、atherosclerosis, SVD, cardiac pathology, other cause, and dissection(ASCOD)分類を用いて、ESUS患者に潜在するこれら主要3病態の程度と頻度を明らかにすることを、血管イベント再発リスクとの関連を検討した。【方法】単施設前向き観察研究に登録された発症1週間以内のESUS患者連続221例(平均年齢 69.6歳、男性 59.7%)を対象とした。脳梗塞の背景病態はASCOD基準で評価した。主要評価項目は追跡期間1年間における主要心血管イベント(MACE:非致死性脳卒中、非致死性急性冠症候群、血管死)とした。【結果】全221例中135例(61.1%)、102例(46.2%)、107例(48.4%)にそれぞれASCODで定義されるアテローム性動脈硬化病変(grade A2またはA3)、SVD(grade S3)、塞栓源心疾患(grade C2またはC3)がみられた。ASCOD grade A2またはA3の患者(脳梗塞と同側の非狭窄性アテローム性プラーク、対側の≥50%狭窄病変、または大動脈弓プラークあり)はgrade A0(アテローム性動脈硬化病変なし)の患者に比して有意にMACEリスクが高かった(年間再発率 19.2% versus 8.2%; log-rank P=0.027; 調整ハザード比 [95%信頼区間] 2.40 [1.01-5.72])。一方、grade S3(MRIでSVDの背景あり)とS0(SVDなし)の患者間、C2またはC3(低〜中リスク塞栓源心疾患あり)とC0(塞栓源心疾患なし)の患者間で再発リスクに差はなかった。【結論】ESUS患者においてアテローム性動脈硬化病変は高頻度で潜在しており、再発リスクと有意な関連がみられた。ASCOD基準によるESUSの再分類は、リスク層別化の観点から有用であり、その後の最適な予防治療につながる可能性が示唆された。

**O-04-6 塞栓源不明の脳塞栓症において動脈硬化系の塞栓源は転帰不良と関連する**

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

背景と目的: 塞栓源不明の脳塞栓症(Embolic stroke of undetermined source: ESUS)の塞栓源(possible embolic sources: PES)には、非高リスク心原性塞栓や、同側の非狭窄性頸動脈プラーク、悪性腫瘍などが含まれる。本研究ではPESとESUSの転帰の関連を明らかにすることを目的とした。方法: 2013年4月から2021年4月の間に当院に入院した虚血性脳卒中連続例をスクリーニングし以下に合致する例を対象とした: 1) NAVIGATE-ESUS試験のESUS基準を満たす、2) 経食道心エコー施行、3) 発症から7日以内に入院、4) 発症前modified Rankin scale score(mRS score)が0-1、5) 発症3か月後のmRS scoreが調査可能。PESを次の通りに定義した: 心房心筋症(左房拡大、左心耳血流低下、心房期外収縮頻発) [MO-1]、左室障害(心不全の既往 [MO-2]、心室壁異常運動、左室駆出率低下)、心臓弁膜症、右左シャント、悪性腫瘍、動脈硬化(同側の非狭窄性頸動脈プラーク、大動脈弓複合粥腫)。発症3ヶ月後のmRS score 0-1を転帰良好群、mRS score 2-6を転帰不良群として、転帰不良に関連するPESを2群間で比較した。結果: 1824人の虚血性脳卒中の連続例をスクリーニングし、ESUS191例(男性148例、年齢中央値66歳 [MO-3]、National Institute of Health Stroke Scale(NIHSS)スコア中央値 2)が対象になった。ESUSの内、159人(83%)は1つ以上のPESを有していた。転帰不良群は33人(男性 25人 [76%]、年齢中央値 64 歳)、来院時NIHSSスコア高値(オッズ比 4.50, 95%信頼区間 1.96-10.30, p<0.001)と動脈硬化系のPES(同側の非狭窄性頸動脈プラーク、大動脈弓複合粥腫)(オッズ比 2.67, 95%信頼区間 1.11-6.44, p=0.028)が独立して転帰不良と関連した。結論: ESUSにおいて動脈硬化系の塞栓源は転帰不良と関連する可能性が示唆された。

O-05-1 3Dモーションキャプチャーによる軽微な小脳性運動失調の解析

○上田 直久<sup>1</sup>、森原 啓介<sup>2</sup>、林 紀子<sup>1</sup>、東山 雄一<sup>2</sup>、宮地 洋輔<sup>2</sup>、木村 活生<sup>1</sup>、上木 英人<sup>2</sup>、土井 宏<sup>2</sup>、岸田 日帯<sup>1</sup>、竹内 英之<sup>2</sup>、見矢野 繁<sup>3</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 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

【目的】脊髄小脳変性症(SCD)における上肢小脳性運動失調の同定は、病初期においては必ずしも容易ではない。例えばベッドサイドにおける検査のみではSCDとパーキンソン病(PD)の上肢運動障害の特徴を鑑別することは困難な場合もある。本研究では3D運動解析を用い、SCD患者、PD患者、健康者(HC)の指鼻指試験を比較することにより初期の運動失調の特徴を明らかにする事を目的とした。【方法】対象はSCD患者25名、PD患者25名、HC25名。SCD、PDでは脳神経内科専門医2名が指鼻指試験を観視し、本試験だけでは健康者との区別ができず、正常範囲内一軽微な運動障害と判断した症例を選択した。SCD患者ではSARAを用いた評価も行った。参加者の指および目標物にマーカーを装着後、指鼻指試験を行い、3Dモーションキャプチャーを用いて指の軌跡を捉え解析した。目標物に対する指の相対速度に関して①指一目標間での最高速度に達する位置を同定し、②指一目標間の前1/3、中間1/3、後1/3部位における平均速度をそれぞれ算出した。①②に関して対象群間で比較検討した。【結果】①SCD患者では、PD患者、HCに比して最高速度に達する位置がやや後方に位置する傾向がみられた。②SCD患者では、PD患者、HCに比して後1/3における平均速度が遅い傾向がみられた。③最高速度位置や平均速度とSARAとの相関はみられなかった。【考察】SCDとPDの運動障害を比較する研究はこれまで進行例では行われていたが、ごく軽微な症状において検討した報告はみられない。今回、SCD患者は他の参加者群よりもやや後半に最高速度に達し、その後も速度が保たれる傾向がみられた。これらのパラメータはSARA上肢項目との相関はみられなかったが、通常の観察では捉えにくい軽微な測定障害などの存在が結果に影響している可能性が考えられた。

O-05-3 SCA34の病理報告：オリゴデンドロサイト異常と空胞性白質変性、PSP様タウ病理

○尾崎 心<sup>1,2,3</sup>、入岡 隆<sup>4</sup>、内原 俊記<sup>2</sup>、山田 茜<sup>2</sup>、中村 綾子<sup>2</sup>、延原 幸嗣<sup>5</sup>、馬嶋 貴正<sup>2</sup>、五十嵐 奨<sup>1</sup>、新宅 洋<sup>6</sup>、矢毛石真由美<sup>7</sup>、津浦 幸夫<sup>7</sup>、岡崎 康司<sup>1,3</sup>、石川 欽也<sup>8</sup>、横田 隆徳<sup>2</sup>

<sup>1</sup>理化学研究所 生命医学研究センター 応用ゲノム解析技術研究チーム、<sup>2</sup>東京医科歯科大学大学院医学総合研究科脳神経病態学分野、<sup>3</sup>順天堂大学難治性疾患診断・治療学 難病の診断と治療研究センター、<sup>4</sup>横須賀共済病院脳神経内科、<sup>5</sup>耀光リハビリテーション病院脳神経内科、<sup>6</sup>東京医科歯科大学病院病理部、<sup>7</sup>横須賀共済病院病理部、<sup>8</sup>東京医科歯科大学病院長寿・健康人生推進センター

【目的】SCA34・SCA38は各々脂肪酸伸長酵素ELOVL4・5の変異による新しいクラスの脊髄小脳失調症である。これまでいずれも剖検報告が無く、脂肪酸伸長酵素の異常が来す病理像は未知であった。世界初のSCA34剖検の神経病理学的特徴を記載する。世界で初めてSCA34の報告症例における臨床的特徴との関連も議論した。【方法】ELOVL4遺伝子変異(c.736T>G, p.Trp246Gly)をヘテロ接合性にする83歳男性例について神経病理学的検索を行った。臨床的特徴について既報告の自験例(3家系)と世界での報告例を対象に文献調査を行い、当該剖検の知見を基に考察を加えた。【結果】マクロでは橋底部の著明な萎縮、大脳皮質・小脳の萎縮を認めた。剖検では橋底部・小脳白質の萎縮、黒質の脱色素を認めた。ミクロでは橋底部の神経 脱落・橋横束繊維の変性・橋底部PAS陽性のマクロファージを認めた。大脳白質に多数の空胞を認め、Olig2染色や電顕等からオリゴデンドロサイトの変性像と考えた。4リポータウの沈着(tuft-shaped astrocytes, coiled bodies, NFT等)を視床下核・被殻・淡蒼球・黒質・前頭葉などに認めPSPに矛盾せず。加えてAD初期またはPART(primary age-related tauopathy)として矛盾しない(傍)海馬の3/4リポータウ沈着も認めた。αシヌクレイン沈着は認めず。既報では5つのELOVL4変異のうち3つで垂直方向の眼球運動障害が報告されていた。【結論】SCA34ではオリゴデンドロサイト異常と白質の空胞変性、橋後の著明な神経脱落と、PAS陽性マクロファージといった特徴的な病理像を呈する。本症例ではPSPに矛盾しない4リポータウ病理を呈したが偶然の併発かSCA34の病理学的特徴の1つなのか今後の検討が必要である。

O-05-5 多系統萎縮症のbright MCP sign検出における DIRの有用性の検討

○白石 渉<sup>1,2</sup>、藤木 亮輔<sup>1</sup>、橋本 哲也<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>小倉記念病院脳神経内科、<sup>2</sup>白石内科医科

【目的】多系統萎縮症(MSA)では、小脳萎縮に伴い、中小脳脚の萎縮とT2/FLAIRでの高信号病変、いわゆるbright middle cerebellar peduncle (MCP) signを認めることが知られている。Double Inversion recovery (DIR)法は、多発性硬化症に関しては、灰白質やテント下の病変をより鋭敏に検出できることが知られている。今回我々は、DIR法を用いてbright MCP signの検出感度が向上するかどうかを検討した。【方法】3テスラMRI装置を用い、Gilmanの診断基準でprobable MSAと診断された4例(MSA-P 1例、MSA-C 3例)と対照群5例について、T2\*, FLAIR, 拡散強調像, DIRの水平断を撮影した。中小脳脚について視覚的読影を行い、両側の中小脳脚を評価できるように関心領域を設定し、信号変化を評価、解析した。【結果】MSA-Cの中小脳脚の異常高信号について、T2強調像とFLAIRのいずれにおいても高信号が見られたが、DIRでは特に信号強度が高く観察された。また、hot cross bun signについても、DIRでは十字部分とその他の部分のコントラストがT2強調像より強調されていた。【結論】MSA-Cに認められるbright MCP signは、病理組織学的には中小脳脚の有髄繊維の脱落を反映すると考えられている。DIRは、プリパルスとしてTIの異なるIRパルスを2回印加することで、TI値の異なる2種類の組織信号を抑制し、白質病変のコントラストを増大させた撮像が出来る。このため、細胞密度の高い小脳周囲組織における有髄繊維脱落をより鋭敏に検出できると考えられた。MSA-Cにおけるbright MCP signの検出において、DIRは有用な撮像法であると考えられた。Bright MCP signはhot cross bun signと並びMSA-Cに特徴的な画像所見とされる。MSA-Cの早期診断において、bright MCP signをより鋭敏に検出することにより、DIRは有用な撮像法となる可能性がある。

O-05-2 本邦初のB4GALNT1 関連神経変性症の臨床的特徴

○中村 勝哉<sup>1,2</sup>、土田奈緒美<sup>3</sup>、井ノ口仁一<sup>4</sup>、小島 朋美<sup>1</sup>、池田 淳司<sup>2</sup>、小平 農<sup>2</sup>、稲森啓一郎<sup>1</sup>、永福 正和<sup>1</sup>、新田 昂大<sup>1</sup>、真鍋 法義<sup>2</sup>、大野 詩歩<sup>5</sup>、山口 芳樹<sup>5</sup>、下畑 享良<sup>6</sup>、松本 通通<sup>3</sup>、古庄 知己<sup>1,7</sup>、関島 良樹<sup>2</sup>

<sup>1</sup>信州大学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>横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学、<sup>4</sup>東北医科薬科大学分子生体膜研究所機能病態分子学教室、<sup>5</sup>東北医科薬科大学分子生体膜研究所糖鎖構造生物学、<sup>6</sup>岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、<sup>7</sup>信州大学医学部遺伝医学教室

【背景】ガングリオシドはシアル酸を糖鎖部分に含むスフィンゴ糖脂質の総称で、シナプスの可塑性やシグナル伝達などに関与するシナプス細胞膜を構成し、神経発達や神経維持を担っている。B4GALNT1はGM3からGM2を合成する糖転移酵素(B4GALNT1)をコードする遺伝子で、重症対麻痺26型との関連が報告されている。今回我々は、B4GALNT1に新規ミスセンス変異を認め、重症対麻痺の臨床的特徴を呈しなかった症例を報告する。【方法と結果】症例は43歳女性。両親血縁。定額8ヶ月、独歩1歳8ヶ月、発語2歳、3歳時にてんかん、就学時に知的障害を指摘されていた。自力歩行は可能だが走ることはできず、19歳時には自力歩行は不可能となった。17歳時に解離性身体障害、パニック障害にて加療された。40歳時に全身精査目的に当院を紹介受診。腱反射消失と筋萎縮、病的反射陽性。体幹および四肢に小脳性運動失調を認めた。神経伝導検査ではsensory neuropathyの所見を認めた。頭部MRI上、小脳虫部・半球に著明な萎縮、脊髄MRIでは脊髄萎縮を認めた。Whole exome sequencingにて、B4GALNT1にホモ接合性新規ミスセンス変異(c.937G>A, p.D313N)を認めた。D313はUDP-GalNAcの結合部位に位置するアミノ酸であった。患者PBMCを用いた生化学的解析ではGM1の発現が誘導されず、患者B4GALNT1活性低下が示唆された。【考察】本症例はてんかん・知的障害・上下位運動ニューロン虚脱・小脳変性など多系統にわたる神経変性を呈した。重症対麻痺を示唆する所見は、難治性虚脱を認めるのみであった。現在まで、本症例を含め分子遺伝学的に診断された14例のB4GALNT1関連神経変性症の患者が報告されている。本例同様に多系統に渡る神経変性を呈していたが、その臨床像は多様である。本例のように詳細な年齢により、臨床像が変化する可能性もある。多系統に渡る神経変性を呈する諸例の診断に際しては、B4GALNT1関連神経変性症も念頭に置くべきである。

O-05-4 Lamin B1 関連常染色体優性遺伝性成人発症白質脳症一家系の臨床的検討

○江里口 誠<sup>1</sup>、末次 南月<sup>1,2</sup>、吉川 正章<sup>1,3</sup>、井手 俊宏<sup>1</sup>、池田 宗平<sup>1</sup>、鈴山 耕平<sup>1</sup>、池内 健<sup>1</sup>、原 英夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>佐賀大学医学部 内科学 脳神経内科、<sup>2</sup>伊万里有田共立病院、<sup>3</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>4</sup>新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野

【目的】常染色体優性遺伝性成人発症白質脳症(ADLD)は、常染色体優性遺伝を呈する成人発症大脳白質脳症の一病型である。ADLDの原因としてLamin B1(LMNBI)遺伝子変異が報告され、本邦ではこれまで5家系のみLMNBI関連ADLDが報告されている。本研究では当科で診断を行った1家系について臨床像を検討した。【方法】2001年から2021年までに当院で臨床的にADLDと診断した患者を対象とした。発症時年齢、性別、初発症状、神経学的所見、髄液所見、画像所見に關し、後方視的に検討を行った。【結果】1家系6例(男性3名、平均発症年齢57±4.9歳)をADLDと診断した。3例で遺伝子検査を行い、LMNBI遺伝子の重複変異が確認された。初発症状としては全例で歩行障害がみられ、自律神経症状として4例で排尿障害と便秘が見られた。Uthoff徴候と考えられる体温上昇時の筋力低下が4例で認められた。神経学的所見では、小脳失調、腱反射亢進、病的反射陽性が認められた。髄液検査は4例で行われ、軽度の蛋白上昇を認めたが、細胞数上昇やミエリン塩基性蛋白の上昇は認めなかった。頭部MRIでは左右対称性の大脳白質、中小脳脚の高信号病変が特徴的であった。3例で死亡が確認され、原因としては窒息、入浴中の溺死がそれぞれ1例、原因不明が1例であった。【結論】本家系ではLMNBI関連ADLDに特徴的な臨床症状、画像所見がみられた。4例でUthoff徴候が見られたことが特徴的であった。

O-05-6 多系統萎縮症における髄液5-HIAAと臨床所見との関連

○長尾龍之介<sup>1</sup>、水谷 泰彰<sup>1</sup>、伊藤 瑞規<sup>1</sup>、辻村 優次<sup>1</sup>、江坂 好加<sup>1</sup>、林 和孝<sup>1</sup>、加藤 邦尚<sup>1</sup>、坂野 文彦<sup>1</sup>、東 篤宏<sup>1</sup>、菊池 洗一<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>、島 さゆり<sup>1</sup>、植田 見広<sup>1</sup>、伊藤 信二<sup>1</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

【背景】多系統萎縮症(MSA)では、脳幹セロトニン神経細胞の脱落を認め、自律神経不全や突然死と密接に関連する可能性が報告されている。【目的】セロトニン代謝の指標である髄液5-HIAA所見をMSAと健康者を比較検討し、臨床的意義を明らかにする。【方法】対象は当施設に通院中または入院歴があるMSA 58例(possible 6例、probable 52例、MSA-C 38例、MSA-P 20例、男性 30名、女性 28名、平均年齢 62.56歳、平均罹病期間 29.51か月)とコントロール群 30名(男性 21名、女性 9名、平均年齢 65.6歳)。MSA群とコントロール群で髄液5-HIAAを比較し、MSA群のうち24例(possible 1例、probable 23例、MSA-P 12名、MSA-C 12名、男性 13名、女性 11名、平均年齢 63.3歳、平均罹病期間 39.4か月)で臨床スコアとの相関を検討した。【結果】髄液5-HIAAはコントロール群と比べてMSA群で優位に低下しており(MSA群 10.11ng/mL(1.7-23.7ng/mL)、コントロール群 17.28(4.5-38.6)ng/mL、P<0.001)、MSA-P群はMSA-C群に比して低下している傾向があった(MSA-C群 11.19(1.7-23.7)ng/mL、MSA-P群 8.05(1.7-15.1)ng/mL)。また、網羅的な臨床スコアを確認したMSA 24例における髄液5-HIAAはGDSと相関する傾向を認めた(r=0.34)。さらに、髄液5-HIAA高値群ではSCOPA-AUT高値の例を認めず、髄液5-HIAAは自律神経不全の広がりに影響していると考えられた。【結論】MSAの髄液5-HIAAは有意に低下しており、うつ症状や自律神経不全にも関連していると考えられた。

**O-06-1 Exosome GJA1-29k translational isoform is a novel blood biomarker for acute neuromyelitis optica**

○Maimaitijiang Guzaileyi<sup>1</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1,2,3</sup>, Yuri Nakamura<sup>1,2,3</sup>, Mitsuru Watanabe<sup>4</sup>, Ayako Sakoda<sup>1,2</sup>, Katsuhisa Masaki<sup>1</sup>, Satoshi Nagata<sup>4</sup>, Hiroo Yamaguchi<sup>1</sup>, Ryo Yamasaki<sup>1</sup>, Noriko Isobe<sup>4</sup>, Xu Zhang<sup>1</sup>, Tomohiro Imamura<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, International University of Health and Welfare, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital, International University of Health and Welfare, <sup>3</sup>School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, <sup>4</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

**Objective:** We reported loss of astroglial connexin (Cx) 43 in acute neuromyelitis optica (NMO) and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) lesions. *GJA1* coding Cx43 (43k) produces truncated translation isoforms without channel function, which act on nuclear transcription, upon oxidative stress. We aimed to clarify role of astroglial exosome containing these isoforms in neuroinflammation. **Methods:** Serum exosomes were extracted by precipitation with Exo-Quick from 31 NMO (AQP4-IgG (+) in 27) and 15 other inflammatory neurological disease (OIND) patients, and 15 healthy controls (HC). Sera from astroglia-specific Cx43 inducible conditional knockout (iCKO) (*Cx43<sup>fl</sup>/GLASTCreER<sup>2</sup>*) and wild type mice at acute EAE were also used. Quantitative western blots for CD63 (exosome marker) and Cx43 were done. **Results:** Exosome CD63 were not significantly different among NMO, OIND and HC. *GJA1*-43, 29, 26, and 11k were detected in all cases. 29k was 4- and 3- fold higher in NMO than HC ( $p < 0.0001$ ) and OIND ( $p = 0.01$ ) respectively, and 4-fold higher at relapse than in remission in AQP4-IgG (+) cases ( $p = 0.006$ ). 11k was less in NMO than HC ( $p = 0.0002$ ). Thus, 29/11k ratio greatly increased in NMO compared with HC (10-fold increase,  $p < 0.0001$ ) and OIND ( $p = 0.02$ ). 43 and 26k did not differ significantly among three groups. Wild type mice showed increase of exosome 29k at acute EAE compared with pre-immunized phase, which disappeared in astroglia Cx43 iCKO mice showing attenuated EAE. **Conclusion:** Exosome GJA1-29k involved in acute neuroinflammation is a novel blood marker for acute NMO.

**O-06-3 THE TREND OF ADMISSIONS AND SEVERITY IN MULTIPLE SCLEROSIS AND NEUROMYELITIS OPTICA IN JAPAN**

○Yuki Matsumoto<sup>1</sup>, Kunio Tarasawa<sup>2</sup>, Tatsuro Misu<sup>3</sup>, Chihiro Namatame<sup>1</sup>, Yoshiki Takai<sup>3</sup>, Hiroshi Kuroda<sup>4</sup>, Kazuo Fujihara<sup>5,6</sup>, Kiyohide Fushimi<sup>1</sup>, Kenji Fujimori<sup>1</sup>, Masashi Aoki<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>Tohoku University Graduate School of Medicine, Department of Neurology, Sendai, Japan, <sup>2</sup>Tohoku University Graduate School of Medicine, Department of Health Administration and Policy, Sendai, Japan, <sup>3</sup>Tohoku University Hospital, Department of Neurology, Sendai, Japan, <sup>4</sup>Miyagi South Medical Center, Miyagi, Japan, <sup>5</sup>Fukushima Medical University, Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima, Japan, <sup>6</sup>Southern Tohoku Research Institute for Neuroscience, Multiple Sclerosis & Neuromyelitis Optica Centre, Fukushima, Japan, <sup>7</sup>Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medicine, Department of Health Policy and Informatics, Tokyo, Japan.

**[Objectives]** The aim of this study is to clarify diachronic trend of the severity and the number of admissions for the treatment of multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO) with the nationwide administrative claim database in Japan. **[Methods]** We collected admitted cases of MS and NMOSD treated with intravenous methylprednisolone therapy from an administrative database of 1253 hospitals in Japan between April 1, 2012 and March 31, 2018. Trends of Barthel index (BI) (BI >85 was defined as mild symptoms) and the number of admissions trends were investigated. **[Results]** We collected totally 6100 MS patients and 1555 NMO patients hospitalized for the treatment. The number of hospital admissions in MS patients has significantly decreased from 1381 cases to 841 cases during 6 years ( $P < 0.0001$ ). Alternatively, NMO continued to rise consistently from 156 cases in 2012 to 246 cases in 2017 ( $P < 0.0001$ ). Over the 6 years, there was a statistically significant increasing trend in the proportion of patients with mild symptoms at admission for both MS and NMO. **[Conclusion]** We believe the one of the reasons for the decline in MS admissions is due to the advances in disease modifying therapies. In contrast, the consistent increase in NMO admissions relatively with better prognosis was attributed to the widespread of NMO disease concept several years after the discovery of anti-AQP4 antibody, and resulted in early treatment. This research reveals that advances in treatment and diagnosis have led to favourable outcomes in MS and NMO patients in real world data.

**O-06-5 Combined in vitro and in silico studies of HLA-DQA1\*05:03, a disease-sensitive allele of NMOSD**

○Shohei Beppu<sup>1</sup>, Makoto Kinoshita<sup>1</sup>, Jan Wilamowski<sup>2</sup>, Tadahiro Suenaga<sup>3</sup>, Tatsusada Okuno<sup>1</sup>, Daron M. Standley<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>Department of Genome Informatics, Genome Information Research Center, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, <sup>3</sup>Department of Microbiology, Fukushima Medical University, <sup>4</sup>Systems Immunology Laboratory, WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University

**[Objective]** To clarify the pathogenic role of *HLA-DQA1\*05:03*, a disease-sensitive allele of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), in the development of NMOSD. **[Methods]** Various *HLA-DQA1* and *HLA-DQB1* expression plasmid vectors, including *HLA-DQA1\*05:03*, were transfected into HEK293 cells, and the cell surface expression levels of HLA-DQ molecules were measured by flow cytometry. Subsequently, the binding affinity of *HLA-DQA1\*05:03* to AQP4 peptides and the energetic stability of the complex were evaluated by in silico analysis. **[Results]** The HLA-DQ molecule encoded by *HLA-DQA1\*05:03* showed significantly higher levels of cell surface expression compared to various other *HLA-DQA1* alleles. Its expression strongly depended on the amino acid sequence of the  $\alpha 1$  domain of *HLA-DQA1*, especially leucine at position 75. Moreover, in silico analysis showed that the HLA-DQ molecule encoded by *HLA-DQA1\*05:03* has a high binding affinity for the immunodominant AQP4 peptides and that its peptide major histocompatibility gene complex (pMHC) is more energetically stable than other *HLA-DQA1* alleles. Furthermore, 3D structural modeling of the complex suggested that the large volume of the *HLA-DQA1\*05:03* peptide binding groove may contribute to its energetic stability. **[Conclusions]** The distinct property of *HLA-DQA1\*05:03* in cell surface expression, binding affinity for immunodominant AQP4 peptides, and energetic stability of the complex may contribute to the pathophysiology of NMOSD.

**O-06-2 Different peripheral immune modulation between *Pink1*<sup>-/-</sup> and *Parkin*<sup>-/-</sup> mice during EAE**

○Davide Cossu<sup>1,2</sup>, Kazumasa Yokoyama<sup>1</sup>, Shigeto Sato<sup>1</sup>, Sachiko Noda<sup>1</sup>, Tamami Sakanishi<sup>1</sup>, Leonardo A. Sechi<sup>2</sup>, Nobutaka Hattori<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Juntendo University, Japan, <sup>2</sup>Sassari University, Italy

**Objective:** although the pathogenesis of neurodegenerative diseases is still widely unclear, mitochondrial dysfunctions and inflammation are thought to have a key role. Recent evidence has shown that PINK1 and PARKIN, two enzymes involved in mitophagy, play also a pivotal role in adaptive immunity. **Methods:** to elucidate their functions during neuroinflammation, *Pink1*<sup>-/-</sup> and *Parkin*<sup>-/-</sup> mice of different age groups were immunized with myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide (MOG)<sub>35-55</sub> to develop experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). **Results:** compared to young wild type controls, *Pink1*<sup>-/-</sup> and *Parkin*<sup>-/-</sup> mice showed earlier disease onset. *Parkin*<sup>-/-</sup> mice displayed more severe acute symptoms, while *Pink1*<sup>-/-</sup> milder clinical score. Both middle-aged *Pink1*<sup>-/-</sup> and *Parkin*<sup>-/-</sup> mice showed an early onset and more severe acute phase than controls, with no EAE recovery in *Parkin*<sup>-/-</sup> mice. Aged (more than 1 year old) *Parkin*<sup>-/-</sup> mice developed an earlier onset and most severe EAE compared to the other group. In addition, aged *Pink1*<sup>-/-</sup> and *Parkin*<sup>-/-</sup> mice showed persistent disease during the recovery phase. These different clinical courses of EAE in these genetically modified mice were associated with variation in the percentage of IAIE<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup> dendritic cells and CD11b<sup>+</sup>LY6G<sup>+</sup> myeloid cells in the spleen. **Conclusions:** PINK1 and PARKIN proteins play an age-related role in the modulating of peripheral inflammatory response during EAE. The mechanisms involved aging, neuroinflammation and neurodegeneration, will open many potential avenues for the development of new therapies.

**O-06-4 Astroglial connexin 43 is a novel therapeutic target for a chronic multiple sclerosis model**

○Ezgi Ozdemir<sup>1</sup>, Ryou Yamasaki<sup>1</sup>, Satoshi Nagata<sup>1</sup>, Mitsuru Watanabe<sup>1</sup>, Hiroo Yamaguchi<sup>1</sup>, Katsuhisa Masaki<sup>1</sup>, Jun-ichi Kira<sup>2,3</sup>, Hideyuki Takeuchi<sup>1</sup>, Noriko Isobe<sup>1</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, <sup>4</sup>Department of Neurology and Stroke Medicine, Graduate School of Medicine, Yokohama City University

**Objectives:** Connexin (Cx) 43 gap junction channel proteins are overexpressed in chronic lesions of multiple sclerosis (MS) and its animal model, experimental autoimmune encephalitis (EAE), at chronic phase, reflecting reactive astrogliosis. We aimed to elucidate the role of overexpressed Cx43 in MS by therapeutic administration of a novel CNS-permeable pan-Cx blocker, INI-0602, in chronic EAE. **Methods:** EAE was induced by immunizing MOG<sub>35-55</sub> in 35 C57BL/6 mice. Following the peak of acute EAE, INI-0602 (40 mg/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 in the chronic phase in INI-0602-treated mice. Demyelinated areas and infiltration of CD3<sup>+</sup> T cells, Iba1<sup>+</sup> microglia, F4/80<sup>+</sup> macrophages, C3<sup>+</sup>GFAP<sup>+</sup> A1 astroglia in lumbar spinal cord lesions were reduced in INI-0602-treated mice compared to saline-treated mice. Flow cytometry analyses of CD4<sup>+</sup> T cells isolated from the CNS tissues of INI-0602 treated mice revealed a significant decrease in the proportions of Th17 and Th1/Th1 cells at dpi 24 and Th1 cells at dpi 50. INI-0602 treatment of astroglia in vitro reverted A1 phenotype formation of astroglia by suppressing calcium-orientated communication through gap junctions and significantly decreased the Cx43 expression density. **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.

**O-06-6 Dimethyl fumarate treatment showed unique change of  $\gamma \delta$  T cell subsets in multiple sclerosis patients**

○Mitsuru Watanabe<sup>1</sup>, Eriko Matsuo<sup>1</sup>, Shoko Fukumoto<sup>1</sup>, Eizo Tanaka<sup>1</sup>, Katsuhisa Masaki<sup>1</sup>, Takuya Matsushita<sup>1</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1,2,3</sup>, Noriko Isobe<sup>1</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, International University of Health and Welfare

**[Objectives]** We previously showed that frequencies of  $V\delta 2^+$  (% $V\delta 2^+$ ) cells in  $\gamma \delta$  T cells were decreased and negatively associated with disability in Japanese MS patients, and % $V\delta 2^+$  cells in  $\gamma \delta$  T cells in fingolimod-treated MS (MS-FTY) patients with no evidence disease activity (NEDA) were similar to those in healthy controls. However, the effect of another oral disease modifying drug, dimethyl fumarate (DMF), on  $\gamma \delta$  T cells have not been evaluated so far. Therefore, the aim of this study is to assess the effect of DMF on  $\gamma \delta$  T cells in Japanese MS patients. **[Methods]** Eighteen DMF-treated MS patients and 41 MS-FTY were enrolled. MS-DMF was separated into the NEDA (n=13) and the evidence of disease activity (EDA, n=5) groups. Lymphocyte subsets of their peripheral blood mononuclear cells were analyzed using flow cytometry.  $\gamma \delta$  T cell subsets were compared between groups. **[Results]** In DMF-MS, % $\gamma \delta$  T cells in lymphocytes were lower than in FTY-MS (median: 1.4 vs 6.1%,  $p=0.001$ ). % $V\delta 2^+$  cells in  $\gamma \delta$  T cells were lower in DMF-MS than in FTY-MS (34.0 vs 67.3%,  $p=0.001$ ) and % $V\delta 1V\delta 2$  cells were higher in DMF-MS than in FTY-MS (35.4 vs 5.6%,  $p<0.001$ ). % $\gamma \delta$  T cells in lymphocytes were lower in the NEDA group than in the EDA group (1.0 vs 4.6%,  $p=0.023$ ), and % $V\delta 1V\delta 2V\gamma 9$  cells in  $\gamma \delta$  T cells were higher in the NEDA group than the EDA group (37.5 vs 16.2%,  $p=0.049$ ). **[Conclusions]** The effect of DMF on  $\gamma \delta$  T cells was different from that of FTY. Decrease of  $\gamma \delta$  T cell in lymphocytes and increase of  $V\delta 1V\delta 2V\gamma 9$  cells in  $\gamma \delta$  T cells can be markers of DMF responder in MS patients.

**O-07-1** Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome has repeat conformation heterogeneity

○Satoko Miyatake<sup>1,2</sup>, Kunihiro Yoshida<sup>3</sup>, Hiroshi Doi<sup>4</sup>, Yosuke Miyaji<sup>4</sup>, Naohisa Ueda<sup>5</sup>, Jun Tsuyuzaki<sup>6</sup>, Minoru Kodaira<sup>7</sup>, Hiroyuki Onoue<sup>8</sup>, Hiromi Fukuda<sup>2,4</sup>, Masaki Okubo<sup>9</sup>, Hitaru Kishida<sup>2</sup>, Shigeru Koyano<sup>9</sup>, Tatsuya Takahashi<sup>10</sup>, Yoya Ono<sup>9,11</sup>, Kazuhiro Higashida<sup>10</sup>, Nobuaki Yoshikura<sup>11</sup>, Katsuhisa Ogata<sup>12</sup>, Takayoshi Shimohata<sup>11</sup>, Fumiaki Tanaka<sup>4</sup>, Naomichi Matsumoto<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Clinical Genetics Department, Yokohama City University Hospital, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Yokohama Medical Center, <sup>3</sup>Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Higashisaitama National Hospital, <sup>5</sup>Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>6</sup>Division of Neurogenetics, Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine, <sup>7</sup>Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, <sup>8</sup>Department of Neurology, Yokohama City University Medical Center, <sup>9</sup>Department of Neurology, Asama Nanroku Komoro Medical Center, <sup>10</sup>Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, <sup>11</sup>Department of Neurology, Dokkyo Medical University Saitama Medical Center, <sup>12</sup>Department of Neurology, Yokohama Minami Kyosai Hospital

[Objective] To molecularly characterize cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) in Japanese patients with adult-onset ataxia. [Methods] We accumulated 212 of such families and analyzed them by an integrated approach in which polymerase chain reaction (PCR) of disease-associated *EPG2* repeat flanking region, repeat-primed PCR for the pathogenic repeat configurations, Southern blotting, and long-read sequencing using three different sequencers were performed. [Results] We identified 16 patients from 11 families, thus its overall diagnostic yield was 5.2%. Seven had ACAGG homomeric repeat expansion, two had ACAGG and AAGGG compound repeat expansions, and seven had AAGGG homomeric repeat expansions. Long read sequencing revealed the entire sequence of both AAGGG and ACAGG repeat expansions at the nucleotide level of resolution. We assessed their clinical symptoms and neuropathology of a patient with ACAGG homomeric repeat expansion and found that patients with ACAGG expansions have similar clinical features to previously reported patients with homomeric AAGGG expansions, although motor neuron involvement was more notable in patients with ACAGG expansions. In two patients with ACAGG and AAGGG compound repeat expansions, age of onset and clinical progression seemed later and slower compared to patients with either ACAGG or AAGGG homomeric repeat expansions. [Conclusion] We report the repeat conformation heterogeneity in CANVAS, and possibility of different impacts on the affected nervous systems depending on the repeat configuration.

**O-07-3** Genetic origin of NOTCH2NL GGC repeat expansion in four sporadic cases

○Hiromi Fukuda<sup>1,2</sup>, Takeshi Mizuguchi<sup>2</sup>, Daisuke Yamaguchi<sup>3</sup>, Satoko Miyatake<sup>2,4</sup>, Hiroshi Doi<sup>1</sup>, Keisuke Morihara<sup>1</sup>, Yuki Satake<sup>5</sup>, Jun Sone<sup>6,7</sup>, Tomoko Okamoto<sup>8</sup>, Yuji Takahashi<sup>8</sup>, Yasushi Yabuki<sup>9,10</sup>, Norifumi Shioda<sup>9,10</sup>, Naomichi Matsumoto<sup>2</sup>, Fumiaki Tanaka<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University, Japan, <sup>2</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Japan, <sup>3</sup>Department of Human Genetics, Yokohama City University, Japan, <sup>4</sup>BITS Co., Ltd., <sup>5</sup>Clinical Genetics Department, Yokohama City University Hospital, <sup>6</sup>Department of Neurology, Nagoya University, <sup>7</sup>Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, <sup>8</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Suzuka National Hospital, <sup>9</sup>Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, <sup>10</sup>Department of Genomic Neurology, Institute of Molecular Embryology and Genetics (IMEG), Kumamoto University

[Introduction] GGC repeat expansions in *NOTCH2NL* cause neuronal intranuclear inclusion disease (NIID). The familial NIID are rare and the majority of NIID cases are sporadic, but the genetic origin of sporadic cases is not fully understood. [Methods] We analyzed four sporadic cases with *NOTCH2NL* repeat expansion and their phenotypically normal parents to confirm the repeat expansion using PacBio and Oxford Nanopore long-read sequencing technologies. The base modification of genomic DNA was also examined. [Results] In all four families, asymptomatic fathers had much longer repeat expansions compared with their affected offspring. Repeat lengths were extremely variable in the father, suggesting somatic mosaicism. Single molecule epigenetic analysis revealed complex DNA methylation patterns and epigenetic heterogeneity. We identified a loss-of-methylation region with the size of 22 kb in affected probands, while the 22-kb regions were methylated in their fathers with extremely long GGC repeat expansion. Importantly, *NOTCH2NL* mRNA was decreased and intranuclear inclusions were negative in fathers, indicating the distinct functional consequences of two different classes of GGC expansion between asymptomatic fathers and their affected offspring. [Conclusions] We demonstrated that the four sporadic *NOTCH2NL*-related cases are caused by the paternal GGC repeat contraction with demethylation. We should consider the evaluation of repeat length and DNA methylation status to elucidate pathogenicity of sporadic NIID.

**O-07-5** Local administration of ASO prevents the propagation of abnormal  $\alpha$ -synuclein pathology in mice

○Tatsuhiko Sano<sup>1,2</sup>, Tetsuya Nagata<sup>1,2</sup>, Satoe Ebihara<sup>1,2</sup>, Kie Yoshida-tanaka<sup>1,2</sup>, Hideki Mochizuki<sup>1</sup>, Masato Hasegawa<sup>1</sup>, Takanori Yokota<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology and Neurological Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan, <sup>2</sup>Center for Brain Integration Research (CBIR), Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Japan, <sup>3</sup>Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Neuropathology and Cell Biology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

[Objective] To investigate the effects of inhibition of endogenous  $\alpha$ -synuclein (SNCA) expression on pathological propagation by local administration of antisense oligonucleotide (ASO) in mice. [Method] Wild type C57BL6/J mice were used for all experiments. The mRNA suppression effect of ASO against SNCA was first examined. The SNCA propagation model was prepared by injecting 10  $\mu$ g of recombinant mouse SNCA fibrils (seed) into the left striatum. 300  $\mu$ g of ASO was administered in the manner of (1) left striatum 14 days before seed injections, (2) left striatum 0, 7, 14 days after, and (3) right striatum 14 days before. For histological analyses, brain sections were immunostained by anti-pSNCA (pS129), anti-p62 and anti-ubiquitin antibodies at 30 days after seed injections. Biochemical analyses were also performed using immunoblotting by extracting sarkosyl insoluble fraction. [Results] Up to 90% of the SNCA mRNA expression-inhibiting effect around the site of ASO administration was observed. Pre-administration of ASO prevented the onset of the abnormal pathology at the site of administration and regional propagation. Post-administration of ASO also suppressed them in a time-dependent manner. Biochemical analyses also showed inhibition of propagation in both conditions. Pre-administration of ASO at distant site from seed injection site partially suppressed regional propagation to there. [Conclusion] In the SNCA propagation model, ASO treatment suppressed the progression of the disease, indicating the potential of nucleic acid medicine for treatment of alpha-synucleinopathy.

**O-07-2** Regulation of activated microglia and macrophages by DNA/RNA heteroduplex oligonucleotides

○Rieko Nishi<sup>1</sup>, Masaki Ohyagi<sup>1</sup>, Tetsuya Nagata<sup>1</sup>, Yo Mabuchi<sup>2</sup>, Takanori Yokota<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan, <sup>2</sup>Department of Biochemistry and Biophysics, Tokyo Medical and Dental University

Background: In multiple sclerosis (MS) and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), an animal model of MS, besides lymphocytes, activated microglia and macrophages (Mg/M $\phi$ ) exacerbate neuroinflammation and have great potential for therapeutic target. However, therapeutic technologies for regulating activated Mg/M $\phi$  are still elusive. Recently, we reported efficient gene regulation in microglia of healthy control mice, by the systemic administration of cholesterol-conjugated DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide (Chol-HDO), comprised of an antisense oligonucleotide (ASO) and its complementary RNA conjugated to cholesterol ligand. Here, we examined the therapeutic capacity of Chol-HDO in EAE through Mg/M $\phi$  regulation. Methods: The delivery, gene silencing efficacy in Mg/M $\phi$  of EAE spinal cords, and therapeutic potency of systemically administered Chol-HDO/ASO were examined. To investigate the uptake mechanism of Chol-HDO, pharmacological endocytosis inhibitor assays were performed. Results: Chol-HDO was distributed more promptly to Mg/M $\phi$  with significant gene silencing efficacy than the parent ASO. Administration of Chol-HDO, targeting *Cd40*, an essential molecule expressed on Mg/M $\phi$  for the pathophysiology of MS/EAE, ameliorated EAE. Macrophage scavenger receptor1 (MSR1)-mediated pathway was identified as distinct Mg/M $\phi$  uptake of Chol-HDO. Conclusion: Chol-HDO was delivered into Mg/M $\phi$  of EAE and downregulated target gene via MSR1-dependent pathway. The expression level of MSR1 is known to increase in MS lesions, which supports the therapeutic application of Chol-HDO for MS.

**O-07-4** Antisense modulation of tau isoforms ameliorates FTLD-like phenotypes in adult mice

○Shinsuke Ishigaki<sup>1,2</sup>, Kuniyuki Endo<sup>1</sup>, Kentaro Sahashi<sup>1</sup>, Kaori Kawai<sup>1</sup>, Yusuke Fujioka<sup>1</sup>, Masahisa Katsuno<sup>1</sup>, Gen Sobue<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Brain and Mind Research Center, Nagoya University, Japan, <sup>3</sup>Aichi Medical University

Background: Accumulations of 4R-tau predominant aggregation is particularly associated with frontotemporal lobar degeneration (FTLD), progressive supranuclear palsy (PSP), and cortico-basal degeneration (CBD). Previously, we showed that 4R-tau dominant status caused by loss of Fused in sarcoma (FUS) induced FTLD-like phenotypes in mice. Methods: We developed 2'-O, 4'-C-ethylene-bridged nucleic acid (ENA) modified antisense oligonucleotides (ASOs) which enabled to promote skipping of *MAPT* exon 10. We first screened for ENA-ASOs skipping exon 10 on *MAPT* by *in vitro* experiments and the effects were confirmed by single intracerebroventricular administration using humanized tau mice. Results and Discussion: We selected NK-18 as the most potent ENA-ASO which reduced the 4R-tau/3R-tau ratio. Intracerebroventricular administration of NK-18 normalized the imbalanced 4R/3R-tau ratio in the brains of FUS-silenced humanized tau mice. It also ameliorated the disease phenotypes including the aberrant behaviors and spine dysmorphology in this FTLD mouse model. NK-18 exhibited its broad distribution throughout the brain and showed more potent and persistent ability for splicing correction than the 2'-O-methoxyethyl (MOE)-modified ASO (MOE-NK-18) which has the same sequences as NK-18, while NK-18 was accompanied with minimal inflammatory reactions as observed in MOE-NK-18. These findings support the therapeutic potential of ENA-ASO targeting *MAPT* exon 10 for 4R-tau associated tauopathies.

**O-07-6** Systemic therapy for Fabry disease using AAV vector

○Yuka Hayashi<sup>1,2</sup>, Yoshihide Sehara<sup>1</sup>, Yoshio Sakiyama<sup>2</sup>, Ryota Watano<sup>1</sup>, Kenji Ohba<sup>1</sup>, Hiroaki Mizukami<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Genetic Therapeutics, Center for Molecular Medicine, Jichi Medical University, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Japan

Objective: Fabry disease is an X-linked lysosomal storage disease caused by deficiency of  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -GLA). This study was performed to assess the efficacy of adeno-associated virus (AAV)-mediated gene therapy for Fabry disease. Methods: We generated AAV2 and AAV9 vectors containing the human  $\alpha$ -GLA gene. Six-week-old male  $\alpha$ -GLA knockout mice were intravenously injected with  $1 \times 10^{11}$  viral genomes of AAV solution or phosphate-buffered saline (PBS) as a control. Plasma  $\alpha$ -GLA activity was analyzed 3 and 8 weeks after injection. Animals were killed 8 weeks after injection and  $\alpha$ -GLA activity was examined in the brain, heart, liver, and kidney. Results: The  $\alpha$ -GLA activity in the brain, heart, liver, and kidney tended to be higher in the AAV9 group than the AAV2 group. The mean levels of  $\alpha$ -GLA in wild-type, PBS, AAV2, and AAV9 groups were as follows: brain, 62.62  $\pm$  11.83 nmol/h/mgP, undetectable, undetectable, and 1.73  $\pm$  1.99 nmol/h/mgP; heart, 2.37  $\pm$  0.47 nmol/h/mgP, undetectable, 0.54  $\pm$  1.54 nmol/h/mgP, and 0.35  $\pm$  0.35 nmol/h/mgP; liver, 26.57  $\pm$  2.22 nmol/h/mgP, 1.80  $\pm$  0.76 nmol/h/mgP, 3.41  $\pm$  2.13 nmol/h/mgP, and 11.88  $\pm$  16.90 nmol/h/mgP; and kidney, 16.71  $\pm$  3.89 nmol/h/mgP, 1.55  $\pm$  3.42 nmol/h/mgP, 0.43  $\pm$  0.71 nmol/h/mgP, and 3.33  $\pm$  6.04 nmol/h/mgP, respectively. Conclusions: Intravenous injection of AAV vector is a promising method of gene therapy for Fabry disease. As the level of  $\alpha$ -GLA activity expressed by the delivered gene was not high in these experiments, further studies are required to find the appropriate titer of AAV vector.

### O-08-1 A stapled myostatin inhibitory core peptide: its effect on caveolin-3- or dystrophin-deficient mice

○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 TGF- $\beta$ , negatively regulates skeletal muscle mass. The N-terminal prodomain of myostatin binds to and suppresses the C-terminal mature domain (ligand). We reported that introduction of the prodomain rescued atrophic myopathy in CAV-3<sup>100L</sup> Tg mice, a model of caveolin-3-deficient LGMD1C. We also identified the inhibitory core (IC) region (29-amino acids) in the full-length prodomain (262-amino acids). However, a synthetic IC peptide injection showed no effect on the CAV-3<sup>100L</sup> Tg mice. [Methods] Not only to increase their affinity to the ligand, but also to improve the physiological stability against proteinase, we stapled the IC peptide by tethering the side chains of two amino acid residues via a specific chemical cross-linkage based on information of *in silico* analysis. The resulting optimized stapled peptide was administered systemically into the CAV-3<sup>100L</sup> Tg mice and DBA/2 $\alpha$ mdx mice, the most severe mouse model of DMD, respectively. [Results] The peptide showed more stable and higher inhibitory activities on myostatin *in vivo* when compared to the IC peptide. Systemic injection of the peptide alleviated the myofiber hypotrophy in the CAV-3<sup>100L</sup> Tg mice and dystrophic pathology in the DBA/2 $\alpha$ mdx mice accompanied with improved muscle performance (n=10). [Conclusions] The optimized stapled IC peptide exhibited therapeutic effects on atrophic DMD model mice, as well as atrophic LGMD model mice. This study provides a rationale for the future use of the stapled IC peptide for patients with DMD and LGMD1C.

### O-08-3 A novel STIM1 variant and the significance of the SAM domain in tubular aggregate myopathy

○Azusa Nagai<sup>1</sup>, Hiroaki Yaguchi<sup>1</sup>, Daiki Tanaka<sup>1</sup>, Yoichiro Fujioka<sup>2</sup>, Yusuke Oba<sup>2</sup>, Masashi Watanabe<sup>3</sup>, Takeshi Kondo<sup>3</sup>, Shigetsugu Hatakeyama<sup>4</sup>, Ichizo Nishino<sup>5</sup>, Ichiro Yabe<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan, <sup>2</sup>Department of Cell Physiology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, <sup>3</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, <sup>4</sup>Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

[Objective] Tubular aggregate myopathy (TAM) is a chronic myopathy characterized by clinical symptoms such as myalgia, weakness, and myasthenia gravis, with "tubular aggregates" formation on muscle pathology. Mutations in *STIM1* and *ORAI1* genes have been linked to TAM, but the detailed pathophysiology has not yet been clarified. Together, *STIM1* and *ORAI1* proteins are important in the regulation of calcium dynamics and are ubiquitously expressed in diverse tissue. Here, we report a TAM case with a novel variant in *STIM1* gene Sterile  $\alpha$  Motif (SAM) domain. So far, almost all variants of previously reported TAM cases are accumulated in EF hand domain which is the calcium binding site. The significance of the SAM domain remains unclear, we therefore performed mutation analysis of this novel variant and investigated the significance of the SAM domain. [Methods] Wild-type (WT), mutant (Mt), and SAM domain-deficient (dSAM)/*STIM1* were inserted into cloning vector expressing fusion protein EGFP. Cultured cells were transfected with *STIM1* and endoplasmic reticulum (ER) marker and were observed with a super-resolution microscope. [Results] Majority of cells expressing dSAM exhibited aggregations in ER, whereas most cells expressing WT showed diffuse distribution. Aggregations were also frequently seen in the cells expressing Mt. [Conclusions] These results indicate that this novel *STIM1* variant is pathogenic, and the SAM domain is essential. We plan to conduct calcium imaging and optogenetics study to physiologically evaluate the intracellular dynamic changes of the *STIM1* molecule.

### O-08-5 Specific subpopulation of human urine-derived cells suitable for myodifferentiation

○Katsuhiko Kunitake<sup>1</sup>, Kazuki Okoshi<sup>1</sup>, Chaitra Sathyaprakash<sup>1</sup>, Norio Motohashi<sup>1</sup>, Yutaka Suzuki<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>Laboratory of Systems Genomics, Department of Computational Biology and Medical Sciences, Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, Japan

[Objective] Urine-derived cells (UDCs) are primary cultured cells originating from the upper urinary tract. Previously, we reported state-of-the-art technology to develop patient-specific *MYOD1*-induced UDCs (MYOD1-UDCs) as a primary myoblast model of Duchenne muscular dystrophy (DMD). A limitation of the current cellular model is the difference in myogenic mRNA expression and myotube morphology after differentiation of MYOD1-UDCs due to their cellular heterogeneity. Here, we attempted to clarify the surface marker of specific UDCs with high potency to differentiate into myoblasts. [Methods] We performed single-cell analyses of RNAseq using both undifferentiated UDCs and differentiated MYOD1-UDCs derived from a healthy individual to search the UDCs' marker related to the high potential of myodifferentiation. Next, we isolated UDCs from 3 healthy and 3 DMD individuals, respectively. Using newly identified markers, we sorted all UDCs by Flow Cytometry. The expression level of late myogenic genes in differentiated MYOD1-UDCs from each sorted cell was tested by qPCR and immunostaining. [Results] By the single-cell analyses, we identified the T-cell antigen marker X (X) expressed highly on the limited subpopulation of UDCs, which differentiated into myoblasts successfully. Moreover, we confirmed that the differentiated X-positive MYOD1-UDCs expressed a relatively high level of late myogenic genes and fused into myotubes. [Conclusions] We showed that the X-positive UDCs could be converted into myoblasts easily. This knowledge might optimize our cellular model for muscle diseases.

### O-08-2 Development of Lipid-conjugated heteroduplex oligonucleotide as a new treatment for exon skipping

○Juri Hasegawa<sup>1</sup>, Tetsuya Nagata<sup>1</sup>, Kensuke Ihara<sup>2</sup>, Jun Tanihata<sup>3</sup>, Takanori Yokota<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan, <sup>2</sup>Department of Bio-informational Pharmacology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, <sup>3</sup>Department of Cell Physiology, Division of Aerospace Medicine, Jikei University School of Medicine

[Objective] FDA has approved four antisense oligonucleotides (ASOs) consisting of morpholino oligomers (PMOs) for Duchenne muscle dystrophy (DMD), and Vitolarsen has been approved in Japan. However, the efficacy of PMO is limited, especially in myocardium, which is associated with prognosis for DMD. In the present study, we designed lipid-conjugated heteroduplex oligonucleotide (HDO) with the expectation of further effects on skeletal and cardiac muscles, and investigated its effects and side effects in mdx mice, a mouse model of DMD. [Method] Conventional PMO and two novel HDOs were administered to mdx mice (n=6-9) at a dose of 100 mg/kg per ASO once weekly for 5 times. Exon skipping efficiency and dystrophin protein expression in skeletal and cardiac muscle, blood biochemical tests, cardiac function, and exercise function were evaluated at 2 weeks after the last dose. [Results] In skeletal muscle, novel HDOs was 2-7 times more effective than PMO in exon skipping efficiency, and in cardiac muscle, it was about 20 times more effective than PMO. Immunostaining and western blotting showed that the expression of dystrophin protein was greatly restored in novel HDOs. There was a marked decrease in serum CK levels and significant improvement in electrocardiogram and exercise function. No apparent adverse effects were observed in blood biochemical tests. [Conclusion] The novel lipid-conjugated HDOs overwhelmingly enhanced the effect on skeletal muscle, and also improved cardiac function, which is a life-prognostic factor.

### O-08-4 Study about genome editing mouse models carrying exon-deletions of severe- and mild-form BMD

○Daigo Miyazaki<sup>1,2</sup>, Mitsuo Sato<sup>1,5</sup>, Naoko Shiba<sup>3</sup>, Takahiro Yoshizawa<sup>4</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>Research Center for Supports to Advanced Science, Shinshu University, <sup>5</sup>Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine, <sup>6</sup>Department of Clinical Research, National Hospital Organization Matsumoto Medical Center

[Objective] Becker muscular dystrophy (BMD) is currently understood as having wide range in severity. The research for natural history of BMD revealed that these severities are strongly associating with deletion mutation in the *DMD* gene; however, the underlying mechanisms remain unclear. Using CRISPR-Cas9 genome editing, we produced two types of BMD mouse model having exon 45-47 deletion in *DMD* (ex45-47 del.) with the most frequent and relatively severe phenotype, or having exon 45-48 deletion (ex45-48 del.) with the second most frequent and milder phenotype. [Methods] We compared phenotypes, histopathology among ex45-47del. mice, ex45-48 del. mice, littermate wild type mice (WT), and age-matched mdx those are representative DMD model mice. [Results] Forelimb grip tests at four weeks revealed that ex45-47del. mice were significantly weak in grip strength compared with not only WT but ex45-48del. mice, whereas were significantly strong compared with mdx. Four weeks aged tibialis anterior (TA) muscle pathology showed degenerated muscle fibers and increased centronuclear fibers in ex45-47 del. mice, though it was less than that of mdx. There were slight degenerated muscle fibers and centronuclear fibers in ex45-48del. mice, but the changes were mild compared with ex45-47del. mice. Western blot detected 20 kDa and 25 kDa truncated full-length dystrophin in ex45-47del. and ex45-48del. mice, respectively. [Conclusion] Ex45-47del. and ex45-48 del. mice can reflect human BMD pathological condition, and are might to be useful to elucidate the mechanisms of aggravation in BMD.

### O-08-6 Frequent intra-myonuclear inclusions is a distinctive finding of oculopharyngeal muscular dystrophy

○Nobuyuki Eura<sup>1,2</sup>, Masashi Ogasawara<sup>1</sup>, Shinichiro Hayashi<sup>1</sup>, Satoru Noguchi<sup>1</sup>, Ichizo Nishino<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neuromuscular Research, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Nara Medical University, Nara, Japan

[Objective] Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) and oculopharyngodistal myopathy (OPDM) often give similar clinical and pathological findings. To identify pathological differences between them, we compared the frequency of intranuclear inclusions in skin and muscle specimen from patients with OPMD harboring GCN repeat expansions in *PABPN1*. OPDM caused by CGG repeat expansions in *LRP12* (OPDM\_LRP12), *GIPCI* (OPDM\_GIPCI), and *NOTCH2NLC* (OPDM\_NOTCH2NLC), as well as neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) with CGG repeat expansions in *NOTCH2NLC*. [Methods] By using immunohistochemistry to p62 and/or ubiquitin, we evaluated the frequency of intranuclear inclusions in skin and muscle samples from genetically confirmed OPMD, OPDM\_LRP12, OPDM\_GIPCI, OPDM\_NOTCH2NLC, NIID patients. [Results] We analyzed skin/muscle samples from patients with OPMD (n = 1/8), OPDM\_LRP12 (n = 3/19), OPDM\_GIPCI (n = 6/6), OPDM\_NOTCH2NLC (n = 2/7), NIID (n = 1/10). OPMD had much higher frequency (11.1  $\pm$  4.5%) of p62-positive intra-myonuclei than OPDM\_LRP12 (1.6  $\pm$  1.3%), OPDM\_GIPCI (1.0  $\pm$  1.0%), OPDM\_NOTCH2NLC (1.4  $\pm$  0.7%), and NIID (0.3  $\pm$  0.3%) ( $p$  < 0.0001). In skin biopsy samples, p62-positive intranuclear inclusions in interstitial tissues were seen in all cases of OPDM\_GIPCI, OPDM\_NOTCH2NLC, NIID and 33% of OPDM\_LRP12, but not in OPMD. [Conclusion] OPMD can be pathologically differentiated from OPDM and NIID by the high frequency of intra-myonuclear inclusions. The presence of intranuclear inclusions in skin biopsy is neither specific to nor diagnostic of NIID.



**O-09-1 POEMS症候群の診断・治療・予後の変遷：30年間の縦断研究**

○水地 智基<sup>1</sup>、三澤 園子<sup>1</sup>、澁谷 和幹<sup>1</sup>、関口 緑<sup>1,2</sup>、中村 圭吾<sup>1</sup>、狩野 裕樹<sup>1</sup>、青墳 佑弥<sup>1</sup>、大谷 亮<sup>1</sup>、諸岡菜里恵<sup>1</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>JR 東京総合病院 脳神経内科

【目的】当施設の30年間にわたるPOEMS症候群の診療実態を明らかにする。【方法】1992年から2021年の期間に診断されたPOEMS症候群連続140症例を対象としてカルテ調査を実施した。当施設においてボルテゾミブ(プロテアソーム阻害薬)の使用を開始した2013年を区切りとして、1992年から2012年の期間に診断された前期群と2013年から2021年の期間に診断された後期群に分類し、それぞれにおける患者背景、診断、治療、予後を比較した。【結果】140例中69例(平均56.2歳、男性49例)が前期群、71例(平均53.2歳、男性36例)が後期群に分類された。発症から診断までの期間(平均19.1か月 vs 19.7か月)や診断時のパフォーマンス・ステータス(平均2.3 vs 2.0)に差はなかった。発症初期に慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)およびギラン・バレー症候群(GBS)と診断された症例は、前期群18例(26%)、後期群16例(23%)で、免疫グロブリン、ステロイド単独、血漿浄化療法を受けていた。POEMS症候群に対して使用された主な治療薬は、前期群においてメルフェラン19例(28%)、サリドマイド56例(81%)であったのに対し、後期群においてサリドマイド36例(51%)、レナリドミド28例(39%)、ボルテゾミブ38例(54%)であった。5年全生存率は前期群83%に対し後期群97%と、後期群の方が著しく良好であった(P=0.004)。【結論】サリドマイド・レナリドミド(免疫調整薬)に加え、ボルテゾミブ(プロテアソーム阻害薬)が登場し、治療選択に幅が広がったことでPOEMS症候群の予後は改善した。一方、発症初期にCIDPやGBSと診断される症例は依然として多く、診断までに要する期間にも変化はなかった。今後の課題は、サリドマイドに続く新規治療薬の保険適用取得、早期診断の実現である。

**O-09-2 免疫介在性ニューロパチーにおける抗ミトコンドリアPDC-E2抗体の臨床的意義**

○深見 祐樹<sup>1</sup>、飯島 正博<sup>1,2</sup>、古川 宗磨<sup>1</sup>、毛利 尚裕<sup>1</sup>、小池 春樹<sup>1</sup>、勝野 雅史<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>名古屋大学 神経内科学、<sup>2</sup>名古屋大学 先端医療開発部

【目的】これまでCIDPの一部にparanodeに反応する自己抗体が報告され、autoimmune nodopathyとして位置付けられるようになった。このたび、CIDP患者の血清より疾患に関連する自己抗体を同定したことから、臨床的特徴と他のニューロパチーとの関連性を検証した。【方法】マウス脳組織の抽出蛋白とCIDP患者血清を非還元条件下のウェスタンブロット法(WB)により反応させ、複数患者に共通するバンドの有無を検討した。陽性バンドは免疫沈降法により分離し質量分析にて同定した。またこうして得た候補蛋白はELISA、WBにより患者血清と反応性を確認した。さらに候補自己抗体陽性例について、臨床的特徴を解析するとともに、他のニューロパチーについても関連性を検証した。【結果】CIDP患者血清によるWBスクリーニングで、65kDa付近に陽性バンドを確認した。これを免疫沈降により分離したのちに質量分析を行い、PDC-E2を候補蛋白として同定した。次にリコンビナントPDC-E2に対する血清IgGおよびIgM抗体の反応性をELISAおよびWBで確認したところ、CIDP 29/160例(18%)で比較的高率に認め、以下、孤発性感覚失調性ニューロパチー 6/58例(10%)、多発性硬化症 2/47例(4%)、GBS 0/27例(0%)、遺伝性ニューロパチー 0/4例(0%)、健康コントロール 0/26例(0%)の順であった。このうち抗PDC-E2抗体陽性CIDPの臨床的特徴としてsensoryもしくはsensory-predominant CIDPに該当し、他に感覚性運動失調の合併(69% vs 37%, p < 0.01)、中枢神経合併症(24% vs 9%, p < 0.05)、悪性腫瘍の合併(20% vs 5%, p < 0.05)が示唆された。ヒト剖検組織を用いたPDC-E2の免疫組織学的解析から、後根神経節において大径細胞に高発現が見られた。【結論】CIDPを中心に、一部の免疫性疾患の患者血清から抗PDC-E2抗体が検出され、後根神経節細胞への反応性が見られたことから、これが感覚優位性ニューロパチーのバイオマーカーとなりうる可能性がある。

**O-09-3 CIDPにおけるパラノード抗体：Caspr1抗体と複合体抗体を含めた解析**

○古賀 道明、前田 敏彦、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(脳神経内科)

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー(CIDP)での自己抗体として、末梢神経パラノードに発現する抗原(neurofascin-155 [NF155]やcontactin-1 [CNTN1])に対するIgG4抗体が同定され、日常診療での測定が推奨される。パラノード抗原の一つであるcontactin-associated protein 1 (Caspr1)を標的にする抗体は、欧米から報告が相次いでいるが本邦では検討がなされておらず、今回検討した。【方法】CIDP 26例、ギラン・バレー症候群(GBS) 35例、健康者31例の血清を用いた。リコンビナント蛋白を抗原に用いたELISA法でIgG型パラノード抗体を測定した。【結果】Caspr1抗体はCIDPの1例(3.8%)で陽性で、GBSや健康者では全て陰性であった。Caspr1抗体陽性CIDP例は、感覚性運動失調や姿勢時手指振戦が強く、四肢遠位部優位の筋力低下を示す発症年齢69歳台男性で、経静脈的免疫グロブリン療法やステロイド投与による治療効果は不十分であった。検出されたCaspr1抗体はIgG4サブクラスで、抗原としてCaspr1にCNTN1を添加することで抗体力価が上昇したが、さらにNF155を添加しても抗体力価に変化はなかった。各種複合体(Caspr1/CNTN1、Caspr1/NF155、Caspr1/CNTN1/NF155)に対するIgG抗体を測定したが、上記症例以外に検出された症例はなかった。【結論】Caspr1抗体の陽性頻度は低いがCIDPにおける重要な自己抗体であり、陽性例は他のパラノード抗体陽性例と類似する臨床像を呈する。パラノードの軸索膜上でCaspr1とCNTN1は複合体を形成して、NF155との接着分子として機能することが知られているが、Caspr1抗体の真の標的抗原はCaspr1/CNTN1複合体であることが想定される。

**O-09-4 ギラン・バレー症候群のサブタイプ調査とその臨床的特徴の検討**

○深澤 美樹、中根 俊成、畠 星羅、林 俊行、藤澤 洋輔、永山 寛、木村 和美  
日本医科大学付属病院 脳神経内科

【背景】ギラン・バレー症候群(GBS)のサブタイプとして古典的GBSの他、特殊病型として咽頭頸上腕型(PCB)、対麻痺型、顔面神経麻痺がある。このサブタイプには含まれないが、フィッシャー症候群(FS)とGBSがオーバーラップしたとする症例報告もある。サブタイプおよびGBS-FSオーバーラップ(GBS-FS OL)に関する系統的調査は少ない。【目的】GBS症例における各サブタイプとGBS-FS OLの頻度、認められた特殊病型とGBS-FS OLの臨床的特徴について明らかにする。【方法】2011年1月から2021年8月に当院に入院したGBS患者を対象とした。GBSの診断にはNINCDSによる診断基準、Ho/Haddenの電気診断基準を参考にした。臨床像の調査項目は年齢、性別、先行感染の有無、臨床症状(disability score、脳神経麻痺、挿管など)、電気診断分類、転帰、髄液細胞数・蛋白、血清ガングリオシド抗体、治療内容等とした。【結果】GBS 72例(16-85歳、中央値51.5歳、男性48例、女性24例)のうち古典的GBS 61例(84.7%：脱髄型25例、軸索型23例、分類不能13例)、PCB 4例(5.6%)、対麻痺型、顔面神経麻痺型は0例であった。GBS-FS OLは7例(9.7%)あり、これはFS症例では20.6%に相当した。臨床像解析においてPCB症例全てでガングリオシド抗体陽性であったが一定の傾向を認めなかった。GBS-FS OL症例では全て古典的GBS(軸索型1例、分類不能6例)の合併であり、入院時重症例2例も含まれていたが、全例4年後のmRSは0-1で転帰良好であった。【考察】当院におけるGBSサブタイプの系統的調査を行った。PCBについては多様なガングリオシド抗体が出現している可能性を考えた。GBS-FS OL症例は難治例の報告もあるが、今回の検討ではいずれも転帰良好であった。

**O-09-5 ギラン・バレー症候群に伴う疼痛の臨床的解析**

○阪本 直広<sup>1</sup>、本郷 悠<sup>1</sup>、石原 圭人<sup>1</sup>、伊藤 寛宗<sup>1</sup>、奥寺 玲奈<sup>1</sup>、伊佐 恵<sup>1</sup>、松井 太郎<sup>1</sup>、山崎 啓史<sup>1</sup>、高崎 寛<sup>1</sup>、池脇 克則<sup>1</sup>、海田 賢一<sup>2</sup>、鈴木 一詩<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科、<sup>2</sup>埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

【目的】欧米ではギラン・バレー症候群(以下GBS)の半数以上に疼痛がみられるとされるが、疼痛に焦点を当てた研究は少ない。本研究ではGBSに伴う疼痛の部位や性状などについて明らかにする。【方法】2017年から2019年の間に当院で抗糖脂質抗体を測定したGBS例のうち、Brightonの診断基準でレベル1-3をみたす例を抽出し、第6回日本神経学会学術大会で報告した内容に加えて疼痛に関するアンケート(Pain DETECT日本語版を基に作成)調査を行った。疼痛部位・性状、血清CK値との関連などについて後方視的に解析した。【結果】Brightonの診断基準を満たす64例中25例(39.1%)に経過を通じて疼痛がみられ(疼痛群)、疼痛部位は四肢遠位部に限局するものが10例(40%)と最多で、下肢遠位部に及ぶものが5例、肩甲骨周囲・体幹部3例であった。疼痛の性状は「ビリビリしたり、チクタク刺したりするような感じ」と「しびれを伴う痛み」がそれぞれ9例ずつと最多で、「筋肉痛のような疼痛」は3例でみられた。痛みの経過は「持続的な痛みで、痛みの程度に若干の変動がある」が9例と最多であった。疼痛の性状と自律神経障害の有無の関連性ははっきりしなかったが、「焼けるような痛み」は自律神経障害を有する2例でのみ認められた。鎮痛薬としてはプレガバリンが8例(32%)で使われ、「筋肉痛のような疼痛」には非ステロイド性抗炎症薬が使われ、いずれも効果を示していた。血清CK値は疼痛群と疼痛を呈さない群(非疼痛群)で有意差を認めなかった。脳脊髄液検査の蛋白濃度は疼痛群で非疼痛群に比し有意に高かった(疼痛群89.00±104.69、非疼痛群61.39±47.12)。抗糖脂質抗体は疼痛群では非疼痛群と比較してGM1 IgMの陽性率が有意に低かった。【結論】追加のアンケート調査を行うことで、本邦のGBSでも疼痛を呈する例が既報よりも多く存在することがわかった。GBSの疼痛の性状・部位は一律でなく、複数の疼痛発生源の存在が示唆された。

**O-09-6 本邦における対麻痺型ギラン・バレー症候群の臨床的特徴の解析**

○吉川 恵輔<sup>1</sup>、桑原 基<sup>1</sup>、寺山 敦之<sup>1</sup>、山岸 裕子<sup>1</sup>、寒川 真<sup>1</sup>、永井 義隆<sup>1</sup>、楠 進<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>独立行政法人地域医療機能推進機構

【目的】ギラン・バレー症候群(GBS)には、非典型的な臨床型が存在する。対麻痺型GBS(paraparetic GBS, pGBS)は両下肢に限局した筋力低下と腱反射消失、感覚障害を呈する亜型であるが、本邦におけるpGBSの特徴は明らかとなっていない。今回我々はpGBSの臨床的特徴を解析した。【方法】2013年から2020年に当院へpGBSの病名で抗ガングリオシド抗体の測定依頼があった87例の中から、入院時に上肢の筋力低下を伴わず、下肢の腱反射が消失していた58例を抽出した。依頼医に追加のアンケートを実施し、最終的にpGBSと診断された15例の臨床的特徴を2020年に四肢筋力低下を伴う古典系GBS(classical GBS, cGBS)と診断された68例と比較検討した。【結果】pGBS 15例(男性9例、女性6例)、cGBS 68例(男性39例、女性29例)の年齢の中央値はそれぞれ63歳[16-82]、50歳[20-88]であった。pGBSの11例(73%)は上肢の筋力低下を伴わず経過した。pGBSでは、(1)入院時の下肢MRCスコアが低い(18 [0-26] vs 24 [6-30], p=0.02)、(2)入院からNadirまでの日数が短い(1 [1-10] vs 7 [1-29], p<0.01)、という特徴が明らかになった。また、脳神経障害や上肢の感覚障害を有する割合はcGBSと比較し低い傾向にあった(27% vs 38%および20% vs 44%)。一方で、Nadir時の下肢MRCスコアやFunctional gradeには差はなかった(16 [0-26] vs 18 [0-30]および4 [3-5] vs 4 [1-5])。【結論】pGBSはcGBSと比較し、急速に進行する可能性はあるが重症度には差はみられない。

O-10-1 HAM診断に適した髄液中抗HTLV-1抗体検査法

○兒玉 大介<sup>1</sup>、田中 正和<sup>1</sup>、松崎 敏男<sup>1,3</sup>、野妻 智嗣<sup>2</sup>、松浦 英治<sup>2</sup>、高嶋 博<sup>2</sup>、出雲 周二<sup>1</sup>、久保田龍二<sup>1</sup>
<sup>1</sup>ヒトレトロウイルス学共同研究センター(鹿児島大学キャンパス)神経免疫学部門、<sup>2</sup>鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 脳神経内科・老年病学、<sup>3</sup>医療法人三州会 大勝病院

【目的】抗HTLV-1抗体検査法は近年PAからCLIA法、CLEIA法などへと変化してきた。HTLV-1関連脊髄症(HAM/TSP、以下HAM)診断には髄液中抗HTLV-1抗体陽性が必要条件である。しかしこれらの検査法は血清では検証されているが髄液では検証されていない。我々は髄液中の抗HTLV-1抗体検査がHAM診断に影響しないかどうかを検討した。【方法】我々は所属する大学病院でPA法を用いて診断された47名のHAM患者、15名のHTLV-1キャリア、18名の陰性対照者の髄液を用いて、CLIA、CLEIA法で検査を行い比較検討した。【結果】髄液中抗HTLV-1抗体の陽性・陰性を決定する際には、髄液中でのカットオフ点が決定されていないので血清でのカットオフ点を用いた。真偽表分析によりCLIAの検査能はPAにより近かった。またCLEIAは低感度であった。HAMの髄液中抗体はPA、CLIAで全例陽性でCLEIAでは83.0%陽性だった。キャリアの髄液中抗体はPA、CLIA、CLEIAでそれぞれ73.3%、80.0%、6.7%陽性だった。受信者動作特性(ROC)分析では、血清のデフォルトでのカットオフ点を髄液検体でも用いるとCLIAはPAと同程度の検査能を示し、CLEIAは比較的低感度であった。一方、髄液中でのカットオフ点を調整した場合、CLIA、CLEIAの最良の検査能は、CLIAは感度94.8%、特異度95.5%、CLEIAは感度89.7%、特異度95.5%だった。【結論】我々は髄液検体での抗HTLV-1抗体検査において、低感度のCLEIAはHAMを過小診断してしまうこと、また現在のカットオフ点を用いた場合PAを代替するにはCLIAがより良い検査法であるということ結論する。

O-10-2 髄膜炎の鑑別・予後予測における血液ガス分析装置を用いた髄液乳酸値測定の有用性

○木本 和希、内藤 裕之、阿部 貴文、松岡 千加、大野 成美、儀賀麻由美、河野 智之、上野 弘貴、野村 栄一
広島市民病院 脳神経内科

【目的】髄膜炎の鑑別と予後予測における髄液乳酸値の有用性について24時間測定可能な血液ガス分析装置で測定し検討した。【方法】2019年8月から2021年10月までに当科で診療した髄膜炎患者のうち髄液乳酸値を測定した66例を対象として、原因別にウイルス性、化膿性、髄膜炎腫症に分類して解析した。既報より髄液乳酸値 $\geq 3.9\text{mmol/L}$ を「髄液乳酸高値」とした。転帰についてはmodified Rankin Scale(mRS)で評価を行い、mRS $\geq 3$ を転帰不良群とした。【結果】髄膜炎患者66例の内訳はウイルス性髄膜炎35例、化膿性髄膜炎11例(細菌性髄膜炎8例、結核性髄膜炎1例、真菌性髄膜炎2例)、髄膜炎腫症20例であった。髄液乳酸高値症例の割合はウイルス性5例(14.3%)、化膿性髄膜炎11例(100%)、髄膜炎腫症10例(50%)であり病型間で有意差を認めた( $P < 0.001$ )。髄膜炎全体で初回検査時の髄液乳酸値は転帰不良群が転帰良好群よりも有意に高値であった(5.65 $\pm$ 3.98 [n, 25] vs 3.15 $\pm$ 1.20 [n, 41],  $P < 0.001$ )。髄液検査を経時的に再検査した29例では最終検査時の髄液乳酸値も転帰不良群で有意に高値であり(5.55 $\pm$ 3.51 [n, 11] vs 1.89 $\pm$ 0.41 [n, 18],  $P < 0.001$ )、また最終検査時の髄液乳酸値と転帰(mRS)には相関関係が示された( $R^2 = 0.389$ ,  $P < 0.001$ )。化膿性髄膜炎11例の検討では初回検査時の髄液乳酸値は転帰不良群で高値であり(8.68 $\pm$ 3.05 [n, 6] vs 5.02 $\pm$ 0.90 [n, 5]、最終検査時の髄液乳酸値も同様の傾向であった(6.73 $\pm$ 3.34 [n, 4] vs 1.94 $\pm$ 0.34 [n, 5])。【結論】髄液乳酸値は髄膜炎腫症でも高値を呈し、ウイルス性髄膜炎との鑑別にも有用であった。髄液乳酸値が感染性髄膜炎の予後予測にも有用な可能性が考えられた。

O-10-3 COVID-19 関連脳症の高次脳機能障害と脳血流の関連

○小泉 直史、前川 嵩太、石井 淳子、太田 和馬、竹中 友洋、下山 佳織、比谷 里美、山根 俊之、乾 涼磨、片上 隆史、木村正夢嶺、藤原 悟、高杉 純司、尾原 信行、吉村 元、幸原 伸夫、川本 未知
神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科

【目的】COVID-19患者において、脳炎・脳症、脳血管障害などの中枢神経合併症が生じるが、重症患者においてその頻度は高く、記憶障害や遂行機能障害といった高次脳機能障害が遷延することが知られている。ウイルスの直接浸潤、免疫応答や凝固系の異常、全身の炎症等の機序が想定されているが、高次脳機能障害と画像所見についての詳細な報告は少ない。今回、COVID-19関連脳症による高次脳機能障害とI-123IMP脳血流シンチグラフィ(IMP-SPECT)を用いた脳血流との関連を評価したので報告する。【方法】2020年3月から2021年5月までに当院に入院したCOVID-19患者791例中人工呼吸管理を要した183例で、死亡退院した49例を除外し、隔離解除後に高次脳機能障害を認められた68例のうち、脳神経内科医による評価が可能で、なおかつIMP-SPECTが施行できた12例を対象とした。12例のうちMRIで微細出血を来したのは5例であった。対象者は脳神経内科医による神経学的評価、MMSE、FAB、TMTなど高次機能検査をおこなった。IMP-SPECTは3D-SSP解析を用いて解析を行った。【結果】年齢は平均70.8歳(±8.8)、女性33.3%。34.8日(±22.6)に脳神経内科医の評価が行われ、58.3%の症例で易怒性、脱抑制あるいは意欲低下が見られた。失算が92%、見当識障害が75%、短期記憶障害が58.3%、遂行機能障害が33%で認められた。高次機能検査の平均点はMMSE20.7点(±4.8)、FAB 13.2点(±4.5)と前頭葉機能を含めた高次脳機能障害を認めた。IMP-SPECTは発症から61.2日(±29.1)に撮像された。3D-SSP解析では角回、縁上回と中下側頭回、前頭葉を中心に低灌流が見られ、50%の症例で視床に高灌流を認めた。【結論】重症COVID-19に関連した脳症における高次脳機能障害の病態として、前頭葉、頭頂葉、側頭葉の低灌流や視床の高灌流が関連しており、炎症性の病態の関与も示唆された。

O-10-4 軽症・中等症COVID-19における嗅覚障害と味覚障害に関する検討

○梶本 賀義<sup>1</sup>、丹羽麻也子<sup>1,2</sup>、廣西 昌也<sup>1</sup>
<sup>1</sup>和歌山県立医科大学紀北分院 内科(脳神経内科)、<sup>2</sup>和歌山県立医科大学 脳神経内科

【目的】嗅覚障害と味覚障害は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)でしばしば認められる神経症状として認識されているが、その有病率や出現時期、回復までの期間については、既報告では一定した結果が得られていない。今回、われわれは入院したCOVID-19患者の嗅覚障害と味覚障害に関して臨床的検討を行った。【方法】本邦での第5波と言われる2021年夏の流行期に入院した新型コロナウイルス感染症225例(平均年齢39歳、男性63%、軽症82%、中等症18%)に関して、診療記録から後方視的に嗅覚障害と味覚障害の有無について調べた。嗅覚障害と味覚障害の転帰については、治療介入群(カシリビマブ・イムデビマブまたはレムデシビル)と無治療経過観察群で比較を行った。【結果】入院期間中に嗅覚障害は全症例の51%、味覚障害は45%で認められ、両症状に有意な関連がみられた( $p < 0.001$ )。入院時点から各症状を有していたのは、嗅覚障害で16%、味覚障害で14%であった。治療介入群では、嗅覚障害は45%で認められ、そのうち63%が発症から平均8.9日で回復した。味覚障害は39%で認められ、そのうち68%が発症から平均7.7日で回復した。一方で無治療経過観察群では嗅覚障害は55%でみられ、45%が発症から平均7.8日で回復した。味覚障害は49%でみられ、42%が発症から平均6.4日で回復した。治療介入群の方が無治療経過観察群よりも退院時点で嗅覚障害(17% vs 30%,  $p < 0.05$ )、味覚障害(13% vs 28%,  $p < 0.05$ )が有意に少なかった。【結論】軽症・中等症のCOVID-19では、発症時よりも経過中に嗅覚障害と味覚障害が出現し、1週間前後で回復することが多かった。経過観察よりも治療介入することで嗅覚障害と味覚障害の回復が期待できる可能性があった。

O-10-5 脳炎・髄膜炎の急性期診療における多項目PCRパネルの有用性

○太田 和馬、竹中 友洋、小泉 直史、下山 佳織、比谷 里美、片上 隆史、乾 涼磨、木村正夢嶺、前川 嵩太、藤原 悟、石井 淳子、高杉 純司、吉村 元、尾原 信行、幸原 伸夫、川本 未知
神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科

【目的】脳炎・髄膜炎の急性期診療では早期の原因特定が困難なことが多く、多くの場合に想定病態をカバーするための経験的治療が必要になる。一方で、原因治療に不要な薬剤は、薬疹や臓器障害などの副作用を引き起こす可能性がある。FilmArray®髄膜炎・脳炎パネル(bioMérieux Japan Ltd.)は14種類の病原体(ウイルス・細菌・真菌)の髄液PCR結果が1時間弱で判明するキットであるが、国内での使用データは少ない。当院での使用経験をもとに神経救急診療における有用性を検討した。【方法】2021年1月から2021年10月の10ヶ月間に、当院で脳炎・髄膜炎、中枢神経感染症を疑い、FilmArray®による髄液PCRを施行した成人例を対象とした。電子カルテから情報収集し、FilmArray®によって早期診断が得られた症例の内訳や、治療方針決定に及ぼした影響について後方視的に調べた。【結果】最終解析対象は70例。FilmArray®の結果により早期診断に至った症例は8例(11%)で、その内訳はVZVが3例(4%)、単純ヘルペスが2例(3%)、HHV-6が2例(3%)、クリプトコッカスが1例(1%)であった。入院後早期に薬剤を整理できた。または新規に薬剤を投与したなど、FilmArray®の使用が治療方針の変更にも寄与した症例は19例(27%)で、中でもFilmArray®の結果を踏まえてアシクロビルの投与を控えた症例は11例(16%)であった。従来の外注PCR検査と検査結果が異なった症例はなかった。【結論】FilmArray®の使用により、神経救急疾患である髄膜炎・脳炎に関するより効率的で安全な治療マネジメントが可能になることが期待された。

O-10-6 市中発症の細菌性髄膜炎に併発する他臓器感染巣の検討

○細川 隆史<sup>1</sup>、杉田千鶴子<sup>1</sup>、小川 将司<sup>1</sup>、宮川のみな<sup>1</sup>、澤井 大樹<sup>1</sup>、塚内 謙祐<sup>1</sup>、吉本 幸世<sup>1</sup>、増田 裕一<sup>1</sup>、中村 善胤<sup>1</sup>、佐野 恵理<sup>1</sup>、塚原 彰弘<sup>1</sup>、太田 真<sup>1</sup>、廣瀬 昂彦<sup>2</sup>、石田 志門<sup>1</sup>、荒野 崇樹<sup>1</sup>
<sup>1</sup>大阪医科薬科大学病院 内科学教室 IV、<sup>2</sup>市立ひらかた病院 脳神経内科

【目的】市中発症の細菌性髄膜炎に併発する他臓器感染巣として、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎の頻度が多いことが報告されている。本邦では社会の急速な高齢化が進行しているが、細菌性髄膜炎の患者背景が変化し他臓器感染巣の部位・頻度も変化している可能性がある。今回我々は、市中発症の細菌性髄膜炎に併発する他臓器感染巣を検討した。【方法】対象は、2004年1月から2021年10月までに当院及び関連施設に入院した市中発症の細菌性髄膜炎33例(男性20例、61.6 $\pm$ 13.3歳)である。併発した他臓器感染巣の有無・部位、臨床・検査所見を調べた。また、細菌性髄膜炎の発症が2004年から2012年の前期群と2013年から2021年の後期群の2群に分類し、比較検討した。【結果】他臓器感染巣の併発は19例(58%)で認められた。内訳は(重複を含む)、脊椎炎7例(21%)、副鼻腔炎7例(21%)、心内膜炎5例(15%)、中耳炎4例(12%)、筋・軟部組織炎4例(12%)、肺炎2例(6%)であった。筋・軟部組織炎を併発した全例で、脊椎炎も併発しそこから波及した可能性が考えられた。他臓器感染巣の併発がない症例では外科的治療を要した症例はなく、1例が死亡した。一方、併発がある症例では、心内膜炎3例、脊椎炎1例、副鼻腔炎1例で外科的治療を要し、1例が死亡した。また、脊椎炎かつ/または心内膜炎を併発した症例は、前期群では15例中2例、後期群では18例中9例であり、前期群と比較して後期群で有意に頻度が高かった( $p=0.034$ )。【結論】市中発症の細菌性髄膜炎に併発する他臓器感染巣として、従来から報告されている中耳炎、副鼻腔炎、肺炎に加え、脊椎炎、心内膜炎の頻度が高かった。これらの感染巣は外科的治療を要する症例があるため、臨床重要であると考えられた。さらに、脊椎炎、心内膜炎を併発する症例が近年増加している可能性が示唆された。

**O-11-1** 腓腹神経生検における神経線維自動測定AIアプリの開発

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

【目的】末梢神経病理において有髄神経線維の数、線維径、髄鞘厚は診断や病態の把握に重要である。一方、現状ではそれらの測定は手作業に頼っており、多大な労力を要することから、全ての生検検例で十分解析がされているとは言い難く、自動化が期待される。本研究では、人工知能を用いて有髄神経線維の各パラメータを自動測定するアプリケーション(以下、本アプリ)を開発する。【方法】本アプリは1)有髄神経の物体検出、2)1)により検出された有髄神経の髄鞘のセマンティック・セグメンテーションの2パートから構成した。教師データとして2019年4月から2021年9月に本学で腓腹神経生検を行った9例のエポソ埋理トレイジンプルー染色の画像31枚(1200 px, 1200 px)を用いた。1)では合計5051個の有髄神経をアノテーションし、個々の画像を36分割した1116パッチを入力として、Faster R-CNNモデルをfine tuningした。2)では237個の有髄神経線維に対して髄鞘部分をアノテーションし、それを正解ラベルとしてDeepLab v3+モデルをfine tuningした。データセットはtrain: validation: test = 0.70: 0.15: 0.15に分割して用い、mIoU: mean Intersection over Union, AP: Average Precision (IoU=0.5)を指標に機械学習を行った。【結果】1)有髄神経の物体検出ではAP 0.942、2)髄鞘のセグメンテーションではmIoU 0.944と良好な予測精度が得られた。画像アップロードから1分程度で神経線維密度、線維径・髄鞘厚のヒストグラム、G-ratioなどを自動で測定・計算・描画するアプリを開発した。【結論】本アプリにより自動かつ短時間で有髄神経線維の各パラメータが可視化できた。今後、本アプリのオープンソース化を目指しており、多施設で網羅的に末梢神経病理の解析を行うことで末梢神経疾患の新たな病態が明らかになることが期待される。

**O-11-3** 急性期血栓回収療法にて得られた脳血栓の病理学的検討

○清水 久央<sup>1</sup>、畠山 金太<sup>5</sup>、斎藤こすえ<sup>1</sup>、中川 一郎<sup>2</sup>、明珍 薫<sup>3</sup>、大林 千穂<sup>4</sup>、島田 啓司<sup>8</sup>、熊澤 綾<sup>7</sup>、正昌 良悟<sup>7</sup>、高橋 信行<sup>7</sup>、出口 潤<sup>9</sup>、徳永 英守<sup>9</sup>、松本 雅則<sup>9</sup>、杉江 和馬<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>奈良県立医科大学 脳神経内科、<sup>2</sup>奈良県立医科大学 脳神経外科、<sup>3</sup>奈良県立医科大学 放射線科、<sup>4</sup>奈良県立医科大学 病理診断学講座、<sup>5</sup>国立循環器病センター 病理部、<sup>6</sup>奈良県立医科大学 輸血部、<sup>7</sup>市立奈良病院 脳神経内科、<sup>8</sup>市立奈良病院 病理診断科、<sup>9</sup>市立奈良病院 脳神経外科

【目的】急性期脳梗塞患者の主要動脈閉塞に対してカテーテルを用いた血栓回収療法が施行されるようになり脳血栓を新鮮な状態で評価することが可能となった。今回我々は脳血栓に免疫染色を加えて血栓の組成を評価する。また血栓の組成と臨床データを比較検討する。(対象、方法)2017年から2021年の間に血栓回収療法が施行され、血栓が得られた110症例を対象とした。脳血栓をfibrin, glycoprotein A (赤血球), Iib/IIa (血小板), VWF (von Willebrand factor), CD163 (マクロファージ)などの抗体を用いて免疫染色を行った。画像解析ソフトを用いて陽性領域の面積を測定した。CD163は単位面積あたりの細胞数をカウントした。HE染色での細胞溶解性変化をもとに血栓をfresh thrombusとold thrombusに分類した。(結果)110個の血栓を対象とした。女性51例(46%)、年齢(78.0±11.0歳)であった。脳梗塞病型は心原性脳塞栓症が74例、アテローム血栓性脳塞栓症が11例、塞栓源不明が14例、その他が9例であった。血栓の組成はフィブリン(38.7±12.4%)、血小板(23.7±12.8%)、赤血球(35.1±14.5%)、VWF(7.36±8.65%)、CD163(195.8±127.6個/mm<sup>2</sup>)であった。fresh thrombus22例(30%)、old thrombus22例(70%)であった。脳梗塞病型の違いによる血栓組成の差はみられなかった。CD163陽性細胞数とfibrin面積は相関する傾向を示した。old thrombusでは赤血球面積が少ない傾向を示した。(結論)血栓中のCD163陽性細胞数は時間とともに増加することが報告されている。今回の研究ではCD163陽性細胞数が多いほどfibrinが多くなる傾向がみられた。またHE染色での細胞溶解性変化の評価では時間とともに赤血球面積が減少する傾向がみられた。脳血栓は時間経過とともにfibrinが増加し、赤血球が減少し器質化(安定化)する可能性が示唆された。血栓は器質化とともに強固になり血栓回収療法や抗血栓療法に抵抗性になることが予想される。

**O-11-5** 筋萎縮性側索硬化症における運動ニューロン以外への病変拡大の臨床的意義

○林 健太郎<sup>1</sup>、関 絵里香<sup>2</sup>、中山 優季<sup>3</sup>、小島 利香<sup>2</sup>、松田 千春<sup>3</sup>、木田 耕太<sup>1</sup>、清水 俊夫<sup>1,4</sup>、小森 隆司<sup>4</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 神経病理解析室、<sup>3</sup>東京都医学総合研究所 難病ケア看護プロジェクト、<sup>4</sup>東京都立神経病院 検査科病理

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)の変性は必ずしも運動ニューロンに局限しないことが知られてきているが、その拡がりや臨床経過にもたらす影響を明らかにする。【対象】当院で剖検を行った、気管切開下陽圧補助換気(TIV)を導入したALS例で、リン酸化TDP-43陽性構造があり、家族歴がなく、呼吸器トラブルなく経過した26例のうち、発症1年以内に気管切開となった5例(男性3、女性2例;急速進行群)、発症5年以上以降に気管切開となった4例(男性3、女性1例;緩徐進行群)。【方法】発症からTIV導入までの期間、TIV導入から死亡までの期間、死亡時の意思伝達障害stageを調査し、病理学的にはpTDP-43陽性細胞質内封入体の有無を、前頭葉皮質、側頭葉新皮質、海馬歯状回顆粒細胞、淡蒼球、被殻、視床下核、黒質、延髄網様体、下オリーブ核について2群で比較した。【結果】急速進行群、緩徐進行群で発症年齢はそれぞれ平均61.8、42.6歳(p<0.05, Welch's t-test)、死亡年齢は平均67.8、70.0歳。TIV導入から死亡までの期間は平均59.8、224.8ヶ月(p<0.05, Welch's t-test)であった。急速進行群は1例を除き死亡時意思伝達障害stage II以上で進行していたが、緩徐進行群は全例stage Iであった。急速進行群は1例を除きNishihira分類type 2であり、脳幹網様体、下オリーブ核、黒質にpTDP-43陽性細胞質内封入体(NCI)がみられたが、緩徐進行群のNCIは全例運動ニューロンに局限していた。【考察】急速進行群ALSは、緩徐進行群ALSに比してTIV導入後に意思伝達障害が進行しやすく、TIV下でありながら生命予後が短く、病変は拡大していた。TIV導入以降は運動ニューロン変性の程度に予後は影響されないはずであり、運動ニューロン以外への病変の拡大に伴う非運動症状や合併症の出現が、生命予後不良と関連している可能性がある。

**O-11-2** 免疫介在性ニューロパチーにおけるマクロファージの役割と自己抗体の意義

○小池 春樹<sup>1</sup>、古川 宗磨<sup>1</sup>、毛利 尚裕<sup>1</sup>、深見 祐樹<sup>1</sup>、飯島 正博<sup>1</sup>、角谷 真人<sup>2</sup>、桑原 基<sup>3</sup>、海田 賢一<sup>4</sup>、楠 進<sup>3</sup>、勝野 雅央<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>名古屋大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>自衛隊中央病院 内科、<sup>3</sup>近畿大学 脳神経内科、<sup>4</sup>埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

【目的】免疫介在性ニューロパチーにおけるマクロファージの役割と自己抗体の意義について検討する。【方法】腓腹神経生検を施行した免疫介在性ニューロパチー158例。EFNS/PNSガイドライン2010年改訂版のCIDP診断基準でdefiniteまたはprobableの条件を満たした脱髄性ニューロパチー121例、ギラン・バレー症候群(AIDP)22例、抗MAG抗体陽性ニューロパチー15例。EFNS/PNS診断基準を満たした患者では、抗neurofascin 155抗体を10例、抗contactin 1抗体を1例、抗LM1抗体を1例、抗GD1b抗体を3例に認めた。【結果】EFNS/PNS診断基準を満たした患者の病型別内訳はtypical CIDP 62例、DADS 22例、MADSAM 15例、pure sensory 17例、pure motor 4例、foal 1例であり、四大病型(typical CIDP、DADS、MADSAM、pure sensory)のいずれにもマクロファージによる髄鞘の食食像がみられた。抗LM1抗体陽性例では髄鞘への補体沈着とマクロファージによる脱髄像を認めたが、抗neurofascin 155/contactin 1抗体陽性例ではマクロファージによる脱髄像はみられず、傍紋輪部の髄鞘終末ループ・軸索膜間の接着不全を認めた。マクロファージによる脱髄像はAIDPでも確認できたが、抗MAG抗体陽性ニューロパチーでは1例も認めず、後者では髄鞘へのIgMと補体の沈着に伴って生じた層構造の解離が脱髄の形成に関与していた。抗GD1b抗体陽性例はIgM-M蛋白血症を伴い、最外層のシワ細胞質と髄鞘間の離間を認めた。【結論】免疫介在性ニューロパチーにおける伝導障害の病態には少なくとも、マクロファージを介したものと自己抗体による髄鞘の接着不全の2つがあることが明らかになった。

**O-11-4** サルコイドニューロパチーの臨床病理学的特徴

○毛利 尚裕<sup>1</sup>、小池 春樹<sup>1</sup>、古川 宗磨<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18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検討を行った。【結果】男性5例、女性13例で、年齢中央値70歳(52-84)、罹病期間中央値12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10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6例、眼病変2例、皮膚病変2例で認めた。両側腓腕リンパ節の腫脹を7例、肺胞洗浄液CD4/8比上昇を11例、血清ACE上昇を10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末梢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遠位潜時の延長を認めた。腓腹神経生検では有髄神経線維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。類上皮細胞肉芽腫は抗CD68抗体による免疫染色によって同定が容易となり、血管周囲と神経周囲にみられることが多く、肉芽腫の形成が目立つ例では血管壁の構造破壊や閉塞も認められた。【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と推測された。

**O-11-6** 自己免疫性GFAPアストロサイトパチーの病理組織学的検討

○木村 暁夫、竹腰 顕、大野 陽哉、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glial fibrillary acidic protein (GFAP)アストロサイトパチーは、近年新たに提唱された自己免疫性髄膜脳炎・髄膜脳脊髄炎である。これまでに本疾患の病理組織学的所見に関する報告は少ない。今回、病理組織学的検索が行われた複数の本疾患患者を経験したので報告する。【方法】19例の自己免疫性GFAPアストロサイトパチー患者を対象として、病理組織学的所見を検討した。【結果】対象患者は、年齢の中央値が56歳、男:女=6:3、臨床病型は髄膜脳脊髄炎8例、小脳炎1例であった。6例が大脳病変より、2例が小脳病変より、1例が髄膜脳脊髄炎より生検が施行された。施行された主な理由は、腫瘍性疾患との鑑別であった。2例の抗体判明前の臨床診断名は中枢神経原発リンパ腫様肉芽腫症であった。病理組織学的所見は、全例に小血管周囲にリンパ球の浸潤をみとめた。壊死性血管炎や肉芽腫性血管炎の所見は認めなかった。リンパ球は主にCD3陽性T細胞(n=8)で、CD4/CD8は症例および病変部位により異なる結果であった。また血管周囲にはCD20陽性B細胞の浸潤も確認された(n=8)。脳実質には、T細胞とともにCD68陽性マクロファージ・ミクログリアの活性化が目立ち(n=5)、一部の症例では形質細胞の浸潤と(n=3)、反応性アストロサイトを認めた(n=5)。好中球と好酸球の浸潤を認めた症例が、それぞれ1例ずつ存在した。【結論】対象患者の病理学的所見は、主に小血管周囲を主体とするT細胞>B細胞の浸潤、マクロファージもしくはミクログリアの活性化であり、一部に形質細胞の浸潤も確認された。これらの所見は、既報告に類似するものであり、本疾患の病理組織学的特徴と考えられた。一方、既報告ではCD8陽性T細胞の優位性が強調されているが、今回の検討では明らかではなかった。今後、脳生検で上記所見が確認された場合には、ステロイド反応性の病態であることから、本疾患の鑑別が必要であると考えられた。

**O-12-1 Efficacy of nanomicelle-encapsulated anti-amyloid  $\beta$  oligomer fragment antibody in AD pathology**

○ Nobuo Sanjo<sup>1</sup>, Akiko Amano<sup>1</sup>, Wataru Araki<sup>1</sup>, Yasutaka Anraku<sup>2,3</sup>, Makoto Nakakido<sup>2,4</sup>, Etsuro Matsubara<sup>5</sup>, Kousei Hirata<sup>1</sup>, Tetsuya Nagata<sup>1</sup>, Kouhei Tsumoto<sup>1,4,6</sup>, Kazunori Kataoka<sup>3</sup>, Takanori Yokota<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Tokyo Medical and Dental University, Department of Neurology and Neurological Science, Japan, <sup>2</sup>The University of Tokyo, Department of Bioengineering, School of Engineering, <sup>3</sup>Innovation Center of NanoMedicine, Kawasaki Institute of Industry Promotion, <sup>4</sup>The University of Tokyo, Department of Chemistry & Biotechnology, School of Engineering, <sup>5</sup>Oita University, Department of Neurology, <sup>6</sup>The University of Tokyo, The Institute of Medical Science

[Objective] Recently, we developed nanomicelles (NM) to pass through the blood-brain barrier (BBB), and an antibody specific to amyloid  $\beta$  oligomers (A $\beta$ O). We analyzed the efficacy of anti-A $\beta$ O fragment antibody (Fab) encapsulated in NM in Alzheimer's disease (AD) pathology. [Methods] Tg [APPsw;PSEN1dE9] mice (APP/PS1) at 37 weeks of age were classified into four groups which were treated with A $\beta$ O Fab-NM (A $\beta$ O-NM), A $\beta$  Fab-NM (A $\beta$ -NM), A $\beta$ O Fabs (A $\beta$ O), and Fab-NM that do not react with A $\beta$  (negative NM) intravenously once a week for 10 weeks (n=9, 8, 5, 7, respectively). At the age of 47 weeks, behavioral tests were performed and subsequently, various A $\beta$ s in the brain were examined biochemically and histologically. [Results] The A $\beta$ O-NM group demonstrated the fastest results in long-term memory examinations through the water maze test, which were statistically significant. The intracranial A $\beta$ 42 was decreased in the A $\beta$ O-NM and A $\beta$ -NM groups, compared with the A $\beta$ O group, and the intracranial A $\beta$ O and pyroglycylated (Pylo)A $\beta$  were significantly decreased only in the A $\beta$ O-NM group. Histological analysis revealed that a significant reduction of A $\beta$ O, A $\beta$ , and Pylo-A $\beta$  immunoreactive sites was observed only in the A $\beta$ O-NM group. [Conclusions] The BBB-permeable anti-A $\beta$ O Fab encapsulated in NM was released inside the brain of AD mice, and recognized A $\beta$ O, A $\beta$ 42, and Pylo-A $\beta$ , which then probably reduced their amount and inhibited their aggregation, alleviating AD-related impairments such as long-term memory loss.

**O-12-3 Effect of vitamin B12 supplementation on Cognition and Homocysteine in patients with B12 deficiency**

○ Asako Ueno<sup>1,2</sup>, Tadanori Hamano<sup>1</sup>, Ayumu Katuki<sup>2</sup>, Yoshinori Endo<sup>2</sup>, Norimichi Shirafuji<sup>1</sup>, Masamichi Ikawa<sup>1</sup>, Osamu Yamamura<sup>1</sup>, Miwako Nagata<sup>3</sup>, Yasunari Nakamoto<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>University of Fukui, Japan, <sup>2</sup>Fukui Saiseikai hospital, Japan, <sup>3</sup>Nakamura hospital

Background: Vitamin B12 deficiency has been reported to be related to cognitive impairment, hyperhomocysteinemia (HHcy), and hippocampal atrophy, however, recover of cognition by vitamin B12 supplementation is controversial. Methods: Of the 1,716 patients who visited our outpatient clinic for dementia, 102 patients (5.8%) showed vitamin B12 deficiency (<233 pg/mL). Of these, 37 patients (mean age 79.8 $\pm$ 8.2 years) have undergone Mini-Mental State Examination (MMSE) and laboratory tests of vitamin B12, Hcy, and folic acid. Hippocampal volume was estimated by Z-score of the MRI-VSRAD (voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease). Patients were administered vitamin B12 and retested for MMSE and Hcy (mean 66 days 17-129). Results: After vitamin B12 supplementation, the mean MMSE score improved significantly from 20.7 $\pm$ 6.7 to 22.9 $\pm$ 6.2 (P < 0.001). Also, Hcy level decreased significantly from 23.5 $\pm$ 17.3 nmol/mL to 11.0 $\pm$ 3.8 nmol/mL (P < 0.001). There was no significant correlation between the degree of change in MMSE and change in Hcy. The degree of change in MMSE score tended to be better (up to moderate) as MMSE score is low (P = 0.002). Z-score was significantly inversely correlated with MMSE score, but not with Hcy level. Conclusion: Vitamin B12 supplementation resulted in improvement in cognitive function at least a short-term in patients with vitamin B12 shortage.

**O-13-1 DYT28は顔貌、低身長、phasicな不随意運動を特徴とする**

○ 柏井 洋文<sup>1</sup>, 熊田 聡子<sup>1</sup>, 横地 房子<sup>2</sup>, 上利 崇<sup>3</sup>, 濱中 耕平<sup>4</sup>, 宮武 聡子<sup>5</sup>, 久保田雅也<sup>6</sup>, 大原 智子<sup>7</sup>, 星野 愛<sup>8</sup>, 福田 光成<sup>9</sup>, 磯尾 綾子<sup>3</sup>, 沖山 亮一<sup>2</sup>, 松本 直通<sup>1</sup>, 高橋 一司<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>東京都立神経病院内科小児科, <sup>2</sup>東京都立神経病院内科, <sup>3</sup>東京都立神経病院内科, <sup>4</sup>横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学, <sup>5</sup>国立成育医療研究センター神経内科

[目的] DYT28は小児期発症の全身性ジストニアで、2016年にKMT2B遺伝子の変異によって生じることが報告された。以後その臨床的特徴が明らかになりつつあるが、本邦での報告はまだ少ない。当院での経験をまとめて報告する。[方法] 当院にて診療を行ったDYT28の臨床的特徴を後方的に検討した。[結果] 症例は7例(男性3例、女性4例)。症状出現時の年齢は3-11歳(平均5.6歳)で、歩行障害が6例、上肢の運動障害が2例(上下肢重複1例)と局所性ジストニアで発症し、その後全例とも全身性ジストニアへ進展した。口舌ならびに喉頭ジストニアに伴う構音障害を6例、摂食障害を2例に認めた。ジストニアとしては、全例で短く速いphasicな異常運動が目立った。神経学的所見としては、全例で病的反射は陰性だが下肢優位に深部腱反射が亢進していた。一般所見としては、全例で面長の顔貌、球状の鼻といった特徴的顔貌があり、身長が1SD以下と低身長傾向を認めた。知能検査では全IQが60-90程度で、境界域~軽度の知的障害を呈していた。遺伝学的検査では、5例でKMT2B遺伝子変異を、2例でKMT2B遺伝子を含む染色体の微細欠失を認めた。治療については、いずれの症例も薬剤抵抗性であり、全例で淡着球内節に対する脳深部刺激療法(GPi-DBS)を施行し、Burke-Fahn-Marsden scoreの平均値は術前の54から術後は23と低下し症状の軽減は得られたが、体幹や四肢の改善に比して構音障害への効果は限定的であった。ただし口舌・喉頭ジストニアが症候化する前にDBSを施行した症例では、その後同部位のジストニアの悪化はなかった。[結論] DYT28は下肢の局所性ジストニアで発症、特徴的顔貌、低身長といった既報の特徴に加えて、phasicな不随意運動、深部腱反射亢進という所見も特徴的である。これらの特徴を踏まえて早期に診断しLGPi-DBSを施行することで、患者のQOLを改善し、また口舌・喉頭ジストニアへの進展を抑えられる可能性がある。

**O-12-2 Appearance of transactivation-responsive DNA-binding protein-43 in cerebral amyloid angiopathy**

○ Akihiro Shindo<sup>1,2</sup>, Atsushi Niwa<sup>2</sup>, Ko Matsuo<sup>2</sup>, Akisato Nishigaki<sup>2</sup>, Naoko Nakamura<sup>2</sup>, Akane Mizutani<sup>2</sup>, Hirofumi Matsuyama<sup>2</sup>, Hidekazu Tomimoto<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Centre of Dementia Prevention and Therapeutics, Mie University Hospital, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine, Japan

Background: Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a disease that causes deposition of amyloid protein in the vascular wall of the meninges and neural parenchyma. Recent studies have shown the association between TDP-43 and dementia especially in aging people. While it is conceivable that the severity of arteriolosclerosis is associated with the pathology of TDP-43, there is no information on the relationship between TDP-43 expression with CAA. Methods: We evaluated 22 autopsy brains with CAA and assessed the presence of phosphorylation of TDP-43 (pTDP-43), vascular deposition of amyloid beta (A $\beta$ ), expression of complement (C1q, C3d, and C5b-9), MSR, GFAP, presence of clasmotodendrosis, and severity of white matter lesions. Results: Twelve patients (54.6%) were positive for pTDP-43. There was no significant difference about age, sex, duration of the diseases, and the immunostaining for C1q, C3d, C5b9, MSR, and white matter lesions between pTDP-43 positive group and negative group. However, the number of A $\beta$ 40 positive vessels in the cortex and the severity of A $\beta$  deposition of leptomeningeal arteries were higher in pTDP-43 patients. Moreover, the number of the clasmotodendrocytes positive for both GFAP and LC3 antibody was higher in pTDP-43 positive groups. Conclusion: About 55% cases in CAA showed positive staining for pTDP-43, and the presence of A $\beta$  accumulation vessels and clasmotodendrocyte was significantly higher in pTDP-43 positive group. The pathology of TDP-43 in CAA may be associated with vascular damage in CAA.

**O-12-4 Impact of ApoE epsilon4 on plasma AD biomarkers of adults with Down syndrome**

○ Takashi Kasai<sup>1</sup>, Chisen Takeuchi<sup>2</sup>, Harutsugu Tatebe<sup>3</sup>, Makiko Shinomoto<sup>1</sup>, Fukiko Morii<sup>1,4</sup>, Takuma Ohmichi<sup>1</sup>, Yuzo Fujino<sup>1</sup>, Kanako Menjo<sup>1</sup>, Miho Osako<sup>2</sup>, Yoko Mochizuki<sup>2</sup>, Toshiki Mizuno<sup>1</sup>, Takahiko Tokuda<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Tokyo Metropolitan Kita Medical and Rehabilitation Center for the Disabled, <sup>3</sup>Department of Functional Brain Imaging, Institute for Quantum Medical Science, National Institutes for Quantum Science and Technology, <sup>4</sup>Department of Molecular Pathobiology of Brain diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine

[Background] People with Down syndrome (DS) are at high risk of developing Alzheimer disease (AD) with aging mainly due to overexpression of APP on chromosome 21. Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele (ApoE4) is the most established genetic risk factor for sporadic AD in the general population. A similar disease-accelerating feature might exist in DS. However, little is known about the association of the ApoE4 with evolution of AD biomarkers. [Objective] To investigate the association of the ApoE4 with neurofilament light chain (NFL) and phospho-181 tau (p-tau) in plasma, which are representative blood-based biomarkers for AD, in adults with DS. [Methods] Thirty-one individuals with DS and thirty-three age-matched controls were enrolled and measured plasma NFL and P-tau by Simoa. The participants were dichotomized according to the presence of at least one ApoE4 allele (ApoE4 (+) and ApoE4 (-) groups). [Results] Levels of plasma NFL and P-tau were increased age-dependently ( $\sigma=0.626$ ,  $P<0.001$  and  $\sigma=0.718$ ,  $P<0.001$ ). Slopes of the age-dependent elevation in plasma NFL and P-tau were significantly steeper in the ApoE4 (+) group compared to in the ApoE4 (-) group ( $P=0.03$  and  $P=0.02$ , by ANCOVA). Participants aged 40s with ApoE4 (+) had the both of elevated NFL and p-tau without exception, while this was not always seen in 40s with ApoE4 (-). [Conclusions] The presence of ApoE4 was associated with earlier biomarker changes of AD in DS. The results provide insights into the mechanisms by which ApoE increases the risk of AD in DS, emphasizing the importance of ApoE phenotypes for future trials in DS.

**O-13-2 パーキンソン病患者の垂直姿勢の認識が前屈姿勢に及ぼす影響～多施設研究(中間報告)**

○ 白石 真<sup>1,5</sup>, 三上 恭平<sup>2</sup>, 加茂 晃<sup>3</sup>, 常深 泰司<sup>3</sup>, 加茂 力<sup>2</sup>, 大熊 泰之<sup>5</sup>, 藤本 健一<sup>5</sup>, 野川 茂<sup>5</sup>, 横田 優樹<sup>1</sup>, 中嶋 秀人<sup>4,5</sup>, 長田 高志<sup>5</sup>, 関 守信<sup>5</sup>, 永山 寛<sup>5</sup>, 鈴木 圭輔<sup>5</sup>, 山元 敏正<sup>3</sup>, 波田野 琢<sup>3</sup>, 山野 嘉久<sup>1</sup>, 服部 信孝<sup>3,5</sup>, 飯嶋 睦<sup>3,6</sup>  
<sup>1</sup>聖マリアンナ医科大学 脳神経内科, <sup>2</sup>登戸内科・脳神経クリニック, <sup>3</sup>順天堂大学順天堂医院 脳神経内科, <sup>4</sup>日本大学 脳神経内科, <sup>5</sup>関東パーキンソン病勉強会グループ, <sup>6</sup>東京女子医科大学 脳神経内科

[目的] パーキンソン病 (PD) の姿勢異常の原因は多岐にわたる因子が挙げられ、中でも固有受容感覚の統合異常に注目した報告は少ない。本研究では、PD患者が主観的に垂直姿勢として認識している主観的垂直位が長期観察での前屈姿勢の増悪に影響するかを検討した。[方法] 対象は、2019年9月～2021年3月までに研究の同意が得られた症例に対し、1年間の前向き観察を行った。姿勢評価は起立直後の静止立位における体幹前屈(FFT)角度、体幹側屈(LFT)角度、被験者が主観的に垂直位と認識する位置での角度(主観的垂直位:SV角度)を初回観察時、半年後、12ヶ月後に測定した。初回SV角度と6ヶ月後、12ヶ月後のFFT角度との関係や、12ヶ月後のFFT角度に影響する因子を解析した。[結果] 2021年10月現在、13施設140例(平均年齢71.4歳、男性 64例、女性 76例、平均罹病期間67ヶ月、Hoehn-Yahr重症度 2.4、レボドパ投与量398mg/日、ドパミン agonist 服用率52%)が登録された。12ヶ月後まで観察できた101例の解析では、初回FFT角度 11.8 $\pm$ 8.5度、初回LFT角度 3.9 $\pm$ 3.9度であり、観察期間中に有意な変化はなかったが、SV角度は半年後で23度の有意な悪化(P=0.002)がみられた。初回SV角度と、1年後FFT角度と有意に相関したが(r=0.68,P=0.001)、1年後LFT角度とは相関しなかった。階層的重回帰分析を用いて年齢、性別、ドパミン agonist 服用を調整した1年後FFT角度に影響を及ぼす因子として、初回SV角度(P=0.005)、半年後FFT角度(P=0.0001)が挙げられた。[結語] 考察 SV角度はFFT角度の悪化を予測できる可能性があり、姿勢以外の臨床評価項目とは異なる推移が示唆されるが、経時的測定の意義に関しては更なる検討が必要と思われる。

## O-13-3 パーキンソン病と関連疾患における嗅覚障害の特徴

○江坂 好加<sup>1</sup>、安達 幸輔<sup>3</sup>、辻村 優次<sup>1</sup>、中野 頌子<sup>2</sup>、林 和孝<sup>1</sup>、加藤 邦尚<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>、村手健一郎<sup>1</sup>、廣田 篤古<sup>1</sup>、石川 等真<sup>3</sup>、水谷 泰彰<sup>1</sup>、島 さゆり<sup>1</sup>、植田 見広<sup>3</sup>、伊藤 瑞規<sup>2</sup>、武藤多津郎<sup>1</sup>、渡辺 宏久<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>藤田医科大学医学部 脳神経内科学、<sup>2</sup>藤田医科大学 ばんだね病院、<sup>3</sup>藤田医科大学 藤田医療センター、<sup>4</sup>藤田医科大学 中部国際空港診療所

【目的】嗅覚障害はパーキンソン病 (PD) に特徴的であり診断基準にも組み入れられており、進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核変性症候群 (PSP/CBS)、多系統萎縮症 (MSA) との鑑別に有用とされている。一方、Odor Stick Identification Test for Japanese (OSIT-J) をはじめとする嗅覚評価では、においの感知、強さ、鑑別、嗅覚記憶などを統合的に評価しているため、高次脳機能障害は嗅覚試験の結果に影響する可能性がある。そこで、PD、PSP/CBS、MSA を対象として OSIT-J と高次脳機能検査との関係を明らかにする。【方法】対象は国際的な診断基準を満たす PSP/CBS 20 例、MSA 21 例と検査時年齢、罹病期間、教育年数をマッチさせた PD 38 例。全例、OSIT-J に加えて、全般的認知機能として MMSE、ACE-R、MoCA-J、前頭葉機能として FAB を行い、比較検討した。【結果】OSIT-J は、PD 3.7 ± 2.4、CBS/PSP 5.5 ± 3.0、MSA 9.5 ± 2.6 であり、PD と CBS/PSP に比して MSA で有意に保たれていた ( $p < 0.001$ )。CBS/PSP と PD 間に有意差はなかった。OSIT-J が 5 点以下は、PD 30 例 (78.9%)、PSP/CBS 11 例 (55%)、MSA 3 例 (14.3%) であった。高次脳機能との関連では、PD と MSA では MoCA-J と (PD:  $r = 0.596$ ,  $p < 0.0001$ )、(MSA:  $r = 0.497$ ,  $p < 0.05$ )、PSP/CBS では ACE-R ( $r = 0.457$ ,  $p < 0.05$ ) と有意に相関し、FAB と相関する傾向を認めた。【結論】OSIT-J をパーキンソン病と関連疾患の鑑別に用いる場合、高次脳機能低下の影響を考慮する必要がある。

## O-13-4 自然言語処理を用いたパーキンソン病の言語的特徴の解析と診断への可能性

○横井 克典<sup>1,2</sup>、服部 誠<sup>2</sup>、佐竹 勇紀<sup>2</sup>、平賀 経太<sup>2</sup>、坪井 崇<sup>2</sup>、田中 康博<sup>2</sup>、佐藤 菜紀<sup>2</sup>、堀 明洋<sup>3</sup>、入部百合絵<sup>4</sup>、北岡 教英<sup>5</sup>、勝野 雅夫<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>国立長寿医療研究センター 神経内科、<sup>2</sup>名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学、<sup>3</sup>久美愛厚生病院、<sup>4</sup>愛知県立大学 情報科学部、<sup>5</sup>豊橋技術科学大学 情報・知能工学系

【目的】パーキンソン病 (PD) の会話研究は、これまで音響分析が中心であったが、品詞や文法など語学的観点からの研究は十分進んでいない。また、自然言語処理を用いた神経変性疾患の診断への試みは、認知疾患が中心で、PD への応用は乏しい。今回、我々は自然言語処理により会話のテキスト分析を行い、PD 患者の会話内容の特徴の解析、この結果を用いた PD 診断の可能性を検討した。【方法】文書による説明同意を得た PD 患者 209 例のうち、MoCA-J  $\geq 24$  の認知機能正常群 53 例 (男性 24 名、女性 29 名)、健常者 90 名のうち、PD 患者と年齢・性別をマッチさせた健常者 53 例 (男性 24 名、女性 29 名) の 2 群で比較検討を行った。PD 患者、健常者の自由会話を IC レコーダーまたはボイスメモで録音し、MeCab、Cabocha を用いて文字の繰り返し、品詞分解、係り受け解析を施行、40 項目の特徴量を抽出した。SVM 線形カーネルを識別器として使用、有効な特徴量を選択し、PD と健常者の識別能の評価をした。全症例について MoCA-J、言語流暢性課題を評価し、PD 患者では UPDRS III も評価した。【結果】特徴量として、動詞、格助詞、一般名詞、動詞発語割合、フィラーの 6 項目が選択され、PD 群において動詞、格助詞、動詞発語割合の出現頻度が有意に多く ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.020$ ,  $p = 0.005$ )、一般名詞、固有名詞、フィラーの出現頻度数が健常者群より有意に低かった ( $p = 0.019$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ )。これらの特徴量を使用した識別で、適合率は PD 0.83、健常者 0.85、再現率は PD 0.85、健常者 0.83、F 値は PD 0.84、健常者 0.84 と PD 群、健常者群ともに 8 割を超える識別が可能であった。【結論】PD 患者では MoCA-J、言語流暢性課題で明らかでない低下が認められない患者であっても会話内容の変化を認めることが明らかとなった。また、これらの特徴量を使用することで、PD の診断予測に比較的高い精度で自然言語処理が有効であることが示唆された。

## O-14-1 Two distinct pathological aggregation mechanisms of TDP-43 in ALS

○Masahiro Fujii<sup>1</sup>, Masahiho Takahashi<sup>1</sup>, Taichi Kakihana<sup>1</sup>, Akiyoshi Kakita<sup>2</sup>, Hiroki Kitaura<sup>2</sup>, Osamu Onodera<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Division of Virology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan, <sup>2</sup>Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, <sup>3</sup>Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

[Objective] Ubiquitinated TDP-43 protein aggregates in the cytoplasm of neurons are a characteristic pathology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We examined the function of stress granules (SGs) in pathological aggregation of TDP-43. [Results] In cells treated with proteasome inhibitors, TDP-43 sequentially localized to two cytoplasmic protein aggregates: SGs and aggresomes. USP10 protein facilitated the clearance of TDP-43-positive SGs, which in turn promoted the formation of TDP-43-positive aggresomes. Deletion of USP10 increased the amount of insoluble TDP-35, a cleavage product of TDP-43, in the cytoplasm. TDP-43/TDP-35 interacted with USP10 in an RNA binding-dependent manner, but impaired RNA binding of TDP-35 reduced its localization to SGs and aggresomes and induced USP10-negative TDP-35 aggregates in the cytoplasm. Immunohistochemistry showed that most cytoplasmic TDP-43/TDP-35 aggregates in neurons of sporadic ALS patients were USP10-negative, suggesting that TDP-43/TDP-35 that does not interact with USP10, causes pathological aggregation in sporadic ALS. In contrast, familial ALS-associated optineurin mutants induced TDP-43 aggregation by a mechanism different from that in sporadic ALS. The ALS-associated optineurin mutants increased the amount of TIA1, a cause of some familial ALS, and this TIA1 increased the amount of ubiquitinated TDP-43 in SGs. [Conclusions] Our results suggest that while normal SGs protect against pathological TDP-43 aggregation, two mechanisms escape this protective mechanism and induce pathological TDP-43 aggregation in ALS.

## O-14-3 LOTUS, an Nogo receptor antagonist, improves phenotypes of ALS model mice

○Takuya Ikeda<sup>1</sup>, Keita Takahashi<sup>1</sup>, Shunta Hashiguchi<sup>1</sup>, Misako Kunii<sup>1</sup>, Kenichi Tanaka<sup>1</sup>, Mikiko Tada<sup>1</sup>, Hiroshi Doi<sup>1</sup>, Kohtaro Takei<sup>2</sup>, Hideyuki Takeuchi<sup>1</sup>, Fumiaki Tanaka<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University, Japan, <sup>2</sup>Molecular Medical Bioscience Laboratory, Yokohama City University

[Objective] Myelin-associated inhibitory molecules (MAIs) including Nogo-A, OMgp, and MAG are major molecular barriers for axonal growth and regeneration. MAIs can be therapeutic targets for amyotrophic lateral sclerosis (ALS), but blocking Nogo receptor 1 (NgR1) signaling by anti-Nogo-A antibody failed to demonstrate clinical benefit in patients. Lateral Olfactory Tract Usher Substance (LOTUS) was identified in our institute as an endogenous NgR1 antagonist which exerts its function against all MAIs. Therefore, LOTUS is expected to be more effective than anti-Nogo-A antibody for the treatment of ALS. In this study, we investigated the potential of LOTUS as a new therapeutic target for ALS. [Methods] We generated LOTUS-overexpressing SOD1<sup>G93A</sup> mice and compared motor functions and survival periods with SOD1<sup>G93A</sup> mice (n=20 per group). Motor functions were analyzed by rotarod and wire hang test. We also performed pathological examination and expression analysis of LOTUS and MAIs (n=5-6 per group). [Results] SOD1<sup>G93A</sup> mice revealed marked reduction of LOTUS at spinal cord. LOTUS-overexpressing SOD1<sup>G93A</sup> mice showed significant improvements in motor functions and survival periods compared with SOD1<sup>G93A</sup> mice by restoring LOTUS expression. Pathological analysis suggested neuroprotective effects in motor neuron and neuromuscular junction. [Conclusions] The reduction of endogenous LOTUS in SOD1<sup>G93A</sup> mice might enhance neurodegeneration by inhibiting axonal growth and regeneration, which leads to deterioration of the motor function. Our data strongly suggest that restoring LOTUS is a promising therapeutic approach in ALS.

## O-14-2 Phenotypic variation and therapeutic strategy of SCA8-associated amyotrophic lateral sclerosis

○Makito Hirano<sup>1</sup>, Toshiyuki Takehara<sup>2</sup>, Shigeo Murayama<sup>3</sup>, Yuishin Izumi<sup>1</sup>, Makoto Samukawa<sup>1</sup>, Tomoyasu Matsubara<sup>3</sup>, Yuko Saito<sup>1</sup>, Kazumasa Saigoh<sup>1</sup>, Yusaku Nakamura<sup>2</sup>, Kanji Fukuda<sup>2</sup>, Susumu Kusunoki<sup>1</sup>, Yoshitaka Nagai<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Division of Cell Biology for Regenerative Medicine, Institute of Advanced Clinical Medicine, Kindai University Hospital, <sup>3</sup>Department of Neurology and Neuropathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, <sup>4</sup>Department of Neurology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, <sup>5</sup>Department of Neurology, Rinku General Medical Center

[Objective] We have recently identified non-coding CTA/CTG repeat expansions in *ATXN8OS* causative for spinocerebellar ataxia type 8 (SCA8) in Japanese patients with sporadic ALS (~3%). This study was aimed to clarify clinicopathological findings of SCA8-associated ALS and to establish the therapeutic strategy. [Methods] We analyzed *ATXN8OS* in brain-bank specimens of 49 patients with pathologically definite ALS and 182 patients with clinically diagnosed ALS. We established patient's iPS-derived motor neurons (iMNs), and treated them with strand-specific siRNAs. [Results] We found that six patients had repeat expansions (78-312, normal  $\leq 50$ ); one with pathologically definite ALS and five with clinically diagnosed ALS. Onset sites included the neck in two, bulbar muscles in two, the upper extremity in one, and lower extremity in one. Cell survival of iMNs was significantly lower in patient's cells than in control. Patient's iMNs had cytoplasmic phosphorylated-TDP43 aggregation. Strand-specific siRNAs to *ATXN8OS* significantly increased cell survival. Surprisingly siRNAs to an antisense strand of *ATXN8OS* (*ATXN8*) also increased cell survival, supporting the idea of bidirectional expressions of SCA8-related genes. [Conclusion] We demonstrated that ~3% patients with sporadic ALS had mutations causative for SCA8. The reduction of gene expression may be a therapeutic strategy of this type of ALS.

## O-14-4 Quantification of cerebral blood flow in the precentral gyrus in amyotrophic lateral sclerosis

○Toru Yamakawa<sup>1</sup>, Yuji Saitoh<sup>1</sup>, Yoko Shigemoto<sup>2</sup>, Noriko Sato<sup>2</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 Radiology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

[Purpose] To investigate whether upper motor neuron (UMN) involvement of the precentral gyrus in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) could be quantitatively measured by cerebral blood flow (CBF) on single-photon emission computed tomography (SPECT) with <sup>99m</sup>Tc-ethyl cysteinyl dimer (<sup>99m</sup>Tc-ECD). [Methods] Thirty-six patients diagnosed with ALS according to the Awaji criteria (definite 7 cases and probable 29 cases) were evaluated in this study. CBF was evaluated by <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT and regional CBF including the precentral gyrus was calculated using fully automated ROI-based analysis software, 3DSRT and FineSRT. As the normal control, the normal CBF database (N = 22, 13 females, 60-87 years old) was used. Differences between the CBF in the ALS group and the control group were analyzed by Student's t-test. [Results] The characteristics of the ALS group were as follows; female = 21, age = 68.9 ± 7.3 years, disease duration = 2.7 ± 3.6 years. The CBF of the precentral gyrus was 37.0 (ml/100g/min) in the ALS group and 43.4 in the control group on the right side, and 38.1 in the ALS group and 43.5 in the control group on the left side, both were significantly decreased in ALS group ( $p < 0.001$ ). There was no significant difference in precentral gyrus blood flow between the diagnostic grades of definite and probable. [Conclusions] Precentral gyrus blood flow in ALS patients decreases, even in the probable ALS patients, suggesting quantification of the precentral gyrus blood flow using <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT should be a useful technique for detecting UMN involvement in ALS.

**O-15-1 Mechanistic analysis of sporadic inclusion body myositis using patients-derived satellite cells**

○Naoki Suzuki<sup>1</sup>, Li Yuqin<sup>2</sup>, Chen Weijin<sup>2</sup>, Makoto Kanzaki<sup>2</sup>, Kazumi Ogawa<sup>3</sup>, Masashi Koide<sup>3</sup>, Tadahisa Takahashi<sup>3</sup>, Yutaka Yabe<sup>3</sup>, Ryo Fujita<sup>3</sup>, Ryuhei Harada<sup>1</sup>, Akiyuki Ohno<sup>1</sup>, Naoko Nakamura<sup>1</sup>, Hiroya Ono<sup>1</sup>, Tomomi Shijo<sup>1</sup>, Kensuke Ikeda<sup>1</sup>, Rumiko Izumi<sup>1</sup>, Hitoshi Warita<sup>1</sup>, Shion Osana<sup>2</sup>, Yoshihiro Hagiwara<sup>3</sup>, Masashi Aoki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Tohoku University Graduate School of Biomedical Engineering, <sup>3</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine

**Purpose:** Sporadic inclusion body myositis (sIBM) is a clinicopathologically defined muscle disease of the elderly. The pathomechanism of sIBM is postulated to be the mixture of degeneration and inflammation. The purpose of this study is to reveal the cell-autonomous pathology of sIBM using patients-derived satellite cells. **Methods:** Human satellite cells of both the three sIBM patients and the three healthy subjects were isolated from muscle tissue biopsy specimens. We established a "feeder-supported in vitro exercise model" using human-origin primary satellite cells, allowing highly-developed contractile myotubes to readily be generated by applying electrical pulse stimulation (EPS). **Results:** sIBM myotubes possess essentially normal muscle functions, including contractility development, de novo sarcomere formation, and contraction-dependent myokine upregulation, upon EPS treatment. However, we found that sIBM myotubes, but not healthy control myotubes, often exhibit abnormal cytoplasmic TDP-43 accumulation upon EPS-evoked contraction, suggesting potential pathogenic involvement of the contraction-inducible TDP-43 distribution peculiar to sIBM. **Conclusions:** Our "feeder-supported in vitro exercise model" enables us to obtain contractile human-origin myotubes, potentially utilizable for evaluating exercise-dependent intrinsic and pathogenic properties of patient muscle cells. Our approach, using feeder layers, further expands the usefulness of the "in vitro exercise model".

**O-15-3 Localization of cN1A on sarcoplasmic membrane in myofibers of inclusion body myositis**

○Satoshi Yamashita<sup>1</sup>, Nozomu Tawara<sup>2</sup>, Kentaro Hara<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization, Kumamoto Saishun Medical Center, <sup>3</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization, Kumamoto Minami Hospital

**[Objective]** Cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A) is a cytoplasmic protein that is abundantly expressed in skeletal muscle. cN1A has been reportedly identified as a target antigen of the autoantibodies detected in the plasma of patients with inclusion body myositis (IBM). However, the mechanism by which the autoantibodies against cN1A are produced, and its pathogenicity are unknown. **[Methods]** Using skeletal muscle tissues from nine patients with IBM, 3 with polymyositis (PM), 3 with dermatomyositis (DM), and 3 with neurogenic atrophy (NA), we performed immunofluorescence staining using anti-cN1A, anti-major histocompatibility complex-class II (MHC-II), anti-class II transactivator and anti-myxovirus resistance protein 1 (MxA) antibodies, and evaluated the localization of each protein. **[Results]** Although cN1A localized to the cytoplasm in PM and NA, it frequently localized on the sarcoplasmic membrane in IBM, and in perifascicular myofibers of DM. In the skeletal muscle of IBM, cN1A frequently colocalized with MHC-II, and CITA, a regulator of the expression of MHC-II, was localized to the nuclei, indicating activation of CITA in the IBM muscles. In DM, the localization of cN1A on sarcoplasmic membrane was observed in MxA-positive perifascicular myofibers of DM, suggesting the involvement of IFN- $\gamma$  in the altered localization. **[Conclusions]** Because the altered localization of cN1A caused by IFN- $\gamma$  expression may induce the production of the autoantibodies, it should be necessary to verify the therapeutic intervention targeting IFN- $\gamma$  for IBM.

**O-16-1 認知機能障害と脳梗塞再発の関連について-Fukuoka Stroke Registry-**

○桑城 貴弘<sup>1</sup>, 伊辻 花佳<sup>2,4</sup>, 松尾 龍<sup>3</sup>, 田川 直樹<sup>1</sup>, 溝口 忠孝<sup>1</sup>, 森 興太<sup>1</sup>, 脇坂 義<sup>1</sup>, 吾郷 哲朗<sup>1</sup>, 杉森 宏<sup>1</sup>, 矢坂 正弘<sup>1</sup>, 鴨打 正浩<sup>2</sup>, 岡田 靖<sup>1</sup>, 北園 孝成<sup>4</sup>

<sup>1</sup>国立病院機構九州医療センター 脳血管・神経内科, <sup>2</sup>宇治武田病院 神経内科, <sup>3</sup>九州大学大学院医学研究科 医療経営・管理学, <sup>4</sup>九州大学大学院医学研究科 病態機能内科学

**[目的]** アルツハイマー病・脳血管性認知症は脳卒中発症リスクであるが、虚血性脳卒中後の認知機能障害と脳梗塞再発の関連は一定の見解に至っていない。そこでこの関連について検討した。**[方法]** 2007年6月から2019年9月にかけてFukuoka Stroke Registry (FSR) に登録された発症7日以内の虚血性脳卒中(脳梗塞および一過性脳虚血発作) 15,569例のうち、退院時NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) スコアにおける意識水準 (1a)/障害 (1b,c) 項目が全て0点であり、かつ退院時にMini-Mental State Examination (MMSE) が測定されている3,698症例(男性2,336例, 女性1,362例, 70±12歳)を対象とした。対象症例をMMSEにより、正常群(MMSE $\geq$ 28, n=1,950)、軽度認知障害群(24 $\leq$ MMSE $\leq$ 27, n=951)、認知症群(MMSE $\leq$ 23, n=797)の3群に分け、追跡期間中(1,269±944日, 平均±標準偏差)の脳梗塞再発危険度についてCox比例ハザードモデル解析を用いて検討した。**[結果]** 追跡期間中に脳梗塞再発を500例(13%) [正常群231例(11%)、軽度認知障害群149例(15%)、認知症群120例(15%)]に認め、認知機能の低下に従い脳梗塞再発頻度の増加を認めた(傾向性p<0.001)。性・年齢また心房細動等の背景因子で調整した結果、脳梗塞再発リスク(対正常群)は軽度認知障害群で1.11 [1.02-1.21] (ハザード比 [95%信頼区間])、認知症群で1.30 [1.17-1.44] と有意に上昇していた(傾向性p<0.01)。脳梗塞発症前の認知症の有無や脳梗塞発症前の機能障害の有無による層別解析、また脳卒中既往がない症例での感度解析にても同様の傾向を認めた。**[結論]** 急性期虚血性脳卒中患者において、退院時認知機能低下例は認知機能正常例に比して認知症例のみならず軽度認知障害例であっても脳梗塞再発の危険度が高まる。

**O-15-2 Expanded CUG repeat RNA induces premature senescence in myotonic dystrophy**

○Yuhei Hasuike, Masayuki Nakamori, Hideki Mochizuki

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

**[Objective]** Myotonic dystrophy type 1 (DMI) is a dominantly inherited disorder due to a toxic gain of function of RNA transcripts containing expanded CUG repeats (CUG<sup>exp</sup>). Patients with DMI present with multisystemic symptoms, such as muscle wasting, cognitive impairment, cataract, frontal baldness, and endocrine defects, which resemble accelerated aging. Although the involvement of cellular senescence, a critical component of aging, was suggested in studies of DMI patient-derived cells, the detailed mechanism of cellular senescence caused by CUG<sup>exp</sup> RNA remains unelucidated. **[Methods]** We developed a DMI cell model that conditionally expressed CUG<sup>exp</sup> RNA in human primary cells so that we could perform a detailed assessment that eliminated the variability in primary cells from different origins. **[Results]** Our DMI model cells (n=3) demonstrated that CUG<sup>exp</sup> RNA expression induced cellular senescence by a telomere-independent mechanism. Furthermore, the toxic RNA expression caused mitochondrial dysfunction, excessive reactive oxygen species production, and DNA damage and response, resulting in the increase of cell cycle inhibitors and senescence associated secretory phenotype. **[Conclusions]** This study provides unequivocal evidence of the induction of premature senescence by CUG<sup>exp</sup> RNA in our DMI model cells.

**O-15-4 A survey of anti-mitochondrial antibody-positive myositis using a nationwide questionnaire**

○Meiko Maeda<sup>1</sup>, Jun Shimizu<sup>1,2</sup>, Takuya Kawahara<sup>3</sup>, Akatsuki Kubota<sup>1</sup>, Tatsushi Toda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of neurology, the University of Tokyo Hospital, Japan, <sup>2</sup>Faculty of health and medical sciences, Tokyo University of Technology, <sup>3</sup>Clinical Research Promotion Center, The University of Tokyo Hospital

**Objective:** To obtain information on the actual status of anti-mitochondrial antibody (AMA)-positive myositis using a nationwide questionnaire survey. **Methods:** The object of the survey was 811 facilities certified by the Japanese Society of Neurology. Responses to the questionnaire by a written or a Google form on presence or absence of AMA myositis cases in the past 10 years, detailed clinical information were obtained and perform statistical processing roughly. **Results:** 361 facilities responded (45%), of which 76 (21%) had experience with AMA myositis. In the secondary survey, 84 patients from 42 institutions responded. The age at the time of initial diagnosis was 58±12 years (26-86), and the initial symptoms were muscle weakness (81%), dyspnea (36%), palpitations (34%), and no subjective symptoms (14%). Serum CK level at the time of diagnosis was 1171±1439U/l. The most common complications were arrhythmia (64%), restrictive ventilation (44%), heart failure or myocardial dysfunction (43%), and conduction block (23%), in that order. 94% of patients received initial treatment with oral steroids, 20% with IVIg and 20% with immunosuppressants. 29% relapsed, 24% were admitted to the hospital as emergencies during the course of the disease, half due to cardiac complications. The outcome in 12% was death. **Conclusions:** The high rate of organ complications, recurrence, and difficulty in making treatment decisions in this disease is an important issue to be addressed in the future.

**O-16-2 脳主幹動脈閉塞を発症した心房細動患者のCHA2DS2-VAScスコアと長期予後の関連**

○尾原 信行<sup>1,2</sup>, 藤堂 謙一<sup>2</sup>, 今村 博敏<sup>3</sup>, 坂井 信幸<sup>3</sup>, 山上 宏<sup>4</sup>, 内田 和孝<sup>5</sup>, 吉村 紳一<sup>5</sup>, 森本 剛<sup>6</sup>, 望月 秀樹<sup>2</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>大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学, <sup>3</sup>神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科, <sup>4</sup>国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科, <sup>5</sup>兵庫医科大学 脳神経外科学, <sup>6</sup>兵庫医科大学 臨床疫学

**[目的]** CHA2DS2-VAScスコアは非弁膜症性心房細動 (NVAF) の脳梗塞発症リスクを評価する指標として広く用いられている。本研究の目的は、脳主幹動脈閉塞 (LVO) を発症したNVAF患者の予後予測におけるCHA2DS2-VAScスコアの有用性を明らかにすることである。**[方法]** 多施設共同前向き観察研究「脳主幹動脈急性閉塞/狭窄に対するアピキサパンの効果に関する研究 (ALVO)」のサブ解析。LVOによる脳梗塞の発症から14日以内に経口抗凝固薬アピキサパンを開始されたNVAF患者を対象に、脳梗塞発症前のCHA2DS2-VAScスコア0-1 (L群)、2-3 (M群)、4以上 (H群) に分類し、1年後の転帰不良 (mRS3-6)、複合エンドポイント (1年以内の虚血/出血イベント+死亡) について比較検討した。**[結果]** 解析対象は633名 (平均年齢 77.4歳、女性 48.2%、CHA2DS2-VASc中央値3)。CHA2DS2-VAScスコアが高値であるほど1年後転帰不良が多く (L群 18.9%、M群 41.9%、H群 60.1%、p for trend < 0.0001)、複合エンドポイント発生率が高かった (L群 11.0%、M群 15.1%、H群 21.2%、p for trend = 0.013)。発症前mRS、発症時NIHSSを調整因子として行った多変量解析では、L群に対する1年後転帰不良のオッズ比はM群2.4 (95%CI 1.36-4.33, p=0.003)、H群3.7 (95%CI 1.94-6.89, p<0.0001)、複合エンドポイントのオッズ比はM群1.3 (95%CI 0.68-2.62, p=0.43)、H群2.1 (95%CI 1.04-4.29, p=0.037)であった。**[結論]** CHA2DS2-VAScスコアはLVOを発症したNVAF患者の予後予測にも有用である。

O-16-3 潜因性脳梗塞における左心耳血流速度と植込み型心電計による心房細動検出の関係

○上野 祐司<sup>1</sup>、宮元 伸和<sup>1</sup>、平 健一郎<sup>1</sup>、土井辰彦<sup>2</sup>、山崎 英一<sup>3</sup>、園田 和隆<sup>4</sup>、高下 純平<sup>5</sup>、岩田 智則<sup>6</sup>、藤堂 謙一<sup>7</sup>、山上 宏<sup>8</sup>、服部 信孝<sup>1</sup>

<sup>1</sup>順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科、<sup>2</sup>岩手県立中央病院 脳神経内科、<sup>3</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>4</sup>済生会福岡総合病院 脳神経内科、<sup>5</sup>国立循環器病研究センター 脳血管内科、<sup>6</sup>東海大学医学部 脳神経内科、<sup>7</sup>大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学、<sup>8</sup>国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科

【目的】植込み型心電計(ICM)は潜因性脳梗塞における心房細動(AF)の検出に有用である。左心耳血流速度(LAA-FV)はAF患者における血栓形成(<20cm/s)や、潜因性脳梗塞における入院中のAF検出に関連している。しかし、ICMにおける長期的なAF検出とLAA-FVの関連性は明らかにされていない。【方法】2016年10月から2020年9月までに国内8施設で潜因性脳梗塞に対するAF検出(2分以上持続、目視確認)を目的としてICMを留置し、CRYPTON-ICM registry 研究に登録された症例のうち、経食道心エコー(TEE)を実施しLAA-FVを測定した患者を対象とした。LAA-FVの3分位値で分類し、3群間での臨床的特徴を比較検討した。AF検出に関連する因子を検討した。【結果】CRYPTON-ICMに登録された417例のうち、307例(66.6±12.3歳、男性199例)が解析対象となった。LAA-FVの3分位による3群は103例(≥71 cm/s)、103例(50-70 cm/s)、101例(<50 cm/s)に分類された。LAA-FV<50 cm/sは高齢(71.5 ± 10.5歳、p<0.001)であり、心不全既往(5.9%、p=0.010)、BNP>100もしくはNT-proBNP>300pg/ml(29.2%、p=0.004)、AF検出(43.6%、p=0.003)が多かった。Cox回帰分析では、年齢(HR:1.03、95%CI:1.00-1.05、p=0.024)、BNP>100もしくはNT-proBNP>300 pg/ml(HR:2.13、95%CI:1.36-3.36、p=0.001)、LAA-FV(50-70 cm/s、HR:1.48、95%CI:0.85-2.55、p=0.163;<50 cm/s、HR:1.74、95%CI:1.00-3.02、p=0.049)がAF検出に関連した。【結論】潜因性脳梗塞において、TEEで測定されるLAA-FVはICMにおけるAF検出と関連し、<50 cm/sはICMにおける長期的なフォローアップでのAF検出の指標となりうる。

O-17-1 MSの病型を反映するT細胞subsetによる治療反応性の予測:再発寛解期から進行期への指標

○林 幼偉<sup>1,2</sup>、佐藤和貴郎<sup>1</sup>、岡本 智子<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 病院 脳神経内科診療部、<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】多発硬化症(MS)は臨床経過によって再発寛解型(RR-MS)、二次進行型(SP-MS)、一次進行型(PP-MS)に分かれ、多くが再発寛解期を経て二次進行期に至る。各病期における病態は解明されているが、RR-MSからSP-MSに至る移行期における機序は明らかになっていない。MSの各病型を反映し全経過の治療反応性を評価しうるマーカーを用い、移行期の病態を検討した。【方法】MS患者(RR-MS 32名、SP-MS 28名、PP-MS 5名)の末梢血におけるCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞についてCD25<sup>high</sup>分画とCD25<sup>low</sup>分画の頻度と推移を比較した。各分画におけるFoxp3の発現頻度とIL-10またはIL-17の産生能を測定した。【結果】1)RR-MSでは再発時にCD25<sup>high</sup>分画が減少するが、SP-MSでは増悪時にCD25<sup>high</sup>分画がやや増加し、CD25<sup>low</sup>分画が増加した。PP-MSではいずれの分画も低く、増悪時に変化しなかった。2)CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>/CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>比は、RR-MS寛解期には高いがRR-MS再発時にSP-MS安定期と同等程度まで減少し、SP-MS増悪時にはさらに低下した。ステロイドパルス療法や血液浄化療法による急性期治療でCD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>/CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>比は上昇するものの、この値が十分に回復しないRR-MS症例では多くがSP-MSへ移行していた。3)CD25<sup>high</sup>分画はほとんどがFoxp3を発現し、IL-10を産生できるTregであり、一部にIL-17あるいはIL-10とIL-17を産生できるeffector Tregが含まれていた。CD25<sup>low</sup>分画はFoxp3発現頻度が低く、IL-17を産生するTh17を含んでいた。【考察】RR-MSとSP-MSでは再発・増悪時におけるCD25<sup>high</sup>分画とCD25<sup>low</sup>分画の推移が異なるが、これは移行期にTregの抑制能低下による炎症の遷延でeffector TregがTh17に変化することを示唆する。【結論】CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞におけるCD25<sup>high</sup>分画とCD25<sup>low</sup>分画はMSの病型を反映し、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>/CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>比は治療反応性を反映する。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>/CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>比の回復が不十分なRR-MSはSP-MSに移行しやすい。

O-17-3 日本人多発性硬化症における障害進行は西洋人と異なるか?

○斎田 孝彦<sup>1,2,3</sup>、郝 琦<sup>1,2,3</sup>、山内三智子<sup>1,2</sup>、斎田 恭子<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>関西多発性硬化症センター、<sup>2</sup>京都神経内科クリニック 多発性硬化症治療研究所、<sup>3</sup>入野医院・関西多発性硬化症センター

【目的】日本人多発性硬化症(MS)の障害を長期にMS専門医が評価し、病型毎の障害進行速度を明らかにし西洋人データと比較。中等度障害までの障害進行速度は多様だが中等以上では速度が均一とのtwo-stage disability progression説を日本人で検証する。【方法】1施設953例のMSの病型と障害度をe-test certificateを有する3人が経年評価。障害度評価はNeurostatus EDSS Scaleで実施。中等度(EDSS 3.0)と重度(6.0)障害に到達するmedian年数をKaplan-Meier法で計算。発症からEDSS3.0到達に要する年数により0<年数<3、3<年数<6、6<年数<10、10<年数<15、15以上の5群に分け、各群が3.0から6.0到達に要する年数を計算。進行速度を西洋人データと比較する。一次進行型(PP)は発症時から、二次進行型(SP)は再発寛解型(RR)に続き、1年以上の緩徐な症状増悪持続で定義。【結果】EDSS 6.0に到達する年数のmedianはRR-SP型の30年に比べPP型は20年で10年早くSweden National Cohort 2017年データに類似する。EDSS 3.0到達に要した年数で3年から≥15年の5群に分けても、EDSS 3.0から6.0到達に要する平均年数は4.8(4.0-6.0)年とはほぼ同等の速度で進行し、フランスRennes MS database解析結果と類似していた。病型頻度:RR型73%、SP型21%、PP型6%。EDSS中央値はRR型1.0(0-6.0)、SP型5.0(2.0-9.0)、PP型5.0(2.0-8.0)。RR型はEDSS 0が最も多く軽症者が殆ど。SP型移行時のEDSSは中央値3.0(2.0-6.0)で罹病期間は平均13.0年。EDSS 3.0に達したRR型の52%がSP型へ移行した。【結論】日本人MSの障害進行速度は西欧人とほぼ同一であり、西欧人で近年進行速度が大きく低下しており、日本人でも早期診断と治療介入等による変化が推測される。中等度障害までの障害進行速度は多様で治療反応性であるが、中等度障害に到達した後の障害進行速度の平均がほぼ同一で治療抵抗性であることは、西欧人MSと同一であり、神経・軸索変性の優位・持続が推定された。

O-16-4 徳島市におけるアプリケーションを用いた病院前脳卒中幹動脈閉塞診断スケールの活用

○山本 雄貴<sup>1</sup>、山本 伸昭<sup>1</sup>、兼松 康久<sup>2</sup>、黒田 一駿<sup>1</sup>、藤田 浩司<sup>1</sup>、高木 康志<sup>1</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】血栓回収療法の適応となる脳卒中幹動脈閉塞(LVO)症例を病院前評価で適切に判別し、治療可能な病院へ搬送するため、病院前脳卒中幹動脈閉塞診断スケールが利用されている。今回我々は病院・救急隊連携の一環として、FAST-EDスケールを元に、地域の医療体制に適合した診断スケールを考案した。【方法】2021年1月から8月までの期間に、当院脳卒中センターに直接搬送された102例を対象とした。後方視的にFAST-EDスケールの診断精度を評価した。血栓回収療法の適応となるLVO症例をより高感度で判別するための改良点を検討した。【結果】102例のうち脳梗塞/TIAが47例、脳出血が23例、くも膜下出血が7例、非脳卒中が25例であった。血栓回収療法は18例で施行された。FAST-ED 4点以上では非脳卒中の除外はできたが、LVOと脳出血の鑑別は困難であった。収縮期血圧200mmHg以上あるいは意識レベルJCSⅢ桁以上の症例はほとんどが重症脳出血あるいはくも膜下出血であり、これらを除外した上で症例を評価すると(FAST-ED Tokushima)、4点以上ではLVOの感度72.7%、特異度78.8%、陽性的中率48.5%、実際の血栓回収実施例の感度88.8%、79.8%、陽性的中率48.5%であった。【考察】FAST-ED Tokushimaの基準では出血性脳卒中が予想される症例を除外(通常の病院選定)とすることで、スケール4点以上では約2人に1人の確率で治療を要するLVO症例を予測でき、血栓回収療法に対応した医療機関への選択的な搬送が可能となる。今後株式会社アムおよび徳島市消防局の協力のもと、救急車内のモバイル端末に導入されたトリアージアプリ(JoinTriage)を運用し、FAST-ED Tokushima陽性のLVO疑い症例を選択的に搬送する試みを開始するとともに、その初期成績を報告する。

O-17-2 多発性硬化症と視神経脊髄炎スペクトラム障害の鑑別を補助する深層学習モデルの研究

○宮崎 雄生<sup>1</sup>、新野 正明<sup>2</sup>、横手 裕明<sup>3</sup>、高橋 恵里<sup>2</sup>、大岩 慧<sup>1</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>国立病院機構北海道医療センター 脳神経内科、<sup>2</sup>国立病院機構北海道医療センター 臨床研究部、<sup>3</sup>新戸部記念中野総合病院脳神経内科

【目的】Magnetic resonance imaging (MRI) データと臨床情報を元に多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)と視神経脊髄炎スペクトラム障害(neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD)を分類する深層学習モデルを構築すること。【方法】2010年4月から2021年4月の間に当院でMRIを撮像したMS、抗アquareリン4抗体陽性NMOSD連続症例の中で、MRI上脳病変を認めたMS 72例、NMOSD 21例を対象とした。脳MRIはfluid-attenuated inversion-recovery画像データを用い、臨床情報は罹病期間、年齢、性別を用いた。ネットワークの記述、学習はPyTorchフレームワークを用いた。ハイパーパラメーターチューニングの結果、ネットワーク構造は脳MRI画像3次元データを入力とし、1層の畳み込み層に続いて3層のresidual block、1層の全結合層を経た後に臨床情報を結合し、2層の全結合層を経て出力を得る形を採用した。また、訓練時のみ左右反転させた画像データも準備しデータ拡張を行った。5分割交差検証における正解率、適合率、再現率、f1スコアの平均値を求めた。【結果】NMOSDを正例とした正解率0.85(0.76 - 0.94)、適合率0.68(0.33 - 1.00)、再現率0.55(0.25 - 0.75)、f1値0.61(0.29 - 0.86)であった。【結論】MRIデータと臨床情報からMS、NMOSDを分類する深層学習モデルを構築した。さらなる精度向上によりMS、NMOSDの診療を補助する有用な診療補助ツール開発に繋がることが期待される。

O-17-4 抗MOG抗体関連疾患を対象とした全国疫学調査(一次調査報告)

○中村 正史<sup>1</sup>、小川 諒<sup>1</sup>、藤盛 寿一<sup>1</sup>、鶴沢 顕之<sup>2</sup>、佐藤 泰憲<sup>3</sup>、長島 健悟<sup>4</sup>、栗山 長門<sup>5,6</sup>、桑原 聡<sup>2</sup>、中島 一郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東北医科薬科大学医学部老年神経内科学、<sup>2</sup>千葉大学大学院医学研究科脳神経内科学、<sup>3</sup>慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学、<sup>4</sup>慶應義塾大学病院臨床研究推進センター、<sup>5</sup>静岡社会健康医学大学院大学社会健康医学部、<sup>6</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

【目的】本研究は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業(研究課題名:神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証)として行われ、抗MOG抗体関連疾患(MOG-IgG associated disease: MOGAD)の診断基準の策定、国内の実患者数の把握、臨床的特徴、検査所見、治療反応性などの実態解明を目的としている。一次調査では、MOGAD患者の人数・性別の把握を目的とした。【方法】全国の神経内科専門医、小児神経専門医、神経眼科学会員が勤務する施設を対象に、令和2年4月1日から令和3年3月31日の間に診療したMOGAD患者数を調査し、患者数、粗有病率、粗罹患率を推計した。【結果】のべ3790施設を対象とし、のべ1381施設から回答を得た(回収率:36.4%)。推計患者数は1695人(1483-1907人:95%信頼区間:以下同じ)で、男性764人(663-866人)、女性931人(803-1058人)だった。推計粗有病率は、人口10万人あたり1.34人(1.18-1.51人)で、男性1.24人(1.08-1.41人)、女性1.44人(1.24-1.63人)だった。推計粗罹患率は人口10万人あたり0.39人(0.32-0.44人)だった。地方別の推計粗有病率は、最小が中国・四国地方の0.72人(0.46-0.99人)、最大が東北地方の2.17人(1.35-2.99人)だったが、緯度による影響は示唆されなかった。【結論】わが国のMOGADの推計患者数は1695人(1483-1907人)であり、男女比には顕著な差はみられなかった。MSで特徴的な高緯度地域での有病率の上昇もみられなかった。

## O-18-1 抗CNTN1 IgG4抗体陽性ネフローゼ症候群合併脱髄性多発ニューロパチー3例の検討

○濱口 真衣<sup>1</sup>、国分 則人<sup>1</sup>、舩越 慶<sup>1</sup>、松田 葉月<sup>2</sup>、青木 怜佳<sup>1</sup>、鈴木 圭輔<sup>1</sup><sup>1</sup>獨協医科大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>獨協医科大学病院 病理診断科

【目的】近年抗CNTN1 IgG4抗体が脱髄性ニューロパチーだけでなく一次性膜性腎症とも関連することが明らかとなり、症例が蓄積されてきている。抗CNTN1 IgG4抗体陽性のネフローゼ症候群合併脱髄性多発ニューロパチーを報告する。【方法】1996年～2020年までに当院で経験したCIDP 62例中、4例が抗CNTN1 IgG4抗体陽性。うち3例がネフローゼ症候群を呈した。抗体陽性例以外に、病的蛋白尿を呈した患者は見られなかった。【結果】症例1: 36歳男性。四肢の筋力低下と感覚障害にて発症し、約1か月で歩行不能となった。発症2か月目に両下腿浮腫が出現した。強い深部感覚障害と手指振戦を伴い、髄液蛋白は635mg/dLだった。2.57g/日の著明な蛋白尿を認め、腎生検で糸球体基底膜にIgG4沈着を伴う膜性腎症の所見を得た。症例2: 69歳男性。失調と四肢感覚障害で発症し、約1か月で歩行不能、2か月で寝たきりとなった。3か月目に両下肢の浮腫が出現した。Alb 3.1g/dL、尿蛋白 5.02g/dayとネフローゼ症候群を呈した。強い四肢筋萎縮を残した。症例3: 68歳男性。近位筋と遠位筋の四肢脱力と手袋靴型下感覚障害が半年の経過で進行した。髄液蛋白は192mg/dL、血清IgG4 623mg/dL、口唇唾液腺生検にてIgG4関連疾患の合併が確認された。腎生検で膜性腎症が確認された。腓腹神経生検では、髄鞘の菲薄化、マクロファージによる髄鞘貪食像とミエリン球を認めた。IVIgは奏功せず。PSL投与により神経症状は消失したが、尿蛋白は持続した。【結論】病理学的に2例で膜性腎症を、1例でmacrophage-associated demyelinationを確認した。IgG4抗体は補体活性化能や貪食細胞へのオプソニン化能に乏しいため、症例3でみられたmacrophage-associated demyelinationは他のIgGサブクラスの自己抗体が関与した可能性がある。従来考えられてきたよりも抗CNTN1 IgG4抗体脱髄性ニューロパチーのスペクトラムは広い可能性がある。

## O-18-3 CIDPにおける臨床ならびに神経伝導検査所見の経時的変化

○古川 宗磨<sup>1</sup>、深見 祐樹<sup>1</sup>、飯島 正博<sup>2</sup>、鈴木 将史<sup>1</sup>、毛利 尚裕<sup>1</sup>、小池 春樹<sup>1</sup>、勝野 雅史<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】CIDPの初期治療では、典型例における経静脈的免疫グロブリン療法(IVIg)の反応性は通常良好であるが、臨床的改善と神経伝導検査所見における改善の程度ならびに変化をきたす時期に関しては十分な知見に乏しい。そこで、我々は典型的CIDPにおける神経伝導検査による脱髄を反映する各所見につき経時的に解析し、臨床所見との関連性を検討した。【方法】対象は当院で治療開始前と治療開始1年後の神経伝導検査を施行し得た典型的CIDP 20例。電気生理学的改善は、EAN/PNS診断基準(2021年)の電気生理学的脱髄基準で、前後で1神経以上に最低1項目を満たさなくなった例を電気生理学的改善群、その他を非改善群とした。両群について、各臨床所見との関連性を検討した。【結果】対象20例の内訳は、性別(男性11例)、発症年齢の中央値は58歳(43-69歳)、平均罹病期間8ヶ月(5-23ヶ月)。1年後の疾患重症度(Hughes functional grade)で有意な改善を呈した( $p < 0.01$ )。電気生理学的改善群10例(50%)と非改善群との間で、発症年齢、性差、初診時及び1年後における疾患重症度、治療前髄液蛋白のいずれも有意な差はなかったが、電気生理学的改善群では上肢からの発症を示した例が多かった(8例、 $p < 0.01$ )。さらに電気生理学的に改善を示した項目の内訳(重複あり)は、遠位潜時(7例、70%)とF波潜時あるいは消失(7例、70%)で顕著であり、神経伝導速度(3例、30%)における改善は乏しい傾向を示した。また初期IVIg治療後に進行抑制療法への移行を要した割合は、電気生理学的改善群(2例、20%)より非改善群(7例、70%)が高かった( $p < 0.05$ )。【結論】典型的CIDPでは上肢からの発症が、1年後の神経伝導検査における脱髄所見の改善を予測する因子であることが示された。また個々の項目別では、神経伝導速度より遠位潜時およびF波所見がより早期もしくは鋭敏に臨床的改善を反映する可能性が示唆された。

## O-19-1 New wearable device to support lateral swing of the trunk for Parkinsonian gait disturbances

○Hisamasa Imai<sup>1</sup>、Akira Uehara<sup>2</sup>、Hiroaki Kawamoto<sup>3,4</sup>、Yoshiyuki Sankai<sup>3,4</sup>、Makoto Shirai<sup>5</sup>、Masatomi Sone<sup>1,5</sup>、Sachiko Noda<sup>6</sup>、Shigetō Sato<sup>7</sup>、Nobutaka Hattori<sup>8</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Tokyo Rinkai Hospital, Japan, <sup>2</sup>Graduate School of System and Information Engineering, University of Tsukuba, <sup>3</sup>Faculty of Engineering, Information and Systems, Center for Cybernetics Research, University of Tsukuba, <sup>4</sup>CYBERDYNE Inc., <sup>5</sup>Division of Rehabilitation, Limited Company Jin, <sup>6</sup>Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine

[Aim] To examine the effectiveness of our originally developed wearable device for supporting lateral and rhythmical swing of the trunk in preventing Parkinsonian gait disturbances. [Methods] By using the wearable device, in a case with Parkinson's disease with festination of gait and two cases with progressive supranuclear palsy with freezing of gait, gait experiments were conducted with video to evaluate center of pressure, posture, gait cycle, number of steps and system-human harmonization. Environment was 10 m of parallel bars both ways for a patient with festination of gait and 3 m Timed Up & Go Test for two patients with freezing of gait. [Results] In a case with festination of gait, reductions of gait cycle, i.e., festination of gait, decreased and stooping angle of trunk also decreased, and system and human cycles were harmonized. In a case with freezing of gait, small stepping gait in turning was improved without restricting the ability to walk, and the effect of intervention was maintained temporarily. In the other case with severe freezing of gait (UPDRS score 4), the system could not improve small stepping at all. [Conclusion] We confirmed the effectiveness of the lateral swing support system in preventing Parkinsonian gait disturbances, for both festination of gait and moderate freezing of gait.

## O-18-2 CIDPにおけるEAN/PNS新ガイドラインの電気生理学的診断基準の有用性: 前版との比較

○神林 隆道、北國 圭一、立山 佳祐、畑中 裕己、園生 雅弘  
帝京大学病院 脳神経内科

【目的】CIDPの診断及び治療に対する新ガイドラインがEAN/PNSから2021年に公表され、改訂EFNS/PNSガイドライン(前ガイドライン)で達成された高い診断感度を保ちつつ、特異度を改善させるために電気生理学的診断基準を含めた改訂が行われた。本研究では、新ガイドラインによる電気生理学的診断基準の感度・特異度を前ガイドラインと比較し、有用性を検討する。【方法】2009年1月から2021年10月までの当科で臨床・電気生理学的所見、治療反応性などから最終的にCIDPと診断した例、同期間内のchronic sensorimotor axonal neuropathy例を後ろ視的に抽出。少なくともF波を含む一側の上下肢神経伝導検査が行われている例を対象とし、それぞれのガイドラインにおいて支持基準を用いずに最終的な診断カテゴリーを満たす電気生理学的診断基準を用いて比較検討した。【結果】CIDPは53例、chronic sensorimotor axonal neuropathyは27例が抽出された。possible CIDP以上と判定されたのは新ガイドラインで43/53例(81%)、前ガイドラインで50/53例(94%)で、新ガイドラインのほうが感度は低かった( $P < 0.05$ )。感度低下の主な要因は、新たに必須項目に加わった感覚神経伝導検査(SCS)での基準を満たしていなかったことであった。ここで、新ガイドラインにおいて、体性感覚誘発電位(SEP)で末梢神経近位部優位の障害を認める場合にSCS基準を満たすとみなすと、possible CIDP以上と判定されたのは48/53例(91%)となり、前ガイドラインと有意差を認めなかった( $P = 0.48$ )。特異度は新ガイドラインでは24/27例(89%)、前ガイドラインでは18/27例(67%)と新ガイドラインが高かった( $P < 0.05$ )。【結論】新ガイドラインの電気生理学的診断基準は前ガイドラインと比較して感度は劣るものの、特異度は高かった。感覚神経伝導障害の証明にSEPを応用することにより、前ガイドラインと同様の高い感度を維持することが可能となる。

## O-18-4 CIDPおよびMMNIにおけるWrist-to-forearm ratioの検討

○古川 正章<sup>1,2</sup>、野田 佳克<sup>1</sup>、末廣 大知<sup>1</sup>、渡部 俊介<sup>1</sup>、関口 兼司<sup>1</sup>、原 英夫<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 脳神経内科学分野、<sup>2</sup>佐賀大学医学部内科学講座 脳神経内科

【目的】近年、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)や類縁疾患である多発性運動ニューロパチー(MMN)で神経超音波検査の有用性が確立されている。しかしながら、これらの間での超音波所見の差異についての報告は少ない。今回我々はvariantを含めたCIDPと類縁疾患である多発性運動ニューロパチー(MMN: Multifocal motor neuropathy)のCSA(cross-sectional area)及びWFR(Wrist-to-forearm ratio)について検討した。【方法】2015年1月～2021年9月までに我々の施設で臨床的にCIDPおよびMMNと診断し、超音波検査を施行した36名(typical CIDP: 14名, multifocal CIDP: 6名, distal CIDP: 4名, MMN: 12名)を対象とした。CSAは正中神経及び尺骨神経の手関節部、前腕部、肘部、上腕部、及びC5、C6、C7神経根部で測定し、WFRを算出した。【結果】患者背景に関しては、multifocal CIDPで若年者が多く、distal CIDPでは高齢者が多かったが(年齢平均値, typical CIDP: multifocal CIDP: distal CIDP: MMN = 60.1歳: 44.7歳: 75.8歳: 53.7歳,  $p < 0.01$ )、身長や体重に有意な差は認めなかった。Multifocal CIDPはWFRが有意に低値であった(中央値, typical CIDP: multifocal CIDP: distal CIDP: MMN = 0.91: 0.32: 0.82: 0.92,  $p < 0.01$ )。【結論】Multifocal CIDPはその他の病型やMMNと比較して、WFRが低値となる傾向にあった。

## O-19-2 Short and long term effects of HAL® therapy for ALS patients

○Harumi Morioka<sup>1</sup>、Takehisa Hirayama<sup>1</sup>、Tatsuki Sugisawa<sup>2</sup>、Sayori Hanashiro<sup>1</sup>、Masaru Yanagihashi<sup>1</sup>、Junya Ebina<sup>1</sup>、Junpei Nagasawa<sup>1</sup>、Masahiro Sawada<sup>1</sup>、Yoshitaka Murakami<sup>3</sup>、Takashi Nakajima<sup>4</sup>、Satoru Ebihara<sup>4</sup>、Osamu Kano<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Department of Rehabilitation, Toho University Faculty of Medicine, <sup>3</sup>Department of Medical Statistics, Toho University Faculty of Medicine, <sup>4</sup>Departments of Neurology and Rehabilitation Medicine, National Hospital Organization Niigata National Hospital

Objective: To assess the effects of hybrid assistive limb (HAL®) therapy on walking ability in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Methods: Patients with ALS underwent HAL therapy once per day (20-40 min per session) for 9-10 days for at least 4 weeks, up to 12 weeks maximum. There was a rest period of at least two months between each course. Walking ability was evaluated using the 2-minute walk test (2MWT), and the 10-meter walk test (10MWT) without the assistance of HAL. As for 1 course, we also evaluated the effect on activities of daily living (ADL) using the Barthel Index (BI) and Functional Independence Measures (FIM) before and after therapy. Results: Eleven patients completed 1 course, and three completed 3 courses. To evaluate the effectiveness of HAL, paired t-test was used for the results of 1 course, and a multiple regression analysis was performed for the results of 3 courses. With 1 course of training, the 2MWT revealed a mean gait distance of 73.87 m (36.65) at baseline and 89.9 m (36.69) after therapy ( $P = 0.004$ ). The 10MWT also showed significantly improved cadence. ADL was maintained at almost the same condition, without significant worsening in both BI and FIM. Following the 3 courses, the 2MWT distance did not change. However, cadence significantly improved by 1.30 steps (95% confidence interval, 0.17-2.42;  $p = 0.02$ ). Conclusions: HAL therapy was suggested to be effective in ameliorating and preserving walking ability in patients with ALS.



**O-19-3** Wearable technology and Geo-fencing device is a boon for Alzheimer's disease patients○Vikas Sharma, Sagar Lavenia  
SNM college and hospital, India

**Objectives:** To study role of wearable (MI Band) and Geo-Fencing technology to monitor daily life routine activities on movement and memory data in Alzheimer's disease (AD) patients. **Methods:** Wearable monitoring devices like MI band and Geo-Fencing device were put on the wrist of 62 AD patients (age between 68 to 80 years) for 30 days and a questionnaire was filled out by each patient. In all subjects, blood pressure, blood glucose was measured on daily basis with day to day data of their monitoring of step count, calorie burnt, motion time, sleep monitoring, monitoring heart rate to know daily routines and recording them for health purpose. Wearable bands, automatically provides a cueing sound with sensing alert when AD patients move out of the geo-fenced area and which stays until the subject resumes walking in virtual boundary. **Results:** Present results shown that both wearable device reading showed there was a normal heart rate, more calorie burnt with better control of sugar control and average good sleep count in more physically workout, include walking in AD patients compared to less physically workout AD patients, identified by professional physiotherapists. Both device reading showed that after changing lifestyle routine among less physically active AD patients, their memory loss and wandering events normalize with less requirement of drug dose. **Conclusions:** By using, these wearable devices ensured their health awareness with more concerned towards exercising and demonstrate the benefit of such a context-aware system and motivate further studies.

**O-20-1** Regional cortical hypoperfusion and atrophy correlated with dopaminergic loss in Parkinson's disease○Masamichi Ikawa<sup>1,2</sup>, Yuki Kitazaki<sup>1</sup>, Tomohisa Yamaguchi<sup>1</sup>, Souichi Enomoto<sup>1</sup>, Norimichi Shirafuji<sup>1</sup>, Osamu Yamamura<sup>3</sup>, Tetsuya Tsujikawa<sup>2</sup>, Hidehiko Okazawa<sup>2</sup>, Hirohiko Kimura<sup>2</sup>, Yasunari Nakamoto<sup>1</sup>, Tadanori Hamano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan, <sup>2</sup>Biomedical Imaging Research Center, University of Fukui, Fukui, Japan, <sup>3</sup>Department of Radiology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan

**Objective:** The aim of this study was to investigate the relationship of the striatal dopamine transporter density loss to the changes of gray matter (GM) volume and cerebral perfusion in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods:** We retrospectively evaluated cerebral blood flow (CBF) and GM volume, measured by arterial spin labeling and T1-weighted magnetic resonance imaging respectively, as well as the striatal specific binding ratio (SBR) of <sup>123</sup>I-PP-CIT in single-photon emission computed tomography in 30 non-demented patients with PD (15 men and 15 women; mean age, 67.2±8.8 years; mean Hoehn-Yahr stage, 2.2±0.9). Voxel-wise regression analyses using statistical parametric mapping (SPM) were performed to explore the brain regions showing correlations between the striatal SBR of <sup>123</sup>I-PP-CIT and regional GM volume or CBF, respectively. **Results:** SPM mapping showed positive correlations between the GM volume and SBR mainly in the opercular part of the inferior frontal gyrus (IFG). Whereas, positive correlations between the CBF and SBR were widely found in the frontotemporal and parietotemporal regions, including the operculum of the IFG. **Conclusions:** The voxel-wise analyses revealed the cortical regions, mainly the operculum, that showed hypoperfusion and atrophy related to dopaminergic loss. Since opercular dysfunction is assumed associated with executive function impairment and visual hallucinations in patients with PD, the results suggest that the progression of dopaminergic neurodegeneration may affect regional cortical dysfunction and symptoms in PD.

**O-20-3** Susceptibility of nigrosome-1 measured by 7 tesla MRI in the early and advanced Parkinson's disease○Atsushi Shima<sup>1,2,3</sup>, Koji Furukawa<sup>2</sup>, Daisuke Kambe<sup>2</sup>, Akira Nishida<sup>2</sup>, Haruhi Sakamaki<sup>2</sup>, Kenji Yoshimura<sup>2</sup>, Ikko Wada<sup>2</sup>, Yuta Terada<sup>2</sup>, Yusuke Sakato<sup>2</sup>, Hodaka Yamakado<sup>2</sup>, Yosuke Taruno<sup>2</sup>, Etsuro Nakanishi<sup>2</sup>, Masanori Sawamura<sup>2</sup>, Thuy Dinh Ha Duy<sup>1</sup>, Koji Fujimoto<sup>1</sup>, Yasutaka Fushimi<sup>1</sup>, Tomohisa Okada<sup>1</sup>, Yuji Nakamoto<sup>1</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>1</sup>, Nobukatsu Sawamoto<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Human Brain Research Center, 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 Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>4</sup>Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

**Background:** Iron accumulation in nigrosome-1 is a convinced diagnostic finding elucidated by MRI, whereas the phase that parallels clinical measures remains unclear. We applied quantitative susceptibility mapping (QSM) using a 7 Tesla MRI to map nigrosome-1, and investigated the difference between early and advanced Parkinson's disease (PD) patients regarding the correlation between the QSM value within nigrosome-1 and motor symptoms or striatal degeneration. **Methods:** 31 early PD (disease duration < 10 years) and 26 advanced PD (disease duration ≥ 10 years) were recruited. QSM images were registered to standard space and the region with alteration which corresponded to nigrosome-1 in PD patients compared to 56 healthy controls (HC) was identified by permutation analysis. We computed a relationship between QSM value of nigrosome-1 and motor severity. <sup>123</sup>I-iodoflupane SPECT was processed using DaTQUANT™ software. **Results:** MDS-UPDRS part 3 score during drug-off state showed a positive linear correlation with the QSM value of nigrosome-1 ( $p < 0.005$ ) in early PD, not in advanced PD. The striatal uptake ratio of <sup>123</sup>I-iodoflupane SPECT showed a negative linear correlation with the QSM value of nigrosome-1 in early PD for caudate and anterior putamen, whereas only for caudate in advanced PD ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** The degree of the alteration in nigrosome-1 detected by QSM corresponds to the motor disabilities in the early phase and the correlation with regional severity of terminal degeneration of dopaminergic neurons in the striatum differs in the early and advanced PD.

**O-19-4** Sleep disorder in neuromuscular diseases assessed by a piezoelectric sheet sensor, Vital Beats™○Chifumi Iseki<sup>1</sup>, Hikaru Kawahara<sup>1</sup>, Yuya Suzuki<sup>1</sup>, Ryosuke Igari<sup>1</sup>, Hiroyasu Sato<sup>1</sup>, Shingo Koyama<sup>1</sup>, Daisuke Kumaki<sup>2</sup>, Katsuhiro Sato<sup>2</sup>, Fujio Higuchi<sup>2</sup>, Sizuo Tokito<sup>2</sup>, Yasuyuki Ohta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Neurology and Clinical Neuroscience, Department of Internal Medicine 3rd, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan, <sup>2</sup>Research Center for Organic Electronics, Yamagata University, Yonezawa, Japan

**Purpose:** To detect the possible sleep disorder in patients with neuromuscular diseases. **Methods:** Fifty-eight patients including normal pressure hydrocephalus (NPH,  $n = 9$ ), motor neuron disease (MND,  $n = 4$ ), cerebrovascular disease (CVD,  $n = 10$ ), others ( $n = 19$ ), disease controls ( $n = 16$ ) were enrolled from November 2020 to October 2021 at our hospital. Disease controls were constructed with diabetes mellitus, myopathies, non-autonomic neuropathies, etc. The piezoelectric sheet (Vital Beats; Future Ink Corp.) was set under the mattress of patients' bed to measure pulse waves, breathing, and body motions without direct contacts to the bodies. The sleep stages were judged by the simultaneous pulse waves and breathing overnight according to the algorithm of Niizeki Ket al. (2018). Patient's age, body mass index (BMI), present illness, and Athens sleep questionnaire (ASQ) were recorded. In statistical analyses, to compare the controls and each patient group, Mann-Whitney's U test was applied with SPSS (Ver. 23). **Results:** The mean age, BMI and ASQ of patients were  $65.6 \pm 16.8$  (SD) years old,  $23.5 \pm 4.54$ , and  $4.71 \pm 3.65$ , respectively. NPH patients presented a shorter time of non-rem sleep stage 3 compared to controls ( $p = 0.02$ ) without the elevation of the score of ASQ. MND patients showed the higher score of ASQ ( $p = 0.01$ ). One patient with CVD presented the increased deeper sleep stages along with the recovery of two months. **Conclusion:** The sheet sensor detected the impairment of sleep that the patient did not notice.

**O-20-2** Iron deposition in the nigro-striatal system in Multiple System Atrophy : a 7 tesla MRI study○Yusuke Sakato<sup>1</sup>, Atsushi Shima<sup>1,3</sup>, Daisuke Kanbe<sup>1</sup>, Koji Furukawa<sup>1</sup>, Akira Nishida<sup>1</sup>, Kenji Yoshimura<sup>1</sup>, Ikko Wada<sup>1</sup>, Haruhi Sakamaki<sup>1</sup>, Yuta Terada<sup>1</sup>, Kiyoko Takeda<sup>1</sup>, Hodaka Yamakado<sup>1</sup>, Yosuke Taruno<sup>1</sup>, Hisanori Kinoshita<sup>1</sup>, Tomoyuki Ishimoto<sup>1</sup>, Thuy Dinh Ha Duy<sup>3</sup>, Koji Fujimoto<sup>3</sup>, Tomohisa Okada<sup>3</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>1</sup>, Nobukatsu Sawamoto<sup>1,2</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 Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine

**[Objective]** Multiple system atrophy (MSA) is characterized by iron deposition in the nigro-striatal system involving the substantia nigra (SN) and putamen. Iron deposition in nigrosome-1, dorsolateral part of SN, was reported in Parkinson's Disease (PD), while it is controversial in MSA. We assessed iron deposition in the nigro-striatal system including nigrosome-1 in MSA, PD and healthy controls (HC) with quantitative susceptibility mapping (QSM) using ultra-high field 7 tesla MRI. **[Methods]** Forty MSA (22 MSA-C, 18 MSA-P), 93 PD and 58 HC were participated. T1-weighted image and QSM were acquired. Whole-brain voxel-based analysis was performed, followed by small volume correction for SN. Region of interest (ROI) of nigrosome-1 was determined as high susceptibility area within SN in PD compared to HC. ROI of SN was manually segmented. ROI of the putamen was segmented automatically and subdivided into anterior and posterior portion. **[Results]** Whole-brain voxel-based analysis demonstrated high susceptibility in the posterior putamen in MSA compared to HC, and small volume correction within SN revealed high susceptibility in the dorsolateral SN, consistent with nigrosome-1, in MSA as well as PD compared to HC. ROI-based analysis confirmed high susceptibility of nigrosome-1 in MSA and PD, while susceptibility of whole SN did not differ among the groups. Susceptibility of the posterior putamen was higher in MSA compared to PD and HC. **[Conclusion]** In MSA patients, high susceptibility reflecting iron deposition was observed in nigrosome-1 as well as posterior putamen.

**O-20-4** High sensitivity of asymmetric <sup>18</sup>F-THK5351 PET abnormality in corticobasal syndrome patients○Masanori Kurihara<sup>1</sup>, Kenji Ishibashi<sup>2</sup>, Tomoya Baba<sup>1</sup>, Ryoko Ihara<sup>1</sup>, Hiroki Komatsu<sup>1</sup>, Masashi Higashino<sup>1</sup>, Tomohiko Kimura<sup>1</sup>, Tomohiro Nakayama<sup>1</sup>, Keiko Hatano<sup>1</sup>, Mana Higashihara<sup>1</sup>, Masashi Kameyama<sup>3</sup>, Etsuko Imabayashi<sup>2,4</sup>, Aya Tokumaru<sup>3</sup>, Yasushi Nishina<sup>1</sup>, Katsuhiko Takeda<sup>1,5</sup>, Kazutomi Kanemaru<sup>1</sup>, Kenji Ishii<sup>2</sup>, Atsushi Iwata<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, Japan, <sup>2</sup>Research Team for Neuroimaging, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, <sup>3</sup>Department of Diagnostic Radiology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, <sup>4</sup>Department of Molecular Imaging and Therapeutics, National Institutes for Quantum Science and Technology, <sup>5</sup>Bunkyo Cognitive Neuroscience Laboratory

**[Objective]** Corticobasal syndrome (CBS) is characterized by symptoms related to asymmetric disease involvement of cerebral cortex and basal ganglia. However, in some patients, asymmetric imaging abnormalities can be difficult to be detected by conventional imaging techniques early in the course of the disease. We evaluated whether astroglial imaging by <sup>18</sup>F-THK5351 PET can detect asymmetric imaging abnormalities in such patients. **[Methods]** We studied 9 CBS patients presenting with gradually progressive asymmetric higher cortical and extrapyramidal symptoms fulfilling the Armstrong criteria, evaluating visual asymmetric findings by MRI, perfusion SPECT, dopamine transporter (DAT) SPECT, and <sup>18</sup>F-THK5351 PET. **[Results]** All 9 CBS patients showed asymmetric <sup>18</sup>F-THK5351 tracer uptake around cortical brain regions contralateral to their symptom-dominant sides. Striatal uptake was also higher contralateral to the symptom-dominant sides in 8 out of 9 patients. Asymmetric abnormalities at these brain lesions were detectable in 7 out of 9 patients by structural brain MRI, in 7 out of 8 patients by brain perfusion SPECT, and in 7 out of 7 patients by DAT SPECT. <sup>18</sup>F-THK5351 PET seemed to show the best imaging contrast around cortical brain regions corresponding to the patients' symptoms, and was the only imaging technique to detect asymmetric cortical abnormality in one patient. CSF p-tau<sub>016</sub>/A $\beta_{42}$  was elevated suggesting Alzheimer's pathology in 1 out of 8 patients tested. **[Conclusions]** <sup>18</sup>F-THK5351 PET may be a sensitive imaging technique to detect asymmetric pathology in CBS patients.

O-21-1 自己抗体陰性免疫介在性壊死性ミオパチーの臨床的特徴

○茂木 晴彦<sup>1,4</sup>、大山 宗徳<sup>1</sup>、西森裕佳子<sup>2</sup>、斎藤 良彦<sup>2</sup>、漆葉 章典<sup>3</sup>、西野 一三<sup>2</sup>、鈴木 重明<sup>1</sup>
<sup>1</sup>慶應義塾大学医学部神経内科、<sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター、神経研究所 疾病研究第一部、<sup>3</sup>東京都立神経病院脳神経内科、<sup>4</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座脳神経内科

【目的】免疫介在性壊死性ミオパチー (IMNM) は筋病理所見で筋線維の壊死、再生所見が特徴的な炎症性筋疾患である。SRP抗体とHMGR抗体が疾患特異的な自己抗体であるが、その他の自己抗体が陽性でもIMNMを呈する。自己抗体陰性IMNMに関する先行研究では、自己抗体の記述が不明確でかつ、抗体測定感度や特異性にも問題がある。本研究では、seronegative IMNMの臨床的特徴を明らかにする。【方法】2010年10月から2016年6月までに「筋炎統合的診断研究」において筋病理で炎症性筋疾患と診断した592例で自己抗体をRNA免疫沈降法、ELISA法で測定した。【結果】260例 (44%、平均56歳、女性63%) がIMNMであった。SRP抗体陽性83例、HMGR抗体陽性72例 (うち両方陽性1例)、他の自己抗体 (Ku抗体、UIRNP抗体、ミトコンドリアM2抗体、Th/To抗体、リボソーム抗体、SS-A抗体) 陽性が38例だった。RNA免疫沈降法、ELISA法のいずれにおいても自己抗体が検出されない症例をseronegative IMNMと定義した。IMNMの中でseronegative例は68例 (26%、平均56歳、女性51%) であり、危険因子ではステアチン内服歴15例、悪性腫瘍10例、膠原病9例、1年以上の慢性経過25例であった。臨床症状では、MMT3以下の重篤な筋力低下14例、筋萎縮31例、筋痛23例、下肢優位の筋力低下38例、頸部伸筋の筋力低下27例、顔面筋麻痺7例、球症状17例、呼吸障害10例であった。血清クレアチンキナーゼ (CK) の平均値は4249 U/Lであった。またSRP抗体陽性、HMGR抗体陽性例と比較して心筋障害が多く、抗核抗体160倍以上の例が多く、CKは低値であった。【結論】IMNMの中でseronegativeとなる一群が存在する。

O-21-3 病的バリエーションと確定したいdysferlin遺伝子のc.3725G>A (p.R1242H) の検討

○高橋 俊明<sup>1</sup>、井泉瑠美子<sup>2</sup>、鈴木 直輝<sup>2</sup>、八木沼智香子<sup>3</sup>、島倉奈緒子<sup>2</sup>、大矢 寧<sup>4</sup>、佐橋 功<sup>4</sup>、戸恒 智子<sup>1</sup>、杉村 容子<sup>1</sup>、谷口さやか<sup>4</sup>、下瀬川康子<sup>5</sup>、吉岡 勝<sup>6</sup>、馬場 徹<sup>1</sup>、大泉 英樹<sup>7</sup>、田中 洋康<sup>1</sup>、割田 仁<sup>2</sup>、新堀 哲也<sup>7</sup>、武田 篤<sup>1</sup>、青木 洋子<sup>2</sup>、青木 正志<sup>2</sup>

<sup>1</sup>国立病院機構仙台西多賀病院内 脳神経内科、<sup>2</sup>東北大学大学院医学系研究科 神経内科、<sup>3</sup>国立病院機構仙台西多賀病院内 臨床検査科、<sup>4</sup>国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科、<sup>5</sup>愛知医科大学 脳神経内科、<sup>6</sup>国立病院機構仙台西多賀病院内 脳神経外科、<sup>7</sup>東北大学大学院医学系研究科 遺伝医療学

【目的】Dysferlinが原因遺伝子のdysferlinopathyは常染色体劣性遺伝形式で三好型遠位型筋ジストロフィー1型や肢帯型筋ジストロフィー2B型を主な表現型とする。病的バリエーションと考えてきたc.3725G>A (p.R1242H) は日本人のゲノムデータベースでは一般集団に高頻度に見られることがわかった。そこで本バリエーションについて再検討を行った。【方法】今まで行ったジスフェリン遺伝子解析で本バリエーションの存在するエクソン34をSanger法で283人、次世代シークエンスで70人解析できた。既往歴に筋疾患がなく自覚症状のない日本人正常100染色体での本バリエーションの頻度を調べた。TogoVar (日本人ゲノム多様性統合データベース) で頻度を参照した。本バリエーションを持つ症例の筋の免疫染色、臨床像を検討した。【結果】エクソン34を解析できた353人で57例に本バリエーションが見出され0.71%の頻度であった。データベースでは11~16%の頻度だった。筋の免疫染色はホモ接合例で欠損、ヘテロ接合例では低下していた。臨床像はホモ接合例は典型的と思われたが、2例のヘテロ接合例は他疾患の可能性、複合ヘテロ接合例は精神遅滞やがんの合併など非典型的だった。【結論】免疫染色から本バリエーションは病的と考えられるもの、他のバリエーションの存在には注意が必要である。特に典型例に見られなかったc.2810+6T>Aはデータベースに出現しない。本バリエーションの一般集団の頻度から考えると、dysferlinopathyのなかでは多くはなく、またdysferlinopathy患者数も考慮すると見出される頻度が少なすぎると思われる。

O-22-1 ApomorphineのLeigh脳症に対する治験準備

○小坂 仁、宮内 彰彦、神保恵理子、山形 崇倫
自治医科大学大学院 小児科学講座

【目的】ミトコンドリア病の治療薬を開発する。【方法】Leigh脳症 (LS) とMELASの4種類の患者皮膚線維芽細胞、LS 2例 (ND3 ; m.10158T>C, p (P19S) およびNDUF A1; c.55C>T, p (P19S)) MELAS2例 (m.3243A>G<sup>RNA-Leu</sup> および m.5532C>T<sup>RNA-Trp</sup>) の4種類の細胞にL-ブチオニン-(S,R)-スルホキシミン (BSO) を付与し酸化ストレスによる細胞死を誘導し、細胞死を救済する薬剤を中核神経承認薬剤ライブラリー (~275) のなかからスクリーニングした。次にATP合成時にミトコンドリア酸素消費速度 (OCR) を測定し、そこからミトコンドリア機能の評価指標であるBasal OCR、ATP linked OCR、Maximal OCRおよびSpare Capacityについて産出した。最終候補薬を、呼吸鎖複合体 I のサブユニットであるNdufs4のノックアウトマウス (LSのモデル) に対し、腹腔内皮下注を生後3Wより連日行い、5Wにrotarod testを施行し、運動機能の評価を行った。【結果】イデノシンと同等以上の生細胞率を示した薬剤を「有効」と定義した。4種類の薬剤は何れの細胞でも有効であり、50%効果濃度は、Apomorphine (Apo) が88 nM、Olanzapineが168 nM、Phenothiazineが699 nM、Ethopropazineが111 nMであり、Apoが最も低濃度で薬効を示した。4剤のうちApoのみが、ミトコンドリア機能の評価指標全ての指標において有意な改善を示した。またApo治療はrotarod testによる運動機能を有意に改善した。【結論】Apoは患者由来皮膚線維芽細胞において、酸化ストレスに対する抗細胞死効果とATP産生増強を示し、更にLSのモデルマウスの運動機能を改善した。LSでの治験準備を進めている。

O-21-2 HMGRミオパチーではALTが優位に上昇する

○久保田 暁<sup>1,2</sup>、清水 潤<sup>1,2</sup>、鶴沼 敦<sup>3</sup>、前田 明子<sup>1</sup>、代田悠一郎<sup>1,4</sup>、角谷 真人<sup>5</sup>、中嶋 蘭<sup>6</sup>、三森 経世<sup>6</sup>、戸田 達史<sup>1</sup>
<sup>1</sup>東京大学大学院 脳神経内科、<sup>2</sup>東京工科大学 医療保健学部、<sup>3</sup>国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科、<sup>4</sup>東京大学医学部附属病院 検査部、<sup>5</sup>自衛隊中央病院 内科、<sup>6</sup>京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科

【目的】HMGRミオパチーとSRPミオパチーは臨床的特徴 (亜急性進行性の経過、高度のCK上昇)、病理学的特徴 (壊死線維の散在、乏しい炎症細胞浸潤) を共有する炎症性筋疾患である。臨床的・病理学的特徴に差は指摘されているが、二疾患を分別できるほどの差は明らかになっていない。今回我々はルーチン採血の比較により差があるかを明らかにすることを目的とした。【方法】HMGRミオパチー56例とSRPミオパチー77例の筋生検前のルーチン採血について比較検討を行った。また、治療後の経過を追える例については寛解期および再燃期のルーチン採血を比較した。【結果】HMGRミオパチーではSRPミオパチーに比較してALTが有意に高く、AST/ALT比が有意に低かった (HMGRミオパチー、ALT、265.7 ± 213.3 U/L (平均 ± 標準偏差); AST/ALT比、0.88 ± 0.32; SRPミオパチー、ALT、179.3 ± 111.2 U/L, p < 0.05; AST/ALT比、1.28 ± 0.40, p < 0.01)。AST/ALT比=1をカットオフ値と設定すると感度72.9%、特異度86.7%で二疾患を分別することが可能だった。SRPミオパチーにおいては寛解期にはAST/ALT比が低下し (0.93 ± 0.42) 再燃期には上昇した (1.51 ± 0.77) が、HMGRミオパチーにおいては寛解期 (0.88 ± 0.25)、再燃期 (0.86 ± 0.27) を通じてAST/ALT比に変化はなかった。二疾患における肝疾患の有病率は低くまた差はなく、他の肝・胆道系酵素に差はなく、AST/ALT比と血清CK値および罹病期間に相関はなかった。また、ESR、総コレステロール、HDLコレステロールにおいても有意な差を認めなかった。【結論】HMGRミオパチーにおけるALTの上昇は罹病期間や肝障害とは関連がなく、無意識の特性と考えられた。二疾患のルーチン採血を見いだされた差は疾患の別に有用であるのみならず、病態解明の手掛かりになる可能性があり、更なる研究が必要である。

O-21-4 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー 1 型の嚥下障害のスクリーニング

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

【目的】顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー1型 (FSHD1) 患者の臨床像と自覚から嚥下障害の合併をスクリーニングすることを目的とした。【対象と方法】遺伝子検査で診断したFSHD1患者 35人 (女性 22人、男性 13人、平均年齢 49.2 ± 17.4歳) を対象とした。すべての対象は日常の食事を経口摂取していた。嚥下造影検査で液体バリウム 10mlの嚥下を評価し、誤嚥、もしくは咽頭残留を認めた患者を嚥下障害群、認めなかった患者を嚥下正常群に分類した。2群の年齢、性別、体格指数 (BMI)、呼吸器の使用頻度、歩行機能を比較した。また、対象の嚥下障害の自覚を日本語版嚥下障害質問票 (SDQ) で評価し、2群を比較した。統計は有意水準 p < 0.05を有意とした。なお、検査は紙面同意を得て実施した。【結果】嚥下障害群は12人 (34.3%) で、誤嚥 2人 (5.7%)、咽頭残留 12人 (34.3%) であった。嚥下障害群と嚥下正常群は、年齢、性別、BMI、呼吸器の使用頻度、歩行機能に有意差はなかった。SDQの総点中央値は、嚥下障害群 14.5点、嚥下正常群 3.5点で、有意に違いがあった (Mann-Whitney U検定, p = 0.02)。SDQは8点を判定値としたとき、感度 0.78、特異度 0.7で、FSHD1患者の嚥下障害を判別した (カイ二乗検定, p < 0.01)。嚥下障害群で自覚の多い症状は、「飲み込んだ後、口中の、歯ぐきと頬の間、舌の裏に食べ物が残ったり、上顎部分に食べ物がつりついていたりする」「噛んでいる食べ物で口から出てくる」「固い食べ物を飲み込みにくい (リンゴやせんべいなどの) に詰まる感じがする」) であった。【結論】FSHD1では誤嚥の頻度は 5.7% 低いものの、34.3%に咽頭残留を認めた。臨床像から嚥下障害の合併を判定することは困難であったが、SDQは有意に嚥下障害を判定できることを示した。自覚しやすい症状は、口唇閉鎖の障害、口腔から咽頭への送り込みの障害、そして咽頭収縮力の低下による食物輸送の障害であることが示唆された。

O-22-2 淡蒼球内節に対する脳深部刺激療法はGNAO1 異常症の激しい不随意運動に著効する

○大原 智子<sup>1</sup>、熊田 聡子<sup>1</sup>、横地 房子<sup>2</sup>、上利 崇<sup>3</sup>、眞下 秀明<sup>1</sup>、西田 裕哉<sup>1</sup>、田村友美恵<sup>1</sup>、辻 健史<sup>1</sup>、早川 格<sup>5</sup>、久保田雅也<sup>2</sup>、佐々木征行<sup>6</sup>、高木みずき<sup>7</sup>、倉橋 宏和<sup>1</sup>、奥村 彰久<sup>1</sup>、相井 洋文<sup>1</sup>、星野 愛<sup>1</sup>、福田 光成<sup>1</sup>、磯尾 綾子<sup>3</sup>、沖山 亮一<sup>2</sup>、高橋 一司<sup>2</sup>
<sup>1</sup>東京都立神経病院神経小児科、<sup>2</sup>東京都立神経病院脳神経内科、<sup>3</sup>東京都立神経病院脳神経外科、<sup>4</sup>岡崎市民病院小児科、<sup>5</sup>国立成育医療研究センター神経内科、<sup>6</sup>国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科、<sup>7</sup>愛知医科大学小児科

【目的】GNAO1異常症では、小児期から思春期にかけて激しいジスキネジアを生じることがあり、横紋筋融解、悪性高熱、呼吸不全を併発して、しばしば致死的な経過を辿る。淡蒼球内節に対する脳深部刺激療法 (GPI-DBS) が有効とされるが、未だ報告は少ない。当院での経験を報告する。【方法】当院にてGPI-DBSを行ったGNAO1異常症例の症状ならびに経過を動画などを用いて後方視的に検討した。【結果】症例は4例 (8歳から16歳、男児2例、女児2例)。産前障害は認めなかったが、乳児期より精神運動発達遅滞、筋緊張低下、ジストニアを認め、アトリーゼ型脳性麻痺と診断された。発達は線後に伸び、支え歩行が可能となったが、小児期より感染症などを契機にジスキネジアを反復、2-5年の経過で明らかな誘因なしに激しいジスキネジアが持続するようになった。薬剤の効果は乏しく、横紋筋融解や呼吸不全を生じて、運動機能が進行、全例が臥床状態、経胃管栄養となり、1例で気管切開が施行された。頭部画像ならびに採血・髄液検査に特異的な所見は無く、全エクソーム解析によりGNAO1異常症と診断された。GPI-DBSは、持続性の激しいジスキネジア発症後1ヶ月から2年で施行。特に重症であった2例では、当院入院5日ならびに12日後に準緊急的にDBS手術を行った。DBSはジスキネジアに対して速やかに著効を示し、全例が経口摂取と支え歩きを再獲得、気管切開後の1例では閉鎖することができた。Burke-Fahn-Marsden scoreの平均値は、術前の90から術後は38に低下した。【結論】GPI-DBSはGNAO1異常症の激しいジスキネジアに著効を示し、生命予後ならびにQOLを著しく改善させる。アトリーゼ型脳性麻痺と診断されている患者の中に本疾患が隠れている可能性があり、本疾患の周知により早期診断が重要である。

O-22-3 神経筋疾患の手指動作に関する研究

○齊藤 利雄<sup>1</sup>、飛田 公理<sup>2</sup>、西尾 久英<sup>3</sup>

<sup>1</sup>国立病院機構大阪根山医療センター 神経内科・小児神経内科、<sup>2</sup>浦和美國トクターランドクリニック 小児科、<sup>3</sup>神戸大学大学院総合リハビリテーション学部作業療法学科

【目的】脊髄性筋萎縮症(SMA)やDuchenne筋ジストロフィー(DMD)などの神経筋疾患では新規治療薬の開発・上市が相次いでいるが、既存の運動機能評価方法は進行例での評価が困難な場合も多く、適切な評価方法が必要である。【方法】期間をあげ、対象の神経筋疾患患者で、タブレット上で作動する30秒間のタッピング合計回数を5秒おきに記録するソフトウェアを使用した。タッピング合計回数、最初と最後の5秒間のタッピング回数の差を最初の5秒のタッピング回数で除した%値(減少率)を求め、期間前後で比較した。期間中新規薬物療法などの介入はなかった。拘縮や脊柱変形のため、対象ごとに評価する姿勢は異なるが、期間前後とも同一患者では同一姿勢で評価した。【結果】研究に参加した神経筋疾患はSMA2型14例、SMA3型12例、DMD2例、その他8例の合計36例で、男性22例、女性14例、平均年齢25.4歳(SD15.0)であった。車椅子使用が26例、歩行可能が10例で、15例が夜間非侵襲的的人工呼吸療法を行い、6例が脊柱固定術を行っていた。評価間隔は平均6.8月(SD2.2)であった。タッピング合計回数は期間前平均151.3回(SD44.8)、期間後平均150.2回(SD42.2)、減少率は期間前平均33.7%(SD13.9)、期間後平均35.7%(SD17.4)で、いずれも期間前後で有意差はなかった。【結論】期間をあげて行ったタッピング動作評価項目の値には有意差はなく、安定して評価可能であった。本法での減少率は疲労性を示す尺度と考えられ、例えば、SMAの新規治療薬介入などで認められる、既存の運動機能評価方法では評価できない易疲労性改善を客観的に評価できる可能性がある。本法は神経筋疾患の運動機能評価法として有用と考えられる。

O-22-4 小児期発症の抗MOG抗体関連疾患患者の臨床的特徴

○星野 愛<sup>1</sup>、眞下 秀明<sup>1</sup>、柏井 洋文<sup>1</sup>、大原 智子<sup>1</sup>、佐久間 啓<sup>2</sup>、高橋 利幸<sup>3</sup>、福田 光成<sup>1</sup>、熊田 聡子<sup>1</sup>、高橋 一司<sup>4</sup>

<sup>1</sup>東京都立神経病院 神経小児科、<sup>2</sup>東京医科大学総合研究所 こどもの脳プロジェクト、<sup>3</sup>東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野、<sup>4</sup>東京都立神経病院 神経内科

【目的】近年、抗MOG抗体関連疾患(MOGAD)は、視神経炎、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、自己免疫性脳炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)など多彩な臨床型に関連する疾患スペクトラムであることが明確になりつつある。本発表は過去10年間に当科で診療した乳児～思春期発症のMOGAD患者を収集し、小児期の臨床的特徴を明らかにすることが目的である。【方法】2011年11月～2021年11月に当科で診療した抗MOG抗体陽性患者の発症年齢・最終診断・症状・検査所見・治療・予後等について診療録を用いて分析した。【結果】女児4例、男児5例。初回発症年齢1歳7ヶ月～15歳。最終診断は視神経炎5例、ADEM1例、NMOSD1例、自己免疫性脳炎2例であった。初回発症時の症状は、視力障害4例(片側3例、両側1例)、頭痛5例、けいれん1例、行動異常・精神症状1例。抗AQP4抗体は検査を行った7例で全て陰性。オリゴクローナルバンドは2例で陽性(22.2%)。抗NMDAR抗体陽性率が1例いた。急性期治療は全例ステロイドパルス療法による一定の効果を認めた。プレドニゾン経口内服の維持療法に移行しているが、5例(55.6%)が再発し、その多くは定期IVIG療法を導入後に寛解に至っている。【考察】今回の検討では、主に乳幼児～学童早期発症例はADEM・視神経炎、学童後期発症はNMOSDや自己免疫性脳炎の表現型をとる傾向があり、年代による違いが明らかになった。精神症状を認めた学童例で抗MOG抗体と抗NMDAR抗体のdouble positive例がいた。治療は急性期のステロイド投与に反応良好であるが、ステロイド使用が長期化する場合は、特に小児では維持治療の二次選択薬として定期IVIG療法も考慮すべきであると考えた。

O-23-1 脳卒中後てんかんの臨床像：PROPOSE研究

○福岡 一樹<sup>1</sup>、田中 智貴<sup>1</sup>、池田 宗平<sup>1</sup>、鴨川 徳彦<sup>1</sup>、阿部宗一郎<sup>1</sup>、石山 浩之<sup>1</sup>、池田 昭夫<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>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

【目的】脳卒中後てんかんは非典型的な症状が診断上の問題となっている。脳卒中後てんかんの臨床像を明らかにすることを目的とした。【方法】PROPOSE研究に登録した511例のうち、当施設に入院した299例の脳卒中後てんかん患者において、発作起始症状、発作後症状、脳波及び発作後SPECT所見を調査したサブ解析結果を統合し、非運動起始発作と発作後症状遷延の特徴を調査した。【結果】登録患者は年齢中央値74歳、男性199例。焦点非運動起始発作は、頻度が42%で(うち24%が失語を主体とする認知発作)、うち28%がけいれん発作への進展を呈さず非運動発作に留まった。発作後症状(麻痺又は失語)の頻度は、1日以上遷延が17%、3日以上遷延が13%であった。脳波上の棘・鋭波は33%に認められた。発作後過灌流は、発作後SPECTの検出率が67%、発作後発作間欠期SPECTの差分解析による検出率が84%であった。多変量ロジスティック回帰分析の結果、独立して焦点非運動起始発作陽性と有意な関連を示したのは、前頭葉病変無し(調整後オッズ比2.06、95%信頼区間1.12-3.77【以下同】)・被殻病変無し(2.13、1.07-4.26)・脳卒中後麻痺無し(2.00、1.11-3.62)であった。焦点非運動起始発作陽性群は、棘・鋭波よりも過灌流の検出率が高く(73% vs. 29%)、運動起始発作陽性群と比較して前頭葉の過灌流を有意に多く認めた(48% vs. 31%)。また、発作後症状遷延陽性とは、脳卒中後遺症(麻痺又は失語)が有意な関連を示した(2.70、1.17-6.23)。発作後麻痺陽性群は、棘・鋭波と比べ過灌流の検出率が高かった(75% vs. 21%)。発作後失語陽性群は、棘・鋭波と比べ過灌流の検出率が高く(94% vs. 50%)、発作後失語陰性群と比較して前頭葉の過灌流を有意に多く認めた(71% vs. 29%)。【結論】脳卒中後てんかんにおける非運動起始発作と発作後症状遷延の特徴を明らかにした。

O-23-2 側頭葉てんかんにおける純粋健忘発作：頭蓋内脳波による検討

○川口 典彦<sup>1</sup>、井上 有史<sup>1</sup>、寺田 清人<sup>1,2</sup>、白井 直敬<sup>1</sup>、高橋 幸利<sup>1</sup>

<sup>1</sup>静岡てんかん・神経医療センター てんかん科、<sup>2</sup>てんかんと発達の横浜みのる神経クリニック

【目的】両側の側頭葉内側部の損傷により永続的な前向き健忘が生じることは知られているが、同部位の一過性機能障害によって前向き健忘が生じるかどうかについては結論が出ていない。てんかん患者における頭蓋内脳波による検討では、前向き健忘のみを呈する純粋健忘発作はこれまで一例しか報告がなく、当該症例であっても意識減損が生じており逆向き健忘の要素が否定できない(Palmini et al. Brain 1992)。本研究では頭蓋内脳波中に記録された純粋健忘発作を検討し、そのメカニズムを明らかにすることを目的とした。【方法】頭蓋内脳波を施行した症例群の中から純粋健忘発作が記録された症例を後方視的に検索した。発作時の介入にて、運動、言語、行為、計算、短期記憶などの確認を行った。【結果】純粋健忘発作を有する側頭葉てんかん3症例が認められた。3例とも病歴上、焦点両側化強直間代発作を持たなかった。純粋健忘発作の発作時脳波では片側の側頭葉内側部から発作活動が始まり対側へと拡張した。発作活動が片側に留まる場合には記憶は障害されなかった。発作起始は1例が言語優位側、2例が非言語優位側であった。3例中2例は側頭葉前部切除術を行い、発作の消失(Engel class Ia)と認知・記憶機能の向上を認めた。【結論】純粋健忘発作において、両側の側頭葉内側部の一過性機能障害が前向き健忘を引き起こすことが示唆された。また、外科治療により良好な発作転帰と認知・記憶機能の改善が得られた。

O-23-3 発作間欠期てんかん性放電が運動系列学習に及ぼす影響に関する検討

○岡留 敏樹<sup>1</sup>、上原 平<sup>2</sup>、山口 高弘<sup>1</sup>、向野 隆彦<sup>1</sup>、重藤 寛史<sup>3</sup>、磯部 紀子<sup>1</sup>

<sup>1</sup>九州大学大学院医学研究院 神経内科学、<sup>2</sup>国際医療福祉大学成田病院 脳神経内科、<sup>3</sup>九州大学大学院医学研究院 保健学部門 検査技術科学分野

【目的】てんかん患者において、発作間欠期てんかん性放電(IED)が認知機能に影響を及ぼすという報告はあるが、その機序は解明されていない。近年、マウスにおいてIEDと同期して出現する紡錘波が記憶の固定化を障害することが示されたが、ヒトでの検討は行われていない。運動系列学習は睡眠依存性の学習効果を有し、学習後の睡眠中に出現する睡眠紡錘波の頻度が、その学習効果と正の相関を示す。本研究ではIEDおよびIEDと同期して出現する紡錘波がてんかん患者の運動系列学習に与える影響を検討し、これらの病的意義を明らかにする。【方法】2019年6月から2021年11月まで当院にて長時間ビデオ脳波モニタリングを施行された患者らびに、年齢を適合させた健康者を対象とした。指タイピング課題による運動系列学習を就寝前と翌朝に行い、その成績の改善率を睡眠学習効果とした。モニタリングのために抗てんかん薬を減薬したてんかん性活動の盛んな時期と、モニタリング後に抗てんかん薬を通常用量に戻した時期と比較し、睡眠学習効果の変化および関連のある因子を探索的に解析した。【結果】患者群9名、健康者群11名。睡眠学習効果は、健康者群と比較して減薬期の患者群においてのみ有意に低かった。患者群において、減薬に伴う睡眠学習効果の変化は、睡眠時間やIED頻度の変化との間に相関を認めず、IEDと同期して出現する紡錘波の頻度の変化との間に有意な負の相関を認めた。【結論】IED自体ではなく、IEDと同期して出現する紡錘波が増えるほど、運動系列学習における睡眠学習効果が減弱することを明らかにした。てんかん患者において、生理的な睡眠紡錘波を介した記憶の固定化をIEDと同期した紡錘波が阻害することで、認知機能障害を呈していることが示唆された。

O-23-4 高知県における焦点発作の診断と治療予後の検討

○勝野瀬智大、吉本 大治、寺田 朋未、森田ゆかり、大崎 康史、古谷 博和

高知大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】高知県における焦点発作の診断、頻度とその経過、予後、地域的問題を検討した。【対象・方法】2013年9月から2021年9月までに新患受診し、診察と脳波検査の結果焦点発作(FS)と診断され、3ヶ月から6年におたり経過を観察した症例を対象とした。【結果】91例のFSがあり、全新患症例の3.9%であった。FSの中では65例(71.4%)が焦点起始無自覚発作(FIAS、旧複雑部分発作)で、FSの発症は20歳未満と60歳以降に多く、34症例(37.3%)に二次性全般化が見られた。FIASの主訴では「異常行動」が18例(27.7%)、「記憶が飛ぶ」「物忘れ」が17例(26.1%)であった。脳波検査は85例で行われ、正常範囲内が58例(68.2%)、軽度異常が24例(28.2%)、中等度異常が3例(3.5%)であった。治療は単剤が47例、2剤が19例、3剤が5例、5剤が1例で、その結果29例(34.1%)で発作消失、41例(48.2%)で発作軽減しており、不変は9例(10.6%)であった。57例(67.0%)で自動車運転停止による問題が生じ、10例(11.8%)で発作消失で運転が再開された。【考察】新規抗けいれん薬の使用でFSの予後は良くなっており、FSについても早期診断、早期治療開始、早期自動車運転の再開が地域医療にとって重要と考えられた。

## O-24-1 巨大体性感覚誘発電位(SEP)に続いて交互に繰り返す広周波数帯域のpowerの増大と減少

○山中 治郎<sup>1</sup>、戸島 麻耶<sup>1</sup>、小林 勝哉<sup>1</sup>、人見 健文<sup>2</sup>、松橋 眞生<sup>3</sup>、宇佐美清英<sup>3</sup>、高橋 良輔<sup>1</sup>、池田 昭夫<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>京都大学病院 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

【目的】良性成人型家族性ミオクロウズてんかん(BAFME)は皮質ミオクロウズ(CM)の病因の一つで、律動性の皮質振戦を呈するがその機序は分かっていない。体性感覚誘発電位(SEP)の単一刺激試行波形には、試行毎に位相が不一致のinduced activityが含まれる。CM症例の巨大SEPにおけるinduced activityについて、健常例SEPおよび難治てんかん外科手術目的の硬膜下記録での高振幅SEPと比較し、その特徴を詳しく調べる。【方法】対象はsampling rate 10 kHzで上肢SEPを施行した、1) 2017年4月~2020年6月に巨大SEPを認めたCM症例、2) 健常例、3) てんかん外科手術硬膜下電極留置のデータベースの症例である。単一刺激試行波形を時間周波数解析した後に加算平均したTime-Frequency Representation (TFR)を用い、False discovery rate < 0.01を閾値とした有意なpowerの変化をinduced activityとし、BAFME、その他のCM、健常例と比較した。対象3)では生理的高振幅データとしてその特徴を検討した。【結果】対象は1) 23例(BAFME 11例、他のCM 12例)、2) 18例、3) 3例だった。TFRで0-1000 Hzの広周波数帯域のpower増大、減少が交互に繰り返して出現し、BAFMEで最も出現率が高く(増大/減少: BAFME 100%/91%、他のCM 58%/46%、健常例43%/23%)、繰り返しも明瞭だった。硬膜下電極SEPでは全例で広周波数帯域のpower増大を2回のみ認めたが、減少はなかった。【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、SEPに含まれる広周波数帯域のinduced activityを検出できた。2) BAFMEで交互に繰り返すpowerの変化は皮質振戦の律動機構に関連する可能性がある。

## O-24-2 針筋電図で検出される複合反復放電は高齢女性、上肢近位筋で検出されやすい

○木田 耕太、清水 俊夫、森島 亮、木村 英紀、川添 僚也、村山 明希、高橋 一司  
 都立神経病院 脳神経内科

【目的】針筋電図検査で検出される複合反復放電(complex repetitive discharges; CRD)は比較的慢性に経過する神経筋疾患で非特異的に検出されるとされるが、発生メカニズムや背景となる臨床像について十分解明されていない。多数例について後方視的研究を行い、CRDの実態について調査する。【対象】2020年7月1日から1年間に神経筋疾患を疑い針筋電図を実施した連続338例、1849筋【方法】CRD出現の有無、CRD出現筋の最大MUP振幅、患者背景(年齢、性別、診断病名)について解析した。【結果】43例(12.7%)、56筋(3.0%)でCRDが検出された。CRDが検出された群は有意に年齢が高く(p<0.0001)、女性の割合が高かった(p=0.0023)。CRD検出群では非検出群と比べALSの割合が高かった(p=0.0047)、背景病態は筋障害、末梢神経障害、中枢神経病変など多様であった。CRD検出筋のMUP振幅は非検出筋と差がなかった。CRDの検出は僧帽筋、上腕二頭筋・三角筋で68%を占めた。【結論】CRD検出の背景病態は多様であるが、高齢女性、僧帽筋および上肢近位筋で検出されやすい。

## O-24-3 視床下核におけるhigh beta oscillationは抗パーキンソン病薬の使用量に影響を受ける

○中島明日香<sup>1,3</sup>、徳川 城治<sup>2</sup>、岩室 宏一<sup>3,4</sup>、三橋 匠<sup>2</sup>、梅村 淳<sup>3,4</sup>、菱井 誠人<sup>2</sup>、下 泰司<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>順天堂大学医学部附属練馬病院 脳神経内科、<sup>2</sup>順天堂大学医学部附属練馬病院 脳神経外科、<sup>3</sup>順天堂大学医学部附属順天堂医院 運動障害疾患病態研究・治療講座、<sup>4</sup>順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経外科

背景: パーキンソン病(Parkinson's disease: PD)の大脳基底核内では、運動症状発現時のlocal field potential (LFP)にβ帯域のoscillationを呈する事が知られている。β帯域のoscillationの中でも10-20Hzのlow β帯域のoscillation(LβO)と21-35Hzのhigh β帯域のoscillation(HβO)が発現することが指摘されており、運動症状にはLβOとの関与が指摘されている。しかし、これまでにHβOの発現頻度および症状との関連を検討した報告は少ない。目的、方法: 当院でPercept PC™を用いて両側視床下核深部刺激療法を施行した9例について、術後にdrug offの状態での視床下核LFPを計測し、HβOの出現群の割合、患者背景、術前の運動症状/非運動症状との関連を調べた。運動症状はMovement Disorder Society-Unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS) part 3、非運動症状は日本語版Montreal Cognitive Assessment, MDS-UPDRS Part 1, Neuropsychiatric Inventory, Wearing-off Questionnaire-19, Questionnaire for Impulsive Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scaleを用いた。結果: HβOは9例中5例で認められ、3例でレドパにより強度が減弱した。患者背景においてHβO出現群のlevodopa equivalent daily dose (LEDD)が有意に高値であった(HβO(+)群 = 1364.8 ± 235.7 mg, HβO(-)群 = 910.4 ± 36.4 mg, p = 0.016 (Mann-Whitney U-test))が、その他の各スケールでは両群間に有意な差を認めなかった。考察: これまでの報告ではHβOはすくみ足や大脳皮質-視床下核-淡蒼球経路のいわゆるhyper direct pathwayの活動に関与することが示唆されている。今回の研究においてdrug off時に記録されたHβOが術前の運動/非運動症状とは関連がなく、術前の抗PD薬の使用量との相関を認めたことは、抗PD薬はその使用量によって神経細胞活動に与える影響が異なり、その効果は一定時間以上持続する事が示唆された。

## O-24-4 歩行における一次運動皮質の役割-脳梗塞患者にみられた自動・随意運動乖離

○長岡 正範<sup>1</sup>、熊倉 康博<sup>2</sup>、海老原 彰<sup>3</sup>、薄井 美由<sup>3</sup>、宇津木康広<sup>2</sup>

<sup>1</sup>リハビリテーション翼の舎病院 リハビリテーション科、<sup>2</sup>リハビリテーション翼の舎病院 リハビリテーション部、<sup>3</sup>新小山市市民病院神経内科

目的: 一次運動野は随意運動の中核である。一次運動野に梗塞のある患者で歩行が可能であった患者を観察した。改めて、歩行に及ぼす一次運動野の機能を解析した。対象と方法: 脳梗塞により一次運動野に限局的病変を有する患者2名において、神経学的診察並びにビデオと表面筋電図同時記録(Teraview®)、NIRSによる安静時とトレッドミル歩行時の脳機能解析を行った。結果: 頭部MRIでは、FLAIR画像で傍中心小葉の病変を認めた。神経学的には病変と対側の下肢遠位筋の麻痺を認め、腱反射は低下からやや亢進し、バビンスキー反射は陰性であった。感覚障害を認めなかった。一方、2人とも麻痺側足部をひきずりながら短距離の歩行が可能であった。下肢遠位部の筋を個別に随意的収縮することはできなかったが、表面筋電図では爪先立ちや踵踏で麻痺側筋にも持続的な、歩行ではリズムに沿った活動が観察された。NIRSでは歩行中、健側前頭葉の血流増加が見られたが、患側では認められなかった。両名とも歩行機能の改善が良好であった。考察: 一次運動野の梗塞では、下肢筋を個々に収縮させることが困難であったが、歩行ではこれらの筋が歩行リズムに合わせて活動することを観察した。両名とも歩行は自立したが、1名は個々の筋収縮は不十分なままであった。随意収縮が不能であるのに、歩行という自動運動が可能であることから、自動・随意運動解離の一例と考えた。随意収縮不能が失行による可能性を検討したが、歩行が自立した段階でも、麻痺側下肢の筋活動は健側と異なり立脚相の下腿屈筋・伸筋間の協調的活動が失われており中枢性麻痺を反映すると考えた。一次運動野病変による自動・随意運動解離の観察から、一次運動野の歩行における関与は、個々の筋収縮を制御すること、並びに歩行における拮抗筋間の協調性制御にあると想定される。

**O-25-1** Moyamoya disease susceptibility variant promotes intracranial arteriopathy in hypercholesterolemia○Yorito Hattori<sup>1</sup>, Kotaro Noda<sup>2</sup>, Mika Hori<sup>3</sup>, Yuriko Nakaoku<sup>4</sup>, Akito Tanaka<sup>1</sup>, Kunihiro Nishimura<sup>4</sup>, Mariko Harada-shiba<sup>5</sup>, Masafumi Ihara<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, <sup>3</sup>Department of Endocrinology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, <sup>4</sup>Department of Preventive Medicine and Epidemiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, <sup>5</sup>Department of Molecular Pathogenesis, National Cerebral and Cardiovascular Center

**Introduction:** The relationship between familial hypercholesterolemia (FH) and cerebrovascular diseases remains under debate. *RNF213* is a susceptibility gene of Moyamoya disease and the p.R4810K variant provides a strong genetic risk for large artery atherosclerosis due to anterior circulation intracranial major arterial stenosis/occlusion (ICASO) in East Asian countries. However, as the penetrance of ICASO associated with the variant is relatively low (approximately 1 in 25-50 carriers), additional factors should be required to develop ICASO in the variant carriers. We therefore hypothesized that dyslipidemia facilitates the variant carriers to develop ICASO. **Methods:** We enrolled 167 consecutive FH patients who underwent brain MRI and MRA at our hospital from May 2005 to June 2021. FH patients harbored mutations in *LDLR* in 62.3% and *PCSK9* in 13.2%. Genotyping of the *RNF213* p.R4810K variant was performed using a fully automated gene analysis system (LightCycler 96; Roche, Switzerland). **Results:** The *RNF213* p.R4810K variant was found in six FH patients (3.6%), and five of them (83.3%) showed ICASO in the anterior circulation. Exact logistic regression analysis showed the variant was a strong predictor for ICASO in the anterior circulation of FH patients (OR 21.58, 95% CI 1.95-239, p=0.012), adjusted for age, sex, hypertension, and diabetes mellitus. **Discussion:** *RNF213* p.R4810K was associated with ICASO in FH patients. The combination of gene mutations responsible for FH and *RNF213* p. R4810K variant may elevate risk of the anterior circulation ICASO.

**O-25-3** Downward type M1 segment of MCA is a risk factor for branch atheromatous disease○Junpei Nagasawa<sup>1</sup>, Hiromi Konaka<sup>1</sup>, Sayori Hanashiro<sup>1</sup>, Masaru Yanagihashi<sup>1</sup>, Kiyokazu Kawabe<sup>1</sup>, Kenichi Suzuki<sup>2</sup>, Masaki Hori<sup>2</sup>, Osamu Kano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Department of Radiology, Toho University Faculty of Medicine

**[Objective]** To evaluate the association between middle cerebral artery (MCA) geometric features and the development of branch atheromatous disease (BAD). **[Methods]** Among 846 patients in the 4-year stroke database at our hospital, 60 BAD types in the M1 segments of the MCA were selected retrospectively using head MRI. The M1 segment was classified as upward, downward, and straight types. Additionally, we compared the difference between the BAD and the contralateral side. Data regarding patients' medical history were also collected. **[Results]** The mean age was 70.6±13.6 years. 49 were males and 11 were females. Of the BAD patients, 22 had upward type, 25 had downward type, and 13 had straight type on the infarct side. The most common geometric features of the BAD side was the downward type (41%), followed by straight type (36%) and the upward type (21%). The M1 morphology of the contralateral side was least in downward type (15%). Comparison of clinical parameters such as age, gender, hypertension, diabetes, and hyperlipidemia between the downward M1 and the other types showed no significant difference in the two groups. **[Conclusion]** A downward M1 morphology may be associated with the development of BAD and the geometric features of M1 segment might affect the site of plaque formation.

**O-25-5** Atherosclerotic Vertebral Artery Occlusive Disease Predicts Poor Outcome in Medullary Infarction○Yasumasa Yamamoto<sup>1</sup>, Naoki Makita<sup>2</sup>, Yoshinari Nagakane<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyoto Katsura Hospital, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, <sup>3</sup>Department of Neurology, Kyoto Second Red Cross Hospital

**[Objective]** To explore how stroke mechanism of medullary infarction (MI) correlates with long term functional outcome. **[Methods]** Consecutive 107 patients with acute isolated MI including 71 patients with lateral MI (LMI) and 36 with medial MI (MMI) were selected. Stroke mechanism consists of penetrating artery disease (PAD), large artery atherosclerotic Occlusive Disease (LAOD) and dissection (Dis). Poor functional outcome was defined as patients who showed the modified Rankin Scale 2 or more and/or dysphagia at 1 year after onset. **[Results]** The frequencies of stroke mechanism of PAD, LAOD and Dis were 29 (40.8%), 16 (22.5%) and 24 (33.8%) in LMI, and 20 (55.5%), 13 (36.1%) and 2 (5.6%) in MMI, respectively. The prevalences of acute worsening (increase of NIHSS 1 point or more) in PAD, LAOD and Dis were 2 (6.9%), 8 (50.0%) and 8 (33.3%) in LMI, and 10 (50%), 4 (30.7%) and 0 in MMI, respectively. Patients who showed poor functional outcome in PAD, LAOD and Dis were 3 (10.3%), 7 (43.7%) and 6 (25.0%) in LMI, and 2 (10.0%), 6 (46.1%) and 0 in MMI, respectively. Patients with LAOD showed significantly poor outcome than PAD (p<0.0099 in LMI and p=0.017 in MMI). Although dissection in LMI exhibited worse functional state in acute phase, it did not show long-term poor outcome. **[Conclusions]** Patients with LAOD showed poor functional outcome than other groups. In patients with LAOD, medulla oblongata may be exposed to ischemic insults due to persistent hemodynamic compromise. In patients with LAOD, the aggressive medical management or strict control of vascular risk factors should be considered.

**O-25-2** Chronological changes of cerebral vasospasm and cerebral blood flow in RCVS○Yuya Kano<sup>1</sup>, Shohei Inui<sup>2</sup>, Yuto Uchida<sup>1,3</sup>, Keita Sakurai<sup>4</sup>, Masahiro Muto<sup>5</sup>, Hanako Sugiyama<sup>6</sup>, Takao Takeshima<sup>6</sup>, Toshihiko Usami<sup>1</sup>, Tomoyuki Kuno<sup>1</sup>, Koji Takada<sup>1</sup>, Hiroyuki Yuasa<sup>7</sup>, Kentaro Yamada<sup>8</sup>, Noriyuki Matsukawa<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Toyokawa City Hospital, Japan, <sup>2</sup>Department of Radiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, <sup>3</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Nagoya City University, <sup>4</sup>Department of Radiology, National Center for Geriatrics and Gerontology, <sup>5</sup>Department of Radiology, Nagoya City University East Medical Center, <sup>6</sup>Department of Neurology, Tominaga Hospital, <sup>7</sup>Department of Neurology, Tosei General Hospital, <sup>8</sup>Department of Neurology, Nagoya City University East Medical Center

**[Objective]** Chronological cerebral blood flow (CBF) analyses in reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) have not been well described in the literature. This study aimed to evaluate chronological CBF changes using arterial spin labeling (ASL) magnetic resonance imaging in patients with RCVS. **[Methods]** We enrolled five RCVS patients in this study. In addition to MRI examinations on the day of symptom onset, 22 follow-up MRI examinations were performed until weeks 12/18 (5-6 times/patient). Quantification of ASL using an automated region-of-interest placement software and a 5-point visual scale of vasoconstriction severity was performed in all patients. The association between CBF changes and RCVS-related complications was evaluated. **[Results]** Quantitative ASL revealed variable patterns of decreasing CBF in the first week, followed by subsequent increases. Notably, arterial vasoconstriction paradoxically progressed despite an increase in CBF from the first to the second week; this increase was relatively higher in patients with both cortical subarachnoid hemorrhage and posterior reversible encephalopathy syndrome. **[Conclusions]** This study showed that in RCVS patients, CBF initially decreased and subsequently increased, especially in the second week. This chronological change may contribute to understanding the pathology of RCVS.

**O-25-4** Deviation of BP from autoregulation limits after intravascular treatment correlates with outcomes○Zhe Zhang<sup>1</sup>, Yuehua Pu<sup>1</sup>, Lei Yu<sup>1,2</sup>, Haiwei Bai<sup>1,3</sup>, Wanying Duan<sup>1</sup>, Liping Liu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, China, <sup>2</sup>Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, <sup>3</sup>Hebei Medical University Third Hospital

**Background** Blood pressure (BP) management at the early time after endovascular thrombectomy (EVT) lacks evidence. Determination of cerebral autoregulation (CA) limits might guide BP management. Our study aimed to evaluate the association between outcomes and the duration as well as the degree of deviation of BP out of CA limits. **Methods** We enrolled patients who received EVT for acute anterior circulation stroke in our Hospital. Lower and upper limits of CA were determined by the BP at which the mean velocity index (Mx) was above the CA-impairment threshold. We calculated percent time and time-BP area that BP was out of the CA limits of each subject. The primary outcome was functional independence (mRS scored 0-2) at 90 days. The secondary outcomes were early neurological recovery (ENR, NIHSS scores reduced >4 at 7 days), infarct volume growth at 24 to 48 hours and symptomatic hemorrhagic transformation (sHT) within 7 days. **Results** A total of 102 patients were enrolled, and 94 were analyzed. Percent time and time-BP area with BP out of the CA limits were associated with functional independence at 90 days (aOR per 10% time 0.81 P=0.008, aOR per 10 h·mmHg 0.96 P=0.003). Time-BP area correlated with infarct volume growth (aOR per 10 h·mmHg 1.02 P=0.031). No correlation was noticed between percent time, time-BP area and ENR, sHT. **Conclusion** Infarct volume growth, functional outcome after EVT correlate with both duration and the extent of BP deviation from CA limits. Approaching the CA-preserved BP range might improve prognosis through maintaining proper cerebral perfusion.

**O-25-6** Withdrawn

O-26-1 神経核内封入体病患者の脳脊髄液中におけるリン酸化tau (p-tau181)濃度の上昇

○小松 大樹<sup>1</sup>、栗原 正典<sup>1</sup>、仙石 鍊平<sup>1,2,3</sup>、洪川 茉莉<sup>1</sup>、森本 悟<sup>1,4</sup>、荒川 晶<sup>2</sup>、松原 知康<sup>2</sup>、石橋 賢士<sup>5</sup>、光武 明彦<sup>6</sup>、柴田 頌太<sup>6</sup>、石浦 浩之<sup>6</sup>、難波 栄二<sup>7</sup>、東原 真奈<sup>1</sup>、仁科 裕史<sup>1</sup>、徳丸 阿耶<sup>6</sup>、石井 賢二<sup>3</sup>、齋藤 祐子<sup>2</sup>、村山 繁雄<sup>1,2</sup>、金丸 和富<sup>1</sup>、岩田 淳<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京都健康長寿医療センター 脳神経内科、<sup>2</sup>東京都健康長寿医療センター 神経病理学(高齢者ブレインバンク)、<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学 脳神経内科、<sup>4</sup>慶應義塾大学医学部 生理学教室、<sup>5</sup>東京都健康長寿医療センター 神経画像研究チーム、<sup>6</sup>東京大学医学部附属病院 脳神経内科、<sup>7</sup>鳥取大学 研究推進機構 研究戦略室、<sup>8</sup>東京都健康長寿医療センター 放射線診断科

【目的】脳脊髄液(CSF)中のリン酸化tau(p-tau181)はアルツハイマー病の確立したバイオマーカーだが、他の神経変性疾患での検出は十分ではない。本研究では認知症を来す一方でtauとの関連は知られていない神経核内封入体病(NIID)患者でのCSF中p-tau181濃度を検討した。【方法】2012年4月から2021年4月に研究同意を得てCSFバイオマーカーを測定した神経疾患患者連続1247例のうちMRI・皮膚生検所見からNIIDと診断した11例を後方視的に検討した。いずれも成人発症で認知症を来たし、男性3例/女性8例で、CSF採取時の年齢は65-80歳、MMSEは16-26点だった。CSF中のp-tau181、総tau、Aβ<sub>42</sub>濃度をELISA法(Fujirebio)により測定し、施設カットオフ値は過去に剖検例から決定したものを用いた。5例ではPiBを用いたアミロイドPETも行った。【結果】CSF中のp-tau181は73.3±26.0 pg/mL、総tauは406±267 pg/mL、Aβ<sub>42</sub>は794±364 pg/mLであった。p-tau181が施設カットオフ値(50.0 pg/mL)を超えたのは10例、うちAβ<sub>42</sub>減少を認めたのは2例でPiB-PETではそれぞれ陰性と局所的集積のみだった。施行残り3例もPiB-PET陰性だった。11例中総tauが施設カットオフ値を超えたのは6例であった。1例では発作間欠期と4年後の一過性脳炎様発作直後にCSF p-tau181を測定し同程度であった。【考察】NIID患者の多くで脳内Aβ蓄積なくCSF p-tau181の上昇を認めることが示唆された。約半数で総tauは上昇しておらず、神経変性に伴う非特異的変化とは別にtauの分泌・リン酸化に関わる分子機構が変化している可能性がある。

O-26-3 アルツハイマー病の最初期病変を捉える3D VRナビゲーション課題の開発

○渡辺 宏久<sup>1</sup>、大塚いり子<sup>1</sup>、高島 明彦<sup>2</sup>、徳田 隆彦<sup>3</sup>、石垣 診祐<sup>4</sup>、畑 純一<sup>5</sup>、ばかりなおえびふあにお<sup>6</sup>、村手健一郎<sup>7</sup>、水谷 泰彰<sup>8</sup>、島 さゆり<sup>9</sup>、植田 見広<sup>1</sup>、伊藤 瑞規<sup>1</sup>

<sup>1</sup>藤田医科大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>学習院大学 理学部生命科学科、<sup>3</sup>量子科学技術研究開発機構 脳機能イメージング研究部、<sup>4</sup>名古屋大学 大学院医学系研究科、<sup>5</sup>東京大学 大学院人間健康科学研究科、<sup>6</sup>名古屋大学脳とこころの研究センター、<sup>7</sup>藤田医科大学大学院ばねたね病院 脳神経内科

【目的】アルツハイマー病(AD)では内嗅野のタウ病変出現が最初期変化とされる。同部位は、経路統合能(自身が移動した距離と方向情報を基として現在地を推定し、出発点に戻る道のりを推定する自己ナビ機能)を担うことが動物で示され、ヒトでも機能的MRI研究で同様の役割を有することが報告されている。近年、共同研究者の高島らは、その経路統合能異常の年代別頻度がBraak stage I, IIの年代別頻度と高い相関を示すパーチャルアリイティ(VR)ナビタスクを開発した。今回、このタスクを用いて健常者の経路統合能を測定し、血漿p-tau181(p-tau 181)との関係を検討した。【方法】対象は、健常者38例(60.3±9.5歳、41歳~79歳)。全例ACE-R 89点以上、MMSE 28点以上で、神経・精神疾患は無く、頭部MRIは正常であった。MoCA-J 26点以上も満たす連続27例でp-tau 181の正常値を構築後、11例で3D VRナビタスクを実施し、p-tauや各種臨床指標との関係を検討した。VRナビタスクでは出発地点と仮想アリーナ内を移動後に出発地点に戻ると被験者が判断した地点との距離の差をエラー距離(vm、パーチャルメートル)とし、経路統合能の指標とした。【結果】健常者27例のp-tau 181値は0.95±0.35 pg/mLであった。次に11例のエラー距離は4.69±2.50 vm(0.84-9.50)で、5例で5vmを超えていた。p-tau 181値は1.024±0.534 pg/mLで、1例のみ2.0 pg/mLを超えていた。エラー距離とp-tau 181値は有意な相関を示した(r=0.804, p<0.05)。エラー距離とp-tau 181は、MoCA-J、MMSE、ACE-Rなど、他の高次脳機能検査との相関はなかった。【結論】健常者における3D VRナビタスクのエラー距離は、血漿p-tau 181と有意に相関し、ADの最初期病変を捉えうる可能性がある。

O-26-5 アルツハイマー病における脳白質病変の部位別リスク因子の後方視研究

○北山 仁久<sup>1,2</sup>、平野 成樹<sup>1,2</sup>、仲野 義和<sup>1,4</sup>、和泉未知子<sup>1,2</sup>、鈴木 政秀<sup>1,2</sup>、石川 愛<sup>2,5</sup>、柏戸 孝<sup>2,6</sup>、吉武 美紀<sup>1,2,8</sup>、焼山 正嗣<sup>7</sup>、杉山淳比古<sup>1</sup>、横田 元<sup>3</sup>、吉山 容正<sup>3</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 千葉市認知症疾患医療センター、<sup>3</sup>千葉大学大学院医学研究院 画像診断・放射線腫瘍学、<sup>4</sup>千葉県済生会習志野病院 脳神経内科、<sup>5</sup>国立病院機構 千葉東病院 脳神経内科、<sup>6</sup>柏戸病院 脳神経内科、<sup>7</sup>稲毛メモリークリニック、<sup>8</sup>順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科

【目的】大脳白質病変はアルツハイマー病(AD)患者においても高頻度に合併するが、その原因や臨床的意義は十分に解明されていない。本研究では、ADにおける白質病変と関連する要因と認知機能への影響を調べることを目的とした。【方法】ADまたは軽度認知障害と診断し、髄液アミロイドβ<sub>42</sub>低値が確認され、頭部MRIを実施した46例(平均70.8±9.6歳、男女=22:24)を後ろ向きに検討した。大脳白質病変は、頭部MRI FLAIR画像における高信号領域をScheltensらの方法を用いて深部白質病変0-24点、側脳室周囲病変0-6点、大脳基底核病変0-30点、テント下病変0-24点と視覚評価した。白質病変形成に関与する背景因子として、年齢、性別、糖尿病の有無、高血圧症の有無、脂質異常症の有無、髄液アミロイドβ<sub>42</sub>、髄液リン酸化タウを調査した。認知機能は、MMSEを見当識、記銘、注意、遅延再生、言語、構成の6項目にわけて評価した。各白質病変を目的変数に、背景因子、またはMMSE小項目を説明変数として多変量解析(重回帰分析)をそれぞれ行い、p値0.05未満を有意とした。【結果】深部白質病変は背景因子のうち年齢と髄液リン酸化タウと関連し、認知機能では見当識と遅延再生と関連した。側脳室周囲病変は年齢、糖尿病、高血圧、および、見当識と関連した。大脳基底核病変は年齢と高血圧に、テント下病変では記銘と関連した。【結論】ADにおける側脳室周囲病変は動脈硬化危険因子と関連し、深部白質病変は髄液タウ蛋白と関連し、虚血性変化の部位によって背景病態が異なる可能性がある。

O-26-2 脳脊髄液中のMMPsと脳内アミロイド蓄積および大脳白質病変との関連

○木村 成志、佐々木雄基、麻生 泰弘、藪内 健一、松原 悦朗  
大分大病院 神経内科

【目的】脳脊髄液中のmatrix metalloproteinases(MMPs)およびtheir inhibitors(TIMPS)レベルと脳内アミロイド蓄積、大脳白質病変の関連を明らかにする。【方法】2012年から2018年までにPiB-PET、FDG-PET、頭部MRI、脳脊髄液検査を施行した健忘型軽認知障害33例(男:女=11:22;平均年齢75.6歳)を対象とした。PiB-PETとFDG-PETは、SUV画像を作成して前頭葉・側頭頭頂葉外側部、楔前部にROIを設定し、小脳皮質値を基準とした小脳比(standardized uptake value ratio: SUVr)を算出した。大脳白質病変はFazekas scaleにて評価した。脳脊髄液中のMMPsとTIMPsは bead-based multiplex assaysで測定した。多重回帰分析によりMMPsとTIMPsレベルとPiB集積量、FDG集積量、Fazekas scale scoreの相関を検討した。【結果】MMP-2は皮質全体(p=0.035)、特に側頭頭頂葉(p=0.016)と後部帯状回(p=0.041)のPiB集積量と負の相関を示した。MMP-7はFazekas scale scoreと正の相関を示した(p=0.033)。【結論】脳脊髄液中のMMP-2は脳内アミロイド蓄積量、MMP-7は大脳白質病変の重症度と相関する。MMPsは軽度認知障害の段階でアミロイドβの分解や血液脳関門の障害に関与していることが考えられる。

O-26-4 神経核内封入体病におけるMRIでの傍小脳虫部病変についての検討

○時村 瞭<sup>1</sup>、前田 明子<sup>1</sup>、坂井 壮一<sup>1</sup>、光武 明彦<sup>1</sup>、柴田 頌太<sup>2</sup>、石浦 浩之<sup>2</sup>、戸田 達史<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京大学医学部附属病院 脳神経内科、<sup>2</sup>自治医科大学附属さいたま医療センター 脳神経内科

【目的】近年、神経核内封入体病(neuronal intranuclear inclusion disease: NIID)の頭部MRIで小脳虫部近傍におけるFLAIR画像の高信号病変が報告された。我々はめまい症状のみを主訴とし、頭部MRIで傍小脳虫部病変のみを認め、NIIDと診断した症例を経験した。本所見がNIIDの診断において有用かどうかを自施設連続症例で検討した。【方法】対象は自施設過去10年間で皮膚生検所見および遺伝学的検査よりNIIDと診断された入院症例13例。頭部MRI画像(拡散強調画像、FLAIR画像)において、診断時の大脳白質、皮髄境界、中小脳脚の信号変化に加え、傍小脳虫部病変の有無について後方視的に検討した。【結果】症例は13例(男4、女9)で診断時年齢は70±5歳(59~79歳)、初発症状は物忘れが6例(46%)、ふらつき・転倒が5例(38%)であった。初発症状から頭部MRIを撮影までの期間は5~9年(1.39年)であった。神経所見では、全例で腱反射の減弱・消失を認めた他、小脳失調を4例(31%)に認めた。頭部MRIでは11例(85%)で大脳白質および皮髄境界の拡散強調画像高信号病変を、5例(38%)で中小脳脚の高信号病変を認めた。小脳虫部近傍のT2およびFLAIR高信号病変を認めた症例は8例(62%)であり、本所見のみを認めた症例は1例のみであった。ふらつき・転倒や失調と傍小脳虫部病変の関連は明らかではなかった。【結論】傍小脳虫部病変はNIIDの診断において有用な可能性がある。臨床的にNIIDが疑われる場合には、皮髄境界の拡散高信号だけでなく傍小脳虫部病変に注目する必要がある。

O-26-6 健忘を主症状とする患者の認知症状と側頭葉内側萎縮の推移

○森本 耕平<sup>1</sup>、岡山 公宣<sup>1</sup>、関口 兼司<sup>1</sup>、古和 久朋<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>神戸大学大学院保健学研究科 リハビリテーション科学領域

【目的】もの忘れ患者の個々の経時的な認知症状の推移を予測することは難しい。本研究では2年以上の間隔をあけて頭部MRIを撮像した長期間の通院患者において、初診時と再検時の頭部MRIによる脳萎縮評価を行い、認知症状推移の予後予測因子の検討を行った。【方法】2012年4月~2015年3月までに健忘を主症状として当院もの忘れ外来を初診となり、2年以上の間隔をあけて頭部MRIを撮像した34名の患者を対象とした。FAST評価を行い、stageが著変ない場合を非進行、stageが進行した場合を軽度進行、stageが2以上進行した場合を進行と判断した。頭部MRI冠状断の視覚的評価にて、stage毎に初診時と再検時の側頭葉内側萎縮悪化の有無、および側頭葉内側の視覚評価スケール(MTA score, Scheltens et al.1992)の変化を調査した。【結果】研究対象者34名の内訳は、進行例7名、軽度進行例11名、非進行例16名だった。平均年齢は進行例78.1歳、軽度進行例76.9歳、非進行例73.7歳、MMSEの平均点数は進行例22.4点、軽度進行例25.2点、非進行例26.9点だった。各stageの平均通院期間は4.5~5.8年、MRI再検期間は3.3年~4.3年だった。頭部MRIの視覚的評価による側頭葉内側萎縮悪化は進行例7名中3名、軽度進行例11名中7名、非進行例16名中4名であり、初診時のMTA score平均は進行例で2.4点、軽度進行例で2.1点、非進行例で1.2点(P=0.04)、初診時と最終評価時のMTA score変化の平均は進行例で0.6点、軽度進行例で0.5点、非進行例で0.1点だった(P=0.17)。【結論】健忘症患者におけるMTA scoreは進行例ほど点数が高い傾向にあるが、経時的な変化では有意差は認めなかった。一方でMTA scoreでの悪化があるが視覚的に萎縮悪化を認める症例が散見された。認知症前駆期における個々のMTA scoreは経時的な変化が乏しいとの報告があり、視覚的評価による予後予測については検討が必要である。

20日  
一般演題  
口演

**O-27-1** A population of inflammatory microglia exacerbates a novel mouse model of multiple system atrophy○Dai Matsuse<sup>1</sup>, Hiroo Yamaguchi<sup>1</sup>, Katsuhisa Masaki<sup>1</sup>, Yuji Nishimura<sup>1</sup>, Tatsunori Tanaka<sup>1</sup>, Toru Saiga<sup>1</sup>, Kenji Tanaka<sup>2</sup>, Ryo Yamasaki<sup>1</sup>, Noriko Isobe<sup>1</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1,3,4</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, <sup>2</sup>Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Keio University, <sup>3</sup>Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, and School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, <sup>4</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<sup>+</sup>; PLP-tTA Tg<sup>+</sup> 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 performed  $\alpha$ -syn and CSF-1R inhibition therapy and evaluated neurological symptoms and changes of microglial populations. **Results:** A53T  $\alpha$ -syn mice developed progressive 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. Anti  $\alpha$ -syn therapy by re-inhibition of A53T  $\alpha$ -syn or intrathecal administration of proteolysis targeting chimera at 23-4 weeks improved the neurological symptoms and glial inflammation. Administration of CSF1R inhibitor for 28 days at 19 weeks exacerbated neurological symptoms. Single-cell RNA sequencing revealed that cells in a population of inflammatory microglia increased after CSF1R inhibition. **Conclusion:** These findings suggest that a population of inflammatory microglia which increased after CSF1R inhibition exacerbates a novel mouse model of multiple system atrophy, which will be a target of novel therapy for MSA.

**O-27-3** Quantitative evaluation of upper limb ataxia in the patients with spinocerebellar degeneration○Yoshiyuki Kishimoto<sup>1</sup>, Atsushi Hashizume<sup>1,2</sup>, Shinichiro Yamada<sup>1</sup>, Daisuke Ito<sup>1</sup>, Ryota Torii<sup>1</sup>, Masahiro Nakatochi<sup>3</sup>, Yuta Imai<sup>4</sup>, Yoshitaka Nagano<sup>5</sup>, Hideo Fujimoto<sup>6</sup>, Masahisa Katsuno<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Public Health Informatics Unit, Department of Integrated Health Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Basic Medicinal Sciences, Nagoya University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, <sup>5</sup>Department of Electronic Robot Engineering, Aichi University of Technology, <sup>6</sup>Department of Computer Science and Engineering, Nagoya Institute of Technology Graduate School of Engineering

**[Objective]** The aim of our study is to develop a novel device to assess upper limb ataxia quantitatively in the patients with spinocerebellar ataxia (SCA) and multiple system atrophy (MSA). **[Methods]** We recruited subjects with SCA, MSA and healthy controls (HCs). Inclusion criteria were as follows; (1) genetically or clinically diagnosed as SCA, or (2) clinically diagnosed as MSA. Movement of upper limbs was traced by the device made up of Geomagic Touch<sup>®</sup>, an instrument which can measure the three-dimensional position every ten milliseconds, and four buttons. The trajectory length, time, velocity and coefficient of variation (CV) of length, time, 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 SCA subjects, 11 MSA subjects and 33 HCs were assessed. A total of 30 subjects with SCD and a total of 16 HCs were also assessed 12 months later. In the SCA subjects, RMSE was most correlated with the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) upper limb score ( $r = 0.647, p < 0.001$ ), while in the MSA subjects CV of length was most correlated with SARA upper limb score ( $r = 0.757, p = 0.007$ ). In a longitudinal analysis, RMSE showed the largest standardized response mean (SRM) than that of the other scales in the SCA subjects (SRM = 0.57). **[Conclusion]** This new device can assess the upper limb ataxia quantitatively in the patients with SCA and MSA. RMSE showed a high sensitivity to disease progression in the patients with SCA.

**O-27-5** Early loss of connexin 32 in multiple system atrophy; implication for pathogenesis of demyelination○Yuji Nishimura<sup>1</sup>, Katsuhisa Masaki<sup>1</sup>, Dai Matsuse<sup>1</sup>, Hiroo Yamaguchi<sup>1</sup>, Tatsunori Tanaka<sup>1</sup>, Shoko Sadashima<sup>2</sup>, Ryo Yamasaki<sup>1</sup>, Toru Iwaki<sup>2</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1,3,4</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>Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, and School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, <sup>4</sup>Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital

**Aim:** The pathological hallmark of multiple system atrophy (MSA) is the deposition of glial cytoplasmic inclusions (GCI) that cause oligodendrocyte dysfunction and demyelination, the pathogenesis of which is not fully understood. We aim to clarify glial connexins (Cx)s alterations in MSA and relationship between demyelination and Cxs. **Methods:** We pathologically investigated the cerebellar afferent fibers from 15 autopsy cases with MSA to evaluate the expression pattern of glial Cxs. We classified demyelinating lesions of MSA into three stages: early (Stage I), intermediate (Stage II) and late stage (Stage III) based on demyelination severity with Klüver-Barrera staining. **Results:** Myelin-associated glycoprotein was preferentially diminished than myelin oligodendrocyte glycoprotein in Stage I. The GCI was frequently seen in Stage I whereas those were less frequent in Stages II and III. The number of oligodendrocytes were preserved in Stage I and gradually decreased in Stages II and III. In Stage I, Cx32 in myelin was almost lost despite the relative preservation of other myelin proteins and was highly co-localized with GCI. Oligodendrocytic Cx47 gradually decreased in a stage-dependent manner but not co-localized with GCI. Astrocytic Cx43 was down-regulated in Stage I and showed up-regulation reflecting astrogliosis in Stages II and III. The number of Cx43/Cx47 gap junctions significantly reduced at as early as Stage I. **Conclusion:** These findings suggest that early loss of Cx32 may cause demyelination via disruption of glial communications and potassium buffering in MSA.

**O-27-2** Expression and function of TK2 in the cerebellum of SCA31 caused by pentanucleotide repeat (TTCCA)<sub>n</sub>○Hanako Aoki<sup>1</sup>, Miwa Higashi<sup>1</sup>, Michi Okita<sup>1</sup>, Kinya Ishikawa<sup>2</sup>, Takanori Yokota<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, Japan, <sup>2</sup>Center for Personalized Medicine for Healthy Aging, Tokyo Medical and Dental University

**[Objective]** Spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31), characterized by predominant Purkinje cell degeneration, is caused by the insertion of pentanucleotide repeat in intron shared by thymidine kinase 2 (TK2) and brain expressed associated with NEDD4-1 (BEAN1). TK2 is an essential enzyme for mitochondrial DNA synthesis. Human homozygous mutations lead to Mitochondrial Depletion syndrome (MDS), and tk2 knockout mouse shows Purkinje cell degeneration. We previously reported that the TK2 mRNAs, canonical TK2 and TK2-EXT that spans the SCA31 repeat site, are preserved in SCA31 cerebella. To clarify whether loss of TK2 causes SCA31, we further investigated the expression of canonical TK2 and TK2-EXT protein in controls and SCA31. **[Methods]** Proteins were extracted from frozen human postmortem cerebella of controls (n = 4) and SCA31 (n = 4). Three polyclonal antibodies including our original anti-TK2-EXT antibody were used for western blot. **[Results]** Specificity of the antibodies was confirmed using two recombinant proteins, N-terminal His-tagged TK2 and C-terminal V5/His-tagged TK2-EXT which we generated. The endogenous TK2-EXT was indeed detected as ~26kDa proteins in human cerebella. The expression levels of canonical TK2 and TK2-EXT were not altered in SCA31 compared to controls. **[Conclusion]** TK2 proteins expressions were preserved in SCA31. We previously showed that mitochondrial DNA-encoded protein regulated by TK2 was also retained in SCA31. Therefore, we conclude that expression and function of TK2 are not altered in SCA31.

**O-27-4** Motor phenotype of BAC transgenic mice with SCA31 pentanucleotide repeats○Miwa Higashi<sup>1</sup>, Michi Okita<sup>1</sup>, Nozomu Sato<sup>1</sup>, Hanako Aoki<sup>1</sup>, Takumi Komatsu<sup>2</sup>, Meiko Asaka<sup>2</sup>, Dai Yanagihara<sup>2</sup>, Takanori Yokota<sup>1</sup>, Kinya Ishikawa<sup>3</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>Department of Life Sciences, Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo, <sup>3</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 long TGGAA stretch in introns of brain expressed associated with NEDD4-1 (BEAN1) and thymidine kinase 2 (TK2). We previously reported bacterial artificial chromosome (BAC) SCA31 transgenic mouse model which had RNA foci containing UGGAA repeats co-localized with TDP43 in Purkinje cell (PC) nuclei similar to human patients. This study aimed to investigate the further pathogenic role of UGGAA repeat of SCA31 through this transgenic mouse model. **[Methods]** We generated several lines of mice carrying a BAC containing the entire human BEAN1 derived from a homozygous SCA31 patient. Thus, the pentanucleotide repeat containing TGGAA is introduced in mice with the flanking human genomic context. We investigated their behavioral changes in Rotarod test and treadmill test, in addition to genetic and histopathological changes. **[Results]** Tg mice had significantly shorter retention time in Rotarod test compared to WT mice. ( $P < 0.1$ ) (Tg, n = 9; WT, n = 13) Treadmill test revealed that Tg mice had higher maximal toe height and larger ankle angle at foot contact than WT, consistent with previous reported mouse models of cerebellar degeneration. **[Discussion]** Gait performance of SCA31 BAC Tg mice had several features seen in mice with cerebellar dysfunction. Using this model may facilitate our understanding of SCA31 pathogenesis and further lead to a development of therapeutics.

**O-27-6** Adaptation of eye movement in hereditary spinocerebellar atrophy○Satomi Inomata-Terrada<sup>1</sup>, Naohiko Togashi<sup>2</sup>, Ritsuko Hanajima<sup>3</sup>, Kazuko Hasegawa<sup>2</sup>, Masashi Hamada<sup>4</sup>, Yoshikazu Ugawa<sup>1,5</sup>, Yasuo Terao<sup>5</sup><sup>1</sup>Department of Medical Physiology, Kyorin University, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Sagami National Hospital, <sup>3</sup>Department of Neurology, Tottori University, <sup>4</sup>Department of Neurology, The University of Tokyo, <sup>5</sup>Department of Human Neurophysiology, Fukushima Medical University

**[Objectives]** Adaptation is the basis of motor learning, for which the cerebellum is considered to play an important role. We studied saccade adaptation in hereditary spinocerebellar degeneration (SCA) and compared it with that of normal controls (NC). **[Methods]** Subjects were 10 SCA (SCA36 or 31) patients with pure cerebellar symptoms and 12 NC. Subjects made the visually guided saccades to the presented target. In first 30 trials, the target was presented laterally at a peripheral position 12 degrees from the center. In the next 80 trials, the once presented target shifted 20% centripetally when the eye velocity exceeded 50 degree per second (Exposure phase). In the final 40 trials, the target was presented and stayed at the same position. The target shift was in two ways; abrupt (constant shift every trial) and gradual (shift distance gets incrementally larger up to the same final shift) (Hanajima et al., 2015). We compared the average first saccade amplitude in the last 10 trials before Exposure phase (PreAmp) and the last 10 trials of Exposure phase (ExpAmp). **[Results]** ExpAmp was smaller than PreAmp in both SCA and NC, but not significantly. ExpAmp / PreAmp ratio was smaller in NC than in SCA (NC-abrupt 0.87  $p=0.56$ , NC-gradual 0.82  $p=0.32$ , SCA-abrupt 0.90  $p=0.77$ , SCA-gradual 0.98  $p=0.55$ ). **[Conclusion]** Repeated exposure to target shifts caused adaptive reduction of saccade amplitude to perturbation-induced error. The degree of reduction was smaller in SCA, both in abrupt and gradual target shifts presentation. Adaptation impairment in SCA may be detected by saccade task.

**O-28-1 DNA damage in embryonic neural stem cell determines FTLDs' fate via early-stage neuronal necrosis**

○Kyota Fujita<sup>1</sup>, Hidenori Homma<sup>1</sup>, Hikari Tanaka<sup>1</sup>, Meihua Jin<sup>1</sup>, Xiaocen Jin<sup>1</sup>, Yong Huang<sup>1</sup>, Yuki Yoshioka<sup>1</sup>, Kanoh Kondo<sup>1</sup>, Hiroki Shiwaku<sup>2</sup>, Hitoshi Okazawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuropathology, Medical and Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Japan, <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University,

[Objective] The early-stage pathologies of frontotemporal lobar degeneration (FTLD) remain largely unknown. [Results] In VCP<sup>T262A</sup>-KI mice carrying VCP gene mutation linked to FTLD, insufficient DNA damage repair in neural stem/progenitor cells (NSCs) activated DNA-PK and CDK1 that disabled MCM3 essential for the G1/S cell cycle transition. Abnormal neural exit produced neurons carrying over unrepaired DNA damage and induced early-stage transcriptional repression-induced atypical cell death (TRIAD) necrosis accompanied by the specific markers pSer46-MARCKS and YAP. In utero gene therapy expressing normal VCP or non-phosphorylated mutant MCM3 rescued DNA damage, neuronal necrosis, cognitive function, and TDP43 aggregation in adult neurons of VCP<sup>T262A</sup>-KI mice, whereas similar therapy in adulthood was less effective. The similar early-stage neuronal necrosis was detected in PGRN<sup>R504X</sup>-KI, CHMP2B<sup>G165X</sup>-KI, and TDP<sup>N287S</sup>-KI mice, and blocked by embryonic treatment with AAV-non-phospho-MCM3. Moreover, YAP-dependent necrosis occurred in neurons of human FTLD patients, and consistently pSer46-MARCKS was increased in cerebrospinal fluid (CSF) and serum of these patients. [Conclusions] Collectively, developmental stress followed by early-stage neuronal necrosis is a potential target for therapeutics and one of the earliest general biomarkers for FTLD.

**O-28-3 microglia: a key player in Cnm-positive Streptococcus mutans related intracerebral hemorrhage**

○Shuichi Tonomura<sup>1,2,3</sup>, Hiroyuki Ishiyama<sup>2</sup>, Masafumi Ihara<sup>2</sup>, Yoshikazu Nakaoka<sup>3</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, Research Institute, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

[Objective] Previously, we had proposed the novel concept, "Brain-Oral axis," focusing on the role of *Streptococcus mutans* carrying the cnm encoding a collagen-binding protein, Cnm, in the development of hypertensive intracerebral hemorrhage (ICH); however, the underlying mechanism is unknown even now. [Method] Firstly, we demonstrated the clinicoradiological feature of Cnm-positive *S. mutans*-related ICH using cohort data. Second, we assessed the pathophysiology of Cnm-positive *S. mutans*-related ICH using infectious models of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Finally, we investigated the molecular interactions between microbe and blood-brain barrier using in-vitro studies. [Result] In clinical data of hypertensive ICH, we found that Cnm-positive *S. mutans*-related ICH was characterized by smaller hematoma volume with an increased burden of deep cerebral microbleeds. In the chronic infectious model with Cnm-positive *S. mutans*, we found an increased number of ICH compared with Cnm-defective strain. In the acute infectious model with Cnm-positive *S. mutans*, we recovered an increased number of bacteria from the brain compared with the Cnm-defective strain. In the immunofluorescence of the acute infectious model, we demonstrated activated microglia secrete metalloproteinase-9 in the Cnm-positive *S. mutans* treated group. Finally, we found that Cnm-positive *S. mutans* internalized into brain vascular endothelial cells via mechanoreceptor-mediated endocytosis. [Conclusion] Microbe-Endothelium-Microglia interaction is a key mechanism for Cnm-positive *S. mutans*-related ICH

**O-28-5 Effect of IgG from Guillain-Barré syndrome on the blood-nerve barrier**

○Fumitaka Shimizu<sup>1</sup>, Michiaki Koga<sup>1</sup>, Ryota Sato<sup>1</sup>, Yoichi Mizukami<sup>2</sup>, Kenji Watanabe<sup>2</sup>, Yukio Takashita<sup>1</sup>, Toshihiko Maeda<sup>1</sup>, Takashi Kanda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan, <sup>2</sup>Center for Gene Research, Yamaguchi University, Ube, Japan

Background: The blood-nerve barrier (BNB) disruption is observed in patients with Guillain-Barré syndrome (GBS). However, the detailed molecular mechanism remains unclear. Objective: To evaluate the molecular mechanism underlying the immunoglobulin (Ig)G from GBS patients on BNB-endothelial cells. Methods: IgGs were purified from sera of GBS patients (n=77), disease controls (DCs, n=51) and healthy controls (HCs, n=9). Human peripheral nerve microvascular endothelial cells (PnMECs) were incubated with IgG. Molecular changes in PnMECs after GBS-IgG exposure were evaluated by a high-content imaging system and RNA-seq. Results: GBS-IgGs induced a significant increase in nuclear NF- $\kappa$ B positive cells and 10-kDa dextran permeability in PnMECs compared to DC/HC-IgGs. GBS-IgGs from patients with antecedent infection with *Campylobacter jejuni* and positive for GMI, GQ1b and GT1a antibodies significantly increased the NF- $\kappa$ B nuclear translocation in PnMECs compared with DC/HC-IgGs. RNA-seq and pathway analyses demonstrated that snRNPs, NF- $\kappa$ B and CXCR5 were important molecules in PnMECs after GBS-IgG incubation. The amount of CXCR5 and SNAPC1 protein were significantly increased, while those of the U1 snRNP and claudin-5 were significantly decreased after exposure to IgG from GBS patients. Conclusion: GBS-IgG induced NF- $\kappa$ B activation and decreased the barrier property in PnMECs. Up-regulation of CXCR5 after GBS-IgG exposure may accelerate the entry of lymphocytes/monocytes across the BNB. A reduction in U1 snRNP after exposure to IgG may initiate BNB breakdown in GBS.

**O-28-2 Cell-free DNA profiling reveals neutrophils as type1 interferon driver in neuromyelitis optica**

○Hisashi Murata<sup>1</sup>, Makoto Kinoshita<sup>1</sup>, Yoshiaki Yasumizu<sup>1,2</sup>, Daisuke Motooka<sup>3</sup>, Shohei Beppu<sup>1</sup>, Naoyuki Shiraishi<sup>1</sup>, Yasuko Sugiyama<sup>1</sup>, Keigo Kihara<sup>1</sup>, Satoru Tada<sup>1</sup>, Toru Koda<sup>1</sup>, Hachiro Konaka<sup>4</sup>, Hyota Takamatsu<sup>1</sup>, Atsushi Kumanogoh<sup>4</sup>, Tatsusada Okuno<sup>1</sup>, Hideki Mochizuki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan, <sup>2</sup>Department of Experimental Immunology, WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University, <sup>3</sup>Genome Information Research Center, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, <sup>4</sup>Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Osaka University

[Objectives] Recently accumulating evidence suggests the pivotal role of type 1 interferon (IFN-1) signature in the pathogenesis of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). However, the mechanism of the initial trigger that augments IFN-1 signature in peripheral immune system of NMOSD remains to be elucidated. [Methods] Clinical samples were obtained from aquaporin-4 antibody-positive NMOSD patients. IFN-1 induction in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) by serum-derived cell-free DNA (cfDNA) was assessed in combination with blockades of DNA sensors in vitro. The DNA methylation profile of cfDNA fractions was analyzed by bisulfite sequencing to elucidate the cellular origin of cfDNA. Furthermore, we analysed the induction of neutrophil extracellular trap (NET)-associated cell death (NETosis) in NMOSD and evaluated the efficacy of pharmacological intervention of NETosis. [Results] DNase treatment, cGAS-inhibitor and toll-like receptor 9 antagonist efficiently inhibited IFN-1 production. DNA methylation pattern of cfDNA in NMOSD patients demonstrated that the predominant cellular source was neutrophils. Whole blood transcriptome analysis also revealed neutrophil activation in NMOSD. In addition, enhanced NETosis induction was observed with NMOSD sera, and efficient pharmacological inhibition of NETosis with dipyrindamole was observed. [Conclusions] Our study highlights the previously unrevealed role of cfDNA predominantly released by neutrophil in the induction of IFN-1 signature in NMOSD.

**O-28-4 Analysis of pathogenesis of sialidosis using iPSC cells generated from fibroblasts**

○Hirokazu Furuya<sup>1</sup>, Tadahiro Numakawa<sup>2</sup>, Jun Kido<sup>2</sup>, Minami Soga<sup>2</sup>, Takumi Era<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kochi Medical School, Kochi University, Japan, <sup>2</sup>Department of Cell Modulation, Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University

Background : Sialidosis (OMIM256550) is a neuropathic lysosomal storage disease caused by a deficiency in the *NEURAMINIDASE 1 (NEU1)* gene and characterized by abnormal accumulation of undigested sialyl-oligoconjugates in systemic organs including brain. Methods: We generated induced pluripotent stem cells (iPSCs) from skin fibroblasts with sialidosis and induced the differentiation into neural progenitor cells (NPCs) and neurons. Results: Sialidosis NPCs and neurons mimicked the disease-like phenotypes including reduced neuraminidase activity, accumulation of sialyl-oligoconjugates and lysosomal expansions. Functional analysis also revealed that sialidosis neurons displayed two distinct abnormalities, defective exocytotic glutamate release and AMPA receptor (AMPA)-mediated Ca<sup>2+</sup> influx. These abnormalities were restored by overexpression of the wild-type *NEU1* gene, demonstrating causative role of neuraminidase deficiency in functional impairments of disease neurons. Comprehensive proteomics analysis revealed the significant reduction of SNARE proteins and glycolytic enzymes in synaptosomal fraction, with downregulation of ATP production. We also found that upregulation of AMPAR and L-type voltage dependent Ca<sup>2+</sup> channel (VDCC) subunits in disease neurons, with the restoration of AMPAR-mediated Ca<sup>2+</sup> overload by treatment of antagonists for the AMPAR and L-type VDCC. Conclusion: Our present study provides new insights into both the neuronal pathophysiology and potential therapeutic strategy for sialidosis.

**O-28-6 withdrawn**



## O-29-1 起立性低血圧と24時間自由行動下血圧測定とパーキンソン病における認知機能低下

○小澤 忠嗣<sup>1</sup>、渡邊 輝<sup>1</sup>、鈴木 雅之<sup>1</sup>、小出 玲爾<sup>1</sup>、苅尾 七臣<sup>2</sup>、藤本 茂<sup>1</sup>、田中 亮太<sup>1</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>自治医科大学 内科学講座 循環器内科学部門

【目的】パーキンソン病(PD)では起立性低血圧(OH)や24時間自由行動下血圧測定(ABPM)における血圧変動が高頻度に認められる。発症早期のPDにおけるOHやABPMの血圧変動と認知機能低下の関係を明らかにする。【方法】当科を受診した発症5年以内のパーキンソン病病状を同意取得後、臨床症状、Schellong試験、ABPM測定、MMSE評価を行い比較検討した。【結果】22例の症例を解析対象とした。症例の平均年齢70.2歳、罹病期間3.5年、H-Y stage 2.3、LEDD 505.8mgだった。OHは54.5%に認められ、Neurogenic OH 40.9%、Non-neurogenic OH 13.6%、臥位高血圧(SH) 9.1%だった。ABPM測定の下夜間下降度はExtreme dipper 17.6%、Dipper 29.4%、Non-dipper 17.6%、Riser 35.3%に認められた。No-OH、Non-neurogenic OH、Neurogenic OHの各群において年齢67.6±12.4 vs 67.3±3.1 vs 74.0±7.0 (P=0.33)、SH 20% vs 0% vs 0% (P=0.27)、Non-dipperの合併 0% vs 33.3% vs 66.7% (P=0.069)、Riser patternの合併は16.7% vs 0% vs 83.3% (P=0.069)、MMSEスコアは27.5±2.3、29.5±0.7、26.8±2.9 (P=0.44)であった。【結論】発症早期のPDにおいても高率にNeurogenic OHを合併しており、またこれらの症例ではABPMでのRiser型を高率に示していた。Neurogenic OHを示す群はMMSEが他群より低下しており、Neurogenic OH + Riser型を示すものは発症早期PDにおける認知機能低下の予測因子となる可能性があり、今後前向きに調査を進めていく。

## O-29-3 パーキンソン病患者における血中カルニチン濃度の検討

○水上 平祐<sup>1</sup>、白石 眞<sup>1</sup>、鍋木 真弓<sup>1</sup>、日野 栄絵<sup>1</sup>、鍋木 圭<sup>1</sup>、松本 博文<sup>1</sup>、眞木 二葉<sup>2</sup>、山野 嘉久<sup>1</sup><sup>1</sup>聖マリanna医科大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>新百合ヶ丘総合病院 神経内科

【目的】長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への移送に必須の誘導体であるカルニチンは、生体内で遊離カルニチンと、アシルカルニチンの2つの形で存在し、体内では主に骨格筋に存在する。体重減少を呈するパーキンソン病(PD; Parkinson's disease)患者では、疾患特異的に脂肪組織および筋肉量が低下し、血中カルニチン濃度が低下している可能性がある。本研究ではPDの臨床背景と血中カルニチン濃度を調査し、病態との関係を調査する。【方法】2020.7月以降のPD患者入院症例を対象とし、患者背景と血中カルニチン濃度を調査した。血中カルニチン濃度に影響する既往歴を持つ患者は除外した。遊離カルニチン濃度、アシルカルニチン/遊離カルニチン比によって患者をカルニチン欠乏症群、カルニチン欠乏症予備群(以下、予備群)、正常群に分類した。【結果】対象は48例で、年齢73.8±9.0歳、性別(男性23例(47.9%)、BMI 20.3±4.5、Hoehn & Yahr分類 I~II度: 8例(16.6%)、III度: 12例(25.0%)、IV度: 21例(43.8%)、V度: 7例(14.6%)、罹病期間10.5±6.8年だった。カルニチン欠乏症群は0例、予備群は8例(16.7%)、正常群40例(83.3%)だった。予備群は正常群に比べ、Hoehn & Yahr分類IV度以上の割合が高く、プレアルブミン値が低かった。Hoehn & Yahr分類IV度以上: 正常群40例中20例(50%)、予備群8例中8例(100%) $p=0.014$ 、プレアルブミン: 正常群22.2±5.4mg/dL、予備群13.9±7.1mg/dL  $p=0.002$ 。3群で年齢、BMI、罹病期間に有意な差は認めなかった。重回帰分析では、遊離カルニチン値を決定する因子としてBMIとプレアルブミン値が挙げられた。正常群をアウトカムとしたROC曲線は、プレアルブミン値16mg/dLがカットオフ値で感度0.750、特異度0.811、ROC曲線下面積0.82であった。【結論】PD患者は潜在的なカルニチン欠乏症のリスクを有している可能性があり、低栄養状態であった場合には血中カルニチン濃度の評価が有用と思われる。

## O-29-5 パーキンソン病とその他の疾患におけるMyerson徴候陽性例の検討

○島 星羅、中根 俊成、林 俊行、藤澤 洋輔、鈴木健太郎、齊藤 智成、永山 寛、木村 和美  
日本医科大学付属病院 脳神経内科

【背景】Myerson徴候は、眉間をタップすると瞬目が消失せず、絶えず繰り返される診察所見である。パーキンソン病(PD)症例に多いとされているが、一方で陰性のPD症例も存在し、陽性症例・陰性症例間の病態や臨床的特徴に関する違いについては明らかになっていない。【目的】PD症例、PD以外の神経疾患(非PD)症例におけるMyerson徴候の頻度、Myerson徴候陽性であったPD症例、非PD症例の臨床的特徴を明らかにする。【方法】Myerson徴候の診察は一定の評価方法を採用した。PD症例、PD以外の神経疾患症例におけるMyerson徴候の有無を評価し、頻度を算出した。PD症例については罹病期間、ホーン・ヤールの重症度分類(H-Y分類)、UPDRSの評価を行った。【結果】PD 59症例のうちMyerson徴候陽性は46症例(78%)であった。Myerson徴候陽性PD症例と陰性症例の比較では年齢、罹病期間、H-Y分類、UPDRSに有意差を認めなかった( $p>0.05$ )。非PD 36症例ではMyerson徴候陽性が8症例(22%)存在し、その内訳はPSP 1例、レム睡眠行動障害1例、脳梗塞3例、片頭痛1例、頸椎症1例、脳アミロイドアンギオパチー関連脳症1例であった。【考察】Myerson徴候はPD症例において有意に高頻度に出現することが確認された。しかし徴候陽性症例と陰性症例の間に臨床的特徴に差異がないことが確認された。PDの病態の進展とMyerson徴候の出現に相関ありとする報告もあり、今後はPD症例における検討の蓄積が必要である。また一定の頻度で非PD症例でもこの徴候を認めることが確認された。Myerson徴候はhabituationとの関連、瞬目反射による解析がこれまでなされてきているが、眉間反射だけでなく、それ以外の経路も複雑に関与している可能性がある。

## O-29-2 パーキンソン病患者における嚥下機能障害の機序について ~嚥下造影検査による検討

○富田 聡、大江田知子、高坂 雅之、朴 貴暎、石原 稔也、野元 翔平、斎藤 慶介、田原 将行、山本 兼司、澤田 秀幸  
国立病院機構 宇多野病院 脳神経内科、臨床研究部

【目的】パーキンソン病(PD)は進行とともに高率に嚥下障害を伴い、誤嚥性肺炎が死因の最多を占める。嚥下障害の程度とPD運動症状の重症度とは相関しないとの報告があり、その機序は未だ不明な点が多い。本研究では、PD嚥下障害の機序を明らかにするため、PD運動症状と摂食嚥下各ステージとの関連を解析した。【方法】2005年7月から2015年7月の間に当院で嚥下造影(VF)検査を受けた誤嚥性肺炎未既往の連続PD 184例を対象とした。経管栄養や気管切開を行っているもの、嚥下障害を引き起こす他疾患を有するものは除外した。VF検査におけるゼリー3cc嚥下時の口腔期所見8項目(舌のすくみ現象、分咽嚥下、咀嚼、舌の送り込み運動、食塊形成、軟口蓋挙上、食塊の送り込み、口腔内食塊残存)・咽頭期所見8項目(喉頭蓋谷・梨状窩・咽頭後壁への食塊残留、喉頭挙上不全、喉頭蓋の反転制限、反復嚥下、誤嚥、食道入口部開大不全)および時相解析4項目の全20項目、およびPD運動症状(UPDRS part 3スコア)について調べた。UPDRS part 3スコアと各VFパラメータとの関連を、コクラン・アーミテージ検定を用いて検討した。【結果】対象PD患者の平均年齢は73.0±8.0歳、平均罹病期間は8.6±5.6年であった。口腔期パラメータ8項目のうち6項目、およびすべての時相解析パラメータ(4項目)が、UPDRS part3スコアと優位に相関していた( $P<0.05$ )。他方、すべての咽頭期パラメータ(8項目)はUPDRS part3スコアと関連がなかった。【結論】口腔期パラメータおよび時相解析パラメータはPD運動症状とよく相関しており、運動症状の一部ととらえられるため、ドパミン補充療法による改善が期待できる。一方、咽頭期パラメータはPD運動症状と相関せず、ドパミン欠乏とは異なった機序が考えられた。

## O-29-4 パーキンソン病患者は甘い食べ物を好む

○坂本 路果、中根 俊成、鈴木健太郎、島 星羅、杵名 章仁、林 俊行、永山 寛、木村 和美  
日本医科大学付属病院 脳神経内科

【背景・目的】日常診療において甘い食べ物を極端に好むパーキンソン病の患者を経験する。パーキンソン病(PD)症例においてチョコレート消費量が多いことはドイツから報告されているが、PDに関する味の嗜好に関する研究は多くない。本研究ではPD症例において甘い食べ物を好む傾向にあるか、質問紙法を用いて検討した。【方法】当院に通院しているPD群(48例)と疾患コントロール群(CO)(102例)を対象とした(研究期間: 2021年5月~2021年11月)。シール式嗜好マッピング法を参考にした質問紙を用い、甘味・塩味・苦味について、各味を代表する3種類の食品を嗜好度が高い順に「好き」・「普通」・「嫌い」で対象者を評価してもらった。「好き」=3、「普通」=2、「嫌い」=1として、各味を代表する3種類の食品の合計を3で除したものを、すなわち各味の平均値を各群の甘味・塩味・苦味の嗜好度とした。PD群とCO群の各味の嗜好度について統計学的解析を行った。【結果】PD群とCO群の比較では、PD症例において甘味の嗜好度が有意に高かった(2.615 vs. 2.367,  $p=0.003$ )。しかし塩味と苦味の嗜好度についてはPD群とCO群の間で有意差は見られなかった。(塩味: 2.202 vs. 2.813,  $p=0.541$  苦味: 2.213 vs. 2.272,  $p=0.362$ ) PD症例では塩味、苦味と比較して甘味の嗜好度が有意に高かったが( $p<0.0001$ )、CO群では味の嗜好度には差は認められなかった。( $p=0.357$ ) 【結論】今回の調査からPD患者は甘い食べ物を好む傾向にあることがわかった。この傾向にあるのは女性に多いが、今後は症例を蓄積するだけでなく、甘い食べ物を好むPD症例の検討、さらにPDの病態との関連について解析を試みる予定である。

## O-29-6 脳卒中既往がパーキンソン病の診断に及ぼす影響

○横井 美央、荒川 修治、丸山 貴子、北村 泰佑、村尾 恵、大崎 正登  
脳神経内科

【目的】脳卒中の既往がある患者では、後にパーキンソン病を発症しても診断が遅れている可能性がある。動作緩慢や歩行障害などの症状を呈しても、脳卒中再発の有無だけに終始している場合や、たとえパーキンソンニズムを疑われたとしても脳血管性で診断されている場合などがある。そこで、我々は脳卒中既往がパーキンソン病の診断に及ぼす影響について検討した。【方法】2021年4月1日から7月31日までに当科外来を受診したパーキンソン病患者60例(男性31名、女性29名)のうち、初発時期や診断時期が明確な49例を対象とした。脳卒中既往の有無で2群に分類し、パーキンソン病の診断に至るまでの期間、運動合併症の頻度やその出現までの期間を比較検討した。【結果】49例のうち、脳卒中既往例は7例、非既往例は42例であった。平均年齢は、既往例で79.6歳、非既往例で76.5歳であった( $p=0.25$ )。症状出現からパーキンソン病診断までの期間は、既往例では25ヶ月、非既往例は19ヶ月であった( $p=0.44$ )。診断までに1年以上を要した症例は、既往例では7例中6例(86%)であったのに対して、非既往例では42例中19例(45%)であり、前者では診断までに時間を要していた( $P=0.04$ )。運動合併症の頻度は、既往例で7例中5例(71%)、非既往例では42例中12例(29%)であった( $P=0.03$ )。診断から運動合併症発現までの期間は、既往例では11ヶ月、非既往例では20ヶ月であった( $p=0.06$ )。【結論】脳卒中既往のある患者では、パーキンソン病の診断が遅れ、診断から運動合併症発現までの期間が短い傾向があった。脳卒中既往のある患者で動作緩慢や歩行障害を認める際には、パーキンソン病の可能性も疑って、MIBG心筋シンチやDATスキャンなどの補助検査を積極的に行う必要があるものと考えた。

O-30-1 当院におけるPFO閉鎖術後1年時点の脳梗塞再発予防、出血性合併症、抗血栓薬継続状況

○勝又 雅裕<sup>1</sup>、金澤 英明<sup>2</sup>、伊澤 良兼<sup>1</sup>、三浦光太郎<sup>2</sup>、木村 舞<sup>2</sup>、勝俣 良紀<sup>2</sup>、品田慶太郎<sup>2</sup>、鶴田ひかる<sup>2</sup>、高月 誠司<sup>2</sup>、中原 仁<sup>1</sup>、福田 恵一<sup>2</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学医学部 神経内科、<sup>2</sup>慶應義塾大学医学部 循環器内科

【背景】卵円孔閉鎖術 (PFO) に伴う奇異性脳塞栓症に対する卵円孔閉鎖術による本邦における脳虚血再発予防の有効性、出血性合併症をはじめとした安全性、および抗血栓薬の実態などに関する大規模な報告はない。また60歳以上の高齢者に対するPFO閉鎖術の有効性も現時点では確立されていない。【目的】当院におけるPFO閉鎖術の治療後1年の有効性・安全性を検討し、60歳以上の高齢者症例の有効性・安全性を若年者症例と比較を行う。【方法】研究デザイン：後ろ向きコホート研究。対象：2019年12月から2020年10月までに当院において脳梗塞・一過性脳虚血発作 (TIA) 再発予防目的にPFO閉鎖術を実施し、治療後1年のフォローアップ外来を終了した患者。60歳以上の患者を高齢者、それ未満を若年者と定義した。【結果】計25患者 (高齢者 9患者、若年者 16患者) を対象とした。全症例における治療後1年時点での脳梗塞再発は0であったが、脳出血は1患者、その他大出血1例 (鼠径穿刺部付近の大動脈回旋枝より出血し血管内塞栓術を要した) を認め、いずれも直接経口抗凝固薬 (DOAC) と抗血小板薬の併用期間中に認められた。治療後1年時点での抗血栓薬の継続率は14例/56% (DOAC 5例、ワルファリン2例、抗血小板薬7例) であった。高齢者と若年者において脳梗塞、出血性イベント、抗血栓薬の継続割合に関して有意差は認めなかったが、治療後1年のDOAC内服割合は高齢者に有意に多かった (55.6% vs 0%, p=0.001) 【結論】PFO閉鎖術後1年の脳梗塞再発を認めなかった一方、抗血栓薬の継続率は56%の患者で実施されていた。出血性イベントへの関与の可能性もあり抗血栓薬のマネジメントに関する今後の検討・集積は重要であると考えた。

O-30-2 COVID-19 と急性期脳梗塞症例数の経時変化：重症COVID-19 受け入れ単施設での検討

○藤岡 智宏<sup>1</sup>、星 拓<sup>1</sup>、隅藏 大幸<sup>1</sup>、東田 京子<sup>1</sup>、清水 幹人<sup>1</sup>、深坂 勲<sup>1</sup>、鳥田 勇毅<sup>1</sup>、浅井可奈子<sup>1</sup>、村上 駿平<sup>1</sup>、澤田 甚一<sup>1</sup>、藤見 聡<sup>2</sup>、坂口 学<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大阪府立病院機構 大阪急性期・総合医療センター 脳神経内科、<sup>2</sup>大阪府立病院機構 大阪急性期・総合医療センター 救急診療科

【目的】COVID-19は全身性塞栓症を併発し、特に頭頸部主幹動脈閉塞 (LVO) を伴う脳梗塞の発症リスクが高いという報告があるが、その経時変化について報告は少ない。当院はCOVID-19流行当初より中等症II以上の陽性患者を受け入れ、Primary Stroke Centerコア施設として脳卒中診療に携わってきた。COVID-19による脳梗塞診療への影響やCOVID-19合併脳梗塞の特徴およびその経時変化について考察する。【方法】2020年1月1日から2021年10月31日までに当院に入院したCOVID-19患者1031人、急性期脳梗塞患者429人を対象とし、副次項目としてLVO症例数、COVID-19合併脳梗塞患者数を月単位で集計した。厚生労働省より発表された国内発生状況より第3波以前 (2020年1月~2021年2月) と第4波以降 (2021年3月~10月) に分け、感染状況と脳梗塞診療への影響を比較検討した。【結果】COVID-19入院患者数は第3波以前が498人 (35.6人/月)、第4波以降が533人 (66.6人/月) であった。急性期脳梗塞患者数は第3波以前が278人 (19.9人/月)、第4波以降が151人 (18.9人/月) であり、LVO症例はそれぞれ78例 (28%)、26例 (17%) であった。COVID-19合併脳梗塞はそれぞれ8例、1例であり、そのうちLVO症例は第3波以前の5例のみであった。【結論】第3波以前と比べ第4波以降は、急性期脳梗塞患者数はほぼ変わらないがLVO症例の割合は減少していた。これはコロナ禍により当院のCOVID-19以外の疾患の受け入れ体制が逼迫していたことが影響した可能性がある。またCOVID-19合併の脳梗塞患者数、特にLVO脳梗塞も減少していた。その原因として上記以外にワクチン接種による高齢者の重症化率の減少や、流行していた株の病原性の違いによる影響も考えられる。ただし重症患者は脳梗塞発症に気付かれないまま死亡するケースも想定され、実際に脳梗塞患者数を過小評価している可能性もある。本研究は単施設後方的観察研究であり、今後は多施設での更なる症例検討が必要である。

O-30-3 植込み型心電図記録計施行例での脳梗塞再発例の検討

○土井尻 遼介<sup>1</sup>、木村 尚人<sup>3</sup>、宮田 杏子<sup>1</sup>、園田 卓司<sup>1</sup>、滝川 浩平<sup>1</sup>、江頭 柗平<sup>1</sup>、山崎 直也<sup>1</sup>、大井 清貴<sup>1</sup>、加藤可奈子<sup>1</sup>、小田 桃世<sup>2</sup>、遠藤 秀晃<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、<sup>3</sup>岩手県立中央病院 脳神経外科、<sup>4</sup>岩手県立中央病院 循環器内科

【目的】潜在性脳梗塞 (CS) に対する発作性心房細動 (PAF) の検出に植込み型心電図記録計 (ICM) の有用性が示されている。ICM植込み後に再発性脳梗塞を発症する可能性がある。本検討ではICM装着中に再発性脳梗塞を発症した臨床像の検討を行うことを目的とした。【方法】2016年12月から2021年10月までに当科に入院したCS例のうちICMを施行した175例を対象とした。ICMでのPAF検出率、再発性脳梗塞の有無、再発性脳梗塞例での発症前のPAF検出の有無、脳梗塞病型、脳梗塞巣の局在、二次予防薬の変更について調査した。【結果】対象期間中に175例にICMを施行され、年齢中央値 71 (61-78) 歳、男性 111例 (61%) であった。中央値 690 (283-982) 日の観察期間中に48例 (27%) でPAFが検出され、直近の脳梗塞発症からICM植込みまで中央値 14 (10-20) 日、ICM植込みからPAF検出まで中央値 124 (29-321) 日であった。観察期間中に再発性脳梗塞は5例 (2.8%) 発症した。全例塞栓性を示唆する梗塞巣であり、病巣の内訳は皮質や皮質下が3例、小脳が1例、中脳が1例であった。5例中1例 (20%) に再発性脳梗塞直前にPAFを検出したが、4例ではPAFは認めなかった。4例中3例は塞栓源不明、1例では責任血管に50%未満の動脈硬化性プラークを認めた。脳梗塞二次予防薬の変更は全例で行い、内訳は抗血小板薬の変更が1例、抗血小板薬の追加が1例、WFへの変更が2例、DOACの種類の更改が1例であった。【結論】CS例でのICM装着中に再発性脳梗塞を2.8%で発症していた。脳梗塞再発時にPAFの有無を確認できることはICMの利点であり、病型診断、二次予防薬変更にも寄与すると考えられた。

O-30-4 急性期脳梗塞でのGhost infarct coreはCT灌流画像から有効再開通までの時間と関連する

○齋藤 幹人<sup>1</sup>、河野 浩之<sup>1</sup>、天野 達雄<sup>1</sup>、本田 有子<sup>1</sup>、海野 佳子<sup>1</sup>、塩川 芳昭<sup>2</sup>、平野 照之<sup>2</sup>

<sup>1</sup>杏林大学 脳卒中医学教室、<sup>2</sup>杏林大学 脳神経外科教室

【目的】近年、急性期脳梗塞においてCT灌流画像 (CT perfusion: CTP) で虚血コアと判定された領域よりも、血管再開通療法後の脳梗塞病巣が縮小する現象 (Ghost infarct core (GIC)) が注目されている。本研究の目的は、GIC出現に関連する因子を明らかにすることである。【方法】対象は2019年4月から2021年9月に、血管再開通療法を実施した内頸動脈・中大動脈閉塞による急性期脳梗塞患者のうち、CTPで治療適応を判断し、治療24-72時間後に頭部MRIを撮影した症例である。24-72時間後頭部MRI-DWI高信号域体積を最終梗塞体積 (final infarct volume: FIV) と定義した。また、CTP虚血コアとFIVとの差が10ml以上をGIC (+) 群、10ml未満をGIC (-) 群と定義した。GICに関連する因子を明らかにするため、発症からCTP撮影までの時間、再開通率、を二群間で検討した。【結果】対象患者78例のうち、GIC (+) 群は37例 (47%)、女性13例 平均年齢77歳、GIC (-) 群は41例 (女性23例 平均年齢78歳) であった。単変量解析では、来院時のNIHSS (GIC (+) 群22点、GIC (-) 群21点、p=0.37)、虚血コア (GIC (+) 群 31ml、GIC (-) 群 30ml、p=0.12)、ペナンプラ (GIC (+) 群 103ml、GIC (-) 群 100ml、p=0.71) に二群間で有意差はなかった。FIVはGIC (+) 群でGIC (-) 群より有意に小さかった (13 ml vs. 35ml, p=0.001)。GIC (+) 群では、TICI2b以上の有効再開通率の割合が高く (GIC (+) 群 97%、GIC (-) 群 81%、p=0.02)、CTP撮影から再開通までの時間が短かった (GIC (+) 群 74分、GIC (-) 群 100分、p=0.04)。また、GIC (+) 群では、治療24-72時間後のNIHSS改善値が高い (GIC (+) 群 13点、GIC (-) 群 5点、p=0.02)、退院時mRSが低かった (GIC (+) 群 3、GIC (-) 群 4、p=0.04)。【結論】急性期脳梗塞患者におけるGICは、CTP撮影から早期有効再開通までの時間が短い場合に出現する。

O-30-5 急性期脳梗塞入院患者の予後実態調査の結果：T-CONCERN

○松岡 構佑<sup>1</sup>、益子 貴史<sup>1</sup>、小澤 忠嗣<sup>1</sup>、三浦久美子<sup>1</sup>、鈴木 雅之<sup>1</sup>、阿南 悠平<sup>1</sup>、小出 玲爾<sup>1</sup>、田中 亮太<sup>1</sup>、亀田 知明<sup>2</sup>、藤本 茂<sup>1</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>新小山市市民病院 神経内科

【目的】脳梗塞急性期のため入院した患者の1年後の生存率について調査を行い、急性期脳梗塞が及ぼす予後の実態と、相関する因子について明らかにする。【方法】県南方面の脳梗塞急性期治療の拠点病院である2施設で、2017年4月1日から2020年10月31日までの期間に発症7日以内に入院した虚血性脳卒中患者の内、1年後の予後を電話で調査追跡することが出来た全1116例を解析した (研究名：T-CONCERN)。【結果】1116例の入院患者の内、954例 (85.5%) は1年後も生存していた一方、入院中に55例 (4.9%)、退院後1年以内に107例 (9.6%) が死亡していた。脳梗塞発症後1年以内の死亡例は162例 (14.5%) だった。背景として、年齢が高齢であること、性別が女性であること、BMIが低いこと (フレイルの存在が示唆)、心疾患及び心房細動を有すること、と死亡の間には正の相関を認めた。死亡群の49.7%には心房細動を認められた。また、病型として心原性脳塞栓症、発症前のmRSが高値、入院時のNIHSSが高値、入院中の脳卒中再発、入院中の出血イベント、と死亡の間には正の相関を認めた。治療に関しては、死亡群では有意に抗血小板薬の発症7日以内の使用割合が低く、エタラボンの使用割合が高い一方、rt-PAや血栓回収術と1年以内の死亡の間には統計学的有意差を認めなかった。【結論】急性期脳梗塞で入院した患者の内、14.5%は1年以内に死亡し、退院した中で11.9%は1年以内に死亡している実態が明らかになった。全死亡群の49.7%に心房細動が認められ、脳梗塞の生存予後改善のために抗凝固薬療法は勿論のこと、心房細動そのものに対するアプローチの必要性が示唆された。

O-30-6 脳梗塞急性期におけるスタチンの使用とLDLコレステロール値の急性期再発への影響

○小澤 美里<sup>1</sup>、三浦久美子<sup>1</sup>、鈴木 雅之<sup>1</sup>、阿南 悠平<sup>1</sup>、渡邊 輝<sup>1</sup>、小澤 忠嗣<sup>1</sup>、松岡 構佑<sup>1</sup>、益子 貴史<sup>1</sup>、亀田 知明<sup>2</sup>、小出 玲爾<sup>1</sup>、田中 亮太<sup>1</sup>、藤本 茂<sup>1</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>新小山市市民病院神経内科

【目的】LDLコレステロールは脳梗塞発症の危険因子であり、スタチンによる低下療法は脳梗塞の一次予防、二次予防のいずれにも有効である。しかし、急性期におけるスタチンの有効性については十分なエビデンスが確立していない。急性期のLDLコレステロールの値とスタチン、EPA投与の有効性について検討した。【方法】2017年4月から2021年6月までに入院した発症7日以内の脳梗塞またはTIAの患者848名を対象とした。入院時のLDLコレステロールの値、急性期のLDLコレステロール値の推移と、スタチンおよびEPA使用の有無、急性期再発との関係について検討した。【結果】入院時LDLコレステロール値120 mg/dl以上の患者は351例 (41.4%) であった。入院時のLDLコレステロール値と急性期脳卒中再発に有意な関連はなかった。入院後3週間以内の脳梗塞再発はスタチン使用群で5.0%、非使用群で5.9%であり、EPA使用群で5.4%、非使用群で5.3%と、いずれも有意差はなかった。入院時のLDLコレステロール値120 mg/dl以上かつNIHSSスコア7点以下の患者群では、急性期再発率はLDLコレステロールの推移については有意な関連はなかったが、スタチン使用群で1.7%、非使用群で7.9%と、使用群で有意に低かった (p=0.0246)。急性期再発有り群は無し群と比べて、冠動脈疾患の頻度が多かった。多変量解析の結果、スタチン使用により急性期の再発は減少する傾向がみられた (OR, 0.19; 95%CI, 0.040~1.035)。EPA使用群の急性期再発率は3.5%、非使用群は2.1%で、有意差はなかった。【結論】入院時のLDLコレステロール値が120 mg/dl以上NIHSS 7点以下の患者においてはスタチン使用の有無が急性期再発率に影響し、再発を抑制する可能性がある。

O-31-1 自己免疫性自律神経節障害 35 症例における治療効果の検討

○林 俊行<sup>1</sup>、中根 俊成<sup>1</sup>、向野 見弘<sup>2</sup>、山川 誠<sup>3</sup>、樋口 理<sup>4</sup>、松尾 秀徳<sup>5</sup>、木村 和美<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学付属病院、<sup>2</sup>富山大学附属病院和漢診療学講座、<sup>3</sup>熊本大学病院脳神経内科、<sup>4</sup>国立病院機構長崎川原医療センター臨床研究部、<sup>5</sup>国立病院機構長崎病院脳神経内科

【目的】自己免疫性自律神経節障害 (AAG) は自律神経節アセチルコリン受容体 (gAChR) 抗体によって広範な自律神経症状、自律神経外症状をきたす。AAGにおけるこれらの症状に対する治療戦略は未だ定まっておらず、本研究では日本におけるAAG症例の治療内容とその効果を臨床症状、gAChR抗体レベルの推移から明らかにすることが目的である。【方法】AAG症例多施設前向きコホート研究からデータを収集した。治療前後で客観的評価法であるclinical profile (CP) と主観的評価法 (COMPASS 31)、抗体レベルを評価した。CPは10点満点の自律神経症状、5点満点の自律神経外症状を合わせた15点満点で評価した。COMPASS 31は自己記入式の質問紙表 (満点90点) を用いた。【結果】gAChR抗体陽性症例204名のうち、治療前後のCPおよびCOMPASS31評価、gAChR抗体測定がある症例を抽出した。免疫治療が導入された31症例、対症療法のみがなされた4症例を解析対象とした。ステロイドパルス療法 (IVMP) は19症例 (54.3%)、免疫グロブリン大量療法 (IVIg) は27症例 (77.1%)、単純血漿交換は3症例 (8.6%)、経口プレドニゾン (PSL) は18症例 (51.4%) に行われた。免疫治療によりCP、COMPASS 31の両方に有意な改善が認められた。特に起立不耐、乾燥症状、消化管症状が両評価法で改善した。免疫治療により抗体レベル低下を20症例 (64.5%) で認め、上昇を11症例 (35.5%) で認めた。複合的免疫治療は17症例 (48.6%) に行われており、CPによる評価で有意な改善を認めた。IVMP、IVIg、経口PSLの組合せは両評価法で7/9症例 (77.8%) で有効であった。対症療法単独では、CPによる評価では1/4症例 (25%) で有効、COMPASS 31による評価では全例で有効であった。【結論】AAGの治療は全体としては症状の改善に寄与し、特に複合的免疫治療が効果的だった。

O-31-3 感染細胞を標的としたTCRレパトア解析によるHAMでのバイオマーカー探索

○野妻 智嗣<sup>1</sup>、松浦 英治<sup>1</sup>、田中 正和<sup>2</sup>、児玉 大介<sup>2</sup>、松崎 敏男<sup>2</sup>、久保田龍二<sup>2</sup>、高嶋 博<sup>1</sup>

<sup>1</sup>鹿児島大学大学院医学系総合研究科 脳神経内科・老年病学、<sup>2</sup>鹿児島大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 神経免疫学分野

目的: HAMはHTLV-1に感染したCD4陽性Tリンパ球が増殖し、HTLV-1特異的CTLが反応することで中枢神経に炎症を惹起する神経免疫性疾患である。HAMは診断の特異的なバイオマーカーや疾患活動性の指標に乏しい。今回、HTLV-1感染細胞を標的にHAM患者におけるTCRレパトアがないかを横断的に、また個々の患者において疾患活動性と関連するTCRレパトアがないかを縦断的に検討した。方法: HAM12例とHTLV-1キャリア5例を対象に、PBMCから抗CADMI1抗体、抗CD4抗体を用いてHTLV-1感染細胞と非感染細胞を分離した。分離した細胞からmRNAを抽出し、分子バーコードを用いてTCRライブラリを作成、次世代シーケンサーを用いてsequencingを行った。さらにHAM3例では末梢血でのHTLV-1感染細胞と髄液細胞のTCRレパトアについて比較検討した。結果: HTLV-1感染細胞では非感染細胞と比較して有意に高いTCRレパトアのクローナル増殖を認め、感染細胞の割合とクローナル増殖の割合に有意な正の相関を認めた。HAM患者間で共通するTCRレパトアは認めず、患者は個々に固有のTCRレパトアを持っていた。縦断的な検討ではクローナル増殖しているTCRクローン型は個々の患者で長期にわたり保持されていた。末梢血のHTLV-1感染細胞で増殖しているクローン型は髄液で増殖しているものの末梢血のレパトアとは異なる髄液で選択的に増殖しているクローン型が存在していた。結論: HTLV-1感染細胞においてクローナル増殖しているTCRクローン型は患者固有のものであり、長期にわたり同一のTCRクローン型が維持される。これら増殖したクローン型はHAM患者において炎症を引き起こす病因と考えられ、病原性の強い感染細胞のモニターとして利用でき、病勢の予測や治療介入時の指標となりうる。

O-31-5 慢性進行型神経ペーチェット病における髄液IL-6上昇の機序の解析

○廣畑 俊成<sup>1,2</sup>、菊地 弘敏<sup>2</sup>

<sup>1</sup>信原病院、<sup>2</sup>帝京大学医学部

【目的】中枢神経ループスでは髄液中のIL-6が認められるが、これは脳血管閉塞の障害による血清からのIL-6の流入に寄ることが示されている。一方、ペーチェット病の難治性病態である慢性進行型神経ペーチェット病 (CPNBD) においては髄液IL-6の持続的な上昇が認められるが、その機序については不明である。今回我々は、インフリキシマブ (IFX) により治療されたCPNBD患者の髄液と血清のIL-6の変動から、髄液IL-6の上昇機序の解析を行った。【方法】厚生労働省の神経ペーチェット病の診断基準を満たしたCPNBD患者5例 (男性5名、年齢35.8±7.2 [mean±SD]) について、IFX開始直前および開始後3週までの髄液・血清のIL-6、Q albumin (髄液albumin x 1000/血清albumin)、CSF IL-6 index (髄液IL-6 x 血清albumin) / [血清IL-6 x 髄液albumin]) の変化について解析した。【結果】CPNBD患者5例ではIFX開始直前に髄液IL-6の著明な上昇を示していたが (131.2±110.1 pg/ml [mean±SD])、投与翌日には劇的に減少していた (16.1±8.9 pg/ml)。一方、血清IL-6とQ albuminはIFX開始前後で有意な変化を示さなかった。同様の傾向はIFX開始3週間後においても認められた。中枢神経内でのIL-6産生の指標となるCSF IL-6 indexはCPNBD患者5例 (2239.0±1711.0) ではIFX開始直前には非炎症性神経疾患14例 (305.6±281.9) に比し上昇していたが、投与翌日 (467.5±535.2) および3週間後 (362.3±144.1) には有意に減少していた。【結論】以上の結果は、IFXの投与は中枢神経内のIL-6産生を抑制するもの、脳血管閉塞の機能や血清IL-6には影響を及ぼさず、CPNBDの髄液IL-6を劇的に低下させることを示している。したがって、CPNBDにおいては中枢神経内のIL-6産生の亢進により髄液IL-6が上昇していることが示唆された。

O-31-2 スティッフパーソン症候群の全国調査

○山本 通平<sup>1,2</sup>、松井 尚子<sup>1</sup>、田中 恵子<sup>3</sup>、松井 真<sup>4</sup>、桑原 聡<sup>5</sup>、和泉 唯信<sup>1</sup>

<sup>1</sup>徳島大学大学院医薬学研究所 脳神経内科、<sup>2</sup>高松赤十字病院 神経内科、<sup>3</sup>新潟大学脳研究所 モデル動物開発分野、<sup>4</sup>芳珠記念病院 脳神経内科、<sup>5</sup>千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

【目的】スティッフパーソン症候群 (Stiff-person syndrome, SPS) は、体幹を主部位として、間歇的に筋硬直や筋痙攣が発生し、さらには全身へと症状が進行する疾患である。本邦においてはSPSの未診断例が少なからず存在すると想定され、平成30年から令和元年にかけてSPSの実態調査を行った。【方法】平成28年度に神経免疫班で提唱した診断基準を用いる。一次調査対象施設として、「脳神経内科」、「脳神経外科」、「精神科」、「内科」、「小児科」の科のいずれかを標榜する全医療機関のうち、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版」に基づき、層化無作為抽出 (層は8つ) により抽出した。一次調査終了後、症例経験のある施設に対して二次調査を行った。【結果】一次調査は4855施設に送付し、2411施設より返信を得た (49.7%)。二次調査は54施設中35施設より回収し (64.8%)、SPSは合計49例だった。診断の内訳はdefinite 12例、probable 12例、possible 3例、分類不能2例であった。自己抗体の内訳は、抗GAD抗体陽性 (低力価) 10例、抗GAD抗体陽性 (高力価) 19例、抗GlyR抗体5例、抗GABA<sub>A</sub>R抗体1例であった。抗amphiphysin抗体陽性例はいなかったが、その測定は全体の36.7%にとどまった。抗GAD抗体陽性例は古典型が多く、抗GlyR抗体陽性ではPERMが多く認められた。1型糖尿病に罹患している患者では予後不良例が多い傾向がみられた。【結論】本邦でのSPSの臨床像が明らかにされつつある。また、SPSが疑われる症例に対して積極的な自己抗体の検索が望まれる。

O-31-4 エクリズマブの視神経脊髄炎スペクトラム障害に関する特定使用成績調査 (第2報)

○岡村 和美<sup>1</sup>、中島 一郎<sup>2</sup>、菊井 秀和<sup>3</sup>、藤原 一男<sup>4,5</sup>

<sup>1</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本部、<sup>2</sup>東北医科薬科大学医学部老年神経内科学、<sup>3</sup>アレクシオンファーマ合同会社ドラッグセーフティー部、<sup>4</sup>福島県立医科大学医学部多発性硬化症治療学講座、<sup>5</sup>脳神経疾患研究多発性硬化症・視神経脊髄炎センター

【目的】エクリズマブは本邦で2019年11月に視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の適応症を取得し、現在使用実態における安全性及び有効性に関する情報を収集する特定使用成績調査を実施中である。本調査からの第2報を報告する。【方法】エクリズマブ投与のNMOSD患者全例を本調査に登録し、2021年10月時点で得られたデータを評価した。エクリズマブ投与前後の再発の有無、併用経口ステロイド薬及び有害事象等の安全性情報について検討した。本調査はアレクシオンにより実施された。【結果】本カットオフ時点では49例の調査票を固定し、安全性解析対象とした。有効性解析対象は第3相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (PREVENT試験) からの継続例である3例を除く46例とした。有効性解析集団でのエクリズマブ投与開始時の年齢 (平均±標準偏差 [SD]) は49.5±13.71歳、罹病期間 (平均±SD) は7.9±6.51年であった。女性45例であった。18例がC5遺伝子多型検査を受け、多型ありの報告はなかった。エクリズマブ投与前2年間に36例に再発があり、そのうち23例は複数回の再発を経験していた。カットオフ時点で41例が投与を継続していた。投与期間 (平均±SD) は35.9±16.43週だった (安全性解析対象)。NMOSDの再発の報告はなかった。エクリズマブ投与開始時に32例が経口ステロイド薬10mg/日以上 (併用投与があったが、26週では10mg/日以上は16例であった) の有害事象の報告が14例23例あった。重篤な副作用は5例6件報告された (市中肺炎、カテーテル感染による発熱、肺高血圧症、SLE、腎機能低下、発熱)。髄膜炎感染症の報告はなかった。【結論】第2報となる本報告は前報およびPREVENT試験の結果と同等であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。エクリズマブ投与の継続に伴い併用経口ステロイド薬の減量が認められた。本邦の実臨床下でのNMOSD患者における忍容性及び有効性が示唆された。

O-31-6 ランバート・イートン筋無力症候群の臨床像一腫瘍の有無による比較

○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>7</sup>、岩佐 和夫<sup>7</sup>、古川 裕<sup>8</sup>、東 昭孝<sup>8</sup>、松井 真<sup>9</sup>、桑原 聡<sup>10</sup>

<sup>1</sup>金沢大学病院 保健管理センター、<sup>2</sup>10 千葉大学、<sup>3</sup>自治医科大学、<sup>4</sup>静岡社会健康医学大学院大学、<sup>5</sup>国際医療福祉大学、<sup>6</sup>九州大学、<sup>7</sup>野村芳子小児神経学クリニック、<sup>8</sup>石川県立看護大学、<sup>9</sup>金沢大学、<sup>10</sup>金沢医科大学

【目的】ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) の臨床像を腫瘍の有無により比較する。【方法】LEMS全国疫学調査 (2018年) の結果を用い、腫瘍合併の有無による臨床像の違いを比較した。【結果】1次調査から348症例が存在したと推定されたが、2次調査で集まった患者データは30例 (8.6%) であった。腫瘍合併例は14例、非合併例は16例であった。腫瘍合併14例のうち、10例が肺小細胞がん (SCLC) であった。男女数は腫瘍合併例で男性11、女性3、非合併例で男性5、女性11であった (p=0.0136)。発症年齢 (mean (SD)) は腫瘍合併例で67.1 (9.0) 歳、非合併例で57.9 (11.2) 歳で腫瘍合併例の発症年齢が有意に高かった (p=0.0103)。初発症状と現在の症状 (近位筋力低下、自律神経症状、腱反射低下) の出現頻度について比較したが、腫瘍合併例と非合併例で差はなかった。抗P/Q-type voltage-gated calcium channel (VGCC) 抗体は腫瘍合併例で90.9%が陽性、非合併例で78.6%が陽性で、腫瘍合併例の陽性率が高い傾向があったが、2群に統計学的有意差はなかった。抗P/Q-type VGCC抗体の値 (mean (SD)) は腫瘍合併例で153.7 (86.2) nmol/L、非合併例で92.3 (79.9) nmol/Lと腫瘍合併例において高い傾向があったが、統計学的有意差はなかった。反復刺激誘発筋電図では、1発目の複合筋活動電位 (CMAP) の低値、低頻度刺激 (2.5 Hz) による振幅の減衰 (waning)、10秒間の最大収縮後もしくは高頻度刺激 (20.50 Hz) 後の増幅 (waxing) の有無、すべてで両群間での統計学的有意差はなかった。小脳症状は腫瘍合併例で21.4%、非合併例で12.5%に見られ、腫瘍合併例に多い傾向があったが、統計学的有意差はなかった。【結論】腫瘍合併LEMSは男性に多く、腫瘍非合併LEMSは逆に女性に多かった。発症年齢は腫瘍合併群が非合併群より有意に高かった。しかし、臨床症状、検査結果 (抗P/Q-type VGCC抗体、誘発筋電図) の陽性率に有意差はなかった。

**O-32-1 FABP inhibitor, BRI-601 ameliorates oligodendrocyte injury in a multiple sclerosis mouse model**

○Kohji Fukunaga, An Cheng, Ichiro Kawahata  
Department of CNS drug innovation, Tohoku University Grad Sch Pharm  
Sci, Japan

[Background] Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease characterised by the demyelination of mature oligodendrocytes in the central nervous system. Several studies have indicated the vital roles of fatty acid-binding proteins (FABPs) 5 and 7 in regulating the immune response. [Methods] We assessed a novel FABP5/FABP7 inhibitor, BRI-601, as a potential therapeutic for MS therapy. In vivo, we established MOG<sub>35-55</sub>-administered experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) mice as an MS mouse model. The therapeutic effect of BRI-601 was determined using behavioural and biochemical analyses. In vitro, BRI-601 effects on astrocytes and oligodendrocytes were examined using both astrocyte primary culture and KG-1C cell lines. [Results] Prophylactic and symptomatic BRI-601 therapy reduced myelin loss and clinical EAE symptoms. Furthermore, oxidative stress levels and GFAP-positive and ionised calcium-binding adaptor protein-1-positive cells were reduced in the spinal cord of BRI-601-treated mice. In addition, BRI-601 attenuated lipopolysaccharide-stimulated interleukin-1 $\beta$  and tumour necrosis factor- $\alpha$  accumulation in primary astrocyte culture. Moreover, BRI-601 indicated a powerful protective function for the mitochondria in the oligodendrocytes of EAE mice via FABP5 inhibition. [Conclusion] BRI-601 targeted inhibition of FABPs may confer potential therapeutic effects in MS via immune inhibition and oligodendrocyte protection.

**O-32-3 PD-1 positive CD8<sup>+</sup> T cells marks good clinical outcome in patients with relapse-remitting MS and CIS**

○Norio Chihara, Shusuke Koto, Ritsu Akatani, Atsushi Hara, Asato Tsuji, Kimitaka Katanazaka, Riki Matsumoto  
Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Intensive immunosuppressive therapies including high-dose intravenous methylprednisolone (IVMP) therapy are performed for patients with disease flare of multiple sclerosis (MS). However, it is still unclear what are the prognostic factors for the response to these treatments and following clinical outcome. In this study, we tried to clarify cellular biological indicators that may predict the therapeutic response and long-term clinical course. [Methods] This is a retrospective cohort study. Peripheral blood and cerebrospinal fluid (CSF) specimen obtained from patients with MS and clinically isolated syndrome (CIS) were examined in their disease flare. T cell phenotypes, especially the expression of programmed death-1 (PD-1), were analyzed by flow cytometry, and the subsequent therapeutic responses and clinical courses were assessed. [Results] Fifteen patients were assessed for their response to initial IVMP therapy (1 g/day for 3 days for 1-3 times) based on the exacerbation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) over the original EDSS score at discharge. Patients who obtained response with initial IVMP therapy exhibited higher frequency of PD-1 positive CD8<sup>+</sup> T cells in the CSF compared to who was not responsive ( $p < 0.05$ ; two-sided t-test). The responders took preferable clinical course for following 30 months on average. [Conclusions] PD-1 expression on CD8<sup>+</sup> T cells may predict the effectiveness of immunosuppressive treatment in disease flare as well as good clinical outcome.

**O-32-5 Rapid Response to intravenous methylprednisolone in acute attacks with multiple sclerosis**

○Junichiro Takahashi, Tomoko Okamoto, Reiko Saika, Atsuko Katsumoto, Youwei Lin, Wakiro Sato, Takashi Yamamura, Yuji Takahashi  
Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

Background: Though intravenous methylprednisolone (IVMP) is widely believed to hasten recovery from relapses with Multiple sclerosis (MS), time to clinical improvement from treatment initiation showed a wide variation. Our aim is to assess the factors associated with rapid response to IVMP, and identify its clinical significance. Methods: From October 2010 to April 2021, acute relapses with only IVMP treatment in patients with MS, according to the 2017 McDonald criteria, were retrospectively enrolled. We defined Rapid-responders (RR) as clinical recovery within 1 week after IVMP initiation, and also Clinically confirmed responders (CCR) as neurological improvement of EDSS  $\geq 0.5$  as the difference before and 3-month after treatment. Clinical variables between RR and non-RR, and also CCR and non-CCR were compared. Result: Among 129 attacks (108 patients, 44 male, median age on attack 44 years old, median the peak relapse EDSS 3.5), 51 attacks (43%) were non-RR, and 78 attacks (57%) were RR. Onset to treat (OTT)  $\leq 50$  days and sensory involvement were independently associated with RR (OR 0.44, 95% CI 0.20-0.99,  $p = 0.047$ , OR 3.64, 95% CI 1.43-9.22,  $p < 0.001$ , respectively). Also, 80 attacks (62%) were non-CCR, 49 attacks (38%) were CCR. Only RR was independently associated with CCR (OR 2.510, 95% CI 1.16-5.42,  $p = 0.019$ ). Conclusion: Sensory involvement and OTT  $\leq 50$  days were independently associated with RR. Also, RR was independent predictors of CCR. These variables may help the clinician to select the initial treatment in acute attacks with MS.

**O-32-2 Low gray matter volume can predict cognitive decline in Japanese patients with multiple sclerosis**

○Shoko Fukumoto<sup>1</sup>, Mitsuru Watanabe<sup>1</sup>, Masaaki Niino<sup>2</sup>, Katsuhisa Masaki<sup>1</sup>, Takuya Matsushita<sup>1</sup>, Ayako Sakoda<sup>1,3</sup>, Fumie Hayashi<sup>1</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1,3,4</sup>, Noriko Isobe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, <sup>2</sup>Department of Clinical Research, National Hospital Organization Hokkaido Medical Center, <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: We aimed to elucidate the MRI features of Japanese multiple sclerosis (MS) patients who experienced cognitive decline or motor performance worsening. Methods: We enrolled 40 patients with relapsing-remitting MS. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis consisting of Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test-second edition (CVLT2) and Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR), Timed 25-Foot Walk (T25FW) and 9-Hole Peg Test (9HPT) were evaluated annually for two years. Brain MRI parameters including fluid-attenuated inversion recovery lesion volumes, T1 lesion volume, normalized whole brain, white matter, gray matter (NGMV), cortical gray matter (NCGMV) and deep gray matter (NDGMV) were measured at the same time. We investigated the relationship between the change of cognitive or motor status and MRI parameters at baseline. Clinically meaningful declines of cognitive and motor functions per year were defined as follows: 10% for the SDMT, 15% for the 9HPT and 20% for the T25FW. Results: Compared with the preserved cognition group on SDMT, the declined cognition group showed lower NGMV, NCGMV and NDGMV at baseline ( $p = 0.005$ ,  $p = 0.020$  and  $p = 0.025$ , respectively). There were no significant differences in any MRI parameters by the positivity of functional decline in 9HPT and T25FW. Additionally, the changes of CVLT and BVMTR raw scores did not correlated with any MRI parameters at baseline. Conclusions: In Japanese MS patients, low NGMV, NCGMV and NDGMV at baseline were predictors for cognitive decline in the following year.

**O-32-4 Clinical and immunological features of autoimmune encephalitis and its related disorders**

○Takahiro Iizuka, Naomi Nagata, Naomi Kanazawa, Hiroki Suga, Masaaki Nakamura, Juntaro Kaneko, Eiji Kitamura, Kazutoshi Nishiyama  
Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, Japan

Objective: To report the clinical and immunological features of patients with autoimmune encephalitis (AE) or its related disorders. Methods: We retrospectively reviewed the clinical information of 539 patients with suspected AE or its related disorders, who underwent a testing for neuronal surface (NS) antibodies in their archived samples (532 CSF/sera, 3 CSF, 4 sera) obtained between 1999 and 2021; 312 patients' samples (58%) were referred from 139 other hospitals in Japan. NS-Abs were measured at Dalmau's lab. We also measured NS-Abs with in-house rat brain immunohistochemistry (IHC) and commercial assays in selected patients. Results: NS-Abs were identified in 124 of 539 (23%) patients but in 106 of 294 (36%) patients with possible AE criteria. The identified NS antigens included NMDAR (72), LGI1 (14), GlyR (11), GABA<sub>A</sub>R (11), GABA<sub>B</sub>R (4), AMPAR (5), Caspr2 (3), GluK2 (1), and unknown NS (10). GlyR-Abs were identified in 11/48 (23%) patients with clinically suspected stiff-person spectrum disorder (SPSD). The clinical phenotype was associated with individual NS antigens. IHC showed a neuropil pattern consistent with individual NS antigen expression. Estimated CSF titers of NMDAR-Abs were high in typical spectrum of anti-NMDAR encephalitis but low in a forme fruste (isolated psychosis). Conclusion: NS-Abs are identified in 1/4 of patients with suspected AE or SPSP, but Ab detection rate was 36% in those with possible AE criteria. High Ab titers were related to clinical severity. NS antigens should be examined based on clinical phenotype and IHC immunostaining pattern.

**O-32-6 Foot-dorsiflexion power on the dominant hand side is useful to predict multiple sclerosis disability**

○Jun-ichi Kira<sup>1,2,3</sup>, Ayako Sakoda<sup>1,2</sup>, Yoshie Yamato<sup>1</sup>, Yuki Yanagihara<sup>1,2</sup>, Ban-yu Saitoh<sup>1</sup>, Yasutaka Iwanaga<sup>1,2</sup>, Kenichiro Yamashita<sup>1,2</sup>, Guzailiyi Maimaitijiang<sup>2</sup>, Tomohiro Imamura<sup>2,3</sup>, Xu Zhang<sup>2</sup>, Shozo Tobimatsu<sup>4</sup>, Yuri Nakamura<sup>1,2,3</sup>

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

Objective: Emergence of disease-modifying drugs for progressive multiple sclerosis (MS) needs early diagnosis of progression independent of relapse. We aimed to clarify functions and quantitative tests predictive of high Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores. Methods: EDSS, Functional Scale (FS), 9 Hole Peg Test (9HPT), Timed 25-Foot Walk (T25FW), CogEval relevant to Symbol Digit Modality Test, and grasping and foot-dorsiflexion power were prospectively measured in 36 MS patients (31 female) who met McDonald criteria 2017 and provided informed consent. All 22 relapsing remitting MS were in remission and 14 were progressive MS. Multiple regression analysis for independent predictors of EDSS and CogEval Z scores was done, including age at examination (48 $\pm$ 12 years), disease duration (14 $\pm$ 11 years), and sex as covariates. Dominant and non-dominant hand sides were separately analyzed. Results: In FS, pyramidal ( $p < 0.0001$ ,  $b = 0.524$ ) and sensory ( $p = 0.0015$ ,  $b = 0.327$ ) functions were major independent predictors of high EDSS score. Among the quantitative measures, foot-dorsiflexion power on the dominant hand side ( $p = 0.0057$ ,  $b = -0.634$ ) and T25FW ( $p = 0.0491$ ,  $b = 0.379$ ) were independent predictors of high EDSS score while 9HPT on both sides ( $p = 0.0005$ ,  $b = -0.700$  on the dominant hand) was that of poor CogEval Z score. Conclusion: In Japanese MS, EDSS is mainly influenced by pyramidal and sensory dysfunction. Thus, foot-dorsiflexion power together with T25FW predictive of high EDSS score and 9HPT predictive of cognitive dysfunction is a useful quantitative test for disability.

### O-33-1 Plexin D1 is upregulated in degenerated motor neurons of amyotrophic lateral sclerosis patients

○Takayuki Fujii<sup>1</sup>, Hiroyuki Honda<sup>2</sup>, Ryo Yamasaki<sup>1</sup>, Motoi Yoshimura<sup>2</sup>, Toru Iwaki<sup>2</sup>, Noriko Isobe<sup>1</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

[Objective] Semaphorin 3E (SEMA 3E) is enriched in ocular motor neurons (MNs), which are resistant to degeneration in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), compared to spinal cord(SC)MNs and seems to have a protective role in ALS, while the expression of Plexin D1, which is a specific receptor for SEMA 3E, remains to be established in MNs. Hence, we pathologically assessed the Plexin D1 expression in SC MNs of ALS patients. [Methods] Autopsied SC tissues from 12 ALS patients and 8 age- and sex-matched other neurological disorder (OND) patients were used. The number of Plexin D1-positive MNs and the percentage of Plexin D1-positive MNs among total MNs in lumbar SC sections were obtained for each case. We also evaluated the immunoreactivity of TDP-43, NeuN (a marker distinguishing  $\alpha$ - from  $\gamma$ -MNs), osteopontin (OPN; a marker for fast fatigue-resistant or slow MNs), and SEMA 3E in Plexin D1-positive MNs. [Results] The number and percentage of Plexin D1-positive MNs in ALS patients were significantly greater than those of OND patients. In ALS patients, Plexin D1 was upregulated in the degenerated MNs with cytoplasmic mislocalization of TDP-43. Plexin D1-positive MNs were positive for NeuN and showed the low expression of OPN, suggesting that Plexin D1 might be upregulated mainly on the fast-twitch fatigable MNs. SEMA 3E was located adjacent to the plasma membrane in Plexin D1-positive MNs. [Conclusions] We firstly demonstrated the association of Plexin D1 with degeneration of MNs in ALS patients. Further studies are needed to reveal the role of SEMA 3E-Plexin D1 pathway in ALS.

### O-33-3 Axonal accumulation of phosphorylated CRMP1 in human ALS spinal cords

○Yuko Kawamoto<sup>1,2</sup>, Tetsuya Asano<sup>1</sup>, Haruko Nakamura<sup>1</sup>, Mikiko Tada<sup>1</sup>, Shunta Hashiguchi<sup>1</sup>, Keita Takahashi<sup>1</sup>, Misako Kunii<sup>1</sup>, Kenichi Tanaka<sup>1</sup>, Yoshio Goshima<sup>2</sup>, Hideyuki Takeuchi<sup>1</sup>, Hiroshi Doi<sup>1</sup>, Fumio Nakamura<sup>3</sup>, Fumiaki Tanaka<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Department of Molecular Pharmacology and Neurobiology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>3</sup>Department of Biochemistry, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University

[Purpose] Semaphorin3A (Sema3A) is known to influence the stability of the neuronal cytoskeleton via activation of the collapsing response mediator proteins (CRMPs) and suggested to be involved in ALS pathogenesis. CRMP1 is one of the CRMPs phosphorylated downstream of the Sema3A signaling cascade and contributes to actin disassembly in the axonal growth cone. We hypothesized that phosphorylated CRMP1 (pCRMP1) is involved in ALS pathogenesis and investigated its expression pattern in human ALS tissues. [Methods] We examined the subcellular localization of Thr509 pCRMP1 in autopsied spinal cords of 36 ALS patients and 7 disease controls. We also investigated the expression correlation of pCRMP1 with phosphorylated neurofilament (pNF). Furthermore, we investigated axonal elongation property of pCRMP1 in Nuo2A cells. [Results] Thr509 pCRMP1 was accumulated in the swollen motor axons (spheroids) in ALS spinal cords and coimmunostained with pNF, suggesting that pCRMP1 is one of the constituents of spheroids. The pCRMP1/pNF immunoreactivity ratio in spheroids was inversely correlated with ALS disease duration, which indicates that pCRMP1 may precede pNF accumulation in spheroids. In cell culture experiment, overexpression of phosphomimicking CRMP1 mutant (T509D) but not wild-type CRMP1 reduced neurite outgrowth. [Conclusions] We demonstrated that pCRMP1 is accumulated in human ALS motor axons and our data highlight the early contribution of pCRMP1 to spheroid formation. Along with the impairment in neurite outgrowth, it is plausible that pCRMP1 is involved in ALS pathogenesis.

### O-33-5 The first evaluation of calretinin in the spinal axons and cerebrospinal fluids of ALS patients

○Shintaro Hayashi<sup>1,2</sup>, Ryo Yamasaki<sup>1</sup>, Yuko Kobayakawa<sup>1</sup>, Noriko Isobe<sup>1</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1,3,4</sup>

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

Objective: We previously presented that calretinin (CR), a cytoplasmic calcium-binding protein, is closely associated with microglial infiltration in anterolateral funiculi outside the corticospinal tracts (ALFoC) in ALS spinal cord (SC), and that CR-stimulated microglia produce chemokines related to clinical severity of ALS. We aimed to clarify CR alteration in spinal axons and cerebrospinal fluid (CSF) in ALS. Methods: ALS (n=15) and control (CT, n=10) SC were evaluated by Klüver-Barrera staining and immunohistochemistry (IHC) using anti-CR antibody and SMI-31. The degree of diffuse myelin pallor (dMP) in ALFoC were classified into three categories (-, +, ++), and numbers of CR-immunoreactive (ir) axons were counted. The amounts of CR and neurofilament heavy chain (NF-H) in the CSF of ALS (n=10) and CT (n=13) were measured by ELISA. Results: IHC in ALFoC of CT revealed that 42% of NF-H were colocalized with CR. CR-ir axons were decreased in all three dMP categories of ALS SC, including dMP (-)ALS compared to CT ( $p < 0.001$  for each category vs. CT), of which decrease was more apparent as the dMP progressed. The amounts of NF-H in ALS CSF were elevated compared to CT (7756.2 ± 1831.6 vs. 5748.4 ± 337.5 pg/mL,  $p < 0.01$ ), while those of CR were undetectable (< 234.375 pg/mL) in both groups by ELISA. Conclusions: CR-ir axon decreases in ALFoC of ALS, preceding dMP formation, which suggests an involvement of CR in axonal degeneration. CSF NF-H increases in ALS reflecting axonal degeneration while ELISA is not sufficient to detect any changes of CR in CSF.

### O-33-2 Effect of YAP-dependent necrosis in the ultra early stage on Alzheimer's disease pathology

○Hikari Tanaka<sup>1</sup>, Hidenori Homma<sup>1</sup>, Kyota Fujita<sup>1</sup>, Kanoh Kondo<sup>1</sup>, Xiaocen Jin<sup>1</sup>, Meihua Jin<sup>1</sup>, Yuki Yoshioka<sup>1</sup>, Sumire Takayama<sup>1</sup>, Kazuhiko Tagawa<sup>1</sup>, Hitoshi Okazawa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuropathology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Japan, <sup>2</sup>Center for Brain Integration Research

[Objective] The purpose of this study was to clarify the timing and characteristics of neuronal death in Alzheimer's disease (AD). Then, we clarify the possibility of novel Alzheimer's disease therapies that target neuronal death. [Methods] We examined our own cell death marker, myristoylated alanine-rich C-kinase substrate phosphorylated at serine 46 (pSer46-MARCKS), to validate mouse models of AD before and after onset. We also analyzed high mobility group box 1 (HMGB1) released by Yes-associated protein (YAP)-dependent necrosis in the spinal fluid of human patients, and clarified the mechanism of YAP-dependent necrosis by biochemical experiments. [Results] We showed that neuronal necrosis begins to increase even before the onset of the disease. Moreover, postmortem brains of MCI (N=21) rather than symptomatic AD patients (N=56) revealed a remarkable increase of necrosis. In vivo imaging showed instability of ER in mouse AD models (N=3) and genome-edited human AD iPSC cell-derived neurons. The level of nuclear YAP was remarkably decreased in such neurons under AD pathology due to the sequestration into cytoplasmic A $\beta$  aggregates, supporting the feature of YAP-dependent necrosis. It was also found that HMGB1 released by YAP-dependent necrosis further diffused and accelerated the cell death. Suppression of early-stage neuronal death by AAV-YAPdeltaC (N=5-10 / group) or secondary neuronal death by anti-HMGB1 antibody reduced the later-stage extracellular A $\beta$  burden and cognitive impairment [Conclusions] This research suggest that YAP-dependent necrosis represented a target for AD therapeutics.

### O-33-4 Ser 522-phosphorylation of CRMP1 modulates the motor function of amyotrophic lateral sclerosis mice

○Tetsuya Asano<sup>1</sup>, Haruko Nakamura<sup>1</sup>, Yuko Kawamoto<sup>1</sup>, Mikiko Tada<sup>1</sup>, Yayoi Kimura<sup>2</sup>, Hiroshi Takano<sup>3</sup>, Ryoji Yao<sup>3</sup>, Shunta Hashiguchi<sup>1</sup>, Keita Takahashi<sup>1</sup>, Misako Kunii<sup>1</sup>, Kenichi Tanaka<sup>1</sup>, Yoshio Goshima<sup>4</sup>, Fumio Nakamura<sup>5</sup>, Hideyuki Takeuchi<sup>1</sup>, Hiroshi Doi<sup>1</sup>, Fumiaki Tanaka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University, Japan, <sup>2</sup>Advanced Medical Research Center, Yokohama City University, <sup>3</sup>Department of Cell Biology, Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research, <sup>4</sup>Department of Molecular Pharmacology and Neurobiology, Yokohama City University, <sup>5</sup>Department of Biochemistry, Tokyo Women's Medical University

[Objective] Collapsin response mediator protein 1 (CRMP1) is an intracellular molecule that mediates Semaphorin-3A (Sema3A) signaling by phosphorylation at S522. Upregulation of Sema3A is known to deteriorate the motor function of ALS. In this study, we aimed to reveal the role of CRMP1 in ALS pathogenesis by deletion (-/-) or abrogation of phosphorylation at S522 (ki/ki) of CRMP1 in SOD1<sup>G93A</sup> mice. [Methods] We assessed rotarod performance and survival rate in CRMP1<sup>-/-</sup>/SOD1<sup>G93A</sup> and CRMP1<sup>ki/ki</sup>/SOD1<sup>G93A</sup> mice (n=20 per groups). We also analyzed proteomic data in these mice to reveal the pathways that underlie ALS pathogenesis. [Results] CRMP1<sup>ki/ki</sup>/SOD1<sup>G93A</sup> and CRMP1<sup>-/-</sup>/SOD1<sup>G93A</sup> mice showed longer and shorter latency to fall in the rotarod, respectively, compared to SOD1<sup>G93A</sup> mice. Survival rate was prolonged in CRMP1<sup>ki/ki</sup>/SOD1<sup>G93A</sup> mice but not in CRMP1<sup>-/-</sup>/SOD1<sup>G93A</sup> mice. Reflecting these phenotypic findings, the residual motor neurons and NMJ were comparatively preserved in CRMP1<sup>ki/ki</sup>/SOD1<sup>G93A</sup> mice. However, glial cells showed no significant alterations. We also performed proteomic analysis using the spinal cord and found that sirutin signaling pathways were differently involved in these two lines of mice. Among sirutin signaling pathways, the spinal cord of CRMP1<sup>ki/ki</sup>/SOD1<sup>G93A</sup> mice was confirmed to express increased levels of PGK1 by immunoblotting. [Conclusions] Here we demonstrated that inhibition of CRMP1 phosphorylation at S522 ameliorates the motor functions of ALS mice. Proteome analysis suggests that CRMP1 might modulate ALS pathogenesis by altering sirutin signaling pathways.

### O-33-6 Comparison of MRI images between 3 biopsied cases of inflammatory cerebral amyloid angiopathy (ICAA)

○Satomi Hiya<sup>1</sup>, Yuri Shimizu<sup>2</sup>, Shigeo Hara<sup>2</sup>, Kazuma Ota<sup>1</sup>, Tomohiro Takenaka<sup>1</sup>, Naoshi Koizumi<sup>1</sup>, Kaori Shimoyama<sup>1</sup>, Masamune Kimura<sup>1</sup>, Junji Takasugi<sup>1</sup>, Kota Maekawa<sup>1</sup>, Satoru Fujiwara<sup>1</sup>, Junko Ishii<sup>1</sup>, Nobuyuki Ohara<sup>1</sup>, Hajime Yoshimura<sup>1</sup>, Nobuo Kohara<sup>1</sup>, Michi Kawamoto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kobe City General Hospital Department of Neurology, Japan, <sup>2</sup>Kobe City General Hospital Department of Pathology

Objectives: White matter lesions (WML) and hemorrhagic lesions in MRI are typical MRI abnormalities suggestive of inflammatory amyloid angiopathy (ICAA), however, some ICAA lacks typical WML, which makes the diagnosis difficult. We aimed at distinguishing typical MRI findings according to different subtypes of ICAA. Methods: We compared MRI images and pathological findings between two types of ICAA, amyloid-beta related angitis (ABRA) and Cerebral amyloid angiopathy related inflammation (CAA-ri). Results: We collected clinical data of 3 biopsied patients. 2 patients had ABRA and 1 patient had CAA-ri. All 3 patients showed typical micro-hemorrhagic lesions on MRI. 2 patients without typical WML but with leptomeningeal enhancements were pathologically confirmed as ABRA. These two patients showed leptomeningeal angitis with ruptured vessel walls but no perivascular inflammations in the deeper layers of the brain cortex. Contrarily, the other patient showed the typical WML but lacked the leptomeningeal enhancement was pathologically confirmed as CAA-ri. The patient's pathological specimen demonstrated perivascular inflammations in the deeper layers of the brain cortex, however the angitis with vessel wall destruction was not detected. Conclusions: WML suggests perivascular inflammation occurs in CAA-ri whereas leptomeningeal enhancement suggests angitis with vessel wall destruction occurs in ABRA, hence we should rule in ICAA (ABRA) for the patient who demonstrates leptomeningeal enhancement in addition to other typical abnormalities but lacks the typical WML.

O-34-1 筋超音波検査の線維束性収縮に基づく筋萎縮性側索硬化症の診断マーカー

○福島 功士<sup>1,2</sup>、高松 直子<sup>1</sup>、山本 雄貴<sup>1</sup>、山崎 博輝<sup>1</sup>、吉田 剛<sup>1,3</sup>、土師正太郎<sup>1</sup>、大崎 裕亮<sup>1</sup>、藤田 浩司<sup>1</sup>、杉江 和馬<sup>2</sup>、和泉 唯信<sup>1</sup>

<sup>1</sup>徳島大学大学院医歯薬学学術部 臨床神経科学分野、<sup>2</sup>奈良県立医科大学 脳神経内科、<sup>3</sup>近森病院 リウマチ膠原病内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) において筋超音波検査での線維束性収縮が診断に有用とされる。しかし、罹病期間による検査精度の違い、鑑別のための適切な基準については不明な部分が多い。そこで早期患者を含めたコホートで機械学習を用いて診断アルゴリズムを評価した。【方法】Updated Awaji基準を満たすALS患者100名、疾患対照患者100名を対象とした。学習データは発症9か月以内のALS 50名(女性15名、68.0±11.5歳)と対照50名(女性11名、66.7±12.9歳;2群間で年齢・性別に有意差無し)、検証データは発症10か月以降のALS 50名と対照50名とした。脳幹、頸髄、腰仙髄領域の15(左右で計29)筋を10秒間ずつ観察し、線維束性収縮の有無を評価した。学習データにおいてクラスタ解析を行った上でALSにおける陽性率が高い筋を選定した。ALS診断への寄与度を算出し、寄与度が上位の筋群を用いたモデル候補を作成し、area under the curve (AUC)、感度、特異度を算出した。次にそれらの候補について検証データでAUC、感度、特異度を算出した。【結果】脳幹2筋、頸髄3筋、胸髄1筋、腰仙髄2筋の計8(左右で総計15)筋の組み合わせ(カットオフ:3筋)を最適なモデルとして同定した。同モデルは学習データでAUC 0.95、感度86%、特異度96%、検証データでAUC 0.97、感度90%、特異度92%であった。それに対応して、ALS患者100名において罹病期間と同モデルの線維束性収縮陽性筋数に有意な相関を認めなかった(r=0.13, p=0.177, Pearson積率相関係数)。【結論】病早期から後期までALS診断に寄与する筋超音波検査-線維束性収縮診断モデルを同定および検証した。

O-34-3 SMA患者の手の作業能力に対するリスジプラムの有効性評価方法: 研究プロトコル

○橋口 昭大<sup>1</sup>、竹島 泰弘<sup>2</sup>、水野 勝広<sup>3</sup>、齊藤 利雄<sup>4</sup>、佐橋健太郎<sup>5</sup>、平川 晃弘<sup>6</sup>、川田 洋充<sup>7</sup>、勝野 雅央<sup>8</sup>

<sup>1</sup>鹿児島大学病院 脳・神経センター 脳神経内科、<sup>2</sup>兵庫医科大学 小児学講座、<sup>3</sup>国立精神・神経医療研究センター 身体リハビリテーション部、<sup>4</sup>国立病院機構大阪府根山医療センター 小児神経内科、<sup>5</sup>名古屋大学大学院 医学系研究科 神経内科学、<sup>6</sup>東京医科歯科大学大学院 臨床統計学分野、<sup>7</sup>中外製薬株式会社

【背景】脊髄性筋萎縮症(SMA)は、SMN2遺伝子の両アレル性の欠失あるいは微小変異によりSMNタンパク質が減少することで生じる重度進行性神経筋疾患である。リスジプラムは経口投与のSMN2 pre-mRNAスプライシング修飾剤であり、SMA患者の治療薬として2021年6月に本邦で承認された。現在SMAに対する治療の有効性評価方法として、Revised Upper Limb Module (RULM)等の運動機能評価スケールが用いられているが、日常生活及び社会参加等に影響を及ぼす手の作業能力変化を捉えることは難しく、より定量的かつ微細な運動機能を評価する方法が求められている。【目的】リスジプラムの有効性評価方法として定量的な評価が可能かつ臨床現場への導入が容易と考えられる9-Hole Peg Test (9HPT)及びBox and Block Test (BBT)を用いて、SMA患者の手の作業能力の評価の可否及び日常生活動作・日常生活の質を探索的に評価する。【方法】臨床床において、6歳以上のII、III及びIV型SMA患者を対象に、リスジプラムの投与を開始する薬剤未治療患者15例、ヌシネルセン既治療患者15例を登録する多施設共同、前向き観察研究である。登録に際し患者本人又は代諾者(未成年)から文書同意を取得する。リスジプラムを52週間投与した時の手の作業能力を9HPT及びBBTで評価する。主要評価項目を9HPTとし、連続して最大5回実施し、要した時間を比較することにより疲労度を評価する。薬剤未治療患者については、モーションキャプチャーを用いて9HPT及びBBT実施時の動作解析を行い、探索的検討を行う。標準的に実施されている上肢の運動機能評価としてRULM、筋力評価としてピンチ力測定を、また日常生活動作・日常生活の質に関して、SMA independence scale及びEQ-5D-5Lにより評価する。倫理審査委員会にて承認を得て研究を開始している。【結論】本発表では、患者登録中のPRIME-SMA研究についてプロトコルを提示する。

O-34-5 超音波スペクトルトラッキングを用いた筋萎縮性側索硬化症の呼吸機能評価に関する検討

○渡部 俊介<sup>1</sup>、関口 兼司<sup>1</sup>、末廣 大知<sup>1</sup>、吉川 正章<sup>1</sup>、野田 佳克<sup>1</sup>、神山 直久<sup>2</sup>、松本 利器<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>GEヘルスケアジャパン 超音波製品開発部

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)における呼吸機能のモニタリングは重要であるが、ゴールドスタンダードであるスパイロメトリーは認知機能低下や顔面筋力低下を合併する例では評価が困難な場合がある。横隔膜超音波による厚みや収縮機能の評価も近年用いられるが、早期感度やモニタリングなど課題が残り、より敏感な指標が求められる。横隔膜の胸郭付着部における頭尾側方向の移動量を、エコー動画上のDot patternを追跡し運動を定量可能にするUltrasound speckle trackingを用いて測定できるアプリケーションを開発した。同法によりALSの早期呼吸機能障害が検出できるか検討する。【方法】2020年4月~2021年11月に当院を受診したALS患者の超音波動画を解析し、胸郭付着部における安静呼吸時の横隔膜移動量を測定した。【結果】ALS患者13例の横隔膜超音波動画を解析した。年齢の中央値は66歳(29-81歳)、発症から検査までの期間の中央値は14か月であった(4-61か月)。%FVCの中央値は88.8%(32.4-118.7%)、ALSFRR-Rの中央値は41(14-46)であった。ALS群で横隔膜移動量は低値を示した(ALS:中央値1.39 mm、健常者:中央値4.21 mm、p<0.01)。ALS13例のうち7例の%FVCは80%以上であった。2例は吸気時に横隔膜が頭側に偏倚するParadoxical abdominal movement(PAM)を呈していた。【結論】ALSにおいて%FVCが80%以上に保たれていても横隔膜移動量は低値を示し、また横隔膜機能低下を示唆するPAMを検出できた。Ultrasound speckle trackingによる横隔膜移動量評価はALSにおけるより早期の呼吸機能障害検出に有用である可能性がある。

O-34-2 筋萎縮性側索硬化症における上位運動ニューロン徴候と運動野興奮性増大の関係

○澁谷 和幹、大谷 亮、水地 智基、中村 圭吾、諸岡菜里恵、青埴 佑弥、三澤 園子、桑原 聡  
千葉大学大学院 脳神経内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断には、上位および下位運動ニューロン徴候を検出する必要がある。上位運動ニューロン徴候は、臨床的に検出する以外に確立した検査手法はない。閾値追跡法経頭蓋磁気刺激(TT-TMS)検査により検出される大脳皮質運動野興奮性増大は、ALSの上位運動ニューロン徴候の代替手法として主に海外より報告されている。日本人ALS患者を対象としてTT-TMSを実施し、その有用性や興奮性増大の背景を検討した。【方法】ALS患者97名、健常者57名を対象として、TT-TMS検査を実施し比較検討した。興奮性増大の基準値とされる短潜伏時皮質内抑制(averaged SICI [interstimulus interval 1-7ms]) 5.5%を境として、2群間の臨床・電気生理学的所見の差異を検討した。【結果】ALS患者の背景としては、男性52名、平均年齢67.5歳、球発症33名、平均罹病期間19.0か月、平均ALS機能評価スケール値(ALSFRR-R) 39.1、平均上位運動ニューロンスコア値4.4、平均正中神経複合筋活動電位(CMAP)振幅4.0mVであった。Averaged SICI (ISI 1-7ms)値は、ALS患者で平均1.9%と健常者平均8.7%と比べて有意に低く(p=0.003)、ALS患者の運動野興奮性増大が示唆された。興奮性増大を認めたALS患者は62%であり、腱反射亢進を認めない23例の患者でも同様に61%の患者が興奮性増大を認めた。興奮性増大している患者は、そうでない患者と比べて高齢で(p=0.02)、ALSFRR-R値が有意に低かった(p=0.02)。一方の2群間で、性別、発症部位、罹病期間、正中神経CMAP振幅、上位運動ニューロンスコア値には、有意な差はなかった。【結論】TT-TMS検査により測定されるaveraged SICI (ISI 1-7ms)値は、日本人ALS患者診断に有用である可能性がある。一方、運動野興奮性増大は罹病期間や上位運動ニューロン障害の程度とは並行せず、機能障害の程度が強いほど顕著である可能性がある。

O-34-4 筋萎縮性側索硬化症における病勢変化からみた胃瘻造設術の手術侵襲性

○磯瀬沙希里、伊藤喜美子、武田 貴裕、國分さゆり、常山 篤子、石川 愛、本田 和弘  
千葉東病院 脳神経内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)では、一般外科手術の手術侵襲に伴うALSの病勢悪化が報告されている。経皮内視鏡的胃瘻造設術(PEG)はALS診療において重要な栄養代替療法であり、安全かつ適切な時期に手術を行う必要がある。PEGにおける手術侵襲性についてALSの病勢の観点から検証した。【方法】ALS 57例を対象とし、PEGの有無により2群に分類、ALSの病勢変化を3か月毎に前方視的に観察した。病勢変化はALSFRRを用い、主要評価項目はALSFRR変化率(%ALSFRR/月)とし、副次評価項目としてALSFRR値・変化量、呼吸機能、周術期合併症などを評価した。背景因子としては年齢・罹病期間・病型・栄養状態・登録時の進行速度(ΔFS)等を用い、PEG群・対照群の群間、および各群内でのALS病勢変化について解析した。【結果】対象はPEG群31例、対照群26例で、両群間で発症時年齢、罹病期間、BMI、ALSFRR、ΔFSに有意差はなかった。PEG群では、対照群と比べ、術後3か月時(術後~3か月)・6か月時(術後3~6か月)でのALSFRR値は有意に低下した。ALSFRR変化率に関しては、術前期間は両群に有意差なく、術後3か月時ではPEG群で有意に増大、術後6か月時でも高値傾向を認めた。また、PEG群での術後3か月時のALSFRR変化率は、術前に比べ有意に増大し、術後6か月時とは有意差はなかったが、対照群での登録後3か月時のALSFRR変化率は、登録前・登録後6か月時のいずれの期間とも有意差を認めなかった。さらに、PEG後の病勢悪化傾向の強い症例では、術前のΔFSが有意に大きく、PEGまでの罹病期間が有意に短かった。【結論】一般外科手術同様、PEGの手術侵襲は少なからずALSの病勢進行に影響する可能性が示唆され、術前評価として、術前の病勢進行度が早い症例は造設時期の判断に注意が必要である。

O-34-6 Bright tongue signはALSでの嚥下機能と関連する

○倉重 毅志、峰 奈保子、村尾 智美、金谷 雄平、同道 頼子、杉浦 智仁、鳥居 剛  
国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター 脳神経内科

【背景】MRIのT1強調矢状断像で舌が高信号を示す所見はBright tongue signと呼ばれ、原因として舌筋の脂肪置換が指摘されている。Bright tongue signは筋萎縮性側索硬化症(ALS)や球脊髄性筋萎縮症、Pompe病などで報告されているが、多数例での報告は乏しい。そこで、ALS患者でのBright tongue signの有用性に関して検討した。【目的・方法】2014年~2019年にALS疑いで精査され、頭部又は頸椎MRIでT1強調矢状断像を施行された患者62人(ALS群:非ALS群=45:17、M:F=39:23、発症時年齢69.5±13.5歳)を後方視的に検討した。正中矢状断で舌面積の50%以上がT1高信号を呈する場合をBright tongue sign陽性とした。【結果】Bright tongue sign陽性は29人で、そのうち27人が精査時まで陽性を示していた。陰性は33人であった。ALS群では24人(53%)が陽性であったが、非ALS群(5人、29%)と比較して陽性率に有意差はなかった(p=0.15)が、ALSを病型別(球麻痺型(n=17)、上肢型(n=14)、下肢型(n=14))で検討すると、球麻痺型14人、上肢型5人、下肢型6人が陽性で、球麻痺型で陽性率が高かった(p=0.03)。Bright tongue sign陽性例のうち、ALS群では21例が嚥下障害を呈していたが、非ALS群では嚥下障害を認めなかった(p=0.01)。発症前に施行されたMRIで舌のT1強調正中矢状断が得られていた患者7人のうち、Bright tongue sign陽性は2人でいずれもALSを発症し、嚥下障害を呈していた。【考察】Bright tongue signはALS以外の疾患でも認められたが、嚥下障害との関連はALSのみであった。Bright tongue signはALSの嚥下障害関連する画像所見と考えられた。

20日

一般演題  
□演

O-35-1 SUNFISH:脊髄性筋萎縮症II型/III型患者でのリズジプラム3年投与の有効性及び安全性

齋藤加代子<sup>1</sup>, John W Day<sup>2</sup>, Nicolas Deconinck<sup>3</sup>, Elena S Mazzone<sup>4</sup>, Andres Nascimento<sup>5</sup>, Maryam Oskoui<sup>6</sup>, Carole Vuillerot<sup>7</sup>, Jessica Braid<sup>8</sup>, Marianne Gerber<sup>9</sup>, Ksenija Gorni<sup>8</sup>, Carmen Martin<sup>8</sup>, Renata S Scalco<sup>9</sup>, Wai Yin Yeung<sup>8</sup>, Eugenio Mercuri<sup>4</sup>
<sup>1</sup>東京女子医科大学, <sup>2</sup>Department of Neurology, Stanford University, Palo Alto, CA, USA, <sup>3</sup>Neuromuscular Reference Center, UZ Gent, Ghent, Belgium, <sup>4</sup>Pediatric Neurology Institute, Catholic University and Nemo Pediatrico, Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Rome, Italy, <sup>5</sup>Neuromuscular Unit, Neuropaediatrics Department, Hospital Sant Joan de Deu, Fundacion Sant Joan de Deu, CIBERER - ISC III, Barcelona, Spain, <sup>6</sup>Department of Pediatrics and Neurology Neurosurgery, McGill University, Montreal, Canada, <sup>7</sup>Department of Pediatric Physical Medicine and Rehabilitation, Hopital Mere Enfant, CHU-Lyon, Lyon, France, <sup>8</sup>Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, UK, <sup>9</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland

【目的】脊髄性筋萎縮症(SMA)II型及びIII型患者を対象としてリズジプラムを3年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遺伝子の両アレル性の欠失または微小変異により survival motor neuron (SMN) 蛋白質が減少することで生じる進行性神経筋疾患である。リズジプラムは経口投与のSMN2 pre-mRNAスプライシング修飾剤であり、中核及び末梢の機能性SMN蛋白質レベルを増加させる。リズジプラムはSMA患者の治療薬としてFDA及び欧州にて承認され、本邦では2021年6月に製造販売承認を取得した。【方法】SUNFISH試験(NCT0290885)は、SMA II型及びIII型の患者(選択基準2-5歳)を対象としたリズジプラム多施設非盲検ランダム化比較試験である(リズジプラム:プラセボ=2:1)。パート1(用量設定パート, n=51)では複数用量のリズジプラムの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学を評価した。パート2(検証パート, n=180)ではパート1で決定した用量のリズジプラムの有効性及び安全性を、SMA II型及びIII型患者を対象にプラセボと比較して評価した。最初の12ヵ月間はリズジプラム又はプラセボを、その後24ヵ月までは盲検下で全ての被験者にリズジプラムを投与した。24ヵ月以降は非盲検観察期間である。【結果】パート2では主要評価項目である12ヵ月のMotor Function Measure-32合計スコアのベースラインからの変化量はリズジプラム群(n=120)とプラセボ群(n=60)の間には統計的に有意な差が認められた。24ヵ月時では運動機能の維持又は改善が認められた。リズジプラムに関連して投与中止に至った有害事象は認められなかった。今回、リズジプラムを3年間投与した患者の有効性及び安全性データを報告する。【結論】リズジプラムは投与後24ヵ月時点で運動機能の維持又は改善効果を示した。SUNFISH試験は非盲検観察期間中である。

O-35-2 FIREFISH:脊髄性筋萎縮症I型患者のリズジプラム3年投与時の有効性・安全性

竹島 泰弘<sup>1</sup>, Riccardo Masson<sup>2</sup>, Maria Mazurkiewicz-beldzinska<sup>3</sup>, Kristy Rose<sup>4</sup>, Laurent Servais<sup>5</sup>, Hui Xiong<sup>6</sup>, Edmar Zanoteli<sup>7</sup>, Muna El-khairi<sup>8</sup>, Marianne Gerber<sup>9</sup>, Ksenija Gorni<sup>9</sup>, Heidemarie Kletzl<sup>8</sup>, Angela Dodman<sup>9</sup>, Eleni Gaki<sup>8</sup>, Basil T Darras<sup>10</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>Developmental Neurology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy, <sup>4</sup>Department of Developmental Neurology, Medical University of 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>Motion - Hospital Armand Trousseau, Paris, France, <sup>7</sup>Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing, China, <sup>8</sup>Department of Neurology, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo (FMUSP), Sao Paulo, Brazil, <sup>9</sup>Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, UK, <sup>10</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland

【目的】脊髄性筋萎縮症(SMA) I型患者を対象としてリズジプラムを3年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遺伝子の両アレル性の欠失または微小変異により survival motor neuron (SMN) 蛋白質が減少することで生じる進行性神経筋疾患である。リズジプラムは経口投与のSMN2 pre-mRNAスプライシング修飾剤であり中核・末梢の機能性SMN蛋白質を増加させる。リズジプラムはSMA患者の治療薬としてFDA及び欧州にて承認され、本邦では2021年6月に製造販売承認を取得した。【方法】FIREFISH試験(NCT02913482)はSMN2コピー数の0.7ヵ月齢のSMA I型患者を対象としたリズジプラム多施設非盲検ランダム化比較試験である。パート1(用量設定パート, n=21)では複数用量のリズジプラムの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学を評価した。パート2(検証パート, n=11)ではパート1で決定した用量のリズジプラムの有効性及び安全性を評価した。24ヵ月以降は非盲検観察期間である。【結果】パート2の12ヵ月時時点で、BSID-III粗大運動発達尺度の支えなしで50%未満の患者が獲得し(P<0.0001、自然歴に基づく達成基準:5%)、主要評価項目を達成した。パート1(用量設定パート, n=21)とパート2(n=11)の統合データより、24ヵ月時で長期人工呼吸器なしに生存した患者割合は84%であった。運動機能は継続して発達し、自然歴では達成できない運動マイルストーンを達成した。リズジプラムに関連して投与中止に至った有害事象は認められなかった(データカット:2020/11/12)。今回、リズジプラムを3年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】リズジプラムは投与後24ヵ月時点でSMA I型患者にベネフィットをもたらした。FIREFISH試験は非盲検観察期間中である。

O-35-3 Lasmiditanの月経期間中片頭痛発作に対する有効性の検討:国内及び海外試験より

五十嵐久佳<sup>1</sup>, 小森 美華<sup>2</sup>, John Krege<sup>3</sup>, Simin K. Baygani<sup>3</sup>, Maurice Vincent<sup>3</sup>, Paula Hauck<sup>3</sup>, Anne Macgregor<sup>4</sup>
<sup>1</sup>富士通クリニック、川崎、日本、<sup>2</sup>日本イーライリリー株式会社、神戸、日本、<sup>3</sup>Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA、<sup>4</sup>Centre for Reproductive Medicine, St. Bartholomew's Hospital, London, UK

目的:月経期間中の片頭痛発作に対するLasmiditan(LTN)の有効性を評価した。方法:本解析では無作為化、二重盲検、プラセボ(PBO)対照の第2相試験(MONONOFU試験:該当者78例)及び第3相試験(CENTURION試験:該当者225例)両試験のデータを併合した。被験者は単回の片頭痛発作に対して、頭痛開始から4時間以内に中等度又は重度の頭痛となった時点で治験薬を1回服用した。月経期間中の片頭痛発作とは、月経開始2日前〜月経3日目の間に治験薬服用を行った発作と定義した。複数回の発作に対して治験薬の服用があった場合、最初に治験薬を服用した月経期間中の発作を対象とした。有効性の評価には投与群及び居住地域を共変量としたロジスティック回帰分析を用いた。評価結果が得られなかった被験者はnon-responderとした。結果:303例の月経期間中の片頭痛発作に対して被験薬の服用が行われた[LTN 50 mg群(24例)、100 mg群(90例)、200 mg群(110例)、PBO群(79例)]。すべての評価時点で、200 mg群の頭痛消失は、PBO群の割合はPBO群より多く、服用後1時間時点で有意に高かった(200 mg群10.9%、PBO群2.5%、p=0.04)。治験薬服用2時間後に頭痛消失した被験者の割合は、PBO群の7.6%に対して、200 mg群では33.6%(p<0.001)、100 mg群及び50 mg群ではいずれも16.7%(p=0.11及びp=0.19)であった。LTN 100 mg及び200 mg群では、PBO群と比較して、より多くの被験者に服用後2時間以降の全ての評価時点で日常生活への支障がなくなり、片頭痛に関連した最も煩わしい随伴症状が消失した。結論:LTNは月経期間中の片頭痛発作による頭痛を消失させ、最も煩わしい随伴症状及び日常生活への支障から解放させた。本内容はThe American Headache Society(June 3-6, 2021)にて発表されている。

O-35-4 Efficacy of Lasmiditan in Japanese Patients with Difficult-To-Treat Migraine

立岡 良久<sup>1</sup>, 小森 美華<sup>2</sup>, 丹治 由佳<sup>2</sup>, 尾関 暁史<sup>2</sup>, 竹島多賀夫<sup>3</sup>
<sup>1</sup>医療法人立岡神経内科、<sup>2</sup>日本イーライリリー株式会社、<sup>3</sup>医療法人寿会 富永病院

Objective This MONONOFU trial subgroup analysis evaluates the efficacy of lasmiditan (LTN) in Japanese patients with difficult-to-treat migraine. Methods MONONOFU trial was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2 study involving patients with migraine. The patients were randomized in a 3:7:6:7 ratio to receive LTN 50mg, 100mg, 200mg, or placebo (PBO) for a single migraine attack within 4 hours of pain onset. Efficacy of LTN vs PBO was evaluated at 2 hours post dose including proportion of headache pain freedom, pain relief, and most bothersome symptom (MBS) freedom. Endpoints were assessed based on patient and difficult-to-treat migraine characteristics (triptan response, migraine with aura, perimenstrual period, time to dosing, and migraine prevention therapy). Logistic regressions were used for all subgroup analysis (not multiplicity adjusted). Results Among 682 patients, LTN 200mg was significantly (p<0.05) effective vs PBO irrespective of perimenstrual period, age, weight, and comorbidities. A significantly (p<0.05) higher proportion of patients with good triptan response, migraine without aura, ≥1 hour time to dosing, migraine prevention therapy were headache pain free with LTN 200mg vs PBO. The effect was similar across difficult-to-treat migraine subgroups (treatment-by-subgroup interaction analyses) in headache pain freedom, pain relief, or MBS freedom response at 2 hours post LTN treatment (interaction p≥0.05). Conclusion LTN efficacy is not influenced by patient characteristics or difficult-to-treat migraine in Japanese patients.

O-35-5 急性肝性ポルフィリン症へのギボシラン投与:ENVISION試験 36ヶ月の結果

足立 智英<sup>1</sup>, Manish Thapar<sup>2</sup>, Herbert L Bonkovsky<sup>3</sup>, Susana Monroy<sup>4</sup>, Gayle Ross<sup>5</sup>, Encarna Guillén-Navarro<sup>6</sup>, Maria Domenica Cappellini<sup>7</sup>, Anna-Elisabeth Minder<sup>8</sup>, Shangbin Liu<sup>9</sup>, Marianne T Sweetser<sup>9</sup>, David J Kuter<sup>10</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, MA, USA、<sup>3</sup>Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA、<sup>4</sup>Wake Forest University/North Carolina Baptist Medical Center, Winston-Salem, NC, USA、<sup>5</sup>Instituto Nacional de Pediatría, Mexico City, Mexico、<sup>6</sup>Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Victoria, Australia、<sup>7</sup>Medical Genetics Section, Virgen de la Arrixaca University Hospital, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia, Murcia, Spain, and CIBERER-ISCIII, Madrid, Spain、<sup>8</sup>University of Milan, Milan, Italy、<sup>9</sup>Division of Endocrinology, Diabetes and Porphyria, Stadtspital Waid und Triemli, Zürich, Switzerland、<sup>10</sup>Anylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA

【目的】急性肝性ポルフィリン症(AHP)は、肝へム合成酵素の欠損により、神経毒性を持つヘム中間体であるアノソプリリン酸(ALA)およびポルフィロリンゲン(PBG)が蓄積し、時に生命を脅かす神経内臓発作を引き起こす。ENVISION試験(NCT03338816)は36ヶ月の二重盲検(DB)期間と30ヶ月のオープンラベル観察投与(OLE)期間からなるギボシランの有効性及び安全性を評価する試験であり、今回、36ヶ月目までの結果を報告する。【方法】ENVISION試験は過去6ヵ月間に入院、緊急受診、又は入院内ヘム治療を要する頻度以上発作を経験した2歳以上のAHP患者を対象とした第III相無作為化プラセボ対照国際共同試験である。評価項目として尿中ALA、PBG、発作発現回数及びヘミシリン使用回数、QOL評価、安全性の検討を行った。【結果】登録された94例のうち、93例がOLEに移行した。36ヶ月時点で、ギボシラン観察(G/G)群、及びプラセボクロスオーバー(P/G)群ともに、尿中ALA値をほぼ正常レベルまで低下させ、尿中PBG値も90%以上まで持続的に低下させた。発作回数およびヘミシリン使用も持続的に減少し、G/G群の86%、P/G群の92%がOLE期間を通して発作がみられなかった。同様に、G/G群の88%およびP/G群の90%で、OLE期間を通してヘミシリンの使用はなかった。SF-12、EuroQol視覚アナログスケール、および患者アンケート結果より、DB期間よりOLE期間で、日常生活の質及び、日常生活の活動の改善を示した。主な治療関連の有害事象は(>10%)、注射部位反応、悪心、倦怠感であった。有害事象により6例が脱落し、うち4例は治療関連の有害事象であった。【結論】ギボシランの長期観察投与は、発作およびヘミシリン使用頻度の減少を維持し、身体機能および生活の質を更に向上させた。治療関連の主な有害事象は、注射部位反応、悪心、倦怠感であった。

O-35-6 主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞後のアピキサバン通常用量と比較した低用量の有効性と安全性

村上 泰隆<sup>1</sup>, 藤堂 謙一<sup>1</sup>, 権 泰史<sup>1</sup>, 岡崎 周平<sup>1</sup>, 佐々木 勉<sup>1</sup>, 内田 和孝<sup>2</sup>, 吉村 紳一<sup>2</sup>, 森本 剛<sup>2</sup>, 望月 秀樹<sup>1</sup>
<sup>1</sup>大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学、<sup>2</sup>兵庫医科大学病院 脳神経外科、<sup>3</sup>兵庫医科大学病院 臨床疫学

【目的】アピキサバンの非弁膜症性心房細動(NVAF)患者に対する脳卒中、全身血栓症の発症抑制及び大出血リスク低減効果が示されているが、主幹動脈閉塞例での二次予防については十分なデータがない。主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞後のアピキサバン低用量の有効性及び安全性を検証した。【方法】国内38施設で実施した観察研究(ALVO)のデータを用いて解析を行った。対象は20歳以上でNVAFを有し、主幹動脈閉塞を認め、発症14日以内にアピキサバンを開始した例とした。年齢、性別、高血圧症、糖尿病、心不全既往、脳梗塞既往の有無で調整し、1年以内の虚血イベント(虚血性脳卒中、全身血栓症、急性冠症候群)、出血イベント(ISTH大出血基準を満たす出血)、全死亡の発生率を比較した。【結果】対象は641例(年齢77.4±9.8、男性52.1%)、アピキサバン10mg/日の通常用量(SD)群334例(52.1%)と、5mg/日の低用量(LD)群307例(47.9%)の2群で比較を行った。SD群はLD群に比し、年齢が若く(71.5±8.5歳 vs 83.5±6.7歳, p<0.0001)、女性が少なく(30.8% vs 66.4%, p<0.0001)、iPA投与率が高く(47.3% vs 34.5%, p=0.001)、血管内治療実施率が高く(60.2% vs 51.1%, p=0.026)、発症前mRS 0-1が多かった(91.3% vs 68.1%, p<0.0001)。SD群とLD群の虚血イベントは3.07 vs 6.21/100人年(HR 0.56, 95%CI 0.19-1.62, p=0.284)、出血イベントは8.48 vs 9.03/100人年(HR 0.67, 95%CI 0.32-1.44, p=0.31)、全死亡は2.9 vs 14.2/100人年(HR 0.41, 95%CI 0.17-1.02, p=0.056)であった。【結論】主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞後において、アピキサバン通常用量と低用量との間で1年以内の虚血イベント、出血イベント、全死亡の差は無かった。

20日 一般演題 口演

O-36-1 特異的吸着剤の作製を目的としたMAG抗体が認識するエピトープの解析

○中島 昌典、内堀 歩、行田 敦子、千葉 厚郎  
杏林大学医学部 脳神経内科

【目的】MAG抗体陽性ニューロパチー (MAGN) を特徴付ける myelin associated glycoprotein (MAG) に対するIgM抗体の抗原認識には、human natural killer-1 (HNK-1) エピトープの糖鎖構造が重要と考えられている。我々は、脳組織などの天然物ではなく、合成HNK-1糖鎖化合物を抗原とする新たな抗体測定系を作製し、その有用性を確認した。今回、特異的吸着剤の作製を想定し、HNK-1構造関連の合成糖鎖を用いてMAGN患者多数例での血清MAG抗体の微細反応特異性の解析と臨床像との対応について検討した。【方法】症例血清はWB法でMAG抗体陽性と判定したMAGNの81例の82検体(70.2 ± 9.1歳, 男:女=2.37:1)。糖鎖抗原として、還元末端をbiotin標識した合成化合物であるSGPG(HSO3(-)3GlcUA(β1-3)Gal(β1-4)GlcNAc(β1-3)Gal(β1-4)Glc(β1-1)R)、それから還元末端側を順次切り詰めたものとしてHNK-1(HSO3(-)3GlcUA(β1-3)Gal(β1-4)GlcNAc(β1-1)R)、末端二糖SGlcUA-Gal(HSO3(-)3GlcUA(β1-3)Gal(β1-1)R)、対照二糖SGlcUA-Glc(HSO3(-)3GlcUA(β1-3)Glc(β1-1)R)を用いた。これらをstreptavidinコートプレートに固相化し、ELISA法を行った。【結果】各合成糖鎖で比較的反応したかを視覚的に分類し、臨床像を徒手筋力テストの最小値平均を用いて分類すると、全種類に反応した群6例とSGlcUA-GalよりSGlcUA-Glcで強く反応した群10例が症状軽度、SGPGとHNK-1に反応した群29例とSGPGのみ反応した群11例が下肢遠位優位の筋力低下、SGlcUA-Glc以外に反応した群4例が上下肢共に遠位優位に筋力低下を呈した。【結論】MAG抗体が認識するエピトープには多様性があることが示され、反応パターン毎で臨床像に違いを認めた。よって、MAG抗体の抗原特異的な吸着剤を作成する際、重症度と症例数、糖鎖構造の単純化も考慮すると、三糖であるHNK-1を抗原とするのが望ましいと考える。

O-36-3 宮崎県土呂久地区におけるヒ素曝露後遺症患者の末梢神経障害と自覚症状の関連性の検討

○望月 仁志<sup>1</sup>、杉山 崇史<sup>1</sup>、海老原由佳<sup>2</sup>、石井 信之<sup>3</sup>、金丸 和樹<sup>1</sup>、鈴木 あい<sup>1</sup>、宮本美由貴<sup>1</sup>、酒井 克也<sup>1</sup>、外山 晶子<sup>5</sup>、中里 祐毅<sup>1</sup>、塩見 一剛<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>宮崎大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>海老原総合病院 脳神経内科、<sup>3</sup>千代田病院 脳神経内科、<sup>4</sup>国立病院機構 宮崎東病院 脳神経内科、<sup>5</sup>古賀総合病院 神経内科

【目的】宮崎県土呂久地区では、1920年から1962年までに間欠的に高濃度ヒ素により数百人の住民が曝露された。50年以上経過した現在でもその後遺症に苦しむ住人が多数存在する。これらの住民に対して、当施設が1974年より毎年継続的に住民検診を実施しているが、ヒ素に関連する複数の自覚症状を呈していることが多い。神経学的診察による末梢神経障害とこれらの自覚症状との関連性の有無について検討した。【方法】土呂久地区の居住歴のある慢性ヒ素中毒症と認定された住民の内、2回以上住民検診を受診した186名を対象とした。神経学的診察において2回以上にわたる四肢遠位優位の温痛覚障害と振動覚障害の有無を調査した。自覚症状については、アンケート方式で2年以上の長期にわたる四肢のしびれ、臭覚脱失、皮膚疾患、視力障害、難聴の有無について調査した。【結果】186名の中で温痛覚障害は112名、振動覚障害133名、しびれ167名、臭覚脱失113名、皮膚疾患153名、視力障害148名、難聴133名に認められた。温痛覚障害は、しびれ、臭覚障害、難聴と有意な関連を示した(p < 0.05)。振動覚障害は、視力障害とのみ有意な関連を示した(p < 0.05)。【結論】末梢神経障害の型と複数の自覚症状との関連は、一定の傾向を呈することはなかった。小径線維の障害を示す温痛覚障害は、難聴の有無と強い関連(p = 0.009)を示した。難聴は小径線維障害と同じ機序による可能性が示唆された。自覚症状の中で皮膚疾患のみが神経障害と関連を示さなかった。神経と皮膚では障害される機序が異なり、2つの閾値が個人間で一定ではなかった可能性がある。また、住民のヒ素曝露経路は、水・食物を介した経口、直接的な経皮、空気を介した経気道・肺などの複数の経路が想定されているおり、その違いが自覚症状に影響している可能性がある。

O-36-5 多巣性運動ニューロパチーの8例の臨床的特徴と長期経過

○根本 環、清水 文崇、前田 敏彦、竹下 幸男、大石真莉子、西原 秀昭、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】当院で入院診療した多巣性運動ニューロパチー (MMN) 8例の臨床情報を後方的に収集し、臨床的特徴を明らかにする。【方法】2005年から2020年までに当科で入院診療しEFNS/PNS 診断基準で確定診断したMMN連続8例を対象とした。年齢、性別、職業、臨床症候、治療反応性、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) 維持療法の有無、末梢神経伝導検査、脳脊髄液検査などの臨床情報を収集した。【結果】男性7例、女性1例、平均発症年齢43歳であった。全例で一側上肢から発症し、6例で利き腕から発症していた。経過中に一側上肢のみの症候を呈したのが5例、両上肢に進展したのが1例、四肢に進展したのが2例であった。8例中6例で手を使う機会が多い職業や趣味を持っていた。MRC sum scoreは治療前平均57点(60点満点)であった。当院での平均フォローアップ期間は7年で、7例で3年以上経過観察ができた。IgM GM1抗体は全例陰性であった。脳脊髄液での平均蛋白値40mg/dlであった。末梢神経伝導検査では伝導ブロックを4例で2神経以上に認めたが、4例では伝導ブロックを認めなかった。伝導ブロックが無い症例で経過中に伝導ブロックが出現した症例は無かった。8例全てでIVIg治療反応性があり、そのうち2例でIVIg2回施行後に症状は寛解し、その後無治療で再発なく経過していた。6例でIVIg維持療法がおこなわれ、シクロホスファミドが1例で使用された。8例中2例では経過中に伝導ブロックが改善した。【結論】既報告通り、男性に多く、40歳代での初発が確認された。利き腕発症が多く、労作との関連が考えられた。上肢のみの症状を呈する症例が多かった。脳脊髄液検査の髄液蛋白は全例正常であった。伝導ブロックを50%に認めた。全例でIVIg治療反応性があり、2例で完全寛解、6例で長期的に免疫グロブリン維持療法がされていた。IVIgは寛解導入、維持療法いずれも有効であることが示された。

O-36-2 糖尿病神経障害診断におけるスドスキャン検査の有用性および自律・体性神経障害連関

○馬場 正之<sup>1</sup>、上野 達哉<sup>1</sup>、羽賀 理恵<sup>1</sup>、引地 浩基<sup>1</sup>、藤田 真子<sup>1</sup>、渋谷 絵里<sup>1</sup>、片貝 敦子<sup>1</sup>、三上 洋平<sup>1</sup>、新井 洋<sup>1</sup>、松井 淳<sup>2</sup>、小川 吉司<sup>2</sup>、鈴木千恵子<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>青森県立中央病院 脳神経内科、<sup>2</sup>青森県立中央病院 糖尿病センター、<sup>3</sup>弘前大学大学院 脳神経内科

【目的】糖尿病神経障害 (DN) の自律神経障害の進行様式には不明点が多く、体性神経障害との関係も明らかでない。最近欧米で開発されたスドスキャン (SS) は、手掌と足底に微弱電流を与えて皮膚発汗神経を刺激して発汗を誘発し、汗中Clイオン電流による電気化学皮膚コンダクタンス (ESC, 単位: μSiemens) を測定して自律神経障害を数値化する機器である。我々はDN客観診断の世界標準である神経伝導検査 (NCS) 結果とESC値を比較し、体性・自律神経障害連関を検討した。【方法】測定環境一定の神経生理検査室内でII型糖尿病患者47例(平均年齢61歳)での検査を施行。下肢NCS結果をDN重症度馬場分類 (BDC) で5段階に評価。ESC値は国際基準により60μS以上を正常、40~60μSを軽度低下、40μSを高度低下とした。【結果】BDC重症度は0度7例、1度17例、2度15例、3度/4度8例で、足底ESCは34例(72%)が正常、軽度低下7例、高度低下6例であった。足底のみ低下は4例で、9例は足底手掌同時低下、2例が手掌のみ低下だった。NCS-SS連関では、足底ESC値と腓脛神経SNAP振幅間にr=0.5の正相関を、BDC分類とESC値にr=0.6の逆相関を確認した。SNAP振幅 $\mu V$ 以下22例中12例で足底ESCが正常だった一方、BDC0度・1度群の中に相関近似直線からかけ離れたSS著明低下が2例あった。味覚性発汗を窺わせた数例は全てBDC0・1度で、ESC値は80~90μSの著明高値であった。【考察・結論】ESC低下とBDC重症度は平行的で、SSはDN重症度補完に有効である。侵襲性無しと施行簡便性も特筆すべき特徴である。一方、ESCには上下肢同等低下など、体性神経障害と異なる分布型が多く、純粋自律神経障害型DN重症の存在も注目される。SSはDNの初期発汗亢進の客観的把握に有効かもしれない。

O-36-4 遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスの肝移植後長期経過例の心臓障害の解析

○三隅 洋平、野村 隼也、山川 詩織、植田 光晴  
熊本大学大学院 脳神経内科

【目的】肝移植療法は、1990年代から2010年代前半にかけて遺伝性トランスサイレチン (ATTRv) アミロイドーシスの中心的治療として多数施行され、本症の生命・機能予後を改善してきた。近年、トランスサイレチン4量体安定化剤、核酸医薬の実用化により、肝移植療法は行われなくなったが、肝移植後の長期生存例においては肝アミロイドーシス、脳軟膜アミロイドーシスに加えて、心アミロイドーシスの進行が臨床的課題となっている。本研究では、肝移植後のATTRvアミロイドーシスの長期経過における心臓障害の詳細を明らかにすることを目的とした。【方法】肝移植療法を受けたATTRvアミロイドーシスで心臓評価がされた49症例を対象とし、心電図検査、心臓超音波検査、ピロリン酸シンチグラフィ、BNP値などのバイオマーカーを用いて肝移植後の心臓障害を解析した。【結果】肝移植からの平均観察期間は15.9年(最長26.9年)であった。ペースメーカー植え込み例は49例中23例(46.9%)で、肝移植前に9例、肝移植後に14例が施行されていた。肝移植後にペースメーカー植え込みが施行された14症例において、肝移植からペースメーカー植え込みまでの期間は平均11.6年であった。肝移植後に複数回の心臓超音波検査が施行された44症例において、心室中隔壁厚 (IVSTd)、左室駆出率 (EF) の平均値に有意な変化はみとめなかった。肝移植後にピロリン酸シンチグラフィを施行された21例中2例で心臓集積をみとめた。【結論】ATTRvアミロイドーシスの肝移植後の症例において、長期経過で心伝導障害が進行し、ペースメーカー植え込みを要する症例が多い。

O-36-6 免疫チェックポイント阻害薬投与後に発症した感覚性ニューロパチーの臨床像

○丸山 健二、下村 礼門、柳 美子、関 美沙、安達有多子  
戸田中央総合病院 脳神経内科

【目的】免疫チェックポイント阻害薬は、癌細胞とT細胞が結合している免疫寛容状態を阻害し、抗腫瘍効果を示す新しい抗腫瘍薬である。優れた腫瘍効果の一方で免疫状態を変化させるため重篤な副作用も報告されている。特に自己免疫疾患が重篤になることが多く、注意が必要であると思われる。今回、我々は免疫チェックポイント阻害薬投与中に発症した感覚性ニューロパチー (SN) を経験した症例について報告する。【方法】2018年~2021年に免疫チェックポイント阻害薬投与後にSNを発症した4例について臨床像を検討した。【結果】1例目は肺扁平上皮癌に対してペムブロリズマブを2クール使用後にSNを発症。2例目は膀胱癌に対してペムブロリズマブを2クール施行後にSNを発症。3例目は、肺腺癌に対してアテゾリズマブを2クール施行後にSNを発症。4例目は、肺腺癌に対してアテゾリズマブを28クール施行後にSNを発症。いずれも立位保持することが困難でベッド臥床状態であった。髄液検査では、蛋白細胞解離を認めた。末梢神経伝導検査では、感覚神経のみ慢性的な振幅低下がみられた。ステロイドパルス療法を施行したが、症状改善しない免疫グロブリン大量療法 (IVIg) を施行し、いずれも2クルールのIVIgを必要とした。症状は、改善したが独歩は困難な状態であった。【考察及び結論】免疫チェックポイント阻害薬はいろいろな悪性腫瘍に適応拡大されている。薬剤の思わぬ副作用として自己免疫疾患の増加が予想される。今回、病巣が後根神経節と思われ、日常生活が制限されるため重篤な副作用と思われる。原因薬剤を中止し、IVIgを主体とした免疫治療が必要であると考えた。



O-37-1 Wide-band EEGで興奮と機能低下の混在を示す片麻痺性片頭痛患者の病態検討

○立岡 悠<sup>1</sup>、宇佐美清英<sup>2</sup>、細川 恭子<sup>1</sup>、本多 正幸<sup>3</sup>、人見 健文<sup>3</sup>、下竹 昭寛<sup>4</sup>、松橋 眞生<sup>2</sup>、團野 大介<sup>1</sup>、竹島多賀夫<sup>1</sup>、立岡 良久<sup>5</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>社会医療法人 寿会 富永病院 脳神経内科・頭痛センター、<sup>5</sup>医療法人 立岡神経内科

【目的】片麻痺性片頭痛(Hemiplegic migraine; HM)の原因遺伝子変異はシナプスの機能異常を介して神経系の興奮性亢進を惹起すると考えられているが、脳波異常の特徴やてんかんとは異なる。本研究では、HMにおいて広域周波数帯域脳波(wide-band EEG)の手法を用いて、低周波数帯域を含めた脳波異常を捉え、その特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】神経内科および頭痛専門医によりHMと診断された31例(年齢中央値33歳、16-62歳、男性9例、女性22例)に頭皮脳波検査を施行し、従前の脳波異常(デルタ波/シーク波、棘波、鋭波)と新規所見の1Hz以下の徐波(subdelta)を検索した。また、脳波所見と遺伝子異常の有無、臨床情報との関連について検討した。【結果】31例中18例で脳波異常を認め、従前脳波異常は全般性棘徐波複合(2例)、全般性徐波(8例)、局所徐波(14例)であった。subdeltaは6例で認め、全て睡眠時に両側後頭部に認められた。7例で家族性片麻痺性片頭痛遺伝子変異が陽性で(ATPIA2:3例、SCN1A:4例)、そのうち5例で従前脳波異常(全般性2例、両側性2例)とsubdelta1例を認めた。さらに、前兆が運動症状と視覚症状のみの症例と比べ、多彩な前兆(感覚症状、言語症状、脳幹症状)のある症例は従前脳波異常をより示す傾向があり(38% vs 69%, P=0.0528)、多くは全般性か両側性であった(11例中10例、2例は全般性棘徐波複合)。また、全般性の従前脳波異常を示す症例は全て複数の前兆を有していた。【結論】HM患者では、有症状期以外でも興奮と機能低下を示す多彩な脳波異常を呈し、遺伝子異常症例、複数の前兆症例では広汎性(全般性・両側性)を示す傾向があった。一方、subdeltaは睡眠時にのみ両側性に見られ、その病的意義は今後対照群との比較が必要である。

O-37-3 骨髄増殖性腫瘍患者における血管運動症状および片頭痛様発作に関する検討

○下山 隆<sup>1</sup>、鈴木 文昭<sup>1</sup>、林 俊行<sup>1</sup>、山口 博樹<sup>2</sup>、木村 和美<sup>1</sup>
<sup>1</sup>日本医科大学脳神経内科、<sup>2</sup>日本医科大学血液内科

【目的】慢性骨髄増殖性腫瘍(MPN)である真性多血症(PV)、本態性血小板血症(ET)、骨髄線維症(MF)の約30%で血管性症候群を呈する。一方で、頭痛、めまい、耳鳴、視覚異常、四肢のしびれ感などの一過性神経症状発作(血管運動症状; VMS)を呈することも知られている。今回、我々はMPN患者におけるVMSおよび頭痛発作に関して発症頻度や臨床的特徴について検討した。【方法】2017年9月から2021年9月までに当院で加療を行っているMPN患者を前向きに登録した。全例でVMSや頭痛に関するアンケート調査を行い臨床情報、頭部MRI所見、血液検査所見、遺伝子変異との関連性についても検討した。【結果】131症例を登録した(PV:44例、ET:86例、MF:1例、平均年齢 60.5歳、女性 74例)。VMSは69症例(51.9%)で認め、片頭痛様発作が35例(26.7%)で最も多かった。次いでめまい29例(22.1%)、閃輝暗点23例(17.6%)、四肢の痺れ感18例(13.7%)の順で多かった。片頭痛様発作は若年(45歳 vs. 70歳, P<0.001)、女性(71.4% vs. 51.0%, P=0.047)、ET(85.7% vs. 58.3%, P=0.003)、脳血管障害の危険因子を有さない症例(65.7% vs. 36.5%, P=0.005)で優位に多かった。血液検査所見、頭部MRI異常所見、JAK2V617F遺伝子変異との関連はなかった。閃輝暗点や片頭痛様発作は35例中18例(51.4%)で認めた。一方で片頭痛様発作の持続時間は大部分の症例(27/35例:77.1%)で2時間以内であった。【結論】VMSはMPNの半数症例で存在し、片頭痛様発作は26.7%で認められた。MPN症例の片頭痛様発作は半数症例で閃輝暗点を伴うが、持続時間が短いことが特徴的である。片頭痛と診断されている患者の一部にMPN症例が存在する可能性があり注意すべき病態である。

O-37-5 当院でのCGRP関連抗体への無〜低反応片頭痛患者に対する切り替えに関する検討

○菊井 祥二、團野 大介、宮原 淳一、杉山 華子、太田久仁子、柏谷 嘉宏、竹島多賀夫
富永病院 脳神経内科・頭痛センター

【背景と目的】2021年に本邦では片頭痛の発症抑制薬としてCGRP関連抗体が3剤上市され、片頭痛治療にパラダイムシフトがもたらされているが、一定数の無〜低反応者の存在が知られている。これらの患者に対して、1剤目での無〜低反応者に対して、他剤への切り替えも検討されているが、推奨する根拠は乏しい。本邦での他剤への切り替えの有効性につき、後方視的に調査した。【対象と方法】当院頭痛センターを受診した片頭痛患者で、発症予防のために、galcanezumab (G)を1ヵ月毎に3回(240mg-120mg-120mg)以上皮下投与された152例において、自覚的に有効性が乏しい片頭痛患者15例(9.9%、男4例、女11例、49.4±15.5歳)に対して、患者の希望で、erenumab (E)またはframanezumab (F)に変更し、自覚症状および頭痛ダイアリー等により確認できる平均片頭痛月間日数(MMD)、平均MMDの変化率などを検討した。【結果】全例が慢性片頭痛(CM)で、反復性片頭痛患者はいなかった。10例(67%)は薬剤の使用過多の頭痛(MOH)を併発していた。GからEおよびFへの変更はそれぞれ11例、4例であった。Fの12週間毎投与例はなかった。自覚的に8例(53.3%)で切り替えによる改善がみられた。MMDが50%以上減少例、30%以上50%未満例、30%未満例、無効例はそれぞれ3例(20%)、3例(20%)、1例(7%)、8例(53%)であった。MMDの30%以上減少例は6例(40%)で、内訳はEが4例、Fが2例であった。無効例の6例(75%)はMOHを併発していた。【考察と結論】CGRP関連抗体の1剤目での無〜低反応者はCM患者でみられ、MOHの併発頻度が高いことがわかった。1剤目での無〜低反応者でも他剤に切り替えることで有効な症例が存在することが確認され、他剤への切り替えも選択肢の1つであると考えられた。症例数が少ないため、今後、症例数を増やし、さらには3剤相互での切り替えを含めた検討が必要である。

O-37-2 特発性レム睡眠行動異常の神経変性疾患と認知症発症の予測因子

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

【目的】中高年期発症の特発性のレム睡眠行動異常(RBD)は、背景にαシヌクレイン病理の存在を示唆する症例が報告されている。特発性RBDを長期的に追跡すると一部の症例でレビー小体型認知症(DLB)やパーキンソン病(PD)を発症する例がある。今回、特発性RBDにおける神経変性疾患と認知症発症を予測する因子について明らかにする。【方法】対象は、2011年5~11月に、認知機能(MoCA、MMSE)、運動機能(UPDRS part III)、嗅覚機能(UPSIT)の検査を行った特発性のPSG-confirmed RBD連続36例(男30例、女6例、平均68.4歳、教育歴平均12年)である。各症例について、2011年時に評価した検査結果と2021年11月の時点で後方視的にカルテにて調査した転帰(神経変性疾患、認知症の発症の有無)との関連をみた。本研究は当施設の生命倫理委員会の承認のもとで行われた。【結果】2011年評価時の結果は、MoCA 24.9±3.1点、MMSE 28.2±2.1点、UPDRS part III 2.2±1.8点、UPSIT 18.9±4.6点であり、フォローアップ期間は平均6.8年(最大10.5年)であった。神経変性疾患(PD、認知症)を発症した例は12例でこのうち認知症(PDD/DLB)は7例であった。2011年評価時の①MoCAと②MMSEについて、カットオフ値(MMSE 27点、MoCA 25点)により、各々①MoCA>25点群と②MoCA≤25点群の2群、②MMSE>27点群と②MoCA≤27点群の2群に分け、Kaplan-Meier曲線をLog Rank検定したとき、①MoCAと②MMSEの両者ともにカットオフ値(年齢)の群で神経変性疾患と認知症発症リスクが有意に高かった。Cox hazard解析(年齢、教育歴を調整)ではMoCAでHR 5.8 (P<0.026)であった。【結論】特発性RBDにおいて、認知機能検査(特にMoCA)は、神経変性疾患と認知症発症の予測に役立つことが示された。

O-37-4 病理学的診断陽性の巨細胞性動脈炎 25例の臨床的特徴の検討

○下濱 祥<sup>1</sup>、今井 昇<sup>1</sup>、津幡 拓也<sup>1</sup>、篠原 慶<sup>1</sup>、守屋 麻美<sup>1</sup>、八木 宣泰<sup>1</sup>、小西 高志<sup>1</sup>、芹澤 正博<sup>1</sup>、田代 和弘<sup>2</sup>
<sup>1</sup>静岡赤十字病院 脳神経内科、<sup>2</sup>静岡赤十字病院 病理診断科

【目的】本邦において病理学的陽性の巨細胞性動脈炎の頭痛に関する複数例の検討は11例および16例の2例の報告のみである。今回、自験の病理学的確定診断陽性例の25例の巨細胞性動脈炎に関する検討を行った。【方法】2001年から2020年までに入院した巨細胞性動脈炎と診断した症例の内、アメリカリウマチ学会の1990年分類基準を満たした病理学的診断陽性の自験25例(男性10例、女性15例、平均年齢76.6歳、発症から受診までの日数45日(中央値))について臨床所見を後方視的に検討した。単核球優位の浸潤または多核巨細胞を有する顆粒球による炎症所見、内膜炎、内臓器の破壊を認めたものを病理学的陽性とした。【結果】認められた臨床的特徴は多い順に、頭痛23例(92%)、浅側頭動脈の索状肥厚21例(84%)、浅側頭動脈エコーのhalo sign 20例(80%)、浅側頭動脈の圧痛17例(64%)、顎跛行11例(44%)、発熱・体重減少8例(32%)、全身倦怠感・脳神経症候6例(24%)、リウマチ性多発筋痛症の合併5例(20%)であった。頭痛の特徴は、場所では側頭部が19/23例(83%)と一番多く、片側が13/23例(57%)、非拍動性が15/23例(65%)、間欠痛が14/23例(61%)であった。病理所見で多核巨細胞は20例(80%)に認められた。全例でステロイド治療を行い頭痛は消失した。再発は6例(24%)で認めた。【結論】既報告では巨細胞性動脈炎の発症年齢は平均70歳代に多く、女性に多く、浅側頭動脈エコーでの特異度は高く、治療はステロイドへの反応性が良いとされ、自験例でも一致した。既報告では頭痛の頻度は36~75%であったが自験例は92%と高かった。頭痛の性状は拍動性、持続痛の報告が多いが、自験例では非拍動性、間欠痛の割合が多かった。

O-37-6 実臨床におけるガルカネズマブ皮下注に対する患者満足度調査

○栗田 千尋、秋山 久高、柴田宗一郎、山野 嘉久
聖マリアンナ医科大学 内科学(脳神経内科)

【目的】本邦では2021年4月26日に、初めて片頭痛の発症機序に即して開発された、片頭痛発作の発症抑制薬であるヒト化抗CGRPモノクローナル抗体製剤ガルカネズマブ皮下注が使用可能となったが、発売間もないため実臨床における同薬の満足度についての報告は未だにない。今回、われわれはガルカネズマブ皮下注を当院で導入した片頭痛患者を対象に、導入1ヵ月後の同薬に対する患者満足度について検討した。【方法】2021年4月26日より約3ヵ月間に、当院でガルカネズマブ皮下注を導入した反復性/慢性片頭痛65例のうち、1ヵ月後の皮下注時に同薬皮下注への満足度アンケート調査を施行しえた52例(男性4例・女性48例;平均年齢42.7±13.0歳)を対象とした。調査内容はガルカネズマブへの満足度、従来予防薬と比較した満足度、副作用への満足度、注射部位反応の有無と内容、注射製剤導入への抵抗の有無、効果実感までの期間、改善した片頭痛タイプ、日常生活支障の改善内容(自由記載)とした。【結果】ガルカネズマブ皮下注に対する満足度は「満足」25例、「ある程度満足」22例で計47例(90.4%)、従来の予防薬と比較した時の満足度は「満足」31例、「ある程度満足」17例で計48例(92.3%)、副作用への満足度は「満足」38例、「ある程度満足」6例で計44例(84.6%)であった。注射部位反応は20例(38.5%)に認められ、疼痛が13例と最多であった。注射製剤導入への抵抗は37例(71.2%)が「なし」と、40例(76.9%)が1週間以内に片頭痛発作の発症抑制効果を実感したと回答した。皮下注導入により改善した片頭痛のタイプは40例(76.9%)が季節性、18例(34.6%)が月経関連性となり改善した片頭痛のタイプは40例(76.9%)が多岐にわたっていた。【結論】ガルカネズマブ皮下注の効果および安全性への満足度は90%前後と高く、注射製剤導入への抵抗は低かった。また発症抑制効果の実感1週間以内が76.9%を占め、様々な日常生活支障が改善し満足度が高かった。

**O-38-1 Long-term and differential effects of regular physical activity in early-stage Parkinson's disease**

○Kazuto Tsukita, Haruhi Sakamaki-tsukita, Ryosuke Takahashi  
Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan

[Objective] Owing to the lack of long-term observations and/or comprehensive adjustment for confounding factors, reliable conclusions regarding long-term effects of exercise and regular physical activity in Parkinson's disease (PD) have yet to be drawn. [Methods] In this observational cohort study using the data of the Parkinson's Progression Markers Initiative, we primarily used the multivariate linear mixed-effects models to analyze the interaction effects of their regular physical activity and moderate-to-vigorous exercise levels, measured through the Physical Activity Scale for the Elderly questionnaire, on the progression of clinical parameters, after adjusting for age, sex, levodopa-equivalent dose, and disease duration. [Results] 237 early PD patients were included and followed up for 5.0 years. Not the baseline but average regular overall physical activity levels over time were significantly associated with slower deterioration of postural and gait stability, activities of daily living, and processing speed. Moderate-to-vigorous exercise levels were preferentially associated with slower decline of postural and gait stability and work-related activity levels were primarily associated with slower deterioration of processing speed. Multiple imputation and propensity score matching confirmed the robustness of our results. [Conclusions] In the long-term, the maintenance of high regular physical activity levels and exercise habits was robustly associated with better clinical course of PD, with each type of physical activity having different effects.

**O-38-2 Glial exosomal secretion contributes to  $\alpha$ -synuclein accumulation and propagation in brains**

○Taiji Tsunemi<sup>1</sup>, Yuta Ishiguro<sup>1</sup>, Asako Yoroisaka<sup>1</sup>, Tomoyo Shimada<sup>1</sup>, Wado Akamatsu<sup>2</sup>, Nobutaka Hattori<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Center of Genomic and Regeneration Medicine, Juntendo University School of Medicine

[Objective] Parkinson's disease is defined as the progressive deposition of  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -syn) containing Lewy bodies/neurites in neurons. Although evidence indicates a prion-like mechanism of  $\alpha$ -syn propagation, the precise mechanism remains undetermined. Our previous results suggest exosomal involvement, which led us to make further investigation. [Methods] First, we inoculated  $\alpha$ -syn fibrils (PFFs) into the striatum of wild-type and *Atp13a2* null mice (n=3), in which exosomes were decreased. We also enhanced the exosomal pathway by lentivirus-mediated overexpression of human ATP13A2. We analyzed the uptake and accumulation of PFFs in various cells. Finally, we analyzed the uptake of exosomal  $\alpha$ -syn isolated from neurons or glial cells into iPSC-derived dopaminergic (DA) neurons. [Results] We found that PFFs were initially taken up by microglia and astrocytes, but not by neurons ( $p < 0.01$ ). However, phosphorylated  $\alpha$ -syn was accumulated primarily in neurons ( $p < 0.01$ ). Enhanced exosomal secretion increased regional and decreased distant propagation. Although DA neurons took up little neuronal exosomes, they took up significantly more microglial and astrocytic exosomes ( $p < 0.01$ ). [Conclusions] These results revealed that  $\alpha$ -syn taken-up in glial cells and secretion in exosomes play an important role in developing PD pathology, highlighting glial exosomes as a novel target for therapeutics in PD.

**O-38-3 Long-term outcome of adaptive DBS using LFP sensing technology**

○Katsuo Kimura<sup>1,3</sup>, Hitaru Kishida<sup>1</sup>, Noriko Hayashi<sup>1</sup>, Yuichi Higashiyama<sup>3</sup>, Yosuke Miyaji<sup>3</sup>, Hideto Joki<sup>3</sup>, Hiroshi Doi<sup>3</sup>, Hideyuki Takeuchi<sup>3</sup>, Takafumi Higashijima<sup>2</sup>, Takashi Kawasaki<sup>2</sup>, Naohisa Ueda<sup>1</sup>, Fumiaki Tanaka<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Yokohama City University Medical Center, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Yokohama City University Medical Center, <sup>3</sup>Department of Neurology and Stroke Medicine, Graduate School of Medicine, Yokohama City University, Japan

Background: Beta-band local field potentials (LFP) are reportedly observed in the basal ganglia during the off phase of motor symptoms in Parkinson's disease (PD). Adaptive deep brain stimulation (DBS) utilizes sensing technology to measure LFP from the electrodes implanted in the target nucleus and automatically controls the stimulation program. In this study, we investigated the long-term outcome of STN-DBS with adaptive settings. Methods: Four patients underwent adaptive DBS after replacement of the stimulators (group A) and two underwent STN-DBS implantation with adaptive DBS-compatible devices (group B). UPDRS-III and stimulation programs were evaluated at 1, 3, 6, and 12 months after adaptive settings. Results: In ten of twelve electrodes, beta-band LFPs were observed. Adaptive DBS was set by tracking the beta-LFP power. The current value was reduced to 70.0%  $\pm$  32.5% of that in conventional program in group A, with no alteration in motor scores. By contrast, in group B, current values were increased by 30.3% (0.83  $\pm$  0.13 to 1.08  $\pm$  0.10 mA) at one month postoperatively compared with those measured just after the implantation, with no deterioration in motor scores. Discussion: Adaptive DBS using LFP sensing technology can reduce the stimulation power in chronic phase compared with the conventional settings. During the postoperative acute phase, current values were automatically adjusted according to the increased power demand due to loss of micro lesioning effect of the surgery to maintain the motor function. Adaptive DBS is expected to improve the QOL of PD patients.

**O-38-4 Istradefylline/L-DOPA combination therapy with pharmacological remodeling of GPCR signalings**

○Naomi Kanzato<sup>1</sup>, Kou Nakachi<sup>1</sup>, Masahiro Hayashi<sup>1</sup>, Fumihiko Kinjyou<sup>1</sup>, Satsuki Mochizuki<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Okinawa Southern Medical Center, Japan, <sup>2</sup>National defense medical college

(Objective) To clarify the potential to preserve G protein coupled receptors (GPCRs) signalings of L-DOPA combined with Istradefylline (IST-LD) with clinically therapeutic effects. (Background) Parkinson's disease (PD) pharmacotics and natural ligands such as trace amines gate directly to metabolic receptors of GPCRs. Long term treatments induce the GPCRs with desensitization, DIR with recruiting  $\beta$ -arrestin signals, and coupling switch of D2R to A2AR. (Methods) The single center prospective open cohort study were conducted. The combined incident and prevalent cohort with PD were recruited, assigned to the IST-LD combination group (n=94) and LD group (n=157), then followed with open-label treatment in clinical practice from October 2013 to November 2021 for 8 years. The all cohorts were evaluated with blood biomarkers of PD pathology with single-molecule array (Simoa). (Results) Of all cohorts, 82% (on periods) and 51% (off periods) were under the mH&Y3 as a major milestone to maintain independency. The primary clinical outcome with the 8 years  $\Delta$  changes of MDS-UPDRS showed less worsening in IST-LD compared with LD (1.29  $\pm$  6.0, 5.0  $\pm$  6.5,  $p < 0.01$ ). 8 years  $\Delta$  changes of MDS-NMS (3.3  $\pm$  6.5, 3.2  $\pm$  4.4) showed no difference. Several blood markers (A2AR protein and  $\alpha$ -synuclein) were higher in de novo PD, and the other marker (IGF-1) were down-regulated in energy exhaustion, BDNF were higher within mH&Y3. (Conclusions) We showed IST-LD were cooperative for long-term to preserve global motor functions and attenuate an objective global disability via preserving GPCR transduction.

**O-38-5 Machine learning trained with multi-atlas QSM to detect cognitive decline in Parkinson's disease**

○Haruto Shibata<sup>1,2</sup>, Yuto Uchida<sup>2,3</sup>, Shohei Inui<sup>4</sup>, Hirohito Kan<sup>5</sup>, Keita Sakurai<sup>6</sup>, Naoya Oishi<sup>7</sup>, Kentaro Yamada<sup>1</sup>, Yoshino Ueki<sup>8</sup>, Kenichi Oishi<sup>9</sup>, Noriyuki Matsukawa<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Department of Neurology, Nagoya City University East Medical Center, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Toyokawa City Hospital, Japan, <sup>3</sup>Department of Neurology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, <sup>4</sup>Department of Radiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, <sup>5</sup>Department of Integrated Health Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>6</sup>Department of Radiology, National Center for Geriatrics and Gerontology, <sup>7</sup>Medical Innovation Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, <sup>8</sup>Department of Rehabilitation Medicine, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, <sup>9</sup>Department of Radiology, Johns Hopkins University School of Medicine

Objective: Cognitive decline is commonly observed in Parkinson's disease (PD). Identifying PD with mild cognitive impairment (PD-MCI) is crucial for early initiation of therapeutic interventions. We aimed to develop an artificial intelligence model trained with magnetic susceptibility values based on the multi-atlas label-fusion method to classify PD without dementia into PD-MCI and normal cognition (PD-CN). Methods: We retrospectively reviewed 61 PD-MCI and 59 PD-CN cases for the internal validation cohort and 22 PD-MCI and 21 PD-CN cases for the external validation cohort. The multi-atlas method parcellated the quantitative susceptibility mapping (QSM) images into 20 regions of interest and extracted QSM-based magnetic susceptibility values. Random forest, extreme gradient boosting, and light gradient boosting were selected as machine learning algorithms. Results: All classifiers demonstrated notable performances in the classification task, particularly the random forest model. The accuracy, sensitivity, specificity, and area under the receiver operating characteristic curve for this model were 79.1%, 77.3%, 81.0%, and 0.78, respectively. The QSM values in the caudate nucleus, which were important features, were inversely correlated with the Montreal Cognitive Assessment scores. Conclusion: We newly established machine learning models trained with multi-atlas based QSM values, leading to the potential of multi-atlas QSM as an auxiliary biomarker.

**O-38-6 Sudden death and pneumonia are major causes of death in Parkinson's disease.**

○Shuro Kogawa, Jior Oi, Shunya Kaneko, Hideaki Katayama  
Kohka Public Hospital, Japan

[Objective] Sudden unexpected death (SUDPAR) has been known as prevalent cause of death in patients with Parkinson's disease (PD). We conducted this retrospective study to identify major causes of death in patients with PD. [Methods] We reviewed clinical records of patients with PD who has been referred to our hospital since January 2011 to October 2021. We categorized the causes of death in 4 parts, that is, cardiovascular disease, malignancy, pneumonia and sudden death. Current age, age at onset, duration of PD, sex, the history of diabetes, hypertension, fracture, dysphagia, motor fluctuation, psychosis, dysautonomia were compared between cases with or without death. [Results] 1. After screening 210 patients with PD, we identified 35 patients who died in the research period. 2. The causes of death were sudden death (n=13), malignancy (n=6), pneumonia (n=14), cardiovascular disease (n=2). 3. Patients who died (D) were significantly older than who survived (S). 4. The severity score of Hohn and Yahr in D were significantly higher than in S. 5. D experienced fracture, dysphagia, psychosis, dysautonomia, and motor fluctuation more frequently than S did. [Conclusions] 1. Sudden death is common cause of death in PD. 2. Patients with PD who experienced motor fluctuation, psychosis, fracture, and dysautonomia should be treated with care for the risk of death.

O-39-1 RNF213 p.R4810K多型保有と脳梗塞病型の関連; NCVC Genome Registry

○吉本 武史<sup>1</sup>、小椋 史織<sup>2</sup>、石川 浩之<sup>1</sup>、山口枝里子<sup>1</sup>、服部 頼都<sup>1</sup>、赤岩 靖久<sup>3</sup>、宮本 智之<sup>3</sup>、川本 未知<sup>1</sup>、一條 真彦<sup>5</sup>、井上 康順<sup>6</sup>、大村 真弘<sup>8</sup>、水野 敏樹<sup>7</sup>、富本 秀和<sup>8</sup>、豊田 一則<sup>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、<sup>3</sup>獨協医科大学埼玉医療センター 脳神経内科、<sup>4</sup>神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科、<sup>5</sup>武蔵野赤十字病院 神経内科、<sup>6</sup>名古屋市立大医学研究科 神経内科学分野、<sup>7</sup>京都府立医科大学医学系研究科 脳神経内科学、<sup>8</sup>三重大学大学院医学研究科 神経病態内科学

【目的】もやもや病の感受性遺伝子であるring finger protein 213 (RNF213) p.R4810K多型は虚血性脳卒中中、特にアテローム血栓性脳梗塞(LAA)との有意な関連を認めた。本研究の目的は、NCVC Genome Registryを用いて、同多型と虚血性脳卒中の病型との関連を明らかにすることとする。【方法】NCVC Genome Registryは、RNF213 p.R4810K多型検査の同意を取得した、発症7日以内の脳卒中患者を登録した多施設前向き観察研究で、研究期間は2015年から2021年とした。その内、虚血性脳卒中中例を対象とし、同多型の有無で2群(保有群、非保有群)に分け、患者背景及び虚血性脳卒中中の病型を比較した。虚血性脳卒中中の病型は、LAA、心原性脳塞栓症(CE)、小血管閉塞(SVO)、その他の脳梗塞、原因不明の脳梗塞と分類した。【結果】脳卒中2202例の内、虚血性脳卒中1612例(女性560例[34.7%])、年齢中央値73歳[IQR, 65-81歳]を対象とした。同多型保有者は50例(3.1%)であった。非保有群と比して、保有群はより若年(63歳 vs. 74歳, P<0.01)で、高血圧症は少なく(66.0% vs. 78.8%, P=0.04)、前大脳動脈狭窄症(6.0% vs. 1.0%, P=0.02)及び中大脳動脈狭窄症(16.1% vs. 4.9%, P<0.01)が多く、LAAが多かった(42.0% vs. 20.6%, P<0.01)。一方、CE(20.0% vs. 26.9%, P=0.33)、SVO(20.0% vs. 29.3%, P=0.20)、その他の脳梗塞(1.6% vs. 3.5%, P=1.00)、原因不明の脳梗塞(12.0% vs. 14.1%, P=0.84)は両群で有意差はなかった。多変量ロジスティック回帰分析では、RNF213 p.R4810K多型は、年齢(調整オッズ比0.96, 95%信頼区間 0.94-0.98)、前大脳動脈狭窄症(同4.17, 1.12-15.56)、中大脳動脈狭窄(同2.32, 1.03-5.03)及びLAA(同2.78, 1.45-5.34)と有意に関連した。【結論】脳梗塞病型において、RNF213 p.R4810K多型はLAAと有意に関連した。

O-39-3 Acute Stroke TeamのD2P 20分台への挑戦 ~チーム新都市の多職種連携強化~

○山崎 英一<sup>1</sup>、細見 敬介<sup>3</sup>、川口 真理<sup>3</sup>、守屋あゆみ<sup>3</sup>、安藤 聖記<sup>3</sup>、石塚麻利江<sup>2</sup>、三日市菜生<sup>3</sup>、水浦 怜<sup>1</sup>、竹田幸太郎<sup>1</sup>、飯田 梓<sup>5</sup>、林 莉沙<sup>2</sup>、寺山 修平<sup>2</sup>、森本 将史<sup>2</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 看護部、<sup>4</sup>横浜新都市脳神経外科病院 画像診療部、<sup>5</sup>横浜新都市脳神経外科病院 検査科、<sup>6</sup>横浜新都市脳神経外科病院 薬剤科、<sup>7</sup>横浜新都市脳神経外科病院 地域連携室

【諸言】急性期血栓回収療法において時間は重要因子であり、なかでも病院到着から治療介入(D2P)の時間短縮には多職種間チームワークが最も必要とされる。当院では、2016年に医師、看護師、放射線技師、検査技師、薬剤師、事務の多職種で構成されるAcute Stroke Team (AST)を結成し、D2P短縮と各部署の成長を促す取り組みを継続的にこなしている。【当院の取り組み】AST導入後、まず搬送からMR開始までの時短のため患者到着前に多部署が一斉に救急外来に集まり、初期処置における役割分担を明確にして同時に行うシステムを確立した。次に2018年11月から15T MRにおいて緊急再開通治療の適応決定に必要な最低限の画像・撮像範囲へ調整したGo stroke modeを作成した(撮像時間 13分44秒から7分に短縮)。2020年8月からは3T MRのGo stroke modeも追加した(撮像時間4分13秒)。また、AST内でD2P 遅延症例の原因調査や各部署からの問題点の提起を通してシステムの改善を行っている。これら院内システム構築・改善に加えて、コメディカルスタッフの技術と知識の均てん化のため、治療の流れを本番の臨場感を感じながら模擬経験できる実践参加型コミュニケーション研修を毎月おこなっている。【結果】D2P中央値はAST導入後に88分(88例)から50分(177例)、MR Go stroke mode採用後 33分(298例)まで短縮できており、2021年1-10月 86例のD2P中央値は30分となっている。また、時短という結果に表れたことが各部署のモチベーション向上につながり、スタッフの自発的な学会演題発表が増えてきた。【結語】ASTによる取り組みはD2P短縮と コメディカルスタッフの成長につながった。今後はD2P20分台を目標としながら、この流れを若手スタッフに継承していくことが課題である。

O-39-5 MRIの画像異常が遷延する可逆性後白質脳症症候群の特徴について

○三浦久美子<sup>1</sup>、小出 玲爾<sup>1</sup>、亀田 知明<sup>2</sup>、薄井 美由<sup>1</sup>、鈴木 理沙<sup>1</sup>、渡邊 輝<sup>1</sup>、小澤 貴史<sup>1</sup>、鈴木 雅之<sup>1</sup>、阿南 悠平<sup>1</sup>、小澤 忠嗣<sup>1</sup>、松岡 構佑<sup>1</sup>、益子 真史<sup>1</sup>、田中 亮太<sup>1</sup>、森 聖<sup>2</sup>、藤本 茂<sup>1</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>自治医科大学 放射線医学講座、<sup>3</sup>新小山市市民病院 神経内科

【目的】可逆性後白質脳症症候群 (posterior reversible leukoencephalopathy syndrome; PRES) について、MRIの画像異常所見が遷延する症例の臨床的、画像的特徴を明らかにする。【方法】本学と協力施設にて、2015年1月1日から2021年8月31日までの間のPRESの症例31例29人(2名は再発症例)について、原因、臨床症状、MRI画像所見の特徴について検討した。【結果】男性13例、女性18例、平均年齢49.4歳(range, 21-76 years)。PRESの原因は高血圧17例、薬剤性7例、自己免疫疾患6例、子癇4例、RCVS 1例、頭痛1例、血栓性微小血管症2例、不明1例。臨床症状は、意識障害23例、痙攣14例、頭痛10例、視覚症状7例、片麻痺4例であった。MRI画像では、PRESの異常信号範囲内のmicrobleedsが10例、大脳白質広範囲に異常信号を呈するのは6例で、強い浮腫を伴ったのは4例、脳梗塞の合併は2例、脳実質の出血は3例、くも膜下出血は1例だった。臨床症状・画像所見が速やかに改善した典型例は20例、画像所見が遷延したのは10例、その他1例であった。病因が薬剤性の場合、腎機能障害のある場合、治療介入が遅れた症例、画像でmicrobleeds、白質広範囲異常信号や広範囲脳浮腫がある症例では画像異常が遷延する傾向があった。子癇によるPRESで画像異常が遷延した例は無かった。【結論】PRESは薬剤性、腎機能障害を伴う例、治療介入が遅れた例、MRIでmicrobleeds、白質広範囲の異常信号、強い浮腫がある場合には画像異常が遷延する可能性がある。

O-39-2 脳梗塞における人工知能(AI)を用いた頭部CT画像読影の検証

○柴田宗一郎<sup>1</sup>、櫻井 謙三<sup>1</sup>、太刀川慶史<sup>1</sup>、高 梨世子<sup>1</sup>、西山 榮経<sup>1</sup>、深野 崇之<sup>2</sup>、伊佐早健司<sup>1</sup>、原口 貴史<sup>2</sup>、石橋 麻希<sup>2</sup>、小林 泰之<sup>2</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 先端生体画像情報研究講座

【目的】急性期脳梗塞の診療には地域格差があることが知られており、人材を含めた医療資源が不十分な地域では、脳卒中診療に不慣れた医師が診療にあたらざるを得ず、特に画像読影は大きな負担の一つとなっている。本研究では、人工知能(AI)を用いた頭部CT画像読影が診療補助の一助となるか、その精度を検証した。【方法】当院脳神経内科に2016年1月から2020年12月までに受診した脳梗塞患者200例のデータを用い、後方視的に臨床情報らに画像情報を解析した。脳卒中専門医、放射線科専門医の各1名が頭部MRI画像の情報をともに頭部CT画像でCT-ASPECTSのスコアリングを行い、これを正解のCT-ASPECTS(正解群)とした。次に、別の医師6名が運動麻痺の情報のみでCT-ASPECTSをスコアリングした(臨床群)。さらに、AIを用いた読影支援ソリューション(Abierto® RSS)を用いたCT-ASPECTSをスコアリングした(AI群)。正解群と臨床群、AI群の正答率を比較した。【結果】年齢は76.3±12歳、NIHSS scoreの中央値は3、来院時間は6時間以内、12時間以内、24時間以内およびそれ以降がそれぞれ74例、26例、38例、52例であった。CT-ASPECTSでスコアリングされない後方環系系病巣は37例で、CT-ASPECTSが10点であった症例は正解群、臨床群、AI群でそれぞれ127人、41例、91例であった。正解群が10点の症例において、臨床群およびAI群が10点となったのは、それぞれ32.3%、71.7%と有意にAI群の方が正解を得ていた(p=0.04)。一方、AI群が10点であったのに対し正解群が9点以下であった症例は36例であり、穿通枝病変や超急性期病巣などにおいて偽陽性となる症例も見受けられた。AI群が9点以下においては、正解群と不一致な点も多くばらつきが強くみられた。【結論】AIによる脳梗塞の頭部CT画像読影は病巣がない症例を判断するには有用である可能性がある。今後、病巣がある症例においてその精度を上げていくことが課題である。

O-39-4 RNF213 p.R4810K多型は頭蓋外頸動脈の異常と関連する

○山口枝里子<sup>1</sup>、吉本 武史<sup>1</sup>、斎藤 こずえ<sup>3</sup>、服部 頼都<sup>1</sup>、鷺田 和夫<sup>1</sup>、齊藤 聡<sup>1</sup>、福岡 一樹<sup>1</sup>、田中 智貴<sup>1</sup>、豊田 一則<sup>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、<sup>3</sup>奈良医科大学 脳神経内科・脳卒中センター

【目的】もやもや病(MMD)の感受性遺伝子であるRNF213 p.R4810K多型は頭蓋内動脈狭窄との関連が報告されているが頭蓋外頸部血管との関連は明らかでない。本研究の目的は頸部動脈径と同多型の関連を検証することとする。【方法】対象は2015年5月から2019年6月の間に頸動脈超音波検査(carotid ultrasonography; CUS)を施行した脳梗塞既往連続例とした。CUS未施行例及びMMD例は除外した。対象血管である総頸動脈(CCA)、頸部内頸動脈(ICA)、外頸動脈(ECA)、頸部椎骨動脈(VA)の外膜間径をCUSで測定した。CCA径、ICA径、ECA径は両側の平均径、VA径は優位側径と定義し、各血管径をRNF213 p.R4810K多型保有群と非保有群で比較した。【結果】対象は617例(女性204例[33%])、年齢中央値74歳[IQR 66-81]。その内、RNF213 p.R4810K多型保有者は26例(4.2%)であった。非保有群(n=591)と比して、保有群は有意に若年(67歳 vs. 74歳, P<0.01)でCCA径(7.25 mm vs. 8.22 mm, P<0.01)、ICA径(4.99 mm vs. 5.55 mm, P<0.01)、頸部VA径(3.55 mm vs. 4.10 mm, P<0.01)が細かった一方で、ECA径(3.86 mm vs. 4.22 mm, P=0.34)は両群に有意差を認めなかった。年齢、性別で調整したロジスティック回帰分析では、多型保有群はCCA径 [1mm減少] 2.94、95%信頼区間 1.69-5.00、ICA径(同1.66, 1.03-2.70)及び頸部VA径(同2.56, 1.33-4.76)と独立して関連した。【結論】RNF213 p.R4810K多型保有はCCA径、ICA径、VA径の低下に関連する。

O-39-6 当院でのCOVID-19パンデミックに伴う脳卒中診療体制への影響

○徳岡健太郎、砂金 瑛美、黒川 幸子、門倉 彩奈、陳 佑佳、安田 高志、野川 茂

東海大学医学部付属八王子病院 脳神経内科

【目的】新型コロナウイルス感染症の蔓延以降、当院では感染防御に配慮したCOVID-19対応脳卒中プロトコルが導入され、脳卒中診療が行われている。従来とは異なる診療フローへ変更により、診療経過にどのような影響があったのかを、COVID-19蔓延前後で比較検討した。【方法】当院において2019年1月から2021年9月までに急性期脳主幹動脈閉塞症に対する血管内治療が行われた発症前mRS 0-1の連続症例58例を対象とした。COVID-19蔓延前群30例(2019.1-2020.3)とCOVID-19蔓延後群28例(2020.4-2021.9)に分けて、各群の患者背景、搬送時間、来院から画像撮影、動脈穿刺、再開通までの時間、再開通率の比較検討を行った。【結果】患者背景では、後群に脂質異常症が多い(p<0.01)が、その他に有意差はなかった。IVT施行率にも差はなかった。発症(発見)から搬送するまでの時間に有意差はないが、搬送時間は延長する傾向にあった。来院してから画像診断までには有意に延長していた(18 [15-26]min vs 31 [22-40]min, p<0.01)。その影響もあり、発症から穿刺時間、発症から再開通時間および来院から再開通時間も延長していた(p=0.04)。再開通率に差はなく、90日後のmRSに有意差はなかった。【結論】COVID-19蔓延前後における血管内治療症例数は、ほぼ変わらなかった。救急の現場で、医療従事者の感染防御の観点から、個人防護具を装着しての診療、COVID-19感染スクリーニングチェックなどが新たに追加されていることが、来院から画像診断までの時間遅延の主な原因と考えられた。しかし、再開通率や機能予後も影響は見られなかった。感染対策の観点からは医療従事者への直接的感染は見られておらず良い結果とはなったが、迅速な診断治療がおこなえるよう、関連する医療スタッフとともにワークフローを見直す必要がある。

O-40-1 急性期ラクナ梗塞の頸動脈超音波 拍動係数は脳微小出血と関連する

○北川 友通、坂井健一郎、慕 昂大、中田 遼志、高津 宏樹、小松 鉄平、作田 健一、梅原 淳、村上 秀友、三村 秀毅、井口 保之

東京慈恵会医科大学附属病院 脳神経内科

【目的】小血管疾患の一つである脳微小出血(cerebral micro bleeds; CMB)は、動脈硬化因子と関連する。また頸動脈超音波で得られる内膜中膜複合体厚(intima-media thickness; IMT)や拍動係数(pulsatility index; PI)は動脈硬化の指標として用いられている。本研究では、急性期ラクナ梗塞患者を対象に頸動脈超音波でCMBを予見可能か検討した。【方法】2012年10月から2021年9月の間に当科へ入院した患者のうち、1)発症後24時間以内のラクナ梗塞、2)頭部MRIおよび頸動脈超音波を施行した患者を対象とした。頸動脈超音波は総頸動脈の平均IMTと内頸動脈でPI(ICA-PI)を測定した。対象患者について頭部MRIによるSWI画像でCMBを認めた患者をCMB群、CMBを認めなかった患者を非CMB群として2群に分け、臨床背景を比較した。【結果】対象は142例(男性106例、中央値 年齢65歳、NIHSSスコア中央値2)で、CMB群は89例、非CMB群は53例であった。年齢(CMB群vs非CMB群:69歳 vs 61歳, p<0.001)、高血圧(84% vs 26%, p<0.001)、平均IMT(0.90 mm vs 0.76 mm, p=0.001)、CAVI(9.8 vs 9.0, p<0.001)、CCR(64.6 ml/min vs 90.8 ml/min, p<0.001)、ICA-PI(1.17 vs 0.99, p<0.001)で2群間に有意差を認めた。性別、糖尿病、脂質異常症、喫煙歴は差を認めなかった。多変量解析では、ICA-PIと高血圧がCMBの独立した関連因子であった(ICA-PI: OR 5.8, 95% CI 1.0-32.5, p=0.045, 高血圧: OR 3.1, 95% CI 1.1-8.3, p=0.028)。ICA-PIのカットオフを1.0とした場合、CMBは感度80%、特異度53%、AUC 0.707であった。高血圧ありを1点、ICA-PI>1.00を1点とした場合、CMBを有している割合は0点で31%、1点で44%、2点で82%であった。【結論】急性期ラクナ梗塞の頸動脈超音波PIはCMBと関連する。

O-40-2 脳血管障害におけるJAK2V617F変異遺伝子有病率とその患者背景についての検討

○鍋木 圭<sup>1</sup>、清水 高弘<sup>1</sup>、萩原 悠太<sup>1</sup>、飯島 直樹<sup>1</sup>、栗田 千尋<sup>1</sup>、深野 崇之<sup>1</sup>、秋山 久高<sup>1</sup>、長谷川泰弘<sup>2</sup>、山野 嘉久<sup>1</sup>

<sup>1</sup>聖マリアンナ医科大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>新百合ヶ丘総合病院 神経内科

【目的】真性多血症(polycythemia vera:PV)、本態性血小板血症(essential thrombocythemia:ET)は脳血管障害を来すとされ、その病態としては血球数増多に伴う血液粘度の上昇、血球機能異常などが報告されてきた。一方で、近年JAK2V617F変異遺伝子(以下JAK2変異)が血管内皮細胞障害を惹起して血栓症発症に至る新たな機序についても示唆されるようになり注目されている。JAK2変異を認めた脳血管障害の報告例は散見されるものの、病型や背景因子は様々であり、その特徴については不明な点が多い。本研究では脳血管障害患者のJAK2変異有病率とその患者背景を調査し、JAK2変異陽性脳血管障害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】対象は本研究の参加同意を得られ、当院に通院または入院中の脳血管障害症例である。年齢、性別、家族歴、脳血管障害病型、動脈硬化リスク因子保有率、脳血管障害発症時の採血検査結果、NIHSS、脳病巣の特徴について後方視的に調査を行い、JAK2変異解析を行った。【結果】71例(脳梗塞62例、脳出血9)で解析を行い、男性42例、平均年齢71.2±16.3歳(24-95歳)、発症時のNIHSSは6.0±8.7(0-32)であったJAK2変異は4例(5.6%)で認められた。陽性症例の年齢は44歳、57歳、71歳、87歳であり、男性2例であった。脳梗塞病型はラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、塞栓源不明脳塞栓症、静脈洞血栓症であった。脳血管障害発症時の白血球数は8700、6400、12800、11100(/L)であり、ヘモグロビン値は16.0、13.2、14.0、12.6(g/dL)であり、血小板値は59.8万、39.3万、56.7万、58.3万(/L)と、いずれかの基準値を上回っていた。脳卒中家族歴はいずれの症例も認めなかった。【結論】脳血管障害症例において、脳梗塞発症時の血液検査で白血球数、ヘモグロビン値、血小板数のいずれかで基準値を上回っている場合は、JAK2変異解析を行うことでPVやETの早期診断、血栓症再発予防につながる可能性がある。

O-40-3 植込み型心電計を留置した潜因性脳梗塞患者でP波下向き成分は心房細動と関連する

○池之内 初<sup>1</sup>、高下 純平<sup>1</sup>、田中 智賢<sup>2</sup>、江頭 柊平<sup>1</sup>、山口枝里子<sup>1</sup>、山崎 英一<sup>3</sup>、園田 和隆<sup>4</sup>、土井尻 達也<sup>5</sup>、岩田 智則<sup>6</sup>、上野 祐司<sup>7</sup>、森本 将史<sup>8</sup>、山上 宏<sup>8</sup>、藤堂 謙<sup>9</sup>、猪原 匡史<sup>2</sup>、豊田 一則<sup>1</sup>、古賀 政利<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立循環器病研究センター脳血管内科、<sup>2</sup>国立循環器病研究センター脳神経内科、<sup>3</sup>横浜新都市脳神経外科病院脳神経外科、<sup>4</sup>福岡県済生会福岡総合病院脳神経内科、<sup>5</sup>岩手県立中央病院脳神経内科、<sup>6</sup>東海大学脳神経内科、<sup>7</sup>順天堂大学医学部脳神経内科、<sup>8</sup>国立病院機構大阪医療センター脳卒中内科、<sup>9</sup>大阪大学病院脳神経内科

【目的】植込み型心電計(insertable cardiac monitor; ICM)を留置した潜因性脳梗塞患者において、心電図V1誘導におけるP波下向き成分(P Wave Terminal Force in lead V1PTFV<sub>1</sub>)と心房細動(atrial fibrillation; AF)の関連を調べる。【方法】ICMの多施設後向き観察研究であるCRYPTON-ICM registry登録症例のうち、PTFV<sub>1</sub>が測定可能であった症例を対象とした。PTFV<sub>1</sub>はICM植込み前に施行した12誘導心電図から算出し、PTFV<sub>1</sub>≥40μV・msをabnormal PTFV<sub>1</sub>と定義した。心房細動持続率(AF burden)はAF検出者の観察期間全体におけるAF持続時間の割合とし、AF burdenの第4四分位群をAF burden増大と定義した。AF検出ならびにAF burden増大とPTFV<sub>1</sub>との関連を、混合効果モデルを用いたCox比ハザード解析並びにロジスティック回帰分析により解析した。【結果】321例(男性59例、年齢71歳[IQR:60-78])を対象とした。ICMは発症後中央値28日(IQR, 14-69)で留置され、中央値638日(IQR, 436-860)の観察期間でAFは106人(33%)で検出された。AF検出例のうちAF burdenの中央値は0.1% (IQR:0.0-0.7)で、AF burden増大は29人(27%)に認められた。AF検出におけるCox比ハザード解析では、PTFV<sub>1</sub>(調整ハザード比: 1.13; 95%CI, 1.02-1.19)、abnormal PTFV<sub>1</sub>(調整ハザード比: 1.66; 95%CI, 1.01-2.74)がそれぞれAF検出と関連した。AF burden増大に関するロジスティック回帰分析では、abnormal PTFV<sub>1</sub>はAF burden増大と関連した(調整オッズ比:3.62; 95%CI, 1.40-9.33)。【結論】ICM留置を行った潜因性脳梗塞患者においてabnormal PTFV<sub>1</sub>はAF検出、AF burden増大と関連していた。

O-40-4 植込み型心電計を留置したESUS患者において、PACの頻度はAF検出率に関連する

○島田 勇毅<sup>1</sup>、藤堂 謙<sup>1</sup>、土井尻 達也<sup>2</sup>、山崎 英一<sup>3</sup>、園田 和隆<sup>4</sup>、高下 純平<sup>5</sup>、岩田 智則<sup>6</sup>、上野 祐司<sup>7</sup>、山上 宏<sup>8</sup>、権 泰史<sup>1</sup>、岡崎 周平<sup>2</sup>、佐々木 勉<sup>1</sup>、望月 秀樹<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学、<sup>2</sup>岩手県立中央病院 脳神経内科、<sup>3</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>4</sup>済生会福岡総合病院 脳神経内科、<sup>5</sup>国立循環器病研究センター 脳血管内科、<sup>6</sup>東海大学脳神経内科、<sup>7</sup>順天堂大学 脳神経内科、<sup>8</sup>国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科

【目的】上室性期外収縮(premature atrial contraction; PAC)の頻度と新規の心房細動(atrial fibrillation; AF)の発生との関連については複数の報告がある。本研究は、PAC頻度と新規AFの発生率との関連について更に詳細に調査することを目的とした。【方法】2016年10月から2020年9月までに植込み型心電計(implantable cardiac monitor; ICM)を留置した原因不明脳梗塞症例を対象とした多施設後向き観察研究(CRYPTON-ICM)に登録された417例のうち、Holter心電図計でPAC回数を計測できた389例を対象とした。Holter心電図計でのPAC回数を≤200回/日(L群)と201-500回/日(M群)と、≥501回/日(H群)の3群に分け、AF発生率との関連を評価した。【結果】389例のうち、AF発生を確認した症例は121例(31.1%)であった。3群間(以下L/M/H群の順に記載)で、性別(男性:64%/62%/64%)、高血圧(58%/62%/64%)、糖尿病(21%/22%/18%)、心不全の既往歴(2%/5%/5%)、左房径(中央値35mm [IQR 31-39]/37 [32-42.5]/36 [31-41])には関連は見られなかった。PAC頻度が多い症例では年齢が高く(65歳 [56-74]/74 [70.8-79.3]/76 [72-81]), p<0.01)、CHADS<sub>2</sub>スコアが高値であった。(3 [2-4]/3 [3-4]/4 [3-4], p<0.01)。PAC頻度が多いほどAFの発生率は高く(23%/vs45%/vs60%, p for trend < 0.001)、年齢、高血圧症、糖尿病・心不全既往の有無を調整因子として行ったCox比ハザードモデルでは、L群に対するAF検出のハザード比はM群2.02(95%CI 1.19-3.43, p=0.0096)、H群3.08(95%CI 1.98-4.79, p<0.0001)であった。【結論】Holter心電図でのPAC回数が多いほど、植込み型心電計でのAF検出率が高かった。

O-40-5 静脈血栓症を伴う癌関連脳梗塞におけるヘパリンと直接第Xa因子阻害剤の治療効果

○山浦 弦平<sup>1</sup>、伊東 毅<sup>2</sup>、宮地 洋輔<sup>3</sup>、上田 直久<sup>4</sup>、中江 啓晴<sup>5</sup>、桃尾 隆之<sup>6</sup>、仲野 達之<sup>7</sup>、城村 裕司<sup>8</sup>、東山 雄一<sup>3</sup>、山口 英人<sup>3</sup>、土井 宏<sup>2</sup>、竹内 英<sup>3</sup>、高橋 竜哉<sup>8</sup>、見久 雄<sup>8</sup>、上木 滋紀<sup>8</sup>、横山 睦美<sup>1</sup>、田中 章景<sup>3</sup>

<sup>1</sup>藤沢市民病院 神経内科、<sup>2</sup>横浜市民病院 脳神経内科、<sup>3</sup>横浜市立大学 医学部脳神経内科・脳卒中科、<sup>4</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>5</sup>済生会横浜市南部病院 神経内科、<sup>6</sup>平塚共済病院 脳神経内科、<sup>7</sup>横浜共済病院 脳神経内科、<sup>8</sup>横浜南共済病院 脳神経内科、<sup>9</sup>国立病院機構横浜医療センター 脳神経内科

【目的】抗凝固療法、特にヘパリンまたは経口直接第Xa因子阻害剤(DiXaI)は癌関連静脈血栓症(VTE)の第一選択治療として推奨される。しかし、癌関連虚血性脳卒中に対するこれらの抗凝固剤の予防効果はまだ不明である。VTEを伴う癌関連の潜在性虚血性脳卒中の再発を予防するための未分ヘパリン(UFH)とDiXaIの有効性を後方視的に調査した。【方法】倫理委員会の承認を受けた9つの病院で皮下UFHまたは経口DiXaIを投与されたVTEを伴う癌関連の潜在性虚血性脳卒中の連続患者を後方視的に研究した。【結果】53人の患者(UFHで治療された24人とDiXaIで治療された29人)が登録された。これらのうち47人が全身転移を示した(ステータIV)。抗凝固療法の開始後30日間のフォローアップ中に、再発性虚血性脳卒中はUFHグループの1人の患者(4%)とDiXaIグループの9人の患者(31%)で観察された。主要な出血合併症の発生率は2つのグループ間で類似していた(それぞれ4%と10%)。30日以内の虚血性脳卒中再発の累積リスクはDiXaIよりもUFHの方が低かった(鏡合リスク分析、p = 0.008)。また、DiXaIグループでは再発を生じた患者は、再発のない患者よりも脳卒中発症時のD-ダイマーレベルが有意に高かった。【結論】VTEを伴う癌関連の潜在性虚血性脳卒中の患者においては、UFHはDiXaIよりも再発性虚血性脳卒中の発生率が低く、2つの治療間で出血リスクに差はなかった。脳卒中発症時のD-ダイマーレベルはDiXaIグループでは再発のリスクを増加させたが、UFHグループでは増加しなかった。

O-40-6 上腕-足首間脈波伝播速度高値は血圧にかかわらず脳小血管病と関連する

○宮城 朋、石田 明夫、波平 幸裕、金城よし、國場 和仁、石原 聡、崎岡 洋邦、大屋 祐輔

琉球大学大学院医学研究科 循環器・神経内科学講座

【目的】無症候性脳小血管病(SVD)は、症候性脳卒中や認知症の危険因子である。加齢、高血圧、動脈ステイフネスの進行はSVDのリスクと考えられている。動脈ステイフネスの進行は血圧(BP)上昇に先行する可能性が示されている。そこで、60歳未満の非高齢者において、SVDとBPおよび上腕-足首間脈波伝播速度(PWV)の関連について脳ドック受診者で横断的に検討した。【方法】2013年4月から2019年3月に沖縄県健康づくり財団の脳ドック受診者6195名を対象とした。60歳未満で、PWV欠値、足関節上腕血圧比0.95未満、脳卒中既往者を除いた1028人を解析した。頭部MRIで無症候性ラクナ梗塞、微小出血、白質病変を評価し、いずれかを有する場合をSVD陽性とした。正常血圧(120/80 mmHg)とPWV(1400 cm/s)でG1(low BP/low PWV)、G2(high BP/low PWV)、G3(low BP/high PWV)、G4(high BP/high PWV)の4群に分けて解析した。動脈硬化危険因子を独立変数として調整し、SVD陽性を目的変数とした多変量ロジスティック解析を行った。【結果】平均年齢は48歳(女性36%)で、SVDは238名(23%)に認められた。G1-G4でそれぞれ15%、19%、36%、38%で、SBPの高低にかかわらずPWV高値の2群で高かった。SVDの多変量調整オッズ比はG1を対照としてG2では有意差がなく、G3(オッズ比1.89、95%信頼区間1.001-3.56)とG4(オッズ比2.12、95%信頼区間1.41-3.21)で有意に高かった。【結論】60歳未満の非高齢者では、正常血圧でもPWV高値はSVDと関連していた。正常血圧者でもPWV高値はSVDの予測因子である可能性が示唆された。

**O-41-1** A novel quantitative indicator for disease progression rate in amyotrophic lateral sclerosis○Yuko Kobayakawa<sup>1,2</sup>, Koji Todaka<sup>2</sup>, Yu Hashimoto<sup>1</sup>, Senri Ko<sup>1</sup>, Junji Kishimoto<sup>2</sup>, Ryo Yamasaki<sup>1</sup>, Noriko Isobe<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, <sup>2</sup>Center for Clinical and Translational Research of Kyushu University Hospital, Japan

**Objective:** We aimed to develop a new indicator for disease progression rate in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). **Methods:** We used a nonparametric method to score patterns of decline in the percentage of predicted forced vital capacity (%FVC) in patients with ALS using 6,317 longitudinal %FVC data sets from 920 patients of the Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials (PRO-ACT) database. To assess the utility of the derived scores as a disease indicator, the association with prognosis, changes during the disease course, and correlation with the Risk Profile of the Treatment Research Initiative to Cure ALS (TRICALS) were examined. Our local cohort (n = 92) was used for external validation. Results: We derived scores in range of 35-106, named the FVC Decline Pattern scale (FVC-DiP). Individuals' FVC-DiP scores were determined from a single measurement of %FVC and disease duration at assessment. Low FVC-DiP scores were associated with short survival. Although %FVC declined with disease course ( $p < 0.0001$ ), FVC-DiP scores exhibited no significant changes throughout the observation period. In our cohort, the association of FVC-DiP with survival prognosis and its consistency per individual were validated, and a strong correlation between FVC-DiP scores and the TRICALS Risk Profile was observed ( $r^2 = 0.904, p < 0.0001$ ). **Conclusion:** FVC-DiP scores indicated a declining pattern of %FVC within the heterogeneous natural course of ALS and reflected disease progression rate. FVC-DiP may enable easy assessment of a patient's progression pattern and treatment efficacy in future.

**O-41-3** Quantitative and morphological assessment of CT-depicted gynecomastia in SBMA

○Shin Iida, Masataka Nakamura, Kumi Itani, Satoshi Morise, Takenobu Kunieda, Norihiro Takenouchi, Satoshi Kaneko, Yusuke Yakushiji

Kansai Medical University Hospital department of neurology, Japan

**[Background]** SBMA is a slowly progressive neuromuscular sex-linked recessive genetic disease characterized by bulbar and limb muscle weakness. Some SBMA patients could be misdiagnosed with ALS. However, gynecomastia is a relatively specific sign to trigger the suspicion of SBMA in patients with bulbar and limb muscle weakness. Recently, gynecomastia has been reported as an incidental finding on thoracic CT. **[Aims]** To investigate whether CT-depicted gynecomastia is useful for differentiating SBMA from diagnosis with ALS. **[Methods]** A retrospective cohort study of 189 male patients (SBMA group, n=15; ALS, n=76; myasthenia gravis [as Control] group, n=98) was conducted. The size of breast glandular tissue diameters, and characteristic of CT-depicted gynecomastia (i.e. prevalence, morphological pattern [nodular, dendritic, diffuse], and laterality) were compared. **[Results]** In multivariate logistic regression analysis, mean breast glandular tissue diameters, maximum breast glandular tissue diameters, prevalence of CT-depicted gynecomastia, dendritic or diffuse pattern of gynecomastia, and bilateral gynecomastia were positively associated with the SBMA group, but not in the ALS group. ROC analysis revealed that both 16.5 mm of mean breast tissue diameter and 18.6 mm of maximum breast tissue diameters can effectively distinguish SBMA from Control. **[Conclusions]** Our findings suggest that thoracic CT examination could be a noninvasively support tool for neurologist to make early clinical diagnosis of SBMA.

**O-41-5** Multidisciplinary clinic reduces unscheduled emergency hospitalization for ALS patients○Mari Shibukawa<sup>1</sup>, Takehisa Hirayama<sup>1</sup>, Masaru Yanagihashi<sup>1</sup>, Tatsuki Sugisawa<sup>2</sup>, Harumi Morioka<sup>3</sup>, Sayori Hanashiro<sup>1</sup>, Junpei Nagasawa<sup>1</sup>, Junya Ebina<sup>1</sup>, Hiromi Konaka<sup>1</sup>, Makiko Ogawa<sup>1</sup>, Ryoosuke Tatsuno<sup>1</sup>, Toru Yamada<sup>3</sup>, Junichi Zama<sup>3</sup>, Keiko Onozawa<sup>3</sup>, Masaaki Fuchimoto<sup>3</sup>, Yuuichi Saotome<sup>4</sup>, Kiyokazu Kawabe<sup>1</sup>, Naohiro Washizawa<sup>4</sup>, Satoru Ebihara<sup>2</sup>, Osamu Kano<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Department of Rehabilitation Medicine, Toho University Faculty of Medicine, <sup>3</sup>Department of Nursing, Toho University Omori Medical Center, <sup>4</sup>Nutrition Therapy Center, Toho University Omori Medical Center

**[Objective]** To investigate the effects of ALS multidisciplinary Clinic (MDC) compared with the past general neurology clinic (NC). **[Methods]** ALS-MDC was established in March 2017, so we compared the past general neurology clinic (from Mar. 2014 to Feb. 2017) and MDC (from Mar. 2017 to Feb. 2020) in our hospital. The multidisciplinary care team offers a "one-stop-shop" for medical care and includes a neurologist, physiatrist, respiratory therapist, rehabilitation therapist, dietitian, social worker. We retrospectively examined the patient background and admission reasons of new ALS patients. The primary outcome was the frequency of emergency hospital admission. **[Results]** The number of new ALS patients was 17 fold increase in MDC (n=65), compared with NC (n=38). There is no difference in average age and gender. ALS patients who need multidisciplinary cares were 83% (n=54) in MDC, and 71% (n=27) in NC. ALS patients in MDC could visit all of the management services on the same day. In proportion to the increase of new ALS patients, the number of total hospital admission was 1.5 fold increase in MDC (n=110), compared with NC (n=75). The main reasons for admission (NC:MDC) were: confirmation of diagnosis (36.0%:34.5%), percutaneous endoscopic gastrostomy (16.0%:19.0%), edaravone therapy (33.3%:100%). On the other hand, emergency hospital admissions (acute respiratory failure, pneumonia, malnutrition, fractures) were 14.6% in NC, and 6.4% in MDC. **[Conclusions]** Our data showed that ALS patients attending MDC had a considerably lower number of emergency hospital admission.

**O-41-2** HDL cholesterol underlies a missing link between hypermetabolism and the prognosis of ALS○Ryutaro Nakamura<sup>1</sup>, Mika Kurihara<sup>2</sup>, Akihiro Kitamura<sup>1</sup>, Nobuhiro Ogawa<sup>1</sup>, Isamu Yamakawa<sup>1</sup>, Shigeki Bamba<sup>2</sup>, Mitsuru Sanada<sup>1</sup>, Masaya Sasaki<sup>2</sup>, Makoto Urushitani<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Shiga University of Medical Science, Japan, <sup>2</sup>Division of Clinical Nutrition, Shiga University of Medical Science

**Objective:** Recent studies suggest that the energy production pathway changed from glycolytic to lipid metabolism during starvation in ALS, and the increased lipid metabolism has a disease-modifying effect. We examined the relationship between hypermetabolism and the nutritional status in the prognosis of ALS and the prognostic value of high-density lipoprotein cholesterol (HDL) which increases glycolysis. **Methods:** This was a single-center retrospective study of 78 patients with ALS. Hypermetabolism was defined as the ratio of resting energy expenditure to lean soft tissue mass > 38 kcal/kg. Malnutrition was defined as body mass index < 19.8. We obtained the data of HDL at the first hospital visit. Results: Cox univariable analyses revealed that the hypermetabolic group had shorter survival than the normal metabolic group in the normal-weight group (hazards ratio [HR]: 4.04,  $p = 0.012$ ). However, hypermetabolic patients in the malnutrition group showed a trend of more prolonged survival (HR: 0.20,  $p = 0.078$ ). Although Cox multivariate analysis revealed that high HDL was an independent factor for poor prognosis in all patients (HR: 9.87,  $p < 0.001$ ), the predictive value of high HDL only in the presence of hypermetabolism by log-rank tests ( $p = 0.005$ ). **Conclusions:** Prognostic prediction by hypermetabolism varies depending on the nutritional status. Hypermetabolism and high HDL synergistically may accelerate the poor prognosis, suggesting the protective role of lipid metabolism and adverse effects of excessive glycolysis.

**O-41-4** Observational study on nusinersen±cybernic treatment with HAL in patients with SMA○Takashi Nakajima<sup>1</sup>, Toshio Saito<sup>2</sup>, Akihiro Hashiguchi<sup>3</sup>, Taiki Nakabayashi<sup>1</sup>, Kazuki Kodera<sup>4</sup>, Kota Utsumi<sup>1</sup>, Takeshi Kanayama<sup>1</sup>, Haruka Urabe<sup>1</sup>, Satoru Kinoshita<sup>4</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Niigata National Hospital, Japan, <sup>2</sup>Division of Child Neurology, Department of Neurology, National Hospital Organization Osaka Toneyama Medical Center, <sup>3</sup>Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, <sup>4</sup>Department of Paediatrics, National Hospital Organization Niigata National Hospital

**[Objective]** We assessed whether ambulatory and motor function of patients with spinal muscular atrophy (SMA) was enhanced by combining nusinersen, a splicing modifier of SMN2 gene expression, with cybernic treatment using a wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL). **[Methods]** In this multicenter observational study (JMA-IA00400), patients with late-onset SMA (Types II and III;  $\geq 40$  months after onset) receiving nusinersen were assigned to HAL (Group 1) or standard rehabilitation (Group 2), depending on HAL availability at the clinical sites. The primary endpoint was the change in the 2-minute walk test (2MWT) at 15 months. Other endpoints include 6-minute walk test, Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE), Revised Upper Limb Module (RULM), and Patient Reported Outcomes (PedsQL, Decision Regret Scale) at 15 months. **[Results]** 12 patients (Type II/III, n=4/8, 7.71 years old) were enrolled; 5 patients in group 1 and 7 patients in group 2. The changes  $\pm$  SD in 2MWT, HFMSSE and RULM at 15 months were 30.5 $\pm$ 33.39 m, 4.8 $\pm$ 3.56, 2.2 $\pm$ 2.39 respectively in group 1, whereas 1.2 $\pm$ 12.69 m, 2.9 $\pm$ 1.77, -0.3 $\pm$ 0.50 in group 2. The change in RULM was significantly improved in group 1 than in group 2 ( $p=0.029$ ; Mann-Whitney U test). Although no statistical significance was observed in changes in 2MWT and HFMSSE, the scores in group 1 tended to be improved more than group 2. **[Conclusions]** In the real-world clinical environment, the treatment effect of nusinersen on ambulatory and motor function in patients with late-onset SMA can be enhanced by cybernic treatment.

**O-41-6** Investigation of non-motor symptoms in patients with amyotrophic lateral sclerosis○Takehisa Hirayama<sup>1</sup>, Masaru Yanagihashi<sup>1</sup>, Mari Shibukawa<sup>1</sup>, Harumi Morioka<sup>1</sup>, Junya Ebina<sup>1</sup>, Ryoosuke Tatsuno<sup>1</sup>, Hiroshi Tsuda<sup>1</sup>, Hitoshi Warita<sup>1</sup>, Kota Bokuda<sup>3</sup>, Naoki Atsuta<sup>4</sup>, Koji Yamanaka<sup>5</sup>, Naohiro Washizawa<sup>6</sup>, Satoru Ebihara<sup>2</sup>, Osamu Kano<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Tohoku University Hospital, <sup>3</sup>Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, <sup>4</sup>Department of Neurology, Aichi Medical University School of Medicine, <sup>5</sup>Department of Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, <sup>6</sup>Nutrition Therapy Center, Toho University Omori Medical Center, <sup>7</sup>Department of Rehabilitation Medicine, Toho University Faculty of Medicine

**[Objective]** Few reports have comprehensively investigated the non-motor symptoms of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We aimed to show the frequency of non-motor symptoms in ALS patients and the impact on their lives. **[Methods]** We held a nationwide webinar in June 2021, titled "ALS cafe", and distributed a self-report questionnaire to ALS patients. In addition to frequency of non-motor symptoms such as fatigue, pain, sleep disorder, defecation disorder, hypersalivation, and sexual problems, we evaluated using ALSFRS-R as the motor function severity and PHQ-9 as an indicator of depression. **[Results]** The average age of the 33 respondents (19 male, 14 female) was 60.8  $\pm$  11.2. The median ALSFRS-R was 32.0, seven (21.2%) of the respondents had a PHQ-9 score of 10 or higher. Fatigue was the most common non-motor symptom (81.8%), followed by pain (60.6%), defecation disorder (57.6%), sleep disorder (48.5%), hypersalivation (48.5%) and sexual problem (24.2%). There was a gender difference in fatigue, with more females suffering from it ( $p=0.03$ ). Among non-motor symptoms, fatigue was the most common factor affecting quality of life (QOL) at 70.4%, followed by pain (70.0%), sleep disturbance (62.5%), defecation disorder (58.3%), hypersalivation (43.8%), and sexual problems (25.0%). Only patients with pain had significantly higher PHQ-9 compared with patients without pain ( $p=0.01$ ). More than 90% of ALS patients answered that they had nowhere to consult about sexual problems. **[Conclusions]** Fatigue and pain were found to be the most common non-motor symptoms in ALS, affecting QOL.

O-42-1 取り下げ演題

O-42-2 Bassonn proteinopathy (4 症例) の臨床像と病理所見 (1 剖検例) について

○富樫 尚彦<sup>1</sup>、宮城 雄一<sup>1</sup>、飯塚 雅貴<sup>1</sup>、宮下 真信<sup>1</sup>、川浪 文<sup>1</sup>、柳下 三郎<sup>1</sup>、池内 健<sup>2</sup>、長谷川成人<sup>3</sup>、村山 繁雄<sup>4</sup>、長谷川一子<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立病院機構 相模原病院 脳神経内科、<sup>2</sup>新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター バイオリソース研究部門 生命情報工学分野、<sup>3</sup>東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野、<sup>4</sup>大阪大学大学院 連合小児発達学研究所

【目的】認知症とパーキンソン症候群を特徴とする進行性核上性麻痺 (PSP) に類似したBassonn (BSN) 遺伝子変異を認めた1家系が報告された。今回、自験例について報告する。【方法】JALPACレジストリに登録した28症例中、BSN点変異が認められた4症例 (14.3%) の臨床所見の特徴について、さらに、1例については剖検の機会を得たため病理学的所見についても報告する。【結果】症例1は61歳女性、認知症で発症、診断された2年後に失語となり、4年後に易転倒性が出現した。眼球運動は測定困難だった。症例2は71歳男性、左手の固縮で発症し、3年後に眼球運動障害、歩行障害が出現した。症例3は54歳女性、四肢の固縮、歩きづらさ、振戦で発症し、3年後に眼球運動障害、易転倒性を認めた。症例4は60歳男性、易怒性、眼球運動障害で発症し、2年後に易転倒性が出現した。臨床症状は認知症、パーキンソン症候群、眼球運動障害と様々であったが、PSP様の眼球運動障害、易転倒性を基本とし、FTD、MSA様の病像が加味されていた。画像所見では剖検例 (症例4) でのみPSPに類似した中脳被蓋の萎縮と hot cross bun sign を認めたが、他の3例では特記すべき所見はなかった。症例4は全経過15年で死亡した。脳重1280g、マクロ所見では前頭葉・側頭葉の萎縮、橋の萎縮を認めた。ミクロ所見では多数のtufted astrocyteを認めPSP病変に矛盾はなかったが、PSPでは認められない橋底部の神経細胞脱落とグリオーシスを認めた。老年性変化はなかった。タウタンパク解析ではPSPタイプバンドパターンであった。【結論】自験BSN症例は、通常のPSPより罹病期間が長く、臨床像はFTD-PSP+MSA様であった。神経病理学的には橋の病変を併したPSPで、タンパク解析上もPSPパターンで、既報告との異同があった。我が国のPSP症例にはBSN症例が比較的多く混在している可能性があり、詳細な疫学調査と神経病理学的検討が必要である。

O-42-3 大脳皮質基底核症候群におけるCBD pathologyを示唆する所見および診断基準の検証

O-42-4 パーキンソン病におけるSCOPA-AUTの重症度と臨床像との関係

○饗場 郁子<sup>1</sup>、林 祐一<sup>2</sup>、下畑 享良<sup>3</sup>、吉田 眞理<sup>3</sup>、齊藤 祐子<sup>4</sup>、若林 孝一<sup>5</sup>、小森 隆司<sup>6</sup>、長谷川成人<sup>7</sup>、池内 健<sup>8</sup>、中島 健二<sup>9</sup>、J-VAC 研究グループ<sup>10</sup>

○加藤 邦尚<sup>1</sup>、安達 隼輔<sup>1</sup>、辻村 優次<sup>1</sup>、江坂 好加<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>、村手健一郎<sup>1</sup>、廣田 政吉<sup>1</sup>、石川 等真<sup>1</sup>、渡谷 泰彰<sup>1</sup>、高 さゆり<sup>1</sup>、植田 晃広<sup>1</sup>、伊藤 瑞規<sup>1</sup>、武藤多津郎<sup>2</sup>、水谷 宏久<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立病院機構東名古屋病院 脳神経内科、<sup>10</sup>J-VAC 研究グループ、<sup>2</sup>岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野、<sup>3</sup>愛知医科大学 加齢医学研究所、<sup>4</sup>東京都健康長寿医療センター 神経病理 (高齢者ブレインバンク)、<sup>5</sup>弘前大学大学院医学研究科 脳神経病理学講座、<sup>6</sup>東京都立神経病院 検査科、<sup>7</sup>東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野、<sup>8</sup>新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学、<sup>9</sup>国立病院機構松江医療センター 脳神経内科

<sup>1</sup>藤田保健衛生大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>藤田保健衛生大学 中部国際空港診療所

【目的】大脳皮質基底核症候群corticobasal syndrome (CBS) において、大脳皮質基底核変性症corticobasal degeneration (CBD) を示唆する所見およびArmstrong基準の感度・特異度を検証する。【方法】遺伝子、生化学、病理学的にCBDと確定診断された32例およびCBD mimics32例の中から「Armstrong基準のCBSあるいはMDS-PSP基準のCBSに該当する例」をCBSとして抽出し、Armstrong基準の感度・特異度を検証する。また年齢、性別、罹病年数および臨床症状の出現頻度をCBD pathology (以下CBD) とnon CBD pathology (以下non-CBD) で比較し、CBDに有意な所見の有無を検討する。さらに主要症状出現までの期間をKaplan-Meier法 (Log Rank検定) にて比較検討する。【結果】CBD12例、non-CBD19例がCBSに該当した。non-CBDの内訳はPSP10例、AD3例、GGT2例、FTLD-TDP1例、FTLD-FUS1例、DLB1例、Prion病1例であった。CBSにおけるArmstrong基準の感度は、probable sporadic CBDは診察時44%、全経過55%、possible CBDは診察時80%、全経過82%であった。一方特異度はprobable sporadic CBDでは診察時50%、全経過54%、possible CBDでは診察時18%、全経過37%と低かった。CBDとnon-CBDの間で、発症・死亡年齢、罹病年数、性別ともに有意差を認めなかった。発症時の症状、診察時および全経過を通じた症候において、CBDに有意に頻度の高い所見はみられなかった。移動介助までの期間 (P=0.017)、臥床までの期間 (P=0.000) はCBDで有意に早く、歩行障害出現まで (P=0.042) 及び経管栄養開始まで (P=0.004) の期間がCBDで有意に早期であった。【結論】CBSにおけるArmstrong基準の感度はprobable sporadic CBD で55%、possible CBD で82%、特異度はprobable sporadic CBD 54%、possible CBD 37%であった。CBSの中でCBD pathologyを示唆する臨床症候は認められず、CBDの方が移動能力の悪化が早く、歩行障害出現、経管栄養開始までの期間が早期であった。

【目的】Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic (SCOPA-AUT) は、消化器系、泌尿器系、循環器系、体温調節系、瞳孔調節系、性器系の各領域を評価する25項目で構成された質問紙票であり、幅広く用いられている。しかし、パーキンソン病 (PD) において、SCOPA-AUTの重症度と、他の臨床スコアとの関係は十分に解明されていない。【方法】対象はMDS-UPDRS基準でほぼ確実に満たすPD 99例。四分位法を用い、SCOPA-AUTのスコアベースに重症度群 (25パーセンタイル未満、6.1±2.1)、中等度群 (25-75パーセンタイル、14.9±3.2)、高度群 (75パーセンタイルを超える、27.9±7.9) の3群に分類し、各群における発症年齢、検査時年齢、教育年数、罹病期間、MDS-UPDRS Part I-IV、嗅覚試験、PDQ 39、RBDSQ-J、Epworth Sleepiness Scale (ESS)、Geriatric depression scale (GDS)、網羅的高次脳機能を比較した。【結果】罹病期間は軽症群で短い傾向にあったが、3群間に有意差はなかった。臨床スコアでは、MDS-UPDRS Part I-IV、PDQ 39、RBDSQ-J、ESS、GDSはSCOPA-AUTの重症度が上がるほど増悪した。特にMDS-UPDRS Part IとPart IIで有意な違いを認めた (p < 0.0001)。一方、全般的な高次脳機能は、3群間で有意差を認めなかった。【結論】SCOPA-AUTで評価した自律神経不全の多発とは、運動症状ならびに非運動症状の増悪と関連していた。全般的な認知機能検査とは相関は認めなかったことから、認知機能とは独立した疾患の進行指標に位置づけられる可能性がある。

O-42-5 大脳皮質基底核症候群における4R-tauopathyを示唆する所見および診断基準の検証

O-42-6 大脳皮質基底核症候群を呈したアルツハイマー病2 症例の臨床的、画像的考察

○林 祐一<sup>1</sup>、饗場 郁子<sup>2</sup>、下畑 享良<sup>3</sup>、吉田 眞理<sup>3</sup>、齊藤 祐子<sup>4</sup>、若林 孝一<sup>5</sup>、小森 隆司<sup>6</sup>、長谷川成人<sup>7</sup>、池内 健<sup>8</sup>、中島 健二<sup>9</sup>、J-VAC study group<sup>10</sup>

○安高 拓弥、木村 成志、松原 悦朗  
大分大学医学部 脳神経内科

<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>10</sup>J-VAC Study Group、<sup>2</sup>国立病院機構東名古屋病院脳神経内科、<sup>3</sup>愛知医科大学加齢医学研究所、<sup>4</sup>東京都健康長寿医療センター 神経病理 (高齢者ブレインバンク)、<sup>5</sup>弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座、<sup>6</sup>東京都立神経病院検査科、<sup>7</sup>東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野、<sup>8</sup>新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学、<sup>9</sup>国立病院機構松江医療センター 脳神経内科

【目的】大脳皮質基底核症候群を呈するアルツハイマー病 (CBS-AD) について臨床的、画像的特徴を検討する。【方法】2015年4月から2021年10月の間に当科に入院しCBSの診断に至った症例 (35例) のうち、背景病理としてアルツハイマー病の関与が疑われる (記憶障害が強い、画像上海馬の萎縮が著明) 症例に対してPittsburgh compound B positron emission tomography (PiB-PET) の撮影を行った。PiB-PET陽性群 (CBS-AD群、2例) とPiB-PET陰性群 (CBS-nonAD群、4例) において後方視的に臨床的、画像的所見を比較した。【結果】CBS-AD群ではCBS-nonAD群より発症年齢が低く (平均: 63.0 vs 75.3歳)、初診時長谷川式認知症スケールの点数は低かった (平均: 8 vs 21)。また、錐体外路症状としてCBS-AD群はいずれの症例も上肢固縮のみであったのに対してCBS-nonAD群では左右差のある筋強直やジストニアを有した。CBS-AD群ではいずれの症例も両側性に海馬の萎縮を認め、CBS-nonAD群では2症例に認めた。脳血流画像に関してCBS-AD群ではADの関心領域に血流低下を認め、CBS-nonAD群では前頭葉や頭頂葉に左右差のある血流低下を認めた。ドパミントランスポーターシンチグラフィに関してCBS-AD群では集積に左右差を集めたが、定量的には正常値であった。CBS-nonAD群では定量的にも左右差のある集積低下を認めた。PiB-PETに関してCBS-AD群では前頭葉、後部帯状回、側頭頂葉皮質優位に集積を認めた。【結論】CBSにおいて背景病理を考えると、顕著な記憶障害や両側性の海馬萎縮を有すること、初診時長谷川式の点数が低いこと、錐体外路徴候は軽度であることはCBS-ADを示唆する可能性がある。CBS-ADはCBSの稀な背景病理群であり、ADとしても稀な臨床表現型である。PiB-PETなどバイオマーカーを利用して背景病理を推察し、引き続き症例を蓄積していく必要がある。

【目的】大脳皮質基底核症候群 (CBS) における4R-tauopathyを示唆する所見および4R-tauopathyの診断基準 (Respondek, 2019) の感度、特異度を明らかにする。【方法】MDS-PSP診断基準のCBS診断基準に該当するもの、もしくは、Armstrong基準のCBS基準に該当するものをCBSと定義した。J-VAC study groupに登録されたCBD (32例) およびCBD mimics (32例) の計64例のうち、CBSに該当するCBD (12例) およびCBD mimics (19例) 計31例を対象に、4R-tauopathyの診断基準の感度、特異度を算出する。次に、4R-tauopathyとnon 4R-tauopathyで比較し、前者を示唆する所見の有無を明らかにするとともに、両群での主要症状出現までの期間の違いについて検討する。【結果】解析した31例のうち、4R-tauopathy 24例 [CBD 12例、PSP 10例及びGGT 2例]、non-4R-tauopathy 7例 [AD 3例及びDLB、FTLD-TDP、FTLD-FUS、Prion病各1例] であった。4R-tauopathyの診断基準の感度は、診察時で83%、全経過では100%であったが、特異度は、診察時で50%、全経過では25%と低かった。経過の中で、4R-tauopathyの症例は、診断基準を満たすようになり感度が高くなる一方、non-4R-tauopathyの症例も、経過の中で4R-tauopathyの診断基準を満たすようになり感度が下がること判明した。臨床像では4R-tauopathyの症例では女性の割合 (15/24、62.5%) が高く、non-4R-tauopathyでは男性の割合 (6/7、85.7%) が高かった (p=0.037)。発症年齢、罹病期間、臨床症状および主要症候までの出現期間に差は認めなかった。【結論】CBSにおける4R-tauopathyの診断基準の感度は診察時で83%、全経過では100%と高いが、特異度は診察時で50%、全経過では25%と低く、より特異度の高い診断基準を作成する必要がある。またCBSの背景病理が4R-tauopathyか否かを生前に予測する臨床症候を同定できなかった。

O-43-1 非流暢/失文法型原発性進行性失語症：脳血流・イオフルパンスPECTと症候・経過の関係

○大槻 美佳<sup>1</sup>、中川 賀嗣<sup>2</sup>、奥水 修<sup>3</sup>、緒方 昭彦<sup>3</sup>、新保 和賢<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>、金藤 公人<sup>7</sup>、保前 英希<sup>8</sup>、岩田 育子<sup>9</sup>、松島 理明<sup>9</sup>、矢部 一郎<sup>9</sup>

<sup>1</sup>北海道大学大学院保健科学研究所、<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内科、<sup>4</sup>旭川赤十字病院脳神経内科、<sup>5</sup>北祐会神経内科病院脳神経内科、<sup>6</sup>旭川赤十字病院脳神経内科、<sup>7</sup>社会医療法人北斗北斗病院脳神経内科、<sup>8</sup>帯広厚生病院脳神経内科、<sup>9</sup>北海道大学大学院医学研究科神経病態学分野神経内科

【目的】非流暢/失文法型PPAの背景疾患診断につながる特徴を症候と画像から検討。【方法】対象：naPPAと診断(Gorno-Tempini et al2011)患者64名(男36、女28)。方法：神経学的所見、神経心理学的所見、MRI/MRA、脳血流シンチ(脳血流)、ドパミントランスポートシンチ(DAT)、経過を検討。【結果】4臨床類型に分類。①発語失行を伴わない進行性失文法型失語症(PAA)：8名(平均発症年齢63.9歳)、②PAAと原発性進行性失語失行(PPAOS)の合併：9名(75.6歳)、③PPAOS35名(72.2歳)、④進行性前部弁蓋部症候群：12名(69.6歳)。A.脳血流低下/総数(低下優位側：左、右、左右差なし、低下なし)：①5/8、0/8、2/8、0/8、②7/9、0/9、2/9、0/9、③12/35、13/35、9/35、1/35、④7/12、1/12、3/12、1/12。BDAT異常/総数(異常優位側：左、右、両側、低下なし)：①3/0(0.0、0.3)、②5/8(3、0、2、3)、③25/26(6、6、13、1)、④3/5(1、0、2、2)。C.脳血流低下優位側とDAT低下優位側の関係：側性一致、血流低下側でDAT両側、両検査両側、その他：①(DAT異常なしで該当なし)、②3/5、0/5、1/5、1/5、③11/25、9/25、4/25、1/25、④1/3、0/3、1/3、1/3。D.②はPAA主体/軽度AOSとAOS主体/軽度PAAに分類でき、PAA主体群はDAT異常0/3、AOS主体群は5/5。なお、③群は25/35でprobable CBD(Armstrong基準)またはprobable PSP(PSP新診断基準2017)に合致。また、④は前額2/3でTDP、1/3はALS。【結論】①②③は発症年齢、DAT結果より、異なる疾患背景と推測。④はDAT異常率が高く、CBDに関連する疾患が示唆され、早期のDAT所見が有用。②③はPAA主体とAOS主体に分類でき、DAT所見と経過より、前者は①に、後者は②に分類するが合理的である可能性が示唆。③④の脳血流低下部位は左右半球でほぼ同率で、右半球機能低下由来のAOS位である可能性を示唆。また、大脳皮質の脳血流低下部位はDAT低下側性と一致し、③の言語症候は皮質下機能低下に関連する可能性も示唆。④はTDP-43を呈する一群で、ALSとの近縁性が推測。

O-43-3 血漿ニューロフィラメントLと認知機能・脳小血管病との関連：腸内細菌研究のサブ解析

○佐治 直樹<sup>1</sup>、室谷 健太<sup>2</sup>、里 直行<sup>3</sup>、都築 毅<sup>4</sup>、久田 貴哉<sup>5</sup>、篠原 充<sup>3</sup>、杉本 大貴<sup>1,6</sup>、新飯田俊平<sup>7</sup>、鳥羽 研二<sup>8</sup>、櫻井 孝<sup>1,6,9</sup>

<sup>1</sup>国立長寿医療研究センターものわすれセンター、<sup>2</sup>久留米大学 パイオ統計センター、<sup>3</sup>国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター 分子基盤研究部、<sup>4</sup>東北大学大学院農学研究所 生物産業創成科学専攻食品化学分野、<sup>5</sup>株式会社テクノスルガ・ラボ、<sup>6</sup>国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター 予防科学研究部、<sup>7</sup>国立長寿医療研究センター 研究所、<sup>8</sup>東京都健康長寿医療センター、<sup>9</sup>名古屋大学大学院医学系研究科 認知機能科学

【目的】腸内細菌と認知機能との関連はすでに報告されてきたが、血液バイオマーカーの関与については未解明であった。今回の研究では、認知症や脳小血管病の血液バイオマーカーであるニューロフィラメントL(Neurofilament light chain)を測定し、認知機能や脳小血管病、腸内細菌との関連について解析した。【方法】当院で実施している認知機能と腸内細菌に関する単施設前向き観察研究の登録時データを活用したサブ解析を実施した。研究登録時の保存血漿を用いてNfL値を測定した。また、頭部MRI画像を用いてラクナ梗塞や大脳白質病変など脳小血管病の有無や程度を評価した。血漿NfL、腸内細菌や認知機能、脳小血管病との関連について、多変量ロジスティック解析を用いて検討した。【結果】128例を解析した(女性59%、平均74歳)。血漿NfLは認知機能や脳小血管病と有意に関連した(p < 0.001)。NfL高値群では、高齢(77歳 vs.73歳、p < 0.001)で女性(69.8% vs. 46.9%、p = 0.012)が多く、高血圧(74.6% vs. 50.0%、p = 0.006)や脳卒中の既往(14.3% vs. 3.1%、p = 0.030)、認知症(47.6% vs. 4.7%、p < 0.001)を多く伴っていた。NfLと腸内細菌の代謝産物濃度との関係には有意差は認めなかった。多変量ロジスティック解析では、NfL高値群は低値群より認知症と強く関連した(オッズ比9.94、95%信頼区間2.75-48.2、p < 0.001)。【結論】先行研究と同様に、血漿NfLは認知機能や脳小血管病と強く関連した。今回のサブ解析からは、血漿NfLと腸内細菌との関連は明らかでなかった。

O-43-5 原発性進行性失語症における口舌顔面失行の臨床学的特徴と責任病巣について

○森原 啓介<sup>1,2</sup>、太田 祥子<sup>1</sup>、柿沼 一雄<sup>1</sup>、川上 暢子<sup>1</sup>、東山 雄一<sup>2</sup>、菅野 重範<sup>1</sup>、田中 章景<sup>2</sup>、鈴木 匡子<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東北大学 高次機能障害学分野、<sup>2</sup>横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学

【目的】非言語性の口部の行為の障害である口舌顔面失行(BFA)は、神経変性疾患の中でも原発性進行性失語(PPA)、特に進行性非流暢性失語(nfvPPA)に多く認められることが知られている。しかし、BFAとその他の症候との関係について詳細に検討した報告は少ない。今回我々は、BFAを合併したPPA症例の臨床的特徴や関連する症候、BFAの神経基盤を明らかにすることを目的に、症候・画像データを用いた後方視検討を行った。【方法】2016年から2021年に当院でPPAと診断された55例を対象に、臨床症候(BFA、観念運動性失行、把握反射、模倣行為、錐体外路症状)、神経心理学的検査(MMSE、WAB)、脳MRI(3D-T1WI)を診療録等から後方視的に抽出した。発語失行、失文法はWABの音声・書字サンプルをもとに定量評価を行った。続いて、それぞれの臨床指標がBFAとどのように関連するのかを明らかにするため、BFAの有無による群間比較・相関解析を行った。さらにvoxel-based morphometry(VBM)を行い、BFAと関連した脳萎縮部位の検討を行った。【結果】PPA 55例中BFAを認めた症例は19例で、分類不能3例を除き全例がnfvPPAであった。続いてnfvPPA 28例を、BFA+16例とBFA-12例の2群に分類し、各臨床指標について群間比較を行った。その結果、BFA+群では、口部の模倣行為が有意に多く、WAB自発語、情景画書字、文の書き取りの成績が有意に低く、失文法が有意に多かった【結論】BFAはnfvPPAに多く認められ、失文法や口部の模倣行為と強く関連する。【結論】BFAはnfvPPAに多く認められ、BFAは前頭弁蓋部を中心とした大脳前方領域への萎縮領域進展を示す所見であることが示唆された。

O-43-2 レビー小体型認知症の患者・介護者の治療ニーズと医師の理解度に関する前向き観察研究

○眞鍋 雄太<sup>1</sup>、橋本 衛<sup>2,3</sup>、山口 拓洋<sup>4</sup>、遠矢 俊司<sup>5</sup>、池田 学<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>神奈川南科大学歯学部 臨床科学系医学講座 臨床科学・高齢者総合内科、<sup>2</sup>大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室、<sup>3</sup>近畿大学医学部 精神神経科学教室、<sup>4</sup>東北大学病院 臨床試験データセンター、<sup>5</sup>住友ファーマ株式会社 メディカルアフェアーズ 部

【目的】レビー小体型認知症(DLB)の患者、介護者の治療ニーズを明らかにし、それらに対する主治医の理解度を調査する。【方法】対象はDLB専門医が在籍する施設において、文書による同意が得られた患者、その介護者、その主治医(以下、三者)とした。DLBの52個の臨床症状を認知機能障害、パーキンソンズム、精神症状、食事関連問題、睡眠関連障害、自律神経障害、感覚障害の7つの大項目に分類した。(以下、症状分類)三者それぞれに対して欲知として作成したアンケート調査を実施し、「最も困っている症状」[今後治療として欲しい症状]等を質問した。主要評価項目は、「患者が最も困っている症状分類」に対する患者-医師間及び患者-介護者間の合致率と「介護者が最も困っている症状分類」に対する介護者-医師間の合致率とし、κ係数を算出した。【結果】本研究に全国33施設(患者/介護者の263組、医師37名)が参加した。「患者が最も困っている症状分類」の1位はパーキンソンズムで、「介護者が最も困っている症状分類」の1位は精神症状であった。52個の臨床症状で見ると、患者は35個、介護者は38個を選択していた。主要評価項目である「患者が最も困っている症状分類」に対する患者-医師間及び患者-介護者間の合致率はそれぞれ46.9% (κ係数=0.312)、65.7% (κ係数=0.558)で、「介護者が最も困っている症状分類」に対する介護者-医師間の合致率は50.8% (κ係数=0.342)であった。【考察】DLB患者はパーキンソンズム、自律神経障害などの身体症状に対するニーズが、介護者は精神症状に対するニーズが多かったが、患者、介護者の困っている症状は極めて多岐であり、個別医療が重要となることが考えられる。それらに対する主治医の理解度はκ係数が約0.3であり、豊富な臨床経験をもつDLB専門医であっても非常に困難であることも判明した。

O-43-4 左内包後脚の神経腫瘍が統辞理解障害に及ぼす影響

○金野 竜太<sup>1,2</sup>、村垣 善浩<sup>3</sup>、丸山 隆志<sup>3</sup>、田村 学<sup>3</sup>、田中 恭平<sup>1</sup>、小野賢二郎<sup>1</sup>、酒井 邦嘉<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京大学大学院総合文化研究科 基礎科学系、<sup>2</sup>昭和大学横浜市北部病院 内科(神経)、<sup>3</sup>東京女子医科大学 脳神経外科、<sup>4</sup>昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門

【目的】運動性失語症の患者にみられる文理解障害の特徴として、簡単な文構造の文(能動文など)における文意理解は正常であるが、複雑な構造の文(受動文など)における文意理解が障害されることが知られている。このような言語障害は統辞理解障害(agrammatic comprehension)と呼ばれている。本研究では神経腫瘍の存在部位と統辞理解障害の関係を明らかにすることを目標とした。【方法】左大脳半球の神経腫瘍患者28名を対象とした。統辞理解障害は、我々が作成した絵-文のマッチング課題を用いて評価した。被験者は絵と文の内容が合っているか否かを判断した。課題文として、能動文(例：太郎が次郎を押して)、受動文(例：次郎が太郎に押される)、可能文(例：太郎に次郎が押されて)、各文型の名詞の位置を入れ替えた文(例：次郎を太郎が押して；太郎に次郎が押される；次郎が太郎に押せて)の6種類の文を提示した。腫瘍の存在部位と言語障害の関係については、Region of interests (ROI)based lesion symptom mapping (RLSM)法を用いた。具体的には、各被験者の高解像度MRI画像について、JHU-atlasに基づきROIを設定し、各ROIについて腫瘍を有する群と有さない群の2群に分割し、行動データを群間比較した(Bonferroni corrected p < 0.05)。【結果】課題の誤答率に対する探索的因子分析(最尤法、Promax回転)の結果、2つの因子が抽出された。第1因子は能動文・受動文の因子負荷量が高く、第2因子は可能文の因子負荷量が高かった。それぞれの因子得点を変数としてRLSMを施行したところ、左内包後脚に神経腫瘍を有する患者群では、その他の患者群より第1因子の因子得点が有意に高いことが分かった。【結論】左内包後脚の神経腫瘍が能動文・受動文の文構造の理解力に影響を及ぼすことが分かった。このことは、白質繊維による神経結合が統辞理解障害の発症に重要であることを示唆する。

O-43-6 Lesion network mappingを用いた、外国語アクセント症候群の神経機構の検討

○東山 雄一<sup>1</sup>、浜田 智哉<sup>2,3</sup>、森原 啓介<sup>1</sup>、斎藤 麻美<sup>1</sup>、宮地 洋輔<sup>1</sup>、木村 活生<sup>2</sup>、岡本 光生<sup>1</sup>、上木 英人<sup>1</sup>、岸田 日帯<sup>2</sup>、土井 宏<sup>1</sup>、上田 直久<sup>2</sup>、竹内 英之<sup>1</sup>、田中 章景<sup>1</sup>

<sup>1</sup>横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学、<sup>2</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>3</sup>日本福祉教育専門学校 言語聴覚療法学科

【背景】外国語アクセント症候群(Foreign Accent Syndrome:FAS)とは、同じ母国語を使用する第三者が「外国語のようだ」という違和感を持つような発音異常を特徴とした症候群である。これまで100例以上が報告されており、左前頭葉の他、基底核、小脳などの様々な病変によりFASを発症することが知られており、その責任病巣は一貫していない。そこで本研究では、FASをきたす病巣が単一の脳領域ではなく、共通の機能的ネットワークに局在していることを明らかにするため、lesion network mappingを用いた検討を行った。【方法】局所病変によりFASを発症した既報告88例のうち、CT・MRIデータが参照可能で十分な失語症を合併していない25例を抽出し、SPM12を用いて各病巣をMINI標準脳座標へ変換した。次に、公開されている健康者104例の安静時fMRIデータを用い、各病巣と機能的結合性を有する脳領域をCONN toolboxを用いて抽出し、得られた画像を重ね合わせることで、FASで共通して障害されるネットワーク領域を抽出した。【結果】Lesion network mappingの結果、両側中心前回下部・中部、前頭葉内側に、全症例の80-92%のoverlapを認めた。一方、単純な病巣の重ね合わせ解析では、左中心前回を中心に全症例の20%のoverlapを認めるのみであった。【結論】FASをきたす病変は解剖学的に不均一であるが、両側中心前回下部・中部、前頭葉内側を中心とした共通の機能ネットワークに属していることが示唆された。特に中心前回中部は、声門の開閉や呼吸の調整などに重要な喉頭の運動野であることが知られている。FASではprosodyを中心とした超分節素の障害が重要と指摘されているが、prosodyを構成するリズム・ピッチ・ストレスなどの要素は、喉頭筋や呼吸筋の調整による母音の制御が重要となる。以上より、FASの発音異常には、両側中心前回中部の機能障害に起因した喉頭筋・呼吸筋の調整障害が重要であると考察した。

21日  
一般演題  
口演

O-44-1 多発性硬化症の認知機能低下のMRIマーカー、脳梁面積の有用性

○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病院 脳神経内科、<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)の認知機能障害は頻繁にみられ、治療選択に関与するため重要なものである。しかし、日本にはMSの認知機能を包括的かつ短時間に検知する評価尺度はない。MRIマーカーとして大脳皮質や視床の萎縮が有用であるが、容積を計測するに特殊な解析ソフトが必要であり、日常臨床に普及するには至っていない。われわれは今回、容易に測定できる指標、脳梁面積に注目し、認知機能低下のマーカーとなるか検討した。【方法】2010年11月~2020年9月に当院に入院し、診察、総合障害尺度(EDSS)、精神状態短時間検査(MMSE-J)、モントリオール認知評価(MoCA-J)および頭部MRIを受けたMS患者136例を対象とした。MMSE-Jが23以下またはMoCA-Jが25以下であれば認知機能異常(CI)群、それ以外を認知機能正常(CN)群とした。頭部MRIのT1正中矢状断像を用いて画像保存通信システム(PACS)により脳梁面積を測定した。FreeSurfer 7.2により、大脳皮質、白質、視床、被殻、淡蒼球、尾状核、海馬、小脳半球の容積を算出し、SPM12により病変量を計測した。統計解析にはいずれもEZR 1.54を使用し、年齢、性別、罹患年数およびMRI装置の種類を調整し、MRI変数の平均値の差の検定にはロジスティック解析、MRI変数とMoCA-Jの相関の評価にはスピアマンの順位相関係数を使用した。【結果】CN群が74例、CI群が62例であった。平均年齢はCN群とCI群でそれぞれ44.2歳と46.2歳、男性割合は28.4%と40.3%、EDSS中央値は3と6、平均罹患年数は11.86年と14.19年、再発緩解型の割合は75.7%と40.3%であった。脳梁面積はCI群の方が24.5%低かった(p<0.001)。脳梁面積とMoCA-Jとの偏相関係数は中等度の相関を示し(r=0.56、p<0.001)、MRI変数のうち偏相関係数が最も高かった。【結論】脳梁面積は容易かつ短時間に測定可能な指標であり、MSの認知機能低下を示す予測マーカーとなる可能性がある。

O-44-2 日本人重症筋無力症患者におけるエフガルチギモドの長期有効性と安全性の検討

○増田 真之<sup>1</sup>、村井 弘之<sup>2</sup>、鈴木 靖士<sup>3</sup>、紺野 晋吾<sup>4</sup>、寒川 真<sup>5</sup>、杉本 太路<sup>6</sup>、山本 大輔<sup>7</sup>、Guglietta Antonio<sup>8</sup>、Ulrichs Peter<sup>8</sup>、Caroline T'joen<sup>8</sup>、今井 富裕<sup>9</sup>、高橋 正紀<sup>10</sup>、鶴沢 顕之<sup>11</sup>、檜沢 公明<sup>12</sup>

<sup>1</sup>東京医科大学 神経学分野、<sup>10</sup>大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科、<sup>11</sup>千葉大学大学院医学研究センター脳神経内科学、<sup>12</sup>総合花巻病院神経内科、<sup>2</sup>国際医療福祉大学医学部脳神経内科学、<sup>3</sup>国立病院機構仙台医療センター神経内科、<sup>4</sup>東邦大学医療センター大橋病院脳神経内科、<sup>5</sup>近畿大学内科学講座神経内科学部、<sup>6</sup>広島大学病院脳神経内科、<sup>7</sup>札幌医科大学医学部神経内科学、<sup>8</sup>アルジェニクス、<sup>9</sup>国立病院機構箱根病院

Purpose: To evaluate the long-term tolerability and efficacy of efgartigimod (EFG), a human IgG1 antibody Fc fragment that blocks FcRn, in patients with generalized myasthenia gravis (gMG), including those of Japanese descent. Methods: Safety and efficacy of EFG in patients with gMG was previously shown in the 26-week placebo-controlled ADAPT study, which included Japanese ethnicity as a stratification criterion. EFG 10 mg/kg IV was administered in cycles of 4 weekly infusions with subsequent cycles initiated after 25 weeks based on clinical response. Patients who completed ADAPT were eligible to enroll in the ongoing open-label, 3-year extension study ADAPT+. Results: 91% of ADAPT patients (151/167) entered ADAPT+. As of February 2021, 106 AChR-Ab+ and 33 AChR-Ab- had received ≥1 dose of EFG, including 10 Japanese patients (7 AChR-Ab+; 3 AChR-Ab-). The mean (SD) study duration was 370.7 (110.5) days, resulting in 138 PYs of observation. The most common adverse events (AEs) observed during long-term follow up were headache (22.3%), nasopharyngitis (10.8%), and diarrhea (8.6%). The most common infections besides nasopharyngitis were urinary tract infections (7.2%) and COVID-19 (4.3%). Rates of AEs did not increase with additional cycles. Consistent improvements were observed in MG-ADL and QMG scores during each treatment cycle. No notable differences were observed between Japanese and non-Japanese populations. Conclusions: Favorable safety and efficacy profiles were observed with repeated treatment cycles of EFG in ADAPT+ for both non-Japanese and Japanese patients with gMG.

O-44-3 日本人多発性硬化症患者における認知機能とQOL、疲労、抑うつとの相関

○新野 正明<sup>1</sup>、福元 尚子<sup>2</sup>、奥野 龍禎<sup>3</sup>、三條 伸夫<sup>4</sup>、深浦 彦彰<sup>5</sup>、森 雅裕<sup>6</sup>、大橋 高志<sup>7</sup>、竹内 英之<sup>8</sup>、清水 優子<sup>9</sup>、藤盛 寿一<sup>10</sup>、河内 泉<sup>11,12</sup>、吉良 潤一<sup>2</sup>、高橋 恵里<sup>3</sup>、宮崎 雄生<sup>1</sup>、三船 恒裕<sup>13</sup>  
<sup>1</sup>北海道医療センター 臨床研究部、<sup>2</sup>東北医科大学 脳神経内科、<sup>3</sup>新潟大学医学部総合病院・脳研究所 脳神経内科、<sup>4</sup>新潟大学大学院医学部総合研究科 医学教育センター、<sup>5</sup>高知医科大学 経済・マネジメント学群、<sup>6</sup>九州大学 脳神経内科、<sup>7</sup>大阪大学 神経内科学、<sup>8</sup>東京医科大学 脳神経病態学、<sup>9</sup>埼玉医科大学総合医療センター 神経内科、<sup>10</sup>千葉大学 脳神経内科、<sup>11</sup>東京女子医科大学 八千代医療センター 脳神経内科、<sup>12</sup>横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学、<sup>13</sup>東京女子医科大学 脳神経内科

【目的】認知機能障害は、多発性硬化症(MS)患者における主要な症状の一つで、病初期から認められることが多く、その後の進行や増悪のリスク因子の一つとされている。一方、認知機能の低下は、患者の日常生活にも深く影響することが推測される。本研究では、日本人MS患者における認知機能障害と、健康関連の生活の質(HRQOL)、疲労、抑うつとのような関連があるかを検討した。【方法】バッテリーとして、認知機能評価にSymbol Digit Modalities Test (SDMT)、California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT2)、Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMTR)からなるBrief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS)、疾患特異的QOL評価にFunctional Assessment of MS (FAMS)、疲労評価にFatigue Severity Scale (FSS)、抑うつ評価にBeck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II)を用い、国内11施設、184名のMS患者(以下平均値:年齢41.5歳、教育歴12年、発症年齢30.6歳、EDSS 2.5)のデータを解析した。【結果】検査時年齢、EDSS、教育歴をコントロールした重回帰分析の結果、SDMTのスコアはFAMSのmobility(β=0.17, p<0.05)、symptoms(β=0.24, p<0.05)、emotional well-being(β=0.31, p<0.01)、total FAMS(β=0.22, p<0.05)、additional concerns(β=0.26, p<0.05)のスコアと相関を認めた。さらに、SDMTのスコアはBDI-IIのスコアと負の相関を認めた(β=-0.41, p<0.001)。一方、BICAMSの3つテストのスコアはFSSのスコアとの相関を認めなかった。【結論】欧米では、MSの認知機能障害を評価するにはSDMTが最も推奨されており、これまでの我々の日本人での研究でも、情報処理能力を評価するそのバッテリーが最もその障害を検出しやすいことを指摘している。今回の研究では、SDMTがさらにHRQOLや抑うつと相関が強いことも示唆された。

O-44-4 患者報告アウトカム(PRO)を用いた多発性硬化症の治療標的に関する探索研究

○櫻井 謙三<sup>1</sup>、伊佐早健司<sup>1</sup>、今井 健<sup>1</sup>、土橋 瑤子<sup>2</sup>、鷹尾 直誠<sup>3</sup>、山野 嘉久<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>聖マリアンナ医科大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>町田市市民病院 脳神経内科、<sup>3</sup>聖マリアンナ医科大学東横病院 脳神経内科

【目的】近年、多発性硬化症では有効性の高い薬剤を選択できるようになり、再発予防や長期予後まで意識した治療戦略を組むことが可能となった。一方、疲労や抑うつなど数値化しづらい症状は、医療者が把握しきれていない可能性がある。本研究の目的は、患者報告アウトカム(PRO; Patient Reported Outcome)を用いて多発性硬化症患者のQoLを中心としたの実態を把握することにある。【方法】当院通院中の20~60歳の多発性硬化症患者を対象に、患者背景、疾患や薬剤の状況および就労状況のほか、QoL、抑うつ、疲労、睡眠状況を把握するためSF-36 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey)、BDI-II (Beck Depression Inventory-Second Edition)、FAS (Fatigue Assessment Scale)およびJESS (Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale)をWeb上で回答できるようQRコードを作成し、印刷された書類を患者に郵送した。Web上での回答とし、得た回答の解析を行った。【結果】34例中26例で回答を得た。年齢(中央値)は41.5歳、女性が21例、罹病期間の「5年~10年未満」が11例と最も多く、EDSS 4.0以上は11例のみであった。就労状況はフルタイムが11例も、9例は現在働いておらず、そのうち6例は発病が理由であった。SF-36では、身体的健康および精神的健康はそれぞれ49.7、47.1とわずかではあったが、役割/社会的健康は41.9と大きく平均を下まわり、BDI-IIでは軽度、中等度、重度がそれぞれ2例、3例、6例と全体では42.3%でうつ症状がみられた。多変量解析では、役割/社会的健康およびうつ症状ともに疲労(FAS)が最も強く影響を与えていた(ともにp<0.05)。【結論】多発性硬化症では、身体的機能が良好でも役割/社会的健康は低く、実際に就労できないことも多い。また、抑うつ傾向もみられるが、その背景には疲労感が大きく影響している可能性があり、疲労感を意識した治療介入は患者QoLを改善させる可能性がある。

O-44-5 視神経脊髄炎関連疾患におけるクラスター再発と関連する臨床的特徴

○王子 聡<sup>1</sup>、山元 正臣<sup>1</sup>、橋本 ばく<sup>1</sup>、宮内 敦生<sup>1</sup>、原 渉<sup>1</sup>、伊崎 祥子<sup>1</sup>、傳法 倫久<sup>1</sup>、深浦 彦彰<sup>1</sup>、野村 恭一<sup>1,2</sup>、海田 賢一<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>埼玉医科大学総合医療センター 神経内科、<sup>2</sup>東松山市立市民病院

【目的】視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)におけるクラスター再発と関連する臨床的特徴について明らかとする。【対象・方法】抗aquaporin4抗体陽性NMOSD 54例を対象とし、interferon βが用いられた6例を除外した48例について後方視的に検討した。対象を初発から12か月以内に再発を来した群(クラスター群: C群)とそれ以外の群(非クラスター群: NC群)の2群に分けて臨床的特徴を比較検討した。臨床的特徴は年齢、性別、罹病期間、再発回数、血液・脳脊髄液所見の検査値、初発時の急性期治療とそれに続く再発予防治療、初発時と再発時の病巣部位(脊髄、視神経炎、脳幹、大脳)の異同を含めて検討した。【結果】C群(n=20)、NC群(n=28)であり、年齢・性別に差はなかった。各検査値について、NC群と比較してC群では初発時の血清IgGの中央値が有意に低値であった(p=0.033)。治療内容は、急性増悪期に全例でステロイドパルス療法が行われていたが、C群においてアフレルシ療法が行われる頻度が少ない傾向が見られた(4/20 vs 13/28, p=0.059)。一方、再発予防治療はプレドニゾン(PSL)単独(C群11/20 vs NC群7/28例)、PSL+タクロリムス(2/20 vs 7/28)、治療なし(7/20 vs 14/28)であり、両群で治療内容が異なる傾向が認められた(p=0.091)。初発・再発時の病巣部位の比較では、両群において初発・再発時とも脊髄炎を来す症例が最も多く見られた(脊髄炎が再発:C群7/20 vs NC群10/28)。他の臨床的特徴・検査値に2群間で差はなかった。【結論】NMOSDにおけるクラスター再発は、初発時・治療前の血清IgG低値、アフレルシ療法や免疫治療の内容と関連する傾向がある。クラスター再発を来す症例において血清IgG低値は疾患活動性に伴う消費を反映し、そのような症例では初発時からのアフレルシ療法、PSL+タクロリムスなどによる積極的な免疫治療の介入がクラスター再発を抑制する可能性がある。

O-44-6 急性期の視神経脊髄炎病変において好中球によるアストロサイト障害が示唆された一例

○小林 聡朗<sup>1</sup>、国分 則人<sup>1</sup>、松田 葉月<sup>2,3</sup>、鈴木 圭輔<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>獨協医科大学病院 脳神経内科、<sup>2</sup>獨協医科大学病院 脳神経外科、<sup>3</sup>獨協医科大学 脳病棟 病理部

【目的】視神経脊髄炎の急性期病変におけるアストロサイトの障害は補体依存性細胞障害と抗体依存性細胞障害が主たる病態と考えられており、好中球の役割は明らかでない。免疫治療開始前の急性期視神経脊髄炎患者の脳病理所見を報告する。【方法】症例は63歳女性。一過性の四肢脱力を経り第13病日に左片麻痺を主訴に入院。第18病日に構音障害が、第20病日に左半側空間無視が出現した。病状の進行に伴い頭部MRI検査で両側大脳半球に及ぶ白質病変の急速な拡大がみられたため第21病日に右前頭葉白質から脳生検を施行。その後第29病日に抗AQP4抗体陽性が判明した。【結果】脳実質では血管周囲性に著明な好中球や好酸球およびマクロファージの浸潤像が散在していた。CD8+リンパ球、CD20+リンパ球、NK細胞、CD138+の形質細胞はほとんどみられなかった。また血管周囲を中心としてC9neoが沈着し、同領域ではAQP4とGFAPの染色性が低下していたが、MBPの染色性は保たれていた。補体沈着領域を中心としてCD168+のマクロファージが観察された。AQP4脱落領域の辺縁部では変形したアストロサイトを取り囲む好中球がみられ、貪食像と考えられた。【結論】急性期視神経脊髄炎病変では、好中球をはじめとする顆粒球が主体でTc細胞やNK細胞は少ないことが知られている。近年好中球がBBB破壊やアストロサイト傷害に重要な役割を担っていることが示唆されているが、好中球によるアストロサイトの障害を示した報告はなかった。本例では免疫治療前の急性期に生検を行っており、他因子の影響を受けていない病理像を観察できた。急性期視神経脊髄炎病変において好中球によるアストロサイトの障害が示唆された一例と考えられた。



O-45-1 重症筋無力症(MG)患者の現状: Japan MG registry study 2021による1707例の解析

○榎澤 公明<sup>1</sup>、長根百合子<sup>1</sup>、久保田智哉<sup>2</sup>、鶴沢 顕之<sup>3</sup>、赤嶺 博行<sup>3</sup>、大西 庸介<sup>3</sup>、安田 真人<sup>3</sup>、川口 直樹<sup>4</sup>、増田 真之<sup>4</sup>、紺野 晋吾<sup>5</sup>、南 尚哉<sup>6</sup>、木村 卓<sup>7</sup>、杉本 太路<sup>8</sup>、鈴木 靖士<sup>9</sup>、渡辺 源也<sup>9</sup>、石鐘 啓<sup>10</sup>、高橋 正紀<sup>10</sup>、鈴木 重明<sup>10</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>大阪大学医学部 生体病態情報科学、<sup>4</sup>千葉大学 脳神経内科、<sup>5</sup>東京医科大学 神経内科、<sup>6</sup>東邦大学医療センター大橋病院 脳神経内科、<sup>7</sup>北海道医療センター 脳神経内科、<sup>8</sup>兵庫医科大学 脳神経内科、<sup>9</sup>広島大学病院 脳神経内科、<sup>10</sup>仙台医療センター 脳神経内科

【目的】重症筋無力症(MG)診療ガイドライン2014で治療の基本方針が大幅に改定されてから7年が経過した。多施設共同調査(Japan MG registry study 2021)によりMG患者の現状を明らかにする。【方法】参加施設で定期follow-up中のMG患者連続例について詳細な調査を行った。2021年4月9日の期間中に各施設で4ヶ月の調査期間を設定し、受診したMG全例を登録・調査した。【結果】1707例(60±16歳、発症年齢48±19歳、罹病期間12±11年、アセチルコリン受容体(AChR)抗体陽性例82%)のデータが収集された。新病型分類では眼筋型22%、AChR抗体陽性早期発症全身型21%、AChR抗体陽性後期発症全身型21%、胸腺腫関連性全身型23%、筋特異的チロシンキナーゼ抗体陽性全身型3%、抗体陰性全身型11%であった。Prednisoloneについては、現在服用量4±4 mg/日、経過中の最高用量22±18 mg/日と2012、2015年よりも減少。早期速効性治療戦略施行率は39%(全身型42%、眼筋型30%)と2015年よりもさらに増加していた。早期速効性治療戦略施行と罹病期間の間に負の相関(p<0.0001)が見られた。治療成果としては、完全寛解5%、薬理学的寛解7%、軽微症状(MM)47%で、MM or better 達成率については58%(過去を含め達成経験あり73%)と2012年より増加。2015年とほぼ同様であった。推奨治療目標である5mg-MM 達成率は50%(過去を含め達成経験あり63%)と2015年よりもさらに増加していた。【結論】2021年はMG患者の高齢化がさらに進み、平均60歳を超えた。早期速効性治療戦略は徐々に浸透中と考えられ、5mg-MM 達成率は2012年に比し、2015年、2021年と向上しつづけている。罹病期間の長い患者では早期速効性治療戦略の導入が進みにくい現状があり、今後の課題である。

O-45-3 胸腺腫合併重症筋無力症におけるGood症候群と考えられる症例の臨床的特徴

○中島 紗樹、原 愛徒、川崎 怜子、角元 利行、石浦 浩之、戸田 達史  
東京大学大学院 脳神経内科

【目的】Good症候群(Good syndrome, GS)は胸腺腫の0.7%未満で合併するとされる免疫不全であり、易感染性のため予後不良である。胸腺腫合併重症筋無力症(Thymoma-Associated Myasthenia Gravis, TAMG)では、MGに対して免疫抑制剤を使用するため、易感染性の背景の免疫抑制療法に求め、GSが見過される恐れがある。TAMGにおけるGSの頻度とGS合併TAMGの臨床的特徴を明らかにする。【方法】2010年1月以降に当科で入院歴のあるTAMGについて、低ガンマグロブリン血症(IgG<861 mg/dl)かつ感染症の既往を有する群(GS群)とそれ以外の群(非GS群)に分類し、臨床情報について後方視的に検討した。【結果】31例のTAMGが抽出された。低ガンマグロブリン血症を有したのは21例であり、うちGS群は12例(38.7%)であった。TAMG全例で経口ステロイド治療がなされ、免疫抑制剤は19例(61.3%)で併用された。IgG最低値時点でのステロイド用量はGS群で有意に少なく(平均22.1 mg/日 vs 44.1 mg/日, p<0.05)、免疫抑制剤併用率はGS群・非GS群で差はなかった。末梢血フローサイトメトリーを実施したGS 4例のうち3例でB細胞数が0.45-1.18%と著明に減少していた(正常値5.0-24.0%)。悪性腫瘍の合併はGS群で5例(41.7%)、非GS群で1例(5.3%)と、GS群で著明に多かった。GS 12例中、観察期間中に2例が死亡した。GS群のうち2例(16.7%)で低ガンマグロブリン血症に対して定期的な免疫グロブリン静注療法が実施され、1例はGS発症後41ヶ月で死亡、1例は21ヶ月以上の生存を得た。【結論】GS合併TAMGは非典型とされてきたが、当科検討したTAMGのうちGSは38.7%と多かった。GS合併TAMGでは日和見感染の発症に留意して、定期的なIgG値の評価を行うことが重要である。加えて、GS合併TAMGでは悪性腫瘍を併発していることが多く、予後に直結するため積極的な検索が必要である。

O-45-5 抗MuSK抗体陽性重症筋無力症病態とTh17 関連サイトカイン

○安田 真人<sup>1</sup>、鶴沢 顕之<sup>2</sup>、大西 庸介<sup>3</sup>、赤嶺 博行<sup>1</sup>、小澤由希子<sup>1,2</sup>、水室 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、<sup>2</sup>成田赤十字病院、<sup>3</sup>松戸脳神経内科

【目的】Th17細胞と関連するサイトカインは神経接合部の慢性炎症に関与しており、重症筋無力症(MG)の病態において重要な役割を果たしていることが示唆されているが、抗MuSK抗体陽性MG(MuSK+MG)での検討は十分になされていない。本研究ではMuSK+MG患者血清中のTh17関連サイトカインの変化を調査した。【方法】抗MuSK抗体陽性MG(MuSK+MG)15例(8例のみ免疫治療前;平均年齢47.9歳;男性3例、女性12例;眼筋型0例、全身型15例)、抗アセチルコリン受容体抗体陽性MG(AChR+MG)15例(全例免疫治療前;平均年齢48.2歳;男性4例、女性11例;眼筋型3例、全身型12例)を対象とした。年齢、性別をマッチさせた疾患コントロール15例を比較対照として設定した。Bio-Plex Pro™ Human Th17 Cytokine Panel 15-Plexで血清中のIL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, IFN-γ, 可溶性CD40リガンド(sCD40L)を測定し、MuSK+MG群とコントロール群、AChR+MG群とコントロール群を各々比較した。【結果】MuSK+MG群とコントロール群の比較では、IL-10(平均値, 2.5 pg/ml vs. 2.0 pg/ml, P=0.0015)、IL-22(平均値, 7.0 pg/ml vs. 6.0 pg/ml, P=0.0095)、IL-25(平均値, 0.8 pg/ml vs. 0.6 pg/ml, P=0.031)、IL-31(平均値, 87.9 pg/ml vs. 58.5 pg/ml, P=0.0238)、IL-33(平均値, 8.9 pg/ml vs. 7.3 pg/ml, P=0.0074)、IFN-γ(P=0.0213)、sCD40L(平均値, 148.0 pg/ml vs. 52.7 pg/ml, P=0.0225)がMuSK+MG群で有意に高かった。AChR+MG群とコントロール群で測定した血清サイトカイン値に差は認めなかった。【結論】MuSK+MG群で血清中のIL-10、IL-22、IL-25、IL-31、IL-33、IFN-γ、sCD40Lレベルの上昇を認め、病態との関連が示唆された。

O-45-2 胸腺腫関連重症筋無力症における免疫不全例の臨床的検討

○石鐘 啓<sup>1</sup>、関口 耕史<sup>1</sup>、茂木 晴彦<sup>1,2</sup>、大山 宗徳<sup>1</sup>、滝沢 翼<sup>1</sup>、中原 仁<sup>1</sup>、紺野 重明<sup>1</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学医学部神経内科、<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学神経内科

【目的】胸腺腫関連重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)では、ときに免疫不全を発症し、重篤な感染症により致命的となりうる。免疫不全を伴う胸腺腫関連MGの臨床的特徴を検討した。【方法】2001年1月から2020年12月までの期間に診療を行ったMG症例のうち、胸腺腫関連MGを易感染性の有無で免疫不全群と正常群とに分類した。MG Foundation of America (MGFA)分類や治療内容、胸腺腫の正副分類やWHO分類、免疫治療の内容、γグロブリンや補体の検査値、非運動症状や感染症の内容、転帰などを抽出し統計解析を行った。【結果】期間中のMG症例総数は664例であり、そのうち胸腺腫関連MGは132例であった。免疫不全は9例(男性3例、女性6例)でみられ、MG発症年齢の平均は41.8歳であった。8例で非運動症状、5例で低γグロブリン血症を呈していた。免疫不全例ではいずれも重篤な肺炎がみられたほか、びまん性汎気管支炎を2例、皮膚・食道カンジダ症とサイトメガロウイルス肺炎を1例ずつ認めた。いずれも感染症のコントロールに難渋し、1例を除いて死亡の転帰をとった。免疫不全群と正常群との比較では、MG発症年齢や男女比、球麻痺やクリーゼの発症頻度、MGFA分類class III以上の割合は有意差を認めなかった。正副分類stage II以上の浸潤性胸腺腫、非運動症状のうち赤芽球癆と円形脱毛症、死亡の転帰、免疫治療のうちプレドニゾロンの最高用量は、いずれも免疫不全群で有意に高頻度、高用量であった。IgGの平均値は免疫不全群283.3 mg/dL、正常群1106.9 mg/dLで免疫不全群で有意に低値(p=0.01)であった一方、C4の平均値は免疫不全群31.5 mg/dL、正常群24.4 mg/dLで免疫不全群で有意に高値を示した(p=0.02)。【結論】胸腺腫関連MGにおいては、低γグロブリン血症を呈する場合ははじめ、特に赤芽球癆や円形脱毛症を伴う場合には、定期的な免疫学的評価と必要に応じた免疫グロブリン補充療法を考慮する必要がある。

O-45-4 抗AChR抗体陽性重症筋無力症における治療前後の抗体価低下と再発率に関する検討

○古寺 絃人、林 俊行、中根 俊成、永山 寛、木村 和美  
日本医科大学付属病院 脳神経内科

【目的】重症筋無力症(MG)において抗アセチルコリン受容体(抗AChR)抗体価は治療によって低下し、治療前後での抗体価低下率が転帰予測に有用という報告があるが、まだ不明な点も多い。今回、抗AChR抗体陽性MGにおける免疫治療(ステロイドパルス [IVMP]、血液浄化療法 [PP]、大量免疫グロブリン静注 [IVIg])後の抗体価低下と再発の有無の関連について検討した。【方法】2012年8月から2021年11月に当科を受診して初回の免疫治療を施行した抗AChR抗体陽性MGのうち、治療前後の抗体価および1年間の再発の有無を追跡しえた34例を後方視的に解析した。治療後の抗体価は治療開始から100日以内に測定した。抗体価低下率(%/日)は(治療前抗体価-治療後抗体価)×100/治療前抗体価を治療開始日から治療後の抗体価測定日までの日数で割り算出した。再発は、MQGスコアの3点以上の上昇と定義した。【結果】全34例には男性15例[44.1%]、全身型27例[79.4%]、発症年齢50歳未満6例[17.6%]が含まれ、発症年齢は63.4±17.6歳、抗体価低下率は0.98±1.88(%/日)であった。1年間で10例(29.4%)の再発を認めた。再発あり群は再発なし群と比べて発症年齢が50歳未満の割合が多く(40.0% vs 8.3%, p=0.03)、抗体価低下率が低い傾向であった(0.39 vs 1.22, p=0.08)。各治療の有無で比較すると、IVMPを施行した群(29例)は施行していない群(5例)と比べて抗体価低下率が大きく(1.1 vs 0.1, p=0.22)、またPPを施行した群(21例)でも施行していない群(13例)と比べて抗体価低下率は大きく傾向だった(1.5 vs 0.2, p=0.07)。IVIgを施行した群(12例)と施行していない群(22例)で抗体価低下率に大きな差はなかった(0.8 vs 1.1, p=0.81)。IVIg単独治療は3例あり、うち2例は1年以内に再発を認めた。【結論】免疫治療後に抗体価が低下しにくい症例は1年以内の再発率が高く、またIVIg単独治療は再発率が高い可能性が示唆された。今後、多数例での検討が必要と考える。

O-45-6 重症筋無力症における多施設レジストリーデータによる治療目標標準化に向けた検討

○渡辺 源也<sup>1</sup>、高井 良樹<sup>2</sup>、長根百合子<sup>3</sup>、久保田智哉<sup>4</sup>、鶴沢 顕之<sup>5</sup>、川口 直樹<sup>6</sup>、増田 真之<sup>6</sup>、紺野 晋吾<sup>7</sup>、南 尚哉<sup>8</sup>、榎澤 公明<sup>9</sup>、鈴木 靖士<sup>10</sup>、高橋 正紀<sup>10</sup>、鈴木 重明<sup>10</sup>、青木 正志<sup>10</sup>、榎澤 公明<sup>9</sup>

<sup>1</sup>仙台医療センター 脳神経内科、<sup>2</sup>慶應義塾大学 神経内科、<sup>3</sup>東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野、<sup>4</sup>総合花巻病院 脳神経内科、<sup>5</sup>大阪大学医学部 生体病態情報科学、<sup>6</sup>千葉大学 脳神経内科、<sup>7</sup>東京医科大学 神経内科、<sup>8</sup>東邦大学医療センター大橋病院 脳神経内科、<sup>9</sup>北海道医療センター 脳神経内科、<sup>10</sup>近畿大学 脳神経内科

【目的】重症筋無力症(MG)では、MG診療ガイドラインで治療目標として用いられる軽微症状(Minimal manifestations, MM)が診察や患者申告で総合判定されることが多く、評価スケールに基づいた定量的基準は示されていない。今回、多施設レジストリー研究データを用いて、MMの定量的判定基準に関して検討した。【方法】日本MGレジストリー研究のデータベースから、2012年、2015年、2021年の横断断層データ(のべ3272例)と2012-2015年の追跡データ(331例)を使用、欠損データを除外した3277例を対象とし、全身型2581例(女性1753例, 67.9%;年齢13.9-98歳)と眼筋型696例(女性312例, 44.9%;年齢17-96歳)に分けて検討した。MG-ADL(activity of daily living scale)、MGC(MG composite)scaleを用い、MM患者と寛解患者[完全寛解(CSR)、薬理学的寛解(PR)]及びMM患者と生活に支障のある患者[改善(I)、不変(U)、増悪(W)、再燃(E)]を比較し、統計学的手法を用いて、全身型と眼筋型のMMのカットオフ値を検討した。【結果】全身型は寛解患者264例、MM1060例、支障あり患者1257例、眼筋型では寛解患者122例、MM389例、支障あり患者185例であった。全身型MMのカットオフ値は、MGCでは1-4点(感度)下限1-3点、特異度 下限/上限、精度 下限/上限: 69.2/84.2%、84.0/77.9%、78.4/88.8%、MG-ADLでは1-3点(72.7/90.4%、80.9/73.0%、81.7/89.3%)であった。眼筋型MMのカットオフ値は、MGCでは1-2点(56.2/79.5%、97.1/79.8%、73.1/85.8%)、MG-ADLでは1-2点(71.2/85.9%、87.7/79.5%、80.1/89.0%)であった。【結論】MMの定量的基準として、MGCとMG-ADL scaleでのカットオフ値を統計学的検討により示した。この定量的基準の臨床的な適切性を検証するため、本解析により明らかとなった集団の特性を詳細に調査する必要がある。

21日  
一般演題  
口演

**O-46-1 Autocrine TNF- $\alpha$  increases penetration of MAG antibodies across the BNB in MAG neuropathy**

○Ryota Sato<sup>1</sup>, Fumitaka Shimizu<sup>1</sup>, Motoi Kuwahara<sup>2</sup>, Yoichi Mizukami<sup>1</sup>, Kenji Watanabe<sup>1</sup>, Toshihiko Maeda<sup>1</sup>, Yasuteru Sano<sup>1</sup>, Yukio Takeshita<sup>1</sup>, Michiaki Koga<sup>1</sup>, Susumu Kusunoki<sup>2,3</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>Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, <sup>3</sup>Japan Community Health care Organization, <sup>4</sup>Center for Gene Research, Yamaguchi University

[Background] How IgM enters the peripheral nerve parenchyma in MAG neuropathy has not been elucidated. [Objective] To assess the effect of serum from MAG neuropathy patients on in vitro human BNB models and to clarify changes in BNB-endothelial cells in the sural nerve specimens of MAG neuropathy patients. [Method] Immortalized human BNB endothelial cells were cultured in 10% sera from MAG neuropathies (n=18), MGUS neuropathies (n=8), ALS (n=10), and healthy controls (n=10), and the molecules involved in BNB were evaluated using RNA-seq and high content imaging systems. The permeability of 10 kDa dextran, IgG, IgM, and MAG antibodies was assessed using a BNB-cocultured model. Endothelial cells forming BNB were observed in the sural nerve specimens of patients with ALS and MAG neuropathy. [Results] The expression of TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B in endothelial cells cultured in the sera of patients with MAG neuropathy was upregulated. TNF- $\alpha$  levels in patient serum were not significantly different in all groups. Serum from MAG neuropathy patients did not increase permeability of 10 kDa dextran or IgG, but increased permeability of IgM and MAG antibodies, and neutralization of TNF- $\alpha$  reduced permeability of IgM/MAG antibodies. In sural nerve biopsy, endothelial cells forming BNB in MAG neuropathy showed more vesicles in cytoplasm, preservation of tight junction, and a greater staining of TNF- $\alpha$  than in patients with ALS. [Conclusion] Serum from patients with MAG neuropathy increased permeability of IgM/MAG antibodies through autocrine TNF- $\alpha$  secretion and NF- $\kappa$ B signals of BNB endothelial cells.

**O-46-3 Neurofilament light chain levels in cerebrospinal fluid are markedly increased in cerebral ALD**

○Toshiyuki Kakumoto<sup>1</sup>, Takashi Matsukawa<sup>1,2</sup>, Hiroyuki Ishiura<sup>1</sup>, Harushi Mori<sup>3</sup>, Shoji Tsuji<sup>4</sup>, Tatsushi Toda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, The University of Tokyo Hospital, Japan, <sup>2</sup>Department of Molecular Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, <sup>3</sup>Department of Radiology, Jichi Medical University, <sup>4</sup>Institute of Medical Genomics, International University of Health and Welfare

[Objective] To assess whether neurofilament light chain levels in cerebrospinal fluid (cNFL) are increased in cerebral form of adrenoleukodystrophy (CALD) compared with other clinical phenotypes of adrenoleukodystrophy (ALD), and correlate with brain lesions or cognitive impairment. [Methods] Forty-one male patients with ALD were retrospectively enrolled in this study. We measured cNFL using NF-light Kit® (UmanDiagnostics, Umeå, Sweden). cNFL levels were compared between CALD and other forms of ALD. Correlations of cNFL with Loes scores of brain MRI, presence of gadolinium enhancement brain lesions, and scores of Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) were investigated.  $P < 0.05$  was considered to indicate statistical significance. [Results] cNFL in patients with CALD (n = 22) was significantly higher than that of adrenomyeloneuropathy (AMN, n = 14) (median, 5,545 vs 1,490 pg/mL;  $p < 0.001$ ). The cutoff value of 1,930 pg/mL obtained by the logistic regression analysis showed good sensitivity (95.5%) and specificity (85.7%) for distinguishing CALD from AMN. Loes scores showed positive correlation with cNFL ( $p < 0.001$ ). cNFL levels were significantly higher among ALD patients with gadolinium enhancement lesions than among those without enhancement (median, 6,410 vs 1,650 pg/mL;  $p < 0.001$ ). Full-scale intelligence quotient (IQ), verbal IQ, and performance IQ showed negative correlations with cNFL ( $p < 0.01$  for all). [Conclusions] cNFL is useful to evaluate disease activities of CALD including brain MRI and cognitive function.

**O-46-5 Development of standardized ELISA kits for IgG4 anti-neurofascin 155 and anti-contactin-1 antibodies**

○Hidenori Ogata<sup>1,2</sup>, Yuko Kobayakawa<sup>1,2</sup>, Amina Abdelhadi<sup>1,2</sup>, Ryo Yamasaki<sup>1,2</sup>, Atsushi Kawasaki<sup>1</sup>, Chieri Takeuchi<sup>1</sup>, Jun-ichi Kira<sup>1</sup>, Noriko Isobe<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyushu University Hospital, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, <sup>3</sup>Immunology Laboratory, Diagnostics Department, YAMASA Corporation, <sup>4</sup>Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital, International University of Health and Welfare

[Objective] To develop standardized ELISA kits for IgG4 anti-neurofascin 155 (NF155) antibody (NF155-Ab) and IgG4 anti-contactin-1 (CNTN1) antibody (CNTN1-Ab). [Methods] The extracellular domains of human NF155 and CNTN1 forcibly expressed by HEK293 cells were used as antigens. Purified IgG from each patient with NF155-Ab or CNTN1-Ab was adopted as reference material. We defined 1  $\mu$ g of IgG4 as 100 unit (U). Concentration of IgG4 autoantibody in sera was determined based on the standard curve. Tests were performed in 74 healthy controls (HCs) and 21 patients with demyelinating peripheral neuropathies other than chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIPD). Coincidence rates between cell-based assay (CBA) and ELISA were calculated in CIDP patients. [Results] Serial dilution of three sera samples showed good linearity and the coefficients of variation in repeatability and reproducibility were less than 6% in both ELISA kits. Neither NF155-Ab nor CNTN1-Ab were detected in HCs and patients with other demyelinating peripheral neuropathies. When the cutoff value of NF155-Ab by ELISA was tentatively determined as 2 U/ml, the coincidence rate between CBA and ELISA was 100% in 33 CIDP patients, including 31 with NF155-Ab. ELISA for CNTN1-Ab was positive in the 9 patients who were positive for CNTN1-Ab by CBA. [Conclusion] The novel standardized ELISA kits are robust test systems that can determine concentrations of NF155-Ab and CNTN1-Ab, leading to more precise diagnosis of autoimmune neuropathies.

**O-46-2 Zonisamide alleviates oxaliplatin-induced DRG neuron death in vitro**

○Kazunori Sango, Shizuka Takaku

Diabetic Neuropathy Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japan

[Objective] Oxaliplatin (OHP), a platinum-based anti-cancer agent, evokes peripheral neuropathy as the major adverse reaction. Although its pathogenesis remains unclear, dorsal root ganglion (DRG) neurons are considered as the most common target of OHP. We recently reported neurotrophic activities of zonisamide, an anti-epileptic and anti-Parkinson's disease drug, toward DRG neurons, and therefore its potential efficacy for the OHP neurotoxicity defines the aim of this study. [Methods] 1) DRG neurons isolated from 3-month-old female Wistar rats were maintained for 24 h with or without 100  $\mu$ M zonisamide, then incubated for 24 h with or without 75  $\mu$ M OHP. The cell viability under each culture condition was determined by trypan blue stain. 2) ND7/23 immortalized rat DRG neurons were maintained for 24 h with or without 100  $\mu$ M zonisamide, then incubated for 1 h with or without 75  $\mu$ M OHP. The expression of phosphorylated and total p38 mitogen activated protein kinase (p38 MAPK) under each culture condition was investigated by western blot analysis. [Results] 1) Zonisamide pre-treatment significantly alleviated OHP-induced DRG neuron death ( $N \geq 11$ ), and its protective activities were attenuated by co-incubation with 25  $\mu$ M phosphatidylinositol-3-phosphate-kinase (PI3K) inhibitor LY294002 ( $N \geq 11$ ). 2) Zonisamide pre-treatment significantly suppressed OHP-induced phosphorylation of p38 MAPK in ND7/23 cells ( $N \geq 6$ ). [Conclusions] Zonisamide can protect DRG neurons from OHP toxicity via stimulating PI3K signaling pathway and suppressing p38 MAPK pathway.

**O-46-4 Brain perfusion covariate pattern and pain-related evoked potentials in diabetic painful neuropathy**

○Shigeki Hirano<sup>1</sup>, Sagiri Isole<sup>2</sup>, Keisuke Watanabe<sup>3</sup>, Kazuho Kojima<sup>4</sup>, Yilong Ma<sup>5</sup>, Shichun Peng<sup>5</sup>, David Eidelberg<sup>5</sup>, Koutaro Yokote<sup>1,6</sup>, Sonoko Misawa<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, National Hospital Organization, Chiba East Hospital, <sup>3</sup>Department of Neurology, Suwa Chuo Hospital, <sup>4</sup>Department of Neurology, Chiba Rosai Hospital, <sup>5</sup>Center for Neurosciences, Feinstein Institutes for Medical Research, <sup>6</sup>Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Graduate School of Medicine, Chiba University

[Objectives] To establish the objective biomarkers for pain by investigating cerebral blood flow (CBF) images and pain-related evoked potential (PREP) in the patients with diabetic neuropathy and explore its relationship between assessments. [Methods] Participants were 42 patients with diabetes mellitus (DM) including 23 with chronic pain and 19 without. Subjective pain scoring was assessed by numerical rating scale (NRS). CBF scan at rest (<sup>125</sup>I-iodoamphetamine SPECT) and PREP by stimulating A $\delta$ - and C-fiber of hand and foot were obtained. Pain covariance pattern was derived by comparing the CBF scans between DM patients with and without pain and using voxel-based covariance analysis. [Results] Age (65 vs 67), disease duration (6 vs 10 years), and hemoglobin A<sub>1c</sub> (6.8 vs 6.6) did not differ between the DM groups with and without pain (median, respectively). The pain covariance pattern was characterized by hyperperfusion of anterior/posterior cingulate cortex and bilateral caudate nucleus, and hypoperfusion of cerebellum. Individual scores calculated by pain covariance pattern were elevated in painful DM patients relative to those without pain ( $P < 0.005$ ). The pain covariance pattern scores correlated with C/A $\delta$  amplitude ratio of foot PREP ( $P < 0.01$ ), but not with C/A $\delta$  amplitude ratio of hand PREP or NRS. [Conclusions] Pain covariant pattern score and PREP can both be promising markers for the objective assessment of painful symptoms in the future clinical trials. Both measures are independent from subjective assessment likely susceptible to high individual variability.

**O-46-6 Clinicopathological spectrum of idiopathic hypereosinophilic syndrome-related neuropathy**

○Hiroki Takeuchi<sup>1</sup>, Teruaki Kawasaki<sup>2</sup>, Shinichiro Maruhama<sup>1</sup>, Makiko Ota<sup>1</sup>, Kazuo Shigematsu<sup>1</sup>, Hiroshi Sugiyama<sup>1</sup>, Kazuyuki Kawamura<sup>1</sup>, Nobuyuki Oka<sup>3</sup>

<sup>1</sup>NHO Minami Kyoto Hospital, Japan, <sup>2</sup>Kyoto General Dementia Center Clinic, <sup>3</sup>Kyoto Konoe Rehabilitation Hospital

Objective: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a typical disorder that presents with neuropathy associated with eosinophilia. Idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) also shows neuropathy but lacks asthma. In this study, we evaluated the clinical characteristics and nerve biopsy of cases with HES-related neuropathy. Methods: Out of 1,450 nerve biopsies, referred to our laboratory in the past 25 years, 12 patients matched the criteria of HES-related neuropathy. They consisted of 9 males and 3 females. The age at biopsy was 67  $\pm$  14.9 years (mean  $\pm$  standard deviation). ANCA was negative. Results: 4 cases showed diabetes or impaired glucose tolerance. Polyneuropathy (n=7) was more than mononeuritis multiplex (n=5). Nerve biopsy showed varied degree of axonal degeneration. Eosinophilic infiltration in epineurium was shown in 3 cases, 2 of them showed fibrinoid vasculitis. In 3 cases endoneurial eosinophils were present, some of them appeared to degranulate the toxic substances. Other 8 case showed no eosinophilic infiltrates. Conclusions: Eosinophilic infiltration in endoneurium seemed common in HES-related neuropathy, which coexisted with ischemia due to vasculitis. More cases and further researches are needed to unveil the pathophysiology of HES-related neuropathy.

**O-47-1 EEG background activity in cortical myoclonus: reappraisal of spiky alpha as a biomarker candidate**○Maya Tojima<sup>1</sup>, Masao Matsuhashi<sup>2</sup>, Katsuya Kobayashi<sup>1</sup>, Takefumi Hitomi<sup>3</sup>, Kiyohide Usami<sup>2</sup>, Akihiro Shimotake<sup>1</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 Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

**Objective:** Patients with cortical myoclonus (CM), especially progressive myoclonus epilepsy (PME) including benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME), are anecdotally known to have increased amplitude and sharpness of background activities in EEG, used to be called as spiky alpha. We aimed to evaluate posterior background activities in CM patients. **Methods:** This retrospective study included patients who were 1) diagnosed CM (PME n=35, non-PME n=11) and juvenile myoclonic epilepsy (JME) (n=24), and 2) clinically underwent EEG. In each EEG, 5 segments of 5-10 sec duration with clear posterior dominant rhythm (PDR) were selected. Band-limited power of 4 frequency ranges (operationally called, alpha: 8-13, beta1: 13-30, beta2: 30-59, beta3: 61-100 Hz) of posterior area (P3/P4, O1/O2), and PDR frequency and power at O1/O2 electrodes were calculated by power spectrum analysis. We compared clinical and EEG findings between 1) CM (PME and non-PME) and JME, 2) BAFME and non-BAFME in PME and 3) 2 groups with or without benzodiazepines (BZ) in PME. **Results:** 1) PME patients significantly had higher beta1 and 2 power than JME patients (all p-values were <0.01). In PME, 2) BAFME patients significantly had higher beta1 and 2 power than non-BAFME patients (p=0.002, 0.008, 0.04), whereas 3) there was no significant difference between patients with or without BZ. **Conclusion:** PME especially BAFME patients had significantly higher beta power of posterior area, which may be responsible for appearance of spiky alpha and it may be a practically easy and accessible biomarker candidate.

**O-47-3 Excitatory/inhibitory balance to and from seizure onset zone varies among brain lobes in epilepsy**○Masaya Togo<sup>1</sup>, Riki Matsumoto<sup>1</sup>, Katsuya Kobayashi<sup>3</sup>, Takuro Nakae<sup>2</sup>, Naoya Mimura<sup>3</sup>, Mayumi Otani<sup>3</sup>, Kiyohide Usami<sup>4</sup>, Akihiro Shimotake<sup>3</sup>, Takayuki Kikuchi<sup>5</sup>, Kazumichi Yoshida<sup>6</sup>, Masao Matsuhashi<sup>1</sup>, Takeharu Kunieda<sup>6</sup>, Susumu Miyamoto<sup>5</sup>, Ryosuke Takahashi<sup>3</sup>, Akio Ikeda<sup>4</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, Ehime University Graduate School of Medicine

**<Objective>** Elucidating Excitatory/Inhibitory (E/I) balance to and from the seizure onset zone (SOZ) is important for treatment strategies in epilepsy. By recording cortico-cortical evoked potential (CCEP) at the target cortex, we could measure the excitatory (early N1 response) and inhibitory (late N2 response) properties of the connection. We investigated E/I balance modulation between SOZ and non-SOZ in different lobes of the brain. **<Methods>** Subjects were 25 patients with intractable focal epilepsy (SOZ was in the frontal lobe, temporal, parietal, or occipital lobe) who underwent subdural grid implantation for presurgical evaluation. Single-pulse electrical stimulation (1 Hz, 612 mA) was delivered to all neighboring pairs of 2317 electrodes, and the responses with a z-score > 6 (N1 with latency ≤ 50 ms, N2 with latency > 50 ms) were extracted. We analyzed connectivity strength (the mean amplitude) for N1 and N2 responses in all electrodes, and compared the strength between SOZ and non-SOZ in the frontal, temporal, parietal, and occipital lobes. **<Results>** In the temporal lobe, the strength of N1 in/outbound connectivity, and that of N2 outbound connectivity was significantly increased in SOZ compared to non-SOZ (P<0.0125). Meanwhile, significant differences were not revealed in the other lobes. **<Conclusion>** From the connectivity point of view, SOZ in the temporal lobe showed significantly increased excitation both in in/outbound directions, and increased inhibition in outbound directions. These modulations can help choose the medication or the extent of resection in epilepsy surgery.

**O-47-5 Takahata study 2021, Part 1: Gait analysis of elderly residents assessed by iOS applications**○Toshiyuki Kondo<sup>1</sup>, Chifumi Iseki<sup>1</sup>, Masayuki Hoshi<sup>2,3</sup>, Ikue Nagahashi<sup>3</sup>, Masaki Shindo<sup>3</sup>, Hiroshi Koshita<sup>3</sup>, Tadanori Fukami<sup>1</sup>, Yukihiko Aoyagi<sup>5</sup>, Shigeki Yamada<sup>6</sup>, Yasuyuki Ohta<sup>1</sup><sup>1</sup>Division of Neurology and Clinical Neuroscience, Department of Internal Medicine 3rd, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan, <sup>2</sup>Department of Physical Therapy, Fukushima Medical University School of Health Sciences, Fukushima, Japan, <sup>3</sup>Department of Rehabilitation, Takahata Public Hospital, Takahata, Japan, <sup>4</sup>Department of Informatics, Graduate school of Science and Engineering, Yamagata University, Yonezawa, Japan, <sup>5</sup>Digital Standard Co. Ltd., Osaka, Japan, <sup>6</sup>Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan

**[Purpose]** We analyzed elderly participants' gait quantitatively using an iOS application. **[Methods]** We enrolled 89 residents from Takahata-cho, Japan, aged ≥65 years who can walk independently and who underwent public health check-ups in May-November 2021. A timed up and go (TUG) test was performed with an iOS application (Hacaro iTUG) to determine TUG-time (s), 95% confidence elliptical volume of trunk acceleration (3D-TAV), and iTUG score. The 3D motion capture application (TDP walk) generated coordinates of joints when participants walked in a 1-m diameter circular motion, from which variables of degrees were determined: knee joint angle variation range (KAR), hip joint maximum flexion angle (HMFA), neck angle (NA), and lower back angle (LBA). Correlations between variables were evaluated using R v.4.0.3. **[Results]** Average TUG-time, 3D-TAV, and iTUG scores were 9.9 ± 1.9, 326.2 ± 173.8, and 70.9 ± 15.6, respectively. Average KAR, HMFA, NA, and LBA were 61.0 ± 6.4, 35.7 ± 5.7, 7.8 ± 2.4, and 14.6 ± 4.0, respectively (mean ± SD). Participants with TUG-time ≥ 11 s (cutoff as per Edmonton Frail scale) had a lower KAR (58.2 ± 6.4) compared with those with time < 11 s (61.9 ± 6.3, p = 0.02). Participants with iTUG scores < 50 had a smaller KAR (52.3 ± 5.5, p = 0.01) but a larger LBA (19.2 ± 8.2, p = 0.04) than those with iTUG scores ≥ 50 (KAR (61.0 ± 6.2) and LBA (13.8 ± 3.5)). **[Conclusion]** Gait coordination could be analyzed using an iOS application. Smaller movement range of knee joints and forward flexion at the waist were found to be the pathological features of gait disorders in the elderly.

**O-47-2 Audio-frequency-based machine learning can differentiate motor unit potentials in needle EMG**○Komei Shimozono, Toshihiko Suenaga, Hiroyuki Nodera  
Department of Neurology, Tenri Hospital, Japan

**[Objective]** In needle electromyography (EMG), both waveform and audio signal assessments are important for electrodiagnosis. We examined whether machine learning based on audio data analysis can differentiate between myogenic and neurogenic changes. **[Methods]** We used the two-second audio data of 226 files of myogenic change and 190 files of neurogenic change. We then decomposed these audio signals into 88 musical scales (A0-C8) and extracted chroma-based audio features. We performed machine learning using 11 types of models and classified whether the data showed myogenic or neurogenic changes. We then assessed the classification accuracy. **[Results]** There was a difference in the peak part of the frequency between myogenic and neurogenic changes, and the respective peaks were shown at A3# (233.08Hz) and F3# (185.00Hz) (p < 0.001). The classification accuracies were 88.9%, 88.5%, 88.5%, and 87.5% for the two-layer neural network, gradient boosting, gradient boosting tuned, and support vector machine models, respectively. **[Conclusions]** We demonstrated that machine learning can differentiate between myogenic and neurogenic changes with high probability and that myogenic changes show relatively higher peak parts of the frequency than neurogenic changes. This technique can be applied to other types of needle EMG audio signals.

**O-47-4 Machine-learning-based classification of resting EMG potentials utilizing audio pitch information**○Hiroyuki Nodera, Toshihiko Suenaga  
Department of Neurology, Tenri Hospital, Japan

**[Objective]** There are characteristic sound patterns in needle electromyography (nEMG) such as dive-bomber sound. Detailed analysis of audio characteristics of each discharge has been lacking. Machine learning can classify nEMG discharges by utilizing audio characteristics. **[Methods]** nEMG signals were extracted and classified based on electrodiagnosis made by a certified electromyographer that were segmented into 2-second files (total number of files: 388 (71 complex repetitive discharges (CRD), 31 endplate potentials (EP), 72 fasciculation potentials, 89 fibrillation potentials (Fib)/positive sharp waves (PSW)), 65 myotonic discharges, 60 noise artifacts). Signal power of 88 audio pitch was extracted, the distribution of which were analyzed by machine-learning algorithms. **[Results]** First, EP and Fib/PSW were compared. EP had a mean peak at G4# pitch (415 Hz) whereas Fib/PSW lacked a noticeable peak audio frequency. Eleven machine learning algorithms were applied and showed that a 2-layer neural network had the highest classification accuracy of 99.2%. Second, six resting potentials were compared. As expected, the distributions of audio frequency overlapped considerably, but the noise artifacts having a peak at low frequency, the fasciculation having a peak at F3 pitch (174 Hz), and CRD having many ups and downs in the wide range. Machine learning showed 82.3% classification accuracy by gradient boosting. **[Conclusions]** Resting nEMG signals had characteristic audio frequency distributions, that were utilized to automatically classify these potentials by machine learning.

**O-47-6 Peripheral nerve electric stimulation modulates QPS-induced LTD-like effect in the motor cortex**○Takenobu Murakami<sup>1,2</sup>, Winnugroho Wiratman<sup>2,3</sup>, Amanda Tiksnadi<sup>2,3</sup>, Shunsuke Kobayashi<sup>2,4</sup>, Ritsuko Hanajima<sup>1</sup>, Yoshikazu Ugawa<sup>2,5</sup><sup>1</sup>Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan, <sup>2</sup>Department of Neurology, Faculty of Medicine, Fukushima Medical University, Japan, <sup>3</sup>Department of Neurology, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, <sup>4</sup>Department of Neurology, Faculty of Medicine, Teikyo University, <sup>5</sup>Department of Human Neurophysiology, Faculty of Medicine, Fukushima Medical University

**Objective:** The long-term depression (LTD)-like effect induced by quadripulse magnetic stimulation (QPS) has a considerably low responder rate. To solve this issue, we invented a new protocol by modifying inhibitory QPS (QPS<sub>ITD</sub>) with combination of peripheral nerve electrical stimulation (ES) (paired-associative QPS [PA-QPS<sub>ITD</sub>]). We evaluated the effects of PA-QPS<sub>ITD</sub> on the primary motor cortex (M1) recording motor-evoked potentials (MEPs). **Methods:** Thirty-eight right-handed healthy subjects participated in this study. The median nerve ES was applied at two timings with a synchrony to transcranial magnetic stimulation (TMS) over M1. The intrapair interval between ES and TMS was the N20-peak latency plus 2 ms for PA<sub>ITD</sub>-QPS<sub>ITD</sub>, and N20-peak latency minus 5 ms for PA<sub>ITD</sub>-QPS<sub>ITD</sub>. MEPs elicited by TMS over the left M1 were recorded from the right abductor pollicis brevis muscle before and after the interventions. The LTD-like effect was analyzed by comparing the MEP size between before and after the interventions, and the responder rate was also evaluated. **Results:** The effect of QPS<sub>ITD</sub> was enhanced by PA<sub>ITD</sub>-QPS<sub>ITD</sub> and reduced by PA<sub>ITD</sub>-QPS<sub>ITD</sub>. The responder rates of LTD-like effect were significantly higher for PA<sub>ITD</sub>-QPS<sub>ITD</sub> than for QPS<sub>ITD</sub>. **Conclusions:** Physiological mechanisms of PA-QPS<sub>ITD</sub> can be explained by the summation of heterosynaptic plasticity by ES-TMS pairs and homosynaptic plasticity by QPS<sub>ITD</sub> in the corticospinal tract neurons. PA<sub>ITD</sub>-QPS<sub>ITD</sub> may be suitable for use in physiological evaluations and therapeutic approaches to neurological disorders.