

Pj-001-1 脳梗塞超急性期治療後早期に発生した脳梗塞の検討

○齋藤祐太郎、木村 理沙、宮武 仁志、水谷 佳祐、小栗 卓也、加藤 秀紀、湯浅 浩之 公立陶生病院 脳神経内科

【目的】脳梗塞超急性期治療後に神経症状を増悪させる要因として頭蓋内出血が多いが、超急性期治療後に、治療した血管領域とは別の領域で脳梗塞を発症することがあることを経験する。超急性期治療後の72時間以内に発生した脳梗塞をEarly Recurrence of Ischemic Stroke (ERIS) と定義し、それに関連する因子を検討した。【方法】当院で2016年1月から2021年10月までに実施した超急性期治療を実施した128例をERIS発生群と非発生群に分け、年齢、性別、既往歴、生活歴、NIHSS、MRI所見、超急性期治療の内容、血液検査所見について後方視的に検討を行った。【結果】観察期間内に脳梗塞超急性期治療を実施した129例のうち、72時間以内にERISを確認した症例は18例であった。そのうち症候性の脳梗塞は4例で、無症候または意識障害などにより症状を確認することができなかった症例が14例であった。ERISが発生した血管領域は前方循環系で10例(症候性1例)、後方循環系で8例(症候性3例)であった。ERISに関連する因子を検討すると、ERIS群では血中のD-dimer (2.85 μg/mL vs 1.21 μg/mL, p=0.009) とSoluble fibrin monomer complex (9.195 μg/mL vs 3.070 μg/mL, p=0.009) が有意に高値であった。【結論】超急性期治療時にD-dimerやSoluble fibrin monomer complexの値が高い症例では、早期に脳梗塞が生じる可能性を念頭において診療を行う必要がある。

Pj-001-2 Door to Needle Timeに影響を及ぼす要因の検討

○小泉 寛之¹、山本 良史¹、松永 祐己¹、奈良 典子¹、天野 悠¹、工藤 洋祐¹、桔梗 英幸¹、田中 章景²、城倉 健¹ ¹横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 脳神経内科、²横浜市立大学附属病院 脳神経内科・脳卒中科

【背景】急性期脳梗塞患者へのt-PA投与開始までの時間 (Door to Needle: DTN) の目標は、一般に60分以内とされている。当院では、平日日動帯では脳卒中緊急一斉コール(SC)を導入し、DTN短縮に取り組んでいる。【目的】SCの効果を含め、DTNに影響を与える要因を知る。【方法】2018年4月から2021年10月までの間に当院でt-PA投与をした173例について、60分以内のDTNを達成出来た群(達成群)と達成出来なかった群(遅延群)とに分け、それぞれについてDoor to Image時間(DTI)やImage to Needle時間(ITN)、患者背景、脳梗塞の病型や重症度、SC導入時間帯搬送か否か、を比較検討した。【結果】全173例の中で達成群は131例(75.7%)、遅延群は42例(24.3%)だった。DTIおよびITNは、どちらも達成群と比較して遅延群で有意に延長していた(p<0.05)。年齢、性別、合併症(高血圧・脂質異常症・2型糖尿病・心房細動)の有無は、両群間で有意差を認めなかった。脳梗塞の病型(ラクナ梗塞・アテローム血栓性脳梗塞・心原性脳梗塞)や責任血管(前方循環系・後方循環系)、搬送時のNIHSSやDWI-ASPECTSに関しても、有意差はなかった。一方、達成群は、SC導入時間帯(平日日動帯)搬送例が有意に多かった(p<0.05)。【結論】DTN延長には、DTI延長およびITN延長の双方が関与していた。こうしたDTN延長には、患者背景や脳梗塞背景(病型や重症度)よりは、時間帯(SC未導入の休日ないし夜動帯)の影響の方が強いと考えられた。

Pj-001-3 急性期脳梗塞患者に対する高たんぱく消化態栄養剤を用いた急性期栄養プロトコルの導入

○小野 翔平、國枝 武伸、犬塚 諒子、古塚 建吾、森川 正康、加藤 梨紗、飯田 慎、森勢 論、中村 正孝、金子 鏡、薬師寺祐介 関西医科大学附属病院 脳神経内科

【目的】急性期脳卒中では意識障害や嚥下機能障害の影響で容易に低栄養状態に陥るが、急性期脳卒中患者への早期経腸栄養介入は遅きに失しているのが実情である。近年脳卒中急性期に適切な早期経腸栄養を開始することで感染リスクを低下させ、機能予後を改善させるといった報告も散見される。今回我々は急性期脳梗塞患者に対し早期に高たんぱく消化態栄養剤を用いたプロトコルを導入したので、その現状を報告する。【対象および方法】2021年7月1日から当院に急性期脳梗塞で入院した患者に対し、経腸栄養が必要と判断された場合は、入院翌日から早期に1.5kcal/mlの高たんぱく消化態栄養剤の投与を開始するプロトコルを導入した。プロトコル導入以前の1年間に急性期脳梗塞で入院した患者のうち経腸栄養を開始された非プロトコル群とプロトコル群の間で、入院14日目の体重変化率、アルブミンやコリンエステラーゼなどの栄養指標、下痢や嘔吐の回数、抗菌薬使用日数などを比較検討した。【結果】2020年6月1日から2021年6月30日の間に経腸栄養を導入した非プロトコル群は27例、2021年7月1日から8月31日までの間に高たんぱく消化態栄養剤を導入したプロトコル群は4例であった。両者の比較では、入院14日目の体重変化率の平均は非プロトコル群-3.46 kg、プロトコル群-2.20 kgだった。アルブミンの平均は非プロトコル群 2.69 mg/dl、プロトコル群 3.00 mg/dl、コリンエステラーゼの平均は非プロトコル群 167.4 U/L、プロトコル群 200.5 U/Lであった。【結論】症例蓄積数が少なく、有意差は見られなかったが、非プロトコル群と比較しプロトコル群で、入院14日目の体重変化率やアルブミン、コリンエステラーゼなどの血液生化学所見での栄養指標が良好な傾向だった。今後症例数を蓄積し、急性期脳梗塞患者に対し早期に高たんぱく消化態栄養剤を用いた場合の有益性を検討していく。

Pj-001-4 脳神経内科医からみた最重症脳内出血症例の特徴と栄養療法のIC時期

○岸谷 融、藤並 潤、徳田 直輝、沼 宗一郎、福永 大幹、西井 陽亮、小林 史弥、阪口 和希、永金 義成 京都第二赤十字病院 脳神経内科

【目的】脳神経内科医も重症脳内出血の診療機会がある。治療介入にも救命や症状回復が困難と予測される最重症の場合、家族は延命措置の有無にも、栄養療法を行うかにつき、選択を余儀なくされる。本研究では、最重症脳内出血の特徴を捉え、かつ栄養療法のIC時期について考察する。【方法】2020年1月から2021年6月までに入院した脳内出血113例のうち、GCS:E1V2M4以下の脳内出血例を対象に、全体像と、病変部位別に評価した。【結果】対象は13例(男性7例、中央値83歳)。テント上8例(62%)、推定出血量25-181ml、全例ミッドラインシフトあり)、脳幹5例(38%)であり、脳室穿破は全例に、水頭症は10例(79%)に認められた。4例(テント上4例)が7日以内に死亡したが、6例(テント上2例、脳幹4例)は14日以上生存した。呼吸管理は、挿管4例(31%)、エアウェイ7例(54%)に、経管栄養は6例(46%)に行った。事前意思は4例で確認できた。全例が2日目までに心停止時の心肺蘇生を希望しないことを確認した。栄養療法のICは6例に行い(初回3-12日目)、5例はICの前に死亡した。栄養希望無しは4例で、うち3例は2回のICを要した。栄養希望無し決定後、3例が入院中に死亡した。病変別では、テント上症例で年齢が高く(テント上:中央値85 vs 脳幹:72)、女性(63% vs 20%)・水頭症(100% vs 40%)・入院中死亡(88% vs 40%)が多かった。一方、挿管(60% vs 13%)・栄養療法のIC(60% vs 38%)・栄養希望無し(40% vs 25%)・転院(60% vs 13%)は脳幹症例の方が多かった。【結論】最重症脳内出血でも、脳幹病変は14日以上生存する可能性がある。栄養希望無しの決定には2回以上のICを要する場合があり、初回のICは7日以内に施行するのが望ましい。

Pj-001-5 脳梗塞診療における脳卒中センター近傍の中規模市中病院の役割について

○乙宗 宏範、細川 明子、中野 美佐 吹田市市民病院 脳神経内科

【目的】当院は脳卒中センターから約400mの距離に位置する中規模の総合病院であり、所在地の特性から超急性期の脳梗塞症例を診る機会は乏しい。一方、当院には365日リハビリを行っている回復期病床が45床あり、また超急性期を過ぎた症例や他科的な合併症の治療との兼ね合いを考慮すべき症例が多いと思われる。脳卒中センター近傍にある市中病院における脳梗塞診療の特性と今後の課題について検討した。【方法】2020年4月~2021年9月までの間に当科が主科として入院加療を行った脳梗塞症例51例について、診療録を後方視的に解析しその臨床的特徴を検討した。【結果】入院症例の年齢は74.3±12.4歳、男性29例、BMIは22.5±4.1であり、病院からの距離をみると中央値2km圏内からの受診となっていた。脳梗塞の病型別では、ラクナ梗塞7例、アテローム血栓性脳梗塞19例、心原性脳梗塞7例、塞栓源不明脳梗塞1例、Trousseau症候群2例、BAD11例、その他4例であり、発症から入院までの日数は中央値2.5(1.5-7.5)日であった。入院時のNIHSSは中央値2(0-4)であり、治療内容としては補液と抗血栓薬内服のみが23例、次いでヘパリン点滴が14例、退院先は31例が自宅、回復期リハビリテーション病棟が9例、その他施設や療養型病院、ホスピスなどであった。また、他科の共観や治療内容について相談を要した症例が9例あり、抗血栓剤との関連が考慮された症例や血液疾患との関連が考慮された症例、治療を要する消化管出血を伴った症例、Trousseau症候群で主科疾患の予後を考慮しての治療方針や退院先を決定した症例などであった。【結論】発症から数日経っての受診も多く、今後はより地域に向けて脳卒中の初期症状と緊急治療を要する疾患であることを啓蒙していく必要があると考えられた。また、総合病院として他科疾患の治療との兼ね合いを考慮した治療、方針決定が求められると考えられた。

Pj-002-1 急性期脳梗塞におけるRegenerative associate cellsの新規治療への応用の可能性

○祢津 静花¹、中山 平¹、水間 敦士¹、増田 治史³、浅原 孝之⁴、永田 栄一郎¹、瀧澤 俊也² ¹東海大学医学部付属病院 脳神経内科、²東海大学医学部付属大磯病院 脳神経内科、³東海大学医学部 生体構造機能学基礎医学系生体構造機能学、⁴東海大学医学部

【目的】新規急性期脳梗塞治療として、我々が開発した抗炎症・血管再生を促進する培養生系(Quality and quantity (QQ)culture)で培養したendothelial progenitor cell (EPC)を含む単核球群(regenerative associate cells (RACs))を開発した。今回は急性期脳梗塞患者でのEPCを含む末梢単核球細胞群ならびにRACsの再生・分化能に関して評価を行った。【方法】当院に入院した脳梗塞患者39名に対し、発症24時間以内・24~48時間・48~72時間・約10日後に末梢血採取・QQ培養し、コロニー定量・フローサイトメトリー(CD206、CD34、CD133)・サイトカインアッセイ(IL-10、TNF-α)でRACsの分化動態を解析した。Control 25名に対しても同様の解析を行った。【結果】Ischemic Stroke (IS)群とControl群で年齢、高血圧・糖尿病・脂質異常症の既往に差はなかった。QQ培養により血管再生に寄与するLコロニーは全ての群で増加した。CD34・CD133共陽性細胞の割合はIS群(48~72h)で高く、培養後は各群間に有意差はなかった。CD206陽性細胞は、培養後にIS群、特に0~24h・24~48h群で有意に増加した。IS群(48~72h)で有意にIL-10が上昇したが、培養後は各群間に差はなかった。IL-10/TNF-αはIS群(24~48h、48~72h)で高く、培養後はさらにその傾向が顕著となった。【結論】急性期脳梗塞患者で、CD34・CD133共陽性細胞増加は発症48~72時間、IL-10/TNF-α上昇が24~72時間に見られた。QQ培養により急性期脳梗塞患者でも血管再生能の高いRACsを得ることができたと考える。

18日 一般演題 ポスター(日本語)

Pj-002-2 主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞患者における全身塞栓症の検討

○作田 健一¹、宮川 晋治¹、清水勸一郎²、谷口 洋¹¹東京慈恵会医科大学附属脳病棟 脳神経内科、²東京慈恵会医科大学附属脳病棟 放射線科

【目的】主幹動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞は大半が塞栓性機序であり、主な塞栓源は心房細動などの心原性である。塞栓子は頸頭部のみに飛散するとはならず全身塞栓症を呈する可能性があるが、その頻度や好発部位についての検討は乏しい。本研究では主幹動脈閉塞(LVO)を伴う急性期脳梗塞における他臓器塞栓症について検討した。【方法】当院における急性期脳卒中診療のプロトコールでは初期画像評価を造影CTとしている。この際、頭部CTAを撮影とともに大動脈解離や肺炎、外傷性変化などの確認のために頸胸部の造影CTを同時に撮影している。この画像を用いて脳以外の臓器の塞栓症を評価した。2017年10月から2021年7月に当院に入院した急性期脳梗塞患者連続734例のうち、LVO(頭蓋内第二分枝まで)に起因する急性期脳梗塞に血行再建療法(血栓回収術またはrt-PA静注療法)を実施した症例で、頸胸部の造影CTで臓器の塞栓症を評価しえた症例を対象とした。心筋梗塞は入院時にルーチンとして行う心電図および血液検査から診断した。全身塞栓症陽性(systemic embolism: SE)群と陰性(non-systemic embolism: NSE)群に二群分けし臨床像および転帰を比較した。【結果】37例(男性18例, 年齢中央値80歳, NIHSS中央値23)が抽出された。SE群は5例(14%)であった。2群間の比較では、SE群で若年(66歳対80歳, P=0.021)、高血圧の既往が多く(100%対44%, P=0.027)、D-dimerが高値(22.3対2.6, P=0.004)であった。院内死亡はSE群で多い傾向にあった(20%対9%, P=0.456)。塞栓臓器数は脾臓(3個)が最多で、次いで心、腎、四肢(各2個)、肺(1個)であった。【結論】LVO患者における全身塞栓症は14%に認められた。

Pj-002-3 MRI first診断の導入が急性期再灌流療法に与える効果

○新井 徳子¹、出口 一郎¹、長田 高志¹、神山 信也²、高橋 慎一¹¹埼玉医科大学国際医療センター 脳神経内科・脳卒中内科、²埼玉医科大学国際医療センター 脳血管内治療科

【目的】当院では2019年11月12日より、急性期脳梗塞画像診断をCTに続きMRIを実施する「CT first」からMRIのみの「MRI first」に変更した。急性期再灌流療法(静脈血栓溶解療法: rt-PA/機械的血栓回収療法)実施患者を対象に、この変更に伴う治療介入までの時間、機能予後について後ろ向きに検討した。【方法】2019年1月1日から2020年12月31日に当院で急性期再灌流療法を施行した患者のうち、発症前modified Rankin Scale (mRS) 0-1の連続149例を対象とし、MRI firstへの変更前後でCT first (CT群: 78例)とMRI first (MRI群: 71例)の2群に分けて解析した。背景因子としての年齢、性別、合併疾患、喫煙歴、臨床病型、来院時NIHSS score、Alberta Stroke Program Early CT Score (10点法)、脳主幹動脈閉塞の割合、来院からrt-PA (DTN)、来院から穿刺 (DTP)、来院から再開通 (DTR)の時間、3か月後のmRS 0-1の割合、症候性頭蓋内出血(sICH)について両群間で比較した(承認番号 2020-240)。【結果】背景因子は2群間で有意差を認めなかった。MRI群はCT群に比べ、DTN, DTP, DTR平均時間(分)は有意に短縮(DNT 57.4 vs 71.4 [P=0.005]、DTP 53.2 vs 81.5 [P<0.001]、DTR 129.8 vs 171.4 [P=0.001])した。mRS 0-1 (%)は両群で差はなく(31 vs 29 [P=0.860])、sICH (%)は有意ではないがMRI群で低かった(1.6% vs 6.4% [P=0.212])。【結論】MRI firstへの変更により、DTN, DTP, DTR時間は有意に短縮された。

Pj-002-4 当院における脳動脈解離による急性期脳梗塞の臨床像の検討

○小川 暢弘¹、北村 彰浩^{1,2}、山川 勇¹、小橋 修平¹、塚本 剛士¹、田村 亮太¹、山本 寛¹、羽羽 祐兵¹、岡本 直己¹、中村竜太郎¹、西田 知弘¹、真田 充¹、漆谷 真²¹滋賀医科大学 内科学講座 脳神経内科、²滋賀医科大学神経難病研究センター 臨床研究ユニット 神経内科学部門

【背景・目的】頭蓋内外の脳動脈解離は脳梗塞の原因となるが、その診断および治療にしばしば難渋する。虚血発症例では発症早期の神経症状の増悪・再発を来しやすく、診断後早期に抗血栓療法による介入が勧められるが、早期診断が難しい例があるだけでなく、頭蓋内病変では出血リスクから抗血栓治療に対し慎重になる必要がある。脳動脈解離による脳梗塞の臨床像を明らかにし、診断および治療成績を向上させることは臨床的に重要である。【対象・方法】2019年1月から2021年9月までに当院にて入院治療を行った脳梗塞例を対象とし、脳動脈解離の特徴を後方視的に検討する。【結果】急性期脳梗塞入院患者325例中14例が脳動脈解離に起因し、全例特発性であった。診断は複合的画像診断によりなされ、経時的な血管形態の変化を根拠に含めた例が5例であった。14例中10例が男性、11例が頭痛を伴い、5例が初発症状は一過性であった。10例で喫煙歴を有し、6例がcurrent smokerであった。年齢は54±16歳、入院時NIHSS3.8±4.4、退院時mRS2.0±1.7であった(平均±SD)。責任血管はACA1例、ICA3例、VA-BA系10例であり、複数の血管病変を有する例が2例であった。治療は個々に開始・追加が検討され、延べ8例でアルゴトロパンの使用、7例で抗凝固薬と抗血小板剤の併用がなされた。頭蓋外ICA例ではPAが1例、血管内治療が2例に施行された。経過中の抗血栓療法未施行例は2例であった。入院中の虚血症状再発は1週間以内の早期から8例に認め、5例が抗血栓療法未施行もしくは単剤療法中であった。再発後の抗血栓薬追加例も含め複数の抗血栓薬の併用例は8例あり、うち3例に再燃を認めた。出血合併症例はなかった。【結論】脳動脈解離による虚血症状は急性期の再燃が多く早期治療介入が必要であるが経時変化が診断に必要な例も多い。積極的な抗血栓療法の併用は再燃抑制に有効である可能性があり、慎重に検討された症例では妥当であると考えられた。

Pj-002-5 心房細動に起因する軽症心原性脳塞栓症の転帰不良因子の検討

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

【背景と目的】近年の報告では経口抗凝固薬(OAC)内服中に発症する脳梗塞が目ざされている。本研究では軽症心原性脳塞栓症について脳梗塞発症前OAC内服を含めた臨床背景や転帰について検討した。【方法】2012年10月から2021年7月の間、当科へ入院した発症24時間以内の脳梗塞のうち、1)最終診断がTOAST分類の心原性脳塞栓症、2)TOAST心疾患が心房細動、3)入院前から心房細動を有している、4)発症前mRS2以下の患者を後ろ向きに抽出し対象とした。対象患者は3ヶ月後のmRS 0-2を転帰良好群、mRS 3-6を転帰不良群として2群に分け、臨床背景について比較検討した。【結果】対象は54例(男性68%、年齢中央値71歳、NIHSSスコア中央値1)であった。転帰良好群は47例(87%)、転帰不良群は7例(13%)であった。年齢(転帰良好群 vs 転帰不良群: 70歳 vs. 82歳, p=0.008)、BMI (24 kg/m² vs. 21 kg/m², p=0.013)は2群間で差を認めた。性別、再灌流療法(IPA静注療法並びに血管内治療)、主幹動脈閉塞、DWI-ASPECTSスコア、高血圧、脂質異常症、糖尿病は2群間で差を認めなかった。脳梗塞発症前のOAC内服について、OACなし、不十分なワルファリン内服(u-Wf)、至適ワルファリン内服(s-Wf)、直接作用型OAC内服(DOAC)の4群間で比較したところ主幹動脈閉塞(OACなし46% vs. u-Wf 75% vs. s-Wf 0% vs. DOAC 6%, p=0.002)並びに転帰不良(OACなし9%、u-Wf 50%、s-Wf 0%、DOAC 9%, p=0.040)で有意差を認めた。【結論】軽症心原性脳塞栓症において、不十分なワルファリン内服が転帰不良と関連するかもしれない。

Pj-002-6 心房細動合併脳梗塞急性期の再開通療法における糖尿病の影響に関する研究

○渡邊 輝、鈴木 雅之、三浦久美子、阿南 悠平、小澤 忠嗣、松岡 構佑、益子 貴史、小出 玲爾、藤本 茂、田中 亮太
自治医科大学病棟 脳神経内科

【目的】脳梗塞急性期の再開通療法に対する糖尿病の影響について検討する。【方法】当施設に入院した急性期脳梗塞のうち、心房細動を有する心原性脳塞栓症の診断で、rt-PA静注療法あるいは血栓回収療法を受けた症例で発症前mRS0-2の症例を対象とし、予後不良を退院時mRS4-6とした。【結果】57例の症例を解析対象とした。退院時予後不良例(mRS4-6)は26名(45.6%)だった。予後不良例では治療前重症度が高く(NIHSS 20.6±8.7 vs 14.0±8.1, P<0.01)、rt-PA静注施行率(69.2% vs 96.8%)が低く、血栓回収療法施行率(65.4% vs 19.4%, P<0.001)が高く、糖尿病の合併率(42.3% vs 12.9%, P<0.05)が高かった。ロジスティック回帰分析による予後不良のオッズ比は治療前NIHSS 1.1 (95%CI 0.98-1.18, P=0.10)、rt-PA静注療法 0.17 (0.01-2.09, P=0.17)、血栓回収療法 2.14 (95%CI 0.46-10.0, P=0.34)、糖尿病 6.7 (95%CI 1.4-31.4, P<0.05)で糖尿病の合併が予後不良の独立した危険因子であった。糖尿病と非糖尿病群の2群の比較では、rt-PA静注療法(86.7% vs 83.3%, P=0.76)や血栓回収療法(60.0% vs 33.3%, P=0.07)の施行率や治療前NIHSS(16.1±7.1 vs 17.4±9.6, P=0.65)に有意差は無かったが、その後のNIHSSの推移は糖尿病群で回復が悪い傾向があり(NIHSS@7day 11.2±7.4 vs 6.0±7.4, P=0.06)、退院時予後不良(mRS4-6)は糖尿病群で有意に多かった(73.3% vs 35.7%, P<0.05)。【結論】再開通療法を受けた心房細動合併脳梗塞症では糖尿病の合併が短期間で予後不良に影響している可能性がある。

Pj-003-1 取り下げ演題

Pj-003-2 血栓回収療法直後の眼球共同偏倚の消失は予後良好を示唆する

○亀田 知明¹、岡田 俊一¹、関口 和正¹、植木 千絵¹、軽部 梓¹、紺野 武彦²、宮脇 貴裕²、川上 忠孝²、藤本 茂³
¹新小山市市民病院 神経内科、²新小山市市民病院 脳神経外科、³自治医科大学 内科学講座 神経内科学部

【背景】テント上の脳卒中における病側への眼球共同偏倚は、主幹動脈閉塞を伴う重症脳梗塞を示唆する重要な徴候である。一方この徴候は、血栓回収療法直後にすみやかに消失することもあるが、持続することもある。消失すれば予後がよい印象があるが、実際にはその頻度や予後との関連は調査されていない。【方法】前方循環系的主幹動脈閉塞に伴う脳梗塞に対して血栓回収療法を行った51例(男24例、女27例、年齢平均73.0±13.4)について、血栓回収療法直前と直後の眼球共同偏倚の有無とその関連を検討した。また予後因子としての関連を調べるため、退院時mRS2以下を目的変数として、眼球共同偏倚の有無、年齢、入院時重症度(NIHSS)、有効再開通(TICI2b以上)と血栓回収療法直後の頭部CTにおける非大梗塞(ASPECTS7以上)の有無を説明変数としてロジスティック回帰分析を行った。【結果】術前は42例(82%)に眼球共同偏倚を認めた。眼球共同偏倚がなかった9例(18%)は全例が左病変だった。一方術後の眼球共同偏倚は27例(53%)にとどまり、有意な左右差もなかった。脳梗塞の重症度や、非大梗塞、有効再開通の有無とも有意な関連を認めなかった。多変量解析による予後因子の検討では、年齢や梗塞の範囲は関連がなく、入院時NIHSSが低く、有効再開通が得られ、直後に眼球偏倚がないことが有意な予後良好因子であった。【考察】眼球共同偏倚は血栓回収療法直前には高頻度に認められるが、直後には認めなくなることも多い。これは血行の再開通により、脳梗塞の範囲が最小限にとどまったためと考えられる。回収直後はCT上脳梗塞の範囲もまだはっきりしないため、眼球共同偏倚がより有意に予後を反映した可能性がある。【結論】血栓回収療法直後の眼球共同偏倚の消失は、重症度や再開通の有無、梗塞の範囲とは独立して予後良好を予測しうる。

Pj-003-4 中大脳動脈M2/3 閉塞に対する血栓回収術の有効性と安全性の検討

○山本 良央¹、小泉 寛之¹、松永 祐己¹、奈良 典子¹、天野 悠¹、工藤 洋祐¹、三宅 茂太²、甘利 和光²、中居 康展²、田中 章景³、城倉 健¹
¹横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 脳神経内科、²横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 脳神経外科、³横浜市立大学 脳神経内科

【背景】頭蓋内大動脈や中大脳動脈M1閉塞(Large Vessel Occlusion: LVO)に対する血栓回収術の有効性は確立されているが、より末梢の中大脳動脈M2/3といった動脈の閉塞(Medium Vessel Occlusion: MeVO)に対する血栓回収術の有効性は、まだ十分確立されてはいない。【目的】M1閉塞に対する血栓回収術治療成績と比較することで、M2/3閉塞に対する血栓回収術の特性を検討する。【方法】2018年4月~2021年10月に血栓回収術を行われた155例のうち、M1閉塞68例(M1群)とM2/3閉塞35例(M2/3群)を対象とし、患者背景、時間経過、治療内容、TICI2b以上の有効再開通率、合併症、予後良好(3か月後mRSが0-2)達成割合を両群で比較した。【結果】M2/3群はM1群と比較し、より高齢で(78.4±8.8対74.6±9.0歳、P=0.05)塞栓性閉塞が多く(100%対79.4%、P<0.005)、発症前mRSが高値(1.2±1.5対0.5±1.2、P<0.05)であった。一方、NIHSSやrt-PA併用率、発症から来院までの時間、ASPECTSについては両群で差がなく、血栓回収方法やデバイス通過回数も差はなかった。来院一穿刺、穿刺一再再開通時間も差がなく、有効再開通率(77.1%対89.7%)も差がなかった。しかしながら、症候性頭蓋内出血が17.1%対7.4%、クモ膜下出血が20.0%対13.2%に発生し、予後良好は34.5%対48.4%であったことから、合併症や予後の面ではM1閉塞群に劣る傾向がみられた(いずれも有意差には至らず)。【結論】M2/3閉塞に対する血栓回収術は、適応や再開通時間/率を含めた治療手法に全く問題がなくても、M1閉塞より治療成績が悪いという特性がある可能性が示された。

Pj-003-6 経皮的脳血栓回収療法後の経頭蓋超音波による血流評価と転帰の関連

○三村 秀毅¹、荒井あゆみ²、幕 昂大¹、北川 友通¹、佐藤 健剛¹、高津 宏樹¹、小松 鉄平¹、坂井健一郎¹、梅原 淳¹、村上 秀友¹、井川 保之¹
¹東京慈恵会医科大学 内科学講座 脳神経内科、²東京慈恵会医科大学附属病院 放射線部

【目的】経頭蓋超音波を用いて急性期脳主幹動脈閉塞に対する経皮的脳血栓回収療法(MT)後の頭蓋内血流を評価し、転帰との関連について後方視的に検討する。【方法】当院に搬送されMTを施行した急性期脳梗塞例を対象とし、1)MT以外の血管内治療実施、2)治療終了時TICIグレードが0-1、3)後方循環の血管閉塞、4)経頭蓋カラードプラ断層法(TC-CFI)を術後72時間以内に未施行、5)両側側頭骨ウィンドウが不良な症例を除外した。退院時mRSにより転帰良好群(0-1)と不良群(2-6)に分け、2群間でTC-CFIで測定した中大脳動脈平均血流速度(MCA-Vm)の再開通側/健側比、および狭窄を示唆するThrombolysis in Brain Ischemia (TIBI)分類グレード4の比率に差があるかを解析した。【結果】2012年10月から2021年10月に当院でMTを施行した163例のうち36例(男性28例、年齢中央値67歳、IV rt-PA併用7例)が登録された。治療終了時TICIグレードは2a:5例、2b:20例、3:11例で、退院時mRSは0-1:16例、2-6:20例であった。退院時転帰良好群に比し転帰不良群では、MCA-Vmの再開通側/健側比は有意に上昇し(1.04 vs. 1.67, p=0.02)、TIBI分類グレード4の比率(%)も有意に高かった(13 vs. 35, p=0.04)。【結論】急性期脳主幹動脈閉塞に対するMT後の再開通血管血流速度上昇は転帰不良に関連し、血管狭窄残存の影響が示唆された。

Pj-003-3 脳主幹動脈閉塞を疑う転送患者に対するcompletely direct to angiography

○笠倉 至言、山上 宏、山本 司郎、永野 恵子、森山 拓也
国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科

【背景・目的】急性期脳梗塞の再開通療法において、病院到着から治療開始までの時間(Door to puncture time: D2P time)は重要な予後決定因子である。当院では転送患者のD2P timeを短縮するために、(1)前医の画像モダリティに関わらずその画像と症状からLVOの可能性が高いと判断できる、(2)発症後6時間以内、(3)前医の画像でASPECTS≥6、(4)前医でrt-PA未投与、という条件をすべて満たす場合に画像の再検査は一切行わず、直ちに血管造影を開始する取り組み(completely direct to angiography: cDTA)を行なっている。【方法】2019年9月から2021年9月の間にLVOが疑われ他院から当院に搬送された患者を、cDTAを受けたものと画像再検査(repeated imaging: RI)後に血管造影を受けたものに分け、結果を比較した。【結果】対象となった15名(年齢中央値79歳、男性6名)のうち5名がcDTA、10名がRIで対応された。前医画像のASPECTS中央値はcDTA群、RI群ともに10で、当院到着時のNIHSS中央値はcDTA群で12、RI群で21.5とRI群で高かった。血栓回収術はcDTA群の5名(100%)、RI群の8名(80%)で実施され、当院でのD2P time中央値はcDTA群で16分、RI群で37分とcDTA群で短かった。発症から再開通までの時間中央値はcDTA群で207分、RI群で258分。90日後にmRS 0-2あるいは発症前mRSと同等であったのはcDTA群で4名(80%)、RI群で2名(20%)だった。症候性頭蓋内出血は各群1名ずつ合併した。【結論】LVOの可能性が高い転送患者に対して、一切の画像再検査なしに血管造影を行うことでD2P timeが短縮され、転帰が改善する可能性がある。

Pj-003-5 診療体制整備とCOVID-19が急性期血行再建術の再開通時間に及ぼす影響

○山田 丈弘¹、今井 啓輔¹、山本 敦史¹、猪俣 徹也¹、崔 聡¹、長 正剛¹、上田 凌大¹、加藤 拓真¹、田中 義大¹、久世 彩歌¹、中谷 悠¹、濱中 正嗣²、徳田 直輝³、傳 和真⁴、毛受 奏子⁵
¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、²はまなかクリニック、³京都第二赤十字病院 脳神経内科、⁴西湘病院 脳神経外科、⁵京都府立医科大学 脳神経内科

【目的】脳主幹動脈閉塞に対する緊急脳血管内血行再建術(ENER)では、搬入から再開通までの時間(D2R)の短縮が重要である。当施設の診療体制としてはD2R短縮を目指し、2016年3月から脳卒中ホットライン(SHL)を、2017年4月からは院内多職種カンファレンス(MDC)の定期開催(月1回)を導入した。しかし2020年4月以降はCOVID-19の蔓延に伴い感染防御を重視するProtected Code Stroke (PCS)体制を導入せざるを得なくなった。診療体制整備とCOVID-19がD2Rに及ぼす影響を明らかにする。【方法】2015年3月から2021年3月までに当施設でENERを実施した連続402例中、院内発症を除外した症例を対象とした。対象を体制整備前(NMS群)とSHL導入後(SHL群)、MDC導入後(MDC群)、PCS導入後(PCS群)に分類し、4群間で背景因子、時間指標、手術成績を比較した。【結果】対象は345例あり(院内発症57例を除外)、NMS群41例、SHL群77例、MDC群165例、PCS群62例であった。NMS群/SHL群/MDC群/PCS群にて、背景因子としては男性23(56%)/30(39%)/94(57%)/34(55%)例、年齢中央値76/80/81/82歳、NIHSS中央値20/20/16/15点であった。時間指標としては発症-搬入時間(O2D)中央値258/248/212/309分、搬入-穿刺時間(D2P)中央値78/60/50/65分、穿刺-再開通時間(P2R)中央値40/38/45/64分、D2R中央値140/105/101/139分であり、NMS群、SHL群、MDC群の順にD2P、P2R、D2Rが短縮していたが、PCS群でNMS群と同等にまで再延長していた。手術成績としてはTICI≥2bの再開通40(98%)/67(87%)/152(92%)/53(85%)例、手技関連合併症5(12%)/14(18%)/37(22%)/21(34%)例、症候性頭蓋内出血0/4(5%)/3(1.2%)/1(1.6%)例、3か月後mRS≥2は19(46%)/32(42%)/72(44%)/23(37%)例であった。【結論】診療体制整備としてSHLとMDCの導入はD2Rを短縮し、PCS体制の導入はそれを再延長していた。アフターコロナ時代では感染防御下でもD2Rの短縮を再度目指す必要がある。

Pj-004-1 標準用法未滿の直接経口抗凝固剤が脳梗塞入院時重症度と3か月後転帰に与える影響

○永沼 雅基¹、池袋 雄太¹、川本 佳右¹、原田しずか¹、長尾洋一郎¹、稲富雄一郎¹、米原 敏郎¹、中島 誠²、植田 光晴²
¹信玄会熊本病院 脳神経内科、²熊本大学大学院生命科学研究部 先端生命医療科学部門脳神経科学講座神経内科学分野

【目的】直接経口抗凝固剤(DOAC)やワルファリン(VKA)は脳梗塞重症度を軽減し、脳梗塞転帰を改善する。標準用法未滿の直接経口抗凝固剤(低用量DOAC)が、脳梗塞入院時重症度および3か月後転帰に与える影響について調査した。【方法】心房細動を有する脳梗塞および一過性脳虚血発作連続1139例を、脳梗塞発症前の抗凝固療法によって抗凝固療法未使用群(AC₀)、不適切コントロールVKA群(VKA_{inc})、適切コントロールVKA群(VKA_{rec})、低用量DOAC群(DOAC_{low})、標準用量DOAC群(DOAC_{std})の5群に分類し、入院時重症度および3か月後転帰を調査した。【結果】入院時National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) scoreの中央値は、AC₀群16、VKA_{rec}群15、VKA_{inc}群9、DOAC_{std}群5、DOAC_{low}群7であった。入院時重症度を軽症、中等症、重症に分けてAC₀群を基準として多変量解析を行うと、VKA_{rec}群(OR 1.49, 95%CI 1.01-2.21)、DOAC_{std}群(OR 2.84, 95%CI 1.47-5.66)、DOAC_{low}群(OR 1.83, 95%CI 1.23-2.74)は入院時軽症と関連していた。3か月後modified Rankin Scale (mRS)は、DOAC_{std}群とDOAC_{low}群が2、それ以外は4であった。同様に多変量解析を実施すると、3か月後転帰良好(mRS 0-1)にはDOAC_{std}群(OR 3.14, 95%CI 1.50-6.57)とDOAC_{low}群(OR 1.67, 95%CI 1.05-2.64)が関連していた。【結論】心房細動を有する脳梗塞患者において、標準量のみならず低用量DOACも入院時脳梗塞軽症および3か月後転帰良好と関連していた。

Pj-004-2 非弁膜性心房細動による高齢脳塞栓症患者における経口抗凝固薬と臨床経過との関連

○出口 一郎、長田 高志、高橋 慎一

埼玉医科大学国際医療センター 脳神経内科・脳卒中内科

【目的】高齢者において、非弁膜性心房細動(NVAF)に対して経口抗凝固薬(OAC)治療を受けたことが、脳梗塞発症時の重症度、臨床転帰に与える影響を後ろ向きに検討した。【方法】2016年1月1日から2020年12月31日の間に当科へ入院したNVAFによる75歳以上の脳塞栓症患者のうち、脳梗塞発症前のmRS 0-1である連続330例を対象とした。発症時の脳卒中の重症度(NIHSS score)、脳主幹動脈閉塞(LVO)の有病率および退院時mRSを、OAC治療(ビタミンK拮抗薬36例、直接経口抗凝固薬73例)を受けていた患者(OAC群、n=109例)と受けていなかった患者(non-OAC群、n=221例)で比較した(承認番号2021-097)。【結果】来院時NIHSS scoreは、OAC群でnon-OAC群と比較して有意に低く(median: 6 vs 12 [P=0.021])、LVOの割合も有意に低く(37% vs 52% [P=0.010])、退院時mRS 0-1の割合も高かった(34% vs 21% [P=0.016])。傾向スコアマッチングを用いて背景因子を補正したが、OAC群でNIHSS scoreおよびLVOの割合が低く、退院時転帰も良好であった(NIHSS score, median; 7 vs 12 [P=0.046], LVO; 36% vs 57% [P=0.019], mRS 0-1; 36% vs 19% [P=0.040])。【結論】発症前にOAC治療を受けていた高齢NVAF患者は、OAC治療を受けていなかった患者に比べ、脳梗塞発症時の神経症状が軽度となり、LVOの有病率が減少し、退院時の転帰も良好となること示唆された。高齢NVAF患者に対してより積極的にOAC治療を行うべきであると考えられた。

Pj-004-3 血栓回収療法においてVKA内服患者は、PH2を増加させ転帰不良である

○木村龍太郎、齊藤 智成、青木 淳哉、鈴木健太郎、片野 雄大、
香名 章仁、西村 拓哉、澤田 和貴、中上 徹、高橋 瑞穂、
吉村 隼樹、正田創太郎、森瀬 翔哉、渡邊 開斗、木戸 俊輔、
小倉 颯英、西山 康裕、木村 和美
日本医科大学病院 神経内科

【背景】近年、脳主幹動脈閉塞に対する機械的血栓回収療法(MT)の有効性が明らかにされている。有害事象として頭蓋内出血(PH2)があげられ、抗凝固薬内服患者はPH2の頻度が高い可能性がある。抗凝固薬として、直接経口抗凝固薬(DOAC)とワルファリン(VKA)があるが、どちらにPH2が多く見られ転帰が不良であるか明らかではない。【方法】対象は、当院で2014年1月から2021年5月にMTを施行した急性期脳梗塞患者で、前方循環の主幹動脈閉塞を対象とした。患者を非抗凝固薬内服群、DOAC内服群、VKA内服群の3群に分け、患者背景、PH2の頻度と3か月後の転帰を後方視的に調べた。【結果】440例(男256例(58.2%)、76歳[68-83]、NIHSS 16 [9-22]、ASPECTS 7 [5-8])、ICA閉塞130例(29.5%)、M1閉塞193例(43.9%)、M2閉塞101例(23.0%)その他16例(3.6%)が対象となった。非内服群は337例(76.6%)、DOAC群51例(11.6%)、VKA群51例(11.8%)であった。3群間に性、高血圧・糖尿病・脂質異常症の既往、閉塞血管、NIHSS、ASPECTS、血糖値、tPA併用、再灌流成功率には差はなかった。PH2は、VKA群、非内服群、DOAC群はそれぞれ9例(17.3%)、26例(7.7%)、1例(2.0%)でVKA群が一番多かった(P=0.014)。次に2群間で比べるとVKA群は非内服群(P=0.030)およびDOAC群(P=0.016)よりも多かった。また、DOAC群は、非内服群に比べて有意な差は認められなかった(P=0.231)。3ヶ月後のmRS 5-6は、VKA群、非内服群、DOAC群はそれぞれ28例(53.8%)、109例(32.4%)、15例(29.4%)でVKA群が一番多かった(P=0.007)。次に2群間で比べるとVKA群は非内服群(P=0.005)およびDOAC群(P=0.016)よりも多かった。また、DOAC群は、非内服群に比べて有意な差は認められなかった(P=0.749)。【結論】VKA内服中のMTは、非内服群とDOAC群と比較して有害事象としてのPH2が多く、転帰不良が多かった。

Pj-004-4 超高齢者における脳梗塞発症前の抗凝固薬導入の現状

○本間 一成、石井 辰仁、内山 剛、杉江 藍、森 泰子、
近土 善行、佐藤慶太郎、大橋 寿彦
聖隷浜松病院 神経内科

【目的】心房細動患者において、抗凝固療法は塞栓症予防のために重要だが、高齢者において、心房細動が同定されても抗凝固薬が導入されず、脳梗塞を発症することがしばしば経験される。また直接作用型経口抗凝固薬が普及し、抗凝固薬の使用頻度上昇が認められる。本研究は脳梗塞を発症前に心房細動が同定されていた高齢患者での、抗凝固薬使用頻度および、使用状況を明らかにすることを目的とした。【方法】対象は2020年1月1日から2020年12月31日までに当院脳卒中科に入院し心原性脳塞栓症と診断され、入院前に心房細動が同定されていた連続例である。そのうち、80歳以上の症例を発症前に抗凝固薬を内服の有無で2分し、性別、体重、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、うっ血性心不全、発症前mRS、認知症、脳卒中の既往、虚血性心疾患、CHADS2スコア、CCr (ml/min)含めた比較検討を行った。【結果】2021年1月1日から12月31日までに当科に入院し、入院前に心房細動が同定されていたのは62例、男性33名、年齢82±11歳であった。そのうち80歳以上は42例だった。80歳以上の症例で抗凝固薬が導入されていなかった群は、導入されていた群と比べ、認知症を有する例が多く(40% 対 11%; p=0.029)、CCrが低値だった(中央値 24.8 対 38.9; p=0.046)。年齢、性別を含め調節を行うと、男性(オッズ比 21.6; 95%信頼区間 2.31-598.12)、認知症(オッズ比 35.35; 95%信頼区間 3.54-983.65)が独立して、抗凝固薬が導入されていないことに関連していた。【結論】80歳以上の超高齢者では認知症が抗凝固薬導入の阻害因子となっていると考える。

Pj-004-5 エドキサパン 15mg使用承認による心房細動を伴う脳梗塞に対する二次予防薬の変化

○上田 凌大、今井 啓輔、山田 丈弘、山本 敦史、猪奥 徹也、
崔 聡、長 正訓、加藤 拓真
京都第一赤十字病院

【目的】2021年8月25日には出血リスクの高い高齢患者における非弁膜性心房細動(NVAF)に対してエドキサパン(EDX)15mgがはらほうで承認された。承認前後でのNVAFを伴う脳梗塞の二次予防薬の变化を明らかにする。【方法】2021年6月から2021年11月までの半年間に当科に入院したNVAFを伴う急性期脳梗塞連続29例を対象とした。対象をEDX15mg承認前群(B群)と承認後群(A群)に分類し、患者背景、脳梗塞・出血リスクスコア、二次予防薬を検討した。【結果】対象は29例あり、B群13例、A群16例であった。患者背景は、B群/A群にて、年齢中央値83/84歳、女性は7(54%)/10(63%)例、高血圧症10/14例、糖尿病4/3例、冠動脈疾患2/5例、末梢動脈疾患0/1例、出血性疾患の既往/合併2/0例、体重<45kgは4(31%)/8(50%)例、Ccr<30mL/minは3(23%)/4(25%)例、抗血小板薬の併用は2(15%)/4(25%)例であり、A群にて女性と体重45kg未満が多かった。リスクスコアは、CHA2DS2VASc score 2点が1(8%)/0例、5点が3(23%)/4(25%)例、6点が4(31%)/4(25%)例、7点が4(31%)/4(25%)例、8点が1(8%)/4(25%)例、HAS-BLED score 2点が3(23%)/2(13%)例、3点が5(38%)/9(56%)例、4点が5(38%)/5(31%)例であり、両群で差はなかった。二次予防薬はEDX 15mgが0/4(25%)例、EDX 30mgが7(54%)/5(31%)例、EDX 60mgが2(15%)/2(13%)例、その他の直接経口抗凝固薬が2(15%)/3(19%)例、ワルファリンが2(15%)/1(6%)例、抗血小板薬が0/1(6%)例、二次予防薬なしは0/0例であり、A群でEDX15mgが加わり、EDX30mgとワルファリンが減っていた。【結論】EDX 15mg承認後は承認前と比較し、女性と体重45kg未満の例が増えており、NVAFを伴う脳梗塞の二次予防としてEDX15mgが16例中4例(25%)で加わり、EDX 30mgとワルファリンが減少していた。高齢化社会における実臨床でのEDX15mgの役割が確認できた。

Pj-005-1 発症時血小板数と脳梗塞短期予後との関連性の検討

○金沢 華造、宮元 伸和、平 健一郎、木島 千景、上野 祐司、
服部 信孝
順天大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

【目的】血小板は止血凝固系に重要な役割を果たすのみではなく、多血小板血症療法として変形性膝関節症の治療として使用されている。近年心筋梗塞後の死亡率や血管障害発生率、さらにはがんの発生率においても血小板数との違いが示唆されている。今回我々は血小板数が脳梗塞発症後の短期予後差の有無を検討した。【方法】2018年1月から2020年12月に当科に入院した脳血管障害662例から脳梗塞例を抽出。超急性期治療(血栓溶解療法、血管内治療)を行われた症例、発症前mRSが2以上、TIA例、悪性疾患加療中の患者は除外した。血小板数は発症後四分位位数(Q1-4)に分け、血小板数との予後との関連性を多変量解析を行い比較した。【結果】当該症例は385例で、病型としてはSVD13.0%、ATBI2.2%、CE27.8%、BAD7.3%であった。また、9.1%の症例が発症後1週間以内初期増悪(NIHSS4以上)を来していた。血小板数四分位位数グループ間ではBMI、eGFR、D-dimer、白血球数、血圧に分布の差を認められたが、その他背景因子、血管障害リスク、発症前内服薬、採血データの差を認めなかった。血小板数における予後はQ1群をリファレンスとすると、Q2、Q3群で退院時mRS2以下が有意に増加していた(p<0.05)。背景因子、血管障害リスク因子、発症時薬剤にて調整を行うとQ3群のみ有意差は保たれていた。さらには1週間以内初期増悪においてはQ1群に比しQ3群で頻度は有意に低下しており、背景因子、血管障害リスク因子、発症時薬剤にて調整を行っても有意差は保たれていた(p<0.05)。【結論】脳梗塞症例でも過去の報告と同様の傾向を認めた。血小板数減少・増多は体内での炎症等との関連性や、近年血小板は様々な栄養因子を放出することが報告されており、脳梗塞予後改善に向けた病態の理解につながると思われる。

Pj-005-2 重症小脳梗塞における急性期予後予測因子の検討

○伊藤 翔太¹、川上 治¹、杉浦 真¹、加藤 博子¹、加藤 隼康¹、
小原 一輝²、大村 政人¹、伊藤 悠祐¹
¹安城更生病院 脳神経内科、²トヨタ記念病院 脳神経内科

【目的】小脳梗塞によって生じる脳浮腫は水頭症、脳ヘルニアを引き起こすことで、致命的となることがある。こうした状態を予測する因子は明らかになっていない。本研究では後方視的研究により、小脳梗塞の予後予測因子を検討した。【方法】2007年1月1日~2021年10月31日までに小脳梗塞と診断され、当院に入院した184例のうち、①発症5日以上経過した症例、②発症5日以内に転院となった症例、③脳底動脈閉塞を来していた症例、④小脳梗塞以外の要因で死亡した症例、⑤大動脈解離を合併した症例の計38例を除外した。残る146例のうち、片側あるいは両側の小脳動脈、前上小脳動脈、後下小脳動脈の外側または内側枝が全域で閉塞している43例を対象とし、入院時点でデータの欠損と転帰との関連を検討した。また、発症24時間以内に頭部MRIを撮像されていた23例については、拡散強調像における小脳全体に対する梗塞巣の体積の割合(体積割合)を算出し、転帰との関連を検討した。転帰不良の定義として①Japan Coma Scale (JCS)で10以下に意識レベルの低下がみられた例、②死亡した例とし、それ以外を転帰良好とした。【結果】転帰良好群が30例、転帰不良群が13例であった。転帰不良群のうち、10例で外科的治療が行われた。両群の比較では、入院時の症候のうち、めまいの症状が転帰不良群で有意に少なかった(p<0.042)。発症24時間以内にMRIを撮像された23例のうち、転帰良好群が11例、転帰不良群が12例であった。体積割合は転帰良好群(中央値0.196)に対し、転帰不良群(中央値0.322)であり、統計学的有意差を認めた(p<0.0056)【結論】小脳梗塞の予後予測因子として入院時点で体積割合が有用な可能性がある。

Pj-005-3 Branch Atheromatous Disease型脳梗塞における退院時予後不良に関連する特徴～第二報～

○長 正訓¹、今井 啓輔¹、山田 丈弘¹、山本 敦史¹、猪奥 徹也¹、崔 聡¹、上田 凌大¹、加藤 拓真¹、徳田 直輝²、毛受 奏子²
¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、²京都第二赤十字病院 脳神経内科、³京都府立医科大学 脳神経内科

【目的】Branch atheromatous disease (BAD) 型脳梗塞は治療抵抗性で神経徴候が進行する場合が多い。当院でのBAD型脳梗塞における退院時の予後不良に関連する臨床的特徴を明らかにする。【方法】2017年1月から2021年4月までに当科に入院した発症1週間以内の脳梗塞1187例のうち、BAD型と最終診断した例を対象とした。BADの定義は穿通枝領域の単発かつMRI-DWI所見(テント上では3スライス以上の病変、橋では橋腹側に接して被蓋に伸びる扇型の病変)を満たし、塞栓性心疾患や灌流領域の頭頸部主幹動脈病変がないものとした。対象を退院時mRS \geq 3(P群)とmRS \leq 2(F群)に分け、背景因子と画像所見、初期治療、臨床経過を比較した。【結果】対象は69例(6%)であり、P群45例(65%)、F群24例(35%)であった。P群/F群にて男性29(64%) / 11(46%)例、年齢中央値80/69.5歳、動脈硬化危険因子(高血圧症/糖尿病/脂質異常症/喫煙のいずれか)有41(91%) / 22(92%)例、発症前mRS0-2 36(80%) / 24(100%)例、入院時NIHSS中央値4/4点であり、P群にて高齢であった。梗塞部位は被蓋から放線冠22(49%) / 15(63%)例、橋腹側16(36%) / 4(17%)例、視床外側～放線冠7(16%) / 5(21%)例であり、P群にて橋腹側が多かった。tPA静注6(13%) / 3(13%)例、アルゴトロバン(ARG)とアスピリン(ASA)の併用9(20%) / 5(21%)例、ARGと抗血小板薬2剤の併用23(51%) / 13(54%)例、ARGと抗血小板薬3剤の併用5(11%) / 0例、その他2(4%) / 3(13%)例であり、P群で抗血小板薬3剤が多かった。入院後のNIHSS 1点以上の症状悪化17(38%) / 19(79%)例、入院第3病日以降のNIHSS 1点以上の症状悪化11(24%) / 3(13%)例、退院時NIHSS中央値4/1点、入院日数中央値20/15日であり、P群で症状悪化が多かった。【結論】BADの予後不良例では良好例と比較し、高齢であり、発症前mRS良好例が少なく、橋病変が多く、入院日数が長かった。BAD型脳梗塞のなかでも橋病変では予後不良となりやすい可能性がある。

Pj-005-4 維持透析患者における急性期脳梗塞の予後因子の検討

○久野 智之¹、打田 佑人^{1,2}、宇佐美寿彦¹、加納 裕也¹、高田 幸児¹
¹豊川市民病院 脳神経内科、²名古屋市立大学大学院医学研究科 神経内科学

【目的】維持透析患者における脳梗塞は、腎機能正常患者と比較して予後不良であるが、転帰に影響を及ぼす因子については明らかになっていない。本検討の目的は、維持透析患者における急性期脳梗塞において、転帰に影響を及ぼす因子を検討することである。【方法】2013年5月1日から2021年9月30日の期間に、急性期脳梗塞で当院へ入院した症例において、既に慢性腎不全に対して血液透析を導入されていた症例のうち、発症前mRS \leq 2の症例を対象とした。年齢、性別、BMI、脳梗塞の病型、既往歴、脳梗塞発症前と発症後の抗血栓療法、脳梗塞発症前mRS、退院時mRS、入院時血液所見について後ろ向きに情報収集し、退院時mRS \leq 2を軽症群、退院時mRS \geq 3を重症群と定義して、群間比較を行った。全ての統計解析にはEZRを使用した。【結果】観察期間中の連続40症例を対象とした。平均年齢71.2 \pm 10.2歳、女性6例(15%)であった。脳梗塞の病型は、ラクナ梗塞12例、アテローム血栓性脳梗塞4例、心原性脳塞栓症14例、その他1例、分類不能9例であった。軽症群は23例、重症群は17例であり、単変量解析では、脳梗塞発症前mRS(中央値0 vs 1, p=0.001)、虚血性心疾患の既往(4例 vs 10例, p=0.009)、入院前のアスピリン服用歴(6例 vs 12例, p=0.01)、入院後のアスピリン投与(5例 vs 12例, p=0.003)で有意差を認めた。入院時血液所見では、軽症群において、アルブミンが高値(3.70 vs 3.40, p=0.02)、CRPが低値(0.15 vs 0.91, p=0.034)であった。多変量解析では、重症群に対して、脳梗塞発症前mRS(OR: 8.42, 95%CI: 1.52-46.8, p=0.014)、虚血性心疾患の既往(OR: 11.0, 95%CI: 1.03-118, p=0.047)が独立して関連した。【結論】脳梗塞発症前mRS、虚血性心疾患の既往は、維持透析患者における急性期脳梗塞の予後因子となりうる。

Pj-005-5 我が国の急性期脳卒中患者のBMIと退院時転帰の実態：日本脳卒中データバンク

○三輪 佳織¹、中井 陸隆²、吉村 壮平¹、笹原 祐介²、和田 晋一²、高下 純平¹、石上 晃子¹、岩永 義高²、宮本 恵宏²、豊田 一則¹、小林 祥泰³、峰松 一夫⁴、古賀 政利¹

¹国立循環器病研究センター 脳血管内科、²国立循環器病研究センター 情報利用促進部、³医療法人社団耕雲堂 小病院内科、⁴医療法人医誠会 本部

【目的】日本脳卒中データバンクを用いて、Body Mass Index (BMI) と脳卒中の機能転帰の関連を明らかにする。【方法】1999年1月から2020年12月までに発症後7日以内に入院された急性期脳卒中を対象とした。BMIを \leq 18.5、18.5-23、23-25、25-30に分類し、BMI 18.5-23を基準にした。評価項目は退院時転帰不良(mRS 5-6)を検討した。年齢、性別、高血圧、糖尿病、脂質異常症、NIHSS/WFNS、病前mRSで調整した。【結果】入院時BMI値が判明した50,640例を対象とした。病型内訳は脳梗塞38,272例(年齢中央値75歳)、脳出血9,599例(70歳)、くも膜下出血2,769例(63歳)であった。BMIの各指標の頻度は、脳梗塞で10.4%、42.6%、20.9%、22.2%、3.9%、脳出血で15.1%、42.7%、17.4%、19.8%、5.0%、くも膜下出血で13.5%、45.0%、18.1%、18.6%、4.8%であった。転帰不良の割合について、脳梗塞、脳出血におけるBMI \leq 18.5が多変量調整後も有意に上昇を認めたが、くも膜下出血では関連は認めなかった(脳梗塞: OR 1.43 [95% CI: 1.27-1.61]、脳出血: 1.25 [1.03-1.52]、くも膜下出血: 1.25 [0.62-2.53])。その他のBMI指標と機能転帰の関連は認めなかった。脳梗塞病型別では、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞におけるBMI \leq 18.5は転帰不良の割合を有意に上昇を認めたが、原因不明脳梗塞やその他の脳梗塞では関連を認めなかった(心原性脳塞栓症: 1.33 [1.13-1.57]、アテローム血栓性脳梗塞: 1.57 [1.24-2.00]、ラクナ梗塞: 1.64 [1.09-2.46]、原因不明脳梗塞: 2.02 [0.98-4.17]、その他の脳梗塞: 1.66 [0.99-2.78])。【結論】急性期脳梗塞と脳出血における低体重(BMI \leq 18.5)は退院時転帰不良の割合を有意に上昇させた。

Pj-006-1 脳脊髄液アミロイドマーカと神経変性マーカーに何をもちいるべきか？

○春日 健作、月江 珠緒、池内 健
新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野

【目的】認知症の診断におけるアルツハイマー病関連の脳脊髄液バイオマーカーの有用性が示されている。アミロイド β (A β) 沈着を反映するマーカーとしてA β 42およびA β 42/40比が、神経変性を反映するマーカーとして総tau(t-tau)およびニューロフィラメント軽鎖(NfL)が挙げられるが、より診断に有用なマーカーがいずれであるかを明らかにすることを目的とした。【方法】当施設に診断目的で解析依頼のあったアルツハイマー型認知症119例、および非アルツハイマー型認知症289例の脳脊髄液A β 42、A β 42/40比、t-tau、NfLを測定し、各バイオマーカー同士の相関、および本研究と独立したコホートから算出されたカットオフ値による陽性判定の一致率を解析した。【結果】A β 42とA β 42/40比は、アルツハイマー型認知症群、非アルツハイマー型認知症群ともに有意に相関した。一方、t-tauとNfLは、非アルツハイマー型認知症群においてのみ有意に相関した。A β 42とA β 42/40比の判定一致率は、アルツハイマー型認知症群では92%と高かったが、非アルツハイマー型認知症群では71%にとどまり、A β 42のみ陽性、すなわちA β 42、A β 40ともに低下している症例が27%存在した。またt-tauとNfLの一致率は、アルツハイマー型認知症群で62%、非アルツハイマー型認知症群で28%であり、不一致の場合はアルツハイマー型認知症群、非アルツハイマー型認知症群ともにNfLのみ陽性が多かった。【結論】非アルツハイマー型認知症の診断においてはA β 40低下の影響を受けにくいA β 42/40比の使用が勧められる。また、NfLはt-tau陰性例においてもアルツハイマー病病理変化以外の神経変性を捉えたと考えられる。

Pj-006-2 実臨床におけるAT (N) 分類のAマーカーの検討

○神谷 知紀¹、清水聡一郎¹、金高 秀和¹、竹之下尚仁¹、稲川 雄太¹、石井 賢二²
¹東京医科大学高齢総合医学分野、²東京都健康長寿医療センター 研究部 神経画像研究チーム

目的 日常AD診療におけるAT (N) 分類のAマーカーの意義についてアミロイドPET、髄液A β 42、A β 42/A β 40の関連について検討した。方法 当科物忘れ外来に受診し、各種通常検査に加え、髄液バイオマーカー、アミロイドPETを施行したAD連続体症例17例、非AD群17例を対象とした。通常神経心理検査、MRI、SPECTに加え、髄液バイオマーカーの測定をSRL、アミロイドPETを他施設に依頼した。結果 AD連続体、非AD群に年齢、認知機能、精査に有意差を認めなかった。アミロイドPETのCentiloid、髄液A β 42、A β 42/A β 40において、両群間に有意差を認めた (p<0.001)。従来のSRLでのA β 42のカットオフA (500pg/mL) のを用いるとAD連続体の全例がA β 42の低下を認め、非AD群は1例を除いて全例でA β 42の低下を認めた。ROC解析によると、カットオフ158pg/mLとすると、感度94.1%、特異度82.4%であった。A β 42/A β 40に関しては、AD連続体では3例陽性となり、非AD群では全例陰性であったCentiloidと髄液中A β 42/A β 40は、全例で解析すると有意な負の相関(p<0.001)であったが、AD連続体で有意な相関を認めなかった。一方、非AD群においてCentiloidとA β 42/A β 40に優位な負の相関を認めた (p<0.001)。考察 日常のAD診療におけるAマーカーの理解においては注意が必要であると考えられた。

Pj-006-3 アルツハイマー病における脳脊髄液バイオマーカーの性差の検討

○金丸 和富¹、金丸 晶子²、木村 友彦¹、栗原 正典¹、波多野敬子¹、井原 涼子¹、東原 真奈¹、仁科 裕史¹、岩田 淳¹、齊藤 祐子³、村山 繁雄³
¹東京都健康長寿医療センター 脳神経内科、²東京都健康長寿医療センター リハビリテーション科、³東京都健康長寿医療センター プレインバンク

【目的】アルツハイマー病(AD)は女性に多く、性差が注目されている。今回、脳脊髄液バイオマーカー(CSF Abeta42, tau, ptau-181, HVA, 5HIAA)の性差について検討した。【方法】対象は、臨床的に診断されたAD 124例(74.9 \pm 9.0歳, MMSE: 19.3 \pm 6.9、女性78人 73.8 \pm 9.2歳、男性46人 76.7 \pm 8.4歳)。診断は、NIA/AAの診断基準(McKhann GM, et al, Alzheimers Dement 2011; 7: 263-269)を用いた。承諾を得た後、腰椎穿刺によって得た脳脊髄液を用い、CSF Abeta42, tau, ptau-181をELISA(Fujirebio, Belgium)により測定、HVA, 5HIAAは、HPLCによって測定した。それらの結果の男女差を検討した(t検定)。【結果】CSF Abeta42 (pg/ml)は、女性(F): 309.6 \pm 123.7、男性(M): 303.3 \pm 124.7、tau (pg/ml)は、F: 605.1 \pm 274.9、M: 602.9 \pm 257.4、ptau-181 (pg/ml)は、F: 93.7 \pm 29.1、M: 98.4 \pm 36.5、と性差を認めなかった。CSF HVA (ng/ml)は、F: 41.8 \pm 20.4、M: 31.7 \pm 13.2、5HIAA (ng/ml)は、F: 18.1 \pm 9.2、M: 14.1 \pm 6.9と、いずれも女性で有意に高値だった(t検定、HVA p=0.002, 5HIAA p=0.009)。【結論】CSF HVA, 5HIAAは、女性で有意に高値だった。ADの性差に、何らかのモノアミン代謝が関連している可能性がある。

18日
一般演題
ポスター(日本語)

Pj-006-4 脳脊髄液バイオマーカーがアルツハイマー病型を呈した大脳皮質基底核症候群の特徴

○石黒 敬信¹、徳武 孝允¹、春日 健作²、今野 卓哉¹、小野寺 理¹、池内 健²
¹新潟大学脳研究所 脳神経内科学、²新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学

【目的】脳脊髄液 (cerebrospinal fluid, CSF) バイオマーカーでアルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) 型を呈した大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome, CBS) の臨床的特徴を明らかにする。【方法】2014年から2021年において非対称性の四肢の症状からCBSが鑑別に挙げられ、当院・当科でCSFバイオマーカー検査を実施した連続19症例を対象とした。全症例の発症年齢及びCSF採取年齢はそれぞれ65.2±6.6歳、68.8±7.0歳 (女性63%) であった。各症例をAD関連CSFバイオマーカー (Aβ₄₂、リン酸化タウ、総タウ) の結果からAD研究フレームワーク (米国 National Institute on Aging-Alzheimer's Association) におけるATN分類 (A: Aβ₄₂低下, T: リン酸化タウ上昇, N: 総タウ上昇) に基づき、正常型 (A-T-N)、Alzheimer's pathologic change型 (A+T-N, A+T+N)、AD型 (A+T+N, A+T+N+), non-AD pathologic change型 (A-T-N+, A-T+N-, A-T+N+) に分類し、発症及びCSF採取年齢、臨床症状を後方視的に比較・検証した。【結果】正常型5例、Alzheimer's pathologic change型 5例、AD型3例、non-AD pathologic change型6例に分類された。AD型は他型と比べて若年発症 (57±3.4歳)、症状発覚からCSF検査までが短期間であり (1±1年)、いずれの症例も近時記憶障害、構成障害を認め、四肢の筋力剛や失行、皮質性感覚障害は右側に優位であった。ジストニアや眼球運動障害を認めない一方で、発症数年でミオクロスズやGerstmann症候群を高率 (67%) に呈した。【結論】AD関連CSFバイオマーカーでAD型を呈したCBSの特徴として若年発症、症状は右側に多く、近時記憶障害や構成障害が目立ち、病初期からのミオクロスズやGerstmann症候群の合併が挙げられた。

Pj-006-5 アルツハイマー型認知症における血清銅/亜鉛濃度比の検討

○林 未久¹、田口宗太郎²、泉 雅之³、道勇 学¹
¹愛知医科大学病院 神経内科、²愛知医科大学病院 パーキンソン病総合治療センター、³愛知医科大学 看護学部

【目的】アルツハイマー型認知症 (AD) の病態と血液中微量元素濃度との関連を検証した報告が散見されるが、血清微量元素の濃度変化は結論が一定せず、ADにおける病的意義については結論が得られていない。我々は先行研究を再評価し血清銅/亜鉛濃度比に一定の傾向を見出し、ADの病態と重症度評価に対する有用性を検証し臨床への応用を検討した。【方法】対象はNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke AD and Related Disorders Association基準より診断したAD患者41名 (AD群: 年齢79.0±5.3歳、男性20名、女性21名)、日常生活動作が自立している慢性期脳梗塞患者41名 (対照群: 年齢77.3±5.2歳、男性20名、女性21名)。両群とも銅/亜鉛濃度に影響し得る既往はなく、年齢、血液アルブミン濃度、血液総蛋白濃度、男女比に差はなかった。AD群を重症度の指標であるFunctional Assessment Staging of Alzheimer's Disease (FAST) 4の群と5-6の群、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の20点以上の群と20点未満の群に分け、血清銅、亜鉛濃度と銅/亜鉛濃度比を解析した。本研究は所属施設の倫理審査委員会での承認を受けている。【結果】血清銅濃度 (AD群: 116.2±3.8 μg/dL、対照群: 108.3±3.1 μg/dL) と亜鉛濃度 (AD群: 71.9±17.6 μg/dL、対照群: 75.3±11.3 μg/dL) は両群で有意差を認めなかったが、血清銅/亜鉛濃度比 (AD群: 1.7±0.6 μg/dL、対照群: 1.5±0.3 μg/dL) はAD群で有意に高値であった。しかしAD群の重症度においてFAST4の群と5-6の群では血清銅濃度、亜鉛濃度と銅/亜鉛濃度比ともに有意差を認めず、HDS-Rの20点以上の群と20点未満の群の間でも同様に有意差はなかった。【結論】血清微量元素濃度はADのバイオマーカーとして注目されており、我々の検証ではAD群の血清銅/亜鉛濃度比が有意に高値であることを認めた。血清銅/亜鉛濃度比がAD病態の評価に対し有用な指標となる可能性が示唆された。

Pj-006-6 若年性アルツハイマー病の臨床的特徴

○武田 景敏¹、難波 広人¹、皆谷 忍¹、東山 滋明²、河邊 謙治²、伊藤 義彰¹
¹大阪公立大学病院 脳神経内科、²大阪公立大学病院 核医学科

【目的】65歳未満に発症する若年性アルツハイマー病 (Early-onset Alzheimer's disease:EOAD) の臨床症状、PETでのアミロイド集積、糖代謝、および髄液バイオマーカーの特徴を明らかにする。【方法】2005年から2021年にかけて脳神経内科外来を受診した若年性認知症患者のうち、アミロイドPET陽性のEOAD患者44例 (平均年齢55.0±6.4歳、男性18名、女性26名) と比較のため、65歳以上のアルツハイマー型認知症 (Late-onset Alzheimer's disease:LOAD) 21例 (平均年齢72.4±9.0歳、男性7名、女性14名) を対象とした。本研究は倫理委員会より承認を得て、全被験者に書面同意を得た。全例に脳MRI、PiB-PET ([¹¹C]PiB) または [¹⁸F]PiB)、FDG-PETを施行した。撮影は投与後60分より20分間の頭部static収集で行い、小脳をreferenceとしたSUVr値を算出した。視覚判定で用いられている皮質領域の平均値をMSUVrとした。髄液バイオマーカーとして各患者のAβ₁₋₄₂、p-tauを測定し、EOAD群とLOAD群で比較した。【結果】EOAD患者のうち、記憶障害を主体とするAmnesic ADが30例 (68.2%) に対し、Non amnesic ADは14例 (31.8%) と、内訳はPosterior cortical atrophy (PCA) が6例、Frontotemporal dementia (FTD) が4例、Corticobasal syndrome (CBS) が2例、Logopenic variant primary progressive aphasia (lvPPA) が1例、分類不能が1例であった。Amnesic ADは平均年齢55.7±5.4歳、Non amnesic ADは56.9±4.2歳と年齢に差は見られなかった。FDG-PETでは症候に応じた領域の代謝低下を認めたが、全例で後部帯状回・楔前部の代謝低下を認めた。髄液バイオマーカーはEOAD群で髄液Aβ₁₋₄₂ 378.9±141 pg/ml、p-tau 103.2±46.7 pg/mlと、LOAD群と比較して有意差は認めなかった。【結論】EOADは記憶症状以外で発症し、診断に苦慮するケースもみられる。FDG-PETでの後部帯状回・楔前部の代謝低下が早期診断に役立つ可能性が考えられた。

Pj-007-1 気管挿管下人工呼吸管理を要したCOVID-19重症例の認知機能と脳血流画像

○出口健太郎¹、河野 智仁¹、樹下 明典¹、吉原 朋子¹、出口 章子¹、梶谷 展生²、澁藤 宣行²、松浦 宏樹²、山田 晴士³
¹岡山市立市民病院 神経内科、²岡山市立市民病院 内科、³岡山市立市民病院 臨床検査科

【目的】COVID-19肺炎の患者では、しばしば神経学的異常を合併することが報告されている。急性期治療後も意識障害の遷延、高次脳機能障害を呈した重症例を経験したので、その特徴について検討する。【方法】当院で気管挿管下人工呼吸管理を要した症例で、脳血流SPECTを施行した6患者について、認知機能、画像所見を検討した。【結果】該当患者は、64歳女性、67歳男性、68歳男性、70歳女性、74歳男性、80歳女性の6例であった。いずれの患者も病前に認知機能低下は指摘されていない。発症から人工呼吸器装着までの期間は、9.8±2.1日間、気管挿管から抜管までの期間が8.0±5.1日間であった。抜管後、約2-3週後のMMSEは25.0±4.6、HDS-Rは23.6±3.7であった。頭部MRIでは施行した症例で明らかな所見は認めなかったが、脳血流SPECTは、左優位に両側頭頂もしくは後頭葉を中心に血流低下を認める傾向にあった。また、MMSE、HDS-Rは人工呼吸管理の期間が長いほど、低下している傾向にあった。長期の経過を観察した68歳男性は、18日間の気管挿管下人工呼吸管理後、12日間をせん妄でほとんど会話もできない状態であったが、その後せん妄は消失した。抜管から3週間後のMMSE 19で、脳血流SPECTも左優位に両側頭頂頭葉の血流低下を認めたが、4か月後にはMMSE 30まで回復した。【結論】COVID-19重症肺炎から回復後も、意識障害の遷延や高次脳機能障害を呈する症例が存在する。神経学的異常の予防のためには、積極的な急性期治療により、できる限り短期間での回復が求められる。

Pj-007-2 前頭側頭型認知症 (FTD) の臨床病理学的検討

○川浪 文¹、富樫 直彦¹、宮下 真信¹、飯塚 雅貴¹、公文 文¹、佐川美土里¹、梁 正淵²、柳下 三郎²、長谷川一子¹
¹相模原病院 脳神経内科、²北里大学北里研究所病院 脳神経内科

前頭側頭型認知症 (FTD) は、神経変性疾患のうち、主に前頭・側頭葉に病変の主座をもち行動障害や言語障害を呈する認知症候群である。背景病理の異なる疾患が含まれており、生前診断に難渋する場合がある。当院で臨床的にFTDと診断した症例について病理診断との比較を行い検証した。【方法】2005年から2021年までの期間に剖検が得られた症例のうち、経過中にFTDを疑う症状を呈した16例について、後方視的に検討を行った。臨床データは、診療録より抽出した。心理検査と画像所見は、経過中、比較的初期に得られたものをを用いた。剖検で得られた中枢神経組織より病理診断を行った。【結果】16例の内訳は、男性7例、女性9例。臨床診断としては、FTDが8例、MND-FTD (運動ニューロン病) ともなうFTD) が3例、PSP-FTD (進行性核上性麻痺) ともなうFTD) が2例、CBD-FTD (大脳皮質基底核変性症に伴うFTD) が2例、痙性対麻痺に伴うFTDが1例であった。発症年齢は40-88歳 (平均64.4±11.5歳、中央値67歳)、死亡年齢は57-90歳 (平均73.1±8.8歳、中央値72歳)、罹病期間は11-367ヵ月 (平均102.1±95.3ヵ月、中央値66.5歳) であった。全例が認知症を呈しており、その内訳は失語症型9例、行動障害型4例、その他3例であった。心理テストではMMSEよりもFABの点数が低い傾向にあった。14例がパーキンソンズを、10例が四肢の症状に左右差を呈していた。2例で垂直性眼球運動障害を認めた。頭部MRI、脳血流シンチでは前頭葉に萎縮と血流低下を認め、3例がMRIで、7例が脳血流シンチで左右差を認めた。脳重量は、735-1520g (平均1146.3±173.0g、中央値1140g)、病理診断は、FTD-Tauが6例、その他が9例で非特異的な病理所見を呈した症例も含まれていた。【結論】FTDは経過や臨床所見から背景病理を予測するのが困難であった。FTDの生前診断を確実にするために剖検症例を積み重ねる必要がある。

Pj-007-3 当科で経験した神経核内封入体病 3 例の臨床的検討

○高橋 嶺馬¹、吉田 健二¹、添田 智子²、松本 直通³、金井 数明¹
¹福島県立医科大学 脳神経内科、²大原総合病院 脳神経内科、³横浜市立大学 医学部 医学 遺伝子学 医学研究科医科学専攻

【目的】神経核内封入体病 (Neuronal Intranuclear Inclusion Disease: NIID) は、中枢神経や末梢神経、一般臓器の細胞核に核内封入体を認める神経変性疾患である。神経細胞脱落の部位および程度の多岐さから、中心と異なる臨床症候群が例ごとくに異なると報告されている。当科で成人発症NIIDを3例経験したため、既報告と比較し検討する。【対象・方法】当科で診断を行った成人発症NIIDの3例 (男性2例、女性1例、発症年齢 50-58歳、家族例1例、孤発例2例) に関して臨床症状、画像所見、神経伝導検査等について後方視的に検討した。【結果】初発症状は手指の安静時振戦が1例、意識障害1例、神経因性膀胱1例であった。過去に脳炎様エピソードを認めた例は2例だった。神経学的所見では筋力低下1例、感覚障害2例であった。認知症は孤発例2例に認められた。頭部MRI検査では全例に拡散強調画像におけるU-fiber高信号を認め、広範な白質脳症は1例のみだった。神経伝導検査では全例に運動神経と感覚神経の伝導速度低下を認めた。複合筋活動電位の減衰や感覚神経活動電位の減衰はそれぞれ1例ずつ認めた。【結論】既報告では孤発例NIIDの93.3%に認知症を認め、当科でも孤発例全例に認めた。当科家族例NIIDは初発症状が意識障害であり、既報告のように疾患の多岐さが示唆された。当科NIID全例において拡散強調画像におけるU-fiber高信号を認め、その所見がNIIDを疑う契機となったことから、既報告通り、同検査を手掛かりに精査を進めることが重要である。

Pj-007-4 28歳にて被害妄想で超早期発症した前頭側頭型認知症の一例

○河上 緒¹、窪田 美恵¹、石渡みずほ¹、磯野 路子¹、高山 敏樹¹、谷口 大祐²、服部 信孝²、加藤 忠史¹
¹順天堂大学医学部精神医学講座、²順天堂大学医学部脳神経内科

【目的】前頭側頭型認知症(FTD)は50~60歳台に若年発症し、限局性の前頭側頭葉萎縮を認め、行動変容や精神・神経症状が主体の変性性認知症疾患である。今回、20代に被害妄想で発症したFTDの剖検例を経験したので、臨床神経病理学的に詳細を報告した。【方法】後方視的に診療録より臨床症状を抽出し、剖検時に得られた凍結脳・ホルマリン固定脳を生化学・神経病理学的に解析した。【結果】28歳時(X年)、転居を機に被害的な言動が出現した。X+3年、出産後、被害的な言動が増え、育児や家事がおろそかになった。妄想に基づく夫への攻撃的な言動も増え、近医精神科病棟を受診し、精神疾患が疑われ入院となった。入院時、被害妄想に加え、脱抑制や無関心、意欲低下を認めた。入院後は盗食、徘徊を認め、他患とのトラブルが絶えない状態が続いた。X+4年より活動性が低下し、無口となり、X+5年、指しゃぶり、口数もさらに減少した。X+6年に異食、X+7年には滯続言語がみられ、その後全失語となった。頭部CTにてFTDと診断された。X+8年には原始反射、口唇傾向も認められ、X+10年1月頃より、強制泣き笑い、嚥下障害が出現した。同年2月、肺炎による呼吸不全で死亡した(全経過10年)。病理学的所見として、脳重量は915g、肉眼的に前頭葉および側頭葉底部に高度の萎縮を認めた。組織学的に前頭葉を主とする新皮質において高度の神経細胞脱落・グリオシスを認めた。尾状核や海馬において高度変性を認める一方、Pick球は認められなかった。免疫組織学的にリン酸化TDP43抗体陽性の神経細胞質内封入体が多数認められた。【結論】FTDの前駆症状に関する近年の研究では、本症例同様、常同行動や脱抑制などの中核症状が顕在化する以前に、被害妄想が遷延する症例が存在することが判明している。本症例はFTDの疾患群としての多様性を示しており、超早期発症の点からも貴重な症例であり、生化学・神経病理学的所見を文献を交えて報告する。

Pj-007-5 一般住民におけるLATE-NCの頻度と病理学的特徴。久山町研究

○森 慎一郎^{1,2,3}、本田 裕之¹、濱崎 英臣¹、小原 知之⁴、二宮 利治⁵、岩城 徹¹
¹九州大学医学研究院 神経病理学、²済生会二日市病院 神経内科、³久留米大学呼吸器・神経・膠原病内科、⁴九州大学医学研究院 精神病態医学、⁵九州大学医学研究院 衛生・公衆衛生学

【目的】辺縁系優位性加齢性TDP-43脳症(Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy: LATE)とは海馬硬化の有無に関わらず、高齢者における大脳辺縁優位のTDP-43蓄積と定義される。我々は久山町研究における一般住民剖検例においてLATEに合致する神経病理学的所見(LATE-NC)を示した症例の頻度とそれらの病理学的特徴を報告する。【対象】2016年~2020年に剖検を行った久山町一般住民で扁桃体・海馬・中前頭頭の評価が可能な213例(平均84.6歳、80歳以上159名)。【結果】213例中45例(21%、平均91.9歳)にLATE-NCを認めた。臨床的に認知機能低下をみとめなかった88例のうち5例でLATE-NCを認めた。またLATE-NCをアルツハイマー病(AD)59例のうち22例(37%)で、神経原線維変化型老年期認知症(SD-NFT)14例中5例(36%)で認めた。年齢毎の傾向としてLATE-NCは80歳以上に認められ、加齢とともにその割合が増加した。またその頻度はNFTや老人斑のstageが高いほど上昇していた。Pure ADとMixed AD/LATEの比較では死亡時年齢、脳重量、Thal phase、NFT Braak stageに有意な違いは認められなかった。【結論】日本人一般住民の連続剖検例におけるLATE-NCの頻度を示した。LATE-NCはAD、SD-NFT症例に比較的高頻度に合併しており、年齢、Tau・Aβ蓄積との関連が示された。

Pj-007-6 神経核内封入体病(NIID)におけるNOTCH2NL1リポーター伸長と臨床所見、画像所見の比較

○樋口 陽^{1,3}、Yusran Ady Fitrah¹、原 範和¹、種田 朝音²、徳武 孝允²、三浦 健¹、岩淵 洋平²、五十嵐修一⁵、林 秀樹⁶、石黒 敬信⁶、三瓶 一弘⁶、武田 勇人⁷、高橋 俊昭⁸、金澤 雅人⁸、宮下 哲典¹、小野寺 理²、池内 健¹
¹新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野、²新潟大学脳研究所脳神経内科、³新潟県厚生連上越総合病院神経内科、⁴新潟県立燕労災病院神経内科、⁵新潟市民病院脳神経内科、⁶新潟県厚生連佐渡総合病院神経内科、⁷筑波大学医学医療系神経内科学、⁸新潟医療生協木戸病院神経内科

【目的】神経核内封入体病(neuronal intranuclear inclusion disease; NIID)における臨床症状、画像所見とNOTCH2NL1のGGCリピート数の関連を明らかにする。【方法】NOTCH2NL1のリポーター配列の異常伸長を認めたNIID 10例を対象とした。GGCリピート数をフラグメント解析により決定し、患者臨床情報、画像所見と比較した。【結果】男性3人、女性7人、発症年齢は平均64.7歳(53~74歳)。経過中4例が臥床状態となった。初発症状は認知機能障害が最多で(3例)、次いで脳炎様エピソード(2例)だった。全例でMRI画像上の白質脳症、U-fiberのDWI高信号変化を認めたが白質脳症の状態は個人差が大きかった。NOTCH2NL1 GGCリピート数と画像上の病変の進展には正の相関を認め、リピート数とMMSEの点数には負の相関が示唆された。【結論】NIID 10例の臨床症状は多様であった。NIIDにおけるGGCリピート数の増大は病変の広がりに影響を与え、認知機能低下等の症状の出現と関係している可能性が示された。

Pj-008-1 パーキンソン病患者のヤール重症度別直接医療費：医療情報データベースを用いた分析

○相野 博司¹、馬場 健次¹、柴原 秀俊²、井上 幸恵²、直井 一郎¹
¹住友ファーマ株式会社、²クレコンメディカルアセスメント株式会社

【目的】本邦におけるパーキンソン病(PD)治療にかかる直接医療費について、医療情報データベース(DB)を用いて推計する。【方法】本研究では、400施設以上のDPC対象病院に登録されている3,000万人以上の患者データから構築されている医療情報DB(メディカル・データ・ビジョン株式会社)を使用した。2008年4月から2018年12月にICD-10コードG20(パーキンソン<Parkinson>)の診断があり、傷病名に医師が評価したHoehn and Yahr(HY)重症度分類に関する情報が付与されている患者を対象とした。外来医療費及び入院医療費についてHY重症度別に集計した。【結果】PDと診断された患者120,353例のうちHY重症度が特定できたのは16%であった(HY1から5でそれぞれ1405例、3,377例、8,107例、3,887例、2,590例)。平均年齢は74.6歳で、46.5%が男性であった。1ヶ月あたりの外来医療費はHY1から5でそれぞれ平均22,762円、29,322円、45,804円、56,500円、57,164円であった。PDに関連した入院の1入院当たりの入院日数及び医療費はHY1から5でそれぞれ平均18.1日・675,457円、21.5日・833,974円、28.8日・1,091,203円、35.3日・1,335,964円、53.7日・1,806,676円であった。HY重症度が高くなるほど外来医療費、入院日数及び入院医療費が増加していた。【結論】本邦で初めて大規模医療情報DBを用いてPD患者の直接医療費を推計した。HY重症度が高くなるほど医療費や入院日数が増加しており、分析結果は臨床的にも妥当と考えられる。

Pj-008-2 上小脳脚の萎縮に左右差を呈する進行性核上性麻痺の特徴

○古泉 龍一^{1,2}、竹田 和弘¹、荒深 周生¹、守吉 秀行¹、矢端 博行¹、安藤 孝志¹、赤木 眞生¹、陸 雄一¹、宮原 弘明¹、曾根 淳¹、田中 章景²、吉田 明生¹、岩崎 靖¹
¹愛知医科大学加齢医学研究所、²横浜市立大学神経内科学・脳卒中医学

【目的】臨床診断基準が改訂され、進行性核上性麻痺(PSP)はパーキンソンズムが非対称でも診断可能となった。一方で病理学的な左右差の存在について、上小脳脚を含む小脳出力系に沿って出現するという症例報告は存在するが、連続剖検例では未検討である。本施設のブレインバンクから、PSPと病理診断された連続剖検例を検討し、非対称な上小脳脚萎縮を呈する症例の存在、および臨床的特徴、病理学的変性パターンについて報告する。【方法】PSPと病理診断された52連続剖検例を観察した。非対称な上小脳脚萎縮の定義は、Klüver-Barrera(KB)染色のルーペ像で、神経病理医5名中4名以上が非対称と判定した症例を採用した。神経細胞脱落はHematoxylin-Eosin染色、萎縮・淡明化はKB染色、神経原線維変化/pre-tangleおよびcoiled body/threadは抗リン酸化タウ抗体(AT-8)免疫染色により、それぞれ3段階で半定量的に評価した。【結果】上小脳脚萎縮に左右差を認めた割合は52例中7例(14%)だった。上小脳脚萎縮側と、病初期のパーキンソンズムおよび全経過の動作緩慢の優位側はそれぞれ一致していたが、全経過の筋強剛、安静時振戦の優位側とは必ずしも一致していなかった。病理学的には7例全例で、小脳歯状核のtau病理優位側と上小脳脚萎縮側と一致し、赤核、中心被蓋路、下オリブ核といった脳幹のtau病理優位側は上小脳脚萎縮の反対側で、Guillai-Mollaret三角の神経解剖と一致していた。【結論】PSPの連続剖検例で、上小脳脚の萎縮に左右差を認める症例が存在し、上小脳脚萎縮側と一致してGuillai-Mollaret三角にtau病理が出現する。上小脳脚萎縮側と臨床症状の対応については、動作緩慢の優位側やパーキンソンズムの発症側と関連している可能性が示唆される。

Pj-008-3 パーキンソン病患者におけるCOVID-19流行下での非運動症状の経時的変動

○毛受 奏子、森井美貴子、笠井 高士、大道 卓摩、篠本真紀子、藤野 雄三、水野 敏樹
京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学

【目的】COVID-19のパンデミックは、罹患の恐怖や外出自粛、社会的隔離など様々な不安をもたらし、パーキンソン病(PD)患者においても精神症状を悪化させる可能性が指摘されている。本研究ではPD患者のCOVID-19パンデミック下における精神症状の経時的変動とそれに関連する因子を明らかにすることを目的とする。【方法】当院に定期通院しているPD患者とその家族を対象とし、2020年5月、11月、2021年5月に不眠、不安、うつ症状について質問紙による調査を行った。評価尺度としてそれぞれInsomnia Severity Index Japanese version(ISI-J)、Generalized Anxiety Disorder-7(GAD-7)、Patient Health Questionnaire-9(PHQ-9)を用い、家族を対照とした。カットオフ値はISI-Jで15点、GAD-7で7点、PHQ-9で10点とした。【結果】研究参加同意を得たPD患者・家族各43名のうち、PD患者36名、家族31名から回答を得た。PD群/対照群で年齢中央値は74/72歳で差はなかったが、男性が25/6例とPD群で有意に多かった(P<0.01)。PD群でHoehn&Yahr分類は0-2が10例、3-4が26例、罹患者数中央値は5年、L-Dopa投与量中央値は400mgであった。カットオフ値を上回った人数はそれぞれ13/2例、17/7例、14/1例といずれもPD群で有意に多く、また各症状の主観的悪化も6/1例、9/7例、8/0例とPD群が多かった。3回の調査の各スコアを比較したところ、対照群では徐々に得点が低下していたが(ISI-J≥15 初回/2回目/3回目/7-5/2例、GAD-7≥7/11/11/7例、PHQ-9≥10/2/2/1例)、PD群ではほぼ変動がみられなかった(ISI-J≥15/13/13/13例、GAD-7≥7/19/19/17例、PHQ-9≥10/15/16/15例)。国内新規感染者数や行動制限の状況とも照合したが、これらに対応した増減はみられなかった。【結論】COVID-19流行下でPD患者は健常者と比較して精神症状の悪化を自覚した者が多かった。また健常者では経時的に精神症状が改善したのに対し、PD患者では改善が見られなかった。

Pj-008-4 パーキンソン病におけるdream-enactment behaviorの夢の内容

○菅田 真由^{1,2}、形岡 博史²、杉江 和馬²
¹奈良県総合医療センター 脳神経内科、²奈良県立医科大学 脳神経内科

【目的】夢が行動化となって起きうるレム期睡眠行動異常症(REM sleep behavior disorder:RBD)は、パーキンソン病(PD)の前駆症状であり、病期や認知機能障害の進行度など重症度の観点からも重要な症候である。RBDと関連がある夢の内容を検討した報告は少なく、PDの夢の内容を検討した。【方法】対象は、dream-enactment behaviorの有無、夢の内容などの質問(10項目)を28日間行った68患者を対象とした。dream-enactment behaviorの有無で、夢の内容を2群間で比較した。【結果】Nightmare(N)は30、Pleasant dream(P)は40例にみられた。各々夢の内容はphysical-related(N,P=2.2例)、work-related(3,8)、adventure/sports(0,9)、chased by(6,0)、attacked by(4,0)、fighting(4,1)、falling(3,0)、lost(5,0)、shopping(0,7)、enclosed space(1,0)、death(3,0)、unexpected events(10,1)、past events(1,8)、hobby/pleasant events(0,14)、dreamer-involved success or good fortune(0,7)であった。dream-enactment behaviorはN7例、P7例で見られた。dream-enactment behaviorを示した18例で、chased by(N, p=0.038)、adventure/sports(P, p=0.048)、hobby/pleasant events(P, p=0.011)、受動的な悪夢(p=0.011)、なまなまし夢(p=0.04)、中途覚醒(P=0.015)が多く見られた。【結論】PDでは、悪夢だけではなく、喜ばしい夢の頻度も多いことが示唆された。これらの夢の行動化が起こりうるかもしれない。

Pj-008-5 大脳皮質基底核変性症候群においてdiaschisisは存在するか

○中上 徹、中根 俊成、藤澤 洋輔、永山 寛、木村 和真
日本医科大学 大学院医学研究科 神経内科学分野

【背景・目的】Diaschisisは限局した病巣を有する症例で神経線維を介した抑制機序から遠隔領域に血流低下や機能低下を生じる現象であり、様々な神経疾患でdiaschisisの存在が報告されている。大脳皮質基底核変性症候群(CBS)は非対称性を臨床的特徴とするが、CBSにおいてdiaschisisに関する報告はない。今回の研究目的はCBSにおけるdiaschisisの頻度を明らかにすることである。【方法】改訂Cambridge基準を満たす当院診療のあるCBS患者(2013年1月-2021年8月)を対象とした。SPECT検査でdiaschisisの有無を調査し、diaschisis「あり」/「なし」群間で臨床像を比較検討した。【結果】CBS11例のうち5例(45%)で、diaschisisを認めた。Diaschisis「あり」/「なし」群間では性別、発症年齢、発症からSPECT検査までの期間では差を認めなかった。臨床症状に関してはミオクローヌス、ジストニア、失行、他人の手徴候、皮質性感覚低下、構音障害、前頭葉症状等において両群間で差はなかった。運動失調に関しては同様であった。しかし無動に関しては「あり」群では5例(100%)、「なし」群では4例(67%)と差はないものの、「あり」群に多い傾向を認めた(p=0.154)。【結論】今回の検討ではCBS症例の約半数で画像上diaschisisを呈した。しかし臨床症状との関連は認めなかった。経時的にSPECT検査を施行し得た症例では経過中よりdiaschisisが出現しており、病勢あるいは病態の進展を反映している可能性がある。CBSにおいてなぜdiaschisisが存在するか、その意義や反映する病態を解明するためにさらに症例を蓄積したい。

Pj-008-6 パーキンソン病と多系統萎縮症におけるTc-99m ECD-SPECTを用いた小脳血流の検討

○中元ふみ子、木村 友彦、小林 敬、永迫 友規、杉山 雄亮、坂内 太郎、山田美菜子、関 大成、椎尾 康
東京通信病院 神経内科

【目的】パーキンソン病(PD)と多系統萎縮症(MSA)の発症早期の鑑別におけるECD-SPECTを用いた小脳血流の有用性と、臨床経過に伴う小脳血流の変化について検討する。【方法】当科に入院したPDとMSAの連続症例(PD 50例、52-91歳、経過1-26年;MSA 25例、47-87歳、経過0-10年)のECD-SPECT (PD105例、MSA35例)における小脳半球のregional cerebral blood flow (rCBF)とrCBFのasymmetry index (rCBF AI=rCBFの左右差/左右のrCBFの平均×100)を求め、罹病期間や臨床病期分類との関連を後方的に検討した。【結果】経過5年以内のPDとMSAにおいて、小脳rCBFには有意差は認めなかったが、rCBF AIは、MSA-C(9.5 [3.9-16.6])、MSA-P(4.6 [2.9-5.4])でPD(1.4 [0.95-2.4])よりも有意に高値であった。MSA-Cでは罹病期間と小脳rCBFの間に負の相関があり(r=-0.55, p<0.01)、MSA-C、MSA-Pいずれにおいても罹病期間とrCBF AIの間には相関はなかった。PDでは罹病期間と小脳rCBFの間に相関はなかったが、臨床病期分類とrCBFの間には負の相関があり(r=-0.22, p=0.03)、罹病期間とrCBF AIの間には正の相関があった(r=0.30, p<0.01)。コントロール症例(52-86歳)の結果10件より、AI>3.6(平均+2標準偏差)を有意な左右差としたところ、PD20例で小脳血流の左右差を認め、そのうち19例で症状の左右差があり、小脳血流低下の優位側は、10例では症状の優位側と同側、9例では反対側であった。【結論】発症早期のPDとMSAでは小脳rCBFよりもrCBF AIで差が出やすく、日常診療における両者の鑑別には有用である。MSAでは発症早期から小脳血流の左右差を認めやすく、PDでは罹病期間が長い程左右差が増大する傾向が示唆された。また、PDでも臨床病期が進行する程小脳rCBFが低下する傾向が認められた。近年、PDにおける小脳の役割として大脳基底核と小脳との線維連絡の影響等が推察されているが、本検討では小脳血流と症状の優位側の関係に一定の傾向はなかった。

Pj-009-1 Parkinson症候群を呈した嗜銀顆粒性認知症の脳幹病理の検討

○荒川 晶¹、松原 知康¹、東原 真奈²、織田 麻琴¹、塩谷 彩子¹、仙石 隼平¹、村山 繁雄¹、齊藤 祐子¹
¹東京都健康長寿医療センター 高齢者バイオリソースセンター、²東京都健康長寿医療センター 脳神経内科

【目的】嗜銀顆粒性認知症(AGD)は、扁桃体・迂回回から側頭葉・前頭葉へ進展する4リベータウオパチーで高齢者の認知機能低下の一因である。近年、認知症とparkinsonismを呈し黒質に嗜銀顆粒を認めた症例報告が散見する。今回、生前に認知症とparkinsonismを呈し、AGDと考えた2症例を経験した。その脳幹全体の嗜銀顆粒の分布を検討する。【方法】当施設連続剖検例で認知症とparkinsonismを呈し嗜銀顆粒性認知症が主病だった2症例の神経病理学的検討を行った。【結果】【症例1】死亡時85歳男性。経過3年の認知症があり、死亡1年前、体幹の筋強剛・姿勢反射障害を認め、進行性核上性麻痺とアルツハイマー型認知症の合併と診断。頭部MRIで右優位の扁桃体・海馬に限局する萎縮を呈した。脳重は1,297g、肉眼的に右優位の扁桃体・海馬の萎縮、黒質の脱色素を認めた。組織学的に大脳辺縁系に広範なリン酸化タウ免疫染色・Gallyas染色陽性の嗜銀顆粒を認め、脳幹では黒質にリン酸化タウ免疫染色陽性の嗜銀顆粒の蓄積を認めた。さらに青斑核・橋線核・脳幹網様体に少数の嗜銀顆粒を伴った。【症例2】死亡時84歳男性。死亡2年前、認知症を呈し筋強剛・姿勢反射障害を指摘された。頭部MRIで扁桃体・海馬に限局する萎縮を呈した。脳重1,299g、肉眼的に両側扁桃体・海馬の萎縮を認め、軽度の黒質脱色素を認めた。組織学的に大脳辺縁系に広範な嗜銀顆粒を認め、黒質に嗜銀顆粒の蓄積を認め、青斑核・橋線核に少数の嗜銀顆粒を認めた。両例ともparkinsonismの原因となる薬剤の内服歴はなかった。またα-synuclein陽性構造物を認めず、Amyloidβ・神経原線維変性・リン酸化TDP-43の蓄積は軽度で留まった。【結論】両症例とも黒質を中心とした脳幹への嗜銀顆粒の蓄積が見られparkinsonismとの関連が示唆された。Sengokuらの症例(Mov Disord. 2018; 33 (suppl 2))を含め、今後脳幹の嗜銀顆粒の分布をより多数例で検討する必要がある。

Pj-009-2 緊急入院した進行性核上性麻痺および皮質基底核変性症の転帰についての検討

○深江 治郎、井神枝里子、竹重 遙香、中島明日香、富施 敦仁、江口 博人、下 泰司
順天堂大学附属練馬病院 脳神経内科

【目的】進行性核上性麻痺(PSP)は、パーキンソニズム、垂直性眼球運動障害、認知症を示す疾患であり、皮質基底核変性症(CBD)は左右差が強いパーキンソニズム、失行、認知症をきたす神経変性疾患である。今回の研究でPSP、CDの緊急入院の治療現状を把握することを目標とする。【方法】2016年9月から2021年8月までに当院で入院したPSPまたはCBD患者の入院時年齢、罹病期間、性別、入院原因、Barthel Index (BI)、入院期間、転帰を後ろ向きに検討を行った。これらの患者を予定入院患者と緊急入院患者を比較した。【結果】PSPおよびCBDで入院した全症例は30例であり、緊急入院症例は20例、予定入院症例は10名であった。緊急入院の原因は嚥下障害10名(うち誤嚥性肺炎7名合併)、歩行障害4名、癱瘓2名、精神症状1名、心不全1名、慢性硬膜下血腫1名であった。予定入院はパーキンソニズムの悪化4名、歩行障害5名、嚥下障害2名(うち誤嚥性肺炎0名合併)であった。緊急入院は平均入院年齢78.3±8.3歳、罹病期間4.0±2.3年あり、予定入院の平均入院年齢78.1±6.1歳(p=0.878、t検定)、罹病期間4.0±2.3年(p=0.607、t検定)と有意な差はなかった。予定入院の転帰は退院8名、転院1名、施設1名であり、緊急入院は退院6名、転院8名、施設4名、死亡2名であった。入院日数は予定患者22.7±9.2日であり、緊急入院患者32.6±13.4日(有意に緊急入院患者の方が長かった(p=0.045、t検定))。【結論】PSPおよびCBDの緊急および予定入院の原因は嚥下障害と歩行障害が多かった。緊急入院症例は嚥下障害に誤嚥性肺炎が合併した症例が多く、合併症の治療が必要であったことより入院期間が有意に長く、自宅退院が少なかったと思われる。

Pj-009-3 Perry病同一家系3症例(DCTN1 F52L変異)の臨床病理学的検討

○本田 裕之¹、笹ヶ迫直一²、原 英夫³、三嶋 崇靖¹、濱崎 英臣¹、吉村 基¹、八木田 薫¹、柴 信孝²、相島 慎一⁵、坪井 義夫⁴、岩城 徹¹
¹九州大学医学部神経病理学、²国立病院機構大牟田病院 脳神経内科、³佐賀大学医学部 脳神経内科、⁴福岡大学医学部 脳神経内科、⁵佐賀大学医学部 病因病理学

【目的】同一家系・同一遺伝子変異のPerry病3例における臨床病理報告を行う。【方法】症例1と3は姉妹、症例2は甥である。剖検を施行し病理学的検索を行った。【結果】症例1:48歳時に歩行障害で発症し、呼吸障害や情動障害を示し74歳で死亡。症例2:52歳時にうつ症状で発症し、parkinsonism、呼吸障害が出現し66歳で死亡。症例3:70歳時にparkinsonismと呼吸障害で発症し、肺炎にて74歳で死亡。3例ともMIBG心筋シンチの取り込みが低下していた。病理所見:症例1:黒質の神経細胞脱落が高度で、同部位にp-TDP43陽性NCIやGCIが散見された。基底核および脳幹に進行性核上性麻痺に類似したtauopathyが高度であった。症例2:黒質変性が高度で、p-TDP43陽性NCIやGCIを黒質や基底核に中等度認めた。海馬にp-TDP43陽性threadが目立った。Tauopathyを基底核や脳幹に軽度認めた。症例3:黒質変性が高度であり、p-TDP43陽性NCIやGCIを黒質や大脳基底核、脳幹に軽度から中等度認めた。軽度のtauopathyが基底核や脳幹にみられた。症例1と2の心臓を調べ、症例1でTH陽性交感神経の脱落がみられた。【結論】Perry病はダイナクチン(DCTN1)の遺伝子異常により生じる。F52L変異では微小管結合能が中等度に保たれ、長期の罹病期間に関与していると考えられる。本検討により、TDP43 proteinopathyは他の変異と同様に3症例に共通して出現していた。特徴的なことにこの変異家系では大脳基底核や脳幹に程度が異なるもののtauopathyを伴いやすい事が示された。近年、DCTN1とTDP43が直接結合する事が明らかにされ、DCTN1変異によるTDP43 proteinopathy発症の基盤が示された。一方、DCTN1とtau蛋白との関連を解明するには今後の更なる検討が必要である。

Pj-009-4 若年性パーキンソン病におけるLIN28A遺伝子変異解析

清水 麻衣¹、郝 鹏¹、李 元哲¹、吉野 浩代²、船山 学^{1,2}、西岡 健弥¹、服部 信孝^{1,2}
¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科、²順天堂大学医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター

【目的】Lin-28 homolog A (LIN28A) 遺伝子の変異 (p.R192G) は、韓国をルーツとする典型的なパーキンソン病症例から報告された。現在までの既報は、レボドパに良好な反応を呈する認知症の合併のない若年性パーキンソン病の2症例 (発症年齢はそれぞれ27歳、49歳) についてのみである。今回我々は、日本人由来のパーキンソン病患者に対して、LIN28A 遺伝子のスクリーニング解析を行った。【対象及び方法】当院のパーキンソン病遺伝子バンクに登録されている遺伝子を用いた。ターゲットパネル解析にて既知の原因遺伝子変異の見られない発症年齢が50歳以下の若年性パーキンソン病153例 (平均発症年齢: 38.5±8.3歳) を抽出した。サンガーシーケンシング法を用いてLIN28A 遺伝子の全コード領域及びエクソンイントロン境界部について変異解析を行った。【結果】パーキンソン病発症と関連が示唆されるLIN28A 遺伝子変異は検出されなかった。【結論】日本人由来の若年性パーキンソン病においてLIN28A変異は稀である。今後さらなる解析数を増やし、検討する必要がある。

Pj-009-5 ハロペリドール慢性投与ラットにおける薬剤性パーキンソニズムと遅発性ジスキネジア

木下 郁¹、西島 春生¹、中村 崇志¹、引地 浩基¹、今 智矢²、鈴木千恵子²、富山 誠彦²
¹弘前大学病院 脳神経内科、²弘前大学大学院医学研究科 附属脳神経血管病態研究施設 脳神経内科学講座

【目的】抗精神病薬による薬剤性パーキンソニズムと遅発性ジスキネジア発現の機序として、線条体間接路神経細胞のD2受容体の遮断と代償的な過敏性獲得が想定されている。直接路の関与についてはこれまで十分検討されていない。今回我々はハロペリドール慢性投与ラットで薬剤性パーキンソニズムと遅発性ジスキネジアそれぞれに相当するような症状を評価し、線条体における直接路のマーカーのダイノルフィン、間接路のマーカーのエンケファリンの発現について検討した。【方法】雄のウィスターラットにハロペリドールデカン酸 (n = 14) またはプラセボ (n = 7) を6か月投与した。Vacuous chewing movement (VCM; 遅発性ジスキネジア様の異常不随意運動) の回数、探索行動の頻度、ロータロッドテスト成績を評価した。さらにこれらのラットにおける線条体のダイノルフィンとエンケファリンの発現量をウェスタンブロット法を用いて調べ、VCMの発現が多かったラット (8回/2分以上)、少なかったラット (7回/2分以下)、コントロールラットの3群間で比較した。【結果】ハロペリドール慢性投与ラットでは全例でVCM発現を認めた。また探索行動は減少し、ロータロッドテスト成績は不良だった。ハロペリドール慢性投与ラットでダイノルフィンの発現が低下した。ハロペリドール慢性投与ラットでエンケファリンの発現が低下し、VCMが多かったラットでより高度に低下していた。【結論】ハロペリドールによる薬剤性パーキンソニズムや遅発性ジスキネジアの発現には間接路のみではなく直接路の異常も関与していることが示唆された。

Pj-009-6 新規SLC9A6変異を持つ女性保因者が知的障害と非典型パーキンソニズムを呈した1家系

土屋 舞¹、南 海天¹、平井出正紀²、金 然正³、大塚 稔久³、瀧山 嘉久¹
¹山梨大学病院 神経内科、²峡南病院神経内科、³山梨大学第一生化学

【目的】SLC9A6はX連鎖性知的障害を呈するChristianson症候群の病因遺伝子である。我々は、新規SLC9A6変異を持つ女性保因者が、知的障害と非典型的なパーキンソニズムを呈したまれな家系を見出したので、臨床・分子遺伝学的検討を行なうことを目的とした。【方法】家系内の女性患者2名 (発端者と母親) と健常者 (母方の叔父と叔母) 2名についてWESを行ない、Sanger法にてSLC9A6変異を確認した家系内共分離、X染色体不活性化、変異タンパクの機能解析を行なった。臨床像は女性患者3名について検討した。【結果・考察】発端者は51歳女性、小学校時代から学習障害があり、48歳時から右上肢巧緻運動障害、固縮、腱反射亢進が認められた。母親も読み書きは習得しておらず、63歳ごろから右上肢の巧緻運動障害や歩行障害が出現していた。また発端者の妹 (45歳) も学習が不得手であり、右上下肢に軽度の固縮を認めた。本家系の患者はすべて女性であり、知的障害と成人期発症の左右差のあるパーキンソニズムを呈していた新規SLC9A6ミスセンス変異 (c.265T>C, W89R) を患者3名に共通してヘテロ接合性に認められたが、健常者2名には認められず、家系内共分離が確認された。X染色体の不活性化は女性患者3名では68.6-76.2%であったが、女性健常者1名は100%であった。W89R変異タンパク質はNHE6関連小胞膜輸送を変化させており、エンドソーム輸送を阻害することで神経変性をきたすと考えられた。【結論】SLC9A6変異を持つ女性保因者が神経症状を呈した報告はきわめて少ない。我々は、新規SLC9A6変異をヘテロ接合性を持つ女性保因者が知的障害と非典型パーキンソン病を呈する、まれな本邦1家系を見出し、その臨床・分子遺伝学的特徴を明らかにした。

Pj-010-1 Parkinson病患者における髄液中リン酸化タウ濃度は姿勢保持障害を反映する

小澤 正和¹、村上 秀友¹、白石 朋敬¹、北川 友通¹、佐藤 健朗¹、高津 宏樹¹、小松 鉄平¹、坂井健一郎¹、梅原 淳¹、大本 周作²、三村 秀毅¹、井口 保之¹
¹東京慈恵会医科大学医学部内科学講座脳神経内科、²東京慈恵会医科大学葛飾医療センター脳神経内科

【目的】Parkinson病 (PD) 患者は進行とともに運動症状が悪化するのみならず、認知症を伴うParkinson病 (PDD) へ進行していく。その過程ではアルツハイマー病 (AD) の病理も関与することが報告されている。一方、髄液中リン酸化タウはADのバイオマーカーとして実用化されている。今回、PD患者における髄液中リン酸化タウ濃度と運動症状との関連を検討した。【方法】未投薬のPD患者19 (男13女6) 名を対象とした。対象患者に運動症状 (Hoen-Yahr重症度、MDS-UPDRS part IIIの総点と筋強剛、無動、振戦、歩行、姿勢保持障害のサブスコア) と認知機能 (MMSE) の評価、123I-MIBG心筋シンチグラフィ (早期像のH/M比)、123I-FP-CIT SPECT (左右のSBRの平均値)、髄液検査 (髄液中リン酸化タウ濃度) を実施した。髄液中リン酸化タウ濃度と各評価スコアとの関連をSpearmanの順位相関係数と重回帰分析で比較した。【結果】対象患者の年齢は70.2±11.8歳で、髄液中リン酸化タウ濃度は47.3±20.6 (28-108; ADのカットオフ値50) pg/mLであった。髄液中リン酸化タウ濃度はMMSE、早期像のH/M比、左右のSBRの平均値、MDS-UPDRS part IIIの姿勢保持障害以外の評価項目とは関連を示さなかった。一方、年齢 (r=0.663, P=0.002)、姿勢保持障害 (r=0.656, P=0.002)、Hoen-Yahr重症度 (r=0.615, P=0.005) とは正の相関を示した。年齢、MMSE、早期像のH/M比、左右のSBRの平均値、髄液中リン酸化タウ濃度を考慮した重回帰分析では、MDS-UPDRS part IIIの各評価項目のうち姿勢保持障害のみ (β=0.459, P=0.049) および髄液中リン酸化タウ濃度 (β=0.575, P=0.030) と関連を示した。【結論】髄液中リン酸化タウ濃度はPD患者の運動症状の中でも特に姿勢保持障害と関連している。

Pj-010-2 進行性核上性麻痺患者の臨床像の変化

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

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) 患者は、眼球運動障害、姿勢反射障害、寡動、すくみ足、認知機能障害など、様々な神経候を呈する。MDS-PSP診断基準では、臨床的特徴の組み合わせによってさまざまな臨床亜型に分類するが、経過中にその臨床像が変化していくことがある。今回、我々はPSP患者の臨床亜型の変化を追跡した。【方法】2005年1月から2017年10月の間に当院を受診した経過3年以上のPSP患者を後方的に調査し、人口統計情報、症状、神経学的所見および生存期間を電子カルテから抽出した。臨床亜型はMDS-PSP診断基準に従い、複数の臨床亜型の基準を満たした場合は、(1)MAXルールに基づく、(2)臨床医の診断が診療録に明記されている場合は臨床医の判断に基づく、の2つの方法でそれぞれ臨床亜型を決定した。【結果】対象となったPSP 46例は、男性27例、平均発症年齢71.8±7.9歳で、発症から初診までの平均経過期間は7.0±3.1年だった。初診時にPSP-RSと診断されたのはMAXルールで18例 (39%)、臨床医診断では10例 (22%) だった。平均観察期間7.0±3.1年を経て、最終診察時および死亡時の診断がPSP-RSだったのはMAXルールで37例 (80%)、臨床医診断で25例 (54%) だった。【結論】MAXルールと臨床医診断では、臨床亜型の種類の多さやPSP-RSの割合に違いがみられた。発症早期では診断確実性レベルが低い症例やPSP-RSの診断基準を満たさない症例も、経過とともに診断確実性レベルが高くなり、PSP-RSに分類される傾向がみられた。

Pj-010-3 MRIのT2/FLAIRシークエンスで両側中小脳脚高信号を示した患者における原疾患の検討

張 琢成¹、織茂 賢太¹、三井 純^{1,2}、松川 敬志^{1,2}、石浦 浩之¹、戸田 達史¹
¹東京大学医学部附属病院 脳神経内科、²東京大学大学院 医学系研究科 分子神経学講座

【目的】両側中小脳脚のT2/FLAIR高信号は小脳の変性を伴う疾患でしばしばみられる。例えば、多系統萎縮症 (MSA-C) では40%程度が中小脳脚でのT2高信号を呈し、腕脳X関連振戦/失調症候群においては両側中小脳脚の高信号はMCP signと呼ばれる代表的な所見とされ、神経核内封入体病でも同様の所見を呈することが知られる。他にも脱髄や血管障害など多様な機序によって中小脳脚の病変を呈するが、実際に各疾患がどのような頻度で中小脳脚病変を呈するかについての検討は少ない。本研究では過去の当科入院症例において中小脳脚病変を有する症例の原疾患について検討する。【方法】2020年1月から2021年8月までの間に当科に入院した患者から頭部MRIで中小脳脚にT2/FLAIRにおける高信号域を認めた症例を抽出した。各症例についてMRI画像の再検討を行い、両個性および片個性に病変を呈した症例に分け、各群で年齢・性別・診断について検討した。【結果】2020年以降での当科入院症例において、MRIでの中小脳脚のT2/FLAIR高信号を認めた症例は30例であった。両個性に認められた症例が内22例 (年齢中央値63.5歳、男性45%)、片個性に認められた症例が8例 (年齢中央値45.5歳、男性13%) だった。両個性では55% (12例) がMSA-Cであり、以下その他の変性疾患 (4例: 副腎白質ジストロフィー2例、CLCN2関連白質脳症1例、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 [CADASIL] 1例)、脱髄疾患 (3例) と続き、診断未確定の症例が2例、脳血管障害が1例あった。片個性では脱髄疾患 (いずれも多発性硬化症) が3例で最多で、次いで脳血管障害 (2例)、変性疾患 (MSA-P1例、副腎白質ジストロフィー1例) となった。【結論】当科入院患者において、両側中小脳脚でT2/FLAIR高信号を認める患者ではMSA-Cが半数以上を占め、その他副腎白質ジストロフィーなど変性疾患が大部分を占めた。一方で両個性の中にも脱髄性疾患が10%程度存在し、片個性の場合には最多であった。

18日 一般演題 ポスター (日本語)

Pj-012-1 ロチゴチンの継続が困難であったパーキンソン病患者の臨床的特徴

○加藤 拓真、今井 啓輔、山田 文弘、山本 敦史、猪奥 徹也、崔 聡、長 正訓、上田 涼大、田中 義大、久世 彩歌、中谷 悠
京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科

【目的】ロチゴチンは、パーキンソン病(PD)治療薬で初めてのドパミンアゴニスト貼付剤である。しかし、ドパミンアゴニストとしての副作用のみならず、貼付剤特有の副作用で継続が困難となる症例もみられる。今回、ロチゴチン処方開始後、継続が困難であった症例の特徴を明らかにする。【方法】2017年1月から2019年10月までに当科でPDと初期診断した連続249例中、新規にロチゴチン処方を開始した例を対象とした。観察期間2年間に、ロチゴチン継続困難例(D群)と継続可能例(C群)に分け、背景因子と併用薬、ロチゴチンの使用状況を比較するとともに、D群の継続困難理由を検討した。【結果】対象は35例(14%)あり、D群21例、C群14例であった。D群/C群にて男性は7/6例、ロチゴチン開始年齢中央値は76/78歳、Hoehn-Yahr重症度分類3度以上は17/13例、ロチゴチン開始時UPDRS part III中央値は10/12点であった。最終診断はPD 14/14例、レビー小体型認知症(DLB) 4/0例、その他が3/0例であった。併用薬はL-Dopa製剤19/13例、L-Dopa製剤の使用量中央値300/300mg、他ドパミンアゴニスト2/2例、ゾニサミド6/2例、イストラデフィリン5/2例、セレギリン1/1例、アマタンジンとエンタカボンはC群でそれぞれ1例であった。発症からロチゴチン開始までの期間中央値は2/4年、ロチゴチン最大使用量中央値は4.5/13.5mg、ロチゴチン開始6か月での効果不明例は15(71%) / 2例(14%)であった。D群の継続困難理由(重複あり)は、皮膚障害9例(43%)、幻視2例、ふらつき2例、傾眠、頭痛、言動異常、転倒、運動希望、効果不明がそれぞれ1例であった。【結論】ロチゴチン継続困難例は継続可能例と比較して、ロチゴチン開始までの年齢が短く、ロチゴチン最大使用量が少なく、DLB診断例、ロチゴチン開始6か月での効果不明例が多かった。継続困難理由として43%でみられた皮膚障害が最多であったが、ドパミンアゴニストの副作用も含まれていた。

Pj-012-2 パーキンソン病患者の意欲低下と日中過眠へのロチゴチンとロピニロール貼付剤の効果果

○武久 康、川口 洋子
岡山赤十字病院 脳神経内科

【背景】パーキンソン病薬の中でドパミン受容体刺激剤は効果が期待できる一方で、日中過眠等の副作用が問題になることが多い。Rotigotine (RTG) は非麦角系ドパミン受容体作用薬の中でもD1作用が強いとされ、D1受容体は直接路に関与し、線条体、錐状核、嗅結節および大脳皮質に多く分布されており、また、RTG投与によりウェアリング・オフ現象時の運動障害である無動、すくみ足、夜間頻尿等が改善されることが見られる。一方、Ropinirole Hydrochloride (ROP) はD3受容体への親和性が高く、内服薬ではドパミン調整障害症候群等の副作用があり、投与時に注意を要するが、ROP貼付剤は常に一定の血中濃度を保ち、副作用が少なく、意欲向上が期待できる可能性がある。さて、パーキンソン病患者の非運動症状のうち意欲低下および日中過眠はADLを低下させる原因と考えられている。そこで、両貼付剤の認容性、意欲低下および日中過眠について検討を行うため、日中過眠に対してはEpworth Sleepiness Scale (ESS)、意欲低下についてはApathy scale (AS) で各効果を比較検討した。【対象・方法】MDSのパーキンソン病臨床診断基準にて診断され、当院の倫理委員会の審査を経て口頭および文書にて同意を得た、当科に通院中の患者91名(男性42名、女性49名(平均年齢74.6±8.3歳)、Hoehn & Yahr stage 3.2±1.3)を対象に、51名の患者にRTG貼付剤4.5~18mg、40名の患者にROP貼付剤8~40mgを投与前、投与後1ヵ月および3ヶ月について各スコアを比較した。両貼付剤への割り付けは無差別におこなった。【結果】RTG貼付剤の51名では、中止が8例(15.7%)、皮膚トラブルは4例、ROP貼付剤の40名では、中止が10例(25%)、薬剤による皮疹が1例であった。両貼付剤とも投与前後でESSは変化なく、ASは改善を認めた(P<0.05)。【結論】パーキンソン病患者の意欲低下に対し、RTGおよびROP貼付剤の効果は期待できる可能性がある。

Pj-012-3 取り下げ演題

Pj-012-4 パーキンソン病の睡眠異常へのゾニサミドの無作為化比較試験: ZEAL試験プロトコール

○形岡 博史¹、五十川雅裕²、長谷部美代子²、七浦 仁紀¹、井上 隆²、高島 隆造²、大塚 仁美²、桐山 敬生¹、笠間 周²、笠原 正登²、杉江 和馬¹
¹奈良県立医科大学病院 脳神経内科、²奈良県立医科大学病院 臨床研究センター

【目的】睡眠障害はパーキンソン病(PD)の主要な非運動症状であり、本邦の疫学調査では73.8%の有病率がある。睡眠に影響を与える因子は、ドーパミン神経細胞の脱落を含みPDに由来する運動障害、薬剤の影響による夜間覚醒問題や精神症状、日中の眠気、レム期睡眠行動異常症(REM sleep behavior disorder; RBD)の合併など多彩である。良質な睡眠は、特に高齢のPD患者では動作緩慢を軽減する。PDにおける不眠に対しエスゾピクロン、ロチゴチン、メラトニン、L-Dopa徐放剤(本邦未承認)の効果を示唆されているものの、睡眠の評価が十分に行われていないなどの問題があり、エビデンスとしては不十分である。また、逃げようとして怪我をする等の顕著なRBDに対しゾニサミド 25mgを就寝前に投与しRBDが消失したPD患者の報告や、抗PD薬を内服していないPD患者に対してゾニサミド投与による運動症状の効果をみた試験では、RBDが軽減したと記載もある。しかし、RBDに対する抗PD薬の介入試験はない。【方法】睡眠障害または、睡眠時行動異常症を合併するPD患者を対象とし、ゾニサミド投与による睡眠障害、睡眠時行動異常症への効果を検証するために、ゾニサミド28日間投与する群とプラセボ群にランダム割り付けし比較検定する。携帯式脳波計スリープグラフで得た客観的睡眠指標(睡眠効率)を主要評価項目に、その他の睡眠指標(総睡眠時間、中途覚醒、入眠潜時、睡眠構築、REM sleep without atoniaの出現頻度)と主観的睡眠評価(PDSS-2とビッツバーク睡眠質問票、RBD screening Japanese questionnaire)を副次評価項目とした。【結果・結論】29例を登録した。jRCTs051200160

Pj-012-5 パーキンソン病に対するZonisamideの運動症状改善効果

○井関 賛、齊木 臣二、服部 信孝
順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病(PD)治療薬であるZonisamide (ZNS)の運動症状改善効果を経時的・定量的に評価すること。【方法】2019~21年11月に当院にてZNS 25又は50mgを投与した36例のPD患者(MDS Criteria 2015にてclinically established PDと診断)を対象とし、各種臨床的特徴を解析した。さらにZNS内服開始後6ヶ月間の重症度変化が観察可能であった10症例(男性4例・女性6例。平均年齢56.4歳±11.4歳、罹病期間2-16年)を対象とし解析した。運動症状はMDS-UPDRS part IIIを用いて評価し、内服前・内服12週後・内服24週後で評価した。またMini Mental State Examination、MDS-UPDRS part IVも評価した。【結果】症例群の臨床的特徴は、男性:15、女性:21、平均年齢70.9±9.29歳、ヤールステージ3.00±0.84、levodopa内服量547±280 mg; 罹病期間9.71±4.19年であった。重症度変化を観察し得たMDS-UPDRS part IIIは内服前31.0±15.2であり、内服3ヶ月後24.5±13.9 (paired t検定、p<0.05)、内服6ヶ月後22.1±10.3pts (paired t検定、p<0.05)と有意な改善が認められた。また改善効果の症状別評価では振戦(静止時振戦・姿勢時振戦・動作時振戦)のみが内服3ヶ月後から有意に軽減(内服前平均3.44±2.54 pts、内服3ヶ月後平均1.00±0.81、paired t検定、p<0.05)し、他症状よりも早期に改善効果が認められた。【結論】本研究ではZNS投与3ヶ月後の運動症状改善効果は既報(Neurology 2007, 68:45)に一致し、6ヶ月後の評価でも改善効果が認められた。

Pj-013-1 パーキンソン病前駆状態患者における血清銅濃度の検討

○田口宗太郎^{1,2}、林 未久²、星野 哲朗³、麦 雅代³、篠邊龍二³、塩見 利明⁴、齋木 英資⁴、道勇 学²
¹愛知医科大学病院 パーキンソン病総合治療センター、²愛知医科大学 神経内科、³愛知医科大学 睡眠科・睡眠医療センター、⁴広島大学 睡眠医学寄付講座

【目的】パーキンソン病(Parkinson's disease, PD)で観察される黒質銅含有量減少に対する銅補充療法がPD症候に有益な効果を示唆したことから、銅がPD病態に関与し更にPDに関連するバイオマーカーの候補であるとの考察がある。血清銅濃度も健常人と比べて低いことがメタ解析で示されているが、年齢・病期・性別・併存症・併用薬などが交絡している疑いも指摘され、PD患者における意義は結論づけられていない。PD病態に関連して血清銅濃度が低下しているならPD前駆状態(pro-PD)から観察しようと仮説づけ、これを検証した。【方法】国際運動障害疾患学会のpro-PD診断基準を満たす終夜睡眠ポリグラフ検査により診断されたレム睡眠行動障害患者13名(pro-PD群; 男性69%、年齢は中央値76 [95%信頼区間: 71.62, 79.60]歳、BMI 23.33 [21.58, 25.08]、レム睡眠行動障害罹患10 [5.13, 14.71]年)、年齢・性別を一致させた脳卒中既往のある患者13名(対照群)を対象。銅濃度に影響しうる投薬ならびに肝疾患、糖尿病、慢性炎症性腸疾患、血液透析および小腸広範切除の既往なし。早朝・空腹時に血液を採取、比色法により血清銅濃度を測定した。本研究は所属施設倫理委員会において承認されている。【結果】血清銅濃度は対照に比べpro-PDで低下していた(pro-PD群: 90 [80.05, 96.56] ug/dl、対照群: 100 [93.67, 120.94] ug/dl; p = 0.02)。【結論】PD患者と同様にpro-PD患者でも血清銅濃度が低下している可能性が示唆された。症例数増加による統計学的信頼性の向上、血液・脳実質間の媒介物質としての髄液での測定および血清濃度との対比、長期観察によるPD phenoconversionの考慮などが今後の展望として挙げられる。

Pj-013-2 神経変性疾患における血漿スフィンゴ脂質の異常

- 大泉 英樹¹、戸恒 智子¹、杉村 容子¹、馬場 徹¹、谷口さやか¹、田中 洋康¹、高橋 俊明¹、吉岡 勝¹、福永 浩司²、武田 篤¹
¹仙台西多賀病院 脳神経内科、²東北大学 薬学部

【目的】近年、いくつかの脂質代謝異常が神経変性疾患の病態にも重要な役割を果たしているエビデンスが増えている。しかし、どのような脂質代謝異常が神経変性疾患に最も重要な役割を担っているかどうかについては未だに不明である。これまで血漿脂質メタボローム解析(リビドミクス)は、偏りの無い方法で、脂質代謝異常探索のための研究に利用可能であることが示されている。しかし、血漿リビドミクスは、これまで神経変性疾患においては実施されていなかった。このことから我々は血漿リビドミクスを神経変性疾患において施行した。【方法】シヌクレインパチーである特発性パーキンソン病(IPD)群、レビー小体型認知症(DLB)群および多系統萎縮症(MSA)群、タウオパチーであるアルツハイマー病(AD)群および進行性核上性麻痺(PSP)群、健常者(CN)群を対象に、血漿中脂質を液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法(LC-MS/MS)を用いて血漿リビドミクスを行った。コホートAでは、IPD患者30例と対照(CN)として28例を登録した。コホートBでは、DLB30例、AD13例、CN15例を登録した。コホートCでは、PD28例、MSA13例、PSP16例、CN7例を登録した。【結果】(1)IPD群、DLB群、MSA群、AD群およびPSP群ではCN群と比較して血漿スフィンゴリノール酸(SIP)が統計学的に有意に低いことを明らかにした。(2)IPD、DLB群、AD群およびPSP群ではCN群と比較して、血漿グルコシルセラミド(GlcCer)が統計学的に有意に高いことを明らかにした。【結論】血漿スフィンゴリノール酸(SIP)濃度の低下や血漿GlcCer濃度の上昇が神経変性に重要である可能性があることが示唆された。これらの結果は、神経変性疾患における血漿スフィンゴ脂質代謝異常についての理解を深める新しい知見である。

Pj-013-4 進行性核上性麻痺患者の脳脊髄液中YKL-40濃度の推移

- 阪田 良一、瀧川 洋史、花島 律子
鳥取大学医学部脳神経内科

【目的】アストロサイトやミクログリアに発現するタンパク質YKL-40は、タウオパチーであるアルツハイマー型認知症(AD)や進行性核上性麻痺(PSP)などいくつかの神経変性疾患の脳脊髄液中発現量が増加することが報告されている。アルツハイマー型認知症では疾患進行につれて脳脊髄液中YKL-40濃度が経時的に上昇すると報告されており、PSPでも経時的に脳脊髄液中YKL-40濃度が上昇することが予想される。一方で、パーキンソン病(PD)患者では脳脊髄液中YKL-40濃度は健常者と同程度で、疾患進行とともにわずかに低下することが報告されている。本研究では、PSP患者の脳脊髄液中YKL-40濃度が、ADと同じように発症から経時的に上昇していくか検討した。また、脳脊髄液中YKL-40濃度の推移が、PSPとPDの鑑別診断に利用可能か検討した。【方法】発症後、複数回脳脊髄液が採取されたPSP(8例)とPD(7例)症例の脳脊髄液中YKL-40濃度をELISA法で測定した。YKL-40の発現推移を直線に近似した(最小自乗法)。直線の傾き($K = \Delta \text{CSF YKL-40 concentration} / \text{month}$)を定義し、2群間で比較した。【結果】PSP中6例で脳脊髄液YKL-40濃度は経過中上昇し、2例はわずかに低下していた。PDでは、既報告と同じく脳脊髄液YKL-40濃度は5例で減少し、2例はわずかな上昇であった。K値の平均は、PSP群で25.4 pg/ml/month、PD群で-5.03 pg/ml/monthであり、PSP群で有意に大きかった($p=0.021$)。K値のカットオフ値を18.131 pg/ml/monthとしてROC解析を行うと、感度0.62、特異度1.00で、PSP、PDの鑑別が可能であった(曲線下面積0.792)。【結論】脳脊髄液中YKL-40濃度はPSP症例で経時的に上昇することが多く、経時的に脳脊髄液中YKL-40濃度を測定することにより、PSPとPDの鑑別に有用である可能性が示された。

Pj-013-6 パーキンソン病における細胞外ATPは、病態の進行を反映する新規指標である

- 安達 隼輔¹、大嶽れい子¹、辻村 優次¹、江坂 好加¹、中野 頌子¹、加藤 邦尚¹、坂野 文彦¹、東 篤宏¹、菊池 洗一¹、長尾龍之介¹、前田 利樹¹、村手健一郎¹、廣田 政古¹、石川 等真¹、水谷 泰彰¹、島 さゆり¹、植田 晃広¹、伊藤 瑞規¹、武藤多津郎²、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学病院 脳神経内科、²中部国際空港診療所

【目的】パーキンソン病(PD)において神経炎症が病態と密接に係わるエビデンスが蓄積されている。中樞、末梢を問わず細胞外ATPは、低濃度では神経伝達物質としての役割を有するが、その濃度がミリモルを超えるとミクログリアのP2X7R受容体活性化を通じて炎症を引き起こすとされている。PDでは、細胞外ATP低下により細胞内外のNa⁺/K⁺勾配維持が十分でなくなる可能性やミトコンドリアからの活性酸素の発生により細胞膜が障害されてヌクレオチドが細胞外に漏れやすくなる可能性などが想定されるものの、PDにおける細胞外ATPの検討は認めない。そこでPDと健常者における脳脊髄液(CSF)ATPを比較するとともに、臨床指標やリン脂質指標との関係を検討した。【方法】対象は、MDS-PDの診断基準ではは確実を満たすPD 40例(検査時年齢68.0±6.9歳、男性27例、女性13例)と、神経疾患が無く、年齢と性をマッチさせた認知機能の保たれた20例(検査時年齢68.2±8.9歳、男性13例、女性7例)。空腹時血清とCSFを用い、LC-MS/MSにてATPと40種類のリン脂質解析を行った。【結果】PDは健常者に比してCSFと血清のATPが有意に上昇していた($p < 0.0001$)。髄液のATPはSCOPA-AUT($R^2=0.378$)と、血清のATPはMMSE($R^2=0.565$)やADAS($R^2=0.445$)の単語再生をはじめとする幅広い高次脳機能検査結果と相関していた。また、n-3系脂肪酸で、シナプスの可塑性を高め、抗酸化作用を有するドコサヘキサエン酸(DHA)を脂肪酸組成に持つリン脂質と負の相関を認めた。【結論】PDではCSFと血清のATPの上昇を認め、自律神経不全や認知症の重症度と関連していたことから、新規病態指標になる可能性が示唆された。

Pj-013-3 パーキンソン病の髄液では神経保護作用を有するリン脂質が低下している

- 前田 利樹¹、大嶽れい子¹、安達 隼輔¹、辻村 優次¹、江坂 好加¹、中野 頌子¹、林 和孝¹、加藤 邦尚¹、坂野 文彦¹、東 篤宏¹、菊池 洗一¹、長尾龍之介¹、村手健一郎¹、廣田 政古¹、石川 等真¹、水谷 泰彰¹、島 さゆり¹、植田 晃広¹、伊藤 瑞規¹、武藤多津郎²、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学医学部 脳神経内科学、²藤田医科大学 中部国際空港診療所

【目的】パーキンソン病(PD)では、 α シヌクレインの凝集と伝播に脂質代謝酵素異常の関与することが示唆されている。またリノール酸の投与でPDのモデル動物の発症を抑制出来たとの報告も認める。そこで今回、PDの髄液におけるリン脂質成分を網羅的に調べ、健常者と比較検討することで、発症に関連する脂質関連物質の同定を試みた。【方法】対象は、MDS-PDの診断基準を満たすPD 36例(検査時年齢67.6±7.1歳、男性25例、女性11例)。神経疾患が無く、年齢と性をマッチさせた認知機能の保たれた20例(検査時年齢68.2±8.9歳、男性13例、女性7例)。空腹時における脳脊髄液を用い、LC-MS/MSにてリビドミクス解析を行った。C14~C22からなる脂肪酸を含むリン脂質のうち、フォスファチジルコリン(PC)、リゾフォスファチジルコリン(LPC)、フォスファチジルエタノールアミン(PE)、スフィンゴエリン(SM)に属する40種類の脂質を測定した。【結果】PDは健常者に比してPC、PE、SMにおける長鎖リン脂質とLPCが低下し、PCの短鎖リン脂質は上昇していた。特にアラキドン酸(ARA)を含有するPC(18:0/20:4)($p=0.0333$)ならびにPE(18:0/20:4)($p=0.0038$)、ドコサヘキサエン酸(DHA)を含有するPC(18:0/22:6)($p=0.0087$)ならびにPE(18:0/22:6)($p=0.0006$)の有意な低下を認めた。【結論】n-6系脂肪酸であるARAは海馬を含む脳に多く含まれ、脳機能の維持と密接に関連し、n-3系脂肪酸であるDHAは、シナプスの可塑性を高め、抗酸化作用を有することが知られている。PDにおけるこれらの低下は、その是正を介した病態抑制につながる可能性を秘めている。

Pj-013-5 パーキンソン病における髄液尿酸値の臨床的意義

- 石川 等真¹、大嶽れい子¹、安達 隼輔¹、辻村 優次¹、江坂 好加¹、中野 頌子¹、林 和孝¹、加藤 邦尚¹、坂野 文彦¹、東 篤宏¹、菊池 洗一¹、長尾龍之介¹、前田 利樹¹、村手健一郎¹、廣田 政古¹、水谷 泰彰¹、島 さゆり¹、植田 晃広¹、伊藤 瑞規¹、武藤多津郎²、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学病院医学部 脳神経内科学、²中部国際空港診療所

【目的】パーキンソン病(PD)において血清尿酸は低下することが疫学的に示されているが、脳脊髄液(CSF)における尿酸値を検討した報告はない。【方法】対象は、MDS-PDの診断基準ではは確実を満たすPD40例(検査時年齢68.0±6.9歳、男性27例、女性13例)と神経疾患が無く、年齢と性をマッチさせた認知機能の保たれた20例(検査時年齢68.2±8.9歳、男性13例、女性7例)。空腹時における血清(PD14例、健常15例)とCSF(PD40例、健常20例)を用い、LC-MS/MS尿酸値を測定するとともに、網羅的な臨床スコアとの相関関係を調べた。【結果】CSFと血清の尿酸値は健常者では有意な相関を認めた。 $(R^2=0.30, p=0.034)$ が、PDでは有意な相関は認めなかった。PDは健常者に比してCSFの尿酸値は有意に低下していた(PD:28.35±1.62 $\mu\text{mol/L}$ 、健常者:43.04±4.69 $\mu\text{mol/L}$ 、 $p=0.0025$)。血清も低下傾向にあったが有意差はなかった(PD:300.12±24.39 $\mu\text{mol/L}$ 、健常者:323.78±20.66 $\mu\text{mol/L}$ 、N.S.)。CSFの尿酸値と臨床スコアには相関はなく、上昇に伴いむしろ高次脳機能スコアが悪化する傾向を認めた。血清尿酸値は上昇に伴いMDS-UPDRS Part IIIならびにGDSが改善する傾向を認めた。【結論】CSFには尿酸を産生するキサンチンオキシダーゼが無い場合、主に血中尿酸値を反映すると考えられているが、健常者で認めた血清とCSFの尿酸値の相関は、PDでは消失していた。また、血清と異なりCSFの尿酸値の上昇はむしろ高次脳機能の悪化と関係しており、細胞の障害や脳血液関門の破壊の影響などを反映する可能性があると考えられた。中枢で抗酸化作用を指示する所見はなかった。

Pj-014-1 経管栄養を要したパーキンソン病患者の検討

- 一角 朋子、福田 明、井元万紀子、上野 正夫、奥田 志保
兵庫県立リハビリテーション中央病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病の嚥下障害は高頻度に認められ、肺炎は死因の中で最も多い。嚥下障害は予後決定因子の一つであり、経管栄養を要したパーキンソン病患者の臨床的特徴とリハビリテーションの効果や転帰について検討した。【方法】2016年4月から2021年3月までに当院に入院したパーキンソン病患者のうち、入院時に経口摂取が不能で経管栄養を必要とした15例を対象に、H-Y分類、罹病期間、経口摂取が不能になった契機、摂食状況、栄養状態、リハビリテーション経過について診療録を参考に後方視的に検討した。なお、摂食状況の指標としてはFILS(food intake level scale)を、栄養状態の指標としてはBMIを用いた。一部の症例には嚥下造影、嚥下内視鏡検査を行った。【結果】男性11例、女性4例、平均年齢は75.3±6.0歳、平均罹病期間は10.5±7.2年で、H-YはⅢ4例、Ⅳ6例、Ⅴ5例、平均BMIは17.1±2.1であった。契機は誤嚥性肺炎11例、骨折・悪性症候群1例、心臓弁膜症手術1例であった。嚥下造影、嚥下内視鏡検査を行った症例は11例あり、咽頭残留および咽頭頭頂感覚低下を10例に認めた。FILSは入院時2.1±0.5が、退院時3.0±2.1と有意に改善し($p<0.05$)、骨折・悪性症候群、心臓弁膜症手術が契機の2例でFILS8以上(3食経口摂取可)となったが、その他の症例では退院時も経管栄養を必要とした。また、入院中に7例が誤嚥性肺炎を併発した。【結論】嚥下障害の重症度は必ずしも臨床症状の重症度と相関せず、病初期から重度の嚥下障害を呈する症例を認めた。重度の嚥下障害のため、経管栄養を要したパーキンソン病患者では、不顕性誤嚥のリスクが高く、摂食嚥下訓練を進めていくことが困難な症例が多かったが、短期間の全身状態の悪化や廃用が契機となった症例では、集中的なリハビリテーションの効果がみられた。

Pj-016-2 歩行可能期に非侵襲的陽圧換気療法を導入した筋萎縮性側索硬化症の臨床像・経過の検討

○石田 千穂¹、高橋 和也¹、本崎 裕子¹、尾崎 太郎¹、柏原 健伸¹、田上 敦朗²、駒井 清暢¹
¹医王病院 脳神経内科、²医王病院 呼吸器内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における非侵襲的陽圧換気療法 (NPPV) 導入の目安として、% 努力性肺活量 (FVC) 50%、pCO₂ 45mmHg などがあるが、歩行可能期には労作性の自覚症状を感じやすく、一方で呼吸筋疲労も来しやすい。NPPV 導入によってどの程度 ADL を維持した生活を送ることが可能なか、歩行可能期に NPPV を導入した ALS の臨床像・経過を明らかにすることを目的とした。**【方法】**対象は、2015 年 1 月～2021 年 10 月に当院を受診した ALS 134 例のうち歩行可能期に NPPV を導入し継続できた 12 例 (男/女=11/1)。初発部位、NPPV 導入時の年齢・導入場所・理由・呼吸状態、発症から導入までの期間、胃瘻造設 (PEG) 時期、また、NPPV 導入後、歩行不能・長期入院・NPPV 終日装着・死亡または気管切開までの期間について、2021 年 11 月の時点での診療録から後方視的に検討した。数値は中央値 (最小-最大) で記載した。**【結果】**初発症状は上肢 8 例、球 2 例、呼吸 2 例、導入時年齢は 66.5 (50-83) 歳、外来 6 例、入院 6 例であった。導入理由は、呼吸苦などの自覚症状 6 例、検査値異常 4 例、ナルコーシス 2 例であった。導入時の % FVC は 57.5 (35.8-124.1) %、8 例が 50% 以上であった。導入時 pCO₂ は 52 (41-74) mmHg、2 症例で 45mmHg 以下であった。発症から導入までは 22 (1-44) 月、PEG 施行は NPPV 導入前が 2 例、導入後が 6 例であった。NPPV 導入から、歩行不能まで 13 (2-26) 月、NPPV 導入から長期入院までは 13 (0-61 以上) 月、NPPV 終日装着までは 15 (0-61 以上) 月、死亡または気管切開までは 28 (13-61 以上) 月であった。観察期間中、歩行不能に至った 10 症例のうち、NPPV 導入から歩行不能および長期入院までの期間が 5 例で 1 年未満、5 例で 1 年を超えていた。**【結論】**歩行可能期に NPPV を導入した場合、約半数の症例は、間欠的 NPPV 使用にて歩行可能な状態で在宅療養を 1 年以上維持できる可能性がある。

Pj-016-3 沖縄型神経原性筋萎縮症 (HMSN-P) 患者における呼吸機能の経時的変化の検討

○藤崎 かつみ¹、諏訪 園秀吾²
¹独立行政法人国立病院機構 沖縄病院 脳神経内科、²独立行政法人国立病院機構 沖縄病院 脳・神経・筋疾患研究センター

【目的】HMSN-P (Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement) における呼吸不全の経時的悪化を検討するため、これまでの % VC データと年齢の相関について、初回測定だけで検討した年齢との相関と、すべてのデータで検討した際の年齢との相関を比較し異なるかどうか調べる。**【方法】**当科で HMSN-P と診断され肺機能検査がなされている 57 例について % VC と年齢および初発年齢との相関を後方視的に検討した。**【結果】**57 例の初回検査における % VC と測定時の年齢とは有意な負の相関がみられた ($r = -0.289, p < 0.03$)。繰り返して測定されていた 202 例について検討したところ、測定時の年齢とは有意な負の相関がみられた ($r = -0.418, p < 0.01$)。このふたつの相関は有意に異なるとは言えなかった ($z = 0.96, one-tailed p = 0.17$) **【結論】**HMSN-P の % VC は年に約 1.25 低下する。

Pj-016-4 長期人工呼吸管理下にある筋萎縮性側索硬化症 3 症例の肺胸郭コンプライアンスの変化

○木村 英紀^{1,5}、小野原 孝^{2,5}、坂本 雄樹^{3,5}、赤倉 奈穂実^{3,5}、亜厂 耕介^{4,5}、清水 俊夫¹、高橋 克司¹
¹東京都立神経病院 脳神経内科、²東京都立神経病院 看護科、³東京都立神経病院 リハビリテーション科、⁴東京都立神経病院 麻酔科、⁵東京都立神経病院 呼吸サポートチーム

【目的】人工呼吸管理下の呼吸の状態を評価する指標である肺胸郭コンプライアンスについて、長期人工呼吸管理下での変化を検討した。**【方法】**入院時に呼吸サポートチームにコンサルテーション依頼があった症例より、気管切開下陽圧人工呼吸を継続して行っていた筋萎縮性側索硬化症患者 3 症例を対象とした。症例 1, 2 は 1 回換気量の低下が問題となった症例である。症例 3 は排痰補助装置の導入に当たり介入した症例である。各症例の診療録と共に人工呼吸器の点検記録より入院時、設定変更時、機種変更時における人工呼吸器の設定値、モニター値を調査した。肺胸郭コンプライアンス (Cr_s) の算出には、量規定では、1 回換気量設定値 ÷ (ピーク圧実測値 - PEEP)、圧規定では 1 回換気量実測値 ÷ (吸気圧設定値 - PEEP) の各式を用いた。**【結果】**症例 1 では 8 年間で 46 時点、症例 2 では 11 年間で 98 時点、症例 3 では 12 年間で 142 時点の Cr_s が得られた。症例 1, 2 の Cr_s (ml/cmH₂O) は、当初それぞれ 39.2, 38.6 であったが、最終的には 3.8, 8.1 まで低下した。症例 1 はこの直後に死亡した。この 2 例は経過中気胸を起こしており、その後 Cr_s は 30 台から 20 台に低下し、その後人工呼吸器の設定変更などが頻繁に行われるようになった。一方、症例 3 の Cr_s は 30 程度から 20 台後半に緩徐に低下が見られたが、排痰補助装置の導入後にやや回復し 30 を超える局面が見られた。**【結論】**Cr_s が低下してくると人工呼吸管理が困難となる局面を迎えること、排痰補助装置の導入による Cr_s の回復があり得ること、が示唆された。しかし、少数例の検討であり症例を増やした検討が必要と考えられた。

Pj-016-5 侵襲的補助換気を行った筋萎縮性側索硬化症の症状進行速度と予後の関係

○駒井 清暢¹、石田 千穂¹、高橋 和也¹、田上 敦朗²、本崎 裕子¹、尾崎 太郎¹、柏原 健伸¹
¹国立病院機構 医王病院 北陸脳神経筋疾患センター 脳神経内科、²国立病院機構 医王病院 北陸脳神経筋疾患センター 呼吸器内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では、補助換気療法導入により生命予後改善が得られ、ことに侵襲的補助換気療法 (TIV) を導入した例 (ALS-TIV) では平均的に数年以上の生命予後を期待できるが、ALS-TIV の予後には個体差も大きい。そこで自験 ALS-TIV でどのような要因が関わりうるかを検討する。**【方法】**方法は後方視的観察研究。2008 年 1 月から 2020 年 12 月に当院で行った病理解剖により ALS と確定診断した 60 例の診療録から ALS-TIV 例を抽出し、その臨床症状や補助換気期間、経過等を抽出分析した。**【結果】**対象は 17 例で、女性：男性 = 5 : 12、死亡時年齢は平均 72.0 (56~90) 歳、全経過は平均 109.4 (26~245) ヶ月、中央値 105 ヶ月だった。発症から TIV 開始までの期間 (前 TIV 期) は平均 25.0 (6~59) ヶ月、中央値 22 ヶ月。TIV 開始から死亡までの期間 (後 TIV 期) は平均 84.4 (19~215) ヶ月、中央値 85 ヶ月だった。前 TIV 期と後 TIV 期には正相関があり ($r = 0.585$)、前 TIV 期 24 ヶ月未満の群は 24 ヶ月以上の群に比較して有意に後 TIV 期が短かった (Mann-Whitney U test, $p < 0.01$)。**【結論】**病理学的確定診断例での検討では、TIV 装着までの期間の長短が TIV 装着後の予後と関連することが分かった。より多数例での検討は必要であるが、TIV 装着例であっても運動機能低下の緩急が何らかの機序で生命予後に影響する可能性がある。

Pj-016-6 経皮的 CO₂ モニターを用いた神経筋疾患間での睡眠関連呼吸障害の検討

○内藤 裕之、木本 和希、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
広島市立広島市民病院 脳神経内科

【目的】神経筋疾患では覚醒時に先行して様々な睡眠関連呼吸障害 (SRBD) を合併する。ALS では呼吸筋低下による換気不全、MSA では中枢性呼吸障害が特徴とされる。経皮的 CO₂ (PtcCO₂) モニターで得られる間欠的夜間高 CO₂ 血症 (eNH) は睡眠時の低換気に対応しており、慢性閉塞性肺疾患の呼吸不全の検出に有用だが、神経筋疾患での報告はない。今回我々は経皮的 CO₂ モニターを用いて神経筋疾患間での SRBD の差異に関して前向きに検討した。**【方法】**2019 年 8 月から 2021 年 10 月の間に当科へ入院した患者のうち、PtcCO₂ モニターを測定した神経筋疾患患者 113 例 (ALS 23 例、筋疾患 8 例、MSA 19 例、PD 24 例、PSP 15 例、CBS 9 例、iNPH 15 例) を対象とした。PtcCO₂ がベースラインから 5mmHg 以上かつ 5 分以上にわたり間欠的に上昇し、同時に SpO₂ < 90% を一過性に伴う現象を eNH と定義した。ALS・筋疾患 (A 群)、MSA (B 群)、コントロール群として PD・PSP・CBS・iNPH (C 群) に分類して解析した。**【結果】**日中の動脈血 CO₂ (n=88) は 43.3 ± 10.2 mmHg、夜間の平均 PtcCO₂ は 42.3 ± 7.1 mmHg であり、両者は有意に相関した ($p < 0.001$)。差の平均は 0.3 mmHg (95% 一致限界: 1.0-1.6 mmHg) だった。eNH は 27 例 (23.9%) にみられ、疾患間で有意差を認めた (A 群: 48.4%, B 群: 31.6%, C 群: 9.5%, $p < 0.001$)。C 群に比して A・B 群では平均 PtcSpO₂ は有意に低く (94.4 vs 95.6 mmHg, $p = 0.015$; 94.4 vs 95.6 mmHg, $p = 0.001$)。平均 PtcCO₂ は有意に高く (47.3 vs 39.9 mmHg, $p < 0.001$; 42.4 vs 39.9 mmHg, $p = 0.021$)。eNH の頻度が有意に多かった ($p < 0.001$; 0.917 vs 0.573)。PtcCO₂ > 45 mmHg の割合は A 群では C 群と比して有意に多かったが (61.3% vs 36.5%, $p = 0.023$)、B 群と C 群間には有意差がなかった (42.1% vs 36.5%, $p = 0.659$)。A 群と B 群間ではいずれも有意差を認めなかった。**【結論】**SRBD に対して異なる機序を有する神経筋疾患間において eNH は SRBD の検出に有用であり、早期の NPPV 導入のために夜間の PtcCO₂ モニタリングの有用性が示唆される。

Pj-017-1 一過性の意識障害を呈した孤発性成人型神経核内封入体病の 3 例の検討

○中原 岩平¹、油川 陽子¹、阿部 剛典¹、仁平 敦子¹、溝淵 雅広^{1,2}、佐光 一也¹
¹中村記念病院 脳神経内科、²南一条脳内科

【背景】神経核内封入体病 (NIID) は皮膚生検により生前診断が可能となり、多彩な神経症状が報告されている。今回、一過性の意識障害を呈し、特徴的な画像所見が指摘され、診断確定に至った 3 例を経験したので報告する。**【症例 1】**60 歳代男性。X-1 年 10 月に便失禁を伴う数分間の意識消失がみられた。X 年 3 月に 10 分程度持続する失語を認め、精査目的に来院した。来院時は軽度の前頭葉機能低下を認めたが意識清明であり、脳波異常は認めなかった。頭部 MRI では FLAIR 画像で白質にびまん性の高信号域、拡散強調画像で皮髄境界に線状高信号域を認め、NIID に特徴的な所見と考えられた。外踝上方からの皮膚生検で NIID と診断した。**【症例 2】**70 歳代男性。Y-3 年頃より歩行不安定感を自覚した。Y 年 7 月に自宅前で意識混濁あり失禁しているところを発見され救急受診した。来院時は意識清明であったが、搬入前の記録ができず、前頭葉機能低下、四肢の運動失調、排尿障害を認めた。脳波異常はみられなかったが、特徴的な MRI 画像を認め、NIID を疑い皮膚生検を施行し診断に至った。**【症例 3】**60 歳代男性。X-6 年 11 月に失語、右片麻痺、意識障害が出現し、超急性期脳卒中として再開通療法など施行されたが画像所見に乏しく、症状も消失した。以降も 1 年に 1 回程度の頻度で同様の発作があったが、来院時には症状が消失しており原因が不明であった。X 年 10 月に屋外で歩行ができない状況になっているところを発見され救急受診した。来院後徐々に意識状態が改善、前頭葉機能低下、四肢の運動失調、排尿障害を認めた。脳波異常はみられなかったが、特徴的な MRI 画像を認め、皮膚生検を施行し診断に至った。**【結論】**本症例はいずれも一過性の意識障害を呈したが、1 日以内に改善した点が特徴的であった。これまでの報告では、自律神経障害による失神や、一過性に脳卒中様症状を呈した報告もあり、NIID は多彩な変動する神経症状を呈することが示唆された。

Pj-017-2 Alexander病疑い症例に対するGFAP-εアイソフォームの遺伝子解析

○吉田 誠克¹、水田依久子¹、安田 怜^{1,2}、水野 敏樹¹
¹京都府立医科大学大学院 医学研究科 脳神経内科学、²京都府立医科大学 北部医療センター 脳神経内科

【目的】Alexander病 (ALXDRD) に認められるGFAP変異は、アストロサイトGFAPの約90%を占めるαアイソフォーム (GFAP-α) をコードする遺伝子内の変異と理解されてきた。しかし、近年、短縮化したC末端 (exon 7a) をもつεアイソフォーム (GFAP-ε) をコードする遺伝子内の病原性バリエーションが報告された。本研究ではALXDRD疑いの症例に対して、GFAP-εの追加解析を行い、バリエーションとその臨床的意義について検討した。【方法】2009年から2021年10月にGFAP-α遺伝子解析を行った252例 (うちGFAP変異陽性87例) に対して、GFAP-εのexon7aの遺伝子配列をサンガー法にて解析した。臨床情報は所定の様式および頭部MRI画像より取得した。【結果】90例 (35.7%) にGFAP-εのexon7a内のバリエーションを同定した。1例は既報の同義バリエーション (c.1290 C>A (p. R430R)) で、スプライシングへの影響による別のminor isoform (GFAP-λ) への転換が証明されている。MRI画像所見は成人期発症ALXDRDと矛盾しなかった。4例にc.1237 C>T (p.R413X) を認めた。8.3KJPNにてMAF0.009の非常に稀なバリエーションであった。ClinVarにてVUSと判定されるが、共通して頸髄萎縮を認めた。さらに1例にてc.1276_1277AC>GT (p.T426V) を認めた。8.3KJPNに登録はなく、ClinVarに頻度や病原性の記載はなかった。以上6例にGFAP-αの病原性バリエーションは認めなかった。85例 (1例はc.1237 C>Tも保有) にc.1276A>G (p.T426A) を認めた。8.3KJPNにてMAF 0.173の遺伝子多型で、本解析における有効度も0.185とはほぼ同じであった。うち34例 (40%) にGFAP-αの病原性バリエーションも認めた。【結論】スプライシングに影響する同義バリエーションの表現型はALXDRDと矛盾なく、病態としてGFAP minor isoformの比率変化が推察されている。3例の非常に稀なバリエーション症例では頸髄萎縮を共通して認めたが、その病的意義は不明である。症例の蓄積と病理学的な裏付けが望まれる。

Pj-017-4 当科入院症例における小脳失調症 283 例についての臨床的検討

○児島 史一、樋口雄二郎、崎山 佑介、野口 悠、永田 龍世、大山 賢、松浦 英治、高嶋 博
鹿児島大学病院 脳神経内科

【目的】小脳失調を呈する疾患は脊髄小脳変性症 (SCD) などの変性疾患以外にも様々な原因があり、免疫介在性小脳失調症に代表されるような「治療可能な小脳失調症 (treatable ataxia)」を鑑別することは臨床に重要なことである。目的は当院における小脳失調を呈した入院患者の臨床像について調査し、その原因別頻度、治療およびその有効性を明らかにすること。【方法】2004年4月～2021年3月に当科入院した小脳失調を呈する患者283例を選出し、臨床像について診療録ベースで後方視的に調査した。原因別に変性・遺伝性疾患、炎症性・自己免疫性疾患、ミトコンドリア異常症、代謝・中毒性疾患、腫瘍性疾患、その他疾患の6つに分類し、それぞれの頻度を調査した。特にtreatable ataxiaに着目し、その頻度、臨床像、治療の有効性について検討した。【結果】283例を原因別にみると、変性・遺伝性疾患が173例 (61%)、炎症性・自己免疫性疾患が59例 (21%)、ミトコンドリア異常症が18例 (6%)、代謝・中毒性疾患が16例 (6%)、腫瘍性疾患が4例 (1%)、その他疾患が13例 (5%) であった。変性・遺伝性疾患を除く症例は110例 (39%) であり、橋本脳症が18例と最多で、その他、多発性硬化症や視神経脊髄炎、抗GAD抗体関連小脳失調症や傍腫瘍性小脳失調症、神経ペーチェット病や神経サルコイドーシス、ビタミンE欠乏症やアルコール性小脳失調症、脳脊髄モジエリシ症、ミトコンドリア異常症など原因は多岐にわたった。また、治療により改善もしくは自然軽快を認めた症例は75例 (全体の27%) であり、免疫治療への反応を示した症例は48例 (全体の17%) であった。【結論】小脳失調症の原因が多岐にわたることを自験例にて示した。また treatable ataxiaの頻度は全体の27%であり、それぞれの原因・病態にあわせた適切な治療により改善していた。特に、橋本脳症などの免疫治療への反応性を示す小脳失調症も多く、治療可能である疾患を見逃さないことが大切である。

Pj-017-6 GFAPにR276L変異を認めた成人型アレキサンダー病 3 例における髄体外路症状の比較

○大沼 広樹¹、国分 則人¹、濱口 真衣¹、渡邊 由佳¹、渡邊 悠晃¹、船越 慶¹、吉田 誠克¹、鈴木 圭輔¹
¹獨協医科大学大学院 脳神経内科学、²京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科

目的：アレキサンダー病 (Alexander disease: ALXDRD) はGFAP遺伝子変異を原因とする、多様な表現型を呈する疾患である。当院で経験したGFAP遺伝子にp.R276L (c.827G>T) ヘテロ複合体変異を有する3例のALXDRDの髄体外路症状に注目し、ALXDRDにおける臨床像の多様性を検討する。方法：当院で経験した3例のALXDRDにおける臨床症状、経過、画像所見を比較検討した。結果：3例はいずれもLate-onset ALXDRDであり、内訳は女性2例、男性1例。追跡しうる限り血縁関係はない。症例1は50代女性、右優位の筋固縮、動作緩慢、寡動、姿勢反射障害に加え、協調運動障害、髄体外路徴候、膀胱直腸障害を呈した。症例2は60代女性、症状はほぼ両上肢の姿勢時振戦のみであった。症状出現からの診断までの期間はそれぞれ3年、1年であった。症例3は30代男性、ALXDRDの家族歴あり、診断後1年経過しても自覚症状はなく、他覚的には軽度の舌萎縮のみ認められた。いずれも口蓋振戦は認めなかった。画像検査では3例とも頭部MRIにて延髄・頸髄の萎縮と側脳室前角周囲の白質病変を認め、小脳歯状核門の異常信号、中脳の緑取りはそれぞれ2例で認められた。その他、症例1では左大脳半球の軽度の萎縮が見られた。有症状の2例でドーパミントランスポーター (DaT) シンチグラフィを施行し、症例1では両側線条体の集積低下を認めたが、症例2は正常範囲であった。結論：同一の遺伝子変異を有する例においても臨床症状、画像検査において差が見られ、遺伝子以外の疾患装飾因子の存在が示唆された。ALXDRDの髄体外路症状や核医学検査に関する報告は少ないが、病態の解明に有用である可能性があり、今後さらなる症例の蓄積を要する。

Pj-017-3 神経免疫関連有害事象による小脳性運動失調症の臨床像の検討

○加藤 新英、竹腰 顕、吉倉 延亮、伏屋 公晴、木村 暁夫、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】免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) による、神経免疫関連有害事象として小脳性運動失調症を呈した患者の臨床・画像所見の特徴を明らかにする。【方法】ICI使用後に小脳性運動失調症を呈した2例の臨床・画像所見を後方視的に検討した。【結果】症例1: 77歳男性。食道癌Stage IVbに対して、ニボルマブによる治療後に、ふらつきが出現。症例2: 52歳男性。小細胞肺癌Stage IVAに対して、デュルバルマブによる治療後に、ふらつきが出現。最終の点滴静注から発症までは、症例1では1日、症例2では8日と短く、発症から歩行不能になるまでは2症例とも約2週間と、急性の経過であった。神経学的所見としては、2症例とも水平性注視方向性眼振、構音障害、四肢・体幹失調を認めた。症例1は軽度の髄膜刺激徴候、症例2は頭痛を伴った。脳脊髄液検査では、症例1は13/mm³、症例2は28/mm³と細胞数増多を認めた。傍腫瘍性神経症候群関連抗体の検索では、症例1は血清抗Yo抗体陽性、症例2は認めなかった。頭部MRIでは、2症例とも小脳の浮腫とFLAIR高信号を認め、脳血流シンチグラフィで小脳の血流増加を認めた。ICIの中止と免疫療法を行い、症例1はSARAスコア22.5点から16.5点、症例2は12点から6点に改善し、治療は有効であったが症状が再発した。【結論】ICI治療後の早期に、頭痛や髄膜刺激徴候を伴う小脳性運動失調が出現し、髄液細胞増多を認め、頭部MRIで小脳の浮腫とFLAIR高信号、脳血流シンチグラフィで小脳の血流増加を認めるような症例では神経免疫関連有害事象を疑い、ICI治療の中止と免疫療法を行う。治療は有効であるものの後遺症を認めたことから、より速やかな治療介入が望ましいと考えられた。報告例は少なく、今後の症例の蓄積が必要である。

Pj-017-5 歩行障害と下肢の筋クランプを主徴とした、遺伝性痙性対麻痺 17 型の一家系

○嶋崎 晴雄¹、宮澤 保春²、橋本 律夫³
¹埼玉医科大学 保健医療学部、²那須南病院 脳神経内科、³国際医療福祉大学 脳神経内科

【目的】歩行障害と下肢の筋クランプを主徴とした親父子の、臨床症状や検査所見を検討し、原因遺伝子変異を検索する。【方法】発端者とその子の神経学的診察と血液検査、末梢神経伝導検査、脊髄MRI、同意を得て遺伝子検査を行った。【結果】発端者は54歳の男性。10代後半から歩行異常を指摘されており、34歳頃から右手の背側骨間筋の萎縮、52歳頃から下腿の筋萎縮に気づいた。53歳の時、股差に置き転倒し、長い距離を歩くと下肢の筋クランプが生じた。家族歴では、父親に60歳代から歩行障害、子供に下肢の筋クランプと歩行障害を認めた。神経学的には、四肢遠位筋の筋力低下と筋萎縮、下肢痙性と、両側膝蓋腱反射の亢進とアキレス腱反射の消失、両下肢振動覚低下、下肢の凹足変形を認めた。子供も同様の神経学的所見を認めた。発端者の血液検査で軽度の筋原性酵素上昇を認めたが、髄液所見で蛋白細胞数正常で、抗ガングリオシド抗体もすべて陰性であった。初診時の末梢神経伝導検査では、右上肢と左下肢に障害が強く、運動神経優位に脱髄と軸索障害が混在する所見であった。頸髄・腰髄MRIでは神経根の肥厚や造影効果は認めなかった。ガンマグロブリン大量療法を試みたが効果はなかった。4年後の末梢神経伝導検査では、運動神経優位に振幅低下が著明で軸索障害の所見となった。家族歴から遺伝性の神経疾患が疑われたため、発端者の全エクソーム解析を行い、BSC12遺伝子の既報の病的変異であるp.N88Sがヘテロ複合体で同定され、子供にも同変異が確認され、遺伝性痙性対麻痺17型 (SPG17) と診断した。【結論】筋クランプを主徴とするSPG17症例は検索し得た範囲ではなく、SPG17の症状として考慮する必要がある。また、当初電気生理検査で免疫学的機序による脱髄性末梢神経障害も疑われたが、BSC12遺伝子のp.N88S変異やp.S141A変異を持つ症例でも本例のように脱髄性変化を認める報告があり、鑑別に当たり留意すべきである。

Pj-018-1 COVID-19 ワクチン 摂取後に発症した脳炎・脊髄炎

○小林 優也、近藤 恭史、大橋 信彦、山本 寛二
長野市市民病院 神経内科

【目的】世界的な大流行をみたcoronavirus disease 2019 (COVID-19) に関連した神経疾患として、transverse myelitis, neuromyelitis optica, acute disseminated encephalomyelitis, acute motor axonal neuropathyの報告があり、従来のウイルスに比べて神経侵襲性が高い可能性が示唆されている。一方で、COVID-19 ワクチンに関する神経疾患については明らかになっていない。米国疾病管理予防センターのVaccine Adverse Event Reporting Systemでは、2021年9月時点で66例が脳炎を発症したという報告がある。しかし、その症例の詳細は不明である。【方法】2021年9月までに当院に来院した、COVID-19 ワクチン接種と関連した発症したと考えられた脳炎・脊髄炎の症例の臨床経過・特徴について考察する。【結果】2名 (46歳女性、61歳女性) がワクチン (BNT162b2, Comirnaty, BioNTech and Pfizer) 接種後に脳炎、脊髄炎を発症した。いずれもメチルプレドニゾロン単剤の加療により、症状は改善した。【結論】脳炎やその他の神経系疾患は、ワクチン接種中に一定の頻度で発生する可能性があり、ワクチンが脳炎を誘発したかどうかを確認することは困難である。今回の報告はワクチンと脳炎との因果関係を証明するものでない。我々は、人類史上最大のワクチン接種の機会を経験している。ワクチン接種には大きなメリットがあり、COVID-19のパンデミックを取束へ導いている。COVID-19 ワクチン接種のメリットは、潜在的なリスクを上回るものと考えられ、今回の報告はワクチン接種を後退させるものではない。因果関係を理解するために、より大規模な疫学研究やメタアナリシスによる更なる研究が必要である。

Pj-018-2 健康成人における腎臓刺激による鍼治療が血中サイトカインに与える影響

○村上えい子¹、鶴沢 顕之²、小澤 義人²、安田 真人¹、大西 庸介¹、小澤由希子¹、赤嶺 博行¹、川本麻理子¹、仕子 優樹²、川崎 洋平²、桑原 聡¹

¹千葉大学病院 脳神経内科、²千葉大学医学部附属病院 臨床試験部生物統計室

【目的】鍼灸治療は自然治癒力を高めると言われており、自己免疫疾患に対して再発の抑制、症状の改善を認めることがある。本研究では、左右の腎臓刺激による鍼灸治療が免疫系の指標である血中サイトカインに与える影響を評価することを目的とした。【方法】健康成人16人に対し、年齢、性別で層別化し、偽経穴群と腎臓穴群にランダム化し、4回の採血(①鍼刺激直前、②15分置鍼後抜鍼直後、③抜鍼1時間後、④抜鍼3時間後)を行った。血清中の9種類のサイトカイン(IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ , GM-CSF, TNF- α)をBio-Plex マルチプレックスアッセイで測定した。鍼の太さは1番(0.16mm)、長さはず3(40mm)、侵入の深さは約1.5cmとした。【結果】IL-13, TNF- α , GM-CSFは腎臓穴群と偽経穴群で治療前後の変化に異なるパターンを認めた。偽経穴群ではベースラインと比較して3h後にIL-13, GM-CSFが上昇したが、腎臓穴群では上昇は認めなかった。また両群で3h後にTNF- α が減少したが、腎臓穴群の減少がより顕著であった。鍼治療による重篤有害事象は認めなかった。【結論】腎臓穴鍼刺激により、TNF- α の低下促進やIL-13とGM-CSFの上昇抑制など、免疫反応が抑制的に調整されている可能性が示唆され、鍼灸の治療効果のメカニズム解明の一步となり得る。

Pj-018-3 COVID-19 ワクチン接種後に悪化した神経免疫疾患の事例とその特徴

○宗 勇人、池口亮太郎、吉澤 浩志、飯嶋 睦、清水 優子、北川 一夫
東京女子医科大学病院 脳神経内科

【目的】COVID-19ワクチンの普及はパンデミックの緩和に重要な役割を担っている。神経免疫疾患を含む自己免疫疾患へのCOVID-19ワクチン接種はガイドラインで推奨されているが、ワクチン接種の可否は主治医に託されているのが現状である。今回、ワクチン接種後に神経免疫疾患が悪化した症例を経験したので、臨床的特徴について報告する。【方法】対象は当科診療中の神経免疫疾患患者でCOVID-19ワクチン接種後に臨床的悪化をきたした症例のうち、臨床的悪化がワクチン接種に起因した可能性がある症例を抽出し、その臨床的特徴をまとめた。【結果】症例は6例でMG:3例(抗MuSK抗体陽性2例、抗AChR抗体陽性1例)、MS:1例、視神経炎:1例、血管炎合併GBS疑い(抗GM1抗体陽性):1例。男女比は1:2。発症年齢32~64歳(中央値51.0歳)。全例ファイザー社製mRNAワクチンで、ワクチン接種から症状出現までの期間は2~129日(中央値37日)、ステロイドパルス療法、血液浄化療法、IVIgにより良好な転帰が得られた。【結論】今回我々は、COVID-19ワクチン接種後に症状が悪化した症例を経験したが、6例中4例は自己抗体が陽性であった。海外では、免疫性神経疾患のうちMSはCOVID-19 ワクチン前後でMS再発の頻度には有意差はなかったが、COVID-19ワクチン接種に伴いMS、NMOSDが悪化または発症した症例が報告されている。COVID-19ワクチン接種との因果関係について立証することは困難であるが、ワクチンによるSARS-CoV-2に対する免疫獲得が神経免疫疾患悪化の誘因となる可能性があり、とくに自己抗体陽性患者へのワクチン接種の可否に関しては慎重に判断する必要があると考えられた。今後の症例の蓄積が必要である。

Pj-018-4 肥厚性硬膜炎におけるプレドニゾン用量と長期予後との関連

○千田麻友美^{1,2}、植田 見広²、伊藤 瑞規^{1,2}、加子 哲治^{1,2}、中野 頌子^{1,2}、島 さゆり²、水谷 泰彰²、渡辺 宏久²

¹藤田医科大学ばんだね病院、²藤田医科大学 脳神経内科

【目的】肥厚性硬膜炎(HP)における初期治療のプレドニゾン容量および臨床像、再発の有無など長期予後を明らかにする。【方法】2015年4月~2020年6月に当院へ入院したHPの8名の患者について、後方視的にカルテから臨床症状や治療の内容、再発の有無などを検討した。HPの診断基準は、何らかの神経学的異常を認め、頭部造影MRIで硬膜の肥厚を認めた症例とした。【結果】症例は男性2例、女性6例であり、平均発症年齢は58.3歳(29~79歳)だった。基礎疾患として特異性が3例、MPO関連血管炎が3例、IgG4関連疾患が1例、潰瘍性大腸炎が1例だった。頭部MRIにおける硬膜肥厚のパターンは、4例がびまん性で、4例が局所性であった。臨床症状としては、頭痛の頻度が最も高く、初診時に7例(87.5%)、全経過を通して8例(100%)にみられた。その他、複視が6例(75%)、難聴が4例(50%)、フラクシ感、眼瞼下垂、顔面痛が2例(25%)、視力障害、顔面感覚障害、顔面麻痺、呂律障害、嚥下障害が1例(12.5%)に見られた。全例でプレドニゾンによる治療が行われ、最大投与量の平均は0.79mg/kg/日であり、維持量の平均は0.18mg/kg/日だった。3例は免疫抑制剤の併用を必要とした。特異性および2次性HPはいずれもプレドニゾンに対する初期治療への反応は良好で、ADLの改善を認めた。6例において後遺症として脳神経障害が残存した。中等量のプレドニゾン投与の際には発症は生じなかったが、プレドニゾンを低用量に減量した際に、特異性HP全例において、頭痛を主とする症状で、再発を認めた。【結論】特異性および免疫疾患に関連したHPにおいて、ステロイド、および免疫抑制剤に対する反応は良好だった。主に特異性HPではプレドニゾン量の減量により再発の頻度が高かった。

Pj-018-5 人工呼吸器管理を要し免疫治療により神経根腫大の改善を認めたCIDPの1例

○木戸 俊輔¹、林 俊行¹、中根 俊成¹、鈴木健太郎¹、下山 隆¹、晶 星羅¹、外間 裕之²、坂本 路果¹、小倉 颯英³、木村 和美¹

¹日本医科大学病院 脳神経内科、²新東京病院 脳神経内科、³日本医科大学 千葉北総病院 脳神経内科

症例は40代の男性。既往歴は川崎病、アトピー性皮膚炎であった。入院3ヶ月前から両上肢の筋力低下を自覚し、入院1ヶ月前から両下肢の筋力低下が出現した。入院1週間前から急激に増悪し、歩行不能となり前医に入院となった。前医入院第3日より免疫グロブリン大量療法(IVIg)を開始し、症状は改善し、歩行可能になった。しかし、第18日目に急速に筋力低下は増悪した。IVIg2クール目とステロイドパルス療法1クール目を開始したが改善なく歩行不能となった。前医入院後50日目に当院へ転院した。転院時脳神経障害はなく、四肢筋力は徒手筋力テスト(MMT)1で腱反射は低下していた。感覚障害や失調は明らかでなく、頻脈や便秘といった自律神経障害を認めた。髄液検査にて細胞数3、蛋白1636 mg/dLの著明な蛋白細胞分離があった。神経伝導検査で2神経以上の遠位潜時延長、伝導ブロック、伝導速度低下を認め、MRIやエコーで頸髄神経根腫大を認めたことからCIDPと診断した。単純血漿交換を行うも症状は進行した。球麻痺・呼吸筋麻痺が出現し、入院第74日目に人工呼吸器管理となった。ステロイドパルス療法2クール目、3クール目を併用したが治療は奏功せず、第91日目に維持療法としてシクロスポリンを開始した上でIVIg3クール目を開始した。第101日目に人工呼吸器を離脱、近位部から筋力低下も経時的に改善した。さらなる治療効果を期待して第126日目にIVIg4クール目開始し、四肢MMTは近位部、遠位部ともに4程度まで改善した。MRIでは頸髄神経根腫大の改善を認めた。その後再増悪なく第142日目にリハビリ目的に転院した。本症例は呼吸筋麻痺まで呈した稀な症例であることに加え、その臨床的改善とともに頸髄神経根腫大の改善を認めた。その臨床像や画像所見の経過について文献的考察を加えて報告する。

Pj-018-6 COVID-19 mRNAワクチン接種後に発症または増悪した神経筋疾患患者の後方視的研究

○北村 彰浩^{1,2}、中村竜太郎¹、田村 亮太¹、久保 直之¹、西田 知弘¹、音羽 祐兵¹、岡本 勇¹、山本 寛¹、塚本 剛士¹、小橋 修平²、小川 暢弘¹、山川 真一¹、真田 充¹、漆谷 真^{1,2}

¹滋賀医科大学病院 脳神経内科、²滋賀医科大学神経難病研究センター臨床研究ユニット神経内科学部

【目的】COVID-19 mRNA ワクチン接種の有効性や安全性の情報が蓄積されつつあるが、神経筋疾患に焦点を絞ったエビデンスは十分ではない。当院での現状を調査し報告する。【方法】COVID-19 mRNAワクチン接種後28日以内に新規に症候を発症し、2021年10月31日までに当院で入院治療を要した神経筋疾患患者を後方視的に調査した。【結果】合計7症例を認めた。症例1:82歳女性、慢性関節リウマチとリウマチ性間質性肺炎の基礎疾患あり、多発性単神経炎を発症した(2回目接種10日後に発症)。症例2:67歳女性、繰り返す中耳炎加療中に限局性肥厚性硬膜炎による右外転神経障害を発症し多発性肉腫性血管炎患者の診断に至った(1回目接種1日後)。症例3:77歳女性、肺癆、シェーグレン症候群の基礎疾患あり、自己免疫性壊死性筋炎を発症した(2回目接種21日後)。症例4:73歳女性、HTLV-1関連脊髄症を有し、深部静脈血栓症と肺塞栓症を発症した(1回目接種3日後)。症例5:70歳男性、大腸癌の既往あり、脳幹脳炎または脳幹梗塞を発症した(2回目接種2日後)。症例6:91歳男性、パーキンソン病患者(PD)の運動・精神症状が増悪し血液検査で血小板減少、Dダイマー異常高値を認めた(2回目接種14日後)。症例7:85歳男性、脳症を発症し、その後、レイビ小体型認知症(DLB)の診断に至った(1回目接種5日後)。接種後発症まで平均5.8日、1回目接種後の発症が3例であった。基礎疾患の病勢の増悪(4症例)、血栓症(3症例)、自己免疫性脳症・筋症(3症例)(重複症例あり)に大別され、増悪した基礎疾患は神経免疫疾患(ANCA関連とリウマチ性血管炎)と神経変性疾患(PD、DLB)であった。【結論】因果関係は不明であるが、COVID-19 mRNA ワクチン接種後は、神経免疫疾患や変性疾患の病勢の増悪、血栓症、自己免疫性脳症・筋症の出現に注意を要する。

Pj-019-1 成人発症抗MOG抗体関連疾患の治療反応性と難治例の解析

○富沢 雄二、星野 泰延、横山 和正、服部 信孝
順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

背景:抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白抗体関連疾患(MOGAD)は慢性中枢神経免疫介在性疾患であり、独立した疾患概念として確立しつつある。治療方針は現在のところ視神経脊髄炎スペクトラムに準じて行われることが多いが、その妥当性については検証が必要である。今回我々は成人発症MOGADについて治療に対する反応および難治例についての後方視的解析を行った。方法:2020年11月1日から2021年10月31日の間に当院を受診した成人発症視神経あるいは中枢神経障害を呈し血液中の抗MOG抗体が陽性であり、他の原因が指摘できない症例をMOGADと規定し、これらの症例について病型、治療内容、治療反応性、および難治例について後方視的に解析を行った。結果:対象は26例あり、clinically isolated syndrome 13例、relapsing remitting(RR)10例、secondary progressive 2例、primary progressive 1例であった。全26例のうち20例(77%)は少量prednisolone(PSL)(5.5 ± 2.7 mg/day、観察期間41.4 ± 21.0ヶ月)、あるいは無治療(3例、観察期間62.5 ± 47.8ヶ月)で再発なく経過していた。維持治療中に再発を認めた3例5回のうち、4回は誘引と疑われるイベントがあり内訳として1回がインフルエンザワクチン投与後、2回が妊娠中(6週、36週)、1回は出産2週間後であった。RRであった8例がPSL単独(5.9 ± 1.4 mg/day)、2例がPSL+免疫抑制剤で治療されており治療開始前後で年間再発率は0.68 ± 0.47から0.15 ± 0.25に減少していた(p<0.05)。進行型を呈した3例は、2例が男性であり、2例はMSに典型的な脳病変を有していた。治療はPSLあるいはPSL+免疫抑制剤で行われていた。考察:MOGADは少量のPSLで再発や障害進行が稀である。ワクチン接種後や妊娠中・出産後は再発に注意が必要であると考えられた。まれに進行性の病型を呈し、これらの最終診断、治療方針については今後の検討が必要である。

Pj-019-2 自己免疫性glial fibrillary acidic protein (GFAP) アストロサイトパチーの3例

○赤沼 春菜¹、吉田 健二¹、森 瑞志²、金井 数明¹、木村 暁夫²
¹福島県立医科大学附属病院脳神経内科、²岐阜大学医学部付属病院

【目的】GFAPアストロサイトパチーの3症例の臨床所見の検討を行った。【方法】当科で2019年1月から2021年12月までの2年間に経験したGFAPアストロサイトパチーの3症例の臨床症候を比較、検討した。【結果】3例の発症年齢は37歳から70歳、男性2名、女性1名であった。経過は数か月から数年に及び、全例で排尿障害、視神経乳頭浮腫、単球優位の細胞数増多、オリゴクローナルバンド陽性、脊髄MRIで造影効果を伴う脊髄長大病変を認めた。抗AQP4抗体、抗MOG抗体はいずれも陰性であった。認知機能低下などの脳症を示唆する所見は2例に認められた。SIADHの合併は1例のみであった。排尿障害の内訳は、2例が尿閉、1例が夜間頻尿であった。2例に側脳室周囲の放射状の異常造影効果も認められたが、1例は多発性硬化症を思わせる非典型的な所見であった。2例に良性腫瘍(骨髄線維腫、甲状腺濾胞腫)、1例に悪性腫瘍(直腸癌)の合併を認めた。ステロイドに対する反応性は良好であったが、1例が再発し数か月後に再発をきたした。【結論】脊髄長大病変を認め、抗AQP4抗体、抗MOG抗体陰性原因不明の脳脊髄炎では、本疾患を想起する必要がある。特に、視神経乳頭浮腫の存在や緩徐な経過、脳症の合併は本症例と類似疾患との鑑別点になり得ると考えられ、実際に当科で経験した3例にも該当していた。一方、腫瘍の合併については既報と異なる点もあった。初発症候も多様であった。免疫治療が奏功するため、早期診断が重要であり、さらなる症例の集積が必要と考えられた。

Pj-019-3 成人発症抗MOG抗体関連疾患におけるオリゴクローナルバンドの有無による差異の検討

○加茂 亮太、富沢 雄二、星野 泰延、横山 和正、服部 信孝
順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科

背景: 抗Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患 (MOGAD) は新規の中枢神経免疫介在性疾患であり、独立した疾患概念として確立しつつあるが、詳細な病態は未だ不明である。オリゴクローナルバンド (OCB) は中枢神経における特異的免疫活動を示し、日本の多発性硬化症患者においては70%で陽性であり診断的バイオマーカーであるのみならず、悪化に関連するバイオマーカーとしても報告されている。またMOGADにおいては10%程度にOCBを認めると報告されているがその意義に関しては不明である。我々は成人発症のMOGADについてOCBの意義を検討した。方法: 2020年11月1日から2021年10月31日の間に当院を受診した成人発症 (18歳以上) で視神経あるいは中枢神経障害を呈し血液中の抗MOG抗体が陽性であり、OCBが測定されていた23例について、後方視的に解析した。検討項目は、性別、発症年齢、罹病期間、重症度、再発回数、再発病巣、年間再発率、病型、脊髄長大病変の有無、髄液細胞数 (最高値)、髄液蛋白 (最高値)、IgG index (最高値)、ミエリン塩基性蛋白 (最高値) である。パラメトリック値についてはStudent's t-test、頻度分析は χ^2 乗検定を用いて統計解析を行った。結果: 陽性例は10例 (43%) であった。OCBを複数回測定された症例のうち陽転化あるいは陰転化した症例はなかった。検討項目のうち、OCB陽性例では頭蓋内病巣のAttackが有意に多く (89% vs 9%, $p < 0.05$)、再発寛解の頻度が有意に多かった (60% vs 8%, $p < 0.05$)。OCB陽性例ではIgG indexが有意に高かった (0.75 vs 0.57, $p < 0.05$)。最終受診時のEDSSや年間EDSS上昇などの重症度評価項目には有意な差を認めなかった。考察: MOGADにおいてOCB陽性例と陰性例では臨床的・臨床検査的な差異を認め、脳病変や再発寛解の頻度が高いことから多発性硬化症に近い特徴を有すると考えられ、治療方針について今後のデータ蓄積が必要と考えられた。

Pj-019-4 抗MOG抗体関連疾患の臨床的特徴-当科における経験症例からの検討-

○紀乃 正志¹、千葉 雄太¹、高場 啓太¹、濱田 康宏¹、野中和香子¹、高田 忠幸¹、鎌田 正紀¹、出口 一志¹、正木 勉¹、青江 慎吾²、国土 曜平³、高橋 利幸⁴
¹香川大学病院 消化器・脳神経内科、²坂出聖マルチン病院、³高松医療センター、⁴東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座

【目的】抗myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患は、多発性硬化症や視神経脊髄炎とは異なる中枢神経脱髄疾患であるが、その臨床的特徴については十分に明らかにはなっていない。今回、自施設で経験した抗MOG抗体関連疾患を対象に、臨床的特徴について検討した。【方法】当科で診療した中枢神経脱髄疾患のうち、血清および髄液の抗MOG抗体を測定し、両者またはいずれかが陽性となった9症例について後方視的に検討した。【結果】症例は女性8例、男性1例。発症時の年齢は中央値36歳 (11-60歳)。臨床像は、抗AQP4抗体陰性のNMOSDが4例、ADEMが1例、急性脊髄炎が2例、抗NMDAR抗体陽性の脳炎1例、無菌性髄膜炎1例であった。NMOSD例は3例において年1回程度の再発と複数回の脳大腫瘍 (tumefactive lesion) を繰り返していた。予後は24年経過した1例 (EDSS 4.0) を除き、比較的軽症 (EDSS 1.0-2.5) であった。ADEM例は小児期発症で明確な再発はないが、後遺症が残存していた (EDSS 2.0)。急性脊髄炎例は、初発時に複数節節にわたる病変を呈しており、重篤な後遺症を残した (EDSS 6.0-6.5)。脳炎例は、初発時に抗NMDAR抗体による皮質性脳炎として加療を受け寛解したが、再発時にtumefactive lesionを呈したことから抗MOG抗体陽性が判明した。無菌性髄膜炎例は、3回目の髄膜炎発症時に、皮質直下の病変を呈したことを契機に抗MOG抗体陽性が判明した。抗MOG抗体は、1例が2回目検査で陽性となり、4例は血清陰性であったが髄液で陽性 (1例は血清も後日陽性化) を示した。【結論】抗MOG抗体は、非典型的な皮質性脳炎、無菌性髄膜炎を示す例があること、初回検査で偽陰性を示す例があること、髄液のみ陽性を示す例があることに注意が必要である。

Pj-019-5 当院での抗MOG抗体陽性皮質脳炎における再発・増悪例の検討

○田中 智子¹、関谷 博顕²、橋本 黎¹、古谷裕子¹、赤荻茉莉子¹、竹内由起¹、大塚 喜久¹、米田 行宏¹、影山 恭史¹
¹兵庫県立総合医療センター 脳神経内科、²Department of Neuroscience, Mayo Clinic

【背景】抗Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患は視神経脊髄炎スペクトラム障害や急性散在性脳脊髄炎、皮質脳炎などの臨床症状を呈する。大脳皮質脳炎は抗MOG抗体関連疾患の初発症状となり得るが、症状再発・増悪を来す症例の特徴は十分にわかっていない。【目的】抗MOG抗体陽性大脳皮質脳炎について、再発・増悪例の臨床的特徴を明らかにする。【方法】2016年から2020年までに当科に入院した抗MOG抗体陽性大脳皮質脳炎について、症状や画像・髄液所見、治療経過などの臨床情報を収集し、症状再発・増悪との関連を後方視的に検討した。【結果】抗MOG抗体陽性大脳皮質脳炎は5例 (年齢は32±17歳、男性3例、女性2例)。初発症状は全例が頭痛・発熱で、4例で全身けいれんや性格変化といった皮質症状を認めた。1例は頭痛発熱のみで皮質症状はなかった。全例で頭部MRI T2WIの大脳皮質高信号域と髄液細胞数の増多がみられた。2例で症状再発・増悪がみられた。うち1例は、ステロイドパルス療法 (IVMP) 後に経口プレドニゾン40 mg/日を開始し、2か月で7.5 mg/日まで減量していた。再発後に抗MOG抗体陽性が判明し、以後はステロイド減量ペースを緩やかにし、再発なく経過した。もう1例では、側頭葉にT2延長域は認められたが皮質症状はなくIVMPのみで後療法は実施せず、症状増悪時に抗MOG抗体陽性が判明し、以後はステロイド後療法を行い再発なく経過した。再発・増悪がない3例は初発発症時にMOG測定を実施し、IVMP後に経口ステロイドによる後療法を行った。そのうち1例は抗MOG抗体陰性を確認後にステロイドを中止し、再発なく経過している。【結論】抗MOG抗体陽性大脳皮質脳炎ではステロイド後療法のない症例や減量ペースが速い症例で再発・増悪を認めた。皮質症状を呈さない場合でも、MRIで皮質に異常所見を認めた場合は抗MOG抗体関連疾患を念頭に抗MOG抗体を積極的に測定する必要がある。

Pj-020-1 重症筋無力症と制御性T細胞関連サイトカインとの関連性

○大西 庸介¹、鶴沢 顕之¹、安田 真人¹、赤嶺 博行¹、小澤由希子^{1,2}、水室 圭^{1,3}、桑原 聡¹
¹千葉大学大学院医学研究科 脳神経内科学、²成田赤十字病院 脳神経内科、³松戸脳神経内科

【目的】重症筋無力症 (MG) は、主にアセチルコリン受容体 (AChR) に対する自己抗体によって神経筋接合部抗体が障害される疾患である。制御性T細胞 (Treg) は自己免疫寛容に関与しており、IL-2等の存在下で活性化し、IL-10、IL-35などの抑制性サイトカインを産生し過剰な免疫応答を抑制すると言われている。MGにおいてはTregの機能不全により免疫応答が活性化すると考えられているが、Treg関連サイトカインとMGとの関連性については見解が未だ確立されていない。Treg関連サイトカインとMGの臨床的パラメーターとの関連性について調査した。【方法】対象は当院を受診した未治療のAChR抗体陽性MG患者25名 (中央年齢57歳、中央罹病期間94日、AChR抗体中央値17nmol/L、EOMG8名、LOMG10名、TAMG7名)、同年齢の非MG患者28名とした。それぞれの患者の初診時血清と、MG群の治療後血清 (中央期間279日) を採取した。Bio-Plex Pro™ Human Treg Cytokine Panel, 12Plexを用いてIL-2、IL-10、IL-12 (p40)、IL-12 (p70)、IL-19、IL-20、IL-22、IL-26、IL-27 (p28)、IL-28A、IL-29、IL-35について測定し、臨床パラメーターや治療後のサイトカイン数値の変化について統計学的に検討した。【結果】MG群はコントロール群と比較し、IL-10、IL-12 (p40)、IL-12 (p70)、IL-20、IL-22、IL-26、IL-28A、IL-29、IL-35が高値だった ($p < 0.05$)。また、MG治療後にIL-20、IL-26、IL-28A、IL-29は低下した ($p < 0.05$)。IL-22 ($r = -0.4366$, $p = 0.0291$)、IL-26 ($r = -0.4107$, $p = 0.0141$) はAChR抗体価と逆相関しており、IL-20 ($r = 0.4498$, $p = 0.024$) はMGADLと逆相関していた。【結論】MGは発症初期に、IL-12ファミリーをはじめとする炎症性サイトカインが上昇し、同時にIL-10ファミリーをはじめとする抑制性サイトカインも産生され、MGの異常な免疫反応の抑制に働いている可能性がある。

Pj-020-2 当院での重症筋無力症発症頻度の季節性変動

○岸 秀昭、山本安里紗、大田 貴弘、野村 健太、吉田 亘佑、鈴木 康博、黒田 健司、木村 隆
旭川医療センター 脳神経内科

【目的】重症筋無力症 (MG) はonsetが比較的はっきりしており、発症時期を同定することが可能である。発症時期が季節によって偏ることをしばしば経験する。65歳以上発症のVery-Late-Onset MGの報告があり、年齢が病態に影響を及ぼしている。また病因に関する研究が多く報告されており、遺伝、生活環境、職業、食事、運動習慣、ライフスタイル、メンタルヘルスなどが考えられている。MG発症に関与する因子を検討し、発症頻度の季節性変動を検討する。【方法】対象は1997年1月~2021年11月に当院でMGと診断した44症例。抗AChR抗体陽性患者のみとした。当院診療録より、患者の性別、発症年齢、発症月、喫煙の有無、飲酒の有無、BMI、肥満の有無、胸腺腫の有無、過形成の有無、クリーゼの有無などについて後方視的に検討した。発症の季節は春 (3~5月)、夏 (6~8月)、秋 (9~11月)、冬 (12~2月) に分類した。年齢により、EOMG (Early-Onset MG: 49歳以下)、LOMG (Late-Onset MG: 50~64歳)、V-LOMG (Very-Late-Onset MG: 65歳以上) に分類した。統計学的手法を用いて解析を行った。【結果】MG発症の季節別頻度は、春10人 (22.7%)、夏12人 (27.3%)、秋13人 (29.5%)、冬9人 (20.5%)。発症年齢の平均は、春55.2歳、夏58.1歳、秋68.7歳、冬72.4歳。年齢別の発症頻度は、EOMG (春4人、夏4人、秋1人、冬0人)、LOMG (春3人、夏3人、秋3人、冬1人)、V-LOMG (春3人、夏5人、秋9人、冬8人)。【結論】MGの発症頻度は、EOMGでは春~夏に多く、LOMGでは春~秋に多く、V-LOMGでは秋~冬に多くなった。MG発症には、年齢による季節要因の関与が示唆された。

Pj-020-3 胸腺腫合併重症筋無力症患者における末梢血リンパ球サブセットの検討

○川崎 怜子¹、小口 純子²、作石かおり²、戸田 達史¹
¹東京大学医学部附属病院脳神経内科、²帝京大学ちば医療センター

【背景】胸腺腫は免疫調節・免疫寛容の欠陥により、種々の自己免疫疾患を引き起こすが、なかでも頻度が最も高いものは重症筋無力症である。胸腺腫合併重症筋無力症では、濾胞性ヘルパーT細胞の増加、単純性胸腺腫と比較し免疫寛容に関わる制御性T細胞の減少が生じることがわかっているが、胸腺腫そのものによって稀に起こる、CD4/CD8比の低下、B細胞の減少、TCR γ δ CD3+細胞の増加といった末梢血リンパ球分画の変化が胸腺腫合併重症筋無力症において、どの程度みられるかはまだわかっていない。目的：胸腺腫合併重症筋無力症患者において、末梢血リンパ球をフローサイトメトリーを用いて細胞表面・細胞内抗原を解析することにより、胸腺腫合併重症筋無力症患者のリンパ球サブセットの傾向を明らかにする。方法：2020年4月・2021年8月までに当科に入院歴があるが、2021年8月時点で当科に入院している胸腺腫合併重症筋無力症患者の中で、過去に末梢血リンパ球の採取歴がある者、あるいは新規に同意を得られた者から日常診療時に血液を採取し、リンパ球を得た。結果：5例の胸腺腫合併重症筋無力症患者から検体が得られた。全例が抗アセチルコリン受容体抗体陽性であった。2/5例でCD19/CD3-B細胞の頻度は低下しており、CD4/CD8比は1/5例で低下していた。TCR γ δ CD3+細胞は評価された1/2例で43.17%と著明に増加していた。考察・結論：今回の検討において、胸腺腫合併重症筋無力症の末梢血リンパ球では、小さくない頻度で分画の異常がみられる可能性が示唆された。濾胞性ヘルパーT細胞(CD4+CXCR5+)、CD4+Foxp3+細胞分画についても今後検討を行なっていく。

Pj-020-4 抗横紋筋抗体陽性重症筋無力症の当科での臨床経験とその多様性

○平方 翔太、吉田 崇志、穂原 貴裕、大窪 隆一、末原 雅人
藤元総合病院 神経内科

【背景・目的】筋炎や心筋炎を合併する重症筋無力症では抗横紋筋抗体 (Striat- Ab) が高率に陽性となり、重篤な心合併症を来しうる。当院での抗横紋筋抗体陽性重症筋無力症 (以下Striat- Ab+ MG) の診療経験から、診断・治療における問題点を検討する。【方法】2020年1月から2021年11月まで当科で経験したStriat- Ab+ MG例の臨床像を検討する。【結果】症例は4名で男性1名 (初発時年齢 74歳)、女性3名 (初発時年齢 42~76歳、平均 58歳) であった。初診時のQMGスコアは19~39点 (平均 25点) で、治療介入後、現在のQMGスコアは4~15点 (平均 8点) であった。画像検査で胸腺腫を3例に認め、2例では拡大胸腺摘出術で浸潤性胸腺腫が確認され、1例は免疫療法の介入のみで胸腺腫と思われた病変が画像的には消退した。全例、抗アセチルコリン受容体に加え、抗Titin/Kv1.4のStriat- Abが陽性であった。発症からStriat- Ab陽性の判明まで1~14ヵ月 (平均 36ヵ月) を要した。治療介入に応じた抗体価は減少したが、十分な日常生活動作の維持には、全例で定期的なIAPPやIVIg療法反復を要した。また、全例で経過中に何らかの心筋障害マーカーが異常値を呈し、1例ではクリーゼ期に非持続性心室頻拍が観察されたが治療介入とともに消失した。他の1例では外来治療中断期にMGクリーゼを生じ、血液浄化療法などを行ったが改善せず誤嚥性肺炎も併発し死亡し、この過程で心筋症~心不全の影響も否定できなかった。3例で多発筋炎様の筋力低下やCK上昇を伴い、筋生検実施2例では巨細胞筋炎に合致する病理所見を確認した。【結論】当科で経験したStriat- Ab+ MGでは胸腺腫摘出後も血液浄化療法や免疫グロブリン大量静注療法の反復を要しており、巨細胞筋炎を合併していた。背景には胸腺腫の組織学的遺残や再発による傍腫瘍性機序が示唆され、胸腺腫合併 Striat- Ab+ MGでは拡大胸腺摘出術ではなく、集学的治療の導入と標準化が望まれる。

Pj-020-5 全身性重症筋無力症に対する経口ステロイドの用量と3年予後の検討

○田口 智朗、松田 明宏、西尾有葵子、山口 聡子、下園 恒明、本庄 智香、新出 明代、野寺 裕之、末長 敏彦
天理よろづ相談所病院 脳神経内科

【目的】我が国の全身性重症筋無力症 (GMG) の管理目標はプレドニゾン (PSL) 5mg以下でMyasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) post intervention statusのminimal manifestationsの達成 (MM5) が一般的である。当院では2012年頃よりGMGの治療導入として、古典的PSL大量療法から、より少量での管理へと移行している。しかし、その治療の変遷に伴う予後への影響については未検討であるため今回検討した。【方法】2008年1月から2018年10月までに当科でPSLを導入した合計40例の抗アセチルコリン受容体抗体陽性GMG患者をPSL高用量群 (PSL >0.6mg/kg, n=19) と中・低用量群 (PSL <0.6mg/kg, n=21) に分類し、後方視的に3年間観察した。背景因子、MM5の達成率、増悪エピソードの発生率、経口免疫抑制薬・非経口即効性治療の有無、合併症などを比較した。【結果】背景因子は中・低用量群で高体重である他、有意差はなかった。3年間のPSL積算量は高用量群が多かったが (高用量群 12,108 \pm 2,744mg vs 中・低用量群 8,787 \pm 5,630mg; p=0.03)、3年後のMM5の達成率は両群間に有意差はなく (高用量群 15 [83.3%] vs 中・低用量群 17 [81%]; p=1.00)、増悪エピソードの発生率にも差はなかった (高用量群 6 [33%] vs 中・低用量群 8 [38.1%]; p=1.00)。両群とも経口免疫抑制薬の使用は9割を超え、非経口即効性治療は低用量群で多い傾向にあった。PSLによる副作用は高用量群で多い傾向にあったが有意差はなかった (高用量群 9 [50%] vs 中・低用量群 5 [23.8%]; p=0.11)。【結論】当科でのGMGに対するPSL治療導入法の変遷に伴い、3年後の治療目標達成率に変化はなかった。今後さらなる検討が必要であるが、高用量群でPSL積算量は多く、長期的に有害事象が出現する可能性が高く、中・低用量治療がより妥当であると考えられた。

Pj-020-6 Lambert-Eaton筋無力症候群における骨格筋の筋線維タイプに関する組織学的検討

○砂生奈那美¹、桑原 宏哉¹、石川 欽也^{1,2}、横田 隆徳¹
¹東京医科歯科大学病院 脳神経内科、²同長寿・健康人生推進センター

【目的】Lambert-Eaton筋無力症候群 (LEMS) では、一般に筋萎縮を呈することは少なく、骨格筋の組織学的評価において、筋線維タイプに関する特徴的な変化は知られていない。筋萎縮を呈したLEMS症例やLEMSの剖検症例の骨格筋について、組織学的に筋線維タイプを検討する。【方法】両下肢に筋萎縮と易疲労性を認めた73歳男性例 (症例1) の大腿四頭筋、両下肢に易疲労性を認め胸小細胞癌と細菌性肺炎を併発して死亡した70歳女性例 (症例2) の大腿四頭筋、複視と眼瞼下垂を呈し四肢の易疲労性を認めなかった59歳男性 (症例3) の上腕二頭筋につき、H&E、Gomori-Trichrome変法、NADH-TR、ATPaseの各染色を行うとともに、ATPaseの染色パターンにより筋線維タイプを分類し、各々の筋線維の短径を測定した。【結果】症例1では、タイプ2A線維が全体の88.6%を占めるとともに、小群集萎縮や小角化線維が多く観察され、萎縮線維の多くはタイプ2A線維であった。タイプ2B線維は全体の1.3%と顕著に少なかった。症例2では、タイプ2A線維とタイプ2B線維の双方とも、線維数の減少や萎縮線維の存在は明らかでなかった。【結論】LEMSにおいて、特に筋萎縮を呈する症例では、FF (fast-twitch fatigable) 型の運動ニューロンに支配されるタイプ2Bの筋線維が減少しやすく、タイプ2Aの筋線維を支配するFR (fast-twitch fatigue-resistant) 型の運動ニューロンも障害されやすい可能性がある。

Pj-021-1 免疫介在性小脳失調症における新規自己抗体の検討

○工藤 彰彦¹、矢口 裕章¹、阿部 恵¹、江口 克紀¹、長井 梓¹、脇田 雅大¹、白井 慎一¹、岩田 育子¹、松島 理明¹、水戸 泰紀²、田島 康敬²、渡部 昌³、畠山 鎖次²、米田 誠¹、田中 恵子³、矢部 一郎¹

¹北海道大学神経内科、²市立札幌病院脳神経内科、³北海道大学 大学院医学研究院 生化学分野 医化学教室、⁴福井県立大学看護福祉学研究所、⁵新潟大学脳研究所モデル動物開発分野

【目的】孤発性小脳性運動失調症の診断において、免疫介在性小脳失調症の鑑別は重要である。免疫介在性小脳失調症に関連する自己抗体は複数報告されているが、未知の自己抗体の関与が疑われる症例も経験する。今回我々は自己免疫性甲状腺疾患が背景にある免疫介在性小脳失調症の1症例において、新規自己抗体を同定することを目的に研究を行った。【方法】症例は50歳女性、橋本病とSLEの既往歴があった。けいれん発作と小脳性運動失調を認め、脳画像とOCB陽性等の検査所見から免疫介在性小脳失調症、免疫介在性てんかんと診断し、ステロイドパルス療法とIVIg療法、免疫吸着療法、CD20モノクローナル抗体療法で運動失調症状が軽度改善した。現在、運動失調症状とてんかんの残存を認めている。血液検査は抗アログロブリン抗体、抗TPO抗体、抗GAD抗体が陰陽性で、抗NAE抗体も陽性であった。抗LGI1抗体、抗CASPR2抗体、抗AMPA抗体、抗GABA_AR抗体、抗NMDAR抗体は陰性であった。経過とともに脳MRIで軽度的小脳萎縮を認めた。全身検査では悪性腫瘍は認めなかった。本症例の患者血清とマウス小脳のライゼットを用いて免疫沈降を行い、質量分析解析を行った。【結果】免疫プロットで140kDaの明瞭なバンドを同定した。既知の140kDaサイズ抗体である抗amphiphysin抗体は陰性であったため、さらに質量分析解析を行った。その結果複数の膜タンパク質を抗原候補として同定することができた。現在これらの膜タンパク質を対象に詳細な検討を行っている。【結論】免疫沈降と質量分析解析により免疫介在性小脳失調症患者での新規自己抗体の同定を検討中である。複数の膜タンパク質が自己抗体のターゲットとして同定されており、追加検討の上、文献的考察を交えて報告する。

Pj-021-2 自己免疫性GFAPアストロサイトパチー 3例の臨床症状および治療経過の検討

○樽谷 潤子、丹羽麻也子、南野 麻衣、高橋麻衣子、中山 宜昭、森 めぐみ、高 真守、宮本 勝一、伊東 秀文
和歌山県立医科大学 脳神経内科

【背景】自己免疫性GFAP astrocytopathyは特徴的な臨床・画像所見を呈し抗GFAP抗体陽性となる自己免疫性の髄膜脳脊髄炎であるがその標準的な治療法は確立されていない。【方法】本症と診断した3例について後方視的に検討した。【結果】症例1は64歳男性、2ヶ月の経過で頭痛、食欲低下、歩行障害、吃逆が出現。軽度意識障害、myoclonus、腱反射亢進、便秘、低Na血症と髄液単核球増多を認め、MRIでは側脳室周囲白質に放射状の造影病変を認めた。発症9週後よりステロイドパルス (IVMP) とステロイド剤内服療法を行い臨床症状、検査所見は改善傾向となったが、記憶障害と意欲低下、脳萎縮が残存した。ステロイド剤漸減中17.5 mg/日で再燃したため、再度IVMPとアザチオプリンを追加した。症例2はDRPLAの51歳女性、4日の経過で頭痛、発熱、嘔吐が出現。意識障害、myoclonus、振戦、髄膜刺激徴候、尿閉、低Na血症、髄液単核球増多・ADA上昇を認めた。発症4週後にMRI FLAIR画像で中脳・橋に高信号域が出現し、IVMPとステロイド剤内服療法を開始。発熱、意識は改善したが、病前より認知機能が低下した。症例3は52歳男性、1週間の経過で頭痛、発熱が出現した。意識障害、myoclonus、項部硬直、尿閉、便秘、起立性低血圧、低Na血症、髄液単核球増多・ADA上昇を認めた。初回MRIでは脳梁膨大部病変を認めたが、1週後には同病変は消失し、新たにFLAIR画像で側脳室周囲白質に放射状の高信号病変、両側視床、大脳基底核、第三・四脳室周囲にも散在性高信号域を認めた。発症10日後よりIVMPとステロイド剤内服療法を開始し完全寛解した。いずれの症例も髄液の抗GFAP抗体が陽性であった。【結論】自己免疫性GFAP astrocytopathyの3例は、いずれもIVMP反応性であったが、後遺症の残存やステロイド剤漸減中に再発する症例もあった。寛解導入や再発予防に関する今後のエビデンスの集積が必要である。

Pj-021-3 自己免疫性glial fibrillary acidic protein (GFAP) アストロサイトパチーの臨床的検討

○橋本 黎¹, 鈴木 郁¹, 田中 智子¹, 光畑 朋美², 赤澤 明香¹, 塩見 悠真¹, 古谷裕季¹, 甲田 一馬³, 赤荻茉莉子¹, 竹内 由起¹, 足立 洋¹, 太田 雅彦¹, 大塚 喜久¹, 米田 行宏¹, 影山 恭史¹
¹兵庫県立尼崎総合医療センター 脳神経内科, ²倉敷成人病センター 内科, ³神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学分野, ⁴国立病院機構兵庫中央病院 脳神経内科

【目的】アストロサイトの細胞骨格内に存在する中間径フィラメントを構成するグリア線維性酸性蛋白質 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) に対する抗体が陽性となる中枢神経系炎症疾患, 自己免疫性GFAPアストロサイトパチーが近年相次いで報告されており, その臨床的特徴を明らかにする。【方法】2020年4月1日から2021年10月31日の期間において当科に入院した髄液抗GFAP抗体陽性例を後方視的に調査した。【結果】抗GFAP抗体陽性例は3例入院しており, 年齢は40~50歳代で, 全例で発熱の前駆症状があり, のちに排尿障害(3例), 運動失調(2例), 意識障害(2例), 視覚障害(2例), 振戦・ミオクローヌス(1例)を来した。低Na血症を2例で認めた。髄液所見は全例で単核球優位の細胞数増多, 総蛋白上昇, ADA上昇を呈し, 1例のみオリゴクローナルバンド陽性であった。抗AQP4抗体, 抗MOG抗体, 抗NMDA受容体抗体, 傍腫瘍性神経症候群抗体は測定した限りでは, いずれも陰性だった。頭部MRIで両側視床から基底核, 側脳室周囲に斑状のFLAIR高信号域を全例に認め, 造影効果はなかった。脊髄MRIに異常所見は認めなかった。全身検査において, 腫瘍性病変は認めなかった。治療は全例でステロイドパルス療法を行い, 2例でプレドニゾン内服を継続した。3例ともステロイド治療の反応性は良好で, 2例が自宅退院し, 1例がリハビリテーション病棟に転院した。modified Rankin Scaleの中央値は, 入院時: 4(2~4)から最終評価時: 1(0~2)に改善した。各症例とも4~16か月間, 再発は認めない。【結論】当科に入院した自己免疫性GFAPアストロサイトパチー例は, 症状, 血液, 髄液所見, 頭部MRI所見, ステロイド治療の反応性など, 従来報告されている自己免疫性GFAPアストロサイトパチーに特徴的な臨床所見を認めた。

Pj-021-4 急性脳炎・脳症の系統的診断体制の構築: その有用性の検討

○鳥 さゆり¹, 水谷 泰彰¹, 江坂 好加¹, 辻村 優次¹, 安達 隼輔¹, 中野 頌子¹, 林 和孝¹, 坂野 文彦¹, 加藤 邦尚¹, 東 篤宏¹, 菊池 洗一¹, 前田 利樹¹, 長尾龍之介¹, 廣田 政古¹, 村手健一郎¹, 植田 晃広², 伊藤 瑞輝³, 伊藤 信二², 武藤多津郎¹, 渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学 医学部 脳神経内科学, ²藤田医科大学 岡崎医療センター, ³藤田医科大学 ばたね病院, ⁴藤田医科大学 中部国際空港診療所

【目的】急性発症の脳炎・脳症の原因が多岐に渡り, その診断は容易ではない。一般的には, 外部検査機関や他大学への委託により各種抗体を測定するため結果取得までに時間を要し, 数ヶ月を要する場合がある。また原因が複数に渡るため, 網羅的な検査を行う必要があるものの, その実施は容易でなく, 治療開始の遅れや見落としにつながりうる。そこで今回我々は, 当大学の小児科, 血液内科と連携し早期に脳炎・脳症の鑑別を行う網羅的な検査体系を確立した(FasTest: Fujita antibody systemic tests for encephalitis/encephalopathy)。本研究では, その意義を検討する。【方法】2019年4月から2021年10月まで入院した急性脳炎・脳症患者に対して, 1) 自己免疫性脳炎関連抗体の検索: 間接免疫蛍光染色による6種類(NMDA AMPA1 AMPA2 CASPR2 LG11 GABARBI/B2), 2) 傍腫瘍性抗神経抗体の検索: リコンビナント抗原を用いた免疫プロトキットによる11種類(GAD65, Zic4, Tr, SOX1, Mal, Ma2, Amphiphysin, CV2, Ri, Yo, HuD), 3) ヘルペスウイルス属DNA PCRの網羅的解析(小児科と連携), 4) 髄液中の悪性リンパ腫由来cell free DNA変異解析(血液内科と連携)を実施した。【結果】自己免疫性脳炎関連抗体は検索19例中2例, 傍腫瘍性抗神経抗体は検索28例中3例, ヘルペス属DNA PCRは検索116例中32例で早期に異常を検出した。中枢神経原発悪性リンパ腫例では7例中5例で診断時点以前の髄液で変異を検出した。【結論】自己免疫性脳炎・脳症の早期診断体制FasTestの運用を開始し, 多くの症例の早期診断と早期治療につながっている。

Pj-021-5 新型コロナウイルスに対するワクチン接種後に神経症状を呈した症例についての検討

○西口 大和, 佐羽 勇輝, 宇都宮貴哉, 中村 直子, 松山 裕文, 田村 麻子, 富本 秀和
三重大学病院 脳神経内科

【目的】世界中で新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に対するワクチン接種が進む中, 副反応として神経症状を呈した症例がしばしば報告されている。神経症状を呈した症例について当院自験例での検討を行う。【方法】2021年2月19日から10月31日までの間に当科で入院診療を行った患者のうち, 主症状がワクチンに関連して生じた可能性があるとカンファレンスで検討された4例に対し, 診療記録を後方視的に解析した。【結果】3例(症例1,2,4)がファイザー社, 1例(症例3)がモデルナ社のワクチンだった。症例1: 71歳男性。1回目接種の18日後に頭痛や眼痛をきたし, その後に両側眼神経麻痺が進行した。軽度虚脱所見があり脳MRIは正常だった。Miller-Fisher症候群が疑われたが, 抗GQ1b抗体は陰性だった。2コースの免疫グロブリン療法で改善した。症例2: 39歳女性。2回目接種の2日後に右眼の見にくさを自覚, 眼科で右視神経乳頭の浮腫を指摘されMRIで視神経の信号異常を疑われた。諸検査で異常なく, 眼科的評価やMRI所見は無治療で改善した。症例3: 52歳男性。2回目の接種から3日後に左眼痛, 13日後に視力低下をきたし眼科からの紹介で入院した。脳MRIでADEM様の所見を認めたが髄液細胞数増多はなく, 抗MOG抗体が陽性であった。2回のステロイドパルス療法で症状軽快した。ワクチン接種以前にも原因不明の構音障害を生じたエピソードもあり, 抗MOG抗体陽性の背景下でワクチンにより疾患活動性が惹起された可能性が疑われた。4例目: 39歳女性。接種30分後に四肢の運動麻痺が出現し救急搬送された。自発動作と他覚評価で筋力に解離が疑われ, 諸検査で異常を認めず症状は自然軽快した。ワクチンに対する不安感等を背景とする心因反応が疑われた。【結論】ワクチン後に神経症状をきたした症例の臨床像は多彩であり, 因果関係は必ずしも明確ではない。免疫治療などで概して予後良好だった。個々の症例に応じた慎重な対応が望まれる。

Pj-021-6 進行性核上性麻痺に類似する表現型を呈し, 免疫療法が奏功した自己免疫性脳炎

○大野 陽哉, 東田 和博, 竹腰 颯, 木村 暁夫, 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】近年, 運動異常症を主症状とする自己免疫性脳炎が注目されている。例えば抗IgLON5抗体関連疾患は進行性核上性麻痺(PSP)や大脳皮質基底核症候群を呈しうる。今回, 我々はPSP類似の表現型を呈するIgLON5抗体陽性自己免疫性脳炎を経験した。1症例ではあるが臨床的意義は大きく, かつ詳細な検討を行ったため報告する。【方法】症例報告および, 自己抗体の検索, ラット大脳凍結切片を用いた免疫組織染色とラット海馬初代培養神経細胞を用いた免疫細胞染色。【結果】症例は81歳男性, 入院1カ月前より発熱を認め, 意識障害が徐々に進行した。入院時, 両上肢の姿勢時振戦, 頸部と左優位の右股筋剛硬, 右下肢ミオクローヌスを認めた。脳波ではびまん性に徐波を認めた。髄液細胞数は3/μl, 髄液蛋白は55 mg/dlであった。オリゴクローナルバンドは陽性で, IgG indexは1.18と上昇を認めた。ヘルペスウイルスDNAは陰性であった。頭部MRIでは両側内側頭葉と右大脳基底核にT2高信号域を認めた。DATシンチでは右優位に両側線条体の集積低下を認めた。Definite autoimmune limbic encephalitisの診断基準を満たした。MDS-PSP criteriaではA2, C2, C3を満たし, suggestive of PSP-P, suggestive of PSP-CBSに該当した。免疫グロブリン大量療法: ステロイドパルス療法により発熱, 意識障害, 振戦, 筋剛硬は改善し, ミオクローヌスは消失した。DATシンチ所見も改善した。血清, 髄液を用いた検索では, 傍腫瘍性神経症候群関連抗体, NMDAR抗体, GFAP抗体, LG1-1抗体, CASPR2抗体, IgLON5抗体は陰性であった。免疫組織染色では海馬ニューロンの細胞質とニューロピルが染色性を示し, 免疫細胞染色では細胞膜表面が染色されたことから, 新規の神経細胞膜表面抗原を認識する自己抗体が存在する可能性が示唆された。【結論】IgLON5抗体以外のPSP mimicsを呈する自己免疫性脳炎の存在を明らかにした。今後, 標的抗原の同定を目指したい。

Pj-022-1 Duchenne型筋ジストロフィーの腕頭動脈による気管変型狭窄の経時的な変化

○木村 正剛^{1,2}, 野田 成哉^{1,2}, 村上あゆ香^{1,2}, 数田 知之^{1,2}, 平野 聡子^{1,2}, 南山 誠¹, 小長谷正明¹, 勝野 雅央¹, 久留 聡¹
¹国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科, ²名古屋大学大学院医学研究科 神経内科

【目的】Duchenne型筋ジストロフィー(以下DMD)患者において気管と腕頭動脈交差部で起る気管の変形狭窄は, DMDの合併症である気管腕頭動脈瘻の発症に関し, また排痰困難など重症化の要因として重要である。前回我々は気管切開未実施のDMD10例と筋萎縮性側索硬化症(以下ALS)6例の2015~16年のCT画像の検討でDMDでは平均約40%の気管狭窄がありALSでは全く認めないこと。気管と腕頭動脈を前後で挟んでいる脊椎椎体と胸骨(または鎖骨)との空間がDMDでは有意に狭いことを示した。更に気管と腕頭動脈の交差部位の前方の骨が胸骨である7例, 右鎖骨の1例, 鎖骨の間で前方に骨がない2例に分類した。今回はこれらの症例の経時変化を解析した。【対象】前回の検討対象であり2015~16年に当院入院中で胸部CTを撮影した気管切開未実施のDMD10例【方法】2015~16年撮影の胸部CTと各症例の5年後と比較した。【結果】変化を認めたのは3例のみでその他の7例では気管形状に変化がなかった。変化のある3例は全例が前方に胸骨が位置しており中でも2例は10代で脊椎側弯の進行に伴う変化であった。症例1)は10代前半と5年後の比較で気管狭窄の程度は変化がないが側弯の進行により腕頭動脈前方の空間がなくなり胸骨と腕頭動脈が接近した。症例2)は10代後半と5年後の比較で元々70%の強い狭窄があったが脊椎側弯により気管の位置が脊椎椎体からの圧迫を逃れる形で左に変位し気管狭窄が改善されていた。症例3)は30代前半と5年後, 元々軽たまりであったが気管狭窄が高度に進行して現在は重症化している。30代は他に6例いたが変化がなかった。脊椎側弯の進行などの要素もなく原因不明である。【結論】DMDでは腕頭動脈と気管の交差部がどこに位置するか, 後方の脊椎椎体と前方の胸骨・鎖骨との位置関係が気管の変形に大きく影響する。一方, 脊椎側弯や胸郭変形の強さと気管狭窄の程度には関連は乏しい。

Pj-022-2 歩行不能後期にViltolarsen投与開始したDuchenne型筋ジストロフィー2症例の検討

○北尾 り子, 木村 俊紀, 津田 笑子, 阿部 達哉, 大熊 彩, 三原 正敏, 今井 富裕, 荻野 裕, 小森 哲夫
箱根病院 神経内科

【目的】歩行不能後期におけるViltolarsenの投与は前例がなく, 効果や副作用についても未知である。今回我々は1年間投与した2症例について検討した。【症例1】20歳台後半男性。身長150 cm, 体重51.2 kg, 寝たきりで運動機能はわずかな親指内転動作のみ可能。終日NPPV装着。経口摂取不能にて胃瘻から経管栄養。呼吸機能はFVC 170 ml, %FVC 4.3%, 心機能はEF 38.40%, CK 144 IU/Lであった。Viltolarsen投与開始し, 3か月後に原因不明の発熱を認めたためprednisolone 30mg/日隔日投与開始したところ解熱した。以降併用しViltolarsen投与を継続した。投与1年後は体重50kg, 運動機能変化なし, 呼吸機能はFVC 150 ml, %FVC 3.8%, 心機能はEF 41.6%ではほぼ変化なし, CKは57 IU/Lと低下した。自覚的变化として数分間のNPPV非装着時の呼吸苦が軽減した。【症例2】20歳台前半男性。身長150 cm, 体重75 kg, 車椅子で座位保持可能。運動機能は上肢挙上不能であるが手で軽いものを握る動作は可能。下肢は足関節の不完全な背屈屈のみ可能。就寝時のみNPPV装着。経口摂取可能。呼吸機能はFVC 560 ml, %FVC 12.9%, 心機能はEF 47%, CK 510 IU/Lであった。Viltolarsen投与開始し, 2か月後より症例1の経験を踏まえprednisolone 40mg/日隔日投与開始した。投与1年後は体重67.4kg, 運動機能変化なし, 呼吸機能はFVC 570 ml, %FVC 13.2%, 心機能はEF 49%, CKは786 IU/Lとは変化なし。自覚的变化として頸部回旋が容易になった, また介護者からの意見として膝関節拘縮が軽減し移乗が楽になったとのことであった。【結論】1. 治療で行われたような薬物効果の判定ができない歩行不能後期では, 病状の進行がみられないことや軽微な自覚症状の改善が薬効である可能性があった。2. 症例1で認めた発熱が副作用であるかは不明であるが, 今後留意する必要があると思われる。

Pj-022-3 ジストロフィン異常症骨格筋におけるチアミンおよびトランスポートターの局在

○三ツ井貴夫^{1,2}、牧 由紀子¹、住友 日香¹、瀬尾めぐみ¹、近藤梨恵子²、宮崎 達志²
¹徳島病院 臨床研究部、²徳島病院 小児科

目的：チアミン(ビタミンB1)はエネルギー代謝に不可欠の補酵素であり、遊離状態でトランスポートターであるTHTR1 (SLC19A2) およびTHTR2 (SLC19A2) により細胞内に取り込まれ、さらにSLC25A19によりミトコンドリア内に運搬される。我々は、チアミンの組織内移行が示唆されたデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)患者を経験したことから、生検骨格筋並びに培養細胞におけるチアミントランスポートターの移行性を検討した。対象と方法：対象はDMD患者3名およびBMD患者3名、多発筋炎3名の生検骨格筋および健常対照した骨格である。また別に培養細胞としてRD細胞を使用した。一次抗体として抗チアミン抗体、2種類のチアミントランスポートターであるTHTR-1 (SLC19A2)、THTR2 (SLC19A3) および SLC25A19およびジストロフィンに対する抗体を用いて、免疫蛍光法で染色した。結果：健常筋においてチアミンは細胞質に点状-斑状のシグナルとして検出されたがDMDではチアミンは膜に境界不明瞭な淡いシグナルとして検出された。THTR-1およびTHTR-2は健常筋では細胞膜に一致してシグナルが検出されたが、DMD筋ではそれらシグナルは著明に減少していた。一方、SLC25A19の発現はDMD筋においても健常筋と同様にミトコンドリアに一致して観察された。多発筋炎ではほぼ健常筋と同様の局在を示した。RD細胞において、THTR-1およびTHTR-2の発現は細胞質に網状に認められ、その局在はジストロフィンの局在に類似していた。結論：正常筋においてTHTR-1/THTR-2はジストロフィンと共存している可能性がある。またDMDでは、筋細胞膜のチアミントランスポートターが著明に減少するため、細胞内小器官へのチアミン供給が障害されていることが推定された。

Pj-022-4 取り下げ演題

Pj-022-5 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー 1 型の臨床的検討

○中村憲一郎¹、片山 徹二¹、後藤 勝政¹、松田 貴雄²、松原 悦朗²
¹国立病院機構 西別府病院 神経内科、²国立病院機構 西別府病院 生殖・遺伝科、³大分大学 医学部 脳神経内科

【目的】顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー 1型の臨床経過について検討する。【方法】顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー 1型の3家系8例を対象とした。加えて1例の家族の情報を参考とした。診療録を参照して臨床所見、合併症等について解析した。【結果】3家系とも常染色体優性遺伝形式の家族歴を認めた。9例の解析時あるいは死亡時の年齢(最小値~最大値)は26~89歳であった。四肢筋力低下・筋萎縮は7例が小中学生の頃であり、2例が20歳以上であった。四肢の筋力低下・筋萎縮は左右差を認め、5例で右優位であった。死亡した2例のうち、1例は、76歳時に気管切開術を行い人工呼吸器を装着し、89歳で死亡した。1例は、63歳時に気管切開術を行い、80歳時に人工呼吸器を装着し、89歳で死亡した。1例は、42歳時に非侵襲的陽圧換気を導入した。気管切開術を施行していない7例では、嚥下機能は保たれていた。心電図・心エコー検査を受けた7例では、右脚ブロックなどの不整脈を認めたが、心機能は保たれていた。車椅子3例と死亡した1例の歩行不能になった年齢は、1例が13歳で、3例は62~73歳であった。4例に中枢神経系合併症(認知症(80代)、若年性ミオクロヌスてんかん、緊張型統合失調症、アスベルガー症候群)を認めた。【結論】顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー 1型では、60歳をこえる気管切開術や車椅子の検討が必要になるが、呼吸管理により生命予後は80代まで期待できる。また、中枢神経系合併症の頻度は比較的高い可能性がある。

Pj-023-1 本施設における抗ミトコンドリアM2 抗体陽性筋炎 4 症例の比較

○大内 翔悟¹、辻 浩史¹、石井亜紀子¹、三宅 善嗣²、奥根 祥³、相澤 哲史⁴、織田 彰子⁵、鈴木 哲¹、高橋 華¹、宮内 博基¹、銀田倫英¹、山崎 浩⁶、富所 康志¹、中馬越清隆¹、玉岡 晃⁷、西野 一三⁸、家田 真樹⁹、石井 一弘¹
¹筑波大学医学医療系 脳神経内科、²NTT 東日本関東病院 脳神経内科、³筑波大学医学医療系 脳卒科、⁴国立病院機構水戸医療センター 神経内科、⁵筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター 水戸協同病院 神経内科、⁶筑波大学医学医療系 循環器内科、⁷筑波記念病院 神経内科、⁸国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

【目的】抗ミトコンドリアM2抗体(anti-mitochondrial M2 antibody)は原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis:PBC)との関連が知られているが、近年PBCが無くとも筋炎を生じた症例が複数報告されている。全身の筋萎縮、%VCの低下、PaCO2の上昇、心疾患を合併しやすい事が報告されており、筋萎縮性側索硬化症や筋ジストロフィーとの鑑別が必要となる。本施設で経験した4症例を元に、鑑別に有用な臨床的特徴を見出す。【方法】2011年から2021年にかけて当施設で経験した抗ミトコンドリアM2抗体陽性筋炎4症例を対称として、身体所見、検査結果、治療経過について調査した。【結果】男性2人、女性2人で、発症年齢は平均51.75歳(41-60歳)、診断時年齢は62.75歳(59-69歳)で診断まで平均11年を要した。初発症状は筋力低下あるいは易疲労感で、診察で全てで全身の筋萎縮があり、筋肉CTで体幹部の筋を中心に萎縮が認められた。2例でII型呼吸不全を合併していた。既往として2例で薬剤抵抗性の頻脈性不整脈があり、不整脈の無い1例でも左室求心性リモデリングが指摘された。全てで抗ミトコンドリアM2抗体陽性で、筋病理は2例で多発筋炎疑い、2例で免疫介在性壊死性ミオパチーの疑いと診断された。治療はステロイドパルス、プレドニゾロン内服、タクロリムス、アザチオプリンが導入された。3例で症状の改善を認め内服を継続しているが、1例は症状に変化なく、内服終了後も病状の進行なく経過している。【結論】初発症状の出現から確定診断まで平均10年以上開いており、慢性経過を辿ることが多い。身体所見や筋肉CTで体幹部の筋に萎縮があり、心疾患の合併が多い点は既報告と合致していた。プレドニゾロンや免疫抑制剤により、3例で症状の改善が認められた。原因不明で慢性に進行する筋萎縮や易疲労感に、背景不明の心疾患あるいはII型呼吸不全の合併を認めた場合、抗ミトコンドリアM2抗体の検査を行うことが推奨される。

Pj-023-2 免疫介在性壊死性ミオパチーに関連する 3 抗体間での臨床病理学的差異

○山中 愛、江浦 信之、西森裕佳子、塩田 智、七浦 仁紀、桐山 敬生、泉 哲石、形岡 博史、杉江 和馬
奈良県立医科大学 脳神経科

【目的】免疫介在性壊死性ミオパチーは、重度の筋力低下と、病理学的に高度な筋線維壊死を特徴とする特発性炎症性ミオパチー(IIM)の一病型である。抗SRP抗体、抗HMGR抗体、抗ミトコンドリアM2(AMA-M2)抗体がみられることが多いが、抗体ごとの臨床経過や予後、病理所見の違いを詳細に検討した報告は少ない。本研究の目的は、各抗体陽性例の臨床病理学的特徴を明らかにすることである。【方法】2011年1月~2020年12月に当科で筋生検を施行したIIM患者から抗SRP抗体、抗HMGR抗体、AMA-M2抗体陽性例を抽出し、臨床所見、筋病理所見、治療経過を解析した。【結果】抗SRP抗体陽性15、抗HMGR抗体陽性9、AMA-M2抗体陽性5例が得られ、それぞれ男女比は1:4、6:6、1:4、診断時平均年齢は58±15.6、65±13.5、52±14.1歳であった。血清CK値の中央値は、HMGR群(H群) 8598±4974 IU/Lで、SRP群(S群) 3731±3883 IU/L、AMA-M2群(M群) 1422±1160 IU/Lと比べ、有意に高値であった(p=0.007、p=0.0009)。罹病期間はS群で7±6か月、H群で9±7.5か月、M群で18±11か月で、M群で長い傾向にあった。悪性腫瘍はS群のみみられ(4例:27%)、間質性肺炎はS群で7例(47%)、M群で1例(20%)に合併した。筋病理所見では、全てで壊死・再生線維を認めた。MHC-1は28例で筋線維に強陽性であり、膜長斐視合体はS群10例(67%)、H群6例(67%)、M群2例(40%)で鞘膜下に沈着していた。ステロイドは全てで使用され、免疫抑制剤使用例はH群(5例:56%)がS群(1例:6.7%)よりも有意に多かった(p=0.0147)。治療前mRSが3以上の重症例は、S群4例(27%)、H群3例(33%)、M群1例(20%)であった。治療3か月後にmRS 3以上であったのは、H群の1例のみであった。【結論】H群では、他群と比較して有意に血清CK値が高く、免疫抑制剤使用例が多かった。筋病理所見、治療予後は、抗体間で有意差はみられなかった。

Pj-023-3 抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチーの下肢MRI所見の特徴

○白藤 法道¹、高久 直子¹、山口 智久¹、北崎 佑樹¹、榎本 崇一¹、土野亜佐子¹、井川 正道¹、山村 修¹、安川 善博²、濱野 忠則¹
¹福井大学病院 脳神経内科、²安川病院 脳神経内科

【目的】抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチーは炎症性ミオパチーの中でも比較的頻度が高く筋障害は重症化しやすい。今回我々は抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチー6例の下肢MRI所見の特徴につき検討した。【方法】症例1:70歳、女性。四肢筋力低下あり。CK8517。症例2:68歳、女性。下腿脱力感を訴える。CK5081。症例3:52歳、女性。手のこわばり、歩行障害あり。CK1,928。症例4:50歳、女性。四肢脱力、CK1977。症例5:63歳、女性。全身の皮疹、頸部のごく軽度の脱力のみ。CK2876。症例6:67歳、女性。脱力無し。CK5351。【結果】6例とも筋生検で壊死性ミオパチーを示唆する所見あり。また抗SRP抗体が6例とも陽性であった。症例1では大殿筋(GLM)、大殿筋(AM)、中間筋(VI)、外側広筋(VL)大腿二頭筋長頭(BL)に高信号域を認めた。症例2ではGLM、中間筋(GLMe)、AM、VI、VL、ヒラメ筋(S)に高信号域を認めた。症例3ではGLM、腸骨筋(IL)、AM、VI、VL、半膜様筋(SM)、ST、BL、腓腸筋内側頭(GM)に高信号域を認めた。症例4では、VL、VI、BL、GL、およびBL筋膜浮腫を認めた。症例5ではGLM、BL、SM、ST、BL、Sに高信号域を認めた。症例6では、GLM、AM、BL、SM、VI、VL、後脛骨筋(TP)、前脛骨筋(TA)に高信号域を認めた。【結論】抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチーではGLMは6例中6例で、VI、VL、VLは6例中5例で、AMは6例中4例で高信号域を呈していた。また全体として筋全体が淡く高信号域となる傾向が認められた。6例中6例で大殿筋が萎縮し、6例中3例では、大腿屈筋、伸筋の萎縮が高度であった。以上のごく、下肢MRI STIR画像により抗SRP抗体陽性ミオパチーの罹患部位を正確に把握することが可能と考えられた。

Pj-023-4 Ku抗体陽性筋炎 50例における臨床・筋病理特徴

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

【目的】Ku抗体陽性筋炎の臨床・筋病理特徴を明らかにする。【方法】2010年から2016年に「筋炎の統合的診断研究」に登録された症例592例の中で、RNA免疫沈降法によりKu抗体が陽性となった症例20例(3%)に加え、2014年から2020年に筋病理で炎症性筋疾患と診断されKu抗体が陽性であった30例の計50例を対象とした。【結果】Ku抗体陽性筋炎は平均発症年齢52歳、M:F=11:39であった。危険因子としてスタチンへの暴露は3例(6%)、悪性腫瘍の合併は1例(2%)、膠原病の合併は22例(44%)で、合併する膠原病が重複している症例は4例であった。合併した膠原病の内訳は強皮症7例、シェーグレン症候群6例、関節リウマチ5例、全身性エリテマトーデス3例、混合性結合組織病1例、RS3PE症候群1例、リウマチ性多発筋痛症1例、特発性血小板減少性紫斑病1例、血管炎1例であった。神経所見は体幹、四肢近位筋優位の筋力低下を呈し、manual muscle testing 3以下の重篤な筋力低下は12例(24%)、1年以上の慢性経過で増悪した例は15例(30%)、顔面筋の罹患は1例(2%)、球症状は10例(20%)、呼吸筋の罹患は6例(12%)、筋萎縮がみられた例は19例(38%)、筋痛の合併は28例(56%)であった。また筋外症状として間質性肺炎の合併は15例(30%)、皮疹の合併は14例(28%)、発熱は2例(4%)、関節痛は13例(26%)、レイノー症状は8例(16%)であった。血清CKの平均値は2,053 IU/Lであり、抗核抗体の陽性は35例(70%)でみられた。筋病理は、免疫介在性壊死性ミオパチー42例、抗合成酵素症候群3例、皮膚筋炎2例、封入体筋炎2例、線取り空胞性ミオパチー1例であった。【結論】Ku抗体陽性筋炎は特徴的な臨床特徴を有し、84%の症例が免疫関連壊死性ミオパチーであった。

Pj-024-2 Sorbitol Dehydrogenase (SORD) 遺伝子変異を有する遺伝性ニューロパチーの5家系

○湯地 美佳¹、安藤 匡宏¹、吉村 明子¹、谷口 雄大¹、武井 潤¹、平松 有¹、樋口雄二郎¹、崎山 佑介¹、橋口 昭大¹、高嶋 博¹、岡本 裕嗣¹、神林 隆道²、渡嘉敷 崇³、藤崎なつみ⁴、黒田 宙⁶、菊池 昭夫⁵、森井美貴⁷
¹鹿児島大学医学総合研究科 神経病学講座 脳神経内科・老年病学、²鹿児島大学医学部学域医学系 医学部 保健学科、³帝京大学 脳神経内科、⁴国立病院機構神奈川病院 脳神経内科、⁵山形県立保健医療大学 脳神経内科、⁶東北大学 脳神経内科、⁷京都府立医科大学 神経内科学

【目的】当研究室では全国より検体の提供をいただき、Charcot-Marie-Tooth病(CMT)症例の網羅的遺伝子解析を行っている。ソルビトール脱水素酵素をコードするsorbitol dehydrogenase (SORD) 遺伝子変異は、2020年に常染色体性遺伝性の軸索型CMT(AR-CMT2)および遠位型遺伝性運動ニューロパチー(dHMN)の新規原因遺伝子として報告されているが、本邦からの報告はない。当科で確認できた本邦初のSORD遺伝子変異が原因と考えられる遺伝性ニューロパチーの5家系について報告する。【方法】全国の医療施設から依頼をいただいたCMT症例でMicroArray法/次世代シーケンサーを用いたTargeted resequencing法にて診断に至らなかった症例に対して全エクソーム解析(WES)を行った。また当研究室では2021年からはSORD遺伝子を含めたCMT103遺伝子のパネル解析を行っている。今回我々はWESデータとCMT103パネル解析のデータからSORD遺伝子変異の検出を行い、結果と各症例の臨床学的特徴を既報告例と比較、検討した。【結果】軸索型CMT95家系においてSORD遺伝子のホモ接合性変異を認めた(c.908+1G>C 2家系、c.757delG 3家系)、いずれも既報告変異であった。1例で両親に血縁婚を認めた。発症年齢は27.4±18.9歳(13~59歳)、いずれも発症の異常にて受診し、下肢遠位筋優位の筋力低下・萎縮を指摘された。運動障害が主体で感覚障害を合併したのは1例のみであった。電気生理学検査では軸索障害が考えられ、CK値は313±240U/Lと高めであった。【結論】下肢の遠位筋の筋力低下に始まり、軸索障害が認められることは既報告例と一致していた。既報告例の発症年齢は10-20歳台と若年発症で、本検討では発症年齢が既報告例と比較して高かったが、病歴からはより早期での発症が疑われた。AR-CMT2やdHMNの原因遺伝子としてSORD遺伝子のスクリーニングは重要であり、今後も症例の蓄積が望まれる。

Pj-024-4 Distal hereditary motor neuropathyを呈したMARS新規変異を有する1家系

○大崎 裕亮¹、宮本 亮介¹、森野 豊之²、和泉 唯信¹
¹徳島大学大学院 脳神経内科、²徳島大学大学院 医歯薬学研究部 遺伝情報医学分野

【目的】Distal hereditary motor neuropathy (dHMN)を示した1家系について、原因遺伝子変異および臨床像の特徴を明らかにする。【方法】本家系の2世代におたる罹患3例(II-1, III-3, III-4)の診療録記載内容から、臨床的および生理学的特徴を評価し、この3例と同一家系内未発症1例(III-2)で全エクソーム解析を行った。【結果】発症者(II-1)は70代、同胞8名の第1子長男で、40歳時に手の巧緻運動障害を自覚し、その後上肢遠位筋、続いて下肢遠位筋に筋力低下と筋萎縮を自覚、年単位で緩徐進行性に増悪した。母(I-2)に手の運動障害と筋萎縮があり、弟1人と妹1人、長男(III-1)、長女(III-3)、三男(III-4)に四肢筋力低下と筋萎縮があった。II-1, III-3, III-4の3例はいずれも感覚障害、自律神経障害はなく、III-3とIII-4には嘔吐があった。神経伝導検査で、3例はいずれも上下肢のCMAP振幅低下を認め、脱髄所見はなく、上下肢のSNAPは正常だった。針筋電図検査で萎縮筋の神経原性変化を認めた。以上から、常染色体優性遺伝性dHMNと診断した。全エクソーム解析で、II-1, III-3, III-4の3例にmethionyl-tRNA synthetase (MARS)のヘテロ接合体変異(p.Q434H)を認め、未発症のIII-2に認めなかった。【結論】今回報告したdHMN一家系において、Charcot-Marie-Tooth病(CMT)2Uの原因遺伝子であるMARSが、原因遺伝子である可能性を示した。glycyl-tRNA synthetase (GARS)変異例は臨床像としてCMT2DおよびdHMNを示すことが報告されているが、MEDLINEで検索した限りMARS変異例におけるdHMNの報告はなく本家系が第一例と考えられた。

Pj-024-1 Charcot Marie Tooth病とCIDPの電気生理学的検査についての検討

○山本安里紗¹、吉田 亘佑¹、大田 貴弘¹、野村 健太¹、岸 秀昭¹、鈴木 康弘¹、黒田 健司¹、木村 隆¹、旭川医療センター

【目的】Charcot Marie Tooth病(CMT)の中には成人以降に発症する症例もあるため、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)との鑑別に難渋することがある。CMTはびまん性の脱髄、CIDPは局所性の脱髄であることを利用して、電気生理学的検査を用いたModified F ratio (MFR)や近位と遠位の振幅比など様々な鑑別法が提案されている。【方法】1999年から2021年までに当院でCIDPと診断された患者18名(70±13歳、男性12例)とCMT1Aと診断された患者3名(65±11歳、男性3例)を対象に、電気生理学的検査所見について後方視的に検討した。【結果】平均運動神経伝導速度はCIDP患者(正中神経39m/s、尺骨神経40m/s)と比較して、CMT1A患者(正中神経28m/s、尺骨神経23m/s)で有意に低下していた(P<0.05)。また、MFRはCIDP患者(正中神経2.4)とCMT1A患者(正中神経1.4)の間で有意な差を認めた(P<0.05)。遠位と近位の振幅比に関しては、CIDP患者(正中神経0.7、尺骨神経0.8)とCMT1A患者(正中神経0.8、尺骨神経0.9)の間に有意差は認めなかった(P=0.24)。CMT1Aで伝導ブロックを認めたのは0例だった。【結論】CIDPとCMT1Aの鑑別は容易ではなく、病歴や髄液検査、電気生理学的検査などを確認し、CIDPとしては非典型的である場合には、積極的に遺伝子検査を行うことが重要である。文献的考察を踏まえて報告する。

Pj-024-3 当院で経験したCharcot-Marie-Tooth病 2A型 5例の臨床像の比較検討

○小谷 理紗¹、中島 紗樹¹、矢下 大輝¹、成瀬 絃也¹、間野 達雄¹、久保田 暁¹、石浦 浩之¹、戸田 達史¹、東京大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】Charcot-Marie-Tooth病(CMT)の中で、Mitofusin 2(MFN2)遺伝子変異により軸索型末梢神経障害をきたすCMT2Aは多様な臨床像が報告されている。そこで、CMT2Aの臨床像を明らかにすることを目的とした。【方法】2005年1月から2021年9月までに当院で経験したCMT症例のうち、サンガーシーケンス法でMFN2遺伝子変異を認めCMT2Aと診断した症例の臨床像を比較検討した。【結果】4家系5例がCMT2Aと診断された。遺伝子変異としては、R94W、R280H、R364W、H128Yの4変異があった。臨床上の家族歴はR280H、R364W変異例で認め、R280H変異例では母親および母方祖父が無症候絶対対因者であった。評価時年齢は10~54歳。発症年齢は4例で3~5歳であったが、R280H変異例は11歳であった。初発症状は歩行が遅いなどの運動症状であり、その後緩徐に四肢遠位有意の運動感覚障害が進行した。3例は10代で階段昇降に手すりを要し、20代で短下肢具などの歩行補助具が導入されたが、R364W変異例は10~13歳で歩行補助具が必要となり症状進行が速かった。R364W変異例では膝下機能低下があり、1例は視神経萎縮、声帯麻痺も合併していた。評価し得た4例の神経伝導検査のmedian motor NCVは42~58 m/sであった。全例で下肢のCMAPおよびSNAP振幅が低下していたが、H128Y変異例とR280H変異例では下肢に比して上肢の振幅が保たれていた。【結論】CMT2Aは無症候例から小児期に歩行補助が必要となる症例まで重症度は様々であり、四肢以外の神経症状を呈する例もある。また、明らかな家族歴が聴取できない例でもCMT2Aであると判明する例があり、慢性進行性の軸索型末梢神経障害では、CMT2Aを鑑別疾患の一つとして検討する必要がある。

Pj-025-1 サイトメガロウイルス感染後ギラン・バレー症候群での予後予測スケールの検討

○高橋 志織¹、古賀 道明¹、松尾 欣也¹、大石真莉子¹、清水 文崇¹、山田 隆¹、山口大学大学院医学系研究科 臨床神経学

【目的】ギラン・バレー症候群(GBS)の進行期に予後予測を行うことは治療方針の決定に重要である。本研究では、GBSで一般に用いられている重症化・予後の予測ツール、サイトメガロウイルス(CMV)感染後GBSでも有用であるかを検証した。【方法】2006年から2021年までに当科でCMV感染後GBSと診断した連続4症例を対象とした。重症化の予測スケールとしてErasmus GBS respiratory insufficiency score (EGRIS)(呼吸不全高リスクの定義:5点以上)とIgG抗GQ1b抗体(同:陽性)を用いた。予後予測ツールとして、modified EGOS (mEGOS)(予後不良の定義:6点以上)、ΔIgG(同:730mg/dL以下)、Alb値(同:入院時3.5mg/dL以下)、IVIg投与2週後3.5mg/dL以下)、抗GD1a抗体(同:陽性)を用いた。発症半年後に自力歩行が不可である場合に「予後不良」と判定した。【結果】4例の中EGRISで呼吸不全高リスクに分類された症例はなかったが、実際には2例で呼吸不全をきたしており、1例はEGRIS score 2点と低リスク群であった。GQ1b抗体は2例で陽性だったが、いずれの症例も呼吸不全をきたさなかった。予後予測ツールの中でmEGOSやΔIgG、IVIg投与2週後Alb値、GD1a抗体など予後不良と予測された症例が多かったが(それぞれ3例、3例、3例、1例)、実際に予後不良であった症例はなく、半年後転帰は良好であった。【結論】CMV感染後GBSでは呼吸不全とEGRIS score・GQ1b抗体との関連は認めなかった。GBSで一般に用いられている予後予測ツール(mEGOS、ΔIgG、IVIg投与後2週後Alb値)を用いた場合、CMV感染後GBSでは実際の半年後転帰と比較して予後不良と予測される傾向にあり、注意が必要である。

18日 一般演題 ポスター(日本語)

Pj-025-2 Cholesterol付加により変化する糖脂質抗体結合活性の検証

○本郷 悠¹、高崎 寛¹、山崎 啓史¹、小牟田 縁²、池脇 克則¹、鈴木 一詩¹、海田 賢^{1,3}

¹防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科、²防衛医科大学校 防衛医学研究センター 生体情報・治療システム研究部門、³埼玉医科大学総合医療センター 脳神経内科学

【背景・目的】我々は最近、GM1抗原にcholesterolを付加することで、GM1抗体の抗原結合性が変化するを見出した。本研究では、GM1で見られる現象が、他の糖脂質抗原で確認しうるのかを検証した。【対象・方法】Brightonの基準でレベル1-3を満たすGuillain-Barré症候群 (GBS) 連続23例の血清を用い、11種の糖脂質抗原と42種の糖脂質複合体抗原へのIgG反応をELISAで測定した。全例で、50 μgの各抗原へ2 μgのcholesterolを付加 (chol+) し、付加しない抗原との血清反応を比較した。補正OD値 (cOD) が0.2以上の変動を変化ありと定義した。【結果】Chol+で反応が変化した例は6例 (変化群) だった。反応増強のみ示す例は4例、反応低下のみの例は1例で、いずれの反応性も示す例は1例だった。Chol+そのものにも反応したと考えられる例が1例あった。Chol+で血清反応が変化する場合、増強/減少のいずれとなるかは、抗原ごとに決まっており、増強/低下両方の反応を示す抗原は見られなかった。GM1, GM2, GD1a, GT1bはchol+による反応増強 (平均増加cOD = 0.43, 0.57, 0.76) があり、GQ1b, GA1は反応が低下 (低下cOD = 0.21, 0.46) した。糖脂質複合体のみに特異的な反応増強を、GD1aまたはGA1等を構成要素とする多数の複合体で認めた。変化群の臨床的特徴を確認すると、6例中4例が消化器感染先行で、神経伝導検査の記録がある5例中3例が軸索障害型、ピーク時のF-scoreは平均4.2だった。【結論】Chol+による抗原抗体反応性は糖脂質・糖脂質複合体抗体一般で認めうる。Chol+による血清反応増強/低下の違いは抗原が規定する。こうした血清反応の変化を示す症例は、重症なAMAN型GBSとある可能性がある。

Pj-025-3 COVID-19 感染症に関連した神経障害と糖脂質抗体

○内堀 歩、行田 敦子、千葉 厚郎
杏林大学病院 脳神経内科

【背景・目的】新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症 (coronavirus disease 2019:COVID-19) では呼吸器症状が主体だが、神経症状を伴う症例も報告されている。COVID-19感染後神経症状を呈した症例で糖脂質抗体を測定し、臨床像と抗体の関連を検討した。【対象・方法】2020年7月から2021年10月までの期間にCOVID-19感染症と確定診断され、何らかの神経症状を呈した23例を対象として、急性期血清を用いてGM1, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b, asialo-GM1, GM2, GM3, GD3, GD2, GT1a, GaNAc-GD1aに対するIgG classおよびIgM classのガングリオンドを中心とする糖脂質抗体をELISA法で測定し、臨床症状と比較検討した。【結果】23例のうちGuillain-Barré症候群 (GBS) と診断された症例が19例で、その他の4例では脊髄障害、小脳失調、髄膜炎尿閉症候群、両側顔面神経麻痺を呈した。GBS19例の平均発症年齢は60.1歳で、男性が16例、女性が3例であった。23例中、ガングリオンド抗体陽性は5例で、その内訳はGBS4例、脊髄障害1例であった。ガングリオンド抗体の種類は、GBSではGM3抗体陽性が2例、asialo-GM1抗体陽性が1例、GT1a抗体陽性が1例であった。単独GT1a抗体陽性例では、GQ1b, GT1aを含む複合抗原で反応の増強が見られ、臨床的に眼球運動障害を認めた。脊髄障害の症例ではGM3抗体が陽性であった。【結論】COVID-19感染後GBSでは、70%が臨床的に古典的GBSを、80%が電気生理学的に脱髄を呈し、96%で抗体陰性と報告されている。今回の検討では、抗体陽性5例のうち3例でGM3抗体が検出された。COVID-19患者では健常対照と比較し、血漿ピドームとエクソソームでGM3が濃縮されており病因に関連しているとの報告があり、GM3抗体の出現に関連している可能性が考えられた。

Pj-025-4 POEMS症候群に対するサリドマイド投与後の長期予後について

○諸岡 里恵¹、三澤 園子¹、水地 智基¹、大谷 亮¹、青埴 佑弥¹、狩野 裕樹¹、中村 圭吾¹、関口 緑²、澁谷 和幹¹、桑原 聡¹

¹千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学、²JR 東京総合病院脳神経内科

【目的】POEMS症候群は形質細胞のモノクローナル増殖を基盤に、脱髄性ニューロパシーを中核症状とする疾患である。ステロイド単独治療での予後は不良で、生存期間は2-3年とされる。サリドマイド療法は本症候群に承認された新規治療であり、ランダム化群間比較試験により短期効果は示されているが、長期予後は明らかではない。本研究はサリドマイド療法の長期予後を検討することを目的とする。【方法】POEMS症候群におけるサリドマイドの有効性及び安全性等を検討した4つの医師主導治験 (J-POST 10, 12, 13, 15試験) に登録された52名を対象とした。主要評価項目は無増悪生存期間、副次評価項目は、全生存期間、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF)、神経症状の変化等と設定した。VEGFは正常化もしくは治療前値の50%以下を達成するまでの期間、overall neuropathy limitation scale (ONLS) は治療前値から1改善するまでの期間について検討した。【結果】患者背景は年齢中央値56 (範囲 34-78) 歳、男性33名であった。治療開始までの罹病期間中央値は2.0 (範囲 0-14) 年で、前治療はステロイド44名、メルファン30名、自家移植を伴う化学療法33名であった。サリドマイドの内服期間は平均24 (範囲1-436) 週で、VEGFは治療前平均4745 (範囲190-13500) pg/mlであった。無増悪生存期間は中央値436 (下側95%CI 312) 週であった。全生存期間は中央値436 (下側95%CI 337) 週であった。VEGFが50%改善するまでの期間は中央値8 (95%CI 4.1-19.4) 週、ONLSが1改善するまでの期間は中央値28.0 (下側95%CI 12.9) 週であった。有害事象は15例 (98.1%) に認めた。重篤な有害事象は29例 (55.8%) で、原疾患の悪化が12例と最多であった。【結論】サリドマイド療法によりPOEMS症候群の長期予後は改善した。一部に治療抵抗例が存在し、次治療の選択肢が必要である。

Pj-026-1 クリプトコッカス髄膜脳炎の画像的特徴と早期診断スコアの検討

○中村 航世、金澤 雅人、小池 佑佳、今野 卓哉、小野寺 理
新潟大学医歯学総合病院 脳神経内科

【目的】クリプトコッカス髄膜脳炎は真菌性髄膜脳炎の主要な病因であり、早期診断と治療が重要である。画像所見の特徴として血管周囲腔の拡大が比較的多いとされる。症状、他のMRI所見を加味し本所見の有用性を検討し、クリプトコッカス髄膜脳炎患者の診断に有用な早期診断スコアを検討する。【方法】1997年9月~2021年5月に当科に入院し病原体を特定できた中枢神経感染症を対象とし、入院時の症状 (37.5度以上の発熱、頭痛、JCS2以上の意識障害、痙攣)、免疫抑制薬の内服の有無、転帰、入院時の頭部MRI画像所見 (膿瘍性病変、脳梗塞、脳出血、水頭症、脈絡叢炎、囊胞性病変、白質病変、血管周囲腔の拡大) についてクリプトコッカス髄膜脳炎とそれ以外の中枢神経感染症で比較検討した。多変量解析ステップワイズ法とROC解析で統計学的検討を行った。なお、当院臨床倫理委員会で承認されている (#2021-0183)。【結果】当該期間に54例が該当した。14例がクリプトコッカス髄膜脳炎 (男女 7/7、年齢中央値63.5歳、HIV0例、免疫抑制薬内服7例)、40例がクリプトコッカス以外の病原体による中枢神経感染症 (男女 25/15、年齢中央値61.0歳、HIV1例、免疫抑制薬内服6例) であった。クリプトコッカス髄膜脳炎例では、発熱あり (23% vs. 79%, p<0.001)、囊胞性病変あり (33% vs. 5%, p=0.006)、脳梗塞病変あり (0% vs. 28%, p=0.043) の3項目のみがそれ以外の感染症と比べ有意だった。一方血管周囲腔の拡大はePVSスコアで評価し有意差はなかった (58% vs. 28%, p=0.225)。「発熱なし」を1点、頭部MRIで「囊胞性病変あり」を1点、「脳梗塞病変なし」を1点とし合計0-3点とした時、ROC解析でカットオフ値を2点とする感度75.0%、特異度86.8%、AUC 0.84だった。【結論】血管周囲腔の拡大は診断時には有用ではなかった。発熱の有無、頭部MRIでの脳梗塞、囊胞性病変の有無が、クリプトコッカス髄膜脳炎を疑う場合に有用であると考えた。

Pj-026-2 当院における水痘・帯状疱疹ウイルスによる脳神経障害の検討

○宇佐美寿彦¹、打田 佑人^{1,2}、加納 裕也¹、久野 智之¹、高田 幸一¹
¹豊川市民病院 脳神経内科、²名古屋市立大学大学院医学研究科 神経内科学

【目的】水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) の再活性化による脳神経障害としては、耳介の帯状疱疹に加えてⅧおよびⅨ神経障害が中心に障害されるRamsay-Hunt症候群が主に知られている。しかし、Ⅷ神経障害を伴わない例や、Ⅷ・Ⅸ神経以外の脳神経障害を呈する例も存在し、診断や治療に難渋する可能性がある。今回、我々は当院でのVZVによる脳神経障害の臨床的特徴をまとめた。【方法】2019年1月1日から2021年9月30日までの当院脳神経内科を受診したVZVによる脳神経障害の5例につき、後ろ向き調査を行った。【結果】男性4例、女性1例で、平均年齢は64歳 (42-87歳) であった。4例で特徴的な水疱疹を咽頭・喉頭粘膜に認め、うち2例は耳介に水疱疹を伴っていた。いずれも水疱疹が神経症状に先行した。1例は水疱疹を認めず、抗体価指数で無疱疹性帯状疱疹 (zoster sine herpete) と診断した。水疱疹・疼痛発現から受診まで平均8日 (2-17日) で、神経症状発現から受診まで平均5.8日 (1-17日) であった。Ⅷ神経障害1例、Ⅷ・Ⅸ・X神経障害1例、Ⅸ・X神経障害3例であった。耳介に水疱疹を認めた2例は、遅発性にⅧ神経障害を合併した。髄液VZV-PCR陽性2例、VZV抗体価指数上昇1例、髄液細胞数増加3例および蛋白増加1例であった。全例でアシクロビル投与を行った。免疫療法として、ステロイドパルス療法を3例で施行し、うち1例で免疫グロブリン大量静注療法を併用、1例でパルス後に後療法を施行していた。2例が80歳以上であり、合併症を懸念し経口ステロイド療法のみとした。5例中3例が入院時嚥下障害を認め、うち2例で治療後に経口摂取可能となった。退院時に代替栄養を要した1例は経口ステロイド療法を選択していた。【結論】耳介に帯状疱疹を伴う場合に遅発性のⅧ神経障害を伴う可能性が高くなること示唆された。嚥下障害を伴う場合には、抗ウイルス薬の使用に加え、積極的な免疫療法が機能予後の改善のために必要と思われる。

Pj-026-3 副鼻腔真菌症に伴う眼窩先端症候群の臨床的特徴について

○田村悠紀子、木島 朋子、手塚 敏之、田部 浩行
新潟県立中央病院 脳神経内科

【目的】真菌による眼窩先端症候群は稀だが、診断の遅れで重篤な転帰を来しうる疾患である。早期確定診断のため臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】2011年1月1日から2021年9月30日の入院症例を後方的に検討した。「副鼻腔真菌症」、「トロサ・ハント症候群」、「眼窩先端症候群」、「アスペルギルス症」の病名が登録された症例の中から眼窩先端症候群を呈し、生検で真菌感染が確認された症例を検討した。【結果】6症例が基準に合致した。平均年齢は76.7歳、免疫抑制状態であった症例は4例であった。原因真菌は5例でAspergillus属1例でScedosporium apiospermumであった血清β-D-グルカンは1例を除き陰性。Aspergillus抗原は全例で陰性。発症から生検までの期間は1から2カ月を要した。症状は全例で片側視力低下と頭痛3例で複視2例で眼瞼下垂1例で後頭部痛を認めた。頭痛は視力低下に先行し3例で1次性頭痛に酷似していた。全例で内視鏡下鼻副鼻腔手術を施行し3例で視力改善した。画像検査では5例でMRIにて副鼻腔真菌症で特徴的なT1強調画像で低から等信号、T2強調画像で低信号の軟部陰影を認めた。1例は特徴的な画像を認めなかったが生検にて真菌を検出した。【結論】今回6症例において、診断まで期間を要し、原因として生化学的異常を認めない事、視力低下まで1次性頭痛と類似した症状が先行する事が挙げられる。副鼻腔真菌症による頭痛が1次性頭痛と酷似する報告もあり、難治性頭痛を認める場合にはより鋭敏なMRI検査を行うことで眼窩先端症候群を呈する前に副鼻腔真菌症を検出しようとする。また画像所見陰性例でも生検にて真菌を検出できた症例を含め視力改善得られる例もあり、副鼻腔真菌症に伴う眼窩先端症候群を疑う場合には積極的に手術を行う事で予後改善する可能性が示唆された。

Pj-026-4 FilmArray®髄膜炎・脳炎パネルを用いた神経感染症診断症例の臨床的特徴

○林 紀子¹、岸田 日帯¹、木村 活生¹、上田 直久¹、田中 章景²
¹横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科、²横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学

【目的】FilmArray®髄膜炎・脳炎パネル(FilmArray-M/E)はMultiplex PCRによる14種類の病原体の迅速診断を可能とし、神経感染症診療における有用性が示唆されているが、国内からの報告は少ない。本研究の目的はFilmArray-M/Eを使用した髄膜炎・脳炎疑い例について、同定された病原体および陽性・陰性例の臨床的特徴を明らかにすることである。【方法】2021年4月から2022年4月に当施設で、髄膜炎・脳炎疑いの診断にFilmArray-M/Eを使用した症例を対象とする。病原体・診断・治療期間などの項目について診療録から後方視的に調査する。頻度の高い無菌性髄膜炎疑い例においては、過去のFilmArray-M/E不適用例と各項目を比較検討する。【結果】2021年4月から10月にFilmArray-M/Eを25例に使用した結果、陽性は4例(Varicella zoster virus 3例, *Cryptococcus neoformans/gattii* 1例)であった。Varicella zoster virus陽性の1例は免疫介在性神経障害を合併し、*Cryptococcus neoformans/gattii*陽性の1例は後天性免疫不全症候群の背景が判明したが、いずれも早期の治療介入が可能であった。FilmArray-M/E陰性21例において、他の培養検査で細菌性髄膜炎1例、結核性髄膜炎1例を診断した。また無菌性髄膜炎疑い例に対するACV投与期間について、FilmArray-M/E陰性例では、ACV不適用や2日以内の早期終了の傾向が示唆された。【結論】FilmArray-M/Eは神経感染症の早期診断を可能とし、合併症や背景疾患への早期治療介入、病原体陰性例への治療期間短縮など、臨床的に有用である。標的病原体以外の診断については、他検査と組み合わせて行う必要がある。

Pj-026-5 突発性CD4陽性Tリンパ球減少症(ICTL)が疑われた4症例の臨床的検討

○西岡 昌紀
東芝林間病院 神経内科

【目的】突発性CD4陽性Tリンパ球減少症(Idiopathic CD4+ T lymphocytopenia: ICTL)の頻度と臨床的背景、特に脳神経内科疾患との関係を検討する。【背景】ICTLはHIV感染が証明されないCD4+リンパ球減少症で、「HIV陰性AIDS」と呼ばれる事も有る原因不明の疾患である。ICTLの我が国における頻度は不明であり、臨床的研究も不足している。更には、ICTLと脳神経内科疾患との関係も解明されていない。【方法】当院検査室に残るコンピューター上の検査記録から、CD4+リンパ球減少を示した患者の数と臨床的背景を後ろ向きに検討する。【対象】2006年5月18日から2021年9月28日までの期間に末梢血中のCD4+リンパ球数を測定された当院患者230名。【結果】上記230名の内、CD4+リンパ球数の減少が見られた患者は6名(男4名、女2名)であった。その内、1名は抗HIV抗体陽性の男性肺炎患者であり、もう1名は、既にカルテが破棄された皮膚科患者で、ステロイド投与の可能性が残る男性患者であった。この2名を除外した4名は、HIVテスト未施行であったが、CD4+リンパ球減少が見られ、その内1名はカルテが廃棄されていた。残る3名の内、1名は、肺炎で死亡した82歳のパーキンソン病女性。1名はdementiaの75歳女性。1名は、胃痛手術後、アルコール性肝障害とてんかんを持つ66歳男性であった。推定される当院患者におけるICTLの頻度は1.73%以下であった。【結論】本研究は後ろ向き研究であり、カルテが廃棄された症例をも対象とした為、患者の臨床的背景には不明の点が残る。しかし、ICTLの頻度は1.73%以下と推定され、稀な病態である事が判明した。他方、合併する疾患にパーキンソン病、dementia、てんかんが有った事は、ICTLが脳神経内科疾患に合併する可能性を示している。脳神経内科患者が肺炎などの感染症を合併した場合は、稀な疾患ではあるが、「HIV陰性AIDS」とも呼ばれるICTLが基礎疾患にある可能性に留意するべきである。

Pj-026-6 COVID-19 パンデミックの脳神経内科へのインパクト：一般病院脳神経内科医の経験から

○平賀 陽之、小島 一步
千葉労災病院 脳神経内科

【目的】新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の一般病院脳神経内科医への影響の詳細は必ずしも明らかではなく、当院における影響を検討した。【方法】2020年4月から2021年9月までのCOVID-19の脳神経内科への影響を以下の4点について検討した。1)Neurological emergencyであるけいれん/てんかん重症状態とアルテプラゼ静注療法の脳梗塞症例。2)急性期脳梗塞におけるMRI。3)COVID-19の神経合併症への対応。4)その他の脳神経内科医によるCOVID-19に対する取り組み。【結果】1)Neurological emergency 40例(けいれん/てんかん重症状態25例、アルテプラゼ静注療法15例)中、てんかん重症状態1例がCOVID-19濃厚接触者であったために初期対応に苦慮した。2)急性期脳梗塞の入院304例中1例がCOVID-19濃厚接触者であったために初診時に頭部MRIが施行不能であった。3)COVID-19入院患者338例中、重症1例で脳梗塞の合併のCT画像コンサルテーションがあったが全身状態が不良であるため脳梗塞への治療は不可能であった。4)COVID-19ワクチン接種に4名中3名が対応し、県の入院待機ステーションに1名が勤務した。1名は有志として第5波の際に通常業務と兼務してCOVID-19の主治医としての診療にあたった。ハンドメイドのフェイスシールドを合計約700枚作製して配布した。COVID-19病棟では、ハンドメイドのフェイスシールドのほうが市販品より使用満足度が高く、大多数の看護師に使用された。【結論】今までは海外の報告からCOVID-19の神経合併症ばかりが強調されていたが、本邦では神経合併症は症例報告が主体であり、非重症例では必ずしも頻度は高くない。神経合併症や神経疾患への影響ばかりに注目するよりも、内科系として脳神経内科医も積極的に院内外でのCOVID-19診療に協力する必要があると考えられた。

Pj-027-1 てんかんにおける高次脳機能障害と血清ニューロフィラメントL鎖の関連性の解明

○上田 雅道¹、畑中 麻衣¹、鈴木 将史¹、平山 正昭^{1,2}、勝野 雅夫¹
¹名古屋大学 脳神経内科、²名古屋大学 保健学科

【目的】てんかんは高次脳機能障害を合併しやすいこと知られている。近年、神経細胞に特異的に分布するニューロフィラメントL鎖が様々な神経疾患において血液中に上昇し、神経障害の程度を反映していることが注目されている。てんかんにおけるニューロフィラメントL鎖に関する既報告はなく、てんかんにおける高次脳機能障害と血清ニューロフィラメントL鎖の関連性を解明するため研究を行った。【方法】当院に通院中のてんかん患者38名(男性20名、女性18名、47.4±16.6歳)と神経疾患のない24名(男性11名、女性13名、51.5±16.6歳)について高次脳機能の評価、および血清ニューロフィラメントL鎖の測定を行った。高次脳機能の評価にはMMSE、MoCA-J、FAB、トレイルメイキングテスト、ストループテストを用いた。てんかん群と非てんかん群の血清ニューロフィラメントL鎖、高次脳機能の比較にはStudentのt検定を行い、血清ニューロフィラメントL鎖と高次脳機能の関連の検定にはSpearmanの順位相関係数を用いた。また高次脳機能検査の年齢による影響を排除するため偏相関分析を行った。【結果】血清ニューロフィラメントL鎖はてんかん群と非てんかん群とで有意差はなかった(17.3±13.9pg/mL vs 17.7±11.5pg/mL, p=0.92)。高次脳機能はMoCA-Jがてんかん群で有意に低下していた(26.6±3.1 vs 28.1±1.6, p=0.03)。てんかん群において、血清ニューロフィラメントL鎖とMMSE、MoCA-J、FABはそれぞれSpearmanの相関分析および偏相関分析で有意な相関を認めた(偏相関分析:MMSE:ρ=0.576, p<0.001, MoCA-J:ρ=0.416, p<0.001, FAB:ρ=0.421, p<0.001)。【結論】てんかん患者において血清ニューロフィラメントL鎖はMoCA-Jを含む複数の高次脳機能検査と関連を認めた。MoCA-Jはてんかん患者の高次脳機能障害を鋭敏に反映している可能性があり、血清ニューロフィラメントL鎖の測定はてんかん患者の高次脳機能の指標となりうる。

Pj-027-2 てんかん外科における覚醒下手術での言語機能マッピングの有用性

○の場 健人¹、藤本 陽介²、十河 正弥¹、甲田 一馬¹、森本 耕平¹、岡山 公宣¹、千原 典夫¹、松本 理器¹、篠山 隆司²
¹神戸大学医学部附属病院 脳神経内科、²神戸大学医学部附属病院 脳神経外科

【目的】覚醒下手術による言語機能マッピングの有用性について報告する。【方法】本施設に通院中の薬剤抵抗性てんかん患者のうち、2021年4月1日から10月31日にかけて焦点切除術を行った症例の臨床経過について神経心理検査を用いて評価した。術前に写真で提示された物品の名称を口頭で答える物品呼称課題の正答率を評価し、正答できた課題のなかから難易度をそろえたものを抽出して覚醒下手術時の大脳皮質電気刺激マッピングに用いることで、言語関連領域を同定した。てんかん焦点の切除範囲は長時間ビデオ脳波モニタリング検査、MRI、FDG-PETおよび術中大脳皮質脳波所見に基づいて決定した。術後は術前と同様の言語関連課題を用いて、術前の成績と比較した。【結果】該当した2名はいずれも言語優位半球を焦点とする側頭葉てんかん患者で、術後はてんかん発作の頻度および程度が軽減した。1例は切除組織が病理学的に良性腫瘍と診断され、若干だが言語課題の正答率が改善した。もう1例はマッピングで同定された側頭葉底面言語野(BTLA)の一部が皮質脳波記録からてんかん焦点と確認された。BTLAは古典的な傍シルビウス裂領域の言語野と比べて代償されやすいことからやむを得ず最小限の範囲を切除したが、術前後でWMS-Rは改善し、言語課題の正答率およびWABで著明な低下を認めなかった。【結論】てんかん焦点切除術において切除を予定されるてんかん焦点は必ずしも悪性腫瘍とは限らないが、適切な神経心理検査とそれらに基づく脳機能マッピングを行うことで、術後も良好な脳機能を温存することができた。今後症例蓄積して、チーム医療体制による覚醒下手術での高頻度刺激言語マッピング・皮質脳波記録の有用性の検証が望まれる。

Pj-027-3 一過性意識消失発作に対する長時間ビデオ脳波モニタリング下チルト試験の検討

○油川 陽子¹、溝淵 雅広²、佐光 一也¹、仁平 敦子¹、阿部 剛典¹、浜内 朗子³、芳賀 智顕⁴
¹中村記念病院 脳神経内科、²南一条脳内科、³竹内医院、⁴中村記念病院 循環器内科

目的：一過性意識消失発作(TLOC)は、失神、てんかん、心因性などが原因となりうる。診断には問診が重要であるが、目撃情報がなく、自覚症状が乏しい場合や、非典型的な症例の場合は診断が困難である。通常脳波ではてんかん性異常波の出現率は必ずしも高くないが、長時間ビデオ脳波モニタリング(VEEG)により検出率が増加する。また神経調節性失神の診断にチルト試験は重要な役割を果たす。今回、我々は問診、通常脳波などで診断が困難であった症例についてVEEG下でチルト試験を行い、その有用性を検討した。方法：2018年1月より2019年7月までに受診したTLOC症例のうち、問診による発作症状および通常脳波で診断が困難であった13例を対象とした。前日よりVEEGを装着してモニタリングを行い、翌朝に起立台を用いて失神の診断・治療ガイドラインで提唱されているプロトコルに準じてチルト試験を行った。結果：対象症例は平均年齢32歳(15~69歳)、男性5例、女性8例。13例中8例がチルト試験陽性であった。このうち抑制型2例、血管抑制型1例、混合型4例であり、1例は循環動態、脳波所見の変化はなく心因性と診断した。陽性症例は全例意識消失し、7例で四肢脱力があり、ミオクローニを伴うものは4例、さらに発声・四肢強直を伴うものは1例であった。脳波所見は、6例でびまん性高振幅θ波からδ波となり、さらに4例で平坦となったが、脱力のない症例は脳波変化を認めなかった。チルト試験陰性の1例に、てんかん性脳波異常を認めた。結論：診断が困難であったTLOCの症例において、VEEGを併用したチルト試験は鑑別に有用であり、神経調節性失神における症状の確認・病態の把握が可能であった。

Pj-027-4 脳卒中急性期の意識障害例でのEEGヘッドセット

○船山由希乃、加藤 量広、大友 智
みやぎ県南中核病院

【目的】高齢者の脳卒中急性期では意識障害が見られることがあり、患者によってその原因は様々である。非痙攣性てんかん重積状態(NCSE)もそのひとつで、診断には脳波が必須であるが、脳波計や脳波技師に十分な余裕がない場合は臨時に記録を取ることができない。近年発売されたテレメトリー式脳波計(EEGヘッドセット、日本光電)は電極数が限られるが脳波技師以外のスタッフでも短時間で装着させられる。今回我々は脳卒中急性期の意識障害にEEGヘッドセットを用いて脳波を記録し、得られた所見とその有用性を調べた。【方法】2021年9月から11月に当院に入院した65歳以上の脳卒中急性期患者で、JCS IIまたはIIIの意識障害の状態にあった連続9名を対象とした。EEGヘッドセット(6電極)で記録した脳波所見とその後の入院経過を確認した。【結果】年齢は67.93歳(平均82.5歳)、9名のうち脳梗塞は7名、脳出血は2名、くも膜下出血は1名であった。脳梗塞で再灌流療法を行った例はなかった。律動性徐波が認められたのは5名(脳梗塞4名、くも膜下出血1名)であった。このうちNCSEはくも膜下出血1名で、抗てんかん薬による治療が有効であった。【結論】9例の意識障害を伴う脳卒中急性期患者にEEGヘッドセットを用いて、1名でNCSEを捉え適切な治療介入につなげられた。6電極の脳波でも広範囲な律動・周期性放電や左右差の有無を確認でき、簡便で有用な臨床検査ツールと思われた。有用性や限界をより明らかにするには更なる症例の蓄積と検討が必要である。

Pj-027-5 脳波での周期性放電の放電間背景脳波の陰性緩電位変位と臨床相関

○永井 俊行^{1,2}、小林 勝哉¹、松橋 眞生³、本多 正幸⁴、人見 健文⁴、三村 直哉⁵、十川 純平⁵、宇佐美清英³、江川 悟史⁶、陣上 直人⁷、山尾 幸宏⁸、菊池 隆幸⁸、吉田 和道⁸、西山 和利²、高橋 良輔¹、池田 昭夫²

¹京都大学大学院医学研究科 脳神経内科、²北里大学医学部 脳神経内科学、³京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座、⁴京都大学大学院医学研究科 臨床病態検査学、⁵京都大学大学院医学研究科 呼吸管理・睡眠制御学講座、⁶TMG あさか医療センター 神経集中治療部、⁷京都大学大学院医学研究科 初期診療・救急医学、⁸京都大学大学院医学研究科 脳神経外科

【背景】脳波での周期性放電(periodic discharges: PDs)は、半球性(lateralized PDs: LPDs)は急性破壊性病変やてんかん重積状態で、全般性(generalized PDs: GPDs)は上記に加えて代謝性脳症などで出現する。PDsにおける放電間背景脳波の緩電位変位は、CSD(cortical spreading depolarization)に準じる可能性があるが、PDsの放電間背景脳波に関して律動的活動(PLEDs plus)以外には、緩電位変位に注目した解析はなされていない。【目的】PDsの放電間背景脳波の陰性緩電位変位の関連を明らかにする。【方法】当院検査部で記録した頭皮上脳波(2008年4月~2021年4月)で臨床情報と興味せず、PDsを認めた90例を対象とした(京大医倫理#0603)。脳波の記録・表示時定数を2秒とし、PDsの放電間背景脳波に陰性緩電位変位が認められた症例の背景病態を、急性破壊性病変・てんかん発作・代謝性脳症に分類した。LPDsは律動的活動の重症の有無(LPDs plus/LPDs proper)も分類した。【結果】90例中35例で、放電間背景脳波に陰性緩電位変位を認め(GPDs:LPDs=1:34)、背景病態はてんかん発作26例・急性破壊性病変6例・代謝性脳症3例であった。LPDs plusはてんかん発作10例・急性破壊性病変2例・代謝性脳症0例、LPDs properはてんかん発作15例・急性破壊性病変4例、代謝性脳症2例でみられた。【結論】従来てんかん発作病態ではLPDs properよりLPDs plusが多いとされるが、今回放電間背景脳波に陰性緩電位変位がみられたてんかん発作25例のうち、LPDs plusは10例(40%)とLPDs properより少なく、従来の傾向とは異なった。PDsの放電間背景脳波の陰性緩電位変位は、1)従来のLPDs plus/LPDs properの分類に加えて、てんかん発作の背景病態診断、2)急性脳病態のより詳細な評価に有用な可能性がある。

Pj-027-6 てんかん焦点マーカーとしての発作時DC shiftのAIによる自動検出

○後藤 昌広¹、小林 勝哉¹、松橋 眞生²、山尾 幸広³、菊池 隆幸³、吉田 和道³、上田 肇一⁴、行木 孝夫⁵、津田 一郎⁶、高橋 良輔¹、池田 昭夫¹

¹京都大学大学院医学研究科 臨床神経学、²京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座、³京都大学大学院医学研究科 脳神経外科、⁴富山大学学術研究部理学系、⁵北海道大学大学院理学研究部数学部門、⁶中部大学創発学術院

【目的】薬剤抵抗性の難治性てんかんでは、てんかん焦点切除術が治療の選択肢となり、てんかん焦点の同定には頭蓋内脳波記録を要することが多い。てんかん焦点の同定は、通常周波数帯(1-80 Hz)の脳波判読が基本だが、より高精度の焦点同定のため、広域周波数帯解析(<1, >80 Hz)、特に低周波活動の発作時DC shiftが注目されている。しかし、発作時DC shiftの視察による同定は、再現性の確認・アーチファクトとの鑑別などの知見・経験を要する。発作時DC shiftの自動検出により、解析時間の短縮・技術の汎用化が期待できる。本研究はAIによる発作時DC shift検出を試みた。【方法】当院でてんかん外科術前評価目的に慢性硬膜下電極留置を行った28例(合計発作回数164回)において、時定数10秒での視察による解析で発作時DC shiftを同定し、最も発作時DC shiftが明瞭な2電極の発作時脳波データを収集した(京大医倫理#R0603)。症例を学習用(21例)と評価用(7例)に分け、16秒幅で1秒ずつスライドし脳波を抽出し、発作起始部(conventional onset)・発作時DC shift(振幅 $\geq 200 \mu V$ 、持続時間 ≥ 3 秒)起始部を中央部にも含むものをラベルした。深層学習(畳み込みニューラルネットワーク+長短期記憶ネットワーク)による訓練を行い①発作起始部検出モデル②発作時DC shift検出モデルを作成し、発作時DC shiftの自動検出を試みた。【結果】評価用データでの発作起始部の検出精度は0.978、発作時DC shift起始部の検出精度は0.773であった。検出モデルによるDC shift自動検出を行い、結果を表示した。【結論】発作時DC shift検出を深層学習により行った。発作時DC shift検出の精度は0.773にとどまるものの発作時DC shift検出の補助になると期待できる。今後データ量の蓄積、検出モデルの見直しによりAIによる検出精度の向上が見込まれ、実用化により発作時DC shiftの自動検出、より高精度でてんかん焦点同定に寄与することが期待される。

Pj-028-1 片頭痛患者を対象にフレマネズマブを評価した日韓検証試験での早期有効性の事後解析

○中井 正三¹、竹島多賀夫²、柴崎 佳幸¹、石田 美紀³、古賀 信幸¹
¹大塚製薬株式会社 メディカル・アフェアーズ、²富永病院 脳神経内科・頭痛センター、³大塚製薬株式会社 新薬開発本部

【目的】片頭痛の予防療法では投与早期から速やかに効果を発現する治療薬が望まれている。そこで、フレマネズマブを皮下投与した反復性片頭痛患者(EM)及び慢性片頭痛患者(CM)での投与早期からの有効性を検討した。【方法】EM及びCMを対象とした日韓多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並群間比較試験であり、4週間のスクリーニング期及び12週間の二重盲検治療期から構成された日韓検証試験の事後解析でフレマネズマブの早期有効性を検討した。フレマネズマブ月1回投与群(EMは225 mg/225 mg/225 mg、CMは675 mg/225 mg/225 mg:M群)、3か月1回投与群(675 mg/P/P:Q群)、プラセボ投与群(P/P/P:P群)のいずれかに1:1:1の比で無作為に割り付けた。初回投与後4週までの1週間当たりの頭痛日数(EMは片頭痛、CMは中等度以上の頭痛)のベスラインからの平均変化量を解析した。また、初回投与後7日まで1日当たりの頭痛発作(EMは片頭痛、CMは中等度以上の頭痛)が見られた患者割合を解析した。CMではM群とQ群の初回投与量はいずれも675 mgのため、両群を併せたM+Q群でP群と比較した。【結果】EM(357例)及びCM(571例)に対して、治療薬初回投与後4週までの頭痛日数を週ごとに検討した。EMのM群とQ群及びCMのM+Q群ともに初回投与後1週から有意な減少が認められた。また、初回投与後7日まで1日当たりの頭痛発作が見られた患者割合を週ごとに検討した。EMのM群とQ群及びCMのM+Q群ともに初回投与後1日から有意な減少が認められた。【結論】フレマネズマブを皮下投与したEM及びCMでは、投与早期から片頭痛発作の発症抑制効果が確認された。

Pj-028-2 フレマネズマブにおける片頭痛患者の効用値(QOL値)と片頭痛日数の関連性

○山戸健太郎¹、王 新宇¹、小島 慶嗣¹、Paris Josef J²、Petser Elisabeth F.p.³、Bennison Craig⁴、Chatterjee Anuja⁴
¹大塚製薬株式会社 メディカルアフェアーズ、²OPEN Health, Oxford, United Kingdom、³OPEN Health, Rotterdam, The Netherlands、⁴OPEN Health, York, United Kingdom.

【目的】医薬品の費用対効果評価では、QOLを用いて分析が行われることが多く、その際、QOLは、健康状態を0から1(死亡から完全な健康状態)の値で示す効用値に変換される。QOLには、測定対象を特定の疾患患者に限定しないEQ-5Dのような包括的尺度と疾患特異的尺度があり、疾患特異的尺度では鋭敏なQOL評価が可能と考えられている。本研究ではフレマネズマブの片頭痛患者を対象とした日韓第II/IIIおよびIII相試験で収集されたEQ-5Dと片頭痛に疾患特異的なQOLであるMSQoL(Migraine Specific QoL)を用いて、日本人の月間片頭痛発症日数と効用値の関連性を探索的に検討した。【方法】慢性片頭痛、及び反復性片頭痛の日韓共同第II/III相試験および日韓共同第III相長期投与試験の3つの試験データを用いて集計した。日本人のEQ-5Dは本邦のスコアリング法(池田俊也ら, 2015)を用いることにより、効用値に変換した。MSQoLは(Gillard P, 2012)によるマッピングアルゴリズムを用いて効用値に変換した。EQ-5DとMSQoLの効用値の分布状況をヒストグラムにて示した。さらに月間片頭痛日数ごとに効用値の平均値と標準偏差を図示し、月間片頭痛日数に対する効用値の変化を視覚的に評価した。【結果】月間片頭痛日数ごとの効用値の平均値は、MSQoLは、月間片頭痛日数0日での0.826、28日は0.512となり、EQ-5Dは、月間片頭痛日数0日での0.963、28日では0.765であった。月間片頭痛日数0~14日では、効用値の平均値は、EQ-5Dで0.963~0.892、MSQoLで0.826~0.611の範囲であった。【結論】片頭痛患者に対するMSQoLから算出した効用値は、EQ-5Dと比較して、月間片頭痛日数に対して、より鋭敏に変化したことから、MSQoLの効用値は、感度が高いことが示唆された。

Pj-028-3 ガルカネズマブ有効性と片頭痛診療の変化

○両角 佐織、鈴木絵理佳、布施純史郎、浅野 剛平、加藤 智之、野原 太陽、黄 一欧、近藤 彩乃、荒木 周、安井 敬三
名古屋第二赤十字病院 神経内科

【はじめに】CGRP関連薬の出現により、片頭痛治療が大きく変わろうとしている。【目的】当院の脳神経内科に定期通院トリプタン製剤を内服中の患者の現状を把握し、ガルカネズマブ使用例の有効性などを検討する。またCGRP関連薬の出現による診療の変化を検討する【対象】2021年6月1日~11月10日に当院に定期通院トリプタン製剤を投与中の患者と当院の脳神経内科スタッフ【方法】定期通院中の患者で片頭痛の頻度や予防薬の有無などを調べた。ガルカネズマブ投与例ではHIT-6や問診によりその有効性を検討した。当院の脳神経内科スタッフ9人に対し、片頭痛の診療において意識の変化があったかどうかのアンケート調査を行った。【結果】上記の期間に当院の外からトリプタンを処方されていたのは90人で、うち脳神経内科での処方者は57人であった。そのうち定期通院の方は43人であった。35人がなんらかの予防薬の内服を試したことがあった。ガルカネズマブを投与したのは8人。そのうち3ヶ月以上経過しているのは6人であり、5人が有効、1人が無効であった。HIT-6は投与前が平均66.6であったが、3ヶ月後は平均49.6と有意差をもって改善を認めた。また現在ガルカネズマブ投与を検討中の方が3人、頭痛の頻度や程度から適応がありそうな患者は10人ほどいる。頭痛の診療において日常生活支障度をより意識するようになった医師が67%と多く、片頭痛の予防薬も以前より積極的もしくは早期に投与率が44%であり、元々積極的に投与していた56%と合わせて100%となった。さらに予防薬も複数試すようになった医師が78%であり、全員が予防薬をしっかりと投与していた。【結論】ガルカネズマブは有効性によってだけでなく、診療する我々の意識にも影響を与え、片頭痛診療が変化している。

Pj-028-4 慢性及び高頻度反復性片頭痛の日本人患者におけるエレスマブ70 mgの効果

○北村 重和¹、竹島多賀夫²、沼引陽太郎³、吉田 龍司³、Cheng Peng⁴、長谷部美紀³、Denise E. Chou¹
¹甲南加古川病院 脳神経内科、²富永病院 脳神経内科・頭痛センター、³アムジェン株式会社、⁴Global Biostatistical Science Amgen Inc.、⁵Global Medical Amgen Inc.

【目的】高頻度反復性(HFEM)及び慢性片頭痛(CM)の日本人患者を対象として、24週間のエレスマブの有効性を評価した。方法：日本での片頭痛発作の予防効果を評価した2つの臨床試験(第2相[エレスマブ70 mgを投与したEM及びプラセボ群]及び第3相[エレスマブ70 mgを投与したEM、CM及びプラセボ群])の24週間の二重盲検期(DBTP)の統合データを用いて事後解析を行った。ベースラインにおけるHFEM(15日/月未満の頭痛、月間片頭痛日数[MMD]8以上)及びCM(15日/月以上の頭痛、8 MMD以上)の患者データを用いた。4から6ヵ月までに平均MMD及び平均片頭痛急性期治療薬使用日数(MSMD)がベースラインから50%以上又は75%以上改善した患者の割合を評価した。層別Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて、反応閾値を達成するための共通オッズ比(OR)とp値を推定した。結果：合計317例(HFEM 215例[プラセボ群104例、エレスマブ70 mg群111例]；CM 102例[プラセボ群50例、エレスマブ70 mg群52例])のデータが解析された。ベースラインから50%以上改善した患者の割合は、平均MMDではエレスマブ70 mg群31.3%、プラセボ群10.4%(OR [95%CI]、4.1 [2.2, 7.6]、p<0.001)を示し、平均MSMDではエレスマブ70 mg群27.6%、プラセボ群11.7%(OR [95% CI]、2.9 [1.6, 5.4]、p<0.001)を示し、エレスマブ70 mg群はプラセボ群と比較して≥50%反応率が有意に高かった。また、≥75%反応率についても同様に、エレスマブ70 mg群はプラセボ群と比較して有意に高かった。結論：今回の解析結果は、高い疾病負荷のある日本人片頭痛患者におけるエレスマブの有効性を支持した。

Pj-029-2 レセプトデータを用いた脊髄空洞症における移行期医療の実態調査

○江口 克紀¹、白井 慎一¹、財津 将嘉²、小橋 元²、中島 健二³、矢部 一郎¹
¹北海道大学 神経内科、²獨協医科大学医学部公衆衛生学講座、³松江医療センター 神経内科

【目的】神経疾患における移行期医療について、どのような問題点があるのか十分な調査はなされていない。本研究は、脊髄空洞症をモデルに、レセプトデータを用いて移行期にさしかかる患者が受診している診療科やその診療内容について調査し、移行期医療の実態を把握することを目的とした。【方法】JMDC社より、2005年5月~2020年3月の間に1度でも脊髄空洞症の病名が登録されている患者1239名のレセプトデータの提供を受けた。このうち、小児科で脊髄空洞症の診療を受けた患者を解析対象とし、小児科初診時年齢、小児科最終受診時年齢、期間中の小児科受診回数、外科的治療歴を含む治療内容、併診診療科のレセプト件数などを検討した。また、15歳以降も小児科に通院を継続している患者と小児科通院が終了した患者の診療内容について比較を行った。小児科の通院が終了した患者について、その後に通院を継続している診療科についても調べた。【結果】レセプトデータ中の小児科で脊髄空洞症の診療を受けた患者は107名であった。小児科初診時年齢は平均8.7 ± 6.8歳であり、外科的治療を受けた患者はこのうち85名であった。併診診療科の中で、脳神経外科、整形外科、泌尿器科、一般内科のレセプト件数が多かった15歳までに小児科通院が終了した患者と、15歳以降も通院を継続している患者数はそれぞれ27名ずつであった。両群について、外科的治療の有無、リハビリテーション処方歴、在宅導尿管理指導料算定、訪問看護指示料算定、平均入院回数に明らかな差を認めなかった。小児科通院を終了した患者は一般内科、整形外科、脳神経外科、泌尿器科などに通院を継続していた。【考察】脊髄空洞症の患者の一部において15歳以降も小児科へ通院している患者の存在が確認された。小児科から成人科へ移行してきた例とできていない例の間で診療内容の大きな差は認めず、重症度以外の要因が移行を妨げている可能性があると考えられた。

Pj-029-4 小児期発症神経系疾患を有する患者の成人診療科移行後の長期経過

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

【目的】小児期発症神経系疾患の成人期医療への円滑な移行が模索されている。当院では小児科・内科移行カンファレンスを経て移行した22例の診療から移行医療に関して検討し、移行は診断・治療を見直すきっかけになり、適切な医療・福祉サービス利用につながることを報告した。今回、この22例の報告後1年の経過を明らかにする。【方法】2018年8月から2019年10月の間に、当院の移行カンファレンスを経て小児科から内科に移行し、移行医療に関する研究参加への同意を得て2020年に報告した22例のうち、通院を中止した1例と入所した2例を除いた19例(移行時年齢30から56歳)の現在までの経過を診療録から抽出した。【結果】肺炎等のために他院で入院治療を要した2例、けいれん発作のコントロールを要した1例があり、いずれも地域医療機関と情報共有して当院の利用を継続している。その他に大きな体調変化があった例はなかった。移行時に訪問診療導入に難色を示した2例に、1年以上の時間をかけて説明し、胃腸管理・体調管理を訪問診療に依頼できたことで、体調が安定した。介護者である母又は父の事故・病気・死亡が7例にあり、そのうち母の体調が回復した本人が30歳の例と、本人が50歳台で同胞の援助を受けることになった1例は入所の希望はなく、在宅療養を継続した。そして、本人が50歳台で、事前に長期入所について行政と相談していた3例は施設に入所した。しかし、入所を希望した40歳の2例は入所が叶わず、在宅療養を継続中である。【結論】移行後には、本人の体調変化のほかに、介護者の体調変化による本人の生活環境の変化への対応も必要になる場合があった。地域医療連携の構築は、時間がかかる場合があるが、体調管理や急性期医療への対応は地域医療機関との連携が重要である。そして、両親が健在な間に本人の将来の生活やアドバンス・ケア・プランニングについての相談が必要である。

Pj-029-1 脳神経内科療養型病棟における新型コロナウイルスワクチン接種と副反応

○籠 直浩、原口 俊、田邊 康之、坂井 研一
南岡山医療センター 脳神経内科

【目的】新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は人類にとっての脅威であり、感染・重症化予防のためのワクチン接種は喫緊の課題である。しかしながら、ワクチンによる副反応も問題視されている。長期療養中の脳神経疾患患者での副反応を調査した。【方法】2021年4月から同年10月の期間に、当院療養型病棟においてファイザー社製新型コロナウイルスワクチンを接種した脳神経疾患患者を対象に、副反応の有無をカルテ参照し調査した。【結果】該当する症例は77人(平均年齢68.6歳 女性42人、男性35人)であった。主要な疾患は筋萎縮性側索硬化症27人、パーキンソン病10人、多系統萎縮症6人などである。このうち副反応を呈したものは25人であり、疼痛13人(1回のみ2人、2回のみ8人、両方3人)、37.5度以上の発熱11人(1回のみ5人、2回のみ5人、両方1人)、倦怠感1人(1回のみ)であった。アナフィラキシーショック等の重篤な副反応を呈した症例は認めなかった。【結論】療養型病棟に入院する脳神経疾患患者では、接種者の約3分の1が副反応を呈した。接種部位の疼痛が最も多く発熱がそれに続いたが、いずれも厚生労働省による高齢者を含めた健康者の副反応に関する報告と比較すると、出現割合は低い傾向にあった。ただし、体温調節機能の障害、認知機能障害・気管切開に伴う意思表示能力低下などの影響を考慮する必要がある。脳神経疾患を対象にワクチン接種する際も、これらの副反応に留意する必要がある。

Pj-029-3 神経難病や筋ジストロフィーの気管切開下人工呼吸療法(TPPV)中入院患者における肺炎

○山本 明史、笹ヶ迫直一、河野 祐治、荒畑 創、渡辺 暁博、栄 信孝
NHO 大牟田病院 脳神経内科

【目的】神経難病や筋ジストロフィーの入院患者では、経管栄養および気管切開下人工呼吸(TPPV)管理となった時期も、誤嚥性肺炎(AP)を反復し管理に難渋することしばしば経験する。APは、一般に両下葉背側に多いとされるが、神経難病や筋ジストロフィーの入院患者のTPPV例でのAPは、経路上、上葉、特に右上葉に多い印象がある。TPPV管理例のAPに関する横断的な研究は少なく、疾患ごとの差異や有効な対処法が見いだされれば、疾患管理において有用と考える。【方法】神経難病や筋ジストロフィーのTPPV中入院患者の胸写、あれば胸部CTを後方視的に検討した。【結果】40例に30例に肺炎像を認め、内30例に上葉にも肺炎を認め、13例は右上葉優位で一部の症例では空洞形成や気胸の合併も見られた。疾患の内訳としてデュシェンヌ型筋ジストロフィー6例、筋萎縮性側索硬化症5例、筋強直性ジストロフィー2例など多様な疾患でみられ、いずれも1年以上の長期入院患者であった。【結論】神経難病や筋ジストロフィーの入院患者のTPPV例でのAPは上葉、特に右上葉に多くみられたことは、換気血流比やbarotraumaの関与も考えられ、予防には人工呼吸器の設定や体位変換などの工夫が必要と考えられた。

Pj-029-5 神経筋疾患における内視鏡下胃瘻造設術時の呼吸管理

○本崎 裕子¹、柏原 健伸¹、尾崎 太郎¹、田上 敦朗²、高橋 和也¹、石田 千穂¹、駒井 清暢¹
¹医王病院 脳神経内科、²医王病院 内科

【目的】神経筋疾患における内視鏡下胃瘻造設術は、呼吸筋麻痺等の存在により、術中の呼吸管理に注意を要する。当施設では、手術開始時の呼吸状態に応じ、非侵襲陽圧換気(NIV)装着下で手術を行っている。進行性の神経筋疾患例における胃瘻造設術について、術中の呼吸管理を中心に検討する。【方法】X年1月~X+3年9月に内視鏡下胃瘻造設術を行った進行性の神経筋疾患を有する53例について、診療録を用いて後方視的に調査し、解析した。①術前の血液ガス分析値、呼吸機能検査値、術前人工呼吸器導入の有無、術中NIVの有無、術中酸素投与の有無、術中の体位、合併症の有無を調査した。症例は、準呼吸不全、呼吸不全、換気障害のいずれも認めないものをI群、いずれかを認めるものをII群とした。II群のうち、術前に人工呼吸器が導入されていない例をII-1群、導入されている例をII-2群とした。②II-2群を、i群(術中にNIVを要した例)とii群(要さなかった例)にわけ、呼吸機能について比較した。【結果】①I群は21例で、全例術中のNIVは不要であったが、酸素投与は14例(66.7%)、気道確保は4例(19.9%)に要した。II-1群は14例(非侵襲12例、侵襲2例)、II-2群は18例。全例で術中に合併症を認めず、術後2週間以内に肺炎を認めなかった。②i群9例とii群9例で、PaO₂、PaCO₂、HCO₃、%VC、%FVC値について比較したが、いずれも有意差は認めなかった(Mann-Whitney U-test)。ii群のうち3例で術後2週間以内に人工呼吸器が導入された。【結論】呼吸機能に異常がなくとも、鎮静下では気道確保が必要となる可能性がある。また、呼吸機能に異常がある場合は、術中にNIVが必要か否かの予測は、数値的には難しく、基本的にはNIV待機で行う必要があると思われる。

Pj-029-6 全国都道府県別在宅人工呼吸器調査 2013～2021

○宮地 隆史¹、溝口 功一²、小森 哲夫³

¹国立病院機構 柳井医療センター 脳神経内科、²国立病院機構 静岡医療センター 脳神経内科、³国立病院機構 箱根病院 脳神経内科

【目的】神経難病等により在宅で人工呼吸器を装着している患者は災害時避難行動要支援者であり平時からの災害の備えが重要である。我々は2013年度から都道府県別在宅人工呼吸器装着者数および外部バッテリー装着率について調査を開始し2014年度以降は日本医療機器工業会在宅人工呼吸器小委員会(以下、小委員会)と協働している。今回9回目の調査を行う。【方法】小委員会に対し2021年3月31日時点での都道府県別在宅人工呼吸器装着者数(気管切開下陽圧人工呼吸:TPPV、非侵襲的陽圧人工呼吸:NPPV)および外部バッテリー装着者数の調査を依頼した。調査結果は各企業から個別に研究分担者データを送りすべての数値を合算した後公表することとした。【結果】企業8社から協力が得られた。2020年度末の在宅TPPV装着者7,700名、外部バッテリー装着率平均90.4%(都道府県別:最小71.8%、最大100%)、在宅NPPV装着者13,488名、外部バッテリー装着率平均47.8%であった。【結論】2013年7月1日時点ではTPPV装着者4,990名、平均外部バッテリー装着率55.3%、NPPV装着者10,453名、平均外部バッテリー装着率14.5%であった。約8年間でTPPV装着者は約1.5倍、NPPV装着者は約1.3倍と増加し、外部バッテリー装着率も増加していた。本調査は小委員会非所属の企業等に関するデータは反映されていないため限界がある。しかし都道府県別のデータを継続調査している研究は他に無く貴重なデータと考える。令和3年5月に災害対策基本法等の一部改正が施行され避難行動要支援者個別避難計画の作成が市区町村の努力義務となった。在宅人工呼吸器装着者は個別避難計画作成の優先度が高い。脳神経内科医も自治体と協働し災害があっても難病患者が安心して暮らせる地域体制の構築を促進していく必要がある。

Pj-030-1 スモン検査患者におけるMCI(Mild cognitive impairment 軽度認知障害)の特徴

○齋藤由扶子¹、久留 聡²、鷺見 幸彦³、島田 裕之³、鳥居 剛⁴、青木 正志⁵、溝口 功一⁶、南山 誠⁷、千田 圭二⁷、中嶋 秀人⁸、豊岡 圭子⁹、高橋 美枝¹⁰

¹国立病院機構東名古屋病院 脳神経内科、²医療法人高田会高知記念病院 神経内科、³国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科、⁴国立長寿医療研究センター、⁵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、⁶東北大学大学院医学系研究科脳神経内科、⁷国立病院機構静岡医療センター、⁸国立病院機構若手病院、⁹日本大学医学部 内科学系神経内科学分野、¹⁰国立病院機構大阪刀根山医療センター脳神経内科

【目的】スモンはキノホルムによる葉害のため、国の恒久対策として毎年スモン検査が行われている。高齢化したスモン検査患者におけるMCIの有症率と特徴を明らかにする。【方法】スモン検査を行う全国20施設が共同し2018と2019年にMCIの全国調査を行った。対象は65歳以上、MMSE(Mini-Mental State Examination)24点以上、検査と結果解析に同意した方である。検査には、MMSEと某施設で検診用に開発されたタブレット型パソコンのアプリ「機能評価ツールNCGG-FAT」を使用した。NCGG-FATで測定した項目は、単語記憶、注意力、遂行力、処理速度である。結果は某施設のサーバーで判定され、測定値が平均から1.5SDより低い場合にMCIと診断した。単語記憶が低得点のとき「健忘型」、それ以外の項目が低い場合を「非健忘型」、低得点が1項目の時「単一領域」、複数項目の時「複数領域」とした。【結果】対象57名(男性19名 女性38名)、年齢は80±7歳だった。結果は正常38名、MCI19名(33%)。平均年齢は正常群78歳、MCI群は84歳で有意差を認めた。MCIのサブタイプは、健忘型MCI単数領域が1名(5%)、健忘型MCI複数領域が3名(16%)、非健忘型MCI単数領域12名(63%)、非健忘型MCI複数領域3名(16%)であった。【結論】NCGG-FATを用いた地域高齢者におけるMCI既報告と比べると、スモン検査者は平均年齢と有症率は高いが、サブタイプの割合はほぼ同様で非健忘型が多数を占めた。

Pj-030-2 成人発症の遺伝性神経・筋疾患における発症前診断に関する全国調査—第2報—

○柴田 有花¹、松島 理明^{1,2}、加藤 ももこ¹、竹内 恵³、張 香理³、中村 勝哉^{4,5}、織田 克利⁶、吉田 邦広⁶、関島 良樹⁷、戸田 達史⁷、矢部 一郎^{1,2}

¹北海道大学病院臨床遺伝診療部、²北海道大学神経内科、³東京大学医学部附属病院ゲノム診療部、⁴信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター、⁵信州大学脳神経内科/リウマチ・膠原病内科、⁶鹿教湯病院脳神経内科、⁷東京大学神経内科

【背景と目的】遺伝性神経・筋疾患に対する治療薬の開発・研究の進展により、早期発見・治療を目的とした発症前診断と遺伝カウンセリングの必要性が増大することが予想される。しかし、本邦には発症前診断に対する統一した見解に基づく推奨手順が存在せず、各施設が独自に対応している現状にある。そこでわれわれは、発症前診断のよりよい実施体制の構築の一助とすることを目的とし、全国遺伝子医療部門連絡会議 維持機関会員施設である129施設を対象に、全国調査を実施した。一次調査では全施設を対象に質問紙調査を行い、現状把握を行った。続いて二次調査では、一次調査で治療または高次脳機能障害の有無によって手順を変えた理由と時期、②発症前診断を実施する上で配慮すること、③現行の手順に沿って発症前診断を実施する上で対応に苦慮すること、④発症前診断のよりよい体制構築のために必要な要素を、設定した。得られたデータは、テマ分析の手法に則り解析した。【結果】11施設の施設代表者より協力を得た。解析の結果、症例単位、施設単位および本邦全体において発症前診断の体制整備に必要な要素が抽出された。また、発症前診断を標準化するの負担を軽減するための柔軟な対応や、方針の決定が担当者のみに依存されないための標準的な手順書の作成、施設内・施設間連携が重要であることが示された。【結論】発症前診断に関する全国調査より、発症前診断の体制整備に必要な要素が明らかとなった。今後は、体制整備の一助となる標準的な手順書の作成を目指す。

Pj-030-3 神経症状で初発する血管内大細胞型B細胞リンパ腫の臨床的特徴と診断方法に関する検討

○北原 匠¹、金澤 雅人¹、徳武 孝充²、森田 学²、佐藤 晶¹、石川 正典⁷、原 賢寿⁸、田部 浩行⁷、牧野邦比子⁶、藤田 信也⁵、岡本浩一郎⁹、柿田 明美³、藤井 幸彦²、小野寺 理¹

¹新潟大学脳研究所 脳神経内科、²新潟大学脳研究所 脳神経外科、³新潟大学脳研究所 病理学分野、⁴新潟市民病院 脳神経内科、⁵長岡赤十字病院 脳神経内科、⁶新潟県立新発田病院 脳神経内科、⁷新潟県立中央病院 脳神経内科、⁸秋田赤十字病院 脳神経内科

【目的】血管内大細胞型B細胞リンパ腫(intravascular large B-cell lymphoma: IVLBCL)は、早期診断が困難な例がある。今回、神経症状で初発するIVLBCLの診断に有用な臨床的特徴及び病型、早期診断に有用な検査法を明らかにすることを目的に検討した。【方法】当施設及び当施設関連の合計5施設に2010年から2020年の期間に入院したIVLBCL症例のうち、神経症状で初発した16例を脳梗塞や脳症などの脳病変を呈するタイプと脊髄症や馬尾障害などの脊髄病変を呈するタイプの2群に分け、その臨床的特徴や検査データを比較し、PET-CT、ランダム皮膚生検の診断感度についても検討した。本研究は当施設の臨床倫理委員会(#2020-0406)承認済みである。【結果】病型は大脳型10例、脊髄型6例であった。脳卒中様の突然発症例は大脳型(5/10例)と脊髄型(0/6例)で、カイト検定ではP値0.037と有意に大脳型が多かった。脳脊髄液sIL-2はカットオフを<100 U/mlとし、大脳型(0/3例、中央値<100 U/ml)と脊髄型(4/5例、中央値283 U/ml)でカイト検定を行うとP値0.028と有意に脊髄型で上昇していた。大脳型は白質病変(8/10例)や梗塞巣様病変(8/10例)を認める頻度が高く、髄膜の造影病変(3/10例)や出血性病変(3/10例)など様々な病変が混在していた。脊髄病変は全例で脊髄下位レベルに単発性の病変を認め、半数が馬尾病変(3/6例)を伴っていた。また、脊髄型全例で発症時に大脳病変は認めなかった。ランダム皮膚生検は40%(6/15例)で陽性、FDG-PETは60%(3/5例)で陽性であり、両者のどちらか一方が陽性だった症例は10例中9例であった。【結論】発症様式や脳脊髄液sIL-2値の違いから大脳型と脊髄型で異なる病態が推察される。個々でその検査の有用性は検討されてきたが、本研究の結果からはランダム皮膚生検とPET-CTの組み合わせが診断感度を上げるために有用な可能性がある。

Pj-030-4 当院で入院中にリハビリテーション介入したCOVID-19患者の臨床的検討

○見川 彩子¹、羽鳥 浩三¹、土部 貴夫²、林 明人¹

¹順天堂大学医学部附属浦安病院 リハビリテーション科、²順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科

【目的】2019年末にCOVID-19が報告されて以降、世界中に感染症が蔓延している。当院でもCOVID-19患者の入院治療を行っており、入院中に廃用が進みリハビリテーション(以下リハ)を必要とする患者も多く存在する。今回COVID-19で当院に入院しリハ介入した患者の背景および転帰について後方視的に調査した。またCOVID-19診療における脳神経内科(以下脳内)が関わった症例についても調査しCOVID-19診療における脳内の果たす役割について考察した。【方法】COVID-19で入院しリハ介入した患者78名(平均68.2歳、平均入院日数58.4H)における、介入前後のBarthel Index (BI)、Modified Rankin Scale (MRS)、介入期間、転帰について調査した。またCOVID-19の入院中に脳内の診察を受けた患者15名(平均76.6歳、平均入院日数73.2H)についても調査した。【結果】COVID-19患者78名の重症度は軽症14名、中等症26名、重症38名であり、BIは介入時17.7±28.9、退院時45.2±41.9、MRS介入時4.3±1.5、退院時3.7±1.8であった。介入期間は平均27.9日、転帰は退院39名、転院3名、死亡16名、入院中2名だった。脳内受診群の15名では、軽症4名、中等症9名、重症2名で、BI介入時10±13.5、退院時28±32.9、MRS介入時4.7±0.6、退院時4.3±1.2であった。介入期間は平均48.3日で、転帰は退院7名、転院6名、死亡1名、入院中1名であった。脳内受診群の疾患としては脳梗塞7名が最多で、その他はパーキンソン病やアルツハイマー型認知症などだった。入院中に脳内初診した患者は2名で、診断は末梢神経障害による四肢筋力低下と、脳腫瘍であった。その他13名は入院前より脳内受診歴があったが、COVID-19により症状増悪やADLの低下を認めた症例が多かった。【結論】COVID-19流行下において急性期から慢性期まで、リハおよび脳内での治療および評価は必要であり、今後、認知機能低下やLong-COVIDといわれる後遺症などへの対応が求められる領域といえる。

Pj-030-5 神経症状で発症した悪性リンパ腫患者 12 例の臨床的検討

○佐藤 智香¹、矢口 裕章¹、笠原 郁美²、水戸 泰紀¹、山本 聡²、田島 康敏¹

¹市立札幌病院脳神経内科、²市立札幌病院血液内科

【目的】神経症状を契機に診断した悪性リンパ腫患者の臨床的特徴を検討し、早期診断の一助とする。【方法】2014年7月1日から2021年9月30日に当科を受診し悪性リンパ腫の診断となった患者の臨床的特徴について、診療録を用いて後方視的に検討した。【結果】症例は12例(男性8例、女性4例)、平均年齢は62.1歳であった。全例で生検による組織病理学的診断がなされ、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が8例、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、成人T細胞白血病リンパ腫、中枢神経原発移植後リンパ増殖性疾患、マントル細胞リンパ腫がそれぞれ1例であった。生検組織は脳が5例、その他が7例であった。主訴の内訳は四肢いずれかの脱力や異常感覚が4例、意識障害、視覚がそれぞれ2例、もの忘れ、失語、頭痛、眼瞼下垂がそれぞれ1例であった。髄液検査は9例で施行され、5例で細胞数の上昇、8例で蛋白の上昇を認めた。髄液細胞診は1例の偽陽性以外は陰性であった。血液検査は6例で可溶性インターロイキン2受容体の上昇を認めた。当初初診から悪性リンパ腫の治療開始までの期間は平均63日間を要していた。予後は3例が寛解、1例が治療継続中、5例が転医し不明、3例が死亡した。死亡例中2例は治療開始前に死亡した。【結論】悪性リンパ腫は多彩な神経症状を呈する。今回検討した12症例は、いずれの症例も組織病理学的診断で確定されている。髄液細胞診では診断には至らず、7例では中枢神経以外の病変を生検し診断できたが、5例では脳生検を要した。組織病理学的に診断が確定したにもかかわらず、治療開始前に死亡した例もあった。適切な治療を早期に開始するためには、全身検索によって中枢神経以外の病変の有無を確認するとともに、脳生検も考慮に入れて診療早期から検討していくことが必要であり、鑑別疾患の一つとして悪性リンパ腫も念頭において診療にあたることが重要である。

Pj-030-6 COVID-19 に罹患した神経筋疾患患者 4 例の臨床的検討

○石井亜紀子、高橋 華、鍛冶田倫英、宮内 博基、三橋 泉、
鈴木 哲、大内 翔悟、辻 浩史、富所 康志、中馬越清隆、
石井 一弘
筑波大学病院 神経内科

【目的】神経筋疾患患者へのCOVID-19の感染予防対策やワクチンについての情報は十分発信されているが、実際に感染した患者の経過などについての詳細は神経内科医が直接かかわることが少なく実感しにくい。今回当科かかりつけの神経筋疾患患者4例がCOVID-19に罹患したためその経過を報告し、検討する。【方法】COVID-19に罹患した当科かかりつけの多発性硬化症 (MS) 1例、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎・皮膚筋炎合併例 (CIDP/DM) 1例、肢帯型筋ジストロフィー1例 (LGMD)、Duchenne型筋ジストロフィーキャリア (DMD-C) 1例について検討した。【結果】MS: 32歳男性、フィンゴリモドを内服中で、過去1年以内に再燃はなかった。発熱のためPCRを行い陽性が判明した。自宅待機で改善し、症状の悪化や再燃は認められなかった。CIDP/DM: 54歳女性、会食後に発熱があり、発熱外来にてPCR陽性が判明した。プレドニゾンとタクロリムスを内服中であったため、入院しレムデシビルを使用した。回復後に末梢神経障害が悪化し、ステロイドパルス治療を行った。LGMD: 48歳女性、発熱のため家族とともに発熱外来を受診し、本人家族ともPCR陽性となった。経皮的動脈血酸素飽和度 (SatO₂) の低下が認められたため入院した。人工呼吸器装着は必要なく酸素投与のみで% VCの悪化もなく改善した。DMD-C: 59歳女性、発熱のため発熱外来受診しPCR陽性が判明した。SatO₂の低下があり入院したが酸素投与のみで改善した。ケアしていたDMDの次男 (29歳、人工呼吸器装着、胃瘻使用中) は濃厚接触者となったが、感染はせず経過したが、COVID-19病棟にレスパイト入院を余儀なくされた。【結論】いずれの症例もワクチン接種前に罹患していた。CIDPについては罹患後の悪化の症例報告があり、本例でも悪化し治療を要した。LGMD/DMD-Cでは懸念された呼吸機能の悪化は認められなかった。少数例の検討であるため今後の症例の蓄積が必要である。

Pj-031-1 無症候性脳病変と口腔内細菌との関連性

○加藤 芳恵¹、和田孝一郎²、白田 春樹²、高村 真広¹、安部 哲史¹、三瀧 真悟¹、長井 篤¹
¹ 島根大学医学部附属病院内科学講座内科学第三(脳神経内科)、² 島根大学医学部薬理学講座

【目的】近年、口腔内細菌、もしくはその代謝産物が脳血管障害の発症に関与する可能性が示唆されているが、脳小血管病を基盤とした無症候性脳病変との関連性を示した報告はない。本研究では対象者の殆どが健康者である脳ドックにおいて、口腔内細菌と無症候性脳病変との関連性を検討することを目的とした。【方法】2020年10月から2021年3月に脳ドックを受診した223名のうち臨床データが得られた140名(男性:85名、女性:55名、平均年齢64.5±11.8歳)を対象とした。無症候性脳病変の有無については、無症候性脳梗塞、脳室周囲白質病変2度以上、深部皮質下白質病変2以上、および微小出血のいずれかを有する対象者を「無症候性脳病変あり群」とし、その他の対象者を「病変なし対照群」とした。口腔内細菌は唾液サンプルから細菌DNAを抽出し、次世代シーケンサーで細菌叢の網羅的解析を行った。加えて一部の菌周菌菌については特異的プライマーによるPCR法にて同定を行った。細菌叢の網羅的解析では、平均存在率が1%以上であった14菌属を解析の対象とした。【結果】本研究では、対象者の50.7%に無症候性脳病変を認めた。単変量解析による群間比較の結果、Leptotrichia属(p=0.007, Cohen's d= -0.461) およびFusobacterium属(p=0.013, Cohen's d= -0.424) が無症候性脳病変の存在との間に統計学的に有意な関連性を認めた。単変量解析で同定された2種類の属、および年齢と性別を説明変数としてロジスティック回帰分析を行った結果、Fusobacterium属が有意に無症候性脳病変の存在と関連していた。(p=0.027, Odds ratio=1.277)。【結論】脳ドック受診者において、無症候性脳病変と口腔内Fusobacterium属検出との関連性が示唆された。Fusobacterium属はレミエール症候群や脳梗塞との関連性も指摘されていることから、今後の縦断的研究によって将来的な脳卒中発症との関連性を明らかにしていく予定である。

Pj-031-2 脳梗塞急性期患者における骨代謝マーカーに関する検討

○近藤 彩乃、浅野 剛平、加藤 智之、野原 太陽、黄 一欧、荒木 周、両角 佐織、安井 敬三
日本赤十字社 愛知医療センター 名古屋第二病院 脳神経内科

【目的】近年、骨が内分泌臓器として直接的に動脈硬化進展や糖質代謝に影響を及ぼす機序の存在が指摘されており、骨粗鬆症が心血管リスクの一つたり得ることが認識されてきている。本研究では、脳梗塞急性期患者において骨代謝因子の相関関係について検討した。【方法】2021年1月1日から2021年10月31日に当院脳神経内科に入院した急性期脳梗塞445例のうち、骨粗鬆症に対する治療が既に行われていた患者・採血検査を行えなかった患者を除いた349例を対象として、総ホモステイン・HbA1c・BNP・Dダイマー・LDL・L25-ジヒドロキシビタミンD(1.25(OH)2D)・Ca及び骨形成マーカーである骨型ALP・I型プロコラーゲン-N-プロペプチド(PINP)、骨吸収マーカーであるTRACP-5bについて後方視的に検討した。【結果】男性188例、女性161例、平均年齢76.6歳で、心原性脳塞栓症104例、アテローム血栓性脳梗塞98例、ラクナ梗塞・BAD 124例、動脈解離2例、ESUS・その他21例であった。骨型ALP、HbA1c、BNP、Dダイマーが相対的に高値であった。また、①総ホモステインとPINP(Pearsonの積立相関係数 r=0.48)、②総ホモステインとL25(OH)D3(r=-0.27)、③PINPとLDL(r=-0.29)、④骨型ALPとPINPの間にそれぞれ相関を認めた。③については男女差を認めなかった。【結論】結果①、②、④については既報告と同様に骨リモデリングの増加を反映していると考えられた。③は既報告にみられない結果であり、脳梗塞患者において骨代謝と脂質代謝、ひいては動脈硬化因子との関連性が示唆される。今後、症例数や項目を増やし、さらなる検討を行いたい。

Pj-031-3 急性期脳梗塞におけるフィブリンモノマー複合体

○小林 史弥、藤並 潤、岸谷 融、徳田 直輝、沼 宗一郎、福永 大幹、西井 陽亮、阪口 和希、永金 義成
京都第二赤十字病院 脳神経内科

【目的】フィブリンモノマー複合体(Fibrin Monomer Complex:FMC)はトロロンBの活性化状態を反映し、血栓症急性期の病態把握に有用とされている。脳梗塞においては心原性脳塞栓症では上昇する一方で、ラクナ梗塞では上昇はみられないとの報告があるが、実臨床ではしばしばラクナ梗塞でもFMCが上昇していることを経験する。本研究ではFMC上昇がみられるラクナ梗塞の臨床像を明らかにすることを目的とした。【方法】2018年1月・2020年3月に京都第二赤十字病院へ発症7日以内に入院した脳梗塞連続830例中、ラクナ梗塞の診断でFMCを測定した86例のうち、FMC値が10μg/ml以上のものを対象とした。対象症例において、FMC異常高値の原因となりうる背景疾患を調査した。t-PA投与を行った症例は対象から除外した。【結果】対象は6例で男性が2例、年齢の中央値は81歳であった。FMC値はそれぞれ150.0、91.1、44.0、23.7、16.3、145μg/mlであった。6例中5例でFMC異常高値となりうる背景疾患が存在しており、弓部大動脈瘤が2例、肺腫、腹部大動脈瘤、未治療心房細動がそれぞれ1例であった。1例では背景疾患は指摘できなかった。【結論】ラクナ梗塞においてFMCが異常高値を示す場合には、悪性腫瘍や大動脈瘤等の背景疾患が存在する可能性が高く、精査を行う必要がある。

Pj-031-4 頸動脈プラークMRIを用いた脳塞栓症塞栓源の検索

○大貫 陽一、植杉 剛、中山 平、花野 秀行、安部 貴人、永田栄一郎
東海大学病院 神経内科

【目的】塞栓源不明脳塞栓症(Embolic stroke undetermined sources :ESUS)は脳卒中診療を行う上での重要課題の一つに挙げられる。我々は脳梗塞原因検索として通常、問診、採血による動脈硬化危険因子の確認、頭頸部MRA、頸動脈超音波、心臓超音波、ホルター心電図を行っている。上記検査で原因が判明しなかった塞栓症の症例では、可能であれば経食道心臓超音波、胸部造影CTで卵円孔閉塞、肺動脈瘤、大動脈病変の有無を確認し、異常がない症例をESUSと診断している。ESUSに対する抗血栓療法はアスピリンが標準治療とされているが、再発する症例もある。ESUSと診断する症例数を減少させることが再発予防につながると思われる。頸動脈プラークの質的診断に使用されるプラークMRIにより不安定プラークを確認し、診断可能となった4症例を経験したため、詳細を検討した。【方法】急性期脳梗塞で入院し、上記検査でESUSと診断した症例のうち、頸動脈プラークMRIを追加した例を後方視的に検索し、不安定プラークの検出率、特徴を検討した。【結果】ESUSと診断された85例のうち、頸動脈プラークMRIを行っていた症例は11例で、不安定プラークが存在したのは4例だった。プラークMRI結果の詳細はT1、T2、MPRAGEとも高信号を呈したのは2例、T1ないしT2のみ高信号を呈したものは1例ずつだった。【結論】頸動脈不安定プラークは塞栓源となり得るが、頸動脈超音波、頸動脈MRA(TOF)で検出不能な病変もあるので頸動脈プラークMRIを追加することが塞栓源検出率を向上させる可能性がある。

Pj-032-1 急性期血行再建術後の穿刺部止血デバイスPercloseの初期使用経験

○沼尾紳一郎、鈴木健太郎、青木 淳哉、片野 雄大、中上 徹、西山 康裕、木村 和美
日本医科大学病院 脳神経内科

【背景と目的】脳血管内治療は2015年に主幹動脈閉塞を有する急性期脳梗塞例に対する有効性が報告されてから飛躍的に症例数が増えている。大口径のカテーテルを用いる機会も増えており、周術期の穿刺部出血が問題となっている。従来最も使用されていたAngiosealであるが、穿刺部の出血が増加したことが、多くの施設で問題となっている。そこで、当院では2020年10月からその場で止血確認可能なPercloseに変更している。本検討ではPercloseの初期使用経験を検討し報告した。【方法と対象】2019年7月から2021年10月までに当院で急性期血行再建術を行った連続276例を対象とした。始めに穿刺部腫脹や仮性動脈瘤を発生した症例を検討した。次に穿刺部出血及び手術を要した仮性動脈瘤の発症頻度をAngio-Seal VIP(AS)とPercloseと比較した。穿刺部出血はデバイスを用いた止血後に再圧迫を要した症例と定義した。ASは主に2019年7月から2021年3月に使用し、Percloseは2021年4月から10月に使用した。【結果】症例は276例(年齢77[68-82]歳、男性148例[54%])であり、AS使用は169例、Perclose使用は107例であった。両群で年齢(p=0.22)、動脈硬化のリスク因子(高血圧症[p=0.70]、脂質異常症[p=0.90]、糖尿病[p=0.63])、tPA静注療法の有無(p=0.17)などの患者背景に有意な差を認めなかった。術後穿刺部出血はPerclose使用では13例(12%)と、AS使用時の37例(22%)と比較し有意に少なかった(p=0.04)。また、手術を要する仮性動脈瘤はそれぞれ1例(1%)、3例(2%)と差を認めなかった(p=0.65)。【結論】穿刺部合併症はPercloseで有意に少なかった。本報告ではPercloseのLearning curve、不穏症例に対する効果に関しても明らかとし、言及したい。

Pj-032-2 頸動脈ステント留置術における緊急症例と待機症例の長期成績の比較

○小倉 颯英、鈴木健太郎、木村龍太郎、中上 徹、杏名 章仁、齋藤 智成、青木 淳哉、西山 康裕、木村 和美
日本医科大学付属病院 脳神経内科

【背景・目的】頸動脈ステント留置術(Carotid Artery Stenting:CAS)は慢性期の治療から発展したが、近年は緊急でも施行されている。緊急で行う症例に関しては、過還流や再狭窄リスク増加だけでなく術後再狭窄のリスクが危惧されるが、実際のリスクに関して多数例の報告はされていない。【方法】当院で2011年4月から2020年3月までにCASを施行した154例のうち、治療後90日以降に頸動脈超音波検査もしくは血管造影検査で狭窄率を評価した症例を対象とした。緊急症例は症状出現もしくは悪化から24時間以内にCASを施行した症例、転帰良好は治療90日後のmodified Rankin Scale(mRS)0-2と定義した。また、再狭窄は血管造影でNASCET70%以上、NASCET50%以上かつ有症状、頸動脈超音波検査で流速200cm/sec以上と定義した。【結果】対象は116例(年齢73[68-78]歳、男性100[86%]例、平均フォロー期間31ヶ月)であり、そのうち緊急症例は31例、待機症例は85例であった。緊急症例は待機症例と比較し術前狭窄率(99[89-100] vs. 74[61-95], p<0.01)が高く、脂質異常症の既往(14[45%] vs. 64[76%], p<0.01)及び冠動脈疾患の既往(0 vs. 11[13%], p<0.01)が少なかった。高血圧症・糖尿病・心房細動の既往、喫煙歴は両群で差を認めなかった。緊急症例のうち25例(81%)、待機症例のうち78例(91%)で転帰良好であった(p=0.11)。再狭窄は16例認め、緊急で7例(22%)、待機で9例(11%)であったが統計学的な差は認めなかった(p=0.45)。【考察】近年の報告では緊急CASの有効性を示唆する報告は散見されるが、脳梗塞急性期にCASを行う科学的根拠は示されていない。一方で、緊急CAS後の転帰を検討した複数の報告では90日後の転帰良好の割合が48.6%~68.5%とされ、本検討でも25例(81%)と良好な転帰を認めた。【結論】今回の検討では、緊急症例で待機症例と比較し再狭窄を多く認めたが、81%は転帰良好であった。

19日

一般演題

ポスター(日本語)

Pj-032-3 前方循環梗塞の血栓回収療法施行回数は術後も皮下出血及び3カ月後非自立に関連する

○松尾 淳¹、神宮 隆臣¹、中島 誠¹、松原崇一朗¹、賀未 泰之²、進藤 誠悟²、三浦 正²、長尾洋一郎^{2,3}、戸高 健二⁴、池野 幸一³、加治 正知³、杉村 勇輔⁴、幸崎弥之助⁵、中川 隆志⁵、白濱 諒⁶、今岡 幸弘⁶、牟田 大助⁷、井上 博貴⁸、武笠 晃丈⁸、植田 光晴⁸
¹熊本大学病院 脳神経内科、²熊本赤十字病院、³済生会熊本病院脳卒中センター、⁴杉村病院 脳神経内科、⁵熊本医療センター、⁶荒尾市民病院、⁷人吉医療センター 脳神経外科、⁸熊本総合病院 脳神経外科、⁹熊本大学病院 脳神経外科

【背景】近年、機械的血栓回収療法において良好再開通を初回手技で得ることは3カ月後自立に相関し、さらに手技施行回数増加は予後不良因子であることが明らかとなってきた。【目的】地域多施設レジストリを用いて、急性期脳梗塞における機械的血栓回収療法の施行回数と急性期合併症、予後を検討することとした。【方法】2020年1年間に当該県内で施行した脳梗塞に対して超急性期脳血管内治療を受けた連続症例を後方視的に解析した。発症前modified Rankin Scale (mRS) 2以下の症例で、前方循環梗塞に対して機械的血栓回収療法を施行された連続例を対象とした。年齢、性別、脳卒中重症度、脳卒中リスク因子、治療内容および合併症、ADLを検討した。手技施行回数に応じ1回群、2-3回群、4回群に分けて治療成績と予後の群間比較を行った。【結果】全258例中、組入は146例であった。年齢は中央値77.5歳、男性85例(58.2%)であった。年齢、性別、来院時脳卒中重症度、脳卒中リスク因子に有意差はなかった。穿刺から再開通までの時間は1回群が中央値38分に対して、2-3回群が54分、4回群が79分と回数が多いほど長かった(p<.001)。mTICI-2b以上の良好再開通は53例(93.0%)、56例(87.5%)、19例(76.0%)であり、減少傾向であった(p=.098)。術後72時間内出血は8例(14.0%)、11例(17.2%)、9例(36.0%)で4回群で多い傾向であった(p=.058)。3カ月後のmRS: 0-3の自立は34例(60.7%)、42例(70.0%)、13例(52.0%)で4回群で少ない傾向であった(p=.26)。【結論】前方循環梗塞の血栓回収療法施行回数増加は術後も皮下出血と3カ月後非自立に関連する可能性がある。

Pj-032-5 血管内治療を行った頭蓋内硬膜動静脈瘻の患者の初発症状および治療成績の検討

○姫野 隆洋¹、井上 智之¹、佐藤 恒太¹、郡 隆輔²、宮崎 健史²、大田 慎三²
¹脳神経センター大田記念病院 脳神経内科、²脳神経センター大田記念病院 脳神経外科

【目的】硬膜動静脈瘻(dAVF)は比較的稀な疾患であり、また様々な症状を呈するため診断にしばしば苦勞する。当院で血管内治療を行ったdAVFの症例において初発症状およびその治療成績について検討する。【方法】2016年1月から2020年12月までの5年間で、当院で血管内治療を行った頭蓋内dAVFの患者34例のうち、頻度の高い横S状静脈洞部硬膜動静脈瘻(T-S dAVF)および海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻(CS dAVF)の患者について、初発症状、分類・静脈還流パターン、治療成績、治療合併症に関して検討した。【結果】T-S dAVFは16例(男性8例)、年齢(中央値)68歳(IQR:59-78)であった。初発症状は耳鳴り7例、頭痛3例(後頭痛2例、全体の痛み1例)、ふらつき2例、静脈梗塞1例、脳出血1例、顔面麻痺1例、無症状3例であった。Lalwani Gradel: 1例、2: 10例、3: 2例、4: 3例。最終的に要した治療回数1回: 12例、2回: 3例、3回: 1例。治療成績は治療: 7例、十分な血流減少(FR): 9例、合併症は無症候性硬膜下血腫1例であった。CS dAVFは12例(男性2例)、年齢(中央値)73歳(IQR: 65-79)であった。初発症状は複視5例、頭痛4例(前頭部痛2例、側頭部痛1例)、後頭痛1例、眼球充血・突出4例、耳鳴り3例、外転神経麻痺2例、動眼神経麻痺1例であった。静脈還流パターンでは下錐体静脈洞の閉塞6例・狭窄3例、上眼静脈への逆流9例、浅中大脳静脈への逆流4例、最終的に要した治療回数1回: 10例、2回: 1例、3回: 1例で、治療成績としては治療11例、FR1例、合併症は外転神経麻痺1例であった。【結論】TS dAVFの初発症状としては、典型的な耳鳴り、頭痛の他に、ふらつきや顔面麻痺など非典型的な症状が見られた。CS dAVFの初発症状では複視や眼球充血・突出、耳鳴り、外転神経麻痺などの典型的な症状の他に、前頭部痛や側頭部痛などの局所的な頭痛や、動眼神経麻痺の患者も見られた。治療は比較的安全に行えており成績は良好であった。

Pj-033-2 進行がんに関心房細動を合併する脳梗塞の検討

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

【目的】進行がんに伴う血液凝固亢進により発症する脳梗塞では多血管領域の脳梗塞が多いことが知られている。一方、心房細動が原因となる脳梗塞においても多血管領域の脳梗塞が起り得ることから、進行がんと心房細動を合併する脳梗塞では発症機序の推察に難航することがある。本検討では、進行がんを併存する脳梗塞を対象に心房細動を合併する脳梗塞の臨床的特徴について検討した。【方法】対象は2005年3月から2021年10月までに当院に入院した発症7日以内の急性期脳梗塞のうち、進行がんを併存した91例。進行がんは、半年以内に新たに発見されたがん、現在治療中のがん、転移しているがんを有するものとした。心房細動合併の有無により群分けして、臨床的特徴を検討した。【結果】対象91例のうち、心房細動を合併した症例は15例(16%)であった。心房細動を合併した症例では、年齢(77.1 ± 5.92 vs 69.5 ± 10.2歳; p < 0.01)、BNP(390 ± 266 (n = 11) vs 80.2 ± 89.7 (n = 33)pg/mL; p < 0.001)が有意に高値であった。男性(8.8 vs 21%; p = 0.22)、入院時NIHSS(6.18 ± 4.58 (n = 11) vs 9.49 ± 9.27 (n = 43); p = 0.26)、3領域脳梗塞(33 vs 58%; p = 0.14)は低い傾向があり、退院時mRS(4.92 ± 1.61 vs 4.19 ± 1.83; p = 0.18)は高い傾向があった。入院時D-dimer(11.7 ± 14.0 vs 15.4 ± 19.0 μg/mL; p = 0.48)、入院時CRP(5.54 ± 5.69 vs 4.14 ± 5.07 mg/dL; p = 0.34)は有意差を認めなかった。【結論】進行がんに関心房細動を合併する脳梗塞では、進行がんに加えて加齢や心機能低下の因子が重なることで退院時予後が悪い傾向にある。

Pj-032-4 急性期脳梗塞に対して救急医が積極的に行う脳血管再開通療法

○木村 健介¹、田野崎真人²、奥島 敏美²、鈴木 一郎³
¹八戸市立市民病院 救命救急センター・脳神経内科、²八戸市立市民病院 脳神経内科、³八戸市立市民病院 脳神経外科

当院は地方の3次救急指定病院であり、1次脳卒中センターコア施設を委託されている。2017年当時は脳血管内治療専門医が1名で、専門医不在時には急性期脳梗塞に対する脳血管再開通療法を行えなかったが、翌年から救急科医師2名が脳血管内治療の訓練を開始した。その後は24時間の対応が可能になり、現在は年間70件弱の急性期脳血管再開通療法を行っている。筆頭著者は救急科専門医、神経内科専門医、脳血管内治療専門医、もう1名は血栓回収療法実施医を取得している。2018年より訓練を開始し、血管造影検査100例施行後に術者として治療を開始、現在は当院における治療の大部分を行っている。【目的】救急医が急性期脳血管再開通療法に参加した効果を検討する。【方法】2017年4月~2021年3月に急性期脳血管再開通療法を行った計194例(術前mRS ≤ 2)を救急医群:132例(Q群)と脳血管内治療専門医群:62例(N群)の2群に分けて後方視的に予後を比較した。【結果】患者の性別、年齢、重症度、puncture to reperfusion time (P2R)に有意差は認めず、90日後の予後良好もQ群では55例(41.7%)、Q群では25例(40.4%)と同等の結果が得られた。【結果】救急医が積極的に急性期脳血管再開通療法に参加することで、24時間対応が可能となり、専門医と同等の機能的予後が得られた。【考察】急性期脳血管再開通療法は2021年脳卒中ガイドラインでもGrade Aの治療とされており、適応のある患者に対しては行うべき治療となっているが、脳神経外科医、神経内科医の不足する地域も多く、実地医が十分に足りてはいないといえない状況である。救急科専門医は血栓回収療法実施医の申請資格を持っており、今後救急医による治療件数の増加が望まれる。当院での血栓回収療法術者育成の過程も含めて報告する。【結語】救急医が中心となった血栓回収療法を行って脳神経外科医と同等の機能的予後が得られた。

Pj-033-1 治療後D-dimer値はがん関連脳卒中患者の転帰に影響する

○中島 翔¹、河野 浩之²、山城 一雄³、田中 亮太³、亀田 知明⁴、栗田 尚英⁵、平 健一郎⁵、宮元 伸利⁵、上野 祐司⁵、渡邊 雅男⁵、平野 照之²、藤本 茂⁶、服部 信孝⁶、下部 貴夫⁶
¹順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科、²杏林大学医学部 脳卒中医学教室、³自治医科大学 内科学講座神経内科学部門、⁴新小山市市民病院 神経内科、⁵順天堂大学医学部 脳神経内科

【目的】がんを伴う虚血性脳卒中患者の転帰は不良であり、その関連因子を明らかにすることは、より有効な治療法を確立する上で重要である。本研究の目的は、抗凝固療法による治療効果を含めた急性期虚血性脳卒中の転帰に関連する因子について解析することである。【方法】本研究の参加施設において2011年3月から2019年12月までに急性期虚血性脳卒中の診断で入院し、入院時または入院後検査にて活動性のあるがんを認めた患者を対象とした。【結果】計282例の対象患者(平均年齢73歳)のうち、135名(47.9%)は退院時予後不良(modified Rankin Scale 4~6)で、入院後1カ月以内における虚血性脳卒中再発率は9.9%、死亡率は12.4%であった。多変量解析では、治療後D-dimer値10 μg/ml以上は退院時予後不良(補正オッズ比9.57; 95%信頼区間 3.58 - 25.56; p < 0.001)と1カ月以内の死亡(補正オッズ比8.43; 95%信頼区間 3.10 - 22.88; p < 0.001)の独立した因子であった。一方で治療前D-dimer値10 μg/ml以上とこれらの予後に関連は認めなかった。入院後の抗凝固治療のうち、ヘパリンはワルファリン、直接経口抗凝固薬と比較して、治療前から治療後のD-dimer値の減少が最も大きかった。【結果】282例(4.3%)に認められたが、各抗凝固療法において頻度に差は認めなかった。【結論】治療後D-dimer高値が退院時予後不良と1カ月以内の死亡に関連した。ヘパリンによるD-dimer値の低減が、活動性がんを伴う急性期虚血性脳卒中患者の転帰改善につながる可能性がある。

Pj-033-3 悪性腫瘍関連脳梗塞における急性脳主幹動脈閉塞に関連する因子の検討

○平嶺 敬人¹、早川 幹人^{1,2}、塚田 篤志^{2,3}、山野 晃生^{2,3}、奥根 祥¹、高橋 利英^{2,3}、神徳 亮介^{2,3}、細尾 久幸^{2,3}、伊藤 嘉朗^{2,3}、丸島 愛樹^{2,3}、松丸 祐司^{1,2,3}
¹筑波大学病院 脳卒中科、²筑波大学医学医療系 脳卒中予防・治療学講座、³筑波大学医学医療系 脳神経外科

【緒言】悪性腫瘍に伴う病的凝固亢進による脳梗塞は、時に急性脳主幹動脈閉塞(large vessel occlusion: LVO)の発症形態をとり、転帰不良と関連するが、LVOの発症に関連する因子は明らかとなっていない。【方法】2017年4月~2021年10月に、発症7日以内に入院した悪性腫瘍関連脳梗塞(cancer-associated stroke: CAS)を対象に後方視的に検討した。CASは活動性悪性腫瘍を有する潜性脳梗塞とし、内頸動脈、中大脳動脈(M1, M2)、前大脳動脈(A1, A2)、椎骨・基底動脈、後大脳動脈(P1, P2)の閉塞をLVOとした。LVO・非LVO群間で背景因子、病前薬剤、血液検査等を比較しLVOに関連する因子を検討した。【結果】32例(年齢66 ± 14歳、女性21例(67%))が対象となりLVOは14例(44%)で、5例(36%)に血栓回収療法が行われた。来院時NIHSSはLVO群で有意に高値(中央値12 vs 4, p=0.034)も、年齢、性別、深部静脈血栓症(64% vs 61%, P=0.987)を含む併存疾患や脳腫瘍の割合に有意な群間差は認めず、脳梗塞発症前抗凝固療法施行率(50% vs 61%, P=0.272)にも有意差はなかった。血液検査でD-dimerは高値な傾向(21.4 μg/mL vs 7.4 μg/mL, p=0.084)である一方CRP(1.8 mg/dL vs 6.9 mg/dL, P=0.048)、APTT(27.6秒 vs 39.7秒, P<0.001)は有意に低値であった。多変量解析ではAPTTがLVOに独立して関連し(OR:0.613, 95%CI: 0.388 - 0.968, P=0.036)、ROC曲線解析でのカットオフ値は28.5分(AUC=0.909, p<0.001)であった。【結論】CASにおいて、LVOはAPTT低値と関連した。

19日 一般演題 ポスター (日本語)

Pj-033-4 臍体部癌既往の腹水貯留、腹腔-静脈シャント挿入患者でTrousseau症候群が疑われた1例

○細谷 愛、遠井 素乃、水野 貴文、西村 純子、星野 岳郎、北川 一夫
東京女子医科大学病院 神経内科

既往歴として、臍体部癌術後があり、X年Y-2ヵ月、難治性腹水に対して腹腔-静脈シャント挿入術を実施されていた。X年Y月、本人が車を運転していたが、停車車両に接触するような運転であり警察官に制止された。その時の状態が意識が朦朧としており、警察官より救急要請となった。救急隊到着時の意識レベルはJCSI-3、両下肢が動かず、右共同偏視を認め、当院救急搬送となった。初療時の神経所見として、意識障害(JCSI-3)、右共同偏視を認めたが麻痺はなかった。頭部MRI上、両側前頭葉の多発性脳梗塞を認め、急性期脳梗塞の診断で、精査加療目的に、同日緊急入院となった。入院後、Dグライマー高値で担瘤患者であることから、Trousseau症候群と考えられ、急性期脳梗塞の治療としてヘパリン持続静注(1万単位/日)より開始した。神経症状については、入院時神経欠落症状を認めなかったが、第2病日に右手の脱力、右口角下垂(NIHSS1点)を認め、頭部MRIの再検査を施行した。画像上、右前頭葉皮質の高信号域は増大し、両側前頭葉皮質、左頭頂葉皮質、両側後頭葉皮質、両側小脳半球にDWI高信号域、ADC低下、FLAIR高信号域の出現を認めた。Dグライマーを経時的に測定し、ヘパリンコントロールを行い、精査を行った。その後、神経欠落症状は改善傾向でNIHSS 1点のまま経過した。第15病日に消化器外科に転科した。第19病日にヘパリンカルシウム皮下注射(1万4千単位/日)に移行し、第22病日に自宅退院となった。難治性腹水を有し、腹腔-静脈シャント後の担瘤患者において、脳梗塞を発症した1例を経験した。【結論】脳梗塞の発症機序の主体として、Trousseau症候群を考えるが、腹腔-静脈シャント後の合併症としてDICがあることから、Trousseau症候群の塞栓性機序に加え、凝固能亢進を修飾している可能性が考慮された症例であった。

Pj-034-1 急性期脳出血患者における脳微小出血の特徴

○栗田 高英¹、山城 一雄¹、田中 亮太²、徳川 城治³、上野 英明⁴、斎藤 力三⁵、堤 佐斗志⁶、上野 祐司⁷、山本 拓史⁸、吉田 賢作⁹、安本 幸正⁶、菱井 誠人³、山本 祐史⁸、新井 一⁸、服部 信孝⁷、卜部 貴夫¹

¹順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科、²自治医科大学 内科学講座神経内科学部、³順天堂大学医学部附属練馬病院 脳神経外科、⁴順天堂大学医学部附属静岡病院 脳神経外科、⁵越谷市立病院 脳神経外科、⁶順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科、⁷順天堂大学医学部 脳神経内科、⁸順天堂大学医学部 脳神経外科、⁹東京都立広尾病院 脳神経外科

【目的】脳微小出血(CMBs)は、脳出血リスクのマーカーであることが知られている。本研究の目的は、急性期脳出血患者におけるCMBsの特徴を明らかにすることである。【方法】2016年10月から2019年12月までに多施設共同の登録研究であるJ-ICH研究に登録され、頭部MRI T2*画像によりCMBsについて評価した連続例526名の急性期脳出血患者を対象に解析を行った。【結果】CMBsは307名(58.4%)に認められた。CMBsの部位は深部型41.0%、脳実質型26.7%、混合型32.3%であった。皮質出血(140名)と深部出血(386名)におけるCMBsの頻度(59.3% vs 58.0%)に差は認めなかったが、部位別では皮質出血で脳実質型CMBsの頻度(25.7% vs 11.9%, p<0.01)、深部出血で深部型CMBsの頻度(9.3% vs 29.3%, p<0.01)が有意に多く、混合型CMBsの頻度(24.3% vs 16.8%)には有意差を認めなかった。CMBsあり群とCMBsなし群の比較では、腎機能障害(eGFR 60 mL/min/1.73m2未満)の頻度に有意差を認めたが(28.0% vs 20.1%, p<0.05)、年齢、高血圧の既往、脳卒中の既往、発症前抗血小板薬および抗凝固薬使用の頻度には有意差を認めなかった。多変量解析では腎機能障害が独立してCMBsと関連した(オッズ比1.54、95%信頼区間1.00-2.37, p<0.05)。【結論】腎機能障害は急性期脳出血患者におけるCMBsと関連していた。これらの結果より、腎機能障害を伴う患者では脳出血リスクを考慮した治療の必要性が示唆された。腎保護によるCMBs出現、さらには脳出血発症の抑制効果についてさらなる研究が必要である。

Pj-034-2 脳梗塞再発をきたした卵円孔開存を有する患者の臨床的特徴

○新山 竣一、上野 祐司、宮元 伸和、平 健一郎、木島 千景、服部 信孝
順天堂大学医学部附属順天堂医院

【目的】卵円孔開存(PFO)は潜在的脳梗塞の原因として重要であり、近年、経皮的PFO閉鎖術が普及している。メタ解析ではPFOを有する潜在的脳梗塞の再発率は2.0(100人年)と報告されているが、再発したPFO患者の臨床的特徴の全貌は明らかになっていない。【方法】2014年10月から2019年12月まで当院入院し、経食道心エコー(TEE)を実施した一過性脳虚血発作、脳梗塞患者で脳梗塞再発を起した患者の臨床的特徴を後ろ視的に検討した。ロジスティック回帰分析を用いてPFO陽性者における脳梗塞再発の関連因子を検討した。【結果】対象期間で169例(平均64.0±13.6歳、女性55例)が登録され、20例が脳梗塞再発を呈した。PFOは78例(46.2%)に検出され、PFO陽性者における脳梗塞再発は6例(8%)であった。PFO陽性者における脳梗塞再発は非再発例に比較して、女性(83% vs 36%)が多く、高齢(70.5±12.8歳 vs 60.6±12.8歳)、入院時血糖高値(148.8±53.5 mg/dl vs 116.7±44.6 mg/dl)を示した。ロジスティック回帰分析では、女性(オッズ比31.36; 95%信頼区間, 1.98-496.61; P=0.014)、年齢(オッズ比1.11; 95%信頼区間, 1.01-1.21; P=0.027)が独立してPFO陽性者における脳梗塞再発に関連した。【結論】女性、高齢者がPFO陽性者における脳梗塞再発リスクとなりうる。これらの臨床的特徴を有するPFOを併発する虚血性脳卒中患者では慎重なモニタリングが重要と考えられる。

Pj-034-3 睡眠時呼吸障害と無症候性脳血管障害との関連について

○赤岩 靖久¹、今井 優希¹、添田 眞¹、林 瑞香¹、丸山 元¹、沼畑 恭子¹、吉澤 健太¹、小川 知宏²、尾上 祐行¹、滝口 義晃²、宮本 智之¹

¹獨協医科大学埼玉医療センター 脳神経内科、²獨協医科大学埼玉医療センター 脳血管外科

【目的】閉塞性睡眠時無呼吸症候群をはじめとした睡眠呼吸障害(SDB: Sleep Disordered Breathing)は、重篤な心血管疾患を発症しやすく、脳梗塞の独立した危険因子であることが知られている。また、近年、無症候性脳血管障害の進展に寄与することも報告されており、注目を集めている。当施設の脳ドック受診者における、SDBの有無およびその程度と、大脳白質病変や頸動脈病変などの無症候性脳血管障害との関連について検討した。【方法】2016年4月から2020年3月に脳ドックを受診した1660名のうち、頭部MRI・MRA、頸部血管超音波および睡眠時無呼吸簡易検査を行った1275名(男性827名、平均57.5歳)を対象にした。呼吸障害指数(RDI)を算出し、5未満の正常群と5以上のSDB群で比較した。SDB群を、5~15(軽症)、15~30(中等症)、30以上(重症)に分けて検討した。【結果】正常群312名(男性124, 51.7歳)、SDB群は963名(男性703, 59.4歳)であった。SDB群は正常群に比べ、BMI(24.3, 21.9)、収縮期/拡張期血圧(129.4/81.2, 119.8/73.3mmHg)、plaque score(3.64, 2.14)、白質病変の有無(23.2, 8.4%)などが有意に(p<0.001)上昇していた。また、正常群・SDB軽症・中等症・重症群において、脈波伝導速度、無症候性脳梗塞の有無、深部白質病変の程度は、SDBの重症度に伴い有意に上昇していた。【結論】本研究において、SDBは脳ドック受診者の75.5%に認められた。SDBの重症群では、頸動脈プラークや白質病変などの無症候性脳血管障害と相関が認められた。脳ドックにおいて、SDBの評価をすることは、大脳白質病変あるいは動脈硬化病変を早期に発見するうえで重要であると考えられた。

Pj-034-4 脳梗塞1年後の無症候性再発病変の検討

○寺澤 由佳、佐藤 達哉、井上 智之、久保 智司、佐藤 恒太、姫野 隆洋、高松 和弘、下江 豊、郡山 達男
脳神経センター大田記念病院 脳神経内科

【背景と目的】脳梗塞の再発は3~5年間の累計で20%前後であり、1年以内の場合が5~10%と多いと言われている。一方、無症候性脳梗塞や無症候性微小出血は脳梗塞発症のリスクと言われている。当院では脳梗塞発症後1年後に再発の有無を検討している。本研究の目的は脳梗塞発症1年後の無症候性病変の有無およびそのリスク因子を検討することである。【方法】2019年4月から2020年9月に当院に脳梗塞で入院し1年後の経過観察の頭部MRIおよび外来受診を実施しえた患者を対象とし、無症候性脳梗塞および無症候性微小出血の増加率を検討した。また、同期間中の無症候性病変の出現のない群との患者背景の相違を検討した。【結果】期間中、1年後の経過を観察し得たのは543例(男性364例(67%)、平均73歳)であった。無症候性脳梗塞の増加は39例(7.2%)、無症候性微小出血の増加は86例(15.8%)であり、無症候性脳梗塞も微小出血も増加したのは8例(1.5%)であった。同期間中の1年以内の症候性再発は64例(期間中退院した脳梗塞1050例のうち6.1%)であった。退院時TOAST分類では症候性再発はアテローム血栓性脳梗塞が多く(症候性42.2%, p=0.005)、無症候性脳梗塞の増加は各病型に差を認めなかった。無症候性微小出血の増加はラクナ梗塞に多い傾向にあった(30.8%, p=0.077)。患者背景を比較すると無症候性微小出血の増加は再発なし群に比べ年齢が高く(79歳 vs 73歳, p<0.001)、無症候性脳梗塞は喫煙者が多かった(38.7% vs 22.3%, p=0.037)。【結論】無症候性脳梗塞よりも微小出血の出現率の方が多かった。これらの無症候性病変が将来の再発や認知機能の低下などにつながるのか、今後検討していきたい。

Pj-035-1 Alzheimer病における皮膚交感神経機能(精神性発汗)

○吉崎 智子、荒木 信之、山中 義崇、桑原 聡
千葉大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】皮膚交感神経機能、中でも精神性発汗(交感神経性発汗反応:SSWR)は辺縁系の異常を反映すると考えられており、Alzheimer病(AD)における辺縁系の障害を早期から検出できる可能性がある。我々はAD患者とレビー小体型認知症患者、健常者で皮膚交感神経機能を比較し、AD患者ではSSWRは低下するが皮膚血管運動反射(SkVR)は保たれる傾向を示した。今回はADと健常対照に対象を絞り、対象患者数を増やしてADと健常高齢者で皮膚交感神経機能の比較を目的とした。【方法】2011年から2016年にかけて当院当科を受診し、自律神経機能検査が施行されたAD患者を後ろ向きに検討した。NINCDS-ADRDA診断基準でpossible以上のAD患者19例(平均年齢:74.6±7.4歳、平均罹病期間3.2±1.7年、男女比6:13)と、健常対照17例(平均年齢:73歳、男女比10:7)を対象とした。息こらえ、暗算、運動負荷に対するSSWRとSkVRの測定を行い、SSWRは基礎発汗との差を、SkVRは基礎血流に対する血流減少率を評価した。【結果】息こらえ、暗算、運動負荷時のSSWR(mg/cm²/min)はAD群が有意に健常対照群より低値であった(AD:0.06±0.09、健常対照:0.17±0.17, p=0.028, AD:0.11±0.19、健常対照:0.30±0.27, p=0.012, AD:0.12±0.22、健常対照:0.29±0.28, p=0.018)。暗算負荷時の血流減少率は、AD群が健常対照群より有意に高かった(AD:50±17%、健常対照:36±20%, p=0.030)。【結論】AD群で息こらえ、暗算、運動負荷時にSSWRが有意に低下を認め、暗算時にSkVRで有意に血流減少率が高かった。ADにおけるSSWRの低下は辺縁系機能低下を反映している可能性がある。

Pj-035-2 MRIによるアミロイド推定のための深層学習のアテンションマップを用いた特徴領域抽出

○小野徹太郎、田中 隆寛、後藤 智章、三枝 竜、重森 景子
大日本印刷株式会社

【目的】脳萎縮評価支援システム「ブイエスラド® アドバンス」(以下、ブイエスラド)の結果からアミロイド(以下、Aβ)陽性推定に寄与する領域の有無を明らかにする。【方法】ADNI(以下、US)及びJ-ADNI(以下、J)データセットにおいて、ペー...

Pj-035-3 脳内アミロイド沈着と関連する新規neurovascular unitバイオマーカー

○麻生 泰弘¹、木村 成志²、松原 悦郎²
¹大分県立病院 神経内科、²大分大学医学部 神経内科学講座

【目的】過去の慢性脳虚血モデルで発見した新規neurovascular unitバイオマーカーと脳内アミロイド蓄積との関連を明らかにする。【方法】2012年から2018年...

Pj-035-4 アミロイドPET陰性認知症患者における臨床/画像所見の特徴～第2報～

○竹野下尚仁¹、稲川 雄太¹、廣瀬 大輔¹、深澤 雷太¹、高田 祐輔¹、佐藤 友彦¹、平尾健太郎¹、金高 秀和¹、春日 健作²、池内 健²、清水聰一郎¹
¹東京医科大学 高齢総合医学分野、²新潟大学脳研究所遺伝子機能解析分野

【目的】日常診療において、アルツハイマー病(AD)の診断となった症例の中でも、非典型的な臨床症状/画像所見を呈する症例にしばしば遭遇する。このような非典型的例にアミロイドPET検査を施行し、アミロイドPET陰性認知症患者の臨床・画像所見の特徴について後方視的に検討する。【方法】JDSM-Vの診断基準にて、probable ADの診断となった症例の中で、複数の認知症専門医が参加したカンファレンスにて、臨床所見・一般画像所見(MRI・SPECT)が非典型的であると判断した105例を対象とした。全例にPiB-PET検査を施行し、J-ADNIの視覚判定基準を使用し、アミロイド陰性例(n=50)、アミロイド陽性例(n=55)の2群に分けた。2群間において、髄液所見、認知機能評価としてMMSE/MoCA、MRIでの海馬萎縮/大脳白質障害(Scheltens分類、Fazekas分類)、脳血流SPECT(3D-SSP解析 Z-score)を比較検討した。【結果】髄液検査所見では、アミロイド陽性群で有意にAβ42が低下(p<0.0001)し、Aβ40/Aβ42、p-tauが有意な上昇(p<0.0001、p=0.027)を認めた。神経伝達検査では、MMSEとMoCAの総得点・下位項目ともに有意な差を認めなかった。MRI所見では、大脳白質障害に有意な差を認めなかったが、アミロイド陽性群で左側の海馬萎縮が有意に高度(p=0.022)であった。脳血流SPECTでは、両側の頭頂葉、後部帯状回、楔前部においてアミロイド陽性群にて有意に血流低下を認めた(p=0.028、p=0.014、p=0.016、p=0.006、p=0.002、p=0.005)【結論】非典型的な臨床症状/画像所見を呈するAD患者において、髄液所見・左側の海馬萎縮・脳血流SPECTでの頭頂葉・後部帯状回・楔前部の血流低下が、背景病理にアミロイドが関与しているかを鑑別する指標として有用である可能性が示唆された。

Pj-035-5 早期アルツハイマー型認知症患者のMRIにおけるVBMを用いた脳容積の検討

○森本 展年¹、高橋 義秋¹、森本みずき¹、椎野 顕彦²
¹香川県立中央病院 脳神経内科、²滋賀医科大学 神経難病研究センター・MR医学研究部門

【目的】近年Volume using Voxel-Based Morphometry (VBM)を用いたMRI画像解析ソフトウェアの普及により日常診療で簡便に脳の形態評価ができるようになってきている。VBM支援ソフトであるBAAD(Brain Anatomical Analysis using Diffeomorphic deformation)では各ROIのz値や体積(ml)を自動的に算出することができる。我々はアルツハイマー型認知症患者の灰白質、海馬、頭頂葉の容積と認知機能の関係についてBAADを用いて検討した。【方法】当院でNIA-AAの診断ガイドラインに基づいてアルツハイマー型認知症と診断された患者10名(男性6名、女性4名)の脳MRIをBAADを用いて解析し、灰白質、海馬、頭頂葉の体積(ml)およびTIV(total intracranial volume)を算出した。各体積はTIV 1500mlとして補正した値を用いた。算出された各体積と認知機能(MMSE、HDS-R、ADAS-jcog)の相関を検討した。【結果】HDS-Rは灰白質体積(r=0.63、p<0.05)、左海馬体積(r=0.73、p<0.01)、左頭頂葉体積(r=0.70、p<0.05)と正の相関を認めた。MMSEおよびADAS-jcogと各体積には相関関係を認めなかった。【結論】日常診療で撮影されたアルツハイマー型認知症患者の脳MRIをBAADで解析することにより灰白質および各ROIの体積を算出できた。灰白質、左海馬、左頭頂葉では体積とHDS-Rは相関していた。他のROIでの検討も含めさらに多数例で検討したい。

Pj-036-1 高齢者の身体的フレイルと脳容積及び大脳白質病変との関連：なかじまプロジェクト研究

○篠原もえ子^{1,2}、柚木 颯風¹、横川 正美³、岩佐 和夫⁴、駒井 清暢⁵、山田 正仁^{1,6}、小野賢二郎¹
¹金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(脳神経内科学)、²金沢大学医薬保健学総合研究科 認知症先制医学講座、³金沢大学理学療法学、⁴石川県立看護大学、⁵独立行政法人国立病院機構医大病院北陸脳神経筋疾患センター、⁶九段坂病院

【目的】身体的フレイルは高齢者の要介護状態及び認知症と関連する。認知機能障害のない高齢者において身体的フレイル及びフレイル準備状態(プレフレイル)と大脳容積及び大脳白質病変との関連を検討した。【方法】60歳以上の認知機能障害のない高齢者について身体的フレイルの評価として改訂日本版Cardiovascular Health Study基準[J-CHS基準(2020)]の測定と頭部MRI検査を行った。フレイル群は10名と少なかったため、プレフレイル群(n=241、年齢中央値70歳)とフレイルなし群(n=419、年齢中央値69歳)の全脳容積、灰白質容積、白質容積、大脳白質病変容積、及び海馬容積を比較した。【結果】プレフレイル群では有意に全脳容積減少(P=0.028)及び大脳白質病変容積増加(P=0.01)を認めた。身体的フレイルコンポーネント別の検討では、体重減少と灰白質容積減少(P=0.009)、歩行速度低下と全脳容積減少(P<0.001)、灰白質容積減少(P=0.004)、白質容積減少(P=0.002)、大脳白質病変容積増加(P<0.001)、海馬容積減少(P=0.017)、筋力低下と大脳白質病変容積増加(P=0.036)、疲労感と灰白質容積減少(P=0.034)の有意な関連を認めた。【結論】認知機能障害のない身体的フレイル準備状態の高齢者では大脳白質病変容積の有意な増加を認め、特に歩行速度の低下は大脳白質及び白質容積の減少、海馬容積の減少及び大脳白質病変の増加と関連することが明らかとなった。

Pj-036-2 THK5351 およびPiBによるPETを用いた原発性進行性失語症の背景病変の推定

○堀本 佳彦¹、林 絵美²、伊藤 良磨²、田島 稔久¹、飯田 昭彦²、岡村 信行³、佐藤千香子¹、稲垣 亜紀¹、日比野敬明¹、蒲澤 秀洋¹
¹名古屋市総合リハビリテーションセンター 脳神経内科、²名古屋市総合リハビリテーションセンター 放射線科、³東北医科薬科大学 薬理学

【目的】原発性進行性失語症(PPA)は臨床症候を基本として提唱された疾患概念であり、該当症例には多様な背景病変が指摘されている。PPAを呈する症例のPET所見を病型別に比較し、病理診断推測の可能性を図ることを試みた。【方法】臨床的にPPAと診断した11例(男性4例、女性7例。右利き8例、左利き3例。年齢72.9±9.0歳、罹病期間4.2±2.6年)を対象として、進行性非流暢性失語症(PNFA)3例、意味性認知症(SD)4例、語減少性失語症(LPA)4例に分類した。全症例について、THK5351を用いたPETによるタウ病理を含む神経変性、グリオシスの評価とともに、PiBを用いたPETによるアミロイド病理の評価を行った。想定される原因病変部位として、PNFAに分類された3例は、優位側の中心前回もしくは下前頭回のTHK5351集積が他の領域よりも強かった。PiBには、個々の症例での集積領域の偏在は目立たなかった。非常に強いPiB集積を認めた症例が4例あり、SDとLPAの各2例に分類された。【結論】PNFAは主にタウ病理、SDはTDP43病理、LPAはアルツハイマー病を背景に有することが多いとされるが、例外も報告されている。今回の検討は病型別の症例数が少なく、統計学的な解析は難しいが、PiB集積が顕著な例は、アルツハイマー病が主體的な役割を果たしているかと推定される。THK5351を用いたPETにより、病変の主座の推定が期待された。

19日 一般演題 ポスター(日本語)

Pj-036-3 白質病変の定量的解析におけるMRI画像解析ソフトの違いについて

○田部井賢^{1,2}、佐治 直樹¹、大釜 典子⁴、櫻井 孝^{3,5}、富本 秀和²
¹東京都立産業技術大学院大学産業技術研究所、²三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学、³国立長寿医療研究センターもの忘れセンター、⁴国立長寿医療研究センター老年内科、⁵名古屋大学大学院医学系研究科認知機能科学

【目的】白質病変 (white matter hyperintensity: WMH) は、認知機能障害や歩行障害、排尿障害など様々な老年症候群の原因であり、進行した場合は脳卒中や認知症の危険因子となる。WMHは脳室周囲病変 (periventricular hyperintensity: PVH) と深部皮質下白質病変 (deep white matter hyperintensity: DWMH) に区分される。MRI画像解析ソフトウェアの種類によってPVHやDWMHの定量解析に違いが生じるかどうかは未解明であった。【方法】単一施設で実施した認知症の前向き観察研究で得られたMRI画像を用いてサブ解析を実施した。2016年から2017年にもこの忘れ外来を受診し、認知機能と腸内細菌の検査を受けることに同意した患者を解析対象とした。脳卒中の既往がある患者は解析から除外した。2名の評価者がMRI画像解析ソフト (SNIPERとFUSION) をそれぞれ用いて臨床情報とは独立してWMH、PVH、DWMHの体積を定量した。クラス内相関係数を算出して得られた結果を比較した。【結果】87名を解析対象とした (女性49名、平均年齢74.8歳±7.9歳)。FUSIONで計測されたWMH (19.0±14.1mL vs. 14.2±14.3mL, p<0.001) とDWMH (7.72±7.68mL vs. 0.77±0.92mL, p<0.001) の体積はSNIPERによるデータと比較して有意に大きく、PVH (11.3±8.5mL vs. 13.4±14.0mL, p<0.001) の体積は小さかった。これらのソフトウェアのWMH、PVH、DWMHの病変測定のクラス内相関係数は、それぞれ0.726 (p<0.001)、0.673 (p<0.001)、0.048 (p=0.231) であった。【結論】DWMHの定量解析にはMRI画像解析ソフトウェアによる計測差が有意に認められた。これらのソフトウェアによる定量結果を比較・解釈するには注意が必要である。

Pj-036-4 ALSP/HDLs患者の脳画像から脳病変ステージを診断するための基準

○木下 通亨¹、松嶋 聡²、近藤 恭史³、平野 成樹⁴、石澤 圭介⁵、石原 健司⁶、寺田 整司⁷、井上 輝彦⁸、矢澤 生⁹、鷺見 幸彦⁹、山田 光則¹⁰、三山 吉夫⁸、池田 修一³、小柳 清光¹⁰、関島 良樹³
¹安曇野赤十字病院 脳神経内科、²信州大学 神経難病学 分子病理学、³JA長野厚生連 鹿教湯病院 脳神経内科、⁴信州大学 脳神経内科、⁵リウマチ・膠原病内科、⁶千葉大学 脳神経内科、⁷埼玉医科大学 脳神経内科、⁸病理学、⁹旭神経内科リハビリテーション病院、¹⁰岡山大学学術研究院 精神神経病態学、⁸薬元メディカルシステム 大悟病院 老年期精神疾患センター、⁹国立長寿医療研究センター

【背景】神経軸索スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症 (ALSP/HDLs) は、40-50歳代で認知機能低下・精神症状等を発症し、脳画像で大脳白質病変を呈する常染色体優性遺伝性疾患である。多数例の剖検脳病理学的検討から、本疾患が4段階 (I-IV) からなる脳病変ステージに分類され、経過とともに病変分布の拡がりがみられ、腫大軸索やミクログリアの形態等の変化を伴いながら、ステージが進展することが示されている (小柳ら, Brain Pathol 2017)。【目的】患者の脳画像からその時点の脳病変ステージを推測する基準が示されれば、予後の見通しが得られ、より質の高い治療・ケアや社会的支援のために有用と考え、検討した。【方法】ALSP 9剖検脳 (男性例、女性5例、剖検時年齢41-66歳、平均54.32±8.0歳、<脳病変ステージ> II: 2例, III: 5例, IV: 2例) について、生前の12脳画像 (MRI 7画像, CT 5画像) を画像的に検討した。著者以外の3名の神経内科専門医が独立して脳画像を読影した。病変 (白質病変・萎縮) 分布とその障害の程度について半定量的に得点し、脳画像の撮影時点で脳病変ステージを推測し、総合判定した。さらに、撮影時から剖検時までの期間を考慮した上で、それぞれの症例の脳画像所見と剖検脳病理学所見とを対比検討した。【結果】MRI 7画像の撮影時点で脳病変ステージは、II: 1例, III: 4例, IV: 2例, CT 5画像の脳病変ステージは、II: 1例, III: 3例, IV: 1例と判定された。白質病変・萎縮の程度は得点し、病変ステージの進行順に比例して増加した。撮影時から剖検時までの期間を考慮した上で、それぞれの症例の脳画像所見と剖検脳病理学所見とを対比し、腫大軸索性低下の分布は、病変ステージの進行順に比例して拡大した。【考察・結論】<側脳室体部レベルでの白質病変の性状> II: 斑状・縮小性, III: 縮小性・びまん性, IV: びまん性、が主な基準となると考えられた。

Pj-036-5 物忘れ外来受診時に偶然検出される微小脳梗塞と脳アミロイド血管症、認知症との関連

○川崎 照晃¹、小野 通夫^{1,3}、宮本 将和^{1,4}、白樫 義知^{1,5}、河本 恭裕^{1,2}、秋口 一郎^{1,2}
¹京都認知症総合センタークリニック 脳神経内科、²康生会 武田病院 神経脳病センター、³医仁会 武田総合病院 脳神経内科、⁴田附興風会 医学研究所 北野病院 神経センター 脳神経内科、⁵宇治武田病院 脳神経内科

【目的】脳アミロイド血管症 (Cerebral amyloid angiopathy: CAA) は、アルツハイマー型認知症 (AD) に高率に合併し、微小脳梗塞や微小出血の多発に関連することが知られており、高齢者のVascular cognitive impairment (CAA-VC) の原因となる可能性がある。これらは無症候に経過しMRI検査で偶然発見されることも少なくない。物忘れ外来初診時およびフォローアップ検査時にMRIで偶然指摘される脳血管障害について、CAA・認知症との関連を中心に再検討した。【対象および方法】3年間に当院物忘れ外来を受診した患者1315例のうち、MRI画像 (1.5T MRI-DWI/T2を含む) で異常所見を放射線科から指摘された53例を対象とした。年齢、性別、微小脳梗塞・微小出血の有無、血管性危険因子、神経心理検査、認知症病型について検討した。微小出血を認めた数例に3T MRI-SWIを用いた再評価を行った。【結果】平均年齢79.7歳、男性25例、女性28例、MRI所見の内訳は、脳梗塞42例 (脳塞栓性3例)、脳出血4例、慢性硬膜下血腫6例、脳腫瘍1例であった。高血圧を43例に認めた。微小出血は29例に見られ、SWIでは、脳表へモジエーションを認める例を含め、より明瞭かつ広範囲に描出された。画像上、海馬・側頭葉領域の萎縮を呈するAD合併例を含め、CAA-VCが19例 (35.8%) を占め、神経心理検査では、遂行機能や視空間認知に低下傾向が見られた。【考察】物忘れ外来受診時のMRI画像で4.0%に異常所見を認め、微小出血を併存する微小脳梗塞を多数認めた。CAAは、ADに高率に合併することは知られているが、高齢者の認知症診療では、ADのみならずCAA-VCの存在を念頭におく必要がある。

Pj-036-6 特発性正常圧水頭症における認知機能・運動機能と脳血流シンチグラフィの検討

○鈴木 佑弥、猪狩 龍佑、佐藤 裕康、伊関 千書、小山 信吾、太田 康之
山形大学病院 第三内科

【目的】特発性正常圧水頭症 (idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: INPH) は DESH (Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus) を特徴とした脳室拡大を来す神経疾患であるが、病態については不明点が多い。臨床症状は歩行障害 (94-100%)、認知機能障害 (78-98%)、排尿障害 (76-83%) の3徴を特徴とし、3徴が揃う症例は約60%程度である。歩行障害は小刻み歩行が特徴であり、転倒の原因となりやすい。認知機能障害は初期から精神運動速度低下がみられ、注意機能や作動記憶が障害されやすい。排尿障害は尿意切迫、尿失禁が主体である。シントグラムを施行することで症状の改善や進行予防が期待できる。本邦でのINPHの有病率は複数のpopulation-based studyの加重平均から高齢者の1.1%と報告されており、高齢化社会における治療可能な認知症の一つとしてINPHは重要な疾患である。INPHの臨床徴候や画像について解析し、INPH患者に特徴的な所見について検討した。【方法】2017年1月から2020年9月の間に当科にて入院精査を行い、INPHと診断した29例 (男性10例、女性19例) を対象とした。年齢、罹病期間、MMSE、FAB、UPDRS part III、3m timed up and go test、頭部MRI (Evans index、脳梁角)、DAT SPECT、MIBGシンチグラフィについて評価し、相関関係について検討した。また、評価項目ごとに2群に分け、それぞれ脳血流シンチグラフィについてSPM12を用いて正常データベースと比較した。【結果】MMSEとUPDRS part III (相関係数 -0.490)、FABとUPDRS part III (相関係数 -0.698) でそれぞれ負の相関関係を認めた。また、MMSE低下群、FAB低下群、UPDRS part III高スコア群、3m timed up and go test不良群で左優位の両側舌状回、左小脳腹側を含む脳血流低下パターンを認めた。【結論】近年、認知症において認知機能とフレイル関連の運動機能の関連が報告されているが、INPHにおいても認知機能と運動機能の関連を認めた。

Pj-037-1 高感度CRPと認知機能の関連

○三瀧 真悟¹、加藤 芳恵¹、安部 哲史¹、山口 修平²、長井 篤¹
¹鳥根大学病院 脳神経内科、²鳥根県立中央病院

【目的】慢性炎症は心血管疾患や悪性腫瘍の危険因子と考えられているが、近年神経変性疾患、特に認知機能障害にも影響を及ぼすことが示されている。CRPは全身性の炎症を評価するマーカーであり、健常者でも軽微な範囲内での上昇を認めるが、このような健常者で見られる軽微な炎症が認知機能障害と関連するかは不明である。そこで我々は、認知症のない日本人を対象として、高感度CRPと認知機能との関連性を検討した。【方法】2007年11月から2021年3月までに当施設の脳ドックを受診した者のうち、認知症を含めた神経疾患や活動性の炎症性疾患、悪性腫瘍を有さない1078名 (男性: 658人、女性: 420人、平均年齢63.0±11.4歳) を対象とした。認知機能は岡部式知能検査およびKohs立方体組み合わせ試験を用いて評価し、それらをZスコア化した値と高感度CRPとの関連性を評価した。【結果】高感度CRPの平均値は0.12±0.32であり、68人 (6.3%) が無症候性梗塞を有した。年齢、性、教育歴、高血圧、糖尿病、飲酒、喫煙歴および無症候性梗塞の数を共変量とした重回帰分析では、高感度CRPは、岡部式知能検査 (t=-2.66, p=0.008) およびKohs立方体組み合わせ試験 (t=-2.19, p=0.03) の成績低下と有意に関連した。【結論】認知症をふくめた活動性疾患を有さない日本人を対象とした横断研究において、高感度CRPが認知機能障害に関連することが示された。

Pj-037-2 MCIレジストリ (ORANGE-MCI) の構築と解析

○辻本 昌史¹、鈴木 啓介¹、佐治 直樹²、櫻井 孝²、伊藤 健吾^{1,3}、鳥羽 研二³、ORANGE Registry Study Group⁴
¹国立長寿医療研究センター 先端医療開発推進センター、²国立長寿医療研究センターもの忘れセンター、³国立長寿医療研究センター 理事長特任補佐、⁴ORANGE Registry Study Group

【目的】近年、治療薬の開発・治験の障壁となっている対象患者の選定について、その効率化を目指す「トライアルレディコホート (以下、TRC)」の考えが提唱されている。我々はTRCに資する軽度認知障害 (以下、MCI) を中心とした全国規模のレジストリの構築したため報告する。【方法】MCIレジストリ (ORANGE-MCI) は、日本医療研究開発機構支援のもと、当センターを含め全国で30余の施設が参加する多施設共同臨床研究である。2015年度から構築を開始し、2021年9月までに登録したデータについて検討を行った。【結果】1493例 (男665例、女性828例) のデータ登録があり、平均年齢は77.9±6.7歳、MMSE (20-23点: 28.9点、24-27点: 48.2点、28-30点: 22.9点) であった。1年後のフォローアップ率は73.4% (991例: 2019年までの登録数より計算) で、MCIから認知症へコンバートしたのは112例 (15.2%)、健常へリバートしたのは7例 (0.9%) であった。コンバート因子の解析では、登録時において、高齢、MMSE低値、BMI低値が有意な因子であった (P<0.05)。【結論】認知症治療の対象となる年齢、認知機能の層が登録されており、TRCに資するレジストリの構築が行えたと考えられる。コンバート因子の解析では、登録時の比率である一方でリバージョン割合が1%に満たなかった。これは、病院ベースによる本レジストリが、精神疾患を含めた様々な因子による一時的な認知機能低下を正確に除外できており、治験への誘導という観点から、質の高いMCIレジストリが構築できたことと考える。また、コンバートのリスク因子解析では、BMIの低下が有意なリスク因子であるため、身体機能評価が認知症リスク評価において重要である可能性が示唆された。

19日

一般演題 ポスター (日本語)

Pj-037-3 アルツハイマー病患者に対するアイトラッキングを用いた画像認識の際の眼球運動の検討

○林 徹生¹、頼高 朝子²、布施木景子²、服部 信孝¹¹順天堂大学医学部附属順天堂医院、²順天堂大学医学部附属越谷病院

【目的】神経変性疾患は検査の感度が低いことや特定の神経回路を可視化できないことから早期発見が困難である。眼球は透明であるため、容易にアクセスでき、可視化できる。アイトラッキングによるデータは、神経変性疾患を早期に低コストで、非侵襲的に検出するための大変有用なバイオマーカーとなりうる。今回はアルツハイマー病(AD)患者に対し、アイトラッキングを用いて画像を認識する際の眼球運動を評価した。【方法】AD患者、正常コントロール(NC)に対し、20秒で曖昧な白黒二値画像から元のグレイスケール画像へと徐々に復元するモーフィング画像を用いて画像の中に何が隠れているのかを見つける課題を行い、アイトラッキング(Tobii pro spectrum)で眼球運動を測定した。画像の認識の程度や眼球運動の解析をアイトラッキング付属のTobii pro ラボにて行った。【結果】AD群21名、NC群25名(MMSE 18.9±3.5, 28.9±1.1)において36個のモーフィング画像を使用し、両群でそれぞれ(16.2±9.0個, 30.5±4.1個, p<0.05)の正答が得られた。さらに背景と混同しやすいモーフィング画像内のobjectをROIと設定し眼球運動を解析すると、画像全体におけるROIの総固視持続時間の割合はそれぞれ(86.3±17.9%、95.8±5.6%、P<0.05)、総固視回数の割合はそれぞれ(86.5±15.3%、95.7±4.9%、P<0.05)となった。【結論】AD患者群ではobjectの認知に有意な障害を認め、objectをROIと設定するとROI内での固視時間の短縮、固視の回数低下を有意に認めた。アイトラッキング評価による固視の低下がADと関連するかも示れない。またADでは一般的な固視時間が延長するという報告がある一方で、本結果のように固視時間が短縮するという報告もあり、認知症患者の視覚認知に関して今後さらなる研究が必要と考えられた。

Pj-038-1 空腸チューブ先端の形状の違いによるLCIG療法中の有害事象発生頻度の検討

○阪田麻友美、高 真守、丹羽麻也子、松本 拓也、南野 麻衣、樽谷 潤子、高橋麻衣子、安井 昌彰、宮本 勝一、伊東 秀文
和歌山県立医科大学病院 脳神経内科

【背景】進行期パーキンソン病(PD)のデバイス治療法であるLCIG療法では、デバイス関連の有害事象が多い。本邦では空腸チューブの位置異常が目立ち、原因としてビッグテール形状となっている空腸チューブ先端への胃石や食物残渣の付着が報告されている。そのため本邦では先端がJ字形状の空腸チューブが2020年6月より発売され、有害事象の減少が期待されている。【目的】LCIG療法を導入したPD患者において、ビッグテール形状の空腸チューブ(旧型Jチューブ)とJ字形状の空腸チューブ(新型Jチューブ)使用期間で、チューブトラブルの内容と発生頻度に違いがあるか検討する。【方法】当院で2021年10月までにLCIG療法を導入したPD患者において、旧型および新型Jチューブ使用期間と有害事象発生数について後ろ向きに調査する。【結果】当院では14例のPD患者でLCIG療法を導入した。旧型Jチューブ使用症例は12例、平均使用期間は25.5±19.5ヶ月(2.55)、新型Jチューブ使用症例は10例、平均使用期間は5.3±4.0ヶ月(1.12)だった。旧型Jチューブ使用中のトラブルとして位置異常が9例、kink・閉塞が4例でみられ、それぞれのイベント数は14件、4件であった。また旧型Jチューブ先端に食物残渣が付着したものが1件、ビッグテール部分で結び目を形成したものが1件あった。新型Jチューブ使用中のトラブルは位置異常の1件のみで、その原因は接続外れによる体外へのJチューブの飛び出しであった。また旧型Jチューブ使用中に位置異常が頻回にみられたが、新型Jチューブ変更後は認めなくなった症例も存在した。【結論】長期的な調査が必要ではあるが、新型Jチューブではチューブトラブルが少なく、新型Jチューブ使用では安全にLCIG療法が継続できる可能性が示された。

Pj-038-3 LCIG療法導入後も運動症状の日内変動がみられた2例の検討

○前田 敏彦、佐野 宏徳、神田 隆
山口大学大学院医学研究科 臨床神経学

【目的】レボドパ/カルビドパ配合経腸用液(LCIG)療法は、直接レボドパを小腸に投与することで、抗パーキンソン病薬内服治療で問題となるレボドパの消化管吸収の変動の影響を受けることなく安定した血中レボドパ濃度が得られる。しかし、実臨床ではLCIG療法中にも関わらずオフ症状を訴える患者は少なくなく、レボドパの追加投与が行われている。今回、LCIG療法導入後にも明らかな運動症状の日内変動が認められた症例の臨床像を検討した。【方法】LCIG療法を導入したパーキンソン病5例(平均年齢64歳、平均罹病期間13年)を対象とし、入院中および外来で、症状日誌を用いて運動症状の日内変動と、自己判断で追加投与を行った時刻を14日間調査した。レボドパ製剤の持続投与時間内に、明らかな日内変動を生じた症例のうち1例について、血中レボドパ濃度を2時間毎に測定し、同時に運動機能(MDS-UPDRS part III)を評価した。【結果】5例中2例でLCIG導入後も明らかな運動症状の日内変動を認めた。この2例では問題となるジスキネジアはなかったが、運動緩慢を主体とするオフ症状が15時以降にみられた。レボドパの追加投与は1日1~3回行われ、追加投与の時間帯は15時以降に集中していた。血中レボドパ濃度を経時的に測定した1例では、レボドパ濃度はほぼ一定に保たれているにも関わらず、MDS-UPDRS part IIIの総点は、オン時(19点)とオフ時(34点)に差が認められた。【結論】LCIG療法を導入した5例中2例で、導入前に比べ程度は軽減したものの、運動症状の日内変動がみられ、15時以降にオフ症状を生じていた。そのうち1例で血中レボドパ濃度を投与中に測定し、一定に保たれていることを確認した。LCIG導入後のオフ症状出現の原因として、レボドパの消化管吸収の変動ではなく、中枢神経内レボドパ濃度の変動やバイオアベイラビリティの変化など、別の機序を想定する必要があると考えられた。

Pj-037-4 認知機能障害に対する個人音楽療法の有効性に関する検討

○吉田 弘樹¹、大西 優輝¹、西村 光平¹、高橋 俊哉¹、梶川 駿介¹、飯塚三枝子²、谷口奈緒美²、中村 道三^{1,3}、井内 盛遠¹¹京都医療センター 脳神経内科、²京都医療センター 音楽療法士、³尼崎だいち病院 神経内科

【目的】音楽療法の認知機能障害に対する補完代替医療として近年注目されており、Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD)の改善やQuality of Life (QOL)の向上効果が報告されているものの、一定した見解は得られていない。また、本邦においては病棟や介護施設における集団音楽療法が主であり個人音楽療法の実施施設は少ない。そこで、当院で施行している個人音楽療法の実施例を、複数の評価尺度において分析し、認知機能障害に対する有効性を検証することを目的とした。【方法】認知症、または軽度認知障害の診断歴があり、本研究への参加に同意した患者を対象として外来での個人音楽療法(1回30分)を実施した。そのうち8回以上の外来音楽療法を実施できた63名を解析対象とした。音楽療法介入前と介入後においてMMSE(Mini-Mental State Examination)を各患者に、ZBI(Zarit Caregiver Burden Interview)、DHC(Dementia Happy Check -Home Care Version-)、Behave-AD(Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale)を各介護者に実施した。各検査の小項目ごとおよび総得点の介入前後での変化を計算した。【結果】DHC総得点の介入前後の変化は+1.89±5.71(p=0.02)および小項目「表情の変化」は+0.52±1.62(p=0.02)で改善を示したが、False Discovery Rate(FDR)補正では有意差は認められなかった。Behave-ADの総得点の変化は-1.09±4.27で改善している傾向が示されたが、有意差は認められなかった(p=0.07)。他MMSE(+0.20±2.65, p=0.56)、ZBI(-1.02±6.36, p=0.24)総得点及びこれら小項目については有意な改善は認められなかった。【結論】認知機能障害を有する患者において、BPSDの改善やQOLの向上に音楽療法が寄与する可能性が示唆されたが、統計学的有意差は得られなかった。今後患者の層別化、言語機能など評価項目を増やすと同時に、症例の蓄積を重ねさらなる検証を行う予定である。

Pj-038-2 GPI-DBSとレボドパ/カルビドパ配合経腸用療法の併用は有効である

○東田 和博、大野 陽哉、林 祐一、木村 暁夫、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】進行期パーキンソン病(PD)に対する深部脳刺激療法(deep brain stimulation: DBS)は少量の抗パーキンソン薬でジスキネジアやジトニアが起りやすい症例や、高齢者、認知機能低下などの合併症の危険性が高い症例に対して有効である。しかし、術後数年で運動合併症が悪化する症例がある。本研究の目的はこれらの症例にレボドパ/カルビドパ配合経腸用液(LCIG)療法の併用が有効かどうかを明らかにすることである。【方法】顕著なウェアリング・オフ現象を認めGPI-DBS後にLCIG療法を行った3症例を後方視的に検討した。GPI-DBSからLCIG療法までの期間、オフ時間の短縮効果、PDQ-39によるQOL評価、長期的効果について評価を行った。【症例】対象は64歳男性(症例1)、53歳女性(症例2)、75歳女性(症例3)である。両側GPI-DBSをそれぞれ発症から10年、12年、18年後に施行した。いずれの症例も経過良好であったが、オフ時間が経時的に3~5時間まで延長し、UPDRS(パートIII)でオン時とオフ時で点数に著明な差を認めていた。このため、LCIG療法をそれぞれGPI-DBSから2年、4年、3年後に導入した。いずれの症例も術後にオフ時間が消失し、オン時が持続する状態になり、運動機能は顕著に改善した。またPDQ-39のすべての項目で改善しており、特にmobility, activities of daily livingにおいて著効していた。症例1、2はLCIG療法を併用して2年以上経過しているが、レボドパ維持量の増量やジスキネジアなどの合併症の出現もなく、経過は良好である。【結論】GPI-DBSとLCIG療法の併用は、ウェアリング・オフ現象を軽減することに加え、QOLに対しても改善効果を示す可能性がある。今後、多数例での検討が必要である。

Pj-038-4 レボドパ・カルビドパ経腸療法の長期成績についての検討

○吉田 巨佑、山本安里紗、大田 貴弘、岸 秀昭、野村 健太、鈴木 康博、黒田 健司、木村 隆
旭川医療センター 脳神経内科

【目的】パーキンソン病に対するデバイス補助療法としてレボドパ・カルビドパ経腸療法(LCIG)が2016年10月に承認され本邦でも広く実施されている。長期投与例での有効性や問題点について明らかにすることを目的に当院での実施例を後方視的に調査した。【対象】2014年9月から2019年9月までに当院でLCIG療法を導入した患者を対象に2021年10月までの臨床経過を確認した。導入前後の症状、導入後のレボドパ血中濃度、長期投与後の経過等を後方視的に検証した。【結果】対象は7例(男性2例)、平均年齢65.4±8.5歳だった。2例で中止され、1例は患者の希望、1例は死亡していた。導入前のUPDRS part IIIの平均は40.1±11、導入後は23.6±6.5と改善していた。導入後のレボドパ血中濃度は症例毎に差があり、プラトーに達するまでの時間にも差を認めたがプラトーに達した後の変動係数は0.04から0.25の範囲(平均0.15)だった。NJチューブで試用したが導入しなかった症例が3例で1例はポリープが多発していたため、2例は機械操作等で介助を要するが介助者がいないためだった。患者の希望で中止した症例は導入前にwearing-offはあるがUPDRS part IIIの変化は30から22と導入例では変化が最も低く、導入時の患者満足度も低くなっていた。継続できていた5例中1例ではdiphasic dyskinesiaが出現していた。4例は導入後の増悪はなく経過していた。【考察】LCIG療法ではプラトーに達した後の血中濃度の変動は少ないが、朝の導入時の変動に個人差があり、消化管での吸収・代謝が関連している可能性がある。導入後は運動症状を良好に保ちやすいが、原疾患の進行により治療効果の低下が出現する可能性がある。文献的考察を含めて報告する。

Pj-038-5 レボドパ・カルビドパ持続経腸療法に関連したジストニアの特徴と対処法

○吉田 千晴、向井 洋平、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

【背景】ジストニアはパーキンソン病(PD)の運動合併症の一つで、レボドパ誘発性に起こり得る。レボドパ・カルビドパ持続経腸療法(LCIG療法)は、進行期PD患者の治療法の一つである。LCIG療法とジストニアの関連は未だ報告されていない。【目的】LCIG療法を行っているPD患者におけるジストニアの発症率とその特徴を調べた。【方法】2014年3月～2021年5月の間に当院でLCIG療法を行ったPD患者を対象に、治療開始前後のジストニアの有無、ジストニアの出現時期・分類・部位・対処法などについて後方視的に調査した。【結果】経鼻小腸チューブによる試用も含めてLCIG療法を行った患者は31例、うち19例が胃瘻を作成してLCIG療法を継続した。試用のみで終了した患者では、試用前も含めてジストニアは認めなかった。胃瘻を作成した患者のうち、LCIG療法開始前からジストニアがみられた患者は7例、開始後に新たなジストニア(導入前とは別のジストニアを含む)が出現した患者は10例(53%)であった。ジストニアが出現した群と出現しなかった群を比較すると、PDの発症年齢は41.8±9.6歳と48.1±11.0歳、LCIG療法開始時の年齢は58.1±7.9歳と64.9±8.3歳であり、ジストニアが出現した患者の方が若年時に発症しLCIG療法を開始している傾向にあった一方、LCIG療法開始時のPD罹患年数は両群に差がなかった。ジストニアは、LCIG療法開始から1～45ヶ月(中央値7ヶ月)で出現し、下肢および顔に生じた1人を除き全例で下肢に局限しており、分類はoff-periodが7人、peak-doseが4人、biphasicが3人であった。LCIGの設定など薬剤調整では改善せず、3例で下肢のオフジストニアに対しボツリヌス毒素治療が行われ、全例で効果があった。【結論】LCIG療法を行っているPD患者はジストニアの発症率が高い可能性がある。LCIG療法に伴うオフジストニアに対してもボツリヌス療法は有効であることがある。

Pj-038-6 パーキンソン病の睡眠障害に対するレボドパ・カルビドパ配合経腸用液療法の長期有効性

○高坂 雅之^{1,2}、大江田知子^{1,2}、富田 兼^{1,2}、朴 貴瑛^{1,2}、石原 稔也^{1,2}、野元 翔平^{1,2}、山本 聡司^{1,2}、澤田 秀幸^{1,2}
¹国立病院機構 宇多野病院 脳神経内科、²国立病院機構 宇多野病院 臨床研究部

【目的】パーキンソン病(PD)において睡眠障害の合併頻度は高く、睡眠障害は患者のQOLに影響を与える。レボドパ・カルビドパ配合経腸用液(LCIG)療法は、睡眠障害を含む非運動症状に対する効果が示されている。本研究では、LCIG療法の睡眠障害に対する長期効果について検討した。【方法】対象は、LCIG療法を新規導入したPD患者19例。導入前と導入後2、4、24、52、104、156週の各時点の睡眠日誌に基づく夜間の睡眠時間、Non-Motor Symptom assessment scale(NMSS)、Parkinson's disease sleep scale-2(PDSS-2)日本語版、RBD screening questionnaire 日本語版(RBDSQ-J)、日本版 Epworth sleepiness scale(JESS)の経時的変化を評価した。【結果】LCIG療法導入時の年齢は61.1±9.7歳(平均±SD)、罹病期間は11.4±4.2年であった。LCIG導入前の夜間の睡眠時間は7.0±1.1時間、NMSSの合計スコアは77.6±43.2点(睡眠/疲労のスコア 16.0±11.8点)、PDSS-2は18.4±10.4点、RBDSQ-Jは5.5±4.0点、JESSは5.9±4.6点であった。導入2週後にはいずれの指標も改善し、その効果は156週後まで持続した。156週後(n=10)の睡眠時間は8.0±1.2時間に延長し、NMSSの合計スコアは13.4±9.2点(睡眠/疲労のスコア 0.8±1.3点)であった。PDSS-2は6.2±4.7点で夜間の運動症状に関連した項目を含めスコアは低下し、RBDSQ-Jは1.3±0.5点、JESSは3.2±3.0点であった。【結論】LCIG療法は、非運動症状のうち睡眠障害に対する改善効果が大きく、夜間の睡眠障害と日中過眠に対する効果は長期に継続することが示唆された。LCIG療法による睡眠障害改善の機序は明らかでないが、日中のレボドパ血中濃度の安定化、ひいては脳内ドパミン刺激の安定化が寄与しているものと考えられる。

Pj-039-1 思わぬ理由で治療に難渋したパーキンソン病症例

○布村 仁一
青森新都市病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病(PD)は治療早期にはL-dopa(LD)を中心とした薬物治療によく反応するが、長期に経過するとwearing off(WO)、ジスキネジアのような運動合併症や、幻覚、せん妄などの精神症状が出現し、しばしば治療に難渋する。さらに実臨床ではこれ以外にも普設医師があまり注意しないPD治療を複雑にする要素がある事も知られている。今回最近経験したそのような理由により治療に苦勞した症例を報告し、PD診療におけるあまり表に出ない問題点について考察する。【対象】PD患者3例。男性1例、女性2例、全例70歳代。【結果】症例1:発症11年。当初は治療によく反応していたが7年目ぐらいから急速に症状コントロールが悪化ししばしば寝たきりとなった。結局家族が「PD治療薬は副作用が心配でなるべく飲ませたくない」との理由で内服制限させていたことが判明。現在治療再構築中。症例2:発症10年。発症5年目ぐらいからWO、幻覚が出現し訴えが増加。この頃から家族が症状に合わせて薬の量、飲ませ方を勝手に調節するようになりその後運動合併症、精神症状は増悪。そのため家族は薬物治療に対する不信感を募らせ受診中断。症例3:発症4年、他医で他疾患と診断され治療されるも改善しない当科受診。PDと診断LLD(後発品)開始、症状は改善したが後発品供給不安定でLDを先発品に変更したところ「この薬では効かない」と訴え、後発品を処方可能な病院を探すと転医した。【考察】PD治療において長期経過でさまざまな合併症が出現し治療困難となる事は現状避け難い。しかしながら患者、家族にも自分たちでも病気が戦いたい思いがあり、ネット社会の現在、難病についての情報も大量に容易に入手可能で、そちらをより信用する事もある。薬に対する拘りも強い事も多い。今回の経験からあらためて患者家族のニーズが多様であることを思い知らされ、今後薬剤師など多職種とのさらなる連携のもと丁寧な診療が必要と思われる。

Pj-039-2 パーキンソン病の酵素阻害薬の使用についての後方視的調査:2018年から2021年の変化

○川嶋 将司、佐藤 豊大、間所 佑太、藤岡 哲平、水野 将行、大村 真弘、大喜多賢治、松川 則之
名古屋市立大学 神経内科

目的 パーキンソン病の治療において、2018年に1剤のみであったMAO-B阻害薬(MAO-B)は3剤に、COMT阻害薬(COMT-I)は2剤に増えている。しかし、これら5つの薬剤の適切な選択方法についてのエビデンスは未確立である。そこで、パーキンソン病の診療ガイドライン2018が刊行された後の3年間に、酵素阻害薬の使用実態がいかに変化したのかを調査した。方法 当院神経内科外来に通院しているパーキンソン病患者について、2018年6月1日～9月30日と2021年6月1日～9月30日の2期間における酵素阻害薬の使用状況を後方視的に調べた。各期間に投与されたMAO-BIとCOMT-Iの種類と各投与量、罹病期間と薬剤の使用年数、他剤の併用状況などの情報を収集し、3年間での変化を検討した。結果 MAO-BIの処方例は、2018年は21例、2021年は36例であった。2018年は全例にセレギリンが投与され、投与量の平均は5.2±2.7mgであった。2021年は、サフィナドが8% (33.3±14.4mg)・ラサギリンが39% (0.96±0.13mg)・セレギリンが53% (6.1±3.9mg)に使われていた。COMT-Iは、2018年にエンタカボンが52例(344±126mg)、2021年ではエンタカボンが44例(328±146mg)・オピカボンが12例(新規処方3例、他剤からの変更9例)であった。なお、他の臨床プロファイルと他剤の併用状況の各年度の比較結果は、本学会で詳細を報告する。結論 パーキンソン病の治療において、酵素阻害薬はCDSを実現するために必要不可欠な薬剤である。長時間作用型の酵素阻害剤の相次ぐ上市と長期処方の解禁により、3年間に当院でのMAO-BIの処方例数と新規MAO-BIの総投与量が増えた。一方、COMT-Iは、エンタカボンの総投与量に各年度の変化はなかったが、2021年はオピカボンの新規処方が増えた。選択できた治療薬が増えたことで、医師は多様な薬剤を適切に使い分けることがもたせられる。今後、各薬剤の長期効果と副作用を前方視的に検証することが課題である。

Pj-039-3 呼吸苦を呈するパーキンソン病の呼吸障害の検討

○佐野麻理子¹、常深 泰司¹、塩田 智美²、服部 信孝¹
¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科、²順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

【目的】パーキンソン病(PD)は、振戦、筋強剛、寡動といった運動機能障害を主症状とする神経変性疾患であるが、運動症状に加えて多彩な非運動症状を合併する。中でも呼吸苦は頻度が高く、治療に難渋する。PDでは早期から換気応答が障害されることが知られているが、我々は更にLevodopa投与前後に詳細な呼吸機能を解析し、PDの呼吸苦の原因を検討した。【方法】呼吸苦を呈し、国際パーキンソン病・運動障害学会のPD診断基準でclinically established PDに合致するPD患者(n=8、男性2名、女性6名)を対象とした。酸素分圧、呼吸数の日内変動とともにLevodopa投与前後に、CO2 5%、O2 50%のガスを投与し、動脈血ガス、一回換気量、炭酸ガス換気応答と呼吸中枢の駆動力を反映するPO.1の変化を定量評価した。【結果】患者全員に安全に検査を施行できた。呼吸停止(n=1)、夜間睡眠中過換気(n=1)など呼吸異常を認めた。換気応答は8人中4人で低下していた。Levodopa投与前後で一回換気量(p=0.64)、動脈血ガス(p=0.965)は変化なかったが、PO.1は低下した(p=0.006)。Levodopa投与の調整により8人中7人で症状の改善を認めた。【結論】PD患者は様々な呼吸障害を呈する。Levodopaは健常者において中枢性呼吸促進作用を有するが、PDでは呼吸抑制作用を呈した。Levodopa投与による呼吸苦の改善は、胸部の運動症状よりも中枢性の呼吸抑制によるものであることを意味する。Levodopa投与の調整が症状改善に重要である。

Pj-039-4 当院当科に入院した症例でのアプノモニターの解析

○飯塚 雅貴、宮城 雄一、宮下 真信、富樫 尚彦、川浪 文、長谷川一子
模範原病院 脳神経内科

【目的】何らかの神経疾患で入院し、アプノモニターを施行した症例において、睡眠時無呼吸症候群の併存の有無について検討した。【方法】神経疾患で当科に入院した症例を対象とし、同意が得られた症例について睡眠時無呼吸検査を行った。症例の多くは精査、あるいはパーキンソン病のリハビリテーションを目的とした症例で、睡眠時無呼吸を疑われた患者は検討対象から省いた。方法は簡易型アプノモニターを用いて、AHI、最長無呼吸時間、酸素飽和度の低下などにつき評価を行った。【結果】2年間で延べ126回の検査を行った。男性66回、女性60回、平均年齢73.8歳であり、原病はパーキンソン病83例、進行性核上性麻痺 10例、脊髄小脳変性症 7例、多系統萎縮症 4例、てんかん 4例、脳梗塞 4例、脳出血 2例、大脳基底核変性症 2例、レビー小体型認知症 1例、ALS 1例、他6例であった。AHIが最大となった症例はAHI 53.9、最長無呼吸時間 75.3秒であり、最長無呼吸時間が最大となった症例はAHI 20.8、最長無呼吸時間 145.7秒であった。重症度ではAHI 5以上20未満は31例、AHI 20以上40未満は11例、AHI 40以上となった症例は4例であった。パーキンソン病ではAHI 15以上は66例中14例(21.2%)であった。なお、たまたま検査を行ったALS症例で著明な睡眠時無呼吸が判明し、CPAP導入を行い、事なきを得た症例も含まれた。【結論】リハビリ目的に入院した症例を含めて入院したパーキンソン病においてはAHI 15以上となった症例は20%程度であった。パーキンソン病は一般人口と睡眠関連呼吸障害の有病率が変わらない可能性が示された。しかし、アプノモニターは簡易検査でありAHIが過少評価となった可能性も示唆された。また、AHIは1時間あたりの低呼吸、無呼吸数であり、最長無呼吸時間が長い症例ではAHIが見かけ上高くない危険性も有り、評価に留意する必要がある。

Pj-039-5 特発性レム睡眠行動異常症における嗅覚障害の縦断的観察の検討

○宮本 智之¹、宮本 雅之^{2,3}

¹ 獨協医科大学埼玉医療センター 脳神経内科、² 獨協医科大学看護学部看護医学科 (病態治療)、³ 獨協医科大学病院睡眠医療センター

【目的】特発性レム睡眠行動異常症 (RBD) の嗅覚障害の重症度が神経変性疾患の転帰を予測できるかを検討した。【方法】睡眠ポリグラフ検査で確定診断した特発性RBD156例 (67.8歳) と年齢をグループマッチさせた健康者31例 (66.5歳) を対象にUPSIT-40 を施行した。さらに特発性RBD38例について平均2.7±1.3年間で縦断的に2回施行した。ベースライン検査時と転帰 (平均5.9±3.5年) との関連についての調査した。【結果】特発性RBDではUPSIT-40スコア (平均±標準偏差) 18.7±5.7、健康者 31.2±4.2で、特発性RBDは健康者よりも低下していた。パーキンソン病 (PD) 19例、レビー小体型認知症 (DLB) 22例、多系統萎縮症 (MSA) 2例が経過中に臨床診断基準による神経変性疾患に進展した。AnosmiaについてUPSIT-40スコア18以下と定義した場合、PD 73.7%、DLB 68.1%、MSA 0%がanosmiaと分類された。Kaplan-Meier解析では、中長期的に観察した場合PDあるいはDLBなどのレビー小体病へ進展する群は、anosmia群で頻度が高かった。UPSIT-40を2回施行した症例での経年的評価 (2.8±1.3年) では、ベースライン時よりも経年的に嗅覚同定能の低下を認めた。【結語】特発性RBDの嗅覚同定能検査は診断マーカーおよびレビー小体病の病態基盤を持つ症例を診断するためには有用であるが、嗅覚同定能検査単独では特発性RBDからαシヌクレイノパチーへの短期進展を予測するための嗅覚同定能検査の臨床的有用性は低いと考えられた。

Pj-040-1 映画「メリー・ポピンズ」に見られたParkinson病運動症状について

○寺田 朋未、古谷 博和

高知大学医学部付属病院 脳神経内科学教室

【目的】Parkinson病 (PD) の症状である安静時振戦や前屈み姿勢、寡動は老人を表す演技の一つとして古くから文学作品のみならず、映画や劇の中で多く用いてきた。同じくPDの症状であるすくみ足や高度の姿勢反射障害がディズニー映画「メリー・ポピンズ」(1964)の中に見られたので報告する。【対象】映画「メリー・ポピンズ」はオーストリアの作家P.L. Traversの「風に乗ってきたメリー・ポピンズ」(原題: Mary Poppins) (1934) を原作として1964年に製作された世界初のアニメーションと実写を融合させたミュージカル映画である。この中で原作に存在しない頑固で意地悪な老人の銀行頭取の特徴を演技する時、振戦や寡動、前屈み歩行だけでなく、すくみ足や高度な姿勢反射障害の演技が行なわれている。【結果】映画ではこの老人は絶対に笑わない、非常に頑固な人として表現されており、登場する時には杖を支える手が細かく震え (静止時振戦)、歩行は前屈み、小刻みで、歩き始めにはすくみ足がきちんと表現されている。また前方向、後方向に高度な姿勢反射障害があるという演技もされており、PD関連疾患の種々の運動症状も合併していることが良くわかる。【考察・結論】PDと思われる症状を記載した文学作品や、その症状を演出した映画作品はいくつも見られるが、種々のPD運動症状の合併をきちんと表現している作品はこれが初めてと思われる。役者自身や演技指導担当者がPDの症状を良く知っていたとは思えないが、優秀な俳優は優れた観察力を持ち主とも言える。このような点からも脳神経内科医も同様に優れた観察力を持つ必要があるといえよう。

Pj-040-2 パーキンソン病における衝動制御障害に影響を及ぼす臨床因子の検討

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

【目的】日本語版Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease (J-QUIP) は、賭博、性行動、購買行動、食行動、反復常同行動、ドーパミン調整障害症候群で構成された質問紙票で、パーキンソン病 (PD) の衝動制御障害の評価に幅広く用いられている。今回、PDの衝動制御障害と、運動症状や非運動症状に関する臨床スコアとの関係を検討する。【方法】対象はMDS-PD基準でほぼ確実に満たすPD 98例。J-QUIPスコアが1以上の群と0の群の2群に分類し、各群における発症時年齢、検査時年齢、教育年数、罹病期間、MDS-UPDRS Part I-IV、嗅覚試験、PDQ39、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】J-QUIPで1以上の衝動制御障害陽性群は36例 (36.7%) であった。J-QUIP陰性群に比してJ-QUIP陽性群では、MDS-UPDRS Part I (9.4±5.1 vs.13.3±6.2)、PDQ 39 (46.4±27.2 vs.62.3±26.4)、RBDSQ-J (4.7±3.1 vs.6.1±3.0)、ESS (8.1±5.5 vs.10.8±6.4)、ACE-R (83.9±13.6 vs.78.2±17.2)、MoCA-J (21.4±4.9 vs.19.6±5.4)、FAB (13.1±2.7 vs.11.9±2.9) のスコアが不良であった。【結語】J-QUIPで評価した衝動制御障害には、非運動機能異常、レム睡眠行動異常症、日中の過度の眠気、全般性の認知機能低下、遂行機能障害が関与していた。

Pj-040-3 当院のパーキンソン病治療におけるドパミンアゴニスト使用状況についての後方視的調査

○佐藤 豊大¹、川嶋 将司¹、谷口 葉子¹、荒川いつみ¹、間所 佑太¹、藤岡 哲平²、水野 将行¹、大村 真弘¹、大喜多賢治¹、植木 美乃²、松川 則之¹

¹ 名古屋市立大学 神経内科学、² 名古屋市立大学 リハビリテーション医学

【目的】パーキンソン病 (PD) 治療においてドパミンアゴニスト (DA) は、速放錠・徐放錠・貼付剤の3種類ある。2021年11月の時点で9剤 (経口剤7剤・貼付剤2剤) が上市されているが、どれを選択するかは医師の裁量で判断されている。維持量設定も、画一的な基準がないのが現状である。そこで我々は剤型選択についての治療エビデンスを得るためPD患者のDAの使用状況を経口剤と貼付剤に分けて調査した。【方法】当院脳神経内外科外来のPD患者について2021年6月1日から9月30日までの期間にDAを使用している105例を対象とし、本期間でのDAの種類と投与量 (LEDDで評価)、患者プロフィール (年齢・罹病期間など)、L-DOPAの有無と投与量について後方視的調査を実施した。主要評価として貼付剤のみの使用群と経口剤の使用群の2群で統計解析を行った。副次評価として上述の項目について2018年6月1日から9月30日の調査期間との比較をし、3年間のDAの使用状況と投与量の変化を検討した。【結果】2021年のDA使用状況は、貼付剤のみの使用が42例 (40%)、経口剤が55例 (52%)、両剤型の併用が8例 (8%) であった。経口剤は速放錠が17例、徐放錠が48例に使用されており、このうち2例では2種類の経口剤が併用されていた。2群間比較では年齢・罹病期間に有意差はなかった。一方、DA投与量 (LEDD) は貼付剤192.19±101.00mg・経口剤122.91±113.96mgであり、有意に貼付剤の投与量が多かった (p<0.01)。L-DOPAの使用量も貼付剤476.34±284.42mg・経口剤367.85±151.81mg (p<0.05) と有意差を認めた。2018年と2021年の比較結果は本学会で追加報告する。【結論】当院ではDA貼付剤が40%超に使用され、経口剤よりも平均投与量が多かった。2群の年齢と罹病期間に差異がないことから各群の運動症状は同程度と考えられる。薬効発現に消化管を介さない貼付剤は血中濃度の変動が少ないため経口剤よりも忍容性が良く、結果として経口剤よりも高用量での継続ができていていると考える。

Pj-040-4 便秘の有無によりパーキンソン病患者を層別化することは可能か?

○大澤 彬慈、宮本 健吾、井関 賛、上野 真一、今道 洋子、齋木 臣二、服部 信孝
順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

【目的】孤発性パーキンソン病 (以下PD) は病態進展の起点 (嗅神経又は末梢自律神経) が異なる可能性が指摘されているため、本研究ではPD患者の便秘の有無によりPD患者を層別化できるかを検証することを目的とする。【方法】2017年から2021年3月までに当院を受診し、ヤールステージI-IIIのPDと確定診断され、MIBG心筋シンチグラフィ、ドパミントランスポートイメーシング、脳MRI、自律神経症状を含む臨床情報が得られた141名を解析対象とした。まず、便秘の有無によりPDを2群に分け、MIBG心筋シンチグラフィによる心臓/縦隔 (H/M) 比 (早期及び後期)、甲状腺/縦隔 (T/M) 比 (早期及び後期) を評価した。次に両群間でのRBDの有無などの臨床的特徴から、層別化が可能かを検討した。【結果】便秘+群 (男性44、女性41; 年齢69.2±10.6歳; 罹病期間16.4±18.9ヶ月、ヤールステージ2.01±0.503)、便秘-群 (男性29、女性27; 年齢67.4±9.63歳; 罹病期間15.1±10.4ヶ月; ヤールステージ1.93±0.766)。便秘+群で後期H/M比が便秘-群に比べ有意に低下していた (p=0.0455)。早期H/M比、および早期、後期T/M比は便秘あり群で低下傾向を示すものも、有意差はなかった。便秘+群ではRBD陽性率が便秘-群に比べ有意に高く (p=0.0083)、罹病期間とH/M比、T/H比に有意な相関はなかった。一方、便秘-群では、H/M比と罹病期間に相関はなかったが、早期T/M比は有意な負の相関を認めた (p=0.0204)。【結論】便秘+群では、運動症状発現早期からRBD・自律神経障害も高頻度に伴うなどの全身性変化が生じており、これらにより便秘-群と区別できる可能性がある。

Pj-040-5 パーキンソン病患者に対するレンボレキサントの使用経験

○高橋麻衣子、高 真守、伊東 秀文
和歌山県立医科大学病院 脳神経内科

【目的】睡眠障害はパーキンソン病 (PD) の非運動症状の一つである。レンボレキサントはオレキシン受容体拮抗作用を持つ非ベンゾジアゼピン系睡眠導入薬であり、忍容性が高いことが期待されているが、PD患者におけるデータは少ない。今回、我々はPD患者におけるレンボレキサントの有効性・安全性について実臨床下での調査を行った。【方法】2021年11月時点で当院に通院中のPD患者においてレンボレキサントを処方した症例を後方視的に解析した。【結果】症例は38例 (男性13例、女性25例)、年齢71.2±9.0歳、罹病期間8.9±4.4年、Hoehn-Yahr重症度分類1.9±0.7であった。L-Dopa換算用量相当量は610.9±332.6 mg、LCIG療法1例、DBS1例であった。他の向精神薬併用は14例、新規導入は24例であった。レンボレキサント用量は4.4±1.5 mg (2.5 mg 11例、5.0 mg 26例、10mg1例) であった。38例中、効果あり19例 (50.0%)、効果なく中止7例 (18.4%)、副作用で中止2例 (傾眠1例、悪夢1例) (5.3%)、処方するも内服せず3例 (7.9%)、効果不明1例 (18.4%) であった。レンボレキサント導入により1例で向精神薬を減量できたが13例では併用内服を継続していた。効果あり群 (Y群) 19例と中止群 (N群) 9例の比較では、罹病期間 (Y:7.6±0.9年; N:10.7±1.4年, p = 0.076) およびLEDD (Y:538.1±234.2mg; N:793.6±481.0mg, p = 0.067) においてY群が低い傾向であった。運動症状、精神症状の悪化は認めなかった。【結論】PD患者においてレンボレキサントは、忍容性が高く、半数で効果を認め、睡眠障害治療の選択肢となりえる。今後は前向き研究による症例蓄積が望まれる。

Pj-041-1 運動障害の増悪を主訴に入院加療を行なったパーキンソン病症例の検討

○後藤 公文、末次 南月
伊万里有田共立病院 脳神経内科

【目的】運動障害の増悪を主訴として入院加療を行なったパーキンソン病(PD)症例の背景と経過を検討し、該当するPD症例の治療方針について考察する。【方法】2009年6月から11年間に運動障害の増悪を主訴に当科で入院加療を行なったPD症例について、運動障害増悪の原因、入院期間、入院中の抗パーキンソン病薬の変更率及び自宅または施設への復帰率を後方視的に検討した。【結果】検討期間に当科で入院加療を行ったPD症例236例の中で、運動障害の増悪を主訴とした症例は81例(男性34例、女性47例)であった。運動障害増悪の原因は、病態進行28例、内服不良21例、過度の安静8例、脳梗塞6例、感染症5例、脱水5例、その他8例。脳梗塞が原因の症例は全例が脳血管障害危険因子を有し、PD罹病期間(5.3 ± 3.0年)は、病態進行(8.7 ± 3.3年)、内服不良(9.6 ± 4.7年)、安静(10.3 ± 3.4年)が原因である症例と比較し、入院期間(27.7 ± 7.5日)は、過度の安静(50.1 ± 19.5日)、感染症(61.8 ± 18.7日)、脱水(54.8 ± 19.7日)が原因の症例と比較し有意に短期であった。感染症が原因の症例の入院期間は、病態進行(33.9 ± 17.5日)、内服不良(37.7 ± 22.1日)が原因の症例と比較して有意に長期であった(Wilcoxon順位検定)。入院中の内服薬の変更率、自宅・施設への復帰率は各群間で有意差はなかった(Fisher正確検定)。【結論】脳血管障害危険因子を有し罹病期間が短いPD症例に運動障害の増悪が生じた際は、迅速に脳梗塞の鑑別を行い治療へ繋げる必要がある。感染症が原因で運動障害が増悪したPD症例では長期間の入院が想定される。感染症治療と並行して入院初期からリハビリテーションなどのパーキンソン病治療にも積極的に取り組むことが望まれる。

Pj-041-2 質問紙調査でレビー小体病のprodromal症状を有さない健康診断受診者の臨床的特徴

○平賀 経太¹、服部 誠¹、佐竹 勇紀¹、坪井 崇¹、佐藤 茉紀¹、志水 英明²、堀 明洋³、若井 正一⁴、勝野 雅央¹
¹名古屋大学 神経内科学、²だいでうクリニック 健診センター、³久美愛厚生病院、⁴中東連総合医療センター

【目的】我々は、2017年からレビー小体病のハイリスクコホート研究を進めている。このコホートでは、健診受診者に対しレビー小体病のprodromal症状に関する質問紙調査と画像検査(DaT SPECTやMIBG心筋シンチグラフィ)とを組み合わせることにより、50歳以上の健診受診者約6000人のうち7%が2つ以上のprodromal症状を有し、その3分の1で画像異常がみられることを明らかにしてきた。本研究では、質問紙調査でprodromal症状を有さないと回答した健診受診者の臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。【方法】共同研究機関の健診受診者に対しLPASE、SCOPA-AUT、RBDSQ、SAOQ、BDI-II、ESSを施行する。SCOPA-AUT、RBDSQ、SAOQのいずれも正常であった者に対しレビー小体病に関する二次評価を前向きに施行する。【結果】アンケート正常者のうち二次評価を行ったのは30名で、年齢は62.9 ± 5.1歳、LPASEは105.2 ± 75.2、SCOPA-AUTは2.1 ± 1.8、SAOQは99.9 ± 0.5%、RBDSQは0.7 ± 0.8、BDI-IIは1.9 ± 2.1、ESSは4.7 ± 2.9であった。2名(6.7%)でDaT SPECT・MIBGの集積低下を認めた。画像異常を認めた者は画像異常を認めなかった者と比較して安静時CVR(1.3 ± 0.04% vs. 3.4 ± 1.4%、p = 0.045)の低下を認め、画像異常を認めた2名のうち1名でOSIT-Jは5点で嗅覚障害を認めた。また、Modified Stroop Test (Part2 - Part1)(16.3 ± 0.01秒 vs. 8.7 ± 4.1秒、p = 0.014)、Judgment of Line Orientation(14.0 ± 2.8 vs. 18.8 ± 1.9、p = 0.002)で処理速度の遅延、誤答数の増加を認め、MDS-UPDRS PartIII(4.0 ± 1.4 vs. 1.5 ± 1.4、p = 0.019)で得点の上昇を認めた。【結論】質問紙調査でレビー小体病のprodromal症状を有さない健康診断受診者では、prodromal症状を有するハイリスク者に対し画像異常の保有率が低いことが明らかとなった。画像異常を認めた者では、自覚がないものの検査では自律神経障害や嗅覚障害がみられ、質問紙調査の限界と考えられた。

Pj-041-3 高齢パーキンソン病患者の臨床的特徴と実態についての検討

○長谷川有香¹、小林 彩夏¹、浦部 陽香¹、齋藤奈つみ¹、若杉 尚宏¹、黒羽 泰子¹、松原 奈絵¹、小池 亮子²、高橋 哲哉¹
¹国立病院機構西新潟中央病院脳神経内科、²新潟リハビリテーション病院脳神経内科

【目的】超高齢社会にあり、高齢パーキンソン病(Parkinson's disease:PD)患者が増えている。高齢PD患者は経過が早く、多彩な非運動症状を高率に呈して生命予後が悪いという特徴があり、いかに質の高い生活を長く維持できるかは今後の診療の避けられない課題である。高齢PD患者の臨床的特徴と実態を分析し対策を模索する。【方法】対象は2020年4月から2021年2月に当科へ入院歴のあるPD患者延べ111名(男41名女70名、平均年齢73.1歳、H-Y3.6)。入院時年齢を60歳未満と60歳以上から5歳毎に分けて85歳以上の計7群の年齢構成別に臨床指標と入院の目的や転帰について後方視的に検討した。【結果】H-Yは≤59歳群(n=7)が平均3、60-64歳(n=13)3.2、65-69歳(n=12)3.5、70-74歳(n=26)3.4、75-79歳(n=26)3.8、80-84歳(n=19)4、85歳≤(n=8)4.5と加齢に伴い悪化した。非運動症状は、頻尿、疼痛、気分障害、認知症、幻覚など精神症状、起立性低血圧、嚥下障害による経管栄養導入の7項目に着目すると、加齢とともに有する項目が増え、≤59歳群は頻尿(14%)と気分障害(28%)の2つに対し、70-74歳群以上は全てを有した。認知症は70-74歳群が14%に対して85歳≤群では83%、起立性低血圧と嚥下障害による経管栄養導入は75-80歳群から出現し(75-80歳25%、10%)、加齢に従い増加した(85歳≤67%、67%)。骨折や脊椎疾患の治療を受けた者は70歳以上で著増した(60-64歳0%、65-69歳18%、70-74歳48%、80-84歳50%)。入院の目的は、70-79歳群はリハビリや薬剤調整が61%に対し80歳以上群は合併症と進行期の療養が46%だった。転帰は、自宅退院できたのは70-79歳群が79%に対し80歳以上群では27%に過ぎず、死亡は70-79歳群は0だが80歳以上群では14%だった。【結論】加齢に伴い運動機能が低下し有する非運動症状が増える。70歳代からの傾向は始まり、80歳以上では生活の自立が困難となる者が増えた。加齢の影響を見越して早期からいかに包括的に介入するかが課題である。

Pj-041-4 パーキンソン病患者における便秘とQOL

○西田 明弘、三嶋 崇靖、栗原可南子、川添 美紀、藤岡 伸助、坪井 義夫
福岡大学病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病(PD)患者にみられる非運動症状の頻度は高く、QOLに強い影響を与える。PD患者にみられる便秘は悩ましい非運動症状であるがその頻度が24-64%と幅広く、便秘の定義が統一されていないことがその原因と考えられる。慢性便秘症の定義にはRome基準が国際的に広く使用され、詳細な便秘症状として6つの小項目(いきみ、硬便、残便感、閉塞感、用手的な排便介助、自発的な排便感)で評価する。我々のRome基準を用いた先行研究で、PD患者における便秘症はいきみが最も多いことを示した。各症状とQOLの関連については明らかになっていない。今回我々はPD患者においてRome基準に関する便秘の小項目がQOLに与える影響について評価した。【方法】2017年9月~2021年9月まで当院通院中のPD患者240人を対象としてRomeIII基準とPDQ8を用い、便秘症状とQOLとの関連について多変量解析で評価した。【結果】患者240人は男性38.3%、年齢69.4 ± 10.7歳、罹病期間7.5 ± 5.2年、H&Y2.8 ± 0.8、LEDD623 ± 400mg、緩下剤の使用頻度37.5%であった。便秘の自覚症状は72%であったが、RomeIII基準における便秘の頻度は33.5%であった。便秘患者の症状として最も多かったのは、いきみ(94.0%)であり先行研究と一致していた。その他は残便感(93.0%)、閉塞感(65.1%)、硬便(61.4%)、週の排便回数2回以下(46.0%)、用手的排便(14.5%)であった。多変量解析では、PDQ8に最も影響する因子としては、週の排便回数2回以下(p=0.0157)であった。【考察】PD患者の便秘の頻度は高く、症状別にはいきみ、残便感が多かったがQOL低下に最も影響を与えるのは排便回数減少であった。これらの結果からPD患者の便秘管理には症状の緩和を目的としたアプローチが必要であると考えられた。

Pj-041-5 パーキンソン病と関連疾患における自律神経不全の特徴

○辻村 優次¹、江坂 好加¹、安達 隼輔¹、中野 頌子¹、林 和孝¹、加藤 邦尚¹、坂野 文彦¹、東 篤宏¹、菊池 洗一¹、長尾龍之介¹、前田 利樹²、村手健一郎²、廣田 政吉¹、石川 等真³、水谷 泰彰¹、鳥 さゆり¹、植田 見広³、伊藤 瑞規²、武藤多津郎⁴、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学医学部 脳神経内科学、²藤田医科大学 ばんだね病院、³藤田医科大学 岡崎医療センター、⁴藤田医科大学 中部国際空港診療所

【目的】自律神経不全は多系統萎縮症(MSA)に特徴的で、パーキンソン病(PD)でも高率に認められることが明らかとなっている。また、進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核変性症候群(PSP/CBS)、特にPSPでも自律神経不全が予後と関連することが報告された。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る。今回、PD、PSP/CBS、MSAにおけるSCOPA-AUTスコアの違いを検討するとともに各種臨床指標との関係を明らかにする。【方法】対象は国際診断基準を満たすPSP/CBS 20例、MSA 21例と年齢、罹病期間、教育年数をマッチさせたPD 38例。SCOPA-AUT、罹病期間、検査時年齢、各疾患重症度スケール、認知機能、嗅覚試験、Geriatric depression scale(GDS)を評価した。【結果】SCOPA-AUTは、PD 13.7 ± 6.5、PSP/CBS 11.0 ± 8.5、MSA 16.2 ± 7.3であり、MSAで高い傾向にあったが3群間で有意差はなかった。一方、臨床スコアとの対比では、PDではUPDRS Part I(r = 0.616、p < 0.0001)、同Part 2(r = 0.703、p < 0.0001)と相関しており、MSAではUMSARS Part I(r = 0.476、p < 0.05)、PSP/CBSではGDS(r = 0.557、p < 0.05)と相関していた。【結論】SCOPA-AUTはパーキンソン病と関連疾患で高値を示していた。PDとMSAでは重症度とPSP/CBSではうつと相関していた。

Pj-042-1 MAO-B阻害薬単剤によるParkinson病の運動症状の改善効果は前頭葉機能に関連している

○村上 秀友¹、奥村 元博¹、小澤 正和¹、高橋潤一郎¹、三森 雅弘¹、幕 昂大¹、茂木 晴彦¹、秋山 志穂¹、白石 朋敬¹、北川 友通¹、高津 宏樹¹、佐藤 健朗¹、小松 鉄平¹、阿野 恵子¹、坂井健一郎¹、梅原 悠¹、大本 周作²、三村 秀毅¹、井口 保之¹
¹東京慈恵会医科大学医学部内科学講座脳神経内科、²東京慈恵会医科大学葛飾医療センター脳神経内科

【目的】発症後初回のParkinson病(PD)患者に対するMAO-B阻害薬の単剤投与は患者の脳の内因性ドーパミンを賦活する。一方、脳内のドーパミンは認知機能にも関与している。今回、発症後初回のPD治療におけるMAO-B阻害薬の単剤投与の運動症状改善効果と認知機能との関連性を検討した。【方法】実診療法下でPD患者にMAO-B阻害薬単剤(M群;セレギリンまたはラサギリ)または非MAO-B阻害薬(NM群;レボドパまたはドーパミン agonist)で治療を開始し、ラサギリ(全例1mg/H)以外の薬剤は運動症状の改善を指標に至適用量まで増量した。治療前と投与開始後4か月以内の症状と薬剤の用量が安定した時期に運動症状(MDS-UPDRS part III)を評価し、その改善率(改善度の治療前のスコアに対する割合)を求めた。認知機能は治療開始前にMontreal Cognitive Assessment(MoCA;総点と遂行機能、視空間認知機能、注意、遅延再生、見当識のサブスコア)とFrontal Assessment Battery(FAB)で評価した。両群の運動症状の改善率と認知機能の各スコアとの関連性をSpearmanの相関係数と重回帰分析で比較した。【結果】M群に27(セレギリン11、ラサギリ16)例、NM群に14(レボドパ9、ドーパミン agonist 5)例が含まれ、NM群はM群よりも有意に年齢(64.3 ± 11.3 vs 73.9 ± 11.5、p=0.014)とMDS-UPDRS part III(22.4 ± 10.5 vs 29.2 ± 10.9、p=0.023)が高かった。M群では運動症状の改善率とFABとの有意な相関(r=0.631、p < 0.001)がみられたが、NM群では見られなかった(r=-0.180、p=0.556)。年齢、治療前の運動症状、薬剤のレボドパ換算用量を考慮した重回帰分析では、M群でのみFABが運動症状の改善率との有意な関連(β=0.444、p=0.027)を示した。【結論】良好なFABのスコアがMAO-B阻害薬による運動症状の大きな改善を予測し、内因性ドーパミンの活性の高さを示唆している。

19日

一般演題
ポスター(日本語)

Pj-042-2 認知症を伴わないパーキンソン病例における記憶障害の検討

○黒羽 泰子¹、荒井 祐生²、吉野美穂子²、小林 彩夏¹、浦部 陽香¹、齋藤奈つみ、若杉 高宏¹、長谷川有香¹、高橋 哲哉¹、松原 奈絵¹、春日 健作³、池内 健³
¹新潟中央病院 脳神経内科、²新潟中央病院 臨床心理士、³新潟大学 脳研究所 遺伝子機能解析学分野

【目的】パーキンソン病(PD)では、記憶障害を認知症へ進行する症例の特徴として挙げる報告がある。本研究は、認知症を伴わないPD例に、視覚および言語性刺激課題を用いた記憶障害の評価を行い、記憶範囲、直後再生、遅延再生記憶について、検討することを目的とした。【方法】認知症を伴わないPD 63例に対し、Hoehn-Yahr分類、UPDRS part III、Barthel Index、MMSE、HDS-R、AVLT、WMS-R 記憶範囲(WMS-R 数唱、視覚性記憶範囲)、直後再生(AVLT 5施行後再生、WMS-R 論理的記憶I、視覚性再生I)、遅延再生(AVLT 遅延再生、WMS-R 論理的記憶II、視覚性再生II)を用いて評価した。【結果】対象はH-Y分類が2度3例、3度46例、4度14例で、平均年齢67.0±8.2歳、罹病期間11.0±6.2年、UPDRS III 17.3±9.2点、L-Dopa換算内服量795.1±307.7mg/日、AVLT5施行後再生 9.2±3.0、遅延再生7.1±3.7、WMS-R数唱 15.7±1.8、遅延再生I 1.6、視覚性記憶範囲 13.4±3.5、遅延再生2.1、論理的記憶I 15.2±6.0、II 9.3±5.9、視覚性再生I 29.8±7.8、II 22.8±11.5であった。PDの臨床指標と各評価項目に関連性は認めなかった。一般健常同年齢集団との比較で算出した各症例のz-scoreは、視覚性再生I(直後)とII(遅延)に有意差はなく(p=0.438)、論理的記憶II(遅延)はI(直後)と比較し、有意に上昇していた(p=0.04)。【結論】視覚性再生は、遅延再生と直後再生に差はなかったが、言語性遅延再生は、直後再生と比較し、低下する傾向が示された。言語性遅延再生低下を認めるPD例の、臨床的特徴について、今後も検討が必要と考えられる。

Pj-042-3 パーキンソン病と関連疾患における認知機能障害の特徴

○中野 頌子¹、大嶽れい子¹、辻村 優次¹、江坂 好加¹、林 和孝¹、加藤 邦高¹、坂野 文彦¹、東 篤宏¹、菊池 洗一¹、長尾龍之介¹、前田 利樹¹、村手健一郎¹、廣田 政古¹、石川 等真¹、水谷 泰彰¹、島 さゆり¹、植田 晃広¹、伊藤 瑞規²、武藤多津郎²、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学医学部 脳神経内科、²中部国際空港診療所

【目的】認知機能障害はパーキンソン病(PD)と関連疾患(多系統萎縮症(MSA)、進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核変性症候群(PSP/CBS))で高率に認められることが明らかとなっている。複数の全般的な高次脳機能検査や、領域特異的な高次脳機能検査が行われているものの、疾患間の相違は十分には検討されていない。そこで、今回、PD、MSA、PSP/CBSを対象として、網羅的な高次脳機能障害の違いを明らかにする。【方法】対象は国際診断基準を満たすPSP/CBS 20例、MSA 21例と年齢、罹病期間、教育年数をマッチさせたPD 38例。全例、MMSE、ACE-R、MoCA-J、数唱、Stroop test、FAB、語想起、ADAS単語再生と単語再認、WAB物品呼称、Line orientation、五角形模写、立方体模写、時計描画を実施し、これらの特徴を比較、検討した。【結果】全般的な高次脳機能検査では、MMSE 24点未満は、CBS/PSP 45.0%、PD 15.8%、MSA 4.8%であった。軽度認知機能障害(MCI)の指標となるACE-R 89点未満は、CBS/PSP 84.2%、PD 52.6%、MSA 47.6%、MoCA-J 26点未満は、CBS/PSP 100%、PD 89.5%、MSA 90.0%であった。ADAS単語再認とLine orientationを除く高次脳機能検査において3群間で有意差を認め、PSP/CBSで低下が明瞭であり、特にStroop testにおける低下が顕著であった。MSAとPDで有意差を認めた高次脳機能検査指標は認めなかった。【結論】タウオパチーであるPSP/CBSは、 α シヌクレイノパチーであるMSAとPDに比して、前頭葉を中心とする高度な高次脳機能障害を認めた。用いる指標で疾患毎のMCIの頻度は異なる可能性がある。

Pj-042-4 パーキンソン病が時間的展望に及ぼす影響

○徳重 真一^{1,2}、寺田さとみ^{1,3}、濱田 雅¹、宇川 義一⁴、千葉 厚郎²、辻 省次^{1,5}、寺尾 安生^{1,3}
¹東京大学 神経内科、²杏林大学 神経内科、³杏林大学 病態生理学、⁴福島県立医科大学 ヒト神経生理学、⁵国際医療福祉大学大学院・医学部

【目的】人が過去・現在・未来に対して持つ意識や態度を「時間的展望」とよぶ。未来志向の強い人は貯蓄や健康維持に気を遣うのに対し、現在志向の強い人は賭博や飲酒など一時の楽しみに耽るなど、時間的展望は人の行動に影響する。本研究ではパーキンソン病(PD)患者における時間的展望を明らかにする。【方法】対象はPD患者31名(70.5±8.3歳、UPDRS-III 17.1±11.7点(L-Dopa ON)、MMSE 28.4±1.7点、平均±2SD)と、年齢分布がPD群とマッチするようにボランティアまたは人材派遣企業から募集した健常者38名(72.0±8.1歳、MMSE 28.3±1.8点)。時間的展望を評価する質問紙Zimbardo Time Perspective Inventory (ZTPI)により、両群で時間的展望の5つの評価項目である現在肯定(Present-Fatalistic, PF)、現在快楽(Present-Hedonistic, PH)、過去肯定(Past-Positive, PP)、過去否定(Past-Negative, PN)、未来(Future)の点数を比較した。これらの点数とUPDRS-IIIや老年期うつ病評価尺度(Geriatric Depression Scale, GDS)の点数の相関も検討した。【結果】ZTPIの項目のうち現在快楽(PH)の点数はPD患者で健常者より有意に低かった(Wilcoxon-Mann-Whitney検定、p=0.0392)。他の項目では両群間で有意差はなかった(p>0.05)。UPDRS-IIIとの相関は過去肯定(PP、r=0.37、p=0.042)、現在快楽(PH、r=-0.36、p=0.047)で有意な負の相関があり、他の項目は有意な相関なし(p>0.05)。いずれの項目もGDSとの有意な相関なし(p>0.05)。【結論】現在快楽(PH)の点数の高さは将来よりも現在の楽しみを重視する傾向を意味する。PD患者の病前性格は真面目で几帳面な傾向があるとされており、現在快楽(PH)の点数の低さはこれと矛盾しない。fMRIによる先行研究では前頭葉にZTPIの現在志向に関連する活動部位が指摘されている。PD患者では黒質ドパミン作動性ニューロンの障害がその投射先の一つである前頭葉に影響し時間的展望の変化を招いた可能性がある。

Pj-042-5 進行性核上性麻痺の脳脊髄液におけるプリン体の代謝物質と認知機能との関係

○伊藤 信二¹、大嶽れい子¹、安達 隼輔¹、辻村 優次¹、江坂 好加¹、中野 頌子¹、林 和孝¹、加藤 邦高¹、坂野 文彦¹、東 篤宏¹、菊池 洗一¹、長尾龍之介¹、前田 利樹¹、村手健一郎¹、廣田 政古¹、石川 等真¹、水谷 泰彰¹、島 さゆり¹、植田 晃広¹、伊藤 瑞規²、武藤多津郎²、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学医学部 脳神経内科、²藤田医科大学 中部国際空港診療所

【目的】プリン体であるアデニンやグアニンの代謝物は、細胞内外でATPの産生、神経伝達、神経成長、神経保護に働くことが注目されている。これまで進行性核上性麻痺(PSP)と大脳皮質基底核変性症候群(CBS)において尿酸との関連は検討されているが、アデニンの代謝物であるイノシンやヒポキサンチン、グアニンの代謝物であるキサンチンの動態に関する報告は認めない。今回、PSP/CBSの脳脊髄液(CSF)におけるイノシン、ヒポキサンチン、キサンチンの値を健常者と対比するとともに臨床指標との関係を検討した。【方法】対象は、診断基準ではほぼ確実を満たすPSP/CBS 21例(検査時年齢 68.9±6.9歳、平均罹病期間35.7±29.4ヶ月)と神経疾患が無く認知機能の保たれた20例(検査時年齢 68.2±8.9歳)。全例、LC-MS/MSを用いて、CSFにおけるイノシン、ヒポキサンチン、グアニンを測定するとともに、網羅的な高次脳機能検査をはじめとする臨床スコアとの相関関係を調べた。【結果】PSP/CBSは健常者に比してCSFのキサンチン(0.87±0.66 μmol/L vs. 1.21±0.38 μmol/L)が有意に低下していた(P<0.01)。イノシンとヒポキサンチンの低下は認めなかった。キサンチンはBMI(R²=0.273、P=0.015)、ADAS単語再生(R²=0.243、P=0.038)と有意な相関を認め、MoCA-Jと相関の傾向を認めた(R²=0.193、P=0.060)。【結論】PSP/CBSのCSFでは、グアニン代謝物質(キサンチン)の有意な低下を認め、認知機能低下と相関していた。アデニン代謝物質(イノシン、ヒポキサンチン)は保たれていた。タウオパチーではプリン体の中でもグアニン代謝異常が病態に関与する可能性がある。

Pj-042-6 認知症を伴わないパーキンソン病の臨床的画像的解析

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

【目的】現在、日本国内で約20万人以上の患者数が推定されるパーキンソン病の患者数は高齢化とともに有病率は上昇しており、当院でも患者数は増加している。かつての報告ではパーキンソン病では認知症は殆ど伴わないと言われていたが、高齢化の影響もあり、認知症を合併する割合が増加していると考えられ、認知症を伴う症例を詳しく評価してきた。しかし、長期間経過をみても認知症を全く伴わない症例が少数みられる。主としてパーキンソン病の継続する。このような症例の臨床的特徴を解析し、認知症を伴うパーキンソン病との相違を調べ、なにが将来認知症の発現に関与するか検討する。【方法】10年間経過しても認知症を伴わないパーキンソン病(Parkinson disease: 以下PD) 10例認知症を伴うパーキンソン病(Parkinson disease with dementia: 以下PDD) 23例とを比較する。脳血管障害、アルツハイマー病、レビー小体型症を合併した症例は除外する。SPECT所見、MRI画像所見、高次脳機能検査を行い、運動症状の経過を通常の認知症を伴う症例と比較評価する。PDのバイオマーカーも検討する。【結果】PDもPDDもSPECTでは軽度前頭葉の血流低下を認めたが、その他の部位を含め有意差を認めなかった。PDではMRIでは異常所見はなく、PDDでは大脳萎縮のみみられる症例があった。PDほどの症例も薬剤反応性はよく、発症年齢が若い症例が多かった。【考察と結論】教育歴も関与していると考えられるが、現在、検討中である。薬剤反応性が高い症例が多いことは進行が遅い症例が認知症を伴うことが少ないと考えられ、さらに発症から20年以上経過すれば認知症を伴う可能性がある。発症年齢も考慮するとagingが関与していると考えられる。

Pj-043-1 取り下げ演題

Pj-043-2 パーキンソン病や進行性核上性麻痺における頭部外傷の臨床的検討

○坂尻 顕一、清水 愛、新田 永俊
金沢医療センター 神経内科

【目的】パーキンソン病 (以下PD) や進行性核上性麻痺 (以下PSP) は、転倒リスクが高く、しばしば頭部外傷を伴う。今回、転倒による外傷性硬膜下血腫を来した症例に関し検討した。【方法】対象は、2014年~2021年の間に当院で診療した転倒による硬膜下血腫を発生したPD患者5例 (平均年齢75.8±6.5歳、男性3/女性2例)、PSP患者5例 (平均年齢77.2±5.8歳、男性3/女性2例)。両群で、硬膜下血腫を発生するまでの罹病期間、治療方法、危険因子に関し後方視的に調査した。【結果】PD 5例、PSP 4例で慢性硬膜下血腫を、PSP 1例で急性硬膜下血腫を認めた。硬膜下血腫を発生するまでの罹病期間は、PD群では、10.4±4.0年、PSP群では、5.8±5.4年であり、PSP群でより早期に発症した。治療方法は、慢性硬膜下血腫を発生したPD 2例、PSP 3例で穿孔洗浄術が、急性硬膜下血腫を来したPSP 1例で減圧開頭手術が施行され、脳ヘルニアで再手術を受けた。他は保存的加療であった。危険因子は、PD 5例、PSP 5例とも姿勢反射障害を認めた。また、PD 群では、2例で失神を伴う起立性低血圧が、2例ですくみ足、2例で認知症を認めた。PSP群では、1例ですくみ足、全例で注意力散漫、病識欠如などの認知症を認めた。【結論】PDに比べPSPでは発症早期に硬膜下血腫を来す。両疾患において、硬膜下血腫を発生する原因として、姿勢反射障害、失神を伴う起立性低血圧、すくみ足、注意力散漫、病識欠如などの認知症などがあげられる。両疾患では、転倒予防のために、繰り返しの注意喚起、見守り、環境調整など重要と思われる。

Pj-043-3 パーキンソン病患者の脊柱アライメントの特徴

○赫 寛雄¹、遠藤 健司²、加藤 陽久¹、井戸 信博¹、相澤 仁志¹
¹東京医科大学神経学分野、²東京医科大学整形外科学分野

【目的】本研究は、パーキンソン病 (PD) 患者の脊柱矢状面アライメントと運動症状との関係を明らかにすることを目的とした。【方法】対象は姿勢異常を有する80歳未満の特発性PD患者とした。対象患者に全脊椎単純Xpを施行し、脊椎矢状面パラメータとしてsagittal vertical axis (SVA)、cervical SVA、cervical lordosis、T1 slope、thoracic kyphosis、lumbar lordosisの計測を行った。また骨盤パラメータとしてsacral slope、pelvic tilt、pelvic incidenceの計測を行った。PD患者の運動症状の評価には、modified Hoehn & Yahr (HY) stage、MDS-UPDRS part III score、またaxial motor scoreを用いた。脊柱アライメントと運動症状との関係について、性別で分けて検討を行った。【結果】対象はPD患者79例 (男性39例、女性40例、年齢中央値70.0歳) とした。男性患者では、MDS-UPDRS part III score と cervical SVA との間に、またaxial motor score と SVA、cervical SVA、T1 slope との間に有意な関連性が示された。一方、女性患者についてはMDS-UPDRS part III score と thoracic kyphosis との間に、またaxial motor score と SVA、cervical SVA、T1 slope、sacral slope、pelvic tilt との間に有意な関連性が認められた。【結論】PD患者の脊柱矢状面アライメントは、運動症状、特に体軸症状と関連していることが明らかとなった。PD患者の脊柱矢状面アライメントと運動症状との関係は、性別間で異なっている可能性が示唆された。

Pj-043-4 パーキンソン症状に伴う姿勢異常における前庭機能 第2報

○工藤 洋祐¹、松永 祐己¹、小泉 寛之¹、奈良 典子¹、天野 悠¹、齊藤 麻美¹、山本 良央¹、山本 正博¹、高橋 幸治²、田中 理²、原 弘也³、田中 景章³、城倉 健³
¹横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 脳神経内科、²横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 臨床検査部、³横浜市立大学 脳神経内科

【目的】パーキンソン症状に伴う姿勢異常の病態は、黒質線条体変性や前庭機能障害の左右差、垂直位認知障害などが推測されているが、いまだ不明な点が多い。今回は、姿勢異常を伴うパーキンソン病 (PD) ないしその類縁疾患患者の前庭機能を知ることを目的とした。【方法】対象は2018年11月以降に受診したパーキンソン病に伴う姿勢異常を呈した患者13例 (PD 12例、多系統萎縮症1例、平均71.8歳、平均罹病期間6.8年、平均H&Y分類 2.9)。立位全身レントゲン (sterEOS) で姿勢異常を評価した後に、video head impulse test (vHIT) による3軸方向の半規管前庭機能を定量的に測定した。併せてsubjective visual vertical (SVV) や前庭誘発筋電位、重心動揺計も評価した。【結果】全例で前屈を認め、8例で強い側屈 (Pisa症候群) を伴った。側屈は運動障害優位側の反対向きが半数であった (4/8例)。vHITで計測した半規管眼反射 (VOR) 利得を、前屈+側屈患者では、曲がる方向に概ね合致する一側半規管-対側半規管座標軸で評価し、前屈患者では、両側半規管平均-両側半規管平均座標軸 (つまり前後軸) で評価すると、眼球を屈曲と反対側に偏倚させるVOR利得が、眼球を屈曲側に偏倚させるVOR利得よりも有意に高値であった (p=0.007)。さらに一部で、薬剤調整や脊椎矯正術により姿勢異常が改善した後も、こうしたVOR利得差が持続する例が確認された。【結論】パーキンソン症状に伴う姿勢異常では、前庭機能は屈曲を補正するように適応しているため、姿勢異常の原因ではないことが示唆された。

Pj-044-1 上肢ジストニア (書癡、演奏手癡を含む) 患者に対するボツリヌス毒素療法、MAB療法

○堀内 正浩^{1,2}、佐藤 雅幸³
¹箱根リハビリテーション病院 脳神経内科、²川崎市立多摩病院 神経内科、³専修大学 スポーツ研究所

【目的】上肢ジストニア (書癡、演奏手癡を含む) 患者の治療には、内服療法や定位脳手術等があるが、可逆的で効果の高いボツリヌス毒素 (BTX) 療法、muscle afferent block (MAB) 療法について検討した。【方法】2021年10月時点で、針筋電図を用い上肢ジストニア (書癡、演奏手癡を含む) 患者に対してBTX療法かMAB療法を継続している19例 (男性9名、女性10名、平均年齢53.9歳、平均投与回数18.2回) について検討した。疾患は書癡が7例、演奏手癡が3例、上肢ジストニア (範囲が広いもの) が9例であった。【結果】大別すると①母指が屈曲するもの、②手首が掌屈するもの、③手首が背屈するもの、④範囲が広いもの、⑤母指以外が屈曲するもの、の5つになった。全例で有効なため治療が継続されており、有害事象も認めなかった。【結論】ジストニア診療ガイドライン2018では、書癡への第一選択はボツリヌス治療である [1A: 強く推奨する、効果が強く確信が持てる] とされているが、過剰活動筋を同定し、筋電図ガイドで注射ができる施設は限られているのが現状である。抗コリン薬が副作用等で内服困難な例や、書癡やアマチュア音楽家等の定位脳手術を受ける程ではない上肢ジストニア患者に対してはBTX療法やMAB療法は有効で安全な治療であると考えられるが、注射部位の選択には注意を要する。

Pj-044-2 Machado-Joseph病のジストニアに対する脳深部刺激療法

○池澤 淳¹、横地 房子¹、沖山 亮一¹、磯尾 綾子²、上利 崇²、志知 隆雄³、寺尾 亨³、角南 陽子³、高橋 一司¹
¹都立神経病院 脳神経内科、²都立神経病院 脳神経外科

【目的】Machado-Joseph disease (MJD/spinocerebellar ataxia type3, SCD3) は脊髄小脳変性症の一型であるが、小脳症状よりもジストニアが顕著な症例が存在する。一般にジストニアに対しては脳深部刺激療法 (deep brain stimulation, DBS) が有効であるが、MJDにおける報告は非常に少なく、その効果を検討することを目的とした。【方法】DBSを施行したMJD3症例について報告する。3例とも慢性進行性の神経変性疾患であり、DBSはジストニア以外の神経症状に対しては効果がないこと、ジストニアに対する刺激効果も持続しないことを説明し、患者・家族が十分に理解の上で手術の承諾を得た。【結果】症例①: 25歳男性、CAGリピート数 (以下リピート数) 70。19歳左上肢ジストニアで発症、左手指の屈曲が強く右視床Vo核にDBSを施行。左手指の分指運動が可能となり動きがほぼ正常化した。しかし、30歳時には刺激部位の変性により刺激効果が得られなくなり、両側淡着球 (GPi)-DBSを行った。左上肢のジストニアがわずかに改善したものの十分な刺激効果は得られなかった。症例②: 38歳女性、リピート数80-85。13歳複視。ふらつきで発症。30歳両足のジストニアが出現し全身性に進展。38歳GPi-DBSを行うが痛みがわずかに改善したのみでDBSによる効果は得られなかった。症例③: 29歳男性、リピート数80。17歳歩行時に左足が伸展し緩徐進行。23歳時両足が進展し歩行ができなくなった。26歳両手指も突っ張り細かな動作がしづらくなった。29歳時GPi-DBSを行い、尖足位が改善し介助で立位可能となった。術後1年半経過し失調の進行はあるもののジストニアに対する刺激効果は持続している。【結論】MJDのジストニアに対するDBSの効果は罹病期間により大きく異なる。病初期、神経変性が軽微である時点においては症状の改善が得られるが、疾患の進行とともに効果が得られなくなる。

Pj-044-3 一次性ジストニアと生理不順の検討

○松本 真一、小泉 英貴
大阪脳神経外科病院 神経内科

一次性ジストニア発症の修飾因子として、女性ホルモンの関与が議論されている。【目的】一次性ジストニアの生理異常を検討した。【方法】生理不順の有無について対面アンケート調査をした。Japanese Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology の基準に従い生理不順の症例、早期閉経をきたす卵巣疾患既往の症例、女性ホルモン関連の化学療法を施行した症例、低用量ピルなど内服した既往のある症例を「生理異常 Menstruation Abnormality: MAb」と定義した。一次性ジストニア (眼瞼痙攣、頸部ジストニア) 及び疾患コントロールとして片側顔面痙攣を併発した。Fisherの正確確率検定をした。【結果】244名のアンケート調査を完了した。このうち眼瞼痙攣41名、頸部ジストニア61名、片側顔面痙攣57名を検討した。MAbは眼瞼痙攣41名中19名、頸部ジストニア61名中27名、片側顔面痙攣57名中8名に認め、眼瞼痙攣、頸部ジストニアともに片側顔面痙攣と比較して有意にMAbが多かった。【結論】生理異常がジストニアの増悪因子になっている可能性があり、女性患者に抗コリン剤など女性ホルモン異常をきたす治療は避けるべきである。

Pj-044-4 階段歩行動作特異的ジストニア (Down the stairs dystonia) に関する臨床神経学的検討

○徳安 大輝、久沼谷智紀、森岡 治美、伊達 悠岳、小倉 直子、笠井 陽介、後藤 淳 済生会横浜市東部病院 脳血管・神経内科

【目的】局所性動作特異的ジストニア (Focal Task-specific dystonia: FTSD) は、特定の動作で出現する局所性ジストニアで、多様な臨床的表現型が知られる。今回、階段歩行時のみに出現するFTSDに注目し、臨床的な課題を明らかにする。【方法】2016年から2021年までに当院神経内科外来で診断した階段歩行動作特異的ジストニアの症例を臨床神経学的に検討した。【結果】階段下降時に出現する2症例が集積された。症例1: 40代女性。受診約2年前から階段を下りる際、左膝関節の不随意的屈曲を自覚、経過中に足関節の伸展も伴う2パターンのFTSDで日常生活の支障から受診。特記すべき既往、常用薬、家族歴なし。会社員。階段歩行時以外に神経学的異常なし。症例2: 10代女性。受診半年前から階段を下りる際に、左膝関節の不随意的屈曲、足関節伸展を伴うFTSDを認め整形外科受診。当科紹介。明らかな既往歴、常用薬なし。階段歩行時以外に神経学的異常なし。学生で、コロナ禍で休校後、リモート授業が続き、数か月後に対面授業のため久しぶりに通学した頃から駅の階段などで自覚。症例1,2ともに、平地歩行、階段の上り、後ろ向き歩行、鏡斜面、裸足、靴による感覚トリックを認めず。臨床検査、頭部MRIに疾患特異的变化を認めず。【結論】成人発症のFTSDの中、階段歩行時のみに出現するものは、頻度は高くないが、患者ニーズは高く、重要な病態ながら、診療現場の認識は必ずしも高くなく、FTSDと認識されないことがdoctors' & patients' delayに寄与する可能性や見過ごされている可能性も示唆された。今回、COVID-19流行下の生活様式の変化との関連が示唆された症例も認められた。今後、症例の集積と、発症機序や病態生理および治療法開発の重要性が示唆された。

Pj-045-2 早期ALS患者における動脈血液ガスCOHb値の上昇はその後のpCO2 上昇を示唆する

○田尻 正輝、江澤 直樹、古谷 力也 独立行政法人国立病院機構信州上田医療センター 脳神経内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は上位・下位運動ニューロンを標的とする進行性の変性疾患である。ALS患者においてはCO2ナルコーススの危険があり定期的な動脈血ガス評価が重要であるが、評価項目中のCOHbの特徴については報告がない。初期のALS患者におけるCOHbの上昇の特徴を検討した。【方法】2015年4月から2021年9月までに当科を受診したALS患者について、診療録から後方視的に患者情報(年齢、性別、主症状、生存の有無と罹病期間、動脈血ガス検査結果、呼吸機能検査結果)を抽出した。【結果】2015年4月から2021年9月までにALSと診断されたのは30名であった。すでに病状が進行しているなどの理由で呼吸機能検査が行えなかった症例や動脈血ガス検査を3回以上施行する前に死亡・当科での診療終了となった症例が9例あった。初回の動脈血ガス検査においてすでにpCO2が45mmHg以上であったのは11例であった。残り10例のうち、経過でpCO2が45mmHgを超えた症例は6例であった。内訳は男性1例、女性5例で、平均年齢は66.8歳(59-77歳)であった。これらの例について、初回の動脈血ガス検査のCOHbの平均値は1.4%であった。pCO2が45mmHgを超えた時期は発症から平均23.8か月後で、その際のCOHbの平均値は2.0%であった。pCO2が45mmHgを超える直前の評価は平均して2.0ヶ月前に行われており、その際のCOHbの平均値は2.1%であった。呼吸機能検査で%VCは全例低下傾向であったが、COHbの上昇との関連は示唆されなかった。【結論】pCO2が上昇していないALS患者においてCOHbが2.0%以上に上昇することは、その後のpCO2上昇を予測する可能性がある。

Pj-045-4 CONUT scoreを用いたALSの栄養状態と予後の検討 -CARP studyより

○都甲めぐみ、中森 正博¹、大下 智彦¹、渡邊 友樹¹、金谷 雄平²、内藤 裕之³、末田 芳雅⁴、北村 健⁵、野村 栄一³、鳥居 剛⁶、宮地 隆史⁷、山下 拓史⁸、渡邊 千穂⁹、時信 弘⁹、丸山 博文¹ ¹広島大学大学院医薬薬保健学研究所 脳神経内科学、²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、³広島市立広島市民病院 脳神経内科、⁴国立病院機構 東広島医療センター 脳神経内科、⁵中国労災病院 脳神経内科、⁶国立病院機構 柳井医療センター 脳神経内科、⁷広島市立安佐市民病院 脳神経内科、⁸国立病院機構 広島西医療センター 脳神経内科、⁹県立広島病院 脳神経内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は予後不良の難病であるが、発症・進展様式や予後、栄養管理を含めた療養状況は多彩であり、不明な点も多い。我々は広島圏域を中心とした、中国地方におけるALSの病態解明を進めるために、病状解析を含めた多施設共同観察研究、CARP Study (Chugoku ALS Retrospective Prospective Study) を2014年から行っている。今回は、ALS患者の栄養状態に着目し、総リッパ球数、血清アルブミン値、総コレステロール値を用いた栄養の指標であるcontrolling nutritional status (CONUT) scoreと転帰の関係や関連因子について検討した。【方法】Awaji基準でpossible/probable/definite ALSと診断された患者を対象とした。2014年から2019年までの期間で登録を行った症例で、2年間の追跡データを統計解析した。【結果】CONUT scoreの評価が実施できた対象症例は28例(女性17例)、登録時平均年齢は69.4±10.2歳、登録段階での罹病期間中央値23.5 (IQR 9.25-43.25) 月であった。病型はbulbar onset 10例、limb onset 18例であった。ALSFRS-Rは中央値35 (IQR 17-42)、CONUT scoreは中央値2 (IQR 0-3) であった。観察期間中の死亡症例は7例であった。Bulbar onsetとlimb onsetに分けて検討したところ、limb onset群においてCONUT scoreは死亡と有意に関連したが、罹病期間との相関は認められなかった。【結論】CONUT scoreは、種々の疾病の転帰予測因子として用いられているが、ALSにおいてはLimb onset症例群において転帰予測因子として有用と考えられた。

Pj-045-1 筋萎縮性側索硬化症におけるWeak shoulder, Arm sparing徴候

○濱田 雄一¹、神林 隆道¹、高橋 和沙²、神谷 久雄¹、小林 俊輔¹、園生 雅弘¹ ¹京大医学部 脳神経内科、²北里大学医学部 脳神経内科

【目的】我々は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) で三角筋 (Del) と固手筋は強く障害され、間に挟まれる上腕の筋力が比較的保たれる印象を持っていた。そこから、Weak shoulder (WS), Arm sparing (AS) と名付けた新たな2徴候を発見し、ALSにおける有用性について検証した。【方法】2015年から2018年の当科筋電図データベースからALS患者を後ろ向きに抽出した。筋力の評価にはMedical Research Councilスコアを用いた。WSは三角筋 (Del) が上腕二頭筋 (BB) と上腕三頭筋 (TB) のどちらか、もしくは両方より弱い所見と定義した。また、逆にDelが強い所見をreverse WSとした。ASはDelと第一背側骨間筋 (FDI) がBB、TBより弱い所見と定義した。我々が過去に報告したSplit finger (第一深指屈筋 < 第四深指屈筋) など、既報告のALSに特徴的とされる筋力低下の分布の徴候群と感度を比較した。ALSとの鑑別が難しいことが多い頸椎性筋萎縮症 (CSA) 群における陽性率も比較し、特異度を求めた。【結果】130人のALS患者と64人のCSA患者をエンターした。ALSにおける感度は、WSのDel < BB, Del < TB, Del < BB/TBがそれぞれ68%、63%、73%、arm sparingは55%だった。いずれも既報告の徴候よりも感度が高く、特にDel < BB/TBは他のどの徴候よりもMcNamar検定で有意に感度が高かった。一方、Reverse WSはALSでの陽性率が2%以下だった。χ2検定では、WSとASは改訂El Escorial診断基準、Awaji診断基準、Gold Coast診断基準上の分類と関連なく認められた。Mann-Whitney 検定では、Del < TB以外はALS functional rating scale revised versionスコアの低い例で認めやすかった。CSAとの比較では、ASのCSAでの陽性率は2%で、ALSにおける特異度が非常に高かった。【結論】WSとASはALSに特徴的な徴候だった。ASはCSAとの鑑別に有用だった。reverse WSはALSでの陽性率が非常に低く、ALSを除外するのに非常に有効だった。

Pj-045-3 局所皮質厚解析による原発性側索硬化症・筋萎縮性側索硬化症・遺伝性痙性対麻痺の比較

○後藤 良司^{1,2}、織茂 賢太¹、石浦 浩之¹、戸田 達史¹ ¹京大医学部附属病院 脳神経内科、²東京都健康長寿医療センター 脳神経内科

【目的】原発性側索硬化症 (PLS)、遺伝性痙性対麻痺 (HSP)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) はいずれも痙性麻痺を来し、しばしば鑑別が難しい。PLS、ALSでは中心前回の萎縮が知られるが、他の領域も含めた皮質厚の測定によりPLSにおける脳MRI所見をHSP、ALSと比較した。【方法】2015年1月から2021年9月までに当施設を受診した、認知機能が保たれた上肢運動ニューロン徴候を伴った40歳から70歳までのPLS、HSP、またはALSと診断された症例を後方視的に抽出した。脳MRI 3DT1画像によりFreeSurfer® (Version 7.2.0) を用いた局所皮質厚の測定を行い全脳平均の皮質厚で正規化した。各患者群間で、また疾患対照群として同年代の筋または末梢神経疾患患者と比較した。【結果】対象となった症例はPLS患者4例(経過4.5±3.7年)、HSP患者6例(経過15.0±10.9年)、ALS患者20例(2.4±2.0年)および対照群13例であった。帯状回峡部の正規化皮質厚はPLSでの平均0.89に対してHSPでの平均0.97、ALSでの平均0.97であり、PLSで正規化皮質厚の減少を認めた(PLSに対するHSPとALSを合わせた患者群でのt検定でp=0.035)。対照群での平均は0.99であり対照群との比較でも正規化皮質厚は減少していた (p=0.024)。後部帯状回の正規化皮質厚はPLSでの平均0.92に対してHSPでの平均0.98、ALSでの平均1.02であり、PLSで減少していた(p=0.026)。対照群での平均は0.98で、萎縮は有意でなかった(p=0.21)。また中心前回ではPLSでの平均1.02に対してHSPでの平均0.99、ALSでの平均1.00、対照群での平均1.04と差はなく、他の領域でも差は明らかでなかった。【結論】正規化した皮質厚を用いることでPLS患者群で帯状回峡部および後部帯状回での皮質の萎縮が示唆され、一方で中心前回を含む他の領域には差を認めなかった。多重比較補正を行っておらず統計学的有意は証明されていないが、正規化皮質厚測定による脳局所の萎縮の評価は早期の鑑別に有用となる可能性がある。

Pj-045-5 ALS患者 460 名のBMIに関するアンケート調査報告

○中村 拓真^{1,2}、He Xin^{2,3}、服部 憲明¹、平田 雅之^{2,3,4} ¹京都府立医科大学病院 脳神経内科、²大阪大学大学院医学系研究科 脳機能診断再建学、³大阪大学 脳神経外科、⁴大阪大学国際医工情報センター

【目的】BMI (Brain Machine Interface) とは人工知能で脳信号を解読することで神経機能を代行する技術である。今後BMI技術が広く用いられる以上でALS患者の心理的背景やBMI技術への希望を確認するためアンケート調査を行った。【方法】2019年7月に無記名アンケート調査を実施した。対象は日本ALS協会登録の1640人のALS患者とし、有効回答を得た460名を解析した。【結果】性別は男性266名、女性186名。年齢は平均64.9歳で罹患年数の中央値は7年。ALSFRS-Rは中央値が5点と重症度が多かった。人工呼吸器を56%が装着済みであり、6%が装着予定、18%が未定、19%が装着しない予定だった。人工呼吸器装着済み/装着予定の患者の67%がBMIを希望した。人工呼吸器未定の患者は22%が人工呼吸器非装着予定の患者は21%がBMIを希望した。人工呼吸器非装着予定の患者は16%がBMIを使用する場合に人工呼吸器を装着する方針へ変更した。患者全体では49%がBMI利用を希望した。BMIで実現したい機能に関しては「車いす」「意思伝達装置」「ロボットアーム」「体位変換」「家電操作」の5つの選択肢の中で意思伝達装置の希望が最も多かった。また患者の心理的・社会的状況について100点満点で質問した。BMIの認知度は69%が0-10点であり、多くの患者がBMIをほとんど知らなかった。その他項目の中央値は介護満足度が70点、介護負担をかけることの不安が70点、生きる意欲が80点、将来TSL (完全な閉じ込め症候群) になる不安が90点だった。若く重症、生きる意欲が高いTSLを強く心配している、介護に満足していない患者がBMIを希望している傾向があった。【結論】ALS患者は生きる意欲が高い一方、TSLや介護負担をかけることを強く心配しており、それを解消するためにBMIを強く期待している状況が明らかになった。BMIで人工呼吸器の方針を変更した患者がいることからBMIがTSLや介護負担の不安を減少することで患者の自由な延命方針を尊重できる可能性がある。

19日 一般演題 ポスター (日本語)

Pj-045-6 筋萎縮性側索硬化症における上位および下位運動ニューロン変性の関係

○石川 愛、武田 貴裕、國分さゆり、常山 篤子、斎藤裕美子、磯瀬沙希里、伊藤喜美子、新井 公人、本田 和弘 国立病院機構 千葉東病院 脳神経内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)における上位および下位運動ニューロン(それぞれUMN, LMN)の変性が投射系に沿って相互的に進展するか、それぞれ独立して進展するか病理学的に検討し、明らかにする。【対象と方法】6例の連続剖検孤発性ALS例について、UMN領域として一次運動野の舌、手、体幹、脚の領域を、これらに対応するLMN領域として舌下神経核(XII)、C7、Th7、L4をそれぞれサンプリングし、HE染色およびTDP-43、GFAP、CD68の免疫組織化学を施行して神経細胞脱落、TDP-43病理、グリオシス、マクロファージ増生の程度を半定量にて評価した。各指標の半定量数値を合算し、統計学的に相関関係の検討を行った。【結果】舌-XII、手-C7、体幹-Th7、脚-L4について病理学的程度に相関関係は見られなかった。UMNのTDP-43病理について6例中4例で観察され、うち3例は全領域で、1例は舌の領域のみで観察された。一方でLMNのTDP-43病理は6例中6例で観察され、3例では観察しえた領域の全領域に観察され、残りの3例もTh7以外のすべての領域で観察された。【考察】ALSの病変の広がりについて、BrettschneiderらのTDP-43病理伸展仮説では、一次運動野病変と脳幹・脊髄前角の運動ニューロン領域のTDP-43病理は最早期より観察されるとされ、またBraakらの仮説によるとTDP-43病理は皮質遠心性投射系に沿って広がるとしている。今回の我々の検討では、TDP-43封入体病理を含めた一次運動野病変と脊髄病変は、少なくとも全例で等価関係にあるとはいえない結果であった。UMNの主領域である一次運動野、LMNの主領域である延髄・脊髄いずれもALS病変の中核領域であるが、それぞれの変性の程度は一様でなく、互いに独立して伸展する可能性が示唆された。

Pj-046-1 筋萎縮性側索硬化症の予後と筋電図検査所見

○大成 圭子、岩中行己男、橋本 智代、岡田 和将、足立 弘明 産業医科大学大学院 神経内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)は、進行性の変性疾患であるが、症例により経過の速さはさまざまである。全経過が1年以内の症例と3年より長い症例について、臨床症状や筋電図所見、血液検査所見を比較検討した。【方法】改訂El Escorial診断基準、Awaji診断基準においてALSと診断し、呼吸器装置または死亡まで全経過を追うことができた88人を対象とした。全経過が1年以内の経過の早い患者群、3年より経過の長い患者群とその中間群に分類して臨床症状、検査所見をレトロスペクティブに統計学的な解析を行った。【結果】全経過が1年以内28人、1~3年以内28人、3年より長い経過32人であり、発症から受診までの期間はそれぞれ4.9ヶ月、11.3ヶ月、19.5ヶ月であり有意差がみられた。球症状、上肢または下肢での筋力低下などの初発症状による有意差はみられなかった。血液検査では尿酸値が男女共に1年以内の経過の早い症例で他群に比べて優位に低下していた。針筋電図では施行筋全体に占める線維束自発電位のみられる筋の割合が1年以内92.0%、1年~3年以内62.9%、3年より長い群37.9%であり、経過の早い症例ほど出現頻度が有意に高かった。線維束自発電位・陽性鋭波の出現頻度は3群間で違いは見られなかった。また、Kaplan-Meier生存曲線においても、線維束自発電位出現頻度と尿酸値において、生存率に有意な差を認め、線維束自発電位の出現頻度と尿酸値には負の相関関係があった。【結論】発症から全経過が1年以内のALS患者において、経過が長い症例群と比べて、発症から受診までの期間が短く、線維束自発電位の出現頻度が高く、尿酸値が低いことが示された。これらの因子は生存期間の長さに関係しており、予後を推測する要因となることが示唆された。

Pj-046-2 筋萎縮性側索硬化症の診断における僧帽筋の反復神経刺激試験と針筋電図の有用性

○高橋 和沙^{1,2}、小林 俊輔¹、濱田 雄一¹、神林 隆道¹、畑中 裕己¹、小林 正人³、西山 和利²、園生 雅弘¹

¹帝京大学医学部脳神経内科、²北里大学病院 神経内科学、³横浜国立大学経済学部

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)は進行性で致死的な疾患であり、早期の正確な診断が求められる。ALSの従来の診断基準の感度は、特に発症早期では十分に高いとはいえず、感度、特異度共に高いパラメータの有用性が期待される。近年新たに提案されたGold Coast基準は、上位運動ニューロン障害を診断に必要としないことで高い感度を実現している。しかし、感度と特異度はトレードオフの関係にあり、特異度は低くなると予想される。我々は先行研究で僧帽筋の反復神経刺激試験(RNS)の decremental responseと、筋電図の安静時活動が共にALSに特異性が高いことを報告した。ALS診断における、僧帽筋のRNSと筋電図の有用性を検討した。【方法】対象はALSが疑われ、僧帽筋のRNSと筋電図を共に施行した患者。2015年から2018年の当院の筋電図データベースから、RNSと筋電図の結果を後ろ向きに検討した。ALSの診断は、フォローアップ情報によって確認した。僧帽筋におけるRNS、筋電図、及びそれらの組み合わせの診断感度、特異度、Youden Index値を、既存の4つの診断基準と比較、検討した。【結果】対象として、ALS患者124名(男性74例、女性50例:33~87歳)と疾患対照群28名(男性21例、女性7例:33~83歳)がエントリーされた。感度はRNSと筋電図の組み合わせが最も高く(85%)、次いで筋電図単独(81%)であった。RNSと筋電図の特異度は全体的に高く、RNSが最も高かった(96%)。診断基準では、ゴールドコースト基準(74%)の感度が最も高かったが、特異度は64%とやや低かった。Youden Index値は、RNSと筋電図の組み合わせで最も高く(0.67)、次いで筋電図単独(0.66)であった。RNSと筋電図のYouden Index値は、各診断基準と比較していずれよりも有意に高く、その有用性が示唆された。【結論】僧帽筋のRNSと筋電図を併用することで、ALSの診断に高い感度と特異度が得られ、早期診断における有用性が期待される。

Pj-046-3 筋萎縮性側索硬化症におけるoffset潜時から求めた正中神経運動伝導速度と生命予後

○清水 俊夫¹、木田 耕太¹、木村 英紀¹、川添 遼也¹、森島 亮¹、村山 明希¹、中山 優季²、高橋 一司¹

¹都立神経病院 脳神経内科、²都医学総合研究所 難病ケア看護ユニット

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)においては、末梢運動神経の伝導速度が軽度遅延し、速い運動神経の脱落によると推定されている。今回は、ALSにおけるoffset潜時から求めた伝導速度(offset MCV)と生命予後との関連を検討した。【方法】対象は正中神経伝導検査(手首刺激)にて1mV以上の複合筋活動電位振幅を示したALS患者70例および健康人102例。正中神経を手首・肘筋で最大電気刺激して短母指外転筋からM波を記録し、M波の立ち上がり潜時から求めた伝導速度(onset MCV)と、M波が基線に戻る点から算出した伝導速度(offset MCV)、およびその差(ΔMCV)、F波の最短潜時を求め、生命予後との関連をlog-rank testにて検討した。エンドポイントは死亡もしくは気管切開とした。【結果】健康人ではonset MCV(平均, SD)は56.7(3.6) m/s, offset MCVは54.6(4.6), ΔMCVは2.2(3.1)であった。ALS患者では、それぞれ53.4(5.5), 47.6(6.6), 5.8(5.7)でありいずれも有意な伝導遅延を示した。ALSでは、onset MCV, offset MCVともに、検査後の生命予後と有意な正の相関を認め(p=0.0167, p=0.0430)、F波潜時とは有意な負の相関を認めた(p=0.0152)。ALS患者の値の第3四分位点をカットオフとして2群に分けると、onset MCVについては50.0m/s前後で生命予後には差がなかったが(p=0.4633)、offset MCVについては43.9m/s未満の群で有意に生命予後が不良であった(p=0.0047)。ΔMCV、F波潜時と生命予後には関連性がなかった。【結論】ALSでは比較的遅い運動神経でも伝導遅延が起きている。伝導遅延が生命予後と関連することから、神経再生に伴う伝導遅延ではなく、神経変性に伴う病的な伝導遅延を反映していると考えられる。病態として軸索膜Nachrichtenの機能障害や軸索変性に伴う二次性の筋性脱髄などが推察される。

Pj-046-4 初診時神経学的診察によるALSの臨床診断の妥当性について

○松本 泰子、山口 和由、中野 博人、朝川美和子 石川県立中央病院 神経内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症(以下ALS)の病初期の診断では、その重症性から診断に躊躇する一方で診断基準を満たさない状態で臨床診断することもある。今回、神経学的所見だけでの初診時診断と、その後の経過でEl Escorial診断基準(以下診断基準)に適合するかどうかを確認することで、初診時神経学的診察だけでのALS初期診断の妥当性を確認する。【方法】2015年4月~2021年9月に当科でALSと診断した患者のカルテから初回診断時の神経学的所見、その後の経過および神経学的所見を後方的に調査する。【結果】神経学的所見からALSと診断した症例は、51例(男性39例、女性12例)、年齢44-86才(平均69.8才)。初診時、神経学的診察で診断基準の「Definite」を満たしたのは4例、「Probable」16例、「Possible」22例、いずれにも該当しないのは9例であった。後2群のうち、他院紹介などで追跡不能もしくは時期尚早で判断不能と思われる症例は6例であった。追跡できた「Possible」22例、診断基準のいずれにも該当しない9例のうち、後に「Probable」、「Definite」を満たす、もしくは呼吸不全を呈したのは、各々14例、6例であった。その多くが1年以内にそれらを確認できていた。一方、「Possible」の条件を満たしALSと診断したものの、その後診断撤回した例は2例、いずれも頸髄病変を有していた。【考察】初診時の神経学的所見で診断基準上の「Possible」またはいずれにも該当しないもののALSを疑った2群で追跡可能であった症例は、その後は1年以内に「Probable」となっていること、診断撤回した2例が共に頸髄病変を有していたことから、頸髄病変の重症が否定的であれば初診時神経学的所見によるALS診断は妥当性があつた。今回のデータからは単肢だけの上位・下位ニューロン徴候であっても、脊髄病変がなく解剖学的責任病巣の広がりがあることを念頭に置いた神経診察により早期に妥当性を有するALS診断ができることが示された。

Pj-047-1 南九州地域を中心とした小脳性運動失調症におけるRFC1遺伝子解析

○安藤 匡宏¹、樋口雄二郎¹、袁 軍輝¹、吉村 明子¹、穂原 貴裕¹、竹内 美佳¹、武井 潤¹、平松 博¹、崎山 佑介¹、橋口 昭大¹、岡本 裕嗣²、松浦 英治¹、高嶋 博¹

¹鹿児島大学医歯学総合研究科 神経病学講座 脳神経内科・老年病学、²鹿児島大学 医歯学域医学系 医学部 保健学科

【目的】2011年にCerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome(CANVAS)が報告され、2019年にその原因遺伝子としてRFC1遺伝子のイントロンにおけるホモ接合性のAAGGGリピート伸張異常が報告された。その後は本邦を含めて世界各国から報告されている。また晩期発症小脳性運動失調症や多系統萎縮症でも同変異が同定されることが報告されている。今回、南九州を中心とした小脳性運動失調症症例に対してRFC1遺伝子解析を行う。【方法】当科に小脳性運動失調症の遺伝子検査依頼があった1319例のうち、遺伝子診断がすでに行っているもの、明らかに常染色体顕性の遺伝形式を有している症例を除外した843症例を対象とした。リピート領域の外側に結合するPrimerを用いてflanking PCRを行い、PCR産物が得られなかった症例に対して、病的とされているリピートモチーフ(AAGGG, ACAGG)と非病的とされているリピートモチーフ(AAAA, AAAGG)を対象としたrepeat primed PCRにて解析を行なった。現在645症例において解析が終了している。【結果】645症例は鹿児島343例、神純92例、宮崎49例、大分53例、福岡17例、佐賀1例、愛媛78例、そのほかの地域12症例と九州、特に南九州を中心としていた。病的リピートを認めたのは13症例(2.0%)であった。そのうち、臨床症状を解析できた10症例の表現型はCANVAS 2例、純粋小脳性 4例、痙性失調 1例、小脳失調+感覚ニューロパチー 2例、小脳失調+感覚ニューロパチー+Parkinsonism 1例であった。【結論】小脳性運動失調の遺伝子診断においてRFC1のリピート確認は極めて重要である。CANVASの表現型以外にも、感覚性ニューロパチー合併例、純粋小脳性などその表現型は多彩であり、小脳失調症を呈する症例においては広くRFC1のリピート解析を行う必要がある。

Pj-047-2 ヘテロ接合性GRID2 遺伝子変異による純粋小脳型優性遺伝性脊髄小脳失調症の一家系

○高 紀信¹、嶋崎 晴雄²、小川 松夫³、瀧山 嘉久¹
¹山梨大学病院 神経内科学講座、²埼玉医科大学 保健医療学部、³真岡中央クリニック

【目的】遺伝性脊髄小脳失調症は多様性のある疾患群で、遺伝子診断による病型分類が必須である。今回SCA1, 2, 3/MJD, 6, 7, 8, 17, 31が否定された純粋小脳型の脊髄小脳変性症の1家系を得たため、その原因遺伝子の検索および臨床情報の収集を行った。【方法】母、発端者、長女、次女が小脳症状を呈する1家系においてエクソーム解析を用いて原因遺伝子の探索を行った。変異に関しては予測システムを用いて変異の確度を計算した。また臨床症状及び頭部MRI、SPECTを可能な範囲で収集した。【結果】エクソーム解析の結果患者4名にヘテロ接合性のGRID2遺伝子にc.1966C>G, p.Leu656Val変異を同定した。健常者からはこの変異は同定されなかった。Polyphen2ではprobably damaging, SIFTではdamaging, CADDスコアは27.7であった。頭部MRIでは小脳の萎縮と認め、SPECTでは小脳血流の低下を認めた。患者4名は小脳失調のみの純粋小脳型であり、SARAスコアは10前後であった。発端者は臨床経過7年でSARAスコアが1点、長女は7点悪化した。【結論】世界で2家系目のヘテロ接合性GRID2遺伝子変異による脊髄小脳変性症家系を同定した。GRID2遺伝子はSCAR18の原因遺伝子として知られていたが、2015年にヘテロ接合性の1家系が報告されている。また稀ではあるが孤発例の報告が散見される。本家系は2015年に報告された家系と同一変異であり、また予測システムの結果からも病原性を持つと考える。既報告では難聴や認知機能障害の合併が報告されているが、本家系には認めなかった。純粋小脳型の優性遺伝性脊髄小脳失調症家系では稀であるものの、GRID2遺伝子変異の解析を検討するべきである。

Pj-047-4 Machado-Joseph病におけるCAGリピート伸長と家族歴の関係

○澤井 撰^{1,2,3,4}、石毛 崇之³、宇津野恵美⁴、関根 瑞香¹、杉山淳比古^{2,4}、尾内 善広⁵、榊原 隆次¹、松下 一之³、市川 智彦⁴、桑原 聡²

¹東邦大学医療センター 佐倉病院 脳神経内科、²千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科、³千葉大学医学部附属病院 検査部、⁴千葉大学医学部附属病院 遺伝子診療部、⁵千葉大学大学院医学研究院 公衆衛生学

【目的】Machado-Joseph病(MJD)は、ATXN3遺伝子内のCAGリピート伸長を原因とする家族性脊髄小脳変性症で、本邦に最も多い病型である。本疾患は常染色体顕性遺伝(優性遺伝)であるため、家系内に多くの罹患者が存在するはずであるが、家族歴を認めない症例もみられる。本研究ではMJDにおいて家族歴を認めない症例の特徴を調査することを目的とした。【方法】2002年から2020年に遺伝学的検査でMJDと診断された47症例の中から家族歴のない症例を抽出し、CAGリピート数、発症年齢などを調査した。【結果】家族歴がなかったのは、MJD47症例中5症例であった。そのうち4症例はCAGリピート伸長が61から65回と比較的短く、発症年齢が62歳以上と高齢であった。本疾患では表現促進現象がみられるため、上の世代ではCAGリピート伸長がさらに短い可能性がある。CAGリピート伸長が短い場合、発症年齢が高齢となるため、上の世代が未発症の段階で亡くなったか、症状が軽微で分からなかった可能性がある。家族歴がない症例の場合、診断に難渋することがある。傍腫瘍症候群や特発性後根神経炎と診断され免疫治療が行われ、MJDと診断されるまでに時間がかかった症例もみられた。残りの1症例はホモ接合体でCAGリピート長が57回と59回であった。本症例の発症年齢は40歳だったが、その上の世代は短いCAGリピート伸長をヘテロ接合体で持つため、発症年齢が高齢であることが予想され、そのため家族歴がみられなかった可能性がある。【結論】MJDにおいて家族歴を認めない症例は、CAGリピート伸長が短く高齢発症の症例であった。若年発症の場合は、ホモ接合体のような特殊な症例でみられた。

Pj-048-1 当院で経験したスティッフパーソン症候群3例の臨床的特徴

○中藤 清志、田澤 浩一、矢彦沢裕之、佐藤 俊一、星 研一、渡部 理志、石井 亘、森田 有紀、美谷島真洋
長野赤十字病院神経内科

【目的】Stiff-person症候群(SPS)は全身の筋痙攣と硬直を呈し、脳幹および脊髄運動ニューロンを病変部位とする慢性進行性の極めて稀な症候群である。今回、当院で経験した3例の臨床的特徴について検討する。【方法】2019年から2021年までに当院に入院した3症例について、症状、原因、治療への反応性について病歴から後方視的に検討した。【結果】症例1は80代女性で約20年前に肺小細胞癌が見つかり、化学療法で完全寛解が得られていた。両下肢の筋硬直と体幹の硬直、表面筋電図で拮抗筋同士の持続的収縮がみられ、ジアゼパム静注で筋硬直および筋放電の消失がみられた。症例2は80代の男性で、右下肢から上行する筋硬直、次第に左下肢にも同様の症状が現れ、表面筋電図で拮抗筋同士の持続的収縮がみられたが、ジアゼパム静注への反応がなかった。抗GAD抗体は異常高値、悪性腫瘍はみられなかった。症例3は70代の女性で、不安神経症の既往あり、精神科よりベンゾジアゼピン系薬、SSRIを処方されていた。右下肢から上行する筋硬直、次第に左足にも同様の症状が現れ、表面筋電図で拮抗筋同士の持続的収縮がみられた。抗GAD抗体は陰性、抗Yo抗体は陽性であったが、婦人科系腫瘍も含め悪性腫瘍はみられなかった。症例1では、ジアゼパム、パクロフェン内服で筋硬直の改善みられ、免疫療法を要さなかった。症例2及び3では、ジアゼパム、パクロフェン内服、ステロイドパルス療法の効果は限定的であったが、IVIg(Intravenous immunoglobulin)免疫グロブリン大量静注療法が著効した。【結論】いずれの症例でも表面筋電図で典型的な筋硬直の所見を追究できた。今回の検討では、ジアゼパムやパクロフェン内服、ステロイド投与が限定的にみられることもあるが、効果不十分な場合にIVIgが著効することが確認できた。

Pj-047-3 本邦の小脳失調症患者における脆弱X随伴振戦/失調症候群(FXTAS)の臨床疫学

○樋口雄二郎¹、安藤 匡宏¹、吉村 昭夫¹、崎山 佑介¹、平松 有¹、田代 雄一¹、牧 美充²、橋口 明大¹、岡本 裕嗣³、高嶋 博¹
¹鹿児島大学病院 脳神経内科、²鹿児島市立病院 脳神経内科、³鹿児島大学医学部保健学科 基礎理学療法学科

【目的】脆弱X随伴振戦/失調症候群(FXTAS)は、晩期発症の小脳失調や振戦、パーキンソンズム、認知機能低下などの多様な神経症状を呈する遺伝性神経疾患である。Fragile X Mental Retardation 1(FMRI)遺伝子の5'非翻訳領域にあるCGGリピートが55~200回に伸展する前突然変異(premutation)が原因である。本邦におけるFXTASは少数の症例報告があるのみで未だ実態は不明な点が多い。本研究の目的は、本邦の小脳失調症患者におけるFXTASの有病率を調査し、その臨床的特徴を明らかにすることである。【方法】遺伝性運動失調症疑い症例1328例について、SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, 31, DRPLAおよびGSSの変異解析を行い、陽性例333例を除外した。陰性例995例を対象に、FMRI premutationのスクリーニングをPCR-電気泳動法にて行い、フラグメント解析にてリピート数を決定した。陽性例について神経所見、放射線学的解析を行った。【結果】995例中3例(0.3%、男2名、女1名)にFMRI premutationを認め、3例ともFXTAS診断基準の臨床大項目である企図振戦と小脳失調および画像大項目であるMRI上の小脳脚病変(MCP sign)を認め、診断基準を満たしていた。また、男性FXTAS 2例の頭部MRIでは拡散強調画像にて皮髄境界の高信号を呈し、神経核内封入体病(NIID)と類似する所見を呈していた。女性FXTAS患者の表現型は、発症初期では多系統萎縮症(MSA-C)に類似しており、白質病変が目立たなかった。さらに経過中に免疫介在性機序が疑われる無菌性髄膜炎を併発する特異な経過を呈した。【結論】本邦での小脳失調症患者におけるFXTASの有病率は0.3%と他国と比べて低いことが分かった。3例とも鹿児島県出身であったことから、鹿児島県の有病率は10万人あたり0.2人の推測された。原因未同定の小脳失調症では、男女を問わずFXTASを鑑別する必要があり、特にNIIDやMSAと類似した臨床像・MRI所見を呈する症例については、その必要性を強調する。

Pj-047-5 遺伝性脊髄小脳変性症(SCA1)の姉妹例 腓腹神経生検及び神経病理学的検討

○横井 風兒¹、吉田 真理²、岩崎 靖²、西野 一三³、小池 春樹⁴
¹渥美病院 脳神経内科、²愛知医科大学、³国立精神神経医療研究センター、⁴名古屋大学 脳神経内科

【目的】遺伝性脊髄小脳変性症(SCA1)の患者の一部には全身性筋萎縮や軽症の末梢神経障害の合併が報告されている。全身性筋萎縮及びごく軽度の知覚障害を呈した2人の姉妹の大腹筋と腓腹神経を生検しさらに他界後この2名の神経病理学的検討を行った。2症例とも脳MRIでは小脳及び大脳の萎縮を認めた。電気生理学的検査では筋電図上神経原性障害を示し末梢神経運動速度は正常であった。【方法及び結果】2症例の筋病理所見はsmall to large group atrophy及びfiber type groupingが認められ慢性の脱神経と神経再支配を反映した神経原性筋萎縮所見を示した。腓腹神経生検所見は神経束の大きく、有髄神経は大径有髄線維及び小径有髄線維共に軽度低下していた。髄鞘の菲薄な神経線維も散見された。有髄神経線維密度は低下していた。神経病理所見:脳幹小脳(舌下神経前庭神経下核、下オリーブ核、ブルキン細胞、歯状核)大脳基底核 視床(尾状核、被殻、淡蒼球、視床下核)脊髄(後索、脊髄小脳路、前角細胞、Clarke柱前根後根の軸索減少)等で神経組織の変性を広範囲に認めた。さらにポリグルタミン(1C2)免疫染色で上記変性部位にて陽性となり、本症がポリグルタミン病であることを示した。「結語及び考案」神経病理学的検討の結果骨格筋の典型的な神経原性筋萎縮は脊髄前核細胞変性による続発性障害と考えられた。腓腹神経の有髄線維の減少は軽度であるが後根の変性に由来している。SCA1は中脳核のみならず骨格筋や末梢神経をも含んだ多彩な「多系統変性症」というべき遺伝性変性疾患である。

Pj-048-2 免疫チェックポイント阻害薬投与後に免疫関連有害事象を呈した3例の臨床的検討

○光 芳夫¹、奈良井 恒¹、石田 将大¹、高宮 資宜¹、瀧川 雄貴²、表宗 翔²、渡邊 洋美²、藤原 慶²、柴山 卓夫²、真邊 泰宏¹
¹岡山医療センター 脳神経内科、²岡山医療センター 呼吸器内科

【目的】免疫チェックポイント阻害薬(ICIs)は腫瘍細胞に対する免疫細胞の抑制を阻害することで抗腫瘍効果を発揮するが、免疫関連副作用(irAE)を生じることが知られている。【方法】非小細胞肺癌に対するICIs投与後にirAEを発症した3例を経験したので報告する。【結果】症例1は74歳男性。肺腺癌(stage IV)に対してnivolumabを投与後、四肢筋力低下を発症。髄液検査では蛋白細胞解離を認め、神経伝導検査では運動・感覚神経に脱髄・軸索障害所見を認めた。ギランバレー症候群の診断で大量ガンマグロブリン静注(IVIg)療法、ステロイドパルス療法を行い、症状は改善した。抗グングリオシド抗体はGD1a IgG糖脂質+PAが陽性であった。症例2は74歳女性。肺腺癌(stage IV)に対してcarboplatin+paclitaxel+nivolumab+ipilimumab投与後、意識障害を発症。意識レベルはGCS:E4V3M6であり、頭部硬直はなく、運動性失語を認めた。髄液検査は細胞数8/μl(単核球100%)、蛋白538mg/dlと上昇あり、頭部MRIではFLAIRにおいて脳溝の高信号変化を認めた。自己免疫性髄膜炎の診断でステロイドパルス療法を行い、速やかに症状の改善を認めた。症例3は73歳女性。22年前に四肢筋力低下や構音障害、失調性歩行を認め、重急性小脳変性症を合併したLambert-Eaton筋無力症候群の診断で肺小細胞癌に対して化学放射線療法を施行して完全寛解となった。その後は再燃なく経過していたが、肺扁平上皮癌(stage IIIb)に対しcarboplatin+paclitaxel+pe mbrolizumab投与後に眼瞼下垂、構音障害、下肢筋力低下を呈し、反復誘発筋電図においてwaxingを認め、VGCC抗体陽性であった。重急性小脳変性症を合併したLambert-Eaton筋無力症候群の再燃と診断し、IVIg療法にて症状の改善を認めた。【考察】ICIs投与に際してirAEの出現に注意する必要がある。今回の3症例はいずれも速やかな診断と治療により症状は軽快した。文献的考察を交えて報告する。

19日
一般演題
ポスター(日本語)

Pj-048-3 過去3年間の脊髄炎の原因疾患の検討-特に原因不明の脊髄炎の臨床的特徴について-

○川崎 一史、逆井 佑太、藤田 宗吾、横山 立、瀬尾 和秀、伊藤 康男、山元 敏正
埼玉医科大学病院 脳神経内科

【目的】2005年にde Sezeらが横断性脊髄炎のうち15.6%は原因不明であったと報告した。その後、2015年に視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)の国際診断基準が提唱され、抗AQP4抗体が陰性であってもNMOSDと診断することが可能となり、多発性硬化症(MS)においては、2017年にMcDonald診断基準が改定され、新たに空間的多発の病変として脊髄病変が組み込まれ、Clinically isolated syndromeであっても髄液中のオリゴクローナルバンドが陽性であり、他の疾患が除外できれば、MSと診断することが可能となった。しかし、上記の基準を用いても、実臨床ではしばしば、原因不明の脊髄炎に遭遇し、診断や治療に難渋することがある。そこで、当科に過去3年間に脊髄炎の疑いで入院した患者のうち、原因不明であった症例の臨床的特徴を検討し、その特徴を明らかにすることで、今後の脊髄炎の診療に役立てたいと考えた。【方法】2018年10月1日から2021年10月1日までに、当科に脊髄炎の疑いで入院した16歳以上の患者を対象とし、カルテ内容を後方視的に調査した。【結果】過去3年間で脊髄炎が疑われた患者は63症例であった。原因は、不明が18例と最多で、MS12例、NMOSD9例の順であり、急性散在性脳脊髄炎、脊髄梗塞などが続いた。原因不明症例は、年齢20-79歳(中央値51.5歳)、男女比は11:7とやや男性が多く、髄液細胞数0.47/μl(中央値1/μl)、髄液蛋白34-178 mg/dl(中央値50 mg/dl)、抗AQP4抗体(ELISA法)は全例で陰性であった。原因不明症例のうち5例が予後不良(歩行不能な状態)であり、そのうち2例で8椎体以上の脊髄長大病変、2例で脊髄に3か所以上の多発病変、4例で著明な造影効果、全例で1ヵ月以上の経過で症状の進行を認めていた。【結論】原因不明の脊髄炎に遭遇することは稀ではなく、脊髄に造影効果の伴う長大病変や多発病変を認めることや、1ヵ月以上の経過で症状の進行を認めることが予後不良因子である可能性が示唆された。

Pj-048-4 当院における抗MOG抗体関連疾患の臨床的特徴

○中原 圭一¹、高橋 利幸²、植田 光晴¹
¹熊本大学 脳神経内科、²東北大学 脳神経内科

【目的】抗MOG抗体関連疾患(myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G associated disorders: MOGAD)の臨床的特徴を明らかにすること。【方法】当院脳神経内科を2020年4月から2021年10月の間に受診し、抗MOG抗体陽性であった7名を対象とした。性別、発症年齢、罹病期間、発作回数、診断までの期間、経過中の症状、MRIの病変部位・脊髄病変の長さ、最重症時・最終受診時の総合障害度(expanded disability status scale: EDSS)、急性期・長期的治療について調査を行った。【結果】性別は男性2名、女性5名で、発症年齢中央値は32.0歳、罹病期間中央値は16ヵ月、発作回数中央値は1回、診断までの期間中央値は3ヵ月だった。経過中の症状は大脳症状2名、脳幹症状1名、視神経炎4名、脊髄炎4名で、MRI病変部位は大脳4名、小脳2名、脳幹4名、視神経4名、頸髄4名、胸髄2名で脊髄病変の長さの中央値は1椎体だった。EDSS中央値は最重症時が3で最終受診時が2だった。急性期治療はステロイドパルス療法が5名、血漿交換療法が1名で行われ、長期的治療はステロイド内服が6名、メトトレキサート内服が1名で行われていた。【結論】MOGADは若年発症で、視神経炎、脊髄炎が多く、脊髄病変の長さは比較的短い。

Pj-048-5 リツキシマブとステロイドで寛解した中枢神経血管炎合併の高齢者多発血管炎性肉芽腫症

○押部奈美子¹、本田 真也¹、西原 秀昭¹、古賀 道明¹、名和田隆司²、神田 隆¹
¹山口大学大学院医学系研究科臨床神経学、²山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学

【目的】多発血管炎性肉芽腫症(GPA)による中枢神経血管炎は一般的にプレドニゾン(PSL)1.0 mg/kg/dayとシクロホスファミド(CPA)で治療されるが、感染症などの治療関連死が問題となり、特に高齢者でそのリスクが高い。また全身状態等の理由によりCPAが使用できない場合がある。中枢神経血管炎を合併した高齢者GPAの治療法を考察する。【方法】症例1:80代男性。5ヶ月前から難聴、1ヶ月前から左眼の外転障害が出現した。経時的に増加する脳梗塞像、肥厚性硬膜炎、滲出性中耳炎、腎機能障害、強膜炎を認め、MPO-ANCA 5.6 IU/mL、CRP 10.88 mg/dLであった。著明な低Alb血症があり胸水貯留による酸素化不良があった。症例2:80代女性。1年前に腎不全を指摘され透析導入となった。肺の結節影があり生検検査で肉芽腫を認めた。1ヶ月前に肺出血が出現した。MPO-ANCA 104 IU/mL、CRP 1.43 mg/dLであり、多数の脳梗塞像を認めた。【結果】症例1は全身状態不良で、症例2は透析中であるためCPAは使用せずリツキシマブ(RTX)とPSLで治療した。RTXの投与回数はB細胞数が完全に抑制されるまで行い、症例1は375 mg/m²を2回、症例2は500 mg/m²を1回で終了した。PSLについては、症例1は0.5 mg/kg/dayで開始して血液検査と頭部MRI所見を確認しながら減量し、症例2は1.0 mg/kg/dayを開始から1週間ごとに急速減量した。2例とも治療開始後に新規脳梗塞を認めなかった。【結論】2例とも最小限のRTXとステロイドで全身状態の改善だけではなく中枢神経の新たな病変の出現の抑制ができた。高齢者の中枢神経血管炎では血液検査や頭部MRIを確認しながら薬剤の投与量を調整することで治療関連死のリスクを下げつつ良好に治療できる可能性がある。

Pj-049-1 視神経脊髄炎に対するミコフェノール酸モフェチルによる再発抑制と安全性の評価

○赤谷 律¹、千原 典夫¹、古東 秀介¹、立花 久嗣¹、大塚 喜久¹、上田 健博¹、大森 崇²、関口 兼司¹、松本 理器¹
¹神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学、²神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター

【目的】ミコフェノール酸モフェチル(MMF)は代謝拮抗薬で視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)の再発抑制効果が確認されている。本邦におけるNMOSDに対する再発予防治療は経口ステロイド製剤に依存している現状があるが、長期投与による合併症が懸念される。本研究ではMMFによるNMOSD再発抑制効果を検討し、またMMFが経口ステロイド製剤減量に際して安全に併用できる薬剤であることを評価した。【方法】2018年12月から2020年8月までの期間に当院を受診した抗AQP4抗体陽性NMOSD患者9名を対象とした特定臨床研究として、単一施設オープンラベルの前向きコホート試験を行った(jRCTs051180080)。MMF 1000mgを1日あたり2回に分けて投与し、経口プレドニゾンは4週間毎に前投与量の90%をめぐりに減量を行うことをプロトコル治療とし4週間の観察の後、プロトコル治療を48週間継続、合計52週間の試験期間とした。主要な評価項目として治療プロトコルに従い内服ステロイド量が半減し、かつMMF開始後1年間この併用療法で臨床的再発がないことを達成できるか否かを設定した。【結果】NMOSD患者9名の平均年齢は56.4(標準偏差 8.92)歳、全員が女性で、直近2年間の年間再発は平均0.67回であった。2人が臨床的再発を呈し脱落したが、7人(77.8%)は主要評価項目を達成した。試験期間中の年間再発回数は平均0.67回から0.22回(p < 0.05, paired t test)へと低下した。一方で経口プレドニゾンは平均13.3 mg/日から5.00 mg/日へと減量が可能であった。また、総合障害度スケール(EDSS)は平均2.43から2.35と有意な変化を認めなかった(p = 0.36, paired t test)。試験期間中には上気道感染症(2件)などの副作用が合計10件報告されたが、いずれも軽症(CTCAE Grade 1)であった。【結論】MMFはNMOSDの再発抑制に有効であり、経口ステロイド製剤減量に際して安全に併用できる薬剤であることをクラスIVのエビデンスとして示した。

Pj-049-2 当院におけるNMOSDの患者の疼痛、疲労、QOLに対する疾患修飾薬の効果の検討

○高橋 華、辻 浩史、中馬越清隆、石井 一弘
筑波大学医学医療系神経内科

【目的】視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)は主に視神経、脊髄を短時間で強く障害する再発性疾患で、抗AQP4抗体が病態に関与する。近年、ステロイド以外の再燃予防薬(疾患修飾薬)が使用されるようになり、高い再燃予防効果とステロイドの減量・中止を実現できるようになった。これら疾患修飾薬の使用にあたり、後遺障害と考えられていた、疼痛、疲労感などが軽快する症例を経験したので、従来の再燃予防、ステロイド軽減以外の多面的効果の実験を明らかにするため、ヒト化モノクローナル抗体(サトラリスマブ)の投与前後で患者の疼痛、疲労を比較し、QOL向上が得られているかを検討する。【方法】NMOSDの患者で、経口ステロイドにて加療されている3名において、モノクローナル抗体投与前と投与3ヵ月後で、運動機能、ADL、身体障害度、QOL、疼痛、疲労、うつ症状を評価した。運動機能障害は日本版modified Rankin Scale(mRS)、ADLはFunctional Independence Measure(FIM)、身体障害度はExpanded Disability Status Scale(EDSS)、QOLはSF-36®(MOS 36-Item Short-Form Health Survey)、疼痛はBrief Pain Inventory(BPI)を使用した。疲労はModified Fatigue Impact Scale(MFIS)、うつ症状は日本語版Self-rating Depression Scale(SDS)を使用した。【結果】3例中1例で疼痛が改善したことでQOLが向上し、もう1例では疲労の軽減によりQOLの向上が得られた。【結論】NMOSDに対してヒト化モノクローナル抗体投与により、疼痛や疲労が改善し、QOLの向上が得られる場合がある。

Pj-049-3 発症年齢に着目した当院における視神経脊髄炎スペクトラム障害の治療法の検討

○森 泰子、近土 善行、内山 剛、杉江 藍、石井 辰仁、本間 一成、佐藤慶史郎、大橋 寿彦
聖隷浜松病院 神経内科

【目的】視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)は幅広い年齢層に発症する自己免疫疾患であり、その発症には抗体産生が関与する場合がある。また発症後は障害に渡って治療を行う必要がある。NMOSDも同様に、幅広い年齢層に発症し、抗体産生の関与する自己免疫疾患に重症筋無力症(MG)がある。重症筋無力症は若年層と高齢層に発症の機序や治療反応性に差があることが明らかにされ、臨床現場にも広く応用されている。一方でNMOSDに関しては発症年齢と発症機序・治療戦略との関係について注目して議論されてきたことが少ない。今回我々は発症年齢に着目し、NMOSDの臨床症状及びステロイド投与の現状を検討した。【方法】当院に過去2年に入院した患者の再発回数、使用ステロイド量・免疫抑制薬、現在のEDSSに注目して検討した。【結果】当院に過去入院歴のあるNMOSD患者は49歳以下の若年層は7名、50歳以上の高齢層は9名であった。このうち抗AQP4抗体が抗MOG抗体の陽性例の9名に関して評価すると発症年齢や再発回数、最終再発からの期間によらず7-12 mgのプレドニゾンや免疫抑制薬が長期的に使用されていた。若年発症と比し、少量ステロイドと免疫抑制剤の使用が標準的とされる高齢発症MGのような発症年齢による治療の考え方の際が無かった。臨床症状の特徴としてEDSSは発症年齢による差は明らかでなかった。【結論】長期にわたって高容量ステロイド・免疫抑制剤が使用されている背景には一度の再発で大きくEDSSが悪化する懸念から、再発頻度が減っても使用量を下げにくい考え方の影響が想定される。

19日

一般演題
ポスター
(日本語)

Pj-049-4 当院における抗MOG抗体関連疾患の臨床的特徴の検討

○平松 有、児島 史一、堂園 美香、野口 悠、穂原 貴裕、永田 龍世、高畑 克徳、野妻 智嗣、大山 賢、崎山 佑介、高嶋 博 鹿兒島大学病院 脳神経内科

【目的】抗myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患は視神経脊髄炎症例から報告され、視神経炎、脊髄炎、非典型的な多発性硬化症、自己免疫性脳炎の報告もみられるなど、疾患概念が拡がっており、しばしその病的意義についても議論されている。前回の神経総会でも報告を行ったが、その後も症例の蓄積を行っており、当院における抗MOG抗体陽性例を後方視的に検討し、臨床的特徴について解析を行った。【方法】2014年から2021年に当院で抗MOG抗体が陽性であった症例を後方視的に検討した。【結果】症例は11例で、男性7例、女性4例であった。年齢は28歳から78歳(中央値43.5歳)であった。血清で抗MOG抗体陽性が確認されたのが9例で、2例では髄液のみで陽性が確認された。経過中に視神経炎は7例にみられ、10例で頭部MRIのT2高信号領域がみられた。6例には脊髄でのT2高信号域がみられ、その内5例は3椎体以上の長大病変であった。髄液の細胞数は8例で上昇し(5~189/μL)、蛋白は10例で上昇していた(44.6~195.5 mg/dL)。IgG indexは1例のみ上昇しており、オリゴクロナールバンドは4例で陽性、ミエリン塩基性蛋白は7例で上昇がみられた(132~9840 pg/mL)。髄液IL-6については治療前に測定をした3例では上昇がみられ、治療後に検査をした2例では正常であった。治療としてはステロイド治療が全ての症例で施行され、1例以外は効果がみられたが、効果不十分例が多く、血液浄化療法として6例で免疫吸着療法、3例で選択的血漿交換療法が行われた。免疫吸着療法では効果が限定的な症例がみられた。【考察・結論】臨床症状や検査結果については多形であるが、頭蓋内病変の頻度が高く、脊髄病変については3椎体以上の長大病変が多くみられた。髄液IL-6については治療前後の評価を行っている症例が少ないが、疾患活動性の評価ができる可能性が考えられた。

Pj-049-6 再発型MS患者でのオファツムマブ長期安全性：血清免疫グロブリンと感染症リスク

○丸山サラディニ恵子 ノバルティスファーマ株式会社 中枢神経メディカル本部

【目的】第3相試験と非盲検延長試験において、3.5年(168週)にわたるオファツムマブ(OMB)投与の血清IgG/Mに対する影響、およびIgG/IgM低下に伴う重篤な感染症リスクを評価する。【方法】168週までのIgG/Mの変化を、全体群(N=1969)、継続投与群(コア試験+延長試験でOMBを継続投与; N=1292)、スイッチ群(コア試験では対照薬を、延長試験ではOMBを投与; N=677)でそれぞれ評価した。継続投与群におけるIgG/Mの変化をベースライン(BL)IgG/Mの四分位によって層別解析した。IgG/Mが正常値下限(LLN)を下回った患者の割合、およびLLNを下回った時点から±1か月以内に発生した重篤な感染症の発現率とIgG/Mの関連を評価した。【結果】継続投与群において、平均IgGは安定していた(BLから+1.1%)。平均IgMは経時的な低下が認められたものの、168週までLLN以上を維持しており(BLから-46%)、低下の大部分は48週以内に生じた(BLから-31.8%)。全体群でLLNを下回った患者の割合は、IgGで1.5%(30/1969例)、IgMで23.1%(454/1969例)であった。OMBを投与患者における重篤な感染症の発現率は168週を通じて低かった(1.39/100患者年)。IgGまたはIgMがLLNを下回った時点から±1か月以内に発生した重篤な感染症の発現率は、それぞれ1/30(vs 55/1936 > LLN)、3/454(vs 44/1512 > LLN)であり、明らかな関連は認められなかった。【結論】OMBの最大3.5年投与において、平均IgGは安定していた。平均IgMは経時的に低下したが、大多数でLLN以上を維持した。重篤な感染症の発現率は低く、Ig低下との間に関連は認められなかった。

Pj-050-2 ナタリズマブ関連進行性多発性白質脳症後の免疫再構築症候群治療時期に苦慮した一例

○杉本 太路¹、音成秀一郎¹、青木 志郎¹、越智 一秀^{1,2}、石川 若芸¹、野中 恵¹、竹中 萌¹、大谷 達矢¹、勝岡田莉帆¹、中森 正博¹、祢津 智久¹、中道 一生³、崎山 雄¹、大下 智彦¹、丸山 博文¹ ¹広島大学病院 脳神経内科、²県立広島病院 脳神経内科、³国立感染症研究所 ウイルス第一部

【目的】本邦ではナタリズマブ(NAT)関連進行性多発性白質脳症(PML)について報告は少なく、発症後の臨床的課題について詳細に乏しい。NAT関連PMLの症例を経験したので詳細に検討しNAT関連PML治療の課題を明確化することを目的とした。【症例・方法】50代後半女性。主訴は歩行困難。40代前半で発症。約4年後にMSと診断。診断直後よりIFNβ1bを33年間使用した。発症後72年でEDSS 5.5、NATに切替えた。その後EDSSの進行なく経過したが(PML発症前最終JCV index 0.43)、NAT使用後9.2年で右下肢運動麻痺増悪による歩行困難、EDSS 7.5に進行、NAT1回追加使用後MRIで左前頭頭頂葉にpunctate signを認めNAT(計106回/46週間隔)を中止した(JCV index 0.65)。髄液JCV-PCR 29コピー/mLにて、発症後約3か月でPMLと診断し、ミルタザピン、メフロキンを開始した。病変の拡大とともに造影効果を認め、免疫再構築症候群(IRIS)の合併と判断し最終NAT使用後66日でメチルプレドニゾン大量点滴静注1g3日間(IVMP)1クール実施したが病変は拡大した。その約1か月後には失語が出現し徐々に四肢麻痺、EDSS 9.5、病変は左前頭頭頂葉、右前頭頭頂葉へ拡大し同部位には多数の点状造影効果を伴った。ピーク時のJCV-PCR 185コピー/mL(最終NAT使用後約4か月)。病変の拡大傾向がみられなくなり最終NAT使用後約5か月後にIRISに対してIVMPを3クール実施し(JCV-PCR未検出)、左上肢運動麻痺改善、発声量増加、EDSS 9.5で点状の造影効果は軽減した。【結果】症候性PML発症時に増悪後十分に回復しなかった。PMLの診断と病勢把握にはMRIとJCV-PCRコピー数が有用であった。【結論】症候性PMLに至る前にNATを中止するために、NAT投与回数に留意しtreatment sequencingを行うことが望ましい。ナタリズマブ関連PMLはIRISと併存する時期があると考えられ、IVMPなどの免疫治療を行う適切な時期の判断について明確な基準がなく、重要な課題である。

Pj-049-5 当院での多発性硬化症におけるSiponimod導入患者の臨床的特徴の検討

○黒澤 亮二、勝元 敦子、林 幼偉、佐藤和貴郎、岡本 智子、高橋 祐二、山村 隆 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科

【目的】Siponimodは2次進行型多発性硬化症(SPMS)に対し2020年6月29日に新規に承認されたSIP受容体調整薬であり、今後の長期使用に際し投与患者の臨床的特徴の把握が重要と考え検討を行った。【方法】2020年11月から2021年6月まで当院でSiponimodを導入し2021年10月時点で臨床情報が収集可能な患者40例について、臨床的特徴および経過を後方視的に検討した。【結果】症例は全40例(男19、女21)、MS発症年齢の平均値(±SD)は49歳(±9.8)、平均罹病期間は18.3年(±7.9)、EDSSの中央値は6.0(IQR 4.5-7.0)であった。全観察期間を通してSiponimodを継続した患者(継続群)は24例、Siponimodから他剤に薬剤変更を要した患者(変更群)は16例であり、Siponimodの平均投与期間は継続群232日(±61)、変更群149日(±77)、変更理由はどれも症状の増悪(筋力低下7例、歩行障害4例、感覚障害2例、脳神経障害2例、抑うつ1例)であった。変更群のうち4例はSiponimod投与後3か月以内の臨床的増悪のため薬剤変更を要した。Siponimod投与3か月後の機能評価で変化のなかった(9ホールベグテスト(9HPT)、25フィート歩行時間(T25FW))の変化量が何れも<20%以内)例は変更群で7例(43.8%)、継続群で20例(83.3%)であった。変更群ではSiponimodの維持量が1mg以下であった患者の割合が43.8%(7例)と、継続群の12.5%(3例)よりも高く(p=0.042)かった。減量理由は変更群では末梢血リンパ球数の低下が5例、CYP2C9*3/プロタイブ1*3/3患者が1例、導入中に再発し中止した例が1例であり、継続群では3例で末梢血リンパ球数の低下であった。両群間で導入時点での年齢、性別、MSの罹病期間、直前の疾患修飾薬、末梢血リンパ球数、EDSS、FSの各項目、評価可能な9HPT、T25FWの秒数には有意な差は見られなかった。【結論】Siponimod長期継続の判断において内服開始3か月時点の臨床症状と、Siponimod維持内服量の評価が重要であると考えられた。

Pj-050-1 二次性進行型多発性硬化症におけるシボニモドの治療経験とリンパ球サブセットの解析

○池口亮太郎、清水 優子、根東 明広、宗 勇人、小嶋 暖加、北川 一夫 東京女子医科大学 脳神経内科

【目的】シボニモドは二次性進行型多発性硬化症(SPMS)において進行抑制効果を示す疾患修飾薬である。本研究は、シボニモドを内服しているSPMS患者のリンパ球サブセットを解析し、その効果発現機序を明らかにすることを目的とする。【方法】当院に通院もしくは入院した多発性硬化症(MS)患者115名(再発寛解型MS 85名、SPMS 30名)のリンパ球サブセットを解析し後方視的に検討した。シボニモドを導入したSPMS患者は14名であった。シボニモド群、フィンゴリド群(30名)、その他疾患修飾薬群(36名)、疾患修飾薬なし(35名)の4群にわけ、末梢血のリンパ球、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞、NK細胞、活性化T細胞、γδT細胞、レギュラトリーT細胞(Treg)の頻度・絶対数を比較した。【結果】シボニモドを導入した14名のうち女性11名、導入時の平均年齢は49.5歳、EDSS中央値は6.5であった。採血日の平均内服期間は6.4か月であった。各リンパ球サブセットの頻度を比較したところ、シボニモド群およびフィンゴリド群ではその他の群よりも、リンパ球、CD3陽性T細胞、CD4陽性T細胞が低かった。活性化T細胞、NK細胞の頻度は、シボニモド群・フィンゴリド群で高かった。CD8陽性T細胞、γδT細胞、Tregの頻度はフィンゴリド群でのみ高かった。各リンパ球サブセットの絶対数について比較したところ、シボニモド群およびフィンゴリド群ではその他の群よりも、リンパ球、CD3陽性T細胞、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞、活性化T細胞、Tregが低かった。γδT細胞の絶対数はシボニモド群でのみ低かった。またNK細胞の絶対数は、シボニモド群と比較しフィンゴリド群で高かった。【結論】シボニモドおよびフィンゴリド内服患者におけるリンパ球サブセットの所見は類似していたが、いくつかの異なる点が見られた。これらが、SPMSにおいてシボニモドの進行抑制を含む治療効果発現機序に関与している可能性がある。

Pj-050-3 オファツムマブを導入した未治療多発性硬化症患者の3例

○尾上 祐行、林 瑞香、丸山 元、添田 眞、今井 優希、沼畑 恭子、吉澤 健太、小川 知宏、赤岩 靖久、滝口 義晃、宮本 智之 獨協医科大学埼玉医療センター 脳神経内科

背景 2021年3月にオファツムマブ(OMB)が再発寛解型多発性硬化症患者における再発予防及び身体障害の進行抑制を適応になった。目的 未治療再発寛解型多発性硬化症患者に対するOMBの有効性安全性を評価する 方法 診療録を用いた 結果 症例1は40代男性 9年前から物忘れが増えた。MRIで大脳、頭髄で空間的に多発を示すT2病変を多数認めた。脳萎縮有り。脳血流シンチで右後部帯状回血流低下あり。EDSSI、HDS-R27点、IgGインデックス0.73、喫煙歴あり、オリゴクロナールバンド(OCB)陽性、多発脳病変、脊髄病変と複数の予後不良因子あり。ステロイドパルス(IVMP)を2コース実施。EDSSは低値であったが進行が疑われた。COVID-19ワクチンを2回接種し、OMBを導入した。初回導入時にIVMPを併用した。導入時に注射に伴う全身反応はなかった。症例2は20代男性 1ヶ月前から右手に力が入りにくくなる。書字困難、歩行困難、視覚を伴った。頭部MRIで脳室周囲、皮質下、テント下、脊髄C6に病変有り、橋小病変はopen ringにて造影された。EDSSI、IgG index 0.9、OCB陽性、テント下病変、脊髄病変と複数の予後不良因子あり。JCV index 3.36。IVMPを2コース実施。COVID-19ワクチンを2回接種し、OMBを導入した。初回導入時にIVMPを併用した。導入時に注射に伴う全身反応はなかった。導入後鼻炎症状が見られ抗ヒスタミン剤を併用した。症例3は20代男性。1ヶ月前から複視、左半身のしびれを自覚。近医受診。MRIで右橋外側に病変を認め精査目的に入院。EDSSI、IgG index 1.07、OCB陽性。IVMPを2コース実施。CIS寄りの病態が疑われた。COVID-19ワクチンを2回接種し、OMBを導入した。初回導入時にIVMPを併用した。導入時に注射に伴う全身反応はなかった。結果 3例とも現在まで再発は認めない。症例1は道がわからない、電車の乗り換えを間違え、住居の内容を忘れることがなくなった。結論 OMBは多発性硬化症の初期のDMDになり得る。

Pj-050-4 当院入院患者における多発性硬化症の疾患修飾薬の動向について

○永田 龍世、崎山 佑介、中江健太郎、山下 悠亮、小門 亮寛、児島 史一、野口 悠、大山 賢、松浦 英治、高嶋 博 鹿兒島大学病院 脳神経内科

【目的】実臨床における多発性硬化症の疾患修飾薬(Disease-modifying drug, DMD)の第一選択薬ならびに長期に使用できる薬剤を明らかにする。【方法】2010年4月から2021年9月までに当院当科に入院しDMDを導入した患者について後方視的にまとめた。【結果】期間中、当院に入院してDMDを導入したのは51例(男性15例)、67件で、33件が初回導入であった。発症時の平均年齢は29.8歳、DMDを初回導入した33件は発症から初回導入までの平均年齢は6.1年であった。34件でDMDの変更または再導入された患者は、前投与薬開始から変更または再導入までの平均年齢は3.1年であった。一症例で複数回DMDを変更した症例もあった。導入したDMDの内訳は、インターフェロンβ(IFNβ)が13件、フィンゴリドは41件、ナタリズマブは0件、グラチラマー酢酸塩は5件、フルマ酸ジメチルは7件、シボニドは1件、オファツマブは0件であった。前投与薬の内訳はIFNβが26件と最多でフィンゴリドが2件、グラチラマー酢酸塩が2件、フルマ酸ジメチルが4件であった。DMD変更の主な理由としては発熱、倦怠感、皮膚症状などの副作用が13件(IFNβが7件、フィンゴリドが1件、グラチラマー酢酸塩が1件、フルマ酸ジメチルが4件)で再発が9件(IFNβが8件、グラチラマー酢酸塩が1件)であった。【結論】IFNβやグラチラマー酢酸塩は多発性硬化症におけるDMDのベースライン薬として位置づけられているが、実臨床では様々な理由から長期使用が困難であり、近年の新規導入はほとんどおこなわれていない。今回の結果からはフィンゴリド使用中に再発や副作用を理由にDMDを切り替えることは少なく、長期投与が期待できるDMDと考えられた。ただし、本邦で使用可能となったDMDの時期に差があり、また、今回の検討では入院中にDMDを導入した症例を抽出しているため、今後は、外来での導入例や近年使用可能となったDMDを導入した症例などを加え検討していく。

Pj-050-5 多発性硬化症に対する疾患修飾薬使用後の肝・胆道系酵素変動の検討

○上床 尚¹、山田 萌美¹、佐藤 和則¹、川島 淳¹、深澤 俊行¹、矢部 一郎²

¹さっぽろ神経内科病院、²北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学

【目的】多発性硬化症(MS)患者に対する疾患修飾薬(DMD)導入後の、肝・胆道系酵素上昇の出現頻度、上昇に影響を及ぼす因子、薬剤変更への影響を検討すること。【方法】2007年10月2日以降に当院でDMD導入を行ったMS患者を対象とした。診療記録より患者背景、DMD導入歴、血液検査結果などを抽出し、DMD導入前60日から導入後2年間のAST、ALT、g-GTPの変動を検討した。各検査値上昇は基準値2倍以上の上昇を「軽度上昇」、2倍以上の上昇を「高度上昇」と定義した。【結果】対象は168例(女性127例)で、DMDはインターフェロン(IFN)-β-a 68例、IFN-β-1b 38例、グラチラマー酢酸塩(GA) 26例、フルマ酸ジメチル(DMF) 113例、フィンゴリド(FTY) 61例、ナタリズマブ 19例、シボニド 9例、オファツマブ 8例だった。肝・胆道系酵素の高度上昇は、AST(IFN-β-1a 11.8%、1b 15.8%、FTY 11.5%)、ALT(IFN-β-1a 16.2%、1b 26.3%、FTY 18.0%)、g-GTP(IFN-β-1a 11.8%、1b 15.8%、FTY 41.0%)と、IFN-b-1a、1b、FTYの導入後に多かった。一方、DMF導入後は、肝・胆道系酵素の軽度上昇が多く認められた(AST 19.5%、ALT 31.0%、g-GTP 29.2%)。高度上昇は少ない傾向にあった。AST、ALT高度上昇が出現するまでの中央値はIFN-b-1a、1bでは導入後60日以内であったが、DMF、FTYでは導入後150日以上であった。AST、ALT、g-GTPの上昇は男性で多く、IFN-b-1b、FTYでは前DMD中止後28日以内の導入で多い傾向にあった。肝・胆道系酵素上昇によるDMD中止は、IFN-b-a 9例(13.2%)、IFN-b-b 6例(15.8%)、DMF 1/113例(0.9%)、FTY 1例(1.6%)であった。【結論】IFN-b-1a、1b、FTY、DMF導入後には肝・胆道系酵素の上昇が多く、特に男性で多い傾向にあった。DMF、FTYでは肝・胆道系酵素上昇による投与中止は少なかったが、投与後150日以上経過してから血液検査異常が出現する場合も多く、慎重な経過観察および定期的な血液検査が重要である。

Pj-050-6 高齢の多発性硬化症患者への治療選択

○宮本 勝一^{1,2}

¹和歌山県立医科大学 脳神経内科、²近畿大学医学部 脳神経内科

【目的】多発性硬化症(MS)はある一定以上の年齢を超えると疾患活動性が低下することが多く、疾患修飾薬(DMD)をde-escalationすることや中止することも検討される。しかし、その基準はなく、患者毎に判断することになる。本報告では、当院での高齢MS患者の治療実態を示し、同様の患者への治療方針について考察する。【方法】2019年に当院を受診したMS患者を後ろ向きに調査した。診療情報は診療カルテから収集した。【結果】MS患者91名のうち、55歳以上は15名(16.5%)、そのうち60歳以上は8名(8.8%)、そのうち65歳以上は6名(6.6%)であった。15名中、女性は11名(73.0%)。発症年齢は平均41.7歳、罹病期間は平均19.6年であった。EDSSは平均5.1、5名が7.0を超える重症例であった。病巣は大脳が12名(80.0%)、脳幹が7名(46.7%)、脊髄が10名(66.7%)、視神経が3名(20.0%)であった。15名とも、2年以内に再発はなく、MRI画像上も新規病巣を認めていない。しかし、このうち4名はEDSSが緩徐に悪化しており進行型への移行が疑われる。DMDをde-escalationされた患者は4名であった。DMDを使用中の患者は7名で、フィンゴリド3名、プレドニゾン2名、グラチラマー1名、インターフェロン1名であった。【結論】海外からは、比較的安全にDMDを中止できる患者の特徴として、年齢45歳以上、4年間再発なし、造影病変なし等が中止後の再発がない予因子であったという報告や、60歳以上でDMDを2年以上継続している患者はほとんど再発がないという報告がある。当院の55歳以上の患者は発症年齢が高い傾向があったが、15名とも2年以上、臨床および画像上の再発はないため、DMDの中止を検討してもよいと判断される。すでに中止している8名の病状は安定している。しかし、進行型MSや、プレドニゾン治療中の非典型的MSについては、DMDのde-escalationや中止は慎重にすべきと考える。

Pj-051-1 自己抗体陽性自己免疫性脳炎11例の臨床的検討

○鈴木 哲¹、辻 浩史¹、石井亜紀子¹、富所 康志¹、中馬越清隆¹、大内 翔悟¹、三橋 泉¹、高橋 華¹、鍛冶田倫英¹、高橋 幸利²、石井 一弘¹、玉岡 晃¹

¹筑波大学 医学医療系 神経内科学、²静岡てんかん・神経医療センター

【目的】自己免疫性脳炎では近年、原因抗体の発見と疾患概念の解明が進み治療も発展している。当施設で経験した自己免疫性脳炎症例を検討しその臨床像を明らかにする。【方法】当施設に2014年8月から2021年7月までに入院した自己免疫性脳炎42例(疑い症例も含む)の内因抗体が判明した11例の臨床経過を解析する。【結果】抗体の内訳は抗NMDA受容体抗体が6例、抗GAD抗体が3例、抗VGKC複合体抗体が2例(内1例は抗LGI1抗体陽性)だった。膠原病等全身性疾患に合併した症例はなかった。抗NMDA受容体抗体陽性例は男性2例・女性4例で発症年齢は32~71歳、全例が入院時点でGausらの提唱した自己免疫性脳炎主要徴候(精神症状・意識障害・自律神経障害等)よりなるを満たし、内3例はてんかん重積による鎮静管理を要した。全例でステロイドパルス療法、2例でIVI療法、3例で血漿交換療法が行われ、全例で改善を認めた1例は鎮静療法の終了が困難であった。また1例で卵巣成熟奇形腫を認めた。抗GAD抗体陽性例は男性1例・女性2例で発症年齢は46歳~71歳、全例が認知機能障害で発症し1例では難治性てんかん重積を生じた。全例でステロイドパルス療法、1例でIVI療法が行われ改善を得た。抗VGKC複合体抗体陽性例は男性1例・女性1例で発症年齢は44歳~72歳、2例とも認知機能障害・健忘症状と低Na血症を伴った。両例でステロイドパルス療法、また各々IVI療法と単純血漿交換療法を実施し症状は改善した。【考察】いずれの抗体でも難治性てんかん、認知機能障害、低Na血症など典型的臨床像を呈したが、抗NMDA受容体抗体陽性例では既報に比して腫瘍性病変の発見率が低く、退院後の継続的な監視が重要と思われた。また治療はステロイドパルス療法・IVI療法・血漿交換療法が一定の効果を示したが、昨今従来第2選択療法とされてきたリツキシマブ、シクロホスファミド等の有効性が確立されており、重症例を中心に今後の検討が必要と考えられた。

Pj-051-2 自己免疫性脳炎の全国調査：NMDAR脳炎/VGKC複合体抗体関連脳症以外の脳炎に関する解析

○大石真莉子¹、古賀 道明¹、渡邊 修²、米田 誠³、田中 恵子⁴、中村 好一⁵、神田 隆¹

¹山口大学大学院医学系研究科臨床神経学、²鹿児島市立病院、³福井県立大学看護福祉学部、⁴新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター、⁵自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

【目的】全国調査に基づき、本邦での自己免疫性脳炎・脳症の実態把握を目的とした。第61回大会でNMDAR脳炎とVGKC複合体抗体関連脳症の結果を報告しており、今回その他の自己免疫性脳炎の結果を報告する。【方法】一次調査として全国諸施設を対象に2013年10月から2016年9月までの3年間に経験した症例数を調査した。続いて一次調査で回答のあった277施設、計878症例に対し二次調査を実施した。【結果】198施設より回答があった(回収率71.8%)。NMDAR脳炎(47.9%)とVGKC複合体抗体関連脳症(10.8%)が多い一方、上記の抗体以外が陽性の症例、または抗体未同定ながら免疫治療が奏功した症例が241例(41.3%)を占めた。内訳は、NAE抗体陽性の橋本脳症が28例(4.8%)、その他の自己抗体(GAD抗体、AMPA抗体、MOG抗体、VGCC抗体、SS-A抗体など)陽性症例は59例(10.1%)、抗体未同定ながら免疫治療が奏功した症例は154例(26.4%)であった。NAE抗体陽性橋本脳症の発症時年齢は平均年齢56.3歳で男女比は約2.3であった。臨床症候として異常行動が8割以上、感情障害や不随意運動は半数以上の症例で出現していた。MRIで異常を示すのは約3割にとどま一方、脳血流SPECT実施例の77.8%で異常がみられた。ピーク時の平均mRSは3.5で退院時までには1.2まで回復していた。大部分の症例に対しmPSLパルス療法が施行されていたが、退院時に後遺症(精神症状、てんかんなど)が66%の症例で残存していた。【結論】本邦でNAE抗体陽性橋本脳症は自己免疫性脳炎・脳症の約5%を占めた。本症では、MRIは正常ながらSPECTで異常を示すことや、半数以上の症例で後遺症が残存する実態が明らかとなった。また、抗体未同定の自己免疫性脳炎が依然として多く存在していることが分かった。

Pj-051-3 当科における自己免疫性GFAPアストロサイトパチーの臨床病理学的特徴

○坂下 泰浩¹、野崎 一郎¹、木村 暁夫²、下畑 享良²、小野賢二郎¹

¹金沢大学脳神経内科、²岐阜大学脳神経内科学

【目的】自己免疫性GFAPアストロサイトパチー(GFAP-A)では、脳脊髄液中に抗GFAP-A抗体が検出されるが、抗体の役割など本疾患の正確なメカニズムはまだ不明である。GFAP-A症例の臨床的特徴を明らかにする。【方法】2021年4月から9月に当科で経験したGFAP-Aの2例の臨床的特徴を検討した。【結果】[症例1]60歳代の男性。急性に出現した発熱、頭痛、吃逆のため入院。協調運動障害、振動覚低下、歩行障害、排尿障害を認めた。MRIではT2強調画像で大脳皮質下白質、頸髄・上位腰髄に高信号域を認め、FDG-PETでは脊髄の同部位に異常集積を認めた。腰髄の病変部から生検を行い、血管周囲にリンパ球を主体とする炎症細胞浸潤を認めた。自己免疫性髄膜炎を疑い、ステロイドパルス療法を行ったところ症状は改善した。その後脳脊髄液中の抗GFAP-A抗体陽性が判明し、GFAP-Aと診断した。【症例2】60歳代の男性。亜急性に進行する歩行障害と認知機能障害を呈したため入院。認知機能低下、両下肢病的反射、失調性歩行、排尿障害を認めた。脳脊髄液検査ではリンパ球優位の細胞増多を認めた。脳MRIでは側脳室から垂直に伸びる複数の卵形病変があり、ガドリニウム投与により不完全な環状増強効果を認めた。ステロイドパルス療法と大量免疫グロブリン静注療法を行い症状は改善した。後日、脳脊髄液中の抗GFAP-A抗体陽性が判明した。【結論】GFAP-Aの脳病理所見では血管周囲のTリンパ球主体の炎症細胞浸潤が報告されているが、脊髄病理所見の報告はこれまでなく、脊髄でも脳と同様の病理変化が起こっている可能性がある。また、GFAP-Aでは多発性硬化症に類似したMRI所見を呈することがある。

Pj-051-4 自己免疫性脳炎 54 例の臨床像の検討

○羽入龍太郎、他田 正義、池上いちこ、穂苅万李子、高橋 真美、坂田 佑輔、関谷可奈子、野崎 洋明、佐藤 晶、五十嵐修一、新潟市病院

【目的】自己免疫性脳炎(Autoimmune encephalitis: AE)の疾患内訳と臨床像を明らかにする。【方法】AEの診断にはGrausらのAEの診断アルゴリズム(Lancet Neurol 2016;15:391-404)を用いた。2011年1月から2021年9月に当院に入院したpossible AEに該当する54例を対象とし、診療録を後方視的に解析した。(カッコ)内は中央値を示す。【結果】全54例の男女比は1.7:1、発症年齢は14~88歳(53)、初発症状は意識障害51%、発熱51%が多く、経過中の神経症状は意識障害70%、認知機能障害46%が多かった。入院時血清CRP 0~24.5 mg/dL(0.62)、脳脊髄液細胞数0~636/μl(17)、蛋白7~241 mg/dl(51)、MBP 40未満~694 pg/mL(40未満)であった。MRIで両側側頭葉内側に病変を認めたのは4例で、他に様々なパターンがみられた。治療はステロイド治療80%、免疫グロブリン療法28%、血漿交換7.4%が行われ、退院時mRSは0~6(1)であった。抗神経抗体陽性AEは19例(NMDAR 5例、GAD 3例、MOG 2例、GABA_AR、GABA_BR、Amphiphysin、GlyR各々1例など)で、最多の抗NMDAR脳炎5例は、特徴として全て女性、他のAEに比して発症年齢(22)が若く、運動異常症と精神症状が多く、多様な画像パターンがみられた。抗MOG脳炎2例は皮質性脳炎を呈した。抗GABA_A受容体脳炎1例では既報と同様に皮質~皮質下に多発病変がみられ、難治性てんかんを伴う特徴がみられた。ADEM14例とそれ以外のAE40例を比較すると、ADEMの特徴として発熱・頭痛・自律神経症状が多く、痙攣・精神症状が少なく、脳脊髄液細胞数(ADEM:それ以外のAE=87.5:6)・蛋白(131.5:40)・MBP(121:40未満)が高値であり、鑑別に有用と考えられた。Grausらの診断アルゴリズムでは抗神経抗体陰性AEの基準が厳しく設定されているため、画像異常と髄液異常の両者が揃わずに診断再検討となる例が19例あった。【結論】当施設におけるAEの疾患内訳と臨床的特徴を明らかにした。

Pj-051-6 抗LG11 抗体陽性辺縁系脳炎の病勢指標について検討

○堂園 美香、穂原 貴裕、高畑 克徳、永田 龍世、大山 賢、崎山 佑介、松浦 英治、高嶋 博、鹿児島大学病院 脳神経内科

【目的】抗leucine-rich glioma-inactivated 1 (LG11) 抗体陽性自己免疫性脳炎は、てんかん発作や意識障害を特徴とする自己免疫性脳炎のひとつである。早期の免疫治療介入が予後改善につながる報告はあるものの、治療効果を判定するための病勢指標については十分に検討されていない。本研究では、免疫治療が導入された症例を対象に、臨床的特徴や検査データをもとに疾患活動性を示す指標について検討する。【方法】2018年~2021年に当院で入院治療を行った4例(年齢48~68歳、男:女=1:1)の臨床的特徴をまとめ、各症例の症状・脳波・画像所見の変化について、後方視的に検討した。【結果】臨床的特徴は、認知機能低下を3例に認め、精神症状は4例すべてに伴っていた。てんかん発作を3例に認め、内1例はfaciobrachial dystonic seizure (FBDS)だった。初診から診断まで3ヶ月~2年を要しており、初診時は認知症やうつ病と判断されていた。症状経過について、3例は亜急性に進行し、1例はくすり型だった。ピーク時modified rankin scale (mRS)は2~5だった。全例で脳波異常があり、頭部MRIは全例に海馬や扁桃体でT2WI高信号を認め、くすり型を除く3例はMRI造影画像で血流亢進を伴った。治療はmPSLパルス、IVIG、DFPPなどが選択されていた。頭部MRIのT2WI高信号は長期に持続したが、造影画像の血流亢進は免疫治療により改善した。再発例や難治例では臨床症状の再燃とともにMRI造影画像で病変部の血流も亢進していた。【結論】抗LG11抗体陽性辺縁系脳炎ではMRI造影画像での血流亢進が病勢を反映している可能性がある。MRI造影画像を経時的に評価することで病勢にあわせた治療選択につながり、患者の予後改善が見込めると考えられる。本研究は少数例の検討であるため、さらなる症例の蓄積が望まれる。

Pj-052-2 CLCN1 遺伝子に新規変異p.F343Cを同定した先天性ミオトニアの一家系

○垣内 謙祐¹、中村 善胤¹、村上 綾子²、宮野 佑樹²、佐藤 秀則¹、荒若 繁樹¹
¹大阪医科薬科大学 脳神経内科、²山形大学医学部 メディカルサイエンス推進研究所 ゲノム情報解析ユニット

【症例】43歳女性【現病歴】中学生時より動き出しが悪く固まる感じがあった。妊娠中に四肢の動き出しがうまくいかないことが増え両手も開きにくくなった。筋脱力や筋萎縮は認めなかったが両手に把握性ミオトニアを認めウォームアップ現象を伴った。寒冷による症状悪化や一過性四肢脱力はなかった。CKと甲状腺機能は正常範囲で神経伝導検査、Short exercise検査、Prolonged exercise検査は正常であった。針筋電図検査で第一背側骨間筋と前脛骨筋にミオトニア放電を認めた。サザンブロッティング法による遺伝子検査でDMPK遺伝子にCTG反復配列の異常伸長を認めなかった。先天性ミオトニアを疑い全エクソーム解析を行うとCLCN1遺伝子に未知の変異c.T1028G、p.F343Cを認めた。SCN4A遺伝子に既知の変異を認めなかった。家系調査を行い発症者と同様の症状を持つ母と弟にサンガー法でCLCN1遺伝子F343C変異を認め無症状の父と別の弟にこの変異を認めなかった。以上よりCLCN1遺伝子の新規F343C変異による常染色体優性遺伝のThomsen病と考えた。【考察】先天性ミオトニアはCLCN1遺伝子にコードされる骨格筋型クロライドチャネル(1.1)領域に存在し線虫・ゼブラフィッシュと比し種間で保存されたアミノ酸残基である。優性及び劣性遺伝形式をとるCLCN1遺伝子変異は200種類以上報告されている。優性遺伝形式では膜貫通及び細胞質領域に多く、検索性で細胞外ループ領域の変異としてF343Cは4番目(本邦初)であった。細胞外ループ領域の変異が先天性ミオトニアの発症にどのように関与しているか考える上で貴重な家系と考えられた。【結論】先天性ミオトニアの家系においてCLCN1遺伝子に新規変異F343Cを同定した。

Pj-051-5 免疫学的治療が奏効した自己免疫関連脳炎・てんかんの臨床的特徴

○竹子 優歩^{1,6}、川口 典彦¹、荒木 保清¹、徳本健太郎¹、松平 敬史¹、金子 仁彦²、高橋 利幸^{2,3}、白井 直敏⁴、高橋 幸利⁵
¹国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 脳神経内科、²東北大学医学部脳神経内科、³国立病院機構米沢病院 脳神経内科、⁴国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 脳神経外科、⁵国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 小児科、⁶日本医科大学付属病院 脳神経内科

【背景】自己免疫関連脳炎に関しては、複数の診断基準案が提唱され、様々な自己抗体も発見されてきた。しかし、実臨床においては診断基準を満たさない例や自己抗体が判明する前に治療開始すべき例が存在する。本研究では自己免疫関連脳炎の早期診断に有用となりうる臨床・検査所見を検討した。【方法】2017年4月から2021年10月までに当院に入院し、自己免疫関連脳炎・てんかんに疑い、免疫学的治療を行った43例中、治療が有効であった17例を抽出し、後方視的に臨床的特徴を解析した。【結果】17例の平均年齢は42.1(11-77)歳。男性は11例。てんかん発作を日単位で認めたのは11例。重症状態が2例であった。全身体位性の既往は11例にあった。発作症状としてFaciobrachial dystonic seizure (FBDS)を呈したのは4例。11例に認知機能障害が随伴していた。頭部画像では、FLAIR高信号病変を12例で認めた。ASLでは10例で局所性の高灌注を、SPECTでは9例で局所性の集積亢進を認めた。脳波では発作間欠期でかんかん発作を10例で認め、全て頭部最大(両側性は1例)であった。発作が捕捉された14例中、発作時脳波変化を10例(8例は側頭部に律動波)で認めた。髄液検査では、2例で細胞数上昇、9例で蛋白上昇を認めた。全例でメチルプレドニゾロンパルスが施行され、15例でてんかん発作の改善を見た(14例は完全消失)。認知機能の改善は11例中6例で認めた。最終的に17例中5例で自己抗体が判明した(LGI-1が2例、MOGが2例、GABABが1例)。【結論】免疫治療に反応性の本症例群においては、既知の特徴に加えて、てんかん発作の頻度が高く、局所性のASL高灌注とSPECT集積亢進が認められた。これらの所見は自己免疫関連脳炎・てんかんの早期診断に役立つと考えられる。

Pj-052-1 GVHD関連筋炎とASM・DMとの比較によるHLA-DR発現のパターンに関する組織学的検討

○数田 知之^{1,2}、平野 聡子^{1,2}、村上あゆ香^{1,2}、野田 成哉^{1,2}、中西 浩隆³、木村 正剛²、小池 春樹¹、勝野 雅史¹
¹名古屋大学病院 神経内科、²国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科、³市立四日市病院脳神経内科

【目的】造血幹細胞移植後に発症する合併症であるGraft-versus-host disease (GVHD)は、稀であるが筋肉が標的となることがある。我々はGVHD関連筋炎の病理学的特徴を解明するため解析を行った。【方法】1993年1月から2019年12月の間に、当院で血液疾患に対して造血幹細胞移植を施行されGVHD関連筋炎を発症した症例のうち、筋生検を施行した17例(男性9例、女性8例;平均年齢42.2±14.8歳)を対象とした。生検凍結筋組織に対してH&E, modified Gomori trichrome, ATP, NADH, MHC class I (HLA-ABC), MHC class II (HLA-DR)染色を施行した。追加の染色が可能であった10例に対し、Mx-A, CD4, CD8, CD68, PD-1, PD-L1の免疫染色を行った。また、血清検査で自己抗体の判明している、抗aminocyl-tRNA synthetase (ARS)抗体症候群(ASM)13例と皮膚筋炎(DM)13例の検体を比較のため採用した。同様に免疫組織染色を施行した。【結果】GVHD関連筋炎におけるHLA-DR発現の一部は、筋束内に浸潤したPD-1陽性細胞の分布と関連していた。既報ではASMとDMとはHLA-DRの発現パターンが異なることとされているが、GVHDにおけるHLA-DRの発現パターンはASMにおけるパターンに類似しており、PD-1の発現パターンも同様にASMに類似していた。GVHDにおいてはINF-γによりPD-1経路が促進されることが肺と肝臓の組織で報告されている。またINF-γが筋線維のHLA-DRの発現に関与することが多発筋炎の病理で示されている。以上から、INF-γが、HLA-DRの発現とPD-1陽性リンパ球の浸潤とをつなぐ因子として働き、GVHDやASMとDMにおけるHLA-DRの発現のパターンの差異に関与している可能性が考えられる。

Pj-052-3 GMPPBホモ接合ミスセンス変異によるαジストログリカノパチー一家系

○宗兼 麻美¹、大澤 裕¹、西村 広健²、斎藤 良彦³、政岡 幸樹¹、佐竹 良太¹、大久保浩平¹、白河 俊一¹、久徳 弓子¹、三原 雅史¹、西野 一三³、砂田 芳秀¹
¹川崎医科大学病院 神経内科、²川崎医科大学病院 病理部、³国立精神神経センター神経研究所 疾病研究第一部

【目的】次世代シーケンサーにより、αジストログリカンの糖鎖修飾酵素の遺伝子変異によるαジストログリカノパチーが次々と報告されている。GDPマンノース還元ホスホリラーゼBをコードするGMPPB遺伝子のホモ接合ミスセンス変異が同定されたαジストログリカノパチー一家系について報告する。【方法】患者、および家系の臨床所見、検査所見について記載する。【結果】四国の山間部出身の33歳男性。運動発達は遅かったが独歩は可能で中学校まで徒歩通学していた。言語発達は遅く小中学校は障害児学級に準じた教育を受け、高校は入院して院内学級に通った。その頃から車いす移動となった。31歳ごろ、PCO2貯留のため夜間のみBIPAPの使用を開始した。33歳時、車いす乗車には介護がいるが、ゆっくり自己駆動可能。当院受診時の神経学的所見は、体幹に強い筋力低下があり、側彎、頸部後屈を認めた。四肢近位筋優位の筋力低下あり。胸鎖乳突筋、傍脊筋の萎縮を認め、下腿筋は硬く腓腸筋収縮性肥大あり。筋トラス低下し四肢腱反射低下。血液検査は、CK1000~2000程度の上昇あり。外側広筋の筋生検では非特異的ミオパチーの所見であり筋線維でα-DGの染色性低下が疑われた。伯父は運動発達が遅く、小学生まで独歩可能で患者と同様に側彎、頸部後屈、呼吸障害があるが、現在まで知的発達正常。患者と伯父、無症候の母と姉のゲノムの全エクソーム解析では、患者と叔父αGMPPB遺伝子c.755G>A(p.G252D)ホモ接合変異を認めた。p.G252Cのヘテロミスセンス変異によるαジストログリカノパチーの既報があり、p.G252Dホモ接合ミスセンス変異によるαジストログリカノパチーと診断した。【結論】GMPPB遺伝子変異によるαジストログリカノパチーでは、複合ヘテロミスセンス接合・孤発例が多く、ホモ接合変異による家系内発症例は稀である。この新規糖鎖修飾酵素の遺伝子変異とジストログリカンの糖鎖修飾、臨床表現型の相関についても考察する。

Pj-052-4 ジストロフィノパチー患者の慢性心不全および血清CKに対するARNIの効果

〇荒畑 創、倉沢 亮、渡邊 暁博、柴 信孝、河野 祐治、山本 明史、笹ヶ迫直一 NHO 大牟田病院 脳神経内科

【目的】駆出率が低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) におけるARNIは、2014年のPARADIGM-HF試験においてACE阻害薬エナラプリルとの比較において心管死および心不全による入院を20%抑制、突然死の早期からの抑制効果が認められた。その後、本邦でも「2021年JCS/JHFSガイドラインフォーカスアップデート版急性・慢性心不全診療」では、ACE阻害薬/ARBからARNIへの切り替えなどが新たに推奨、HFrEF基本薬にARNIが推奨クラスIで追加された。【方法】本邦におけるジストロフィノパチー患者慢性心不全に対するARNIの効果は未だ報告が無い。今回、我々の施設における遺伝子検査にて確認されたデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 患者、ベッカー型筋ジストロフィー (BMD) 患者の内、慢性心不全を認め既存の治療を既に行うも効果が十分でない患者に対し、忍容性の上限量のARNI (サクビトリルバルサルタン) の投与を行った。【成績】DMD患者は4名(平均年齢7.8±1.7)、BMD患者は1名(41歳)の合計5名であった。全員ARNIの最終投与量は400mg/日であった。投与前値は、EF 30.3±16.3、FS14.8±8.9、NTproBNP 466.2±445.1であった。平均投与期間は、111.2±44.3日。これにより、投与後最終値は、EF 32.2±15.8、FS 15.9±8.8、NTproBNP 350±373.0となり何れも改善傾向を示した。そのほかには、LVDdやHolter心電図にて平均心拍数等の改善傾向を認めた。同時に測定した血清CK値は、いずれの患者も高値を示した。また最終測定値において5人中4人のCKは低下を示した。全体での値は投与前値1576±809、最終値 1286±584であった。また投与開始後すべての患者で投与開始後30-60日目に一時的な上昇を認めた。【結論】本疾患における慢性心不全においてもARNIの有効性は期待しうると考えられる。血清CKについても一時的な上昇/低下傾向を認め、今後より検討を行う意義があると思われる。

Pj-053-1 自覚する筋症状を認めない抗ARS抗体陽性間質性肺炎患者における針筋電図所見の検討

〇尾崎 麻希¹、眞野 智生^{1,2}、山本 佳史²、井口 直彦²、岩佐 直毅¹、太田 浩世²、室 繁郎²、杉江 和馬¹ ¹奈良県立医科大学 脳神経内科、²奈良県立医科大学 呼吸器・アレルギー・血液内科、³奈良県立医科大学 リハビリテーション科

【目的】抗ARS抗体関連症候群は筋炎・間質性肺炎・発熱・関節痛・Raynaud現象・機械工の手を臨床的特徴とする。一方で、筋痛や筋力低下などの筋炎症状の欠落や軽症例に対しては、筋炎の詳細な評価をせず、免疫療法などが行われる場合も少なくない。自覚する筋症状がない抗ARS抗体症候群患者において、針筋電図及び骨格筋MRIにて潜在的筋炎所見の有無について検討を行った。【方法】抗ARS抗体陽性間質性肺炎と臨床診断した患者のうち、筋力低下や筋痛の自覚症状がなく、血清CK値が基準値以下の患者3名を対象とした。針筋電図検査は三角筋、上腕二頭筋、外側広筋、前脛骨筋の四筋を評価し、骨格筋MRI検査にて画像の評価を行った。自覚症状は対入体筋炎機能評価尺度 (IBMFRS)、J-HAQ身体機能障害指数で評価した。本研究は本学倫理委員会にて承認済である。【結果】(症例1) 間質性肺炎の診断後、経口ステロイド内服開始8か月後に評価した。IBMFRS 40、J-HAQ 0、CK 32 U/L。針筋電図では三角筋および上腕二頭筋に筋原性変化を認めた。骨格筋MRIは患者の同意を得られず未施行。(症例2) 間質性肺炎診断後、経口ステロイド内服開始約3週間後に評価した。IBMFRS 40、J-HAQ 0.375、CK 19 U/L。針筋電図では右三角筋及び右腕二頭筋に筋原性変化を認めた。左上肢の骨格筋MRIでは、三角筋に炎症性変化を認めた。下肢では筋原性変化は認めず、MRI上も炎症性変化は認めなかったが、びまん性に筋萎縮を観察した。(症例3) 間質性肺炎診断の3か月後、免疫治療開始前に評価した。IBMFRS 40、J-HAQ 0、CK 52 U/L。針筋電図では三角筋、上腕二頭筋、外側広筋に筋原性変化を認めた。上肢の骨格筋MRIでは明らかな異常はなかったが、下肢骨格筋MRIでは両側大腿、下腿筋の軽度信号上昇を認めた。【結論】抗ARS抗体陽性間質性肺炎患者において、針筋電図検査も自覚症状出現前の潜在的な筋障害検出に有用なツールの1つと考える。

Pj-053-2 重症の嚥下障害は抗TIF1 γ抗体陽性皮膚筋炎に多い

〇種田 朝音、滑川 将気、梅田麻衣子、梅田 能生、小宅 睦郎、藤田 信也 長岡赤十字病院 神経内科

【目的】抗transcriptional intermediary factor 1 (TIF1)-γ抗体は成人の皮膚筋炎の約20%で陽性である。特に、嚥下障害を呈する自己免疫性筋炎では他の筋炎特異抗体と比べて抗TIF1-γ抗体の陽性率が高い。抗TIF1-γ抗体陽性皮膚筋炎の臨床的特徴を検討する。【方法】当科で加療された抗TIF1-γ抗体陽性皮膚筋炎11例の症状、合併する悪性腫瘍、検査所見、治療について検討した。【結果】男性36% (4/11例)、女性64% (7/11例)、発症年齢は平均67.6 (42-87) 歳であった。抗TIF1-γ抗体価はindex値35-150以上であった。64% (7/11例) に悪性腫瘍が合併し、胃癌4例、咽頭癌3例、食道癌1例、大腸癌1例、膀胱癌1例、前立腺癌1例であった(複数2例)。全例に重度の皮疹を認めた。頸部屈筋や三角筋は半数以上の症例がMMT2であったが、その他の筋はMMT4が多く、歩行できない患者は1例のみであった。嚥下障害は64% (7/11例) に認め、うち5/7例で悪性腫瘍を合併していた。経口摂取が不可能な重症例が3例で、悪性腫瘍合併例であり、抗TIF1-γ抗体価が高かった。全例にステロイドパルスが行われ、嚥下障害が重症の3例を含む4例にはIVIgも行われた。重症例は嚥下機能が改善せず経管栄養や胃瘻造設を要し2例は後に全身状態が悪化し死亡した。【結論】抗TIF1-γ抗体陽性皮膚筋炎は悪性腫瘍と嚥下障害の合併が多い。嚥下障害は悪性腫瘍合併例に多く、抗TIF1-γ抗体価が高い筋炎・皮疹が重症である場合、特に高度な障害をきたし難治である可能性がある。

Pj-053-3 皮膚筋炎特異的自己抗体と骨格筋画像

〇宇根 隼人、西野 一三 国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第一部

【目的】これまでに5種類の皮膚筋炎特異的自己抗体が同定され、抗体毎に臨床・病理学的特徴が異なることが明らかとなってきた。骨格筋MRIは筋炎の評価に有用であると考えられているが、皮膚筋炎例で、陽性自己抗体特異的な画像的特徴があるかを検討した報告はない。本研究は、各々の皮膚筋炎特異的自己抗体に特徴的な骨格筋MRI画像所見を明らかにすることを目的とする。【方法】2009年1月から2021年10月までに当センターで筋病診断を受けた例のうち、1) 筋線維内のMxA発現により病理学的に皮膚筋炎と診断が確定している、2) 5つの皮膚筋炎特異的自己抗体のどれかが陽性であることが確定している、3) 骨格筋MRI画像(軸位でなおかつ、脂肪抑制もしくはSTIR画像)が主治医より提供されている、の全てを満たす例を対象とし、骨格筋MRI画像を後方視的に評価した。対象部位は上下肢近位筋で、両側の画像データがある場合には両側とも評価した。また、皮下、筋膜、筋実質に分けてそれぞれスコア化した評価を行った。【結果】対象者となったのは、132名(1歳~90歳、45.4±26.8歳、女性83名)であった。うち18歳未満の小児は37名であった。全体としては、抗NXP2抗体陽性例では、honeycomb signが45名全例に認められ非抗NXP2抗体陽性皮膚筋炎と比較して有意に多く(p<0.01)、筋膜病変が強く、びまん性に広い病変を認める場合が多かった。逆に抗MDA5抗体陽性例では、honeycomb signを認める場合が19名中9名(47.4%)と非抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎と比較して有意に少なく(p<0.01)、斑状の病変分布が多い一方でびまん性に広い病変を認める場合が少なかった。【結論】抗NXP2抗体および抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎では、特徴的な画像所見が認められる。

Pj-053-4 全身性強皮症と筋炎のオーバーラップ症候群での肩関節可動域制限出現例の検討

〇岸 諒太、新保 淳輔、木崎 利哉、荻根沢真也、福島 隆男、牧野邦比古 新潟県立新発田病院 脳神経内科

【目的】全身性強皮症と筋炎のオーバーラップ症候群で皮膚硬化に関係しない肩関節可動域制限を認めた症例での臨床的特徴を検討した。【方法】当科入院したオーバーラップ症候群のうち、肩関節可動域制限をきたした2症例を後方視的に検討した。【結果】症例1、39歳女性。37歳時に関節痛で発症し、30ヶ月後に肩関節可動域制限が出現した。血清CKは1000U/Lで推移し、抗U1-RNP抗体が陽性だった。入院時肩関節可動域(右/左)は外転90/90度、屈曲90/90度であった。MRI STIR画像で回旋筋腱板周囲の炎症所見を認めた。肩関節可動域制限出現後9ヶ月でプレドニゾン1mg/kg/日の内服で治療を開始し、血清CK値は正常化し、肩関節可動域とMRI所見の改善を認めた。症例2、71歳女性。70歳時に手のこわばりで発症し、4ヶ月後に肩関節可動域制限が出現した。血清CKは1200U/Lで推移し、抗Ku抗体が陽性だった。入院時肩関節可動域(右/左)は外転70/80度、屈曲80/90度であった。MRI STIR画像で回旋筋腱板周囲の炎症所見を認めた。肩関節可動域制限出現後10ヶ月でプレドニゾン1mg/kg/日の内服で治療を開始し、血清CK値は正常化し、肩関節可動域とMRI所見の改善を認めた。【結論】全身性強皮症及び筋炎のオーバーラップ症候群では肩関節可動域制限をきたすことがある。肩関節可動域制限出現後から時間が経過していても、ステロイド治療により肩関節可動域は改善しうる。肩関節可動域制限の原因として、回旋筋腱板周囲の炎症の関与が考えられた。

Pj-053-5 全身性強皮症における臨床筋病理像の検討

〇北村明日香¹、清水 潤^{1,2}、前田 明子¹、久保田 暁¹、戸田 達史¹ ¹東京大学医学部附属病院 脳神経内科、²東京工科大学 医療保健学部 理学療法学科

【目的】全身性強皮症(SSc)に伴う筋炎の臨床筋病理像は、これまで多数例での詳細検討はなされていない。SSc特異的3抗体陽性はSScの診断小基準に含まれ、SScには3抗体陽性と陰性の例がある。SScの臨床筋病理像を後方視的に検討した。【方法】当院でSScと診断され生検筋筋検討のされた連続39例を対象とした。診療録より臨床像を把握。病理所見は炎症像、壊死再生筋像、各種免疫染色での染色性を半定量的に評価した。【結果】男性10例、女性29例。平均年齢は56.7歳(8歳~77歳)。SSc特異的3抗体は15例で陽性(Scl-70:9、セントロメア:5(未検6)、RNAポリメラーゼIII:3(未検12))、3抗体がすべて陰性は18例(66.7%)であった。生検筋の筋力(MMT)は、5が13例(34.2%)、4+が23例(60%)、4-が3例(5%)、不明が1例であった。CKは平均854.3(21~7067)U/L。針筋電図では安静時活動を77.1%(27/35例)で認めた。特異的3抗体未検例の6例を除き、特異的3抗体陽性15例と陰性18例の比較では、MMTは抗体陽性群で5が8例(53.3%)と保たれ、CK値は陽性群で平均516.9(21~1199)U/L、陰性群で平均703.9(42~1549)U/Lと陰性群でより高値の傾向にあった。針筋電図安静時活動は、陽性群で6例(46.2%)、陰性群17例(94.4%)で認めた。病理所見では、炎症の程度、MHC-class I陽性の程度は両群で類似し軽度、抗体陽性群で陰性群と比較して壊死再生像が乏しく(1+:73%)、MHC-class II染色陽性は高い(57%)傾向にあり、MxAの血管染色性は抗体陰性群でより高頻度(73%)であった。【結論】筋病理像検討群ではSSc特異的3抗体は陰性例が比較的多かった。両群の臨床病理像には差異がある可能性が示唆され、全身性強皮症の臨床筋病理では特異抗体の有無に注意し解析していく必要がある。

19日

一般演題
ポスター(日本語)

Pj-054-1 CIDPの長期予後の検討

○青墳 佑弥、澁谷 和幹、三澤 園子、水地 智基、中村 圭吾、狩野 裕樹、諸岡菜里恵、大谷 亮、桑原 聡
千葉大学医学部医学研究院 脳神経内科学

【目的】慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP)の病型別の長期予後に関する最近の報告は少ない。臨床病型別の長期予後、治療反応性について明らかにする。【方法】2000年以降、当科に通院歴のあるCIDP患者連続症例から、初回治療時、治療開始5年後のoverall neuropathy limitation scale (ONLS) が判断可能な56例を対象とした。抗Neurofascin155抗体陽性、抗Contactin1抗体陽性は除外した。臨床病型、初回治療反応性、治療開始後5年間の再発の有無、治療開始5年後ONLSについて後ろ向きに検討した。【結果】CIDP 56例の内訳は平均発症時年齢42.3歳、男性32名であった。臨床病型はtypical CIDP 33例、CIDP variants 23例(multifocal 18例, distal 4例, sensory-predominant 1例)であった。初回治療への反応性はIVIgでtypical 80%, variants 50%にみられ、副腎皮質ステロイドでtypical 92%, variants 60%にみられた(p=0.049)。初回治療に反応した群のうちtypicalは64%, variantsは69%が5年以内に再発した。治療開始5年後ONLSが0,1まで改善した割合はtypical 52%, variants 39%, 2-4の患者はtypical 42%, variants 43%, 5以上と重症に後遺していた患者はtypical 6%, variants 17%であった。治療開始5年後に寛解している割合はtypical 61%, variants 43%であった。【結論】CIDP患者の長期予後は概ね良好であったが、約半数の患者は5年以上の維持治療継続を要し、約11%の患者は重度の障害が残存していた。臨床病型による差異がある可能性が示唆された。

Pj-054-2 当院における慢性炎症性脱髄性多発神経炎に対する免疫グロブリン療法による維持療法

○水野 将行、佐藤 豊大、川嶋 将司、大喜多賢治、松川 則之
名古屋市立大学 神経内科学

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)に対する進行抑制・再発予防のための維持療法は、免疫グロブリン製剤の経静脈的(IVIg)または経皮的(SCIg)投与が可能となり投与症例が増えている。当院における免疫グロブリン療法の状況を確認し、その特徴を検討する。【方法】2016年1月1日~2021年10月31日の期間で、当院当科においてCIDPの維持療法として免疫グロブリン療法歴のある症例を後ろ向きに検討した。【結果】症例は7例(男性4例、女性3例)、平均年齢は64.0±17.4歳、平均罹病期間は4.9±1.2年、臨床病型は典型的CIDP 4例、DADS 2例、MADSAM 1例で、抗SGPG/MAG抗体陽性が1例、抗ガングリオシド抗体陽性が2例あった。初発時または診断時に全ての症例が経静脈的免疫グロブリン療法で治療され、いずれも有効であった。臨床経過は、単回経過が1例、再発性経過が5例、進行性経過が1例であった。免疫グロブリン療法以外も含めた維持療法は、初発時からの導入2例、再発以後の導入5例であり、副腎皮質ステロイド薬からの導入3例、免疫グロブリン療法からの導入4例(IVIg 2例、SCiG 2例)であった。経過中に維持療法をIVIgからSCiGに変更したのが2例あり、いずれも効果が不十分であった。またSCiGからIVIgに変更したのも2例あり、効果が不十分が1例、もう1例は自己注射の手法が困難であることが理由であった。効果が不十分で変更した症例では、変更後の免疫グロブリン療法は概ね有効であった。2例は副腎皮質ステロイド薬を併用していた。【結論】維持療法での免疫グロブリン療法が投与可能となった後は、単剤から導入する症例が増えている。IVIgの効果が不十分であったもSCiGが有効な症例、またその逆の症例もあり、いずれかの免疫グロブリン療法での維持療法が奏功しなくとも別経路の変更を検討できるのではないかと考えられた。副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬併用の有用性などについては、今後も症例の集積が必要と考えられた。

Pj-054-3 リアルワールドデータをを用いた国内CIDP患者における診療実態の分析

○桑原 基¹、楠 進^{1,2}、五十嵐 中^{3,4}、福島 卓⁵、秋山 哲志⁵、土肥 衛⁵、松丸 昌幸⁵、Er-win Hew⁵
¹近畿大学医学部 脳神経内科、²独立行政法人地域医療機能推進機構、³横浜市立大学医学部健康社会医学ユニット、⁴東京大学大学院薬学系研究医薬政策学、⁵CSL ベーリング株式会社 メディカルアフェアーズ本部

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)は希少疾患であり、大規模な前向き研究の実施が難しい。そのため、本研究では商用レセプトデータベースを用いて実臨床でのCIDP患者の診断・治療の実態を明らかにすることを目的とした。【方法】メディカル・データ・ビジョン株式会社(MDV)が提供するレセプトデータを基に後ろ向きに解析を実施した。MDVのデータベースは、全国のDPC病院370施設 約2,500万人のデータが匿名化されたものである。2008年4月~2018年8月までの当データベース上で、ICD-10コード:G618(慢性炎症性脱髄性多発神経炎)を有する患者を分析対象とし、CIDP確定診断に至るまでに実施した各種診断検査の実施割合、各治療を受けた患者の割合を検討した。【結果】解析対象 4,564例(CIDP全体集団)のうち、診断日より前の2カ月間の医療記録があり、新たにCIDPと診断された患者集団(Naïve CIDP集団)は1,658例であった。そのうち、CIDPの治療が行われた患者は、1,227例であった。Naïve CIDP集団において、CIDPと確定診断される前2カ月~確定診断月までの期間に実施された検査として、神経伝導検査が48.1%(798/1,658例)の患者で実施され、脳脊髄液検査が38.4%(636/1,658例)、神経生検が3.0%(50/1,658例)であった。確定診断時には、鑑別疾患としてギラン・バレー症候群が8.1%(134/1,658例)、シュリンゲン症候群4.4%(73/1,658例)、全身性エリテマトーデス3.7%(61/1,658例)、糖尿病性ニューロパチー3.6%(60/1,658例)、多発性運動ニューロパチー2.7%(44/1,658例)が確認された。確定診断後に最初に実施された治療は、静注用免疫グロブリンが40.2%(666/1,658例)、副腎皮質ステロイドが33.6%(557/1,658例)、血漿浄化療法が1.7%(28/1,658例)であった。【結論】リアルワールドデータをを用いた国内CIDP患者の分析において、診断検査および初回治療の実態が明らかとなった。

Pj-054-4 慢性炎症性脱髄性神経炎の画像分析

○駒ヶ嶺朋子、青木 伶佳、濱口 真衣、船越 慶、鈴木 圭輔、国分 則人
獨協医科大学 内科学(神経)

【背景】慢性炎症性脱髄性神経炎は時に末梢神経の肥厚を呈する。EAN/PNSの診断ガイドラインでは、この神経肥厚を検出するには超音波検査が推奨され、MRIは診断根拠としては推奨されていないが、腕神経叢の冠状断・矢状断DIXON/STIRで神経根の拡大や高信号化が見られるとされている。【目的】頸椎MRI、T2WIの軸断で末梢神経の肥厚を検出・同定できるか検討する。【方法】過去11年間で神経伝導検査を行い慢性炎症性脱髄性神経炎と診断した一施設での連続症例44名を対象とした。電子カルテで後向きに頸椎MRIが行われているか確認し、行われていた場合に腕神経叢厚を測定した。対照として、手術前評価や鑑別診断目的に神経伝導検査を行う機会があった頸椎症患者のMRIで腕神経叢厚を測定した。両群の差はMann-WhitneyのU検定を用いて検討した。【結果】慢性炎症性脱髄性神経炎患者44名中、29名(66%)が鑑別診断のために頸椎MRIを撮影されていた。腕神経叢厚の中央値は右3.7 mm(2.17~9.83 mm)、左3.48 mm(1.7~11.08 mm)であった。左右差はなかった(p=0.69)。対照の頸椎症患者36名においては中央値は右1.84 mm(0.87~3.71 mm)、左1.8 mm(0.88~2.95 mm)であった。左右差はなかった(p=0.11)。慢性炎症性脱髄性神経炎群と頸椎症群では腕神経叢厚に有意に差が見られた(p<0.01)。【結論】亜急性に起きた運動・感覚神経障害に対し頸椎症の診断目的で行う頸椎MRIで、脊柱管内のみならず末梢神経にも注意を向けることは、慢性炎症性脱髄性神経炎の可能性を疑うきっかけとして有用なものではないかと考えた。

Pj-054-5 Multifocal型慢性炎症性脱髄性多発神経炎の再発リスク

○関口 縁¹、三澤 園子²、大谷 亮²、諸岡菜里恵²、狩野 祐樹²、中村 圭吾²、青墳 佑弥²、水地 知基²、澁谷 和幹²、桑原 聡²
¹J R 東京総合病院 脳神経内科、²千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)のうちMultifocal型、別名MADSAM(Multifocal acquired demyelinating sensory and motor polyneuropathy)は、Typical型より再発リスクが高く、治療反応性も低い。Multifocal型の再発リスクを明らかにすることを目的に、以下の検討を行った。【方法】当科を2007年から2020年までに受診したCIDP患者で、EFNS/PNS基準によりMultifocal型と分類した症例を対象とし、初診からの再発有無および期間と、初診時の年齢や初発から受診までの期間、再発回数、臨床症状(脳神経麻痺、呼吸障害、ONLS:Overall neuropathy limit actions scale、蛋白細胞乖離)との関連を解析した。【結果】患者数は20例、男性7例で、初診時の年齢は中央値39歳(範囲13-73)、初診時ONLSはAm 2(0.4)、Leg2(0.4)ともに中央値(範囲)であった。初発時の年齢は中央値35歳(7-72)、初発から初診までの期間は中央値25ヶ月(範囲3-306)、初診以前に神経症状のエピソードを認めたのは11例、うち7例は3回以上神経症状の病歴があった。当科初診後の再発率は67%、再発までの期間は当院初診から中央値24ヶ月(2-150ヶ月)であった。5年間再発がなかった6例を無再発群として解析したところ、初診以前に神経症状のエピソードを認めなかった症例が優位に多かった。他の項目では有意差を認めなかった。【結論】Multifocal型CIDPの再発率は7割近くと高率で、特に診断以前に神経症状の病歴がある患者は再発する可能性が高いと考えられた。神経症状が出現すると治療抵抗性のことも多く、再発リスクが高い群においては注意深い観察が必要である。

Pj-054-6 糖尿病合併CIDP症例の臨床的特徴

○神田 創、清水 文崇、根本 隆、大石真莉子、竹下 幸男、前田 敏彦、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】糖尿病性ニューロパチーは糖尿病の中で最も頻度の多い合併症であり、感覚神経優位の多発神経障害を呈する。慢性炎症性脱髄性根ニューロパチー(CIDP)患者の9-27%に糖尿病を合併するとされており、両疾患の合併率は高い。糖尿病を合併したCIDP患者の臨床経過と神経所見、電気生理学的検査所見の特徴を検討した。【方法】2015年2月-2021年10月に当科で入院加療した糖尿病合併CIDP連続5症例の臨床情報を非糖尿病CIDP連続30例と比較検討した(平均値、p値)【結果】5名はすべて男性、全CIDPの14%(5/35)を占めていた。糖尿病の罹患率は平均22.4年で、4例に末梢神経障害以外の糖尿病性合併症を認めた。CIDP発症年齢は平均64.4歳であった(非糖尿病CIDP 60.3, p=0.17)。CIDP臨床型は典型的CIDPが3例、多発性が1例、遠位型が1例であり、全例運動優位であった。末梢神経伝導検査では正中神経で遠位潜時平均8.4ms(6.9ms,p=0.18)、脛骨神経で遠位潜時平均9.6ms(5.7ms, p=0.87)、速度25.8m/s(CIDP 35.3m/s, p=0.046)、CMAP 0.37mV(5.5mV, p=0.046)であった。全例で伝導ブロックまたは波形の時間的分散を認めた。脳脊髄液蛋白の平均値は121.2mg/dL(69.4mg/dL, p=0.03)であった。寛解導入療法として、全例でIVIg療法を施行し、2例でその後にステロイド導入がなされていた。治療前のHughes gradeは平均2であり、IVIgで全例MMT上の改善を認めたが、治療後のHughes gradeに変化はなかった。維持療法として、IVIg(3名1ヶ月毎14名、2ヶ月毎が2名)とSCiG(1名)を選択した。【考察】糖尿病合併CIDPはCIDPの14%にみられており、全例運動優位であった。非糖尿病群と比較して、末梢神経伝導検査での脛骨神経の脱髄所見とCMAP低下、脳脊髄液蛋白高値が有意差をもって認められた。全例で寛解導入療法としてIVIg治療がまず選択され、MMTでの改善がみられた。維持療法としては免疫グロブリン維持療法が選択された。

Pj-055-1 取り下げ演題

Pj-055-2 新たなる遺伝性アミロイドニューロパチー病型: A β 2Mアミロイドーシス兄弟例○加藤 修明¹、吉長 恒明¹、矢崎 正英^{2,3}、草場 哲郎⁴、山野 哲弘⁵、宮川 文⁶¹信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、²信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所、³信州大学医学部保健学科 検査技術科学専攻 生体情報検査学、⁴京都府立医科大学 腎臓内科、⁵京都府立医科大学 循環器内科、⁶京都府立医科大学 病理診断科

【目的】世界3家系目となる遺伝性A β 2Mアミロイドーシス家系の臨床像を明らかにする。【症例】兄: 60歳代に手指しびれと水様下痢が出現。70歳代に足趾しびれ出現。数年後にS病院受診。自律神経障害(起立性低血圧、下痢、排尿障害)、四肢しびれ、両側手根管症候群を認めた。胃十二指腸粘膜にアミロイド沈着陽性。当科に解析依頼があり質量分析でAHあるいはA β 2Mアミロイドーシスが疑われたが沈着量が少なく追加検査が困難だった。弟: 70歳代に便秘と下痢の繰り返し出現。数年後に起立性低血圧出現。翌年に手根管症候群出現。K病院受診。胃粘膜にアミロイド沈着を認め当科へ解析依頼あり。免疫染色でAA, AL κ , AL λ , TTR陰性であり質量分析でAL κ が疑われたが確定診断に至らなかった。翌年に腎機能低下出現。数年後に前医受診し腎生検にアミロイド沈着陽性。ALに合致しない経過があり当科へ再解析依頼があった。【結果】 β 2Mを含むルーチンの免疫染色で弟の腎検体に β 2M陽性が判明。兄の消化管粘膜再評価で β 2M陽性が判明。兄弟のB2M遺伝子解析で既知のD76N (p.D96N) 変異を同定し、遺伝性A β 2Mアミロイドーシスと診断した。遺伝性A β 2Mアミロイドーシスはこれまでに2家系 (D76NとV27M) の報告がある。本家系は既知のD76N変異家系と同様、自律神経ニューロパチー主体の臨床像を呈し、遺伝性ATTRアミロイドーシスの臨床像と類似していた。【結論】遺伝性A β 2Mアミロイドーシスは遺伝性アミロイドポリニューロパチーを来たす非ATTRアミロイドーシスの新たな病型として重要である。

Pj-055-3 硝子体混濁で発症したATTRvアミロイドーシスの2症例

○江口 博人¹、竹重 遙香¹、中島明日香¹、富施 敦仁¹、深江 治郎¹、金井恵美子²、下 泰司¹¹順天堂大学附属練馬病院 脳神経内科、²順天堂大学附属練馬病院 臨床検査科

目的: ATTRvは全身の組織に異常トランスサイレチンが沈着する常染色体優性遺伝の希少疾患である。多臓器疾患であり、変異部位により表現型が異なる。主な病変部位としては末梢神経、心臓、消化管などがあげられる。今回硝子体混濁で発症したATTRvの2症例について報告、考察する。方法: 2020年全身性アミロイドーシス改定診断基準に基づいて診断した。病歴、家族歴、出身地を確認。生検は上下部消化管粘膜、硝子体より施行し、コンゴレッド染色、抗TTR抗体による免疫染色を施行、血清中の異型TTRの解析、遺伝子検査を施行した。治療開始前後にて神経学的所見、NIS、COMPASS-31、眼科的診察、末梢神経伝導速度検査、心電図、心臓エコー検査、^{99m}Tc-Pyrophosphateシンチにて評価した。結果: 症例1は37歳時、両眼硝子体混濁、眼アミロイドーシスで発症し、42歳時、四肢末梢のしびれが出現した際に硝子体TTR免疫染色陽性、Val71AlaATTRvの診断となる。タファミジスメグルミン開始、2年後パチシランナトリウムに変更。変更後より末梢神経伝導速度検査の改善、NTproBNPの改善等を認めるも緑内障の増悪を認める。症例2は72歳時、両眼硝子体混濁、眼アミロイドーシスで発症。74歳時両下肢しびれ出現、78歳時精査にてVal30MetATTRvと診断される。パチシランナトリウムにて治療開始後しびれは改善し、眼症状も増悪は認めない。結論: Val71Ala遺伝子異常はこれまで5家計しか報告がなく、いずれも眼アミロイドーシスが主症状であった。症例1はアジアで最初の報告である。また症例2のように高齢発症のATTRvは眼症状から発症する症例が散見される。パチシランは末梢神経障害に対して有効であったが、眼症状に対しては有効性が乏しいと考えられた。病気の早期発見と治療開始後の眼症状の進行のために眼科との積極的な連携が必要と考えられる。

Pj-055-5 Popeye signを認めたATTRvアミロイドーシス

○野村 隼也、増田 曜章、三隅 洋平、植田 光晴
熊本大学 神経内科

【目的】Popeye signは上腕二頭筋の長頭腱が断裂して筋腹が膨隆する所見である。本症候と、野生型トランスサイレチン(TTR)の原因とする野生型ATTRvアミロイドーシスの関連性が報告されている。本研究の目的は、Popeye signを認めたATTRvアミロイドーシスの臨床的特徴を明らかにすることである。【方法】2019年4月から2021年11月の期間に当科で入院精査を行った患者のうち、Popeye signを認めた3症例の臨床的特徴を後方視的に解析した。【結果】3症例のうち、2症例は野生型ATTRvアミロイドーシス、1症例は遺伝性ATTRvアミロイドーシスであった。症例1は心原性脳梗塞を発症。入院時Popeye signを認めた。心エコーで拡張障害、ピロリン酸心筋シンチで心筋異常集積、消化管粘膜生検でアミロイド沈着を認め、同部位は抗TTR抗体陽性。TTR遺伝子変異はなく野生型ATTRvアミロイドーシスと診断。症例2は緩徐進行性の右上肢筋力低下を認めALSと診断。入院時Popeye signを認めた。心エコーの拡張障害、肥厚からアミロイドーシスの合併を疑い精査。M蛋白陰性、ピロリン酸心筋シンチで心筋異常集積、TTR遺伝子変異はなく野生型ATTRvアミロイドーシスと診断。症例3は緩徐進行性の感覚運動性ニューロパチーに対し当初CIDPを疑い加療するも症状は進行。アミロイドーシスの検索を行い、消化管粘膜生検でアミロイド沈着、同部位は抗TTR抗体陽性。TTR遺伝子検査の結果、遺伝性ATTRvアミロイドーシス(Ala97Gly)と診断。治療方針決定目的の入院時にPopeye signを認めた。【結論】Popeye signを認める患者では、野生型または遺伝性ATTRvアミロイドーシスを鑑別する必要がある。

Pj-055-4 低域遮断フィルター設定がFAP患者の下肢遠位部複合筋活動電位の持続時間に与える影響

○星野 優美¹、小平 農¹、大橋 信彦¹、森田 洋^{1,2}、関島 良樹¹¹信州大学病院 脳神経内科・リウマチ・膠原病内科、²信州大学 総合健康安全センター

【目的】軸索障害型末梢神経障害であるトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者は脱髄性末梢神経障害である慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) と誤診される、その電気生理学的な要因は十分明らかでない。低域遮断フィルター設定は遠位部複合活動筋電位 (DCMAP) の持続時間に影響を与えるが、設定は施設において様々である。CIDPのEFNS/PNS電気診断基準 (2010) ではDCMAP持続時間のcut off値は低域遮断フィルター設定20Hzでの検査結果をもとに規定されていたが、改定EAN/PNS電気診断基準 (2021) では2、5、10、20Hzの低域遮断フィルター設定におけるDCMAP持続時間のcut off値が規定された。我々は低域遮断フィルター設定がFAPの誤診につながる電気生理学的な一因である可能性を考え、低域遮断フィルター設定がFAP患者の下肢DCMAP持続時間に与える影響を検討した。【方法】FAP患者50名において低域遮断フィルターを2、5、10、20Hzと変化させて脛骨神経、腓骨神経のDCMAPを記録し、DCMAP持続時間に与える影響を検討した。また、EAN/PNS電気診断基準を満たすようなDCMAP持続時間延長をきたす割合を個々の低域遮断フィルター設定において検討した。【結果】低域遮断フィルターを20→10→2Hzと下げるほど腓骨神経のDCMAPの持続時間は延長した (p<0.05)。一方、脛骨神経では有意差を認めなかった。また、両神経においていずれの設定においてもEAN/PNS電気診断基準を満たすDCMAP持続時間の延長は認めなかった。それぞれ9例においては高度の軸索障害のためCMAP振幅が非常に小さく基線の揺れにより解析不能であった。この中には強引にDCMAP持続時間の計測を行うと脱髄基準を満たしてしまう症例もあり、注意を要すると考えられた。【結論】FAPにおいても低域遮断フィルター設定により下肢のDCMAP持続時間は変化するが、EAN/PNS電気診断基準を用いることで脱髄と誤診される可能性はほとんどなくなる。

Pj-056-1 帯状疱疹性多発脳神経麻痺による嚥下障害の予後の検討

○宮川 晋治、作田 健一、谷口 洋
東京慈恵会医科大学附属柏病院 脳神経内科

【目的】水痘帯状疱疹ウイルスは急性経過の多発脳神経麻痺を引き起こし、嚥下障害を呈することがある。一般的に本疾患は治療反応性がよく予後良好とされるが、診断の遅れが治療の遅れにつながり後遺障害を残した症例も報告されており、時に嚥下障害が遷延し胃瘻造設を余儀なくされる症例も経験する。本疾患の予後不良因子や長期的な予後について検討した。【方法】2011年11月から2021年10月までの10年間に、当院で帯状疱疹性多発脳神経麻痺による嚥下障害のため入院加療歴がある症例を対象に、診療録から臨床情報を後方視的に検討した。検討項目は年齢、性別、病変側、免疫不全の有無、皮疹の有無、脳神経麻痺の種類、血清抗体価、髄液所見、発症から治療開始までの日数、治療内容、入院期間、胃瘻造設の有無、摂食状況のレベルの推移を検討した。摂食状況はFILS (Food Intake Level Scale) を用いて評価した。【結果】調査期間の間に14例が入院加療されていた。平均年齢67歳 (30-82歳) で性差や左右差は認めなかった。全例が抗ウイルス薬とステロイドの併用がなされていた。入院時の平均FILSは3.1であったが、11例が退院時にFILS 8以上まで改善し経口摂取のみで自宅退院可能であった。胃瘻造設は3例でされており全例がリハビリ転院を要した。2群間で脳神経麻痺の広がりや皮疹の有無、治療開始までの日数、髄液所見、抗体価との関連はなかったが、年齢は胃瘻造設例で高い傾向にあった。胃瘻造設例のうち1例は1年後にFILS 8まで改善し胃瘻抜去可能となった。1例は9ヶ月後にはFILS 7の経口摂取可能のみで代替栄養が不要なレベルまで改善したが、元々嚥下障害の基礎疾患を有しており胃瘻抜去は不可能であった。【結論】帯状疱疹性多発脳神経麻痺による嚥下障害において、年齢は予後不良因子となりうる。ただし予後不良例でも時間がかかるが改善することもあり、諦めずにリハビリテーションを継続することが重要である。

Pj-056-2 ステロイド治療により速やかな改善が得られた慢性経過のEGPAによる末梢神経障害

○佐野 宏徳、前田 敏彦、大石真莉子、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】好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA)で末梢神経障害は、虚血に伴う非対称性、軸索長非依存性の軸索障害を呈し、治療の遅れは、通常、不可逆性の後遺症をきたす。今回、3ヶ月以上の慢性経過にも関わらず、ステロイドによる免疫治療で末梢神経障害が速やかに改善したEGPA 2例の臨床的特徴を検討した。【方法】症例1: 50代女性、気管支喘息と好酸球性肺炎の既往あり。約1年半前からの左側優位の両下肢遠位優位の疼痛が持続し入院。長母趾伸筋の徒手筋力試験(MMT)は5-/4。両アキレス腱反射が低下し、足関節に遠に痛覚過敏をみとめた。末梢血好酸球が増多し、MPO-ANCA、PR3-ANCAは陰性であった。左脛骨神経の複合筋活動電位振幅(CMAP)が低下していたが、その他の被検神経の運動・感覚神経伝導検査はすべて正常であった。大腸生検で好酸球による炎症細胞浸潤と肉芽腫をみとめた。症例2: 40代男性、気管支喘息と慢性下痢の既往あり。約3ヶ月前から生じた両母趾の背屈障害で入院。長母趾伸筋のMMT 3-/2以外に四肢筋力低下はなく、両アキレス腱反射が低下していた。末梢血好酸球の増多、非特異的IgE増加、PR3-ANCA陽性、両脛骨神経でCMAPが低下していたが、両脛骨・腓骨神経は正常であった。針筋電図検査では両側の長母趾伸筋で自発放電を伴わない神経再支配所見のある神経原性変化があり、腸管粘膜への好酸球浸潤像をみとめた。【結果】2例とも、筋力低下は両側母趾背屈に局限し、ほぼ左右対称性の分布を示した。プレドニゾン1mg/kg/日の内服により速やかに筋力低下は軽快し、異常のみられた脛骨・腓骨神経のCMAPはほぼ基準値内に改善した。【結論】慢性経過のEGPAによる末梢神経障害で、免疫治療によって速やかな反応性を示す一群が存在する。虚血ではなく、好酸球浸潤に伴う機能的な伝導障害の機序が想定された。

Pj-056-3 リベド血管症とニューロパチー

○鈴木 美紀、小林 正樹、北川 一夫
東京女子医科大学病院 脳神経内科

【目的】リベド血管症は下腿に局限する真皮血管の血栓症で、ニューロパチーを呈した報告が散見される。【方法】リベド血管症の経過中に、ニューロパチーが出現した症例の臨床所見の検討と、文献的考察を行う。【結果】3例とも女性(51~86歳)、繰り返す皮膚潰瘍に対し血管拡張薬を主に経過観察されていた。皮膚症状から神経症状の発現までの期間は2~10年であった。いずれも靴下型の感覚障害が出現し、電気生理検査で軸索性変化を認めた。神経生検では、症例1: 大径有髄線維密度の低下、神経上膜の閉塞血管と炎症性細胞浸潤、筋内血管に壊死性血管炎の所見、症例2: 多果性変化と急性期の軸索性、神経上膜の血管閉塞とその周囲の炎症性細胞浸潤が見られたが、明らかな壊死性血管炎の所見は得られず、症例3: 有髄線維密度の高度低下と神経上膜血管の閉塞・再開通所見、および神経束内血管周囲に軽度のリンパ球浸潤が見られたが壊死性血管炎の所見は区別し難い虚血変化主体であった。症例1・2で抗血栓療法に加えステロイド投与が行われ、感覚障害は軽快したが、皮膚所見は一進一退であった。症例3は皮膚所見も軽く、抗血小板療法追加で経過良好であった。【考察】皮膚科領域では病理組織学的にリベド血管症は真皮小血管の血栓症で治療は抗血栓療法、皮膚血管炎(皮膚型関節性多発動脈炎)は真皮皮下境界部の小動脈炎で治療にはステロイドも考慮される。神経領域では、非全身性血管炎性ニューロパチーがよく知られ、網状紫斑等の皮膚所見はあってもよい。非全身性血管炎性ニューロパチー、皮膚血管炎からリベド血管症まで、孤立した単臓器疾患である場合がある一方で、厳密には区別し難い連続性のある病態である可能性が考えられた。【結論】リベド血管症に関連したニューロパチーと血管炎性ニューロパチーの鑑別は容易ではなく、症例毎の対応が必要である。

Pj-056-4 糖尿病性腰部神経叢障害の臨床的検討

○喜多也 志士^{1,2}、寺澤 英夫¹、清水 洋孝¹、上原 敏志¹、東 靖人²
¹県立姫路循環器病センター 脳神経内科、²姫路中央病院 神経内科

【目的】糖尿病性腰部神経叢障害の臨床像を検討する。【対象及び方法】2010年から2017年の間に、他の成因为否定性的な糖尿病性腰部神経叢障害11例を対象に、糖尿病罹病期間、発症から入院までの期間、神経学的所見、採血・髄液所見、電気生理学的所見、MRI所見、免疫療法効果、予後を後方視的に調査した。【結果】1) 11例全例男性、平均年齢66.8±13.6歳(47から86歳) 2) 糖尿病罹病期間: 平均13.9年、中央値10年、全例2型糖尿病 3) 発症から入院までの期間: 平均15.8ヶ月、中央値4ヶ月 4) 病側: 両側7例、片側4例 5) 神経学的所見: 筋力低下11例、筋萎縮5例、感覚障害7例、病側深部腱反射減弱から消失9例、Lasegue徴候1例 6) 生化学・血清学的所見: HbA1c平均7.5%、中央値7.2%、血清自己抗体は3例、M蛋白なし 7) 髄液所見(10例): 細胞数増多3例、蛋白上昇10例、IL-6上昇2例 8) 電気生理学的所見: CMAP低振幅11例、SNAP低振幅8例、F波異常10例、針筋電図では慢性神経原性所見6例、安静時放電9例、脱神経所見6例 9) MRI所見: 軽度の馬尾圧迫3例、腰部神経叢脂肪抑制での神経根-神経幹高信号域0例、下肢筋(9例)は筋萎縮8例、脂肪抑制筋内高信号5例 10) 筋病理2例、筋病理1例では炎症細胞浸潤なし 11) 免疫療法・効果: 予後: 副作用皮膚アレルギー2例、薬剤は3例中2例有効、免疫グロブリン大量静注療法は10例中8例有効、免疫抑制剤点滴1例無効。完全寛解3例、部分寛解7例、悪化1例。有効3例では再燃後に薬剤の繰り返し投与を要した。【結論】自験例の検討では血糖コントロールは比較的良好で免疫療法奏功例が多い。本疾患は微小血管炎など自己免疫機序が推定されており免疫療法を試みる事は臨床的に重要である。

Pj-056-5 糖尿病性神経障害の長期予後: 1型糖尿病と2型糖尿病の比較の観点から

○狩野 裕樹、瀧谷 和幹、水地 智基、中村 圭吾、諸岡 菜里恵、大谷 亮、青埴 佑弥、桑原 聡、三澤 園子
千葉大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】糖尿病(DM)の慢性合併症であるDM性多発神経障害(DPN)の発症メカニズムについては、未だ不明の点が多い。更に、1型DMと2型DMではDPNの病態機序が異なることされている。また、DPNの長期予後を追った報告は殆どない。今回、DMの成因の違いによる、DPNの長期経過の差異について検討した。【方法】当科で3年以上フォローした、1型DM10例、2型DM26例(いずれもインスリンを使用しているもの)を対象とした。初診時および3-5年時点での臨床症状、神経伝導検査(NCS)の変化について、比較検討を行った。【結果】初回評価時の平均年齢(1型: 55.4歳、2型: 55.2歳)、性別(1型: 男性5名、2型: 男性12名)、DM罹病期間(1型: 17.7年、2型: 14.2年)、観察期間(1型: 4.5年、2型: 4.3年)、観察開始時HbA1c(1型: 8.4%、2型: 8.1%)、NCSのパラメータに有意な差は認めなかった。経年変化では、臨床症状(振動覚およびアキレス腱反射)、血糖変化に差は認めなかったが、1型DMでは、脛骨神経のF波潜時が有意に悪化していた(1型: 3.9msの悪化、2型: 0.8msの改善、p = 0.01)。【結論】1型DMでは、一般に2型DMと比べて、初期からインスリンやCペプチドが欠乏しやすく、これらが末梢神経系に対して神経保護作用や抗アポトーシス作用を有していると言われていた。これらが病態の差異の一因と言われており、たとえ従来の適切な血糖管理を行っていても1型DMのDPNの方が進行しやすく、より厳格な管理を要する可能性があると考えられた。

Pj-056-6 5年以上経過を追えた自己免疫性自律神経節障害3例の臨床経過

○黒野 裕子¹、鳥飼 裕子¹、岡村 正哉¹、原 一^{1,2}
¹済生会神奈川県病院 脳神経内科、²ウェルケアはら脳神経内科

【要旨】自己免疫性自律神経節障害(AAG)は治療しうる自律神経障害として近年注目されている。免疫療法に奏功する例が多く報告されているものの、長期経過についての報告は少ない。AAGと診断後、5年以上経過を追えた3例を報告する。【症例1】20代女性: X4年、便秘で発症。X年、重度便秘・起立性低血圧(OH)・瞳孔異常・無月経等を認め抗AChR抗体陽性よりAAGと診断。単純血漿交換後、ステロイド内服を開始し症状はほぼ消失した。X+3年、感冒を契機に左眼の羞明とOHが再燃。ステロイドバルスで加療し改善。経過中2回の出産を経験したが「妊娠中・産後の症状悪化なし。X+5年、ステロイド内服継続した状態で転医。【症例2】50代男性: X年、急性発症の重度のOHのため入院。抗AChR抗体陽性でAAGの診断。大量免疫グロブリン療法(IVIg)は奏功し、治療後は歩行可能であったがすぐに再燃した。IVIgを繰り返しながらPSL内服や免疫抑制剤を併用するも、短期間での再燃を繰り返し治療に難渋した。また発症半年後~幼児化・全生活史健忘等の精神症状を認めた。X+8年、自律神経症状・精神症状・気管支炎と考えられていた慢性咳が消失し突然寛解した。以降1年弱、再燃がない状態が続いている。【症例3】80代女性: X1年立ち眩暈を自覚。X年、胃潰瘍による貧血で入院。貧血改善後も座位がとれない程のOHがあり抗AChR抗体測定し陽性。IVIgが奏功したが再燃を繰り返し、X+1年頃までIVIgやステロイドバルス療法を繰り返した。その後、OHは残存するものの失神はなくなり歩行可能な状態にまで改善した。X+3年失神が増えたことから再燃を疑いIVIgを施行している。X+5年現在、少量のステロイド内服で安定。経過中、被殺出血あり。【考察】3例とも急性期の免疫療法は奏功したが、いずれの例も再発を認め、長期のステロイド内服等を必要とした。他の自己免疫性疾患同様、AAG例の多くは長期にわたり治療が必要になる可能性がある。

Pj-057-1 非HIV関連かつ免疫抑制剤を使用していない進行性多巣性白質脳症5例の臨床的検討

○穴田麻真子¹、矢口 裕章¹、布村 董¹、石丸 誠己¹、水島 慶一¹、工藤 彰彦¹、佐藤 翔紀¹、阿部 恵¹、江口 克紀¹、長井 梓¹、脇田 雅大¹、白井 慎一¹、岩田 育子¹、松島 明¹、南 尚哉¹、中道 一生²、松野 吉宏³、田中 伸哉⁴、矢部 一郎¹

¹北海道大学 神経内科、²北海道医療センター 脳神経内科、³国立感染症研究所 ウイルス第一部、⁴北海道大学病院 病理学講座、⁵北海道大学大学院医学研究科・医学院 病理学講座 腫瘍病理学教室

【目的】進行性多巣性白質脳症(PML)は、85%近くがHIV感染症を基礎疾患とする欧米と異なり、本邦での基礎疾患はより多彩で、非HIV関連PMLも多いものと推定されているが、その詳細については十分に検討されていない。そこで、免疫抑制剤を使用していない非HIV関連PMLの臨床像を検討した。【方法】2000年1月から2021年10月までの間に当科に通院又は入院し、プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する研究班によるPML診断基準で、definiteもしくはprobableの診断基準を満たし、かつ背景にHIV感染症と免疫抑制剤使用がない5例の背景疾患や画像所見と髄液所見を含めた臨床データを後方視的に解析した。【結果】21年10か月の対象期間で、2000年から2011年までは該当例なく、2012年以降で5例が該当した。発症平均年齢は55.4±23.6歳であった。背景疾患は複雑で、肝硬変が3例、肝細胞癌が2例、糖尿病が2例、慢性B型肝炎、シェーレン症候群、原発性複合型免疫不全症が1例で重複して認められた。大脳病変を呈した症例は3例であり、脳幹もしくは小脳病変を呈した例は3例であった。髄液PCRで診断された症例は2例で、脳生検で診断された症例は3例であった。脳生検で診断された症例のうち2例は髄液PCR陰性であった。確認できた症例でオリゴクローナルバンドはすべて陽性、リンパ球数は3例で1,000/μ以下であった。治療介入された例は4例であった。【考察】PMLは以前に比べて増加傾向にあることが示唆された。これは疾患認知度の上昇と髄液中ICV測定技術の改良が影響しているものと考えられる。また背景疾患では肝疾患が5例中3例と比較的高頻度であった。肝疾患に伴う多巣性白質病変の場合には積極的にPMLを考慮して検査を行うことが望ましい。

Pj-057-2 SARS-CoV-2 ワクチン接種後に急性脊髄炎を起こした2例

○吉田 暉、山西 祐輝、多田 聡、宮上 紀之、安藤 利奈、永井 将弘
愛媛大学病院 臨床薬理神経内科

【目的】COVID-19感染に急性脊髄炎を起こした報告を認めるが、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に急性脊髄炎を起こした報告もまた少数であるが認める。今回我々はSARS-CoV-2 ワクチン接種後に他の誘因のない急性脊髄炎患者を2例経験したため髄液中の抗SARS-CoV-2抗体検査結果を交えて報告する。【方法】1例目は75歳男性でmRNAワクチン接種後3日後より両足にびりびりとしたしびれ感を自覚した。その後しびれ感は両大腿部まで上行し、12日後に排尿排便困難を自覚、14日突然の腰痛と共に両下肢完全麻痺、全感覚消失、膀胱直腸障害を発症した。脊椎MRI検査では造影効果を認めないT8-10椎節部までの長大病変を認めたためステロイドパルス療法、単純血漿交換療法、大量免疫グロブリン療法を施行した。表在感覚が軽度改善する以外には症状の改善は認められなかった。2例目は29歳男性でmRNAワクチン接種翌日から右手右足にしびれ感を自覚した。初回接種21日後に2度目のワクチン接種を行ったが30日後より左上下肢でしびれ感が生じ、左上肢巧緻運動障害及び遠位筋力低下を認めた事から87日後に当科に入院した。MRI検査では延髄から胸髄にかけて散在性に多発病変を認めたためステロイドパルス療法及び免疫グロブリン大量静注療法を施行し筋力は改善したがしびれ感及び巧緻運動障害は残存した。【結果】1例目の患者では血液脳関門の破壊が示唆された一方、2例目の患者では血液脳関門は保たれており髄腔内の抗体産生が示唆された。血液、髄液中の抗SARS-CoV-2抗体価をELISA法で半定量的に測定した。2例共に髄液中の抗体価は上昇していた。【結論】抗SARS-CoV-2ワクチン接種後に急性脊髄炎を起こした患者の髄液中での抗SARS-CoV-2抗体が上昇していた。

Pj-057-3 MERSにおける重症例の臨床的特徴

○木崎 利哉、福島 隆男、岸 諒太、荻根沢真也、新保 淳輔、牧野邦比古
新潟県立新発田病院 脳神経内科

【目的】頭部MRI拡散強調画像で脳梁膨大部に可逆性の高信号病変を呈する脳炎・脳症であるClinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)は、神経症状発症後1か月以内に後遺症無く回復するとされるが、症状が改善せず不良な転帰をとる例もあり、そのような例の臨床的特徴を検討する。【方法】2010年1月から2021年9月に当院入院した脳炎、脳症の診療録を検索し、拡散強調画像で可逆性の脳梁膨大部病変を認めた症例を対象に後方視的に検討した。神経症状が1か月以上持続した例を重症例とし、他の例と比較した。【結果】対象233例中8例(男性6例、女性2例)が該当し、5例が重症例であった。初発症状の多くは頭痛や発熱で、明らかな差異はなかった。その後出現した神経症状は運動失調(75%)、膀胱直腸障害(37.5%)、精神症状(25%)、痙攣(25%)、ジストニア(12.5%)であり、重症例全例で運動失調を認めた。膀胱直腸障害、痙攣は重症例でのみ認められた。また、重症例2例で麻痺性イレウスが出現し、3例で人工呼吸器管理を要した。血清Naの平均は133.9mEq/Lで、重症例1例で低Na血症が遷延した。髄液細胞数、蛋白の平均はそれぞれ92.3/μl、98.6mg/dlで、重症例のみで平均すると134.6/μl、134.6mg/dlであり、より高い傾向を認めた。経過中、MRIにて重症例1例で脊髄病変、1例で両側基底核の散在性病変が出現した。全ての症例でIVMPを施行し、重症例でPSL内服、IVIgも施行した。重症例1例は死亡し、1例は軽度の便秘が持続した。その他の症例は後遺症なく治癒した。いずれの症例でも原因は特定されなかったが、重症例の一部で急性散在性脳脊髄炎が合併した可能性が考えられた。【結論】運動失調や自律神経症状、痙攣、髄液の高度な異常を認める場合は症状の遷延や不良な転帰をとる可能性がある。急性散在性脳脊髄炎の合併にも注意が必要である。

Pj-057-4 取り下げ演題

Pj-057-5 当院でのマルチプレックスを用いた中枢神経感染症の診断の有効性

○合馬 慎二、坪井 義夫
福岡大学病院

【目的】中枢神経感染症は、初期での治療介入が患者の転帰や予後に大きく影響することから迅速かつ正確な診断が極めて重要である。通常の髄膜炎・脳炎の診断には、髄液検査における細胞数、細胞種類や蛋白や糖などの一般検査をはじめ、分離培養検査や各種ウイルス抗体価などが実施されている。しかし、分離培養検査や各種ウイルス抗体価検査はその欠点として時間がかかる点、検出感度の低さなどから十分とは言えない。ウイルス性髄膜炎・脳炎においては感染症遺伝子検査(PCR検査)の開発により、感度は上昇したものの結果が出るまでに時間がかかる点や単一のウイルスしか同定が出来ない点などの課題があった。そこで開発されたのがマルチプレックスPCR法で短時間で多種の遺伝子解析を同時に行うことが可能である。今回、当院に中枢神経感染症で入院し、マルチプレックスPCR法を実施した症例についてその有用性を検討した。【方法】中枢神経感染症の診断で入院した74例においてマルチプレックスPCR法を実施してその検出率及び陽性、陰性一致率を評価した。【結果】マルチプレックスPCRで病原体の検出率は12.1%(9例/74例)であった。エンテロウイルス:4例、HHV6:2例、VZV:2例、HSV1:1例であった。24例で外注検査を実施しており、陽性一致率は75%、陰性一致率は100%であった。【結論】マルチプレックスPCRは感度、迅速、24時間実施可能、多項目同時検出など利点と共に今回の検討でもその有効性が確認された。

Pj-058-1 当院における脳梗塞後てんかんの検討

○鈴木淳一郎、小野村仁美、小原 一輝、清水 貴洋、小森 祥太、中井 紀嘉、伊藤 泰広
トヨタ記念病院 脳神経内科

【目的】脳梗塞後に6.8%がてんかんと診断される。60歳以上でてんかんと診断された34.1%は脳梗塞が原因であり最も多い。本研究は脳梗塞後てんかんの臨床的特徴を明らかにする。【方法】2019年1月から12月までに脳梗塞で当院に入院した368名をretrospectiveに検討した。脳梗塞発症後、7日以上経過してから起こったlate seizureは脳梗塞後てんかんとした。非痙攣性てんかん重積(NCSE)の診断基準は2021年度版アメリカ臨床神経生理学会のガイドラインを使用した。【結果】2019年に脳梗塞で当院に入院した368名中、1年以上追跡可能であった178例(男114名、女64名、平均年齢73.2±11.8歳)を研究対象とした。178例中17例(男10名、女7名、平均年齢71.5±13.8歳)が脳梗塞後てんかんのため当院に入院した。1年以内の脳梗塞後てんかんの発症は10名(5.6%)だった。脳梗塞後てんかんを発生した17例のSeLECT scoreは全員3点以上で、8例が6点以上だった。脳梗塞の病型別では心原性脳塞栓症が8例、アテローム血栓性脳塞栓が8例、その他の脳梗塞が1例だった。脳梗塞入院での退院先別で検討すると自宅退院が2例、回復期リハビリ病院が11例、施設療養型病院が4例だった。脳梗塞入院での退院時mRS別で検討するとmRS3以上が15例だった。初回てんかん発作は12例(71%)で運動発作、5例(29%)で失語や意識障害などの非運動発作だった。初回発作において、けいれん性重積は4例、NCSEは1例、けいれん性重積とNCSEの合併が2例にみられ計7例(41%)は重積発作でてんかんを発生した。初回発作時の頭部MRIではDWI画像で15例中6例(40%)に異常を認めASL画像では9例中2例(22%)に異常を認めた。脳波所見では3例でPeriodic discharge、2例でSpike/sharp wave、10例でFocal slow waveをみとめた。【結論】脳梗塞後1年間で約5.6%がてんかんを発生した。約3割が非運動発作でてんかん発症するため早期の頭部MRI、脳波検査が診断に有用である。

Pj-058-2 新型コロナウイルスワクチン接種後に生じたてんかん発作症例の検討

○出口 章子、出口健太郎
岡山市立市民病院 神経内科

【目的】COVID-19の蔓延予防のために、COVID-19ワクチン接種を受ける人々が急速に増加する中で、様々な副作用も報告されている。これまで各種のワクチンで、けいれんなどのてんかん発作が副作用として報告されているが、COVID-19ワクチン接種後に生じたてんかん発作症例を経験したので、その特徴について検討する。【方法】当院に来院し、てんかん発作と診断した患者で、COVID-19ワクチン接種後1か月以内に発作を生じ、脳波異常を確認した8名の患者について、その特徴を検討した。【結果】該当患者は、男性4名、女性4名で、年齢はそれぞれ46.5±13.2歳、35.5±18.6歳であった。初発てんかん発作の症例が4例、以前からてんかん発作を指摘され、治療中の症例が2例、未治療の症例が2例であった。ワクチン接種1回後に生じた症例が4例、2回後に生じた症例が4例であった。頭部CT、MRI画像で陳旧性の脳血管障害、脳挫傷、脳腫瘍などの器質的異常を有する症例が4例であった。また、髄膜炎、脳症、精神発達遅滞の既往のある症例が3例であった。けいれん発作で発症した症例が7例、非けいれん性発作の症例が1例であった。全症例で急性散在性脳脊髄炎のような新規に出現したと考えられる脳病変は認めなかったが、1例は難治性で自己免疫性脳炎の可能性が考えられ、発作を抑制するために抗てんかん薬だけでは改善せず、ステロイドパルス、単純血漿交換を要した。【結論】COVID-19ワクチンは世界で多数の人々に接種されているため、各種の病態と、ワクチン接種との因果関係を証明することが極めて難しい。しかし、頭蓋内に器質的な問題を有している患者では、接種後にてんかん発作を生じやすい可能性が否定できず、今後も検討が必要である。

Pj-058-3 焦点てんかん発作後もうろう状態の期間とASL法による非焦点側の脳灌流画像所見の関連

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

【目的】てんかん発作後のもうろう状態は数時間以内に回復する症例が多いが、数日から数週間と遷延する症例も散見され、脳血流の変化が関与していると考えられる。本研究では、頭部MRIのArterial Spin Labeling (ASL) 法を用いて、意識減損を伴う焦点起始発作後のもうろう状態の期間と非焦点側の脳灌流が関連するかを検証した。**【方法】**2017年1月から2021年10月までに意識減損を伴う焦点起始発作で当院に入院して頭部MRIのASL画像を撮像した37症例(焦点起始発作の焦点意識減損発作 27症例、焦点起始両側直間代発作10症例)を対象とした。ASLのpost labeling delay timeは1800 msにした。非焦点側の脳灌流を正常灌流と低灌流に分類した。頭部MRI ASL法によるてんかん発作後の脳灌流の定性評価と意識レベル改善までの日数との関連について後方視的に検討した。Mann-WhitneyのU検定で2群間を比較した。**【結果】**対象37症例の平均年齢は68.6歳(範囲36~94歳)で女性が15症例であった。基礎疾患の内訳は脳血管障害が16症例、認知症関連が10症例、原因不明が3症例、その他が8症例であった。意識レベル改善までの平均日数は3.0±4.3日であった。ASLによる非焦点側の脳灌流の定性評価では、正常灌流は26症例、低灌流は11症例であった。非焦点側の大脳半球が正常灌流であった群では意識レベル改善までの平均日数が1.8±3.0日であるのに対し、低灌流の群では6.7±6.0日であった(p=0.0006)。**【結論】**意識減損を伴う焦点起始発作において、非焦点側の大脳半球のASL低灌流は意識レベル改善までの日数が長い傾向を認めた。非焦点側の脳血流の状態は発作後もうろう状態の期間との関連性が示唆された。

Pj-058-4 急性脳出血患者におけるwide-band EEG頭皮上記録でのInfraslow activityの臨床的意義

○三村 直哉¹、宇佐美清英²、十川 純平³、本多 正幸⁴、人見 健文¹、菊池 隆幸⁵、中川 俊⁶、江川 悟史^{6,7}、中本 英俊⁷、高橋 良輔¹、池田 昭夫²

¹京都大学大学院医学研究科 臨床神経学、²京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座、³京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座、⁴京都大学大学院医学研究科 臨床病態検査学、⁵京都大学大学院医学研究科 脳神経外科学、⁶TMGあさか医療センター 神経集中治療部、⁷TMGあさか医療センター 脳卒中・てんかんセンター 脳神経外科

【目的】脳波における超低周波活動(Infraslow activity:ISA)は通常の記録時定数0.3秒では確認できない緩電位変化とされる。慢性の難治部分てんかん患者では、ictal DC shiftsと称され、特異的にてんかん原性が示唆される。一方、急性期脳梗塞や頭部外傷、クモ膜下出血といった急性病態においてISAは報告され、神経機能予後との関連が考えられるが、その臨床的意義は不明な点が多い。また頭皮上脳波でISAを認めたとする報告は極めて少数であり、非侵襲的に急性期神経機能を推察する新規知見として期待される。今回、脳出血患者の頭皮上脳波でISAを記録し神経生理学的な特徴を報告する。**【方法】**当院における脳波レポートのデータベースより、急性期脳波で2008年以降の入院患者を検索し、発症後2週間以内の頭皮上脳波を後方視的に表示時定数2秒(wide-band EEG)で評価した。両側のISAへの影響を除外するため、解析対象を保存的加療患者に限定した。また障害部位を画像的に可及的に推定できる患者での解析を行うために、クモ膜下出血や外傷性脳出血症例は除外した。ISAは記録時定数2秒で評価し、操作的定義として一周期3秒以上振幅50μV以上の波形とした。**【結果】**23症例(男性9名、女性14名、平均年齢71.7±12.9歳)の脳波を評価し、7症例でISAを認めた。このISA陽性7症例では通常の記録と表示条件の脳波判読で、ISAより速い従定義の徐波が併存し、ISAはその徐波の局在部位電極より現出した領域に見られた。また7症例中5症例は皮質下出血で、一方、視床や基底核など深部出血と直接関連したISAはなかった。**【結論】**急性期脳出血で、頭皮上脳波でISAは検出可能な場合があり、頭蓋内の生理的急性病態を非侵襲的に評価できる簡便安価安全な所見として有用な可能性があり、皮質下病変と関連する可能性も示唆された。

Pj-058-5 てんかん焦点検索における脳磁図の新規アプローチ：棘波に重畳した高周波活動の検討

○河村 祐貴¹、岡田 直¹、山田 大輔³、光野 優人³、松橋 眞生²、高橋 良輔¹、池田 昭夫²

¹京都大学大学院医学研究科 臨床神経学、²京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座、³京都大学大学院医学研究科 脳神経外科学

【目的】てんかん原性領域の推定には、発作間欠期の棘波の分布のほか、発作記録時には発作起始の局在情報が優先されることが一般的である。しかし脳磁図においては棘波と一過性鋭波の区別が難しい例や棘波が少ないため集積に至らない例もある。頭皮上脳波において発作間欠期の棘波に重畳する高周波活動(high-frequency oscillation)が発作起始部の同定に有用との報告がある。脳磁図でも同様の波形が再現でき、てんかん原性の指標となるか検討した。**【方法】**当院で難治性てんかんの術前評価目的にビデオ脳波、各種画像検査に続き、脳磁図を施行した症例を選択した。発作間欠期の60分間を仰臥位安静の状態、306チャンネル全頭型脳磁計 Neuromag System (sampling rate 1500Hz, 0.1-400Hz bandpass filter) で記録した。視線で半球別の棘波を抽出し、短時間フーリエ変換による時間周波数解析を棘波前後の0.5秒間に加えた。得られたスペクトログラムで、棘波に重畳する30Hz以上の活動がみられたものに絞って、HPFを40Hzまたは60Hz、80Hz、LPFは200Hzに委した状態で、半球別にスペクトログラムを並べて表示した。**【結果】**脳磁図で両側に複数焦点を有した1例について解析を行った。脳磁図施行時の臨床診断は右前頭葉てんかんであった。脳磁図では左右側頭部に独立して高周波活動を伴った棘波を認めた。それぞれ20個抽出した。HPF40Hzでは、左右棘波で重畳する高周波活動を認めた。HPF80Hzでは、右棘波に重畳する高周波活動を認めたが、左は不明瞭であった。**【結論】**脳磁図では両側に棘波活動を認めたが、高周波活動に限ると他の術前評価と同様の側面性が認められた。高周波活動は80Hz以下が中心であった。てんかん原性を示すバイオマーカーの可能性についてさらに再現性の検討を要する。

Pj-058-6 EEGヘッドセット™によるNCSEの早期鑑別への取り組み

○浅野 剛平¹、加藤 智之¹、野原 太陽¹、コウイチオ¹、近藤 彩乃¹、荒木 周¹、両角 佐織¹、安井 敬三¹、寶珠山 稔²

¹日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 脳神経内科、²名古屋大学大学院医学系研究科 総合保健学専攻

【はじめに】非痙攣性てんかん重複発作(NCSE:nonconvulsive status epilepticus)はてんかん発作の20-30%を占めるが、そのうち意識障害のみを呈する場合は脳波の情報がない場合には診断に至らず、抗てんかん薬による治療介入が遅れうる。またNCSEが長時間に及ぶと不可逆的な脳障害を生じることもあり、早期診断が望ましい。**【症例】**2020年1月から2021年10月までにNCSEを疑った66例、検査理由は意識障害41例、痙攣後の意識障害遷延状態18例、不随意運動やそのほか麻痺、同名半盲など神経症状が続いている症例が6例であった。**【方法】**簡便でベッドサイドで検査可能なEEGヘッドセット™を使用した。休日や夜間には医師が、平日時間内には検査技師と医師が連携してEEGヘッドセット™を装着した。場所は救急外来、病棟の両方で施行した。**【結果】**1例は体動などのアーチファクトのため判別困難で65例を解析した。意識障害41例のうち7例がNCSEと診断された。残りはNCSEを否定することができ、抗痙攣薬や静脈麻酔薬を使用せずに済んだ。痙攣後の意識障害遷延状態18例ではすべての症例で、NCSEが否定された。不随意運動やそのほか麻痺、同名半盲など神経症状が続いている症例6名もNCSEであることが否定された。**【結論】**EEGヘッドセット™を使用してNCSEが早期に鑑別できると、不要な抗けいれん薬を使用せずに済むことが示唆された。一方、EEGヘッドセット™では診断に値する所見がとれない症例が2%見られ注意を要する。今後の課題や当院の診断および治療アルゴリズムを報告する。

Pj-059-1 日本人反復性及び慢性片頭痛患者におけるエレスマブの長期有効性及び安全性

○平田 幸一¹、竹島多賀夫²、坂井 文彦³、沼知陽太郎⁴、吉田 龍司⁵、Cheng Peng⁶、長谷部美紀¹、Gabriel Paiva da Silva Lima⁶、Sunfa Cheng⁶

¹獨協医科大学、²富永病院 脳神経内科・頭痛センター、³埼玉国際頭痛センター、⁴アムジェン株式会社、⁵Global Biostatistical Science Amgen Inc.、⁶Global Development Amgen Inc.

目的:第3相プラセボ対照試験の最終解析として、日本人反復性(EM)及び慢性(CM)片頭痛患者を対象に、片頭痛予防におけるエレスマブの長期有効性及び安全性を評価した。方法:24週間の二重盲検投与期間(DBTP)を完了した被験者に対して、引き続き28週間の非盲検投与期間(OLTP)に移行し、4週間に1回エレスマブ70mgが投与された。OLTP期間中の有効性は、月間片頭痛日数(MMD)と片頭痛急性期治療薬使用日数(MMSMD)のベースラインからの変化、及びMMDでベースラインから≥50%減少を達成した患者割合、また安全性については、治療中に発現した有害事象(TAE)の曝露量で調整した発現率を評価した。結果:DBTPに無作為割り付けられた261例のうち、254例(97.3%)がOLTP期間中に治療薬の投与を受け、244例(93.5%)が治療薬の投与を完了した(28週間のOLTPにおけるエレスマブ曝露日数の平均値[SD]、192.6[20.0]日)。24週時のMMDのベースラインからの平均変化量(SE)は、エレスマブ群で3.8(0.4)日(EM、-3.0[0.4];CM、-5.2[0.8])、52週時では-4.7(0.3)日(EM、-3.4[0.3];CM、-6.9[0.6])。24週時で、MMSMDのベースラインからの平均変化量(SE)は-2.6(0.4)日、52週時で、-3.3(0.3)日(EM、-2.4[0.3];CM、-4.6[0.5])。24週時点のMMDにおける50%以上の反応率は33.8%、52週時では、44.4%(EM、46.3%;CM、41.7%)。OLTP期間中に最もよくみられたTAEは、鼻咽頭炎、便秘及びインフルエンザであった。結論:エレスマブは、EMとCMの日本人被験者で52週(試験期間)まで持続した効果を示した。TAEはDBTPとOLTPで一致していた。

Pj-059-2 抗CGRP抗体薬投与の有効性の報告とその特徴、また投与拒否患者の傾向についての考察

○笠井 英世¹、渡辺 慶子¹、渡辺 大士¹、水間 啓太¹、二村 明德²、黒田 岳志¹、矢野 伶¹、稗田宗太郎¹、小野賢二郎^{1,3}

¹昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門、²昭和大学藤が丘病院脳神経内科、³金沢大学大学院医歯薬保健学総合研究科医学専攻脳老化・神経病態学

【目的】治験段階から片頭痛の予防効果が高いと言われていた抗CGRP抗体薬について、当院での採用されてからの5か月片頭痛患者28例に対して抗CGRP抗体薬投与し、1か月毎に頭痛の頻度・重症度・重症度変化・高額な治療に対する満足度・受診頻度が増加に対する評価など実臨床におけるその予防効果について調査を行ったので報告する。また導入に高いハードルがあると言われる抗CGRP抗体薬について、適応と思われたが投与を拒否した患者に対し拒否した理由などアンケートを施行し、その結果からどのような方法が抗CGRP抗体薬の導入促進を進めていけるのかについて考察する。**【方法】**頭痛日数は、頭痛ダイアリーなど本人が記録をつけ当方で確認できるもので確認した。効果に関しては頭痛による支障度・重症度改善の指標としてMIDASやHIT-6を用いて評価した。また適応と思われたが投与を拒否した患者に当院で作成したアンケートを施行し、その傾向を調べた。**【結果】**抗CGRP抗体薬を投与した28例は、年齢平均43.6歳(23~63)前兆のない片頭痛22例、前兆のある片頭痛6名で、反復性片頭痛(EM)21名、慢性片頭痛(CM)6名であった。投与3か月時点での頭痛日数の減少率は平均して35%減少しており、50%反応率は35.7%、75%反応率は14%であった。MIDASは投与前平均53.5から3か月後には平均9.2と減少し、HIT-6は投与前平均67.0から3か月後には平均57.2と減少した。また拒否した患者のアンケートでは、注射が怖いという事は拒否の原因となっており、費用が高額・受診頻度の上昇が拒否の理由として最も考えられた。**【結論】**また28例の投与結果であるが片頭痛予防薬としてその有効性は高く、日常生活支障度の改善が極めて高い薬剤と評価できた。拒否した患者においては、費用面・受診頻度が増える事が拒否の最大の理由であり、受診頻度が増えない工夫は高い予防効果の抗CGRP抗体薬の導入促進につながると思われた。今後も継続的に同調査を行っていく。

Pj-059-3 当科でのCGRP関連抗体薬による片頭痛治療のリアルワールドデータ

○高橋 祥子、坂井 悠人、酒井 順、南 和志、小泉 健三、岡田 聡、柴田 護
東京歯科大学市川総合病院 神経内科

【目的】片頭痛の病態にはカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) が重要な役割を果たしている。近年CGRP関連抗体が片頭痛予防治療薬として新規導入され、治療にパラダイムシフトがもたらされた。本研究では、当科通院中片頭痛患者でのCGRP関連抗体薬の有効性と安全性を検証することを目的とした。【方法】国際頭痛分類第3版により片頭痛と診断された11名の患者(女性10名、男性1名、平均年齢41.6歳)を対象とした。前兆のない片頭痛患者は9名で、前兆のある片頭痛患者は2名であり、慢性片頭痛の既往は8名に認められた。ガイドラインに従ってCGRP関連抗体薬(ガルカネズマブ7名、エレヌマブ3名、フレマネズマブ1名)の投与を行った。有効性の評価項目は4週間における片頭痛日数(MHD)、片頭痛日数が50%以下に減少した患者の割合(50%レスポンス率)、生活支障の指標となるHIT-6のスコアに設定した。また、安全性は有害事象の有無によって評価した。MHDとHIT-6のCGRP関連抗体投与前後の比較にはWilcoxon検定を適用し、データは平均±標準偏差で表示した。【結果】ベースラインのMHDは15.7±6.9日であり、投与1ヵ月後は8.3±5.8日(p=0.0098)、3ヵ月後は6.5±6.1日(p=0.0313)であり、いずれも有意な減少であった。50%レスポンス率は、投与1ヵ月後は55%、3ヵ月後は67%であった。また、ベースラインのHIT-6スコアは66.3±6.9であり、投与1ヵ月後は55.6±9.5(p=0.0039)へと有意な減少を認めたが、3ヵ月後では53.0±8.9(p=0.0625)であり、有意差は認められなかった。一方、重篤な有害事象は認められなかった。【結論】当科通院中の片頭痛症例において、CGRP関連抗体薬が有効かつ安全な予防治療薬であることが確認された。

Pj-059-4 薬物乱用頭痛に対するガルカネズマブの早期有効性についての検討

○伊藤 康男、藤田 宗吾、光藤 尚、中里 良彦、山元 敏正
埼玉医科大学病院 脳神経内科

【目的】薬物乱用頭痛 (medication over use headache; MOH) の治療は予防薬投与による原因薬の中止が原則であるが、今まで十分な効果が得られなかったのが実状であった。一方、新たな片頭痛予防薬のカルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide; CGRP) 抗体関連製剤のMOHへの有効性が報告されてきており、今回、我々はガルカネズマブを新たに導入した片頭痛患者のうち、MOHを合併した症例に対する有効性について後方視的に検討した。【方法】ガルカネズマブを新規導入したMOHの患者6例(47歳33歳; mean±SD)の1ヵ月後の有効性を検討した。【結果】ガルカネズマブ導入6例中、女性は4例(67%)、男性は2例(33%)であった。片頭痛の平均罹病期間は14.3±8.7年であった。片頭痛の診断は国際頭痛分類第3版(ICHD-3)に基づき、前兆のない片頭痛は5例(83%)、前兆のある片頭痛は1例(17%)であった。うち全例(100%)がICHD-3で慢性片頭痛(CM)の診断基準を満たしていた。片頭痛鎮痛薬の既往は、5例(83%)でトリプタン製剤、全例(100%)でアセトアミノフェン、NSAIDsを使用していた。また片頭痛予防薬使用の既往を全例(100%)に認め、平均服用数は2.5剤であった。難治性の共存因子であるうつ病の合併は3例(50%)、全身疼痛症候群は1例(17%)であった。ガルカネズマブ投与前の月平均頭痛日数(MHD)は18.7日であり、投与後は11.3日と変化量は-7.3日、減少率は36.2%であった。【結論】今回、ガルカネズマブを初回導入したMOH症例は全例CMであったが、30%以上のレスポンスを認めたことより、MOHを呈するCMに対してはガルカネズマブの早期有効性が示された。

Pj-059-5 実臨床におけるエレヌマブ皮下注射終了後の片頭痛頻度についての検討

○秋山 久尚、佐々木 直、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8月12日より抗CGRP受容体抗体薬であるエレヌマブ皮下注射70mgが使用可能となったが、同薬投与終了後の片頭痛頻度についての報告は世界でも希少である。今回、われわれは実臨床におけるエレヌマブ皮下注射終了後の片頭痛頻度について検討した。【方法】当院が参加した治験「片頭痛予防におけるAMG334の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第2相試験」で反復性片頭痛としてエレヌマブ70mg皮下注射を1.5~2年間うけ、投与(治験)終了後より引き続き1年間の通常診療をうけた14例(男性2例、女性12例; 平均年齢45.0±8.6歳)を対象とした。これら対象例の投与終了1、3、6、12ヵ月後における1ヵ月間の片頭痛日数および回数、片頭痛従来予防薬の併用率はなかった。投与(治験)終了後より引き続き1年間の通常診療をうけた14例(男性2例、女性12例; 平均年齢45.0±8.6歳)を対象とした。これら対象例の投与終了1、3、6、12ヵ月後における1ヵ月間の片頭痛日数および回数、片頭痛従来予防薬の併用率はなかった。投与(治験)終了後より引き続き1年間の通常診療をうけた14例(男性2例、女性12例; 平均年齢45.0±8.6歳)を対象とした。これら対象例の投与終了1、3、6、12ヵ月後における1ヵ月間の片頭痛日数および回数、片頭痛従来予防薬の併用率はなかった。【結果】エレヌマブ投与終了時の1ヵ月間の片頭痛日数は3.9±3.7日、回数は3.5±3.7回、急性期薬使用日数は4.0±4.8日で、片頭痛急性期薬の併用率はなかった。投与終了時と終了1、3、6、12ヵ月後時における1ヵ月間の片頭痛日数の差は各々-0.1±2.5日、0.9±2.5日、3.1±6.7日、1.3±2.7日、回数の差は-0.1±2.0回、0.9±2.5回、2.5±5.4回、0.7±2.4回、急性期薬使用日数の差は-0.6±2.6日、0.4±3.4日、2.9±7.2日、1.1±3.2日であり、いずれも投与終了時と有意差はなかった。しかし、個々の患者で片頭痛の日数および回数の推移を検討すると、急峻悪化群、緩徐悪化群、横ばい~改善群の3パターンに分類された。また、急峻悪化群に由来する予防薬の内服再開が6ヵ月後に3例、12ヵ月後に1例の計4例(28.6%)にされていた。【結論】エレヌマブ投与終了後の平均片頭痛日数の推移に有意な増悪はなかったが、個々には約3~6ヵ月後より増悪し、急性期薬の使用日数が増える1群があった。また、6ヵ月以降に由来する予防薬の内服再開率が28.6%に認められた。

Pj-060-1 NBEA遺伝子の新規ミスセンス変異は発作性運動誘発性ジスキネジアの原因となりうる

○三浦 史郎¹、鎌田 崇嗣²、下條 智史³、森川 拓弥³、内山 雄介¹、柴田 弘紀³

¹愛媛大学病院 脳神経内科・老年医学、²福岡山王病院 脳神経内科、³九州大学生体防御医学研究所 ゲノミクス分野、⁴久留米大学 放射線医学講座

【目的】発作性運動誘発性ジスキネジア(paroxysmal kinesigenic dyskinesia; PKD)は主として急激な随意運動によって誘発される、短い意識減損を伴わない持続時間が1分以内の不随意運動発作をきたす疾患であり、大多数はPRRT2遺伝子変異によるとされる。本発表では我々が経験したPKD家系の責任遺伝子変異を明らかにすることを目的とする。【方法】家系内発症者2名および健康者2名のwhole exome sequencing (WES)を行い、罹患者のみに共有されておらず、アミノ酸の配列を変化させ、頻度の低いvariantを絞り込んだ。さらに、絞り込まれた候補遺伝子についてラット脳cDNA(2週齢・4週齢・8週齢)を用いて経時的発現変化をリアルタイムPCRにて調べた。【結果】エクソーム解析の結果、候補遺伝子変異は2つに絞られた(NM_001447: c.8976 G > C [p.Gln2992His] in FAT2 and NM_015678: c.8596 C > T [p.Arg2866Trp] in NBEA)。いずれも脊椎動物で高度に保存されているアミノ酸での変異であった。リアルタイムPCR解析では、ラット大脳・海馬においてFat2遺伝子の発現を確認することができた。一方、Nbea遺伝子については大脳での発現は4週齢で有意に最も発現が高く、8週齢では低下していた。この変化は本疾患が1-20歳で発症し、20代で症状が自然軽快するという経時的臨床像に合致する結果であった。NBEA遺伝子はてんかんを伴う神経発達障害との関連があり、半数以上は成長とともにてんかんは寛解するとされており、この点においてPKDと類似したところがある。【結論】NBEA遺伝子変異が本PKD家系の責任変異である可能性が高い。

Pj-060-2 COVID-19 pandemicが脳神経内科外来患者の医療・福祉サービスに与えた影響

○長田 高志¹、出口 一郎^{1,2}、新井 徳子¹、木村 浩晃¹、加藤 裕司¹、大平 雅之^{1,3}、林 健⁴、高橋 慎¹

¹埼玉医科大学国際医療センター 脳神経内科・脳卒中内科、²社会福祉法人京悠会 葵クリニック、³国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部、⁴埼玉医科大学国際医療センター 病院診療科

【目的】COVID-19の流行により、感染拡大のリスクとなるため一部で医療・福祉サービス(リハビリテーション、デイサービス、シヨートステイなど)の回数が制限もしくは中止となり、患者およびその家族よりADLが低下したなどの訴えが多く聞かれた。しかし、その詳細な報告は少ない。今回、脳神経内科外来受診患者を対象にアンケート調査を行い、その実態を調査した。【方法】当院および連携病院の脳神経内科外来において、神経疾患患者450名に対して無記名アンケートを施行した(令和2年8月5日から令和3年1月23日)。医療・福祉サービスを受けているか、そのサービスが制限・中止があったかについて回答を求めた。制限・中止があった場合、神経疾患の症状の変化について5段階(5、良くなった、4、少し良くなった、3、かわらない、2、少し悪くなった、1、悪くなった)による回答を求めた。背景因子として、年齢、性別、罹病期間、通院している神経疾患名、modified Rankin scale、介護保険の等級について回答を得て、1、2と回答した症状悪化群と3、4、5と回答した非悪化群について比較した。(IRB申請番号20-114)【結果】450名中243名より回答を得た。74名が医療・福祉サービスを受けており、うち18名が、サービスの制限・中止を経験していた。症状の変化は、5:0名、4:1名、3:7名、2:5名、1:1名、未回答4名であった。症状悪化群と非悪化群で、背景因子に差を認めなかった。【結論】脳神経内科外来を受診している医療・福祉サービスを受けている患者のうち、24.3%でCOVID-19流行にともないサービスの制限・中止を経験していた。制限を受けた患者の33%では症状の悪化を感じていた。悪化と関連する背景因子は明らかではなかった。オンラインリハビリテーションなどの対策が必要と考えられた。

Pj-060-3 当院で経験した高齢発症の舞蹈運動6例の検討

○藤田明日菜、水谷 真之、中山 博輝、朴 文英、張 由絹、渡邊 陸房、藤ヶ崎浩人

東京都市墨東病院 脳神経内科

【目的】成人発症の舞蹈運動の原因として、脳血管障害や高血糖などの代謝性疾患、ハンチントン病などは頻度が高い。一方で、傍腫瘍性、全身性エリトマトーデス、抗リン脂質抗体症候群 (APS) などの自己免疫性の病因が見落とされることがある。これらは特に中年以上の発症で多いことが知られており、当院で経験した高齢者の舞蹈運動では、自己免疫性の病因が半数を占めることが分かった。今回、我々は当院で経験した高齢者の舞蹈病の患者背景について、詳細に調べた。【方法】舞蹈病の患者を主診した当院を受診した高齢男女6例について、病因や治療、経過について比較、検討する。【結果】6例のうち男性が4例、女性は2例で、発症時の平均年齢は79.8歳(範囲65歳~91歳)であった。全例で不随意運動の家族歴はなく、糖尿病の患者はいなかった。2例で病因が不明だったが自然と舞蹈運動は消失した。1例は急性期脳梗塞の症状として出現し、tPA療法および血栓回収術により消失した。全身検索により1例で肺腫、1例で高度の異形成を伴う大腸腺腫が見つかった。いずれも腫瘍切除後に舞蹈運動は改善した。1例ではAPSの合併が明らかとなり、抗血小板薬の導入により症状は軽快した。舞蹈運動は5例で片側、APSの患者1例で全身性であった。発症から受診までの期間は最長で6か月で、脳梗塞の症例が最短で発症2時間後に当院を受診した。抗CV2/CRMP5抗体を含む抗神経抗体は測定された4例で全て陰性で、MRIで基底核に信号変化を認めた症例は肺がん患者1例のみであった。APSの症例で実施された脳血流SPECT検査では基底核の血流低下はなかった。DaTSCANは片側の舞蹈運動を呈した2例で実施され、病側SBRの低下があった。【結論】数ヵ月単位の経過で発症する舞蹈運動では、全身性や片側性を問わず自己免疫性の機序を想定した検索が必要である。高齢者では特に傍腫瘍性舞蹈病を念頭におき、PET-CTを含めた腫瘍の検索が重要である。

19日

一般演題

ポスター(日本語)

Pj-060-4 SARS-CoV-2 (COVID-19) ワクチン接種後に生じた神経症状の検討

○高橋 信敬、井上 賢一、横手 顕、藤岡 伸助、三嶋 崇靖、坪井 義夫
福岡大学病院 脳神経内科

【目的】SARS-CoV-2 (COVID-19) ワクチンは集団免疫獲得に有効であり、世界中で接種が広がっている。一方でワクチン接種に関連した神経症状も報告されている。今回当院で加療したSARS-CoV-2 ワクチン接種後に神経症状を呈した症例を検討した。【方法】対象は、2021年4月1日から10月31日にかけて、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に神経症状を呈した7例で、その患者背景、神経症状、ワクチン接種後から神経症状までの期間、ワクチンの種類と接種回数を後方視的に検討した。【結果】年齢の中央値は71歳、男性3例、女性4例で、基礎疾患、及び既往歴は脳梗塞、脂質異常症、緑内障、甲状腺機能低下症の併存、腹部大動脈瘤、膜性増殖性糸球体腎炎、骨粗鬆症がそれぞれ1例ずつで1例は基礎疾患を有していなかった。ワクチン接種後5日(中央値)で神経症状を呈し、症状は脳梗塞、単神経麻痺、脳浮腫、リウマチ性多発筋痛症(2例)、ギランバレー症候群、複合性局所疼痛症候群と多形であった。ワクチンの種類は全例がmRNA型であり、接種回数は1回目が3例、2回目が4例であった。5例にステロイド治療、1例に交感神経ブロックを行い、いずれも神経症状は改善し、予後は良好であった。【結論】SARS-CoV-2 ワクチン接種後に神経症状を来たした症例は高齢者に多い傾向であった。症状は中枢、末梢、全身症状と多形で、ワクチン接種5日後(中央値)に発症していた。予後は良好であるが、神経症状がステロイド治療によく反応した症例も多く、早期発見、早期治療の必要性が考えられた。このような神経症状が接種後1週間程度に生じうることを周知することが望ましいと思われた。ただし、神経症状の発現機序は明らかでなく、一部はワクチン接種後に偶発的に発症した可能性もあることから、さらなる症例の集積が必要である。

Pj-060-5 末梢性めまいの診断で入院となった症例の検討

○中江 啓晴¹、中澤 謙介¹、澁谷 真弘¹、田中 章景²、吉田 環¹
¹済生会横浜市南部病院 神経内科、²横浜市立大学 神経内科学・脳卒中中医学

【目的】神経学的診察と頭部CTで末梢性めまいと初期診断されたが、めまいのために帰宅困難であり入院となった症例について検討する。【方法】対象は2016年9月から2021年9月までの間に末梢性めまいの初期診断で当科に入院となった患者。診療録を用いて後方視的に検討を行った。【結果】対象となる患者は314例で、脳MRIは入院前には全例未施行であり(当院の事情による)入院後に全例施行された。年齢は69.0±14.9歳、男性120例(38.2%)、女性194例(61.8%)で、最終診断は末梢性めまいが276例(87.8%)、脳血管障害が23例(7.3%)、それ以外が15例(4.8%)であった。救急車で来院したものは280例(89.2%)、自力で来院したものは34例(10.8%)であった。入院時の発症病日は1.8±2.0日、当科の入院期間は5.4±5.0日であった。転帰は直接自宅退院が296例(94.3%)、院内他科への転科が10例(3.2%)、転院が8例(2.5%)であった。最終診断が末梢性めまいの患者と脳血管障害の患者を比較すると、年齢68.4±14.9 vs 72.2±13.6歳、男性101例(36.6%) vs 男性14例(60.9%)、救急車で来院245例(88.8%) vs 21例(91.3%)、入院時の発症病日1.7±1.9 vs 2.0±1.9日、当科の入院期間4.4±2.3 vs 12.7±6.9日、直接自宅退院266例(96.4%) vs 18例(78.3%)、転科9例(3.3%) vs 0例(0.0%)、転院1例(0.4%) vs 5例(21.7%)であった。末梢性めまいと脳血管障害で、年齢、救急車で来院、入院時の発症病日は有意差がなかったが、脳血管障害で男性が有意に多く、入院期間は有意に長く、直接自宅退院となるものが有意に少なかった(p<0.05)。【結論】頭部CTのみの施行で末梢性めまいと初期診断され、かつ入院を要した症例では、12.1%において脳血管障害をはじめとした他疾患が最終診断であったことより、少なくとも入院後は可能な限り速やかに脳MRIを施行する必要がある。

Pj-060-6 慢性耳鳴の臨床的意義の検討

○吉本 大治、寺田 朋未、勝賀瀬智大、森田ゆかり、大崎 康史、古谷 博和
高知大学医学部脳神経内科学教室

【目的】長期経過する慢性耳鳴の臨床的意義を検討した。【対象・方法】2013年9月から2018年3月までに当科を受診し急性耳鳴を除外した症例で、問診と神経学的診察を受けた1,282名を対象とした。耳鳴は1週間以上続くものについて左右差、性質(高音、低音)を問診し、難聴の有無とその性状に関してベッドサイドの聴力検査、Weber試験、Rinne試験で診断を行った。統計学的解析には χ^2 検定を用いた。【結果】耳鳴の訴えは134例(10.5%)に認め、年代別に調べると85-89歳で5例(3.1%)、25-29歳で2例(5.5%)とやや低く、30-34歳で6例(25%)、55-59歳で13例(17.1%)と高かったが、それ以外の年代ではおおむね10-15%と大きな差は見られなかった。耳鳴の性状についても両側性が59例(44.0%)、片側性が75例(56.0%)、高音性61例(45.5%)、低音性56例(41.8%)と差はなかった。聴力低下を認めた67例(50%)では伝音性16例(23.9%)、感音性18例(26.9%)であった。耳鳴を認める40歳未満の若年者では、てんかん発作5例(22.7%)、多発性硬化症および原因不明の脊髄症5例(22.7%)、精神科疾患4例(18.2%)が他の年代に比較して有意に多い傾向があった。【考察】長期継続する耳鳴はどの年代でも比較的一定の割合で認める症状であり、耳鳴の音質に臨床的な意義は無く、40歳未満の若年者の場合は脱髄・炎症性疾患やてんかん発作などに合併する例が多い傾向のあることが判明した。

Pj-061-1 COVID-19の流行(第1波—第5波)が当院の脳卒中診療に及ぼした影響

○松本 英之¹、羽尾 曉人¹、小巻 奨吾¹、矢下 大輝¹、櫻井 靖久¹、中口 博²、内尾 直裕¹
¹三井記念病院 神経内科、²三井記念病院 脳神経外科

【目的】COVID-19の流行により、大半の病院において、入院患者数の減少が報告され、特に第1波で顕著とされる。当院の脳卒中診療に及ぼした影響を検討した。【方法】2018年から2021年に当院神経内科・脳神経外科に入院した脳卒中の患者数を集計した。患者数の推移は1か月毎に集計し、2020年4月—5月(第1波)、7月—9月(第2波)、11月—2021年2月(第3波)、3月—6月(第4波)、7月—9月(第5波)に分け、過去2年(2018年、2019年)の同時期平均と比較した。【結果】脳卒中患者は、第1波:32人(過去2年:24人、33.3%増加)、第2波:62人(過去2年:45人、37.7%増加)、第3波:64人(過去2年:67人、4.5%低下)、第4波:53人(過去2年:52人、2.9%増加)、第5波:57人(過去2年:45人、28.1%増加)と、第1波、第2波、第5波で大きく増加し、第3波、第4波は例年とほぼ同等であった。【考察】既報告では、第1波での脳卒中患者の減少が報告され、東京23区の報告では、平均22%の減少として報告されている。この要因として、COVID-19の院内感染予防のため、不要不急の入院を控えた、院内感染がおこってしまったという病院の要因と、軽症例の受診控えという患者の要因が影響していたものと推測される。一方、当院の脳卒中患者は、第1波、第2波、第5波でむしろ増加していた。これらの時期には、周辺の救急病院、感染指定病院で通常診療が困難となっており、その機能を代償したためと推測した(病院の要因)。【結論】COVID-19の流行により、当院の脳卒中患者数は、第1波、第2波、第5波で増加していた。

Pj-061-2 取り下げ演題

Pj-061-3 脳梗塞を発症したCOVID-19患者の血小板機能解析

○奈良 典子、松永 祐己、小泉 寛之、天野 悠、斎藤 麻美、山本 良央、工藤 洋祐、桔梗 英幸、山本 正博、城倉 健
 横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 神経内科

【背景】COVID-19患者では、主として凝固能亢進や血管内皮障害により、脳梗塞をはじめとする血栓症の合併が多いことが知られている。血小板機能亢進もこうした血栓傾向の原因のひとつと考えられているが、実際に脳梗塞を発症したCOVID-19患者での血小板機能の評価は、標準化された凝固能亢進の測定方法が確立していないこともあり、まだ不十分である。【目的】脳梗塞を合併したCOVID-19患者の血小板機能を評価する。【方法】2021年4月から2021年10月の間にCOVID-19で入院し、入院中に新規に脳梗塞を発症した患者を対象とした。血小板機能亢進は、全自動血液算定装置(セルタイサファイア、アボット社)のスクエッタグラム上の血小板凝集塊(血小板凝集能)および血小板好中球複合体(血小板接着能)で評価した。【結果】COVID-19で入院した230例中2例に新規脳梗塞が発症した。1例目は軽症COVID-19で入院した2型糖尿病と脂質異常症を有する61歳男性で、左腿外側および両側後頭葉に梗塞が出現したが、血小板凝集塊も血小板好中球複合体もみられなかった。2例目は軽症COVID-19で入院した2型糖尿病を持つ54歳男性で、左被殻に梗塞が出現した。梗塞発症初期に血小板凝集塊がわずかに出現したが、血小板好中球複合体は出現しなかった。【結論】全自動血液算定装置での血小板凝集塊は血栓症のない健康人でもわずかにみられることがあるため、今回血小板機能亢進を評価した軽症COVID-19患者では、血小板機能亢進が脳梗塞の原因になったとはいえない結果であった。

Pj-061-4 COVID-19迅速抗原検査を併用した当院でのProtected Code Strokeの試み

○中井 紀嘉、古田 恭寛、小野村仁美、清水 貴洋、鈴木淳一郎、伊藤 泰広
 トヨタ記念病院 脳神経内科

【目的】COVID-19の蔓延に伴い、日本脳卒中学会から脳卒中患者の救急受診時対策として『日本脳卒中学会版Protected Stroke Code:JSS-PCS』が提唱されている。しかし問診や胸部CTでのスクリーニングのみではCOVID-19患者を十分に評価できていない可能性がある。COVID-19簡易抗原検査を併用することが患者検出に有用であったかどうかを検討した。【方法】2021年03月から5月の3か月間にTOPSPIN(経静脈t-PA療法のためのトヨタ脳卒中プレホスピタルスケール:TOYOTA prehospital stroke scale for t-PA intravenous therapy)を使用し搬送された患者を対象。頭部MRI施行前のスクリーニングとしてCOVID-19簡易抗原検査と胸部CTを全例施行。JCS-10以上の意識障害患者はいったん救急病棟個室隔離とし、COVID-19遺伝子検査(LAMP法)で陰性を確認後に一般病棟へ転棟とした。COVID-19簡易抗原検査が、胸部CTで検出できなかったCOVID-19患者の検出に有用であったかどうかを検討した。【結果】対象患者は85例で脳卒中患者は60例(虚血性疾患38例、出血性疾患22例)、8例に血行再建治療(t-PA静注療法単独4例、血栓回収療法単独1例、併用3例)を行った。COVID-19簡易抗原検査陽性例は1例のみで局所神経症状はなく、胸部CT所見からCOVID-19肺炎の診断で入院。COVID-19遺伝子検査(LAMP法)は31例に併行して行われ、すべて陰性であった。胸部CTで肺炎所見は8例に認め、COVID-19肺炎を疑う所見は前述の1例のみであった。【結論】患者スクリーニング検査としてCOVID-19簡易抗原検査を併用する十分な有用性は得られなかった。

Pj-061-5 COVID-19関連肺炎の抗凝固療法中のDダイマー値は脳出血のマーカーとなる可能性がある

○松本 省二¹、栗原 聖典¹、中原 一郎¹、渡辺 宏久²、土井 洋平³、岩田 充永⁴、今泉 和良⁵、廣瀬 雄⁶
¹藤田医科大学 脳卒中科、²藤田医科大学 脳神経内科、³藤田医科大学 感染症科、⁴藤田医科大学 救急総合内科、⁵藤田医科大学 呼吸器内科、⁶藤田医科大学 脳神経外科

【目的】COVID-19感染症関連肺炎治療中の血栓塞栓性合併症を減らすために抗凝固療法が予防的に行われることが多い。しかしながらCOVID-19感染症の合併症として脳梗塞のみならず脳出血も報告されており注意が必要である。本研究の目的は、当院にCOVID-19感染症関連肺炎で入院中に発症した脳卒中症例を対象に、脳卒中の病型、抗凝固療法および血液凝固状態を検討することでCOVID-19に合併する脳出血の特徴を明らかにすることである。【方法】2020年2月から2021年5月の17ヶ月間に、当院卒中センターにCOVID-19感染症関連肺炎で入院した患者を対象に後方視的に臨床情報を電子カルテから収集した。脳卒中の診断となった症例については、画像所見と臨床経過とともに抗凝固療法の種類と期間、採血データを調査した。【結果】期間中にCOVID-19感染症関連肺炎で当院に450症例が入院していた。そのうち6/450人(0.33%)が入院中に急性期脳卒中(脳梗塞4症例、脳出血2症例)と診断された。脳出血を発症した2症例はいずれも発症前より抗凝固療法として、未分画ヘパリンが投与されていたにも関わらず脳出血発症時のD-dimerは異常高値(20.5、27.4 μg/dL)を示していた。一方、脳梗塞を発症した症例では2/4症例(50%)が発症時に未分画ヘパリンの投与を受けていたが、脳梗塞発症時のD-dimerの値は5.0 μg/dL以下であった。脳梗塞発症時に未分画ヘパリンの投与を受けていなかった2人はいずれも脳梗塞発症時のD-dimerは高値(14.7、20.5 μg/dL)であったが、未分画ヘパリン投与後に速やかに5.0 μg/dL以下に低下していた。【結論】COVID-19感染症関連肺炎で入院治療中に抗凝固療法施行にも関わらずD-dimerが上昇している場合は血液凝固系の機能が大きく障害されている可能性があり、抗凝固療法と合わせて脳出血の発症と関連する可能性がある。

Pj-062-1 脳出血後尿閉の実態調査

○寺澤 英夫¹、芦崎太朗¹、荒木 健¹、清水 洋孝¹、瓦井 俊孝¹、上原 敏志²、相原 英夫²
¹兵庫県立姫路循環器病センター 脳神経内科、²兵庫県立姫路循環器病センター 脳神経外科

【目的】尿閉は、尿道カテーテル管理、尿路感染症、介助負担増大を来す。脳出血急性期に神経因性膀胱による尿閉を来すことがあるが、その実態はほとんど知られていない。脳出血後尿閉の発症頻度や危険因子を明らかにする。【方法】当院で2019年4月から2021年3月までに入院した急性期脳出血患者111例を対象に診療録を後方視的に調査した。尿閉は、脳出血急性期入院中にみとめた急性尿閉で、膀胱内尿量≥200mでも尿排出がない例、あるいは、自尿確認後の残尿量200ml以上とした。年齢、性、血腫部位による尿閉発症リスクを検討した。尿路感染症は、37.5度以上の発熱を伴う尿培養陽性例とした。【結果】急性期脳出血患者111例中31例(28%)に急性尿閉をみとめた。平均年齢は、尿閉群71.5歳、非尿閉群66.9歳、全体69.5歳。性差は、男性が尿閉群16例(52%)、非尿閉群36例(45%)、全体52例(47%)。出血部位の内訳は、視床、被殻、皮質下、小脳、橋の順に、尿閉群では12例(39%)、11例(35%)、4例(13%)、1例(3%)、3例(10%)で、非尿閉群では、17例(21%)、10例(13%)、34例(43%)、15例(19%)、4例(5%)であり、視床は他部位に比して尿閉発症率は有意に高かった(p<0.05)。尿路感染症合併率は、尿閉群10例(32%)、非尿閉群36例(6.3%)であり、尿閉群で有意に高かった(p<0.05)。【結論】脳出血急性期では、視床は他部位に比して尿閉発症率が高いことが示唆された。

Pj-062-2 急性虚血性脳卒中では、閉眼が主幹動脈閉塞を示唆する

○鳥谷部真史^{1,2}、金澤 雅人¹、滑川 将気¹、上村 昌寛¹、小野寺 理¹
¹新潟大学脳研究所脳神経内科、²新潟大学医学部保健学科

【目的】急性虚血性脳卒中(AIS)では、インターベンションの適応に応じて病院選別や検査時間を考慮する必要がある。しかしながら、脳主幹動脈閉塞(LVO)を示唆する症状は明確ではなく、複雑な評価法も存在している。LVOを簡便かつ迅速に示唆する評価法は、インターベンションまでの時間短縮に寄与する。我々は閉眼所見がLVOによる意識障害を反映すると仮説を立てて、AIS患者における閉眼/開眼とLVOの関連を検討した。【方法】診療録を用いて、2017年1月から2020年12月において、CT/CTAまたはMRI/MRAにて脳梗塞と診断され、入院した発症24時間以内のAIS 139例を対象とした。脳主幹動脈の閉塞群と開通群の2群に分け、既往歴、神経所見を比較した。脳主幹動脈は内頸動脈、中大脳動脈水平部、椎骨動脈、脳底動脈、脳末梢動脈は中大脳動脈島葉動脈群以遠、前大脳動脈、後大脳動脈と定義した。統計はχ²乗検定、検定、ステップワイズ多重回帰分析を用いた。またAUCを求め、既報との比較を行った。本研究は当施設臨床倫理委員会の承認済みである(#2020-0015)。【結果】139例のうちLVOは23例であった。閉塞群と開通群では既往歴には違いを認めなかった。閉塞群ではNIHSSが高かった(閉塞群:開通群=19.6±12.6:4.9±4.7, P<0.001)。ステップワイズ多重回帰分析では閉眼、顔面麻痺、失語が主幹動脈閉塞と関連しており、閉眼、顔面麻痺、失語の3項目をLVOスケールに用いると、2項目以上に感度56.5%、特異度89.7%であった。また、これら3項目にてROC曲線を求めると、AUC 0.76であった。【結論】LVOを反映する意識障害は閉眼で評価可能である。

Pj-062-4 脊髄梗塞8例の臨床像および画像所見の検討

○山田 一貴、佐々木拓也、北村 美月、中山 貴博、今福 一郎
横浜労災病院 脳神経内科

【目的】脊髄梗塞は急性経過の神経脱落症状を呈するが、診断に苦慮することも多く、脊髄炎など他疾患との鑑別が重要となる。今回は自験例を用いて患者背景、臨床症状、画像所見などについて検討した。【方法】2015年4月1日から2021年9月30日までに当科が診療に携わり、最終的に脊髄梗塞と診断した8症例を対象とした。ただし、心臓外科術後から1ヶ月以内のものは除外した。各症例について、診療録を参照して年齢、性別、心血管障害の危険因子の有無、病変部位、初発症状と経過、神経学的所見、治療などについて後方視的に検討した。【結果】発症年齢は中央値79歳(70~94歳)、男3例、女5例だった。心血管疾患危険因子は高血圧7例、糖尿病1例、喫煙4例、心房細動1例、心血管疾患の既往5例だった。初発症状は痛みが4例、脱力3例、膀胱直腸障害が1例であり、臨床像としては前脊髄動脈症候群が6例、Brown-Sequard症候群が1例、後脊髄動脈が1例だった。病変部位は胸髄2例、頸胸髄1例、胸髄5例で、3椎体以上にわたる病変を2例で認めた。発症日から翌日にMRIが撮影されたのは4例でありそのうち3例は明らかな画像所見を認めなかったが、再検では2日以内にT2WIでの髄内高信号を認めた。機序としては、心原性(心室瘻による)1例、真性多血症に随伴したものの例、アテローム性2例、コレステロール塞栓1例、胸部大動脈瘤術後の遅発性1例、不明2例だった。急性期治療については抗血小板薬が5例あり抗血小板薬単剤が3例だった。再発予防として抗血小板薬が7例、抗凝固薬が1例選択されていた。【結論】脊髄梗塞は発症から24時間以内の画像では異常を指摘できないことも多く、初回のMRIで所見に乏しくともフォローアップすることが必要である。脳梗塞と比べ背景疾患は多様であり、梗塞の原因を精査することが重要である。

Pj-062-6 神経救急疾患に併存したたこぼし型心筋症の特徴

○崔 聡、今井 啓輔、山田 丈弘、山本 敦史、猪俣 徹也、長 正訓、上田 凌大、加藤 拓真、田中 義夫、久世 彩歌、中谷 悠
京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科

【目的】神経救急疾患に稀に併存するたこぼし型心筋症(TC)の頻度と特徴について明らかにする。【方法】2015年2月から2021年11月までに当科に緊急入院した神経救急疾患連続3264例中、入院中にTCを併発した例を対象とした。対象の併発頻度とともに、その背景因子、左右を含めた病変の局在、診断契機、治療介入までの時間、予後を検討した。病変側は神経徴候に基づき、脳梗塞や急性脳炎では頭部MRI所見、てんかん発作では脳波所見も参考にして判断した。【結果】TCは21例(0.6%)で併発していた。背景因子として女性は16例(76%)、年齢中央値は73歳であり、原疾患として急性期脳梗塞は12例(57%)、てんかん重積は6例(29%)（非けいれん性5例、けいれん性1例）、一過性脳虚血発作(TIA)、急性脳炎、筋萎縮性側索硬化症(ALS:急性呼吸不全)は1例ずつであった。TIAとALSを除いた19例の局在は右側10例(48%)で、脳梗塞例12例中、中大脳動脈領域が9例(右5例と左4例)、島皮質病変含有5例)であった。TCの発症日中央値(範囲)は第2病日(1-9)であり、診断契機はモニター心電図変化(陰性T波)が19例(90%)、心電図変化+心臓超音波検査が1例(5%)、心電図変化+胸痛1例(5%)であった。循環器内科相談・治療介入は診断からの時間中央値が1時間であり早期にされていた。予後として、退院時mRS 2以下は16例(76%)であり、死亡例はなかった。【結論】神経救急疾患に併発したTCは3264例中21例(0.6%)にみられ、その特徴として女性が約75%、原疾患が脳梗塞とてんかん重積を合わせて約75%、脳病変局在が島皮質を含む中大脳動脈領域で約25%を占めていた。診断契機はモニター心電図変化が90%であり、1時間以内に全例で治療介入されていた。予後についてはTCとともに原疾患の重症度も関係するが、死亡例は一例もなく、早期の治療介入の効果と考えられた。

Pj-062-3 滑車神経麻痺にて発症した海綿静脈洞部硬膜動脈静脈瘻の3例

○武澤 秀理¹、勝盛 哲也²、松岡 千紘¹、中島 大輔¹、卯津羅泰徳³、藤原 岳³、横矢 重臣³、岡 英輝³、日野 明彦³、藤井 明弘¹
¹済生会滋賀県病院 脳神経内科、²済生会滋賀県病院 放射線科、³済生会滋賀県病院 脳神経外科

【目的】滑車神経麻痺にて発症した海綿静脈洞部硬膜動脈静脈瘻の3例を報告する。【症例1】68歳女性。複視を自覚し、1か月後に頭痛も伴うため、当科外来を初診し、左滑車神経麻痺を指摘された。頭部MRAにて海綿静脈洞部に高信号を認め、当初初診から3週間後の脳血管造影にて、海綿静脈洞部硬膜動脈静脈瘻と診断された。【症例2】73歳女性。複視を自覚した翌日に頭痛・嘔吐を伴い、当院救急外来受診し、頭部MRI検査で異常を指摘されず眼科受診を指示された。しかし、この時の頭部MRAにて、海綿静脈洞部に高信号を認めていた。1週間後に眼科受診し、左滑車神経麻痺を指摘され、当科に紹介となった。診断に至らず、経過観察となった。症状持続するため、他院神経内科を受診し、当院救急受診から7週間後に他院での脳血管造影にて、海綿静脈洞部硬膜動脈静脈瘻と診断された。【症例3】72歳女性。複視を自覚した翌日に当院眼科を受診し、左滑車神経麻痺を指摘され、頭部MRI検査で異常を指摘されず、経過観察となった。しかし、この時の頭部MRAにて、海綿静脈洞部に高信号を認めていた。その翌日に頭痛が出現し、当院救急外来受診し、当科医師が担当し、前日の頭部MRA所見から、海綿静脈洞部硬膜動脈静脈瘻が疑われた。当院眼科初診から1週間後の脳血管造影にて、海綿静脈洞部硬膜動脈静脈瘻と診断された。【結論】3例とも左滑車神経麻痺による複視で発症し、その後には頭痛が出現した。また、3例全例、頭部MRAにて、海綿静脈洞部に高信号を認めていたが、放射線科の読影では海綿静脈洞部硬膜動脈静脈瘻を疑われていなかった。初診から診断まで7週間かかった症例が1例あった。頭痛を伴う滑車神経麻痺で、頭部MRAにて海綿静脈洞部に高信号を呈していた場合は、海綿静脈洞部の硬膜動脈静脈瘻を疑い、脳血管造影による精査を検討する必要がある。

Pj-062-5 不随意運動を合併した脳梗塞症例の検討

○塩谷 彩子¹、織田 彰子¹、児玉祐希子²、長崎 一哉²、石井 一弘³
¹筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター水戸協同病院神経内科、²筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター水戸協同病院総合診療科、³筑波大学医学系神経内科

【目的・方法】2015年4月から2021年10月までに当院で脳梗塞と診断され、経過中に不随意運動を認めた2症例の臨床経過と画像所見について検討した。【結果】症例1. 51歳女性。来院当日午前7時頃突然右上下肢の動かしにくさとしびれを自覚し、当院へ救急搬送された。受診時、NIHSS6点、右上下肢の筋力低下と感覚障害を認め、頭部MRIでは拡散強調像にて左内包後脚から放射冠にかけて高信号域を認めた。発症2時間36分では造影剤投与が開始され、投与開始後15分でNIHSS2点まで改善した。症状の改善とはほぼ同時に右上肢優位の舞踏運動が出現したが、無治療で約90分後に消失した。翌日よりアルゴトロバン、シロスタゾール、ロバスタチン、エダラボンの投与が開始され、入院22日後にリハビリ転院した。症例2. 51歳男性。入院前日の22時過ぎに構音障害が出現したため救急要請。救急車内で左上肢の不随意運動を認め、受診時には症状は改善していたため帰宅した。翌日17時過ぎに構音障害と左上肢の不随意運動が出現したため救急搬送された。受診時、構音障害があり、左上肢に舞踏運動を認めた。舞踏運動は来院30分で下肢から無治療で改善傾向を示し、約1時間で消失した。頭部MRIでは拡散強調像にて右側脳室後角に淡い高信号域を認め、MRAでは右中大脳動脈水平部に狭窄がみられた。アスピリン、オザグレムナトリウム、アトルバスタチンが開始され、入院11日目に自宅退院した。2症例ともに、入院中に舞踏運動の再発は認められなかった。【結論】脳卒中における不随意運動はhemichorea-hemiballismの頻度が高く、大脳基底核の障害で生じるほか、大脳基底核病変が見られない場合でも大脳皮質と基底核を構成される運動ループ内の不均衡で生じうると考えられている。今回の検討では画像上基底核に病変を認めず、淡着球の血流低下や中大脳動脈狭窄による大脳皮質の血流低下が運動ループ内の不均衡に関与したと考えられた。

Pj-063-1 脳梗塞患者の特徴と腸内細菌の関連性についての検討

○緒方 利安¹、川添 美紀^{1,2}、坪井 義夫¹、有馬 久富²
¹福岡大学医学部脳神経内科、²衛生・公衆衛生学

【目的】我々は急性期脳梗塞患者の特徴、特に動脈硬化リスクと腸内細菌の比較検討を行った。(方法)2020年10月から2021年5月までに、当院に急性期脳梗塞の診断で入院し、便検体より腸内細菌を調べた53例(年齢72.2±12.6歳、男性31人、女性22人)が対象。便検体を得る際は、すべての症例で患者もしくはその家族から同意を得た。脳梗塞患者については、年齢、性別、動脈硬化リスク、脳梗塞の病型やその既往、入院時神経学的重症度や予後についてカルテよりその情報を用いた。対象者の便検体の解析は生物技術に依頼し、次世代シーケンサーを取得し、各検体より抽出した16S rRNA遺伝子(V3-V4領域)の系統解析を行い、腸内の各細菌属を定量的に測定した。そして各細菌のデータを門ごとに抽出し、腸内細菌全体における各門の割合(%)を算出した。そのうちのBacteroides門とFirmicutes門に着目し、それぞれの割合が上記脳梗塞の特徴の有無ごとに違いがあるかについて統計学的検討を行った。(結果)腸内細菌全体におけるBacteroides門とFirmicutes門の割合はそれぞれ、43.4±11.6%、38.9±10.5%だった。脳卒中の既往のある患者では、Bacteroides門の割合が有意に低下している(ありvsなし 37.2% vs 45.0%、P=0.046)。また脂質異常症や飲酒習慣がある症例でBacteroides門の割合が低下している傾向があった(それぞれP=0.065、0.093)。Firmicutes門については有意な違いは見られなかった。(結論)脳梗塞患者においては、Bacteroides門の減少は脳梗塞の既往や生活習慣病と関連することが示された。動脈硬化疾患における過去の検討では、日本人の2型糖尿病患者や冠動脈疾患患者においてBacteroides門が減少することが示されており、本検討はそれに相当する結果と考えられる。

Pj-063-2 頸動脈不安定プラークにみられる新生血管分布パターンの検討

○竹下 翔¹、緒方 利安¹、上杉 憲子²、嶋田 裕史³、井上 亨⁴、坪井 義夫¹¹福岡大学病院 脳神経内科、²福岡大学医学部病理学教室、³福岡大学病院 臨床検査部、⁴福岡大学病院 脳神経外科

【目的】頸動脈プラーク内の新生血管はプラークのshoulderに局在し、プラーク内の炎症や出血と関連する。また、プラークコアと被膜の間はbottomと呼ばれ、ここでも新生血管が多くみられ、プラークの不安定性に関連していると考えられる。しかし、プラークのshoulderとbottomにおける新生血管と、それらの臨床・病理学的特徴の関連について検討はされていない。本研究ではプラークshoulderとbottomに存在する新生血管の臨床背景や病理学的特徴を検証した。【方法】2012~2017年に当院脳神経センターで頸動脈内膜剥離術を施行した71症例(年齢74.4±6.5歳、男性59例、女性12例、NASCET狭窄度68±20%)を対象とした。新生血管は血管内皮細胞のマーカーである抗CD-34抗体を用いて染色し、プラークのshoulderとbottomにおける新生血管数をカウントし、それぞれ2分位した。shoulderの血管数が第1二分位かつbottomの血管数が第2二分位のものS type、bottomの血管数が第1二分位かつshoulderの血管数が第2二分位であるものをB type、共に第1二分位のものMix type、第2二分位のものN typeとした。神経症候の有無、狭窄度、病理学的特徴(プラーク破裂、プラーク内出血、コレステロール、石灰化面積)における、4群間の違いについて検討した。【結果】shoulderとbottomの新生血管数は71±70個、61±69個であった。S type13例、B type12例、Mix type23例、N type23例であった。S typeは最も血管数が多く、密度が高かった(P<0.001, P=0.023)。一方で、B typeはプラーク破裂、症候性プラーク、プラーク内出血の割合が高かった。【結論】shoulderにはプラーク内の新生血管が数多く密集して存在する一方、bottomに多く新生血管が存在するプラークはshoulderに多いプラークよりも不安定化に関連していた。

Pj-063-3 Arterial Spin-Labeling MR画像による血栓性M1閉塞に伴う分水嶺領域脳梗塞の病態解析

○上田 周一、浦浦 公彦、山下 和哉、寺川 晴彦
JCHO大阪病院 脳神経内科

【目的】我々はArterial Spin-Labeling (ASL)MR画像を用いた脳循環評価法が、内頸動脈や中大脳動脈起始部閉塞に伴う分水嶺領域脳梗塞の病態解明、特に血行力学的脳梗塞と血栓性脳梗塞の鑑別に有用であることを報告してきた。昨年は、中大脳動脈(MCA)近位部(M1)の血栓性閉塞に伴う分水嶺領域梗塞では放線冠領域(CR)で半卵円中心領域(CSO)よりも高率に(p<0.05)発症する事を報告した。今回は、CRでの脳梗塞の病態につき、CO2反応性(CO2R)を含めたSPECT画像結果とも比較検討した。【方法】入院時MRAで一側M1閉塞を伴った血栓性脳梗塞19症例(男性7例、年齢40-85才)(再発2症例を含む)を対象に、入院一週間前後で3T-MRI(GE社)を用いたASL画像を早期相(Post Labeling Delay (PLD) Time =1525ms)および後期相(PLD Time =2525ms)で作成し、その結果より3群すなわちI:正常灌流(早期相・後期相共に正常灌流)群、II:遅延灌流(早期相のみ灌流低下)群、III:灌流障害(早期相・後期相共に灌流低下)群に分類。DWI画像より分水嶺領域を含めた脳梗塞病型を判定し、Acetazolamide負荷前後のSPECT画像とも比較検討した。【結果】I群(n=5):灌流正常群では、CRでの分水嶺領域梗塞を認めず、施行した2例で安静時血流は正常域でもCO2Rの低下を認めた。II群(n=12):遅延灌流群では、分水嶺領域梗塞が5例(CSO:1, CR:5)で出現。安静時血流は5/5例で正常域、CO2Rは4/5例で低下した。III群(n=4):灌流低下群では、全例でCRでの分水嶺領域梗塞が発症し、検索した1例で安静時血流が低下していた。M1閉塞例では、ASL結果で分類した灌流障害の程度に拘わらずCO2Rの障害は比較的高率に確認された一方で、CRでの脳梗塞発症率は、高度障害例で増加(p<0.05)した事から、血行力学的機序が中心と考えられた。【結論】ASL-MR画像は、血栓性M1閉塞症例での脳梗塞病態解明に有用と考えられた。

Pj-063-4 Insertable Cardiac Monitorによる発作性心房細動の検出割合と予測因子の検討

○片野 雄大¹、須田 智¹、鈴木 文昭^{1,2}、香名 章仁^{1,3}、西山 康裕¹、木村 和美¹¹日本医科大学病院 脳神経内科、²国立循環器病研究センター病院、³新東京病院

【背景・目的】潜性脳梗塞(Cryptogenic stroke: CS)の一因とされる。発作性心房細動(Paroxysmal atrial fibrillation: PAF)の積極的検索は2次予防を考える上で重要である。PAF検出のツールとして埋め込み型心電計(Insertable Cardiac Monitor: ICM)が存在する。本研究は、ICM植え込み後1年におけるPAF検出割合を明らかにするとともにPAF検出例の特性を当院のデータから明らかにすることを目的とする。【方法】2019年4月から2021年3月までの2年間で当院にてCSと診断され、ICMが導入された患者を対象とした。対象症例において入院時の心電図所見(PTFV1)、心エコー所見(左房径)、採血検査(BNP)、画像所見などの背景因子をPAF検出群と非検出群と比較検討した。【結果】期間内にICMを導入した対象症例は44例であり、PAF検出例は16例(36.4%)であった。ベースラインの患者背景は、年齢(中央値)70歳、女性17例(39%)、急性期治療として血栓溶解療法は14例(32%)、血栓回収療法が13例(30%)に施行されていた。ICM埋め込み時のmRSは(中央値)1であり、ICM導入からPAF発見までは(中央値)71日、最短で3日目、最大で436日目であった。PAF群と非PAF群の2群の比較では高血圧(61 vs 69, P=0.59)、CHADS2スコア(3 vs 4, P=0.78)、左房径(36 vs 42 mm, P=0.43)、PTFV1(1993 vs 1120 μVms, P=0.52)、皮質梗塞(64 vs 69, P=0.76)、BNP(42 vs 103 pg/ml, P=0.34)であった。【考察・結論】CS患者におけるICM導入群でのPAFの検出率は欧米での既報告よりも多く認められた。またPAF検出群における特徴的な背景因子は検出されず、PAFの検出にはICM導入が重要であると考えられた。当科の経験および文献的考察を踏まえて報告する。

Pj-063-5 担癌患者の脳梗塞における経頭蓋ドップラーによる塞栓子検出

○遠井 素乃¹、細谷 恵¹、西村 絢子¹、石塚健太郎¹、樋口 瑛子¹、水野 貴文¹、星野 岳郎¹、堤 由紀子^{1,2}、北川 一夫¹¹東京女子医科大学病院 脳神経内科、²独立行政大久保病院

【目的】担癌患者の脳卒中急性期における微小塞栓子の検出とその特徴を検討する。【対象】2019年4月~2021年2月までに当院脳神経内科に入院した虚血性脳卒中患者のうち、活動性の担癌患者で Trousseau症候群またはその疑いと診断し、経頭蓋ドップラー検査(TCD)を行った症例を対象とした。【結果】本研究の対象患者は17例。悪性腫瘍の内訳は、消化器癌7例、肺癌7例、乳癌1例、腎癌1例、皮膚癌1例だった。MRI画像で多発病巣を呈したのは9例だった。TCDが施行できた15症例ではD-dimer 8.3±8.3 μg/mlだった。TCD施行15例のうち、測定時間は、60分モニタリング10例、20分未満5例。脳卒中発症から検査までの期間は平均8±6.8日、安静時にMESが検出できたのは6例(40%)、D-dimerはMES陽性12.2とMES陰性5.6とMES陽性例で高い傾向があった。【結論】担癌患者の急性期脳卒中におけるMESの検出率は比較的高かった。今後もさらなる症例の蓄積が必要である。

Pj-063-6 潜在性心房細動の予測因子探索のための長時間心電図モニター的心拍変動の自律神経解析

○赤須友香利¹、清水 高弘¹、秋山 久尚¹、栗田 千尋¹、萩原 悠太¹、長谷川泰弘²、山野 嘉久¹¹聖マリアンナ医科大学病院 脳神経内科、²新百合ヶ丘総合病院 脳神経内科

【目的】近年、直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)の登場やカテーテルアブレーション技術の向上により、潜在性心房細動(Paf)をより早期に発見することが重要視されている。潜在性心房細動を同定するために、有効とされる観察期間や様式に関しては特定されていないが自律神経の関与は指摘されている。そこで本研究では、Cryptogenic Stroke/ESUS患者における潜在性心房細動の早期発見のために、心拍変動の自律神経解析が有用かどうかを検討し、予測因子も検討した。【方法】対象は、2021年7月から2021年11月に当院に入院した急性期脳梗塞患者のうち、来院時の心電図モニタリングにおいて24時間以上心房細動を認めなかった急性期脳梗塞47例(男性23例、平均年齢76.0±10.3)。心電送信機Duranta®を前胸部に貼付し、潜在性発作性心房細動(Paf)のモニタリングを行った。【結果】Duranta®装着前の時点での脳梗塞病型はラクナが10例、アテローム血栓性17例、その他が20例。Pafは7例(14.9%)に認められ、アテローム血栓性1例、その他で6例であった。Paf検出群と非検出群の比較では、LAD値(37.5±11.1, 35.1±5.9mm)、LAVI値(35.5±7.6, 30.8±11.2mm)、EF値(67.0±5.0, 65.5±9.3%)では有意差は認めなかったが、血清NT-pro BNP値の比較ではPaf検出群が有意に高値であった(4765.2±10484.7, 800.6±2283.6pg/mL, p=0.038)。【結論】Duranta®は容易に装着可能であり、長時間連続的心電図モニタリングが可能であり、Pafの検出の有用性が示された。

Pj-064-1 COVID-19第5波の隔離病棟における神経内科と認知症専門医の役割

○津本 学
JCHO東京高輪病院 脳神経内科

【目的】COVID-19第5波流行下、中規模総合病院の感染隔離病棟(発熱病棟)に対し、認知症を専門とする神経内科専門医がBPSD対応など介入を行い、効果について第3波と比較した。【方法】2021年8月1日~10月31日の間にCOVID-19軽~中等症、または疑い症例を受け入れる当院発熱病棟に入院した70歳以上の高齢者39名全例を対象とした。認知症学会の専門医でもある神経学専門医1名が対象高齢者全例のカルテ確認を行い、必要に応じ服薬介入し、第3波で検討した51名と比較した。【結果】対象者性別は女性46.2%、平均年齢83.8±8.1歳、住形態は独居33.3%、配偶者と二人暮らし20.5%、施設15.4%と第3波より独居患者が増加。介護保険は未使用43.6%、要介護3以上28.1%と介護度の低い患者が増加。診断はCOVID-19例35.9%、肺炎例46.1%とCOVID-19例はむしろ軽度減少。認知機能は年相応66.7%、詳細不明の認知症17.9%など認知症群が減少。最終転機は自宅41.0%、死亡と施設が17.9%、転院15.4%と自宅退院がやや減少。入院時と比べADLが低下した例は死亡例を除くと43.6%で、第3波よりADL低下は増えた。入院中のBPSDコントロールは睡眠薬対応39%、抗精神病薬対応17.9%で行った。COVID-19罹患率は第3波と同様に認知症の有無で大きな差はなかった。年齢相応群では家族内感染が特徴的であり、認知症群は施設内感染が中心だった。当院でも一般病棟で院内感染を生じた。ワクチン2回接種済み患者は46.2%だった。【結論】第5波は「医療崩壊」と言われた感染者数の鋭敏な急増急減が特徴であり、当院のCOVID-19高齢患者も8月後半の短期間にほぼ集中した。また発熱病棟では第3波と比べて介護度の低い独居患者の入院が増加し、しかも患者が短期間に集中したこともあって、専門医の介入余地は第3波よりもむしろ少なく、一方で介護への抵抗によるPPE破損の一例も認められた。今後の発熱病棟に対する効率的な介入の再検討が必要と考えた。

Pj-064-2 COVID-19重症例における急性期治療後の認知機能障害(単施設後向き研究)

○江左 佳樹¹、梶山 裕太¹、鈴木 裕¹、渡邊 有史¹、階堂三砂子²、藤村 晴俊³、小川 吉彦³、西田 幸司⁴、郷間 巖⁴、熊澤 淳史⁵、小島 久和⁶、松川 訓久⁶、藤原麻美子⁶、大野 一幸⁷、小林 潤也¹
¹堺市立総合医療センター 脳神経内科、²堺市立総合医療センター 遺伝診療科、³堺市立総合医療センター 感染症内科、⁴堺市立総合医療センター 呼吸器内科、⁵堺市立総合医療センター 集中治療科、⁶堺市立総合医療センター リハビリテーション科、⁷堺市立総合医療センター リハビリテーション科

【目的】COVID-19 後遺症の中でも認知機能障害は重要なADL障害要因である。当院のCOVID-19重症例について、急性期治療後の認知機能障害の傾向とCOVID-19流行拡大期間、治療経過との関連を明らかにするため後方視的検討を行った。【方法】2021年1月から10月の間に当院へ入院し挿管を要したCOVID-19重症患者連続87症例を対象とした。認知機能障害は日本語版Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)総点および下位項目で評価し、治療期間、投与薬剤および既往歴を含めた患者背景について検討した。MoCA-Jが施行できなかった17例を除き70例を解析した。【結果】患者背景は、年齢57.7±12.4歳(平均±標準偏差)、MoCA-J総点平均22.5±4.6点であった。MoCA-J正常カットオフ(26点)以下は50人であり、MoCA-J総点は年齢(r²=0.20, p<0.05)、せん妄の有無(Nagelkerke R²=0.47, p<0.05)と有意に関連していた。COVID-19流行期ごとの比較では第5波(2021/6/21以降)の感染者はそれ以前の感染者と比較して若年かつ肥満が多かったが、認知機能障害に差は無かった(MoCA-J 第5波22.7±4.1点 vs 第5波以前22.5±5.0点)。各臨床評価と認知機能障害との関連を明らかにするため、年齢、挿管期間、重症度(APACHE IIスコア)、肥満、せん妄を説明変数とした重回帰分析を行ったところ、年齢、せん妄に加え、肥満とMoCA-J総点の相関を認めた(t=-2.18, p<0.05)。【結論】当院におけるCOVID-19重症例について急性期の認知機能を明らかにした。遂行機能障害を中心とした認知機能障害が多数の患者にみられ、社会復帰への影響は大きい。認知機能障害が年齢、肥満と関連し、疾患重症度や治療内容と関連しなかったことから、COVID-19の認知後遺症はSARS-CoV-2特有の病態より、患者の背景要因が重要な可能性が示唆される。若年者でも肥満を伴う場合は、認知障害への予防的介入や、退院後の支援が必要と考えられる。

Pj-064-4 リアルワールドにおけるAT (N) 分類によるAD診断

○山本 諒¹、清水聰一郎¹、金高 秀和¹、竹野下尚仁¹、稲川 雄太¹、春日 健作²、池内 健²、石井 賢三³
¹東京医科大学病院、²新潟大学脳研究所、³東京都健康長寿医療センター

【目的】当科物忘れ外来に受診し、各種通常検査に加え、髄液バイオマーカー、アミロイドPETを施行した15例(M:10, F:5, 年齢:70.5±9.8歳, MMSE:22.8±5.0, MoCA:16.9±5.7)を対象とし、AT (N)分類における特徴について検討した。【方法】臨床診断 AD 9例 混合型認知症1例, AD+ NPH 1例, CBS1例, PSP 2例, DLB 1例に、通常の神経心理検査、MRI、SPECTに加え、髄液バイオマーカーの測定を他大学、アミロイドPETを他施設に依頼した。【結果】バイオマーカー測定により、臨床診断AD症例のうち2例が非ADと診断が変更となった。CBSの臨床診断であった症例の背景病理がADであることが分かった。AD連続体9例、非AD群6例の年齢、認知機能に有意差はなかった。アミロイドPETのCentiloid、髄液Aβ42、Aβ42/Aβ40は2群間で有意差を認めた(p<0.001)。一方、髄液中P-tau、T-tau、VSRADによる海馬の萎縮では有意差を認めなかった。AD連続体の中では、アミロイドPETと髄液によるAマーカーの不一致例は認めなかったが、非AD群ではアミロイドPET(-) 髄液Aβ42(+) 症例を2例認めた。【考察】リアルワールドにおけるAT (N) 分類における診断において、非AD群ではその解釈に注意が必要であると考えられた。

Pj-065-1 パーキンソン病におけるレボドパ代謝物 3-O-methyl dopaの影響

○大江田知子¹、高坂 雅之¹、富田 聡¹、朴 貴瑛¹、石原 稔也¹、野元 翔平²、森 裕子²、澤田 秀幸¹
¹国立病院機構宇多野病院 臨床研究部、²国立病院機構宇多野病院 臨床研究部

【目的】3-O-methyl dopa (3-OMD) はレボドパの主たる代謝物で、運動合併症の出現やレボドパ反応性の低下と関連するという報告があるが、未だ不明な点が多い。本研究では、進行期PD患者を対象としたレボドパ血中濃度・反応試験の結果を用いて3-OMD/L-DOPA比のPD臨床症状に対する影響を検討する。【方法】対象はレボドパ血中濃度・反応試験 [(8:00-20:00, 毎時レボドパ用血清採取, Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS-3) およびRush dyskinesia scale測定)を行った進行期PD患者100例のうち3-OMDを測定し得た63例(女性75%, 平均罹病期間11.6±6.9年, エンタカボン非使用者24例)。各患者の薬物動態曲線より各薬物動態指標を算出し、3-OMD/L-DOPA (AUC)比を算出した。【結果】3-OMD/L-DOPA比は、エンタカボン非使用者7.2±4.8に対し使用者では3.6±3.3 (p<0.001) と有意に低値であった。エンタカボン非使用者を同士の平均値で高値群(11例)、低値群(13例)に分け、両群の臨床因子と各薬物動態指標を比較した。低値群ではレボドパ濃度の変動が大きくピークが急峻であるにもかかわらずジスキネジアの頻度が低いのに対して、高値群はレボドパ濃度の変動は緩やかでジスキネジアの頻度は高かった(Cmax 1.71 vs. 0.64, p<0.01, ジスキネジア18.2% vs. 53.8%, p=0.072)。多変量ロジスティック解析では、ジスキネジアに対する3-OMD/L-DOPAのオッズ比は5.9 (p=0.084, 性別、発症年齢, L-DOPA equivalent doseで調整)であった。UPDRS-3は両群に差はなかった。【結論】ジスキネジア出現の一因として、高3-OMD/L-DOPA比の関与が示唆される。その背景としては、COMT遺伝子やDDC遺伝子多型による酵素活性の個人差が考えられる。また、同比の高い患者はジスキネジアが出やすい結果、レボドパ少量頻回投与となったと推測した。

Pj-064-3 認知症と自動車運転～運転免許外来開設5年を振り返り今後の展望を考える～

○久徳 弓子^{1,2}、三原 雅史^{1,2}、安田万里子²、谷 英俊²、赤松 祐美²、三宅 佳花²、砂田 芳秀^{1,2}
¹川崎医科大学 神経内科学、²川崎医科大学附属病院認知症疾患医療センター

【目的】当院では2017年4月よりものわずれ外来とは別に運転免許外来を新設し、時間をかけた丁寧な診療と告知、指導、運転免許返納後の生活確保・支援ができるよう多職種で対応してきた。運転継続し当外来を受診しつづけている患者の臨床的特徴を明らかにすることで、岡山県での運転継続の現状の把握と運転免許外来の意義を考察する。【方法】対象は2017年4月～2021年8月に運転免許外来を受診した患者64人(男性61人, 平均年齢80.4±5.1歳, のべ117人)の診療録の情報を後方視的に検討し、MCI患者の運転継続可能な評価基準を探る。【結果】当外来受診者のほとんどが第1分類該当のための受診であった。神経心理検査の平均点は、MMSE-J 21.3/30, DASC-21 28.4, CDR 0.6と全般的認知機能低下は比較的軽度な者が多かったがFAB 10.9/18, TMT-A 102.4s, TMT-B 261sと注意、前頭葉機能、視覚情報処理や遂行機能の低下は明らかであった。当外来を受診した患者全例に運転免許返納を推奨したが皆運転継続を強く希望し、運転中止に至った例は20例のみで残りの患者のうち20例は半年毎に当院を再診し続け、運転継続している。運転継続している群と中止した群ではMMSE, DASC-21, TMT-Aの結果に差異がみられなかった。【結論】正常と軽度認知障害、認知症の境界は曖昧であることに加え、運転免許証の自主返納に納得せず、医療/法律の両側から時間をかけた説明が必要な者が当外来に集まっており、当外来開設の意義は十分であると考える。公安委員会がおこなう認知機能検査に加え、当外来を受診することで現在の認知機能を正確に把握し、運転免許継続/返納の意義や返納後の生活についてより具体的に考えるきっかけとなればと期待しているが、運転継続は現在の生活を維持するためには不可欠であり、社会インフラの整備、限定免許や安全運転技術などのサポート体制の強化など高齢者の運転継続の可能性についても模索すべきであると考えられる。

Pj-064-5 漢字想起能力は日本人MCI期アルツハイマー病患者の疾患進行予測因子になるか?

○葛谷 聡¹、宮本 将和¹、山本 洋介²、上田紗希帆¹、打田 倫子¹、国立 淳子¹、木下 彩栄³、福原 俊一²、高橋 良輔¹
¹京都大学医学研究科 臨床神経学、²京都大学医学研究科 社会健康医学系 医療疫学分野、³京都大学医学研究科 人間健康科学系 在宅医療看護

【目的】我々はこれまで髄液バイオマーカー診断された軽症アルツハイマー病(以下、AD)患者において漢字想起能力がAD疾患抵抗性と関連し、認知機能障害と相関することを報告した。今回、MCI期AD患者における漢字想起能力の進行予測因子としての可能性を検討する。【方法】対象はもの忘れを主訴とする55歳以上の当院患者で髄液ADバイオマーカー陽性の軽症AD33例のうち、MMSE-Jが24-27点の軽度認知障害(MCI)期AD12例。各種認知機能評価に加え、漢字書字テストを実施し、漢字想起能力の高想起群と低想起群に分類し、1年後の追跡調査を行った。【結果】両群において、年齢、教育年数、ベースラインMMSE-J得点(高想起群25.5±1.4点 vs. 低想起群25.2±1.2点)、髄液ADバイオマーカーに有意な差は見られなかった。1年後の追跡調査において、MMSE-J得点が高想起群では25.8±1.5点と維持されていたが、低想起群では22.2±1.2点と有意に低下した。【結論】日本人MCI期AD患者において漢字想起能力は疾患進行予測因子になる可能性がある。

Pj-065-2 当院におけるMAO-B阻害剤の使用状況

○井上 賢一¹、藤岡 伸助¹、安高 勇氣²、坪井 義夫¹
¹福岡大学医学部 脳神経内科、²福岡大学病院 薬剤部

【目的】本邦で使用できるMAO-B阻害剤は、セレギリン、ラサギリン、サフィナミドの3剤である。MAO-B阻害剤はパーキンソン病(PD)の運動症状に対し有効であるが、副作用や効果不良のため中断を余儀なくされることもある。今回、当科で診療しているPD患者の中で、観察期間中にMAO-B阻害剤を開始した患者の、患者背景、薬剤継続率、中止理由について調査した。【方法】2016年1月から2021年11月に当科でMAO-B阻害剤を開始したPD患者を対象とし、性別、ホーン・ヤール(HY)重症度、罹病期間、レボドパ換算量(LED)、開始後半年時点での薬剤継続率、薬剤中止理由を後方視的に抽出し、3群比較した(セレギリン群 vs. ラサギリン群 vs. サフィナミド群)。【結果】対象患者はセレギリン群74名(女性50名)、ラサギリン群78名(女性44名)、サフィナミド群36名(女性22名)であった。薬剤開始時平均HY重症度は、セレギリン群で最も軽症であった(2.4 vs. 2.7 vs. 2.7; p=0.03)。薬剤開始時平均罹病期間は、サフィナミド群で最も長かった(4.9年 vs. 7.9年 vs. 9.7年; p<0.0001)。薬剤開始前平均LDEは、サフィナミド群で最も多かった(431mg/日 vs. 682mg/日 vs. 787mg/日; p<0.0001)。薬剤開始後半年時点の継続率は、セレギリン群:67%、ラサギリン群:53%、サフィナミド群:72%であった。中止理由として多かった上位4つは、セレギリン群では効果不良(n=7)、消化器症状(n=5)、ジスキネジア増悪(n=3)、目眩・立ち眩み(n=3)、ラサギリン群では効果不良(n=15)、ジスキネジア増悪(n=7)、精神症状(n=6)、血圧変動(n=1)、サフィナミド群ではジスキネジア増悪(n=3)、効果不良(n=2)、精神症状(n=1)、消化器症状(n=1)であった。【結論】薬剤開始時の疾患重症度や平均罹病期間の差は、薬剤使用の可否の影響を受けると考えるが、進行期で使用開始するサフィナミドでは、半年時点での継続率が最も高かった。

20日 一般演題 ポスター(日本語)

Pj-065-3 パーキンソン病における経皮的電気刺激による嚥下機能の検討

○柴 信孝¹、渡邊 暁博¹、荒畑 創¹、河野 祐治¹、山本 明史¹、梅本 丈二²、松ヶ道直¹
¹大牟田病院 脳神経内科、²福岡大学病院摂食嚥下センター

【目的】パーキンソン病患者の嚥下機能障害に経皮的電気刺激が有効であるか検討し、嚥下機能改善の一助として有用か検証を行う【対象・方法】2019年8月より現在まで抗パーキンソン薬に反応のあるパーキンソン病の入院患者を対象。13名のパーキンソン患者を対象に経皮的電気刺激が嚥下機能における影響を各患者で検討した。喉頭周囲への外部からの電気刺激は頸部干渉波刺激装置(Careido Japan)の電気刺激機器を用いて行った。評価は嚥下造影にて行い、ルーチンで検討しているトロミなし、トロミあり、ゼリー状、パン、おかゆの中から機能の低下を確認できた嚥下対象をもとに電気刺激を行い、嚥下機能の変化を比較した。経皮電気刺激15分間の短時間刺激のみで検討を行った。同時に咳反射の閾値や電流刺激感受性の閾値も検討した【結果】15分間の電気刺激による嚥下機能の悪化は認められなかった。電気刺激の感受性は左右差が認められることが多かった。自覚的に嚥下が軽快したと考えた症例は6例であった。VFにて客観的に改善が認められたのは3名だった【考察及び結論】15分間の単回経皮的電気刺激による嚥下機能の悪化はみられず、安全に行うことができることが確認された。今回は安全性確認のため軽症の症例で食事中にむせのない患者が半数程度あり、また日常生活で食事中にむせがある患者でも、実際のVF中に嚥下機能の低下(咀嚼の緩慢さ、送り込みの遅れ、嚥下反射の遅れ、誤嚥の程度など)は明らかでない症例が3例であり、前後の変化をとらえることがもともと困難であった。客観的に明らかに改善がみられたものは3例で、2例は送り込みや複数回嚥下回数が改善し、1例はVF前に水分の気管への侵入がみられたが、刺激後は侵入は消失し、複数回嚥下の改善も見られた。

Pj-065-4 アマンタジンの中枢神経副作用と血中濃度との関係

○永井 将弘、久保 円、山西 祐輝、宮上 紀之、多田 聡、安藤 利奈
愛媛大学医学部附属病院 臨床薬理神経内科

【目的】アマンタジンの中枢神経副作用として、幻覚、興奮、せん妄、意識障害、ミオクロヌスなどが報告されている。しかし、どの程度のアマンタジン血中濃度で中枢神経副作用が発現するかは未だ明確でない。以前アマンタジン血中濃度が3000ng/ml以上の症例で中枢神経副作用が発現したことを報告したが、その後3000 ng/ml以下のアマンタジン血中濃度でも中枢神経副作用が発現した症例を経験した。今回の目的は中枢神経副作用を呈した症例のアマンタジン血中濃度を解析して、中枢神経副作用発現閾値やリスク因子を求めることにある。【方法】2020年6月までに当科研究室にてアマンタジン血中濃度を測定した症例の中で中枢神経副作用を呈し、腎機能が評価可能な46例を主な対象とした。また、中枢神経副作用発現閾値の設定のため、中枢神経副作用を呈していない42例のデータも解析に使用した。本研究は臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。【結果】46例の内訳は男性17例、女性29例で年齢、体重、腎機能(Cockcroft-Gault式で算出)、アマンタジン服用量、アマンタジン血中濃度の平均値はそれぞれ76.5才、42.5 kg、30.4 ml/min、179.6 mg、3750 ng/mlであった。アマンタジン血中濃度と腎機能の間には有意な逆相関がみられた。76才以上の平均アマンタジン血中濃度は3353 ng/mlと75才以下の4292 ng/mlと比較して有意に低かった。ROC曲線より得られたアマンタジン血中濃度の中枢神経副作用発現閾値は1674 ng/mlであった。【結論】アマンタジン中枢神経副作用のリスクは腎機能低下例(アマンタジン血中濃度が上昇しやすい)に加えて、高齢者(相対的に低い血中濃度で副作用が出現しやすい)であり、アマンタジン血中濃度の中枢神経副作用発現閾値は1674 ng/mlである。

Pj-065-5 LCIG療法中患者におけるレボドパ薬物動態への腸内細菌の影響

○山西 祐輝、吉田 暉、細川 裕子、宮上 紀之、多田 聡、安藤 利奈、永井 将弘
愛媛大学医学部附属病院 臨床薬理神経内科

【目的】レボドパ/カルビドパ経腸溶剤(Levodopa/carbidopa intestinal gel: LCIG)療法は進行期パーキンソン病に対するデバイス療法であり、空腸にレボドパを持続的に投与することで安定したレボドパ血中濃度を得られる治療法である。腸内細菌であるEnterococcus faecalisが産生するチロシナドカルボキシラーゼによるレボドパの代謝が報告されており、LCIG療法に影響を与える可能性がある。LCIG療法中患者の腸内細菌を調査し、レボドパ血中濃度への影響を検討した。【方法】当科通院中のLCIG療法患者6人を対象とした。腸内細菌はPEG-Jチューブ交換時にチューブ先端から採取した。細菌培養検査で菌種を特定し、E. faecalisについてはPCR検査で存在の有無を確認した。採取した腸内細菌をレボドパとともにin vitroで培養し、HPLCを用いてレボドパおよびドパミンの濃度を調べ、レボドパの代謝を確認した。患者レボドパ血中濃度はPEG-Jチューブ交換前に測定し、体重、持続投与量で調整して比較した。【結果】対象患者は平均65歳(50-79歳)で、LCIG療法を行っている期間は平均3.7年(2-6年)だった。対象者すべてで腸内細菌が検出され、E. faecalisは4人で検出された。E. faecalis陽性の4名で、in vitroでの腸内細菌によるレボドパの代謝を認めたが、レボドパからドパミンへの代謝には最低3時間必要であった。カルビドパ添加による阻害効果は認められなかった。患者レボドパ血中濃度については、平均血中濃度、AUCともE. faecalisの有無で差は認めなかった。【結論】患者腸内に存在するE. faecalisによって、レボドパが代謝されることが示された。一方で、患者レボドパ血中濃度との関連は認めなかった。E. faecalisによるレボドパ代謝の速度はLCIG療法におけるレボドパ吸収のスピードより遅いと考えられ、LCIG療法中のパーキンソン病患者において腸内細菌の影響は小さいと考えられる。

Pj-066-1 DLBIにおけるニューロメラニンMRIとDaT-SPECTを用いたパーキンソンニズムの検討

○稲川 雄太¹、竹野下 尚仁¹、都河 明人¹、廣瀬 大輔¹、金高 秀和¹、平尾 健太郎¹、山本 諒¹、神谷 知紀¹、齋藤 和博²、吉村 真奈²、阿部 光一郎²、清水 聡一郎²
¹東京医科大学 高齢総合医学分野、²東京医科大学 放射線医学分野

【目的】レヴィ小体型認知症(DLB)ではパーキンソン病(PD)と同様に中脳黒質におけるドパミン神経細胞の脱失・変性がパーキンソンニズムの原因となる。この変化を画像的に捉える方法としてDaT-SPECTとニューロメラニンMRIが存在する。PDにおける先行研究ではDaT-SPECTとパーキンソンニズムの重症度を示すUPDRS part IIIに有意な相関を認めなかったが、ニューロメラニンMRIとUPDRS part IIIには有意な相関を認めていた。本研究ではDLB患者においてDaT-SPECTとニューロメラニンMRIを撮像しUPDRS part IIIと比較する事で、DLBIにおけるパーキンソンニズムを検討する事を目的とした。【方法】当院物忘れ外来に通院しているDLB患者21人を対象とした。DaT-SPECTに関しては特異的結合比(SRB)の左右平均値を解析に使用した。ニューロメラニンMRIに関してはPDにおける先行研究と同様に3テスラのMRI装置を使用してT1強調画像を撮像し、中脳黒質を含むスライスにおいて黒質を除いた中脳全体の信号値の平均を算出した。そしてその平均値より2SD以上の高信号値を示すピクセル数を計測し、中脳黒質緻密部体積(SNV)と定義解析に使用した。UPDRS part IIIは抗パーキンソン病薬を内服していない状況下で評価を行った。【結果】DLB患者全体ではDaT-SPECTとUPDRS part IIIの間には有意な相関を認めず(p=0.07)、ニューロメラニンMRIとUPDRS part IIIの間にも有意な相関を認めなかった(p=0.60)。DLB患者の中でパーキンソンニズムを認める群ではDaT-SPECTとUPDRS part IIIの間には有意な相関を認め(p=0.03, |r|=0.40)、ニューロメラニンMRIとUPDRS part IIIの間には有意な相関を認めなかった(p=0.84)。【結論】DLBIにおけるパーキンソンニズムと画像検査における相関はPDにおける先行研究とは異なる結果となった。この事はDLBとPDのパーキンソンニズムのメカニズムが違う可能性を示唆しているかもしれない。

Pj-066-2 多系統萎縮症における新規解析方法を用いたDAT SPECT所見と脳容積との関連

○畑中 麻衣¹、原 一洋¹、伊藤 良典³、多田 智大²、加藤 克彦⁴、勝野 雅夫¹
¹名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学、²名古屋大学医学部附属病院放射線部、³名古屋市立大学医学部附属東部医療センター、⁴名古屋大学大学院医学系研究科 医療技術学専攻医用量子科学講座

【目的】多系統萎縮症(以下MSA)では、頭部MRIやDAT SPECTにおける被殻の所見が診断基準のAdditional featuresに使用されており重要である。しかしながら一般的に使用されるDAT SPECTの評価方法は被殻と尾状核を分離せずに解析をしているため正確には被殻の所見とは言えない。またpartial volume effectの影響も排除できない点も問題である。そこで今回我々は共同研究者が開発した、被殻のみ分離し、かつpartial volume effectの影響も排除しうる可能性のある新規解析方法でDAT SPECT所見を解析し、その上で脳容積との関連について評価した。なお脳容積については年齢などの共変量を調整することができるVoxel-based morphometry(以下VBM)解析であるIndividual Voxel-based morphometry Adjusting Covariates(以下IVAC)を使用した。【方法】症例は2018年4月から2021年10月までに当院を受診したMSA群16例とPD群14例。全例で頭部MRI(3D-T1)とDAT SPECTを行い、新規解析方法から検出した被殻のSBR値とIVACで得られたZ-scoreとの関連を評価した。【結果】新規解析手法により得られた被殻のSBR値とIVACにより得られたZ-scoreとの関連について、MSA群で有意な相関を認めた(p<0.001, r=0.723)。一方でPD群では有意な相関が見られなかった(p=0.913, r=0.022)【結論】MSAのSBR値は、病気の進行に伴った被殻の萎縮を反映していると考えられ、DAT SPECTにおける被殻の所見がMSAとPDでは異なる可能性が示唆された。

Pj-066-3 Parkinson病発症早期における節前ドパミン神経機能に及ぼす加齢の影響

○山口 智子¹、横山 立¹、瀬尾 和秀¹、川崎 一史¹、岡田真里子¹、松成 一朗²、山元 敏正¹
¹埼玉医科大学 脳神経内科、²埼玉医科大学 核医学診療科

【目的】高齢発症のParkinson病(PD)は、若年発症と比較して疾患進行が速いことは知られているが、その明らかな病態機序は不明である。今回我々は黒質線条体における節前ドパミン(DA)神経機能を捉えることができるDATトランスポーターSPECT(DAT SPECT)の結果を後方視的に検討し、PD患者の黒質線条体における節前DA神経機能と発症年齢との関係を解析し、加齢が大脳基底核経路の機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。【方法】PD患者のうち運動症状発症から3年以内でDAT SPECTを施行した175例(71.7±9.1歳; mean±SD)を対象として、年齢とspecific binding ratio(SBR)値、健康人のSBR値との差を示すz-scoreとの相関について検討した。SBR値、z-scoreは解析ソフトウェアDaT QUANTで線条体、被殻前部と後部、尾状核のそれぞれを算出したものを用いた。【結果】発症3年以内でDAT SPECTを施行したPD患者において、加齢とともに線条体SBRの値は左右の平均値、障害側、非障害側すべてで低下した(各々P<0.05)。尾状核においても同様の傾向があったが(各々P<0.01)、被殻の前部と後部では有意差はなかった。線条体、被殻前部、被殻後部においてz-scoreは有意差をもって若年であるほど低値(絶対値は大)であった(各々P<0.05)が、尾状核ではその傾向はなかった。【結論】PD発症時のSBR値、すなわち運動症状を引き起こすSBR値の閾値は年齢とともに低下するので、高齢者では運動症状を生じ得ないSBR値でも若年者では運動症状を生ずることが明らかとなったが、これはSBR値の閾値に加齢の影響が大きいことを意味する。また、z-scoreが若年であるほど低値(絶対値は大)であったことは、若年者は高齢者と比較して運動症状発症までの予備能が高いことを示唆していると考えられる。

20日

一般演題

ポスター(日本語)

Pj-066-4 PSP-Parkinsonismとパーキンソン病におけるDaT-SPECTの形態学的変化と罹病期間の比較

○高橋 聖也、正路 大樹、鍋島 陽子、刑部祐友子、安本 太郎、野元 祥平、二村 明徳、馬場 康彦 昭和大学藤が丘病院 脳神経内科

【目的】PSP-Parkinsonism (PSP-P)は発症早期ではパーキンソン病(PD)と臨床症状や薬剤反応性などが類似しているため鑑別が重要である。ドパミントランスポーターシンチグラフィ(DaT-SPECT)は両者の鑑別に有用であることが報告されているが、臨床的には難渋することも多い。我々はPSP-PとPD患者で経時的なDaT-SPECTの形態学的変化と罹病期間の関連を比較した。【方法】当院脳神経内科で診療したPSP-P15名とPD患者50名を対象とした。DaT-SPECTで得られた画像は形態学的に①eagle wing, ②mixed type, ③egg shape, ④burst striatumの4群に分類した。PSP-PとPDで1)年齢, 2)罹病期間を群間比較した。次に、3)DaT-SPECTの形態学的分類ごとに、罹病期間と定量的評価(SBR median)をPDとPSP-Pそれぞれで群間比較した。【結果】1)平均年齢はPDで71.4歳(44-87歳)、PSP-Pで75.5歳(60-84歳)で差はなかった(p=0.65)。2)平均罹病期間はPDで25.1か月(2-133か月)、PSP-Pで20.7か月(5-48か月)で差はなかった(p=0.13)。3)PDでは②mixed typeと③egg shapeで罹病期間とSBR median両者で差を認めた(②vs③:罹病期間:11.4±8.5 vs 25.8±20.9, p<0.05; SBR median:3.2±1.0 vs 4.2±1.0, p<0.01)。一方でPSP-Pでは両者に有意な差はなかった(②vs③:罹病期間:17.0±2.7 vs 16.0±3.5, p=0.7; SBR:2.9±0.4 vs 3.2±0.3, p=0.52)。また、④burst striatumの罹病期間がPDで平均76.6か月(36-133)、PSP-Pで平均47か月(46-48)と、PDで長い傾向にあった。【結論】PDとPSP-PではDaT-SPECTの形態学的変化と罹病期間の関連に差がある。特にPSP-Pではmixed typeとegg shapeの間に罹病期間やDaT-SPECTの定量的評価に差がなかった。同時期のPSP-Pの進行には黒質以外の病理学的変化の関与が示唆された。

Pj-066-5 剖検脳を用いたLewy小体病診断における¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィの診断能実証研究

○松原 知康^{1,2}、亀山 征史³、田中 紀子⁴、仙石 鍊平^{5,6}、織田 麻琴^{1,6}、古田 光⁷、岩田 淳⁵、新井 富生⁶、丸山 博文²、齊藤 祐子¹、村山 繁雄^{1,8}

¹東京都健康長寿医療センター 高齢者バイオリソースセンター、²広島大学大学院 脳神経内科学、³東京都健康長寿医療センター 放射線診断科、⁴東京都健康長寿医療センター 健康データ科学研究室、⁵東京都健康長寿医療センター 脳神経内科、⁶東京都健康長寿医療センター 病理診断科、⁷東京都健康長寿医療センター 精神科、⁸大阪大学大学院連合小児発達学研究所附属 子どものこころの分子制御機構研究センター プレインバンク・バイオリソース部門

【目的】Lewy小体病(LBD)では、中枢神経系だけでなく、心臓交感神経を含む末梢神経系にもLewy小体の蓄積と脱神経が生じるという事実に基づき、ノルアドレナリン類似物質を用いた¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィの診断能研究は、臨床診断を参照基準とした研究に限られており、LBD診断のgold standardである病理診断を用いた診断能研究が必要である。そこで、連続剖検コホート登録症例を用いて¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィのLBD診断能を検討した。【方法】2006年から2021年までの連続剖検症例から¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ撮像像を抽出し、シンチグラフィ結果と病理診断から診断能を求めた。心臓交感神経の残存量をtyrosine hydroxylase (TH)免疫染色を用いて評価し、シンチグラフィ結果との相関を求めた。【結果】56例の患者が抽出され、30例がLBD、26例が非LBDであった。平均死亡年齢は82.2±9.3歳、シンチグラフィ検査結果のうち、心臓比早期相が感度70.0%(95%CI:50.6-85.3%)、特異度96.2%(95%CI:80.4-99.9%)、後期相が感度80.0%(95%CI:61.4-92.3%)、特異度92.3%(95%CI:74.9-99.1%)であった。心臓比において早期・後期相ともに偽陰性を示した4例中3例はAlzheimer病理を合併していた。また、残存するTH陽性線維面積は心臓比と強い正の相関を示した(相関係数:早期相0.75 [95%CI:0.64-0.85]、後期相0.81 [95%CI:0.72-0.91])。【結論】¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィはLBDの診断に対し、高い特異性を期待できることを病理学的に裏付けることができた。Alzheimer病理が併存する場合には特に、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィではLewy小体病理の存在を必ずしも除外できない点に注意が必要である。

Pj-067-1 パーキンソン病の髄液ではATPの下流にあたるイノシン、ヒポキサンチンの低下を認める

○村手健一郎¹、大塚いり子¹、安達 隼輔¹、辻村 優次¹、江坂 好加¹、中野 頌子¹、林 和孝¹、加藤 邦尚¹、坂野 文彦¹、東 篤宏¹、菊池 洗一¹、長尾龍之介¹、前田 利樹¹、廣田 政古¹、石川 等真¹、水谷 泰彰¹、鳥 さゆり¹、植田 晃広¹、伊藤 瑞規¹、武藤多津郎¹、渡辺 宏久¹

¹藤田医科大学病院 脳神経内科、²中部国際空港診療所

パーキンソン病(PD)ではミトコンドリア機能障害、脂質・糖代謝障害などにより細胞内ATPが枯渇しうる。このためATPの評価は重要だが、ヒト細胞内ATPの測定は困難である。一方、ATPは、中枢内ではADP→イノシン→ヒポキサンチンと分解されるため、ATPの枯渇を反映して細胞外のイノシンやヒポキサンチンが低下している可能性がある。また、イノシンは、炎症の改善、神経保護/神経再生、軸索伸長に関与すること、ヒポキサンチンはサルベージ回路を介してATPの材料となることも明らかとなっている。そこでPDの脳脊髄液(CSF)のATP代謝物質を測定し、各種臨床指標との関係を検討した。【方法】対象は、MDS-UPDRS診断基準を満たすPD 40例(検査時年齢68.0±6.9歳、男性27例、女性13例)。神経疾患が無く、年齢と性をマッチさせた認知機能が保たれた20例(検査時年齢68.2±8.9歳、男性13例、女性7例)。早朝空腹時CSFを用い、LC-MS/MSにてIMP、イノシン、ヒポキサンチン、キサンチンの解析を行った。【結果】PDは健常者に比してCSFでは、イノシン(0.498±0.089 μmol/L vs. 0.644±0.014 μmol/L, p<0.01)とヒポキサンチン(4.890±1.537 μmol/L vs. 5.930±1.612 μmol/L, p<0.02)と有意な低下を認めた。IMPとキサンチンに有意差は認めなかった。ヒポキサンチンはBMIと有意に相関し(R²=0.273, P=0.0005)、イノシンは血液中リンパ球比率と有意に相関していた(R²=0.386, P=0.031)。【結論】PDのCSFではイノシン、ヒポキサンチンの低下を認め、低栄養の指標と相関していた。エネルギー代謝に着目した治療戦略が重要である。

Pj-067-2 パーキンソン病患者における尿中titin濃度の上昇とADLとの関連

○佐竹 勇紀¹、服部 誠¹、横井 克典²、平賀 経太¹、坪井 崇¹、佐藤 茉紀¹、鷺見 幸彦²、新畑 豊²、鈴木 啓介²、堀 明洋³、勝野 雅央¹

¹名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学、²国立長寿医療研究センター、³久美愛厚生病院

【目的】パーキンソン病(PD)における有効な尿由来バイオマーカーは報告されておらず、Titinはsarcomereを構成する蛋白質であり、筋組織の障害により分解され、尿中へ排泄される。筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症などの神経筋疾患患者において尿中titin濃度の高値が報告されている。PD患者においても骨格筋機能の低下が運動症状発症前から生じていることが明らかとなっている。PD患者の尿中titin濃度を測定し、健常者(HC)との比較、臨床的特徴との関連を検討した。【方法】臨床的に診断されたPD患者60例、HC 75例を登録、随時尿検体を採取し、ELISAにより尿中titin N-fragment濃度を測定した。尿の濃度による差を補正するため、尿中クレアチニン濃度を同時に測定しクレアチニン補正による尿中titin濃度を求めた。患者群では運動機能、認知機能、画像検査等を評価し、尿中titin濃度との関連を検討した。【結果】尿中titin濃度はPD群(6.46±7.24 pmol/mg creatinine)においてHC群(5.32±4.28 pmol/mg creatinine)に比して有意に高値であった(p=0.0334)。PD群において、尿中titin濃度とMDS-UPDRS total score、part II、PDQ-39 summary index、ADL、mobilityと有意な正の相関を認め、MIBG心筋シンチグラフィH/M比と有意な負の相関を認めた。【結論】尿中titin濃度はPD患者において上昇しており、運動機能やADL、自律神経障害と関連する可能性が示唆された。

Pj-067-3 インスリン様成長因子(IGF-1)とパーキンソン病の疾患進行度

○朴 貴瑛、大江田知子、富田 聡、高坂 雅之、石原 稔也、野元 翔平、澤田 秀幸 宇多野病院 脳神経内科 臨床研究部

【目的】インスリン様成長因子(IGF-1)はin vitro研究では神経保護的に働くことが示されている。ヒトの血清IGF-1は加齢とともに低下するが初期PDでは上昇しており、神経障害に対する補償的上昇とも考えられる。本研究では、PD患者のIGF-1と3年間の疾患進行度との関連を解析した。また、PDの運動症状は男性より女性の進行が緩徐であるとの報告があり、性差にも注目した。【方法】後方視的コホート研究。対象は2015年6月から2016年6月まで診療したPD患者99名(男性47%)。疾患関連因子及び血清IGF-1値について男女で比較し、IGF-1とHoehn and Yahr(H-Y) stage、Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III(UPDRS-3)との関連を検討した。さらに比較的早期の患者(H-Y 2.5以下)42名(男性50%)を対象にベスラインのIGF-1で高値群と低値群に分け、3年後のH-Y stage変化を追跡した。【結果】男性は女性より有意にIGF-1は高値であった(IGF-1 男性130.8±33.6 ng/ml、女性105.5±29.9 ng/ml, p=0.001)。男性において、IGF-1はH-Y stageおよびUPDRS-3と有意な逆相関を認めた(H-Y r=-0.392, p=0.006, UPDRS-3 r=-0.343, p=0.018)が女性では相関を認めなかった。さらに、早期PD男性においてIGF-1高値群が低値群に比べ3年後のH-Y stageの進行が早い傾向があったが、女性では差は認めなかった。【結論】男性PDにおいて高いIGF-1は現在進行している神経障害度を反映している可能性がある。一方、女性は障害度との関連はみられなかった。

Pj-067-4 Parkinson病における骨密度および骨代謝マーカーに関する検討 -第2報-

○加藤 智之、鈴木絵理佳、布施純史郎、浅野 剛平、野原 太陽、コウヘイオオ、近藤 彩乃、荒木 周、両角 佐織、安井 敬三 日本赤十字社愛知医療センター 脳神経内科学

【目的】Parkinson病では活動性の低下や姿勢反射障害などのため、骨折の合併が多いことが知られている。以前、本学会でParkinson病ではコントロール群に比して骨密度が低下していることを報告した。本報告ではParkinson病における骨密度低下の重症度と骨代謝マーカーとの関連について検討した。【対象・方法】2017年4月~2021年11月に当院を受診した転倒リスクの高いParkinson病49名を対象とした。骨密度:総ホモステイン・1.25-ジヒドロキシビタミンD・1型プロコラーゲン-N-プロペプチド(PINP)・TRACP-5b・Ca・ALPを測定し、後ろ向き比較研究を行った。【結果】Parkinson病の内訳は男性22名、女性27名、年齢78.0±8.1歳で、BMI 20.4±3.0 kg/m²、Hoehn-Yahr重症度分類3.0±0.9、罹病期間5.5±3.5年であった。総ホモステインは11.4±3.9 nmol/mLと軽度上昇を認めた。【結論】尿中titin濃度は基準値内であった。骨密度のYoung Adult Mean(YAM)値が96.9±15.0%と低値であり、骨粗鬆症を疑う70%未満群は34名(男性11名、女性23名)であり、70%以上群に比して女性の割合が有意に高く、PINP(平均値64.4±39.5 ng/mL vs 42.5±25.6 ng/mL; p=0.036)とTRACP-5b(平均値571.0±255.8 mU/dL vs 412.1±179.0 ng/mL; p=0.039)が有意に上昇していた。その他の骨代謝マーカーおよび年齢、BMI、罹病期間、Hoehn-Yahr重症度分類は有意差を認めなかった。【結論】Parkinson病の69.9%はYAMが70%未満に低下していた。YAM70%未満群は骨形成マーカーであるPINPと骨吸収マーカーであるTRACP-5bが共に上昇しており、既報告においても同様の結果であることから、Parkinson病における骨粗鬆症が高代謝回転型である可能性が考えられ、治療法を選択する上で重要な結果である。一方で既報告では骨粗鬆症を認める群で有意にBMI低値、Hoehn-Yahr重症度分類が高度であり、本報告の結果と相違する。今後症例数を増やし、抗パーキンソン病薬の影響も検討する。

20日 一般演題 ポスター(日本語)

Pj-067-5 多系統萎縮症の髄液ではプリン体の代謝物質が低下する

○伊藤 瑞規^{1,2}、水谷 泰彰¹、島 さゆり¹、大嶽れい子¹、安達 隼輔¹、辻村 優次¹、江坂 好加¹、中野 頌子¹、林 和孝¹、加藤 邦尚¹、坂野 文彦¹、東 篤宏¹、菊池 洗¹、長尾龍之介¹、前田 利樹¹、村手健一郎¹、廣田 政古¹、石川 等真¹、植田 見広¹、渡辺 宏久¹

¹藤田医科大学病院 脳神経内科、²藤田医科大学 ばんだね病院 脳神経内科

【目的】近年プリン体であるアデニンやグアニンの代謝物は、細胞内外においてATPの産生、神経伝達、神経成長、神経保護に働くことが注目されている。これまで多系統萎縮症(MSA)において尿酸との関連は検討されているが、アデニンの代謝物であるイノシンやヒポキサンチン、グアニンの代謝物であるキサンチンの動態に関する報告は認めない。今回、MSAの脳脊髄液(CSF)におけるイノシン、ヒポキサンチン、キサンチンの値を健常者と対比するとともに臨床指標との関係を検討した。【方法】対象は、診断基準では確実を満たすMSA 21例(検査時年齢62.0±8.0歳、平均罹病期間39.2±25.8ヶ月)と神経疾患が無く認知機能の保たれた20例(検査時年齢68.2±8.9歳)。全例、LC-MS/MSを用いて、CSFにおけるイノシン、ヒポキサンチン、グアニンを測定するとともに、UMSARSや網羅的高次脳機能検査をはじめとする臨床スコアとの相関関係を調べた。【結果】MSAは健常者に比してCSFのイノシン(0.55±0.16 μmol/L vs. 0.64±0.14 μmol/L)、ヒポキサンチン(4.41±1.56 μmol/L vs. 5.93±1.61 μmol/L)、キサンチン(0.73±0.60 μmol/L vs. 1.21±0.38 μmol/L)が有意に低下していた(p<0.01)。各代謝物は臨床指標とは有意な相関関係を示さなかった。【結論】MSAではCSFにおいて、アデニン代謝物(イノシン、ヒポキサンチン)とグアニン代謝物(キサンチン)の有意な低下を認め、プリン体の合成能低下が疾患の発症に関連している可能性が示唆された。横断的な臨床スコアとの相関は認めなかったことから、今後、αシヌクレインとの関係や前方向的な進行との関係の検討を予定している。

Pj-067-6 NMRモード解析法を用いたパーキンソン病の新規血清診断法の開発

○戸田 諭輔¹、平川 慶子^{2,3}、金浦 佳雅³、沖原 香²、今田トモ子²、木村 和美¹、山崎 峰雄¹

¹日本医科大学千葉北総病院 脳神経内科、²日本医科大学 磁気共鳴分析室、³日本医科大学 法医学、⁴日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学

【目的】多系統萎縮症、進行性核上性麻痺など様々なパーキンソニズムを呈する疾患とパーキンソン病(PD)との鑑別は必ずしも容易でなく、PDに疾患特異的な血液バイオマーカーも未だない。PDとパーキンソニズムを呈する非PD(non-PD)例に対して、DAT-SPECTおよびMIBG心筋シンチグラフィを実施し、我々が開発したNMRモード解析法を用いて血清検体で識別できるかを前向きに検討する。本法は血清を多数の原子や分子で構成される超分子的構造体ととらえ、血清中の水素原子核から得られたNMR信号の時間周波数特性を比較することにより血清を識別するもので、従来のNMRメタボロミクスなどの化学分析とは全く異なる方法である。【方法】2020年10月から2021年10月までに当院を受診し、振戦・暴動・筋強剛・姿勢反射障害のいずれかの症状を呈した26例から血清を採取した。血液生化学データ、頭部MRI、MIBG心筋シンチグラフィ、DAT-SPECTからデータベースを作成し、診断・検査が完了できた24例に対して「NMRモード解析」(特許第6281973号)を用いて解析した。PDの診断はInternational Parkinson and Movement Disorder Society(MDS)診断基準(2015)における「臨床的に確実なPD」および「臨床的には確実なPD」を満たすものとした。MIBG心筋シンチグラフィは早期相、後期相のいずれかの心臓比が2.2以下となるものを異常とした。DAT-SPECTは視覚評価およびSBRによる定量的評価を行い異常の有無を確認した。【結果】24例の診断内訳は、PD群16例(MIBG異常かつDAT異常:12例、MIBG正常かつDAT異常:4例)、non-PD群8例(MIBGはすべての症例で正常、DAT正常:5例、DAT異常:3例)で、NMRモード解析の結果、PD群とnon-PD群がそれぞれクラスターを形成し、血清検体で両群を識別することが可能であった。【結論】少数例だが、パーキンソニズムを呈する患者から前向きに得られた血清を用いてPDとnon-PDの識別が可能であった。

Pj-068-1 運動症状改善を目的としたパーキンソン病計画入院

○猪奥 徹也¹、今井 啓輔¹、山田 丈弘¹、山本 敦史¹、崔 聡¹、長 正訓¹、上田 凌大¹、加藤 拓真¹、池田 巧²

¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、²京都第一赤十字病院 リハビリテーション科

【目的】当院では2017年8月からパーキンソン病(PD)の運動症状改善を目的とし、リハビリテーション(RH)と薬剤調整を中心としたクリニカルパス入院(PHIM)を実施している。PHIMの現状とともに、入院対象例の重症度別の違いを明らかにする。【方法】2017年8月から2021年10月までにPHIMでの治療を受けたPD例を対象とした。対象にて背景因子と入院時の運動症状、入院中の治療内容、退院時の改善度を検討した。さらに入院時のHoehn-Yahr重症度(HY)により3度以下(E群)と4度以上(A群)の2群に分類し、上記の各因子について比較した。【結果】対象は25例であり、年齢中央値82歳、男性15例(60%)。罹患期間中央値7年、入院時UPDRS part III(U-III)中央値25点、入院時3剤以上の抗PD薬使用16例(64%)であった。無動・暴動と筋強剛、姿勢反射障害は全例、振戦は11例(44%)のみであった。RHは全例、薬剤調整は18例(72%)、ボトックス療法(BTX)は5例(20%)で実施されていた。退院時U-III中央値20点、歩行障害改善は20例(80%)でみられた。一方、E群は10例(全例HY3度)、A群は15例(全例HY4度)であった。E群/A群にて年齢中央値は76.5/82歳、罹患期間中央値は4.5/9年、入院時U-III中央値は20/29点であり、A群で高齢、罹患年数が長く、U-IIIが高かった。無動・暴動と筋強剛、姿勢反射障害は両群全例で、振戦は5/6例でみられた。RHは両群全例で、薬剤調整は7/11例、BTX:0/5例(33%)でされており、A群でのみBTXがされていた。退院時U-III中央値は16.5(入院時比較:3.5)/24(同比較:-5)点、歩行障害改善は7例(70%)/13例(87%)であり、A群で改善度が大きかった。【結論】PHIMを受けたPD例では、年齢、罹患期間、U-IIIの中央値は82歳、7年、25点であり、その約6割が3剤以上抗PD薬を服用していた。集学的治療後の退院時には8割に歩行障害改善がみられており、重症例では中等症例に比較し、BTXを含めた治療により改善度が大きかった。

Pj-068-2 患者の研究への参画を可能にする要素の探索

○鈴木 桂、羽地 信子

パーキンソン病患者のためのライフデザイン研究所

【目的】患者体験は医療上有益な情報資源であり、患者が研究に参画することは医学進歩を加速させると考える。国際的的患者ネットワークでは、患者の研究計画立案段階からの参画が進められている。しかし、日本のパーキンソン病患者には、このような取り組みが少ない。その理由となる要素を探索した。【方法】患者が設立した研究組織であるMichael J Fox Foundation(MJFF、米国)ならびにcure Parkinson's(英国)等の詳細情報を収集した。また、各国の医療制度、医療保険制度、ヘルスマネジメントなどを比較し、相違点を挙げた。【結果】MJFFは、患者と医療従事者のディスカッション等のWebinarを毎月配信したり、学習ToolboxをHPに掲載したりしている。患者と家族の声から、患者に特異的に発現する物質を特定し、バイオマーカーとしての可能性検討をしている例がある。Cure Parkinson'sは、疾患修飾薬の開発プロセスの飛躍的な加速化が期待されるDrug Repositioningを積極的に検討している。一方、①日本には、欧州EUPATIのような患者アカデミーがないため、疾患や医薬品開発等について体系的に学習しづらく、また患者エキスパート称号へのインセンティブがない、②日本の医療制度は、国民皆保険であり、医療機関を選ぶ安心感と、医師に任せることが美徳とされてきた文化などから、患者が積極的に知識を得る必要性がない、③日本の文化は、多様な知識や思想を受け入れにくい傾向があることが挙げられた。【結論】Well-beingとは、身体的・精神的・社会的に良好な状態にあることを意味する概念である。海外の患者設立研究組織は、患者を「疾患の専門家」と捉えてencourageし、患者の潜在能力を引き出している。それが、患者の学習意欲をあげ、生きるモチベーションの向上につながるという。学習により、医師とも高い知識を共有できると考え、患者が研究を理解し、研究早期からの参画も加速していると考えられる。

Pj-068-3 パーキンソン病運動症状後に出現するレム期睡眠行動異常症の予測因子

○大橋 智仁

奈良県立医科大学病院 脳神経内科

【目的】レム期睡眠行動異常症(REM sleep behavior disorder; RBD)はパーキンソン病(PD)の前駆症状であることは周知であり、運動症状発症後に新たにRBDを呈することもある。RBDを有するPDは病期進行が早く、認知や自律神経症状を呈しやすいことが報告されているが、運動症状発症後のRBDを予測する因子はわかっていない。その予測因子の抽出するため前向きに観察研究を行った。【方法】対象はdream-enactment behavior、夢、幻覚、中途覚醒の質問(10項目)を28日間行った89患者を6年間追跡した。6年後のprobable RBDにはRBDSQ(カットオフ5点)を使用した。ベースライン調査で得たdream-enactment behavior、悪夢、鬱、不安、認知、疲労、PDSSの入眠や中途覚醒、日中過眠、UPDRSなどの21因子を用い、probable RBDの予測因子を多変量ロジスティック解析で分析した。【結果】negative RBDSQ28例に比べpositive RBDSQ21例では男性が多く(p=0.06)、dream-enactment behaviorを有する患者が多かった(p=0.28)。男性数はpositive RBDSQ群で12/21例(57%)、negative RBDSQ群で6/28例(21%)であり、多変量解析で男性(OR=5.301、p=0.014)が有意に検出された。【結論】RBDは運動症状後にも出現し、男性で多いことが示唆された。

Pj-068-4 回旋型痙攣性斜頸の、collis-caput conceptに基づく分類とボツリヌス治療効果

○大澤美貴雄¹、飯嶋 睦²

¹東京クリニック 脳神経内科、²東京女子医科大学 脳神経内科

【目的】痙攣性斜頸(ST)の基本的姿勢として、近年、頸部(caput)型と頸部(collis)型に区別するcollis-caput concept(Reichel, G., 2011)が紹介された。Caput型では、責任筋の付着点が頭蓋または第1頸椎であり、頭部が屈曲・回旋するが、頸部は不変である。collis型では、起始が第2頸椎と第7頸椎間であり、体幹に対して頸部が屈曲・回旋する。第2頸椎は、その棘突起を終止とする頸部筋が多く固定点となる。今回、本概念に基づいたSTの病型間で、頰度、頭頸部筋の針筋電図(nEMG)所見との関連、およびボツリヌス(BTX)治療成績を比較検討した。【方法】対象は、回旋型STの未治療34例。臨床的、caput型とcollis型を鑑別する解剖学的な目印として、前者で頸切痕に対して喉頭隆起が変移せず、後者では変移する。BTX治療直前に、原因筋と考えられ頭頸部筋でnEMGを施行し、最大振幅を型別に検討した。A型BTX 100単位/B型BTX 5000単位を、nEMG上、相対的に高振幅を呈する諸筋に各々分注し、1カ月後に自覚症状とTsui評価スケール変法を指標として効果を判定した。【結果】caput型10例、collis型24例で、頰度が後者でより高かった。nEMG上の最大振幅筋は、前者で胸鎖乳突筋4例、頭板状筋3例、下頭斜筋2例で、90.0%がcaput筋であった。後者では、頸半棘筋5例、肩甲挙筋4例で、37.5%がcollis筋であり、臨床型とnEMG上の最大振幅筋の型と一致率が前者で有意に(p<0.01)高かった。BTXの治療効果は、caput型6例中2例で、collis型では20例中10例で各々認められ、有効例が前者に比し後者で有意(p<0.05)が多かった。【結論】未治療の回旋型ST中、collis型がcaput型に比し多く、BTX効果がより優れている。collis型で、臨床型とnEMG上の最大振幅筋の型との一致率がcaput型に比しより低いことから、臨床型への関与がmaskされたcaput筋へのBTX施注もcollis型へのBTX効果をより向上させると考えられる。

20日

一般演題
ポスター
(日本語)

Pj-068-5 コロナ禍におけるパーキンソン病患者の他者との関わり量とQOLについての調査

○公文 彩¹、佐川美土里¹、猿渡めぐみ¹、川嶋乃理子²、長谷川一子¹
¹相模原病院 脳神経内科、²かわしま神経内科クリニック

【目的】外来パーキンソン病(PD)患者の他者との関わり量とQuality of life (QOL)などについて、コロナ禍に基づき変化について調査する。【方法】我々は2018年からPD患者の社会的活動量を調査している。コロナ禍前2019年の一年間と、2020年4月~2021年3月間の2回目の調査データを用い、他者との関わり量を社会関連性指標の該当項目、QOLを39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ39)、重症度を Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) により評価し、比較検討した。対象は外来PD患者74名(男:女=36:38、年齢71.5±7.9歳、罹病期間9.8±7.0年、MMSE27.8±2.7、HY 2.8±0.7)である。我々の先行研究では社会的活動量や傾向には性差が認められたため、本研究でも男女を分けて検討を行った。【結果】コロナ禍前は、男女間で年齢、罹病期間、MMSE、UPDRSに有意差は認めなかった。コロナ禍では、男性では他者との関わり量のうち「家族・親戚と話す機会」が減り(p=0.01)、「ひとりぼっちと感じる」頻度が増えていた(p=0.006)。QOLに変化はなかった。一方女性では他者との関わり量は変化なく、PDQ39「運動」(p=0.006)「ADL」(p=0.001)「認知機能」(p=0.032)で低下が見られた。男女ともにUPDRS Part IIが悪化(p<0.05)、女性はUPDRS total scoreも悪化していた(p=0.038)。Part IIIは男女とも変化なかった。【結論】コロナ禍における外来PD患者の他者との関わり量について、男性は孤独を感じやすくなり、家族や親戚との会話量が減少していたが、女性では他者との関わりはコロナ禍前と同量に保たれていた。QOLについては、女性は運動やADL、認知機能に関する満足度が低下していたが、男性は不変であった。男女ともにUPDRSで測定されるADLには低下が見られたが、運動機能は保たれていた。本調査対象はコロナ禍も外来通院を継続し、かつ検査回答に応じてくれた患者に限られるため、結果は限定的ではあるが、コロナ禍前と禍中の現実を十分に反映した実態調査といえる。

Pj-068-6 レビー小体病における生命予後と機能予後

○横川 ゆき、齋藤 郁子、犬飼 晃、橋本 里奈、片山 泰司、齋藤由扶子、榊原 聡子、佐藤 実咲、見城 昌邦、奥田 聡
東京古屋病院 脳神経内科

【目的】レビー小体病(Lewy body disease: LBD) [レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB)、認知症を伴うパーキンソン病(Parkinson's disease with dementia: PDD)、パーキンソン病(Parkinson's disease: PD)]の生命予後と機能予後を明らかにする。【方法】対象は1995年1月から2018年12月までにDLB、PDD、PDの病名で入院した患者。診療録を後方視的に調査し、DLB診断基準、英国ブレインバンクPD診断基準を用いて再診断した。性別、発症年齢、認知症出現時期、死因、車椅子、臥床状態、嚥下障害出現、経管栄養までの期間を調査した。3病型及びDLBは発症が認知症と認知症以外、PDDは平均認知症出現時期で2群に分けてKaplan-Meier法(log-rank検定)で生命予後を比較した。また、車椅子及び臥床状態になるまで、嚥下障害出現、経管栄養までの期間を病型毎に比較した。【結果】LBD475例(男241、女234、死亡79) [DLB68例(男43、女25、死亡14)、PDD185例(男99、女86、死亡48)、PD222例(男99、女123、死亡17)]。発症年齢67.7±9.1歳(DLB:74.5±6.5歳、PDD:68.7±8.0歳、PD:64.8±9.4歳)。PDDの平均認知症出現時期は7.2±4.4年。死因は肺炎が36.7%と最多。50%生存期間はDLB12年、PDD20年、PD24年で、DLBでは認知症で発症した方が、またPDDでは認知症出現7年未満の方が、生命予後が不良であった(P<0.05)。車椅子、臥床状態、嚥下障害出現、経管栄養までの期間はDLBが最長、次でPDD、PDの順であった。【結論】生命予後と機能予後はDLBが最も不良であった。LBDでは認知症の出現時期が生命予後および機能予後関連因子であり、認知症出現に注意して経過を診ることが重要である。

Pj-069-1 Noise pareidolia testの臨床的有用性と脳血流SPECTとの関連についての後方視的検討

○松本 拓也、高 真守、伊東 秀文
和歌山県立医科大学病院 脳神経内科

【目的】ノイズパレイドリアテスト(NPT)はパレイドリア反応(PR)を検出するためのツールであるが、パーキンソン病における有用性に関する報告は少なく、病態との関連にも不明な点が多い。今回、認知症のないPDと非定型パーキンソン症との間でNPTの結果比較を行い、またPD症例の中でNPTと他の神経心理検査、脳血流SPECTとの関連について検討を行った。【方法】NPTを実施したPD、進行性核上性麻痺(PSP)、多系統萎縮症(MSA-P)の各症例のうち、MMSEが24点以上で眼科疾患がなく、画像上脳局所病変のない症例について、PR数と背景因子を後方視的に調査した。また統計解析ソフトvbSEEを用いて脳血流SPECTを解析しPR数との相関について検討した。【結果】PD群は74例、非PD群は18例(MSA-P 8例、PSP 10例)であり、非PD群に幻視を有する者はなかった。2群間で年齢や男女比、罹病期間、MMSEの点数に有意差はなく、PD群(2.5±4.4)では非PD群(0.4±0.7)に比べて有意にPR数が多かった(p=0.04)。また非PD群ではいずれの症例もPRは2以下であった。PD全体での検討ではPR数と年齢(R²=0.07、p=0.02)およびFAB(R²=0.11、p=0.01)との間に弱い負の相関があり、さらに左頭頂葉の血流低下との間にも弱い相関を認めた(R²=0.12、p=0.027)。また臨床的に幻視のあるPDではPR数が4.6±6.2であり、幻視のないPDの2.2±4.0より多い傾向にあった(p=0.12)。【結論】非PD群のPRは全例2以下であったことから、PR数が多い場合にはPDと非定型パーキンソン症との鑑別の一助となる可能性がある。さらにPDにおいては幻視のある群では幻視のない群に比較してPR数が多くなる傾向にあり、臨床的な幻視の有無を反映している可能性が考えられた。また脳血流SPECTの解析から、PRには左頭頂葉の機能低下が関与している可能性が示唆された。

Pj-069-2 パーキンソン病のうつ症状と栄養状態の検討

○横山 絵里子
秋田県立リハビリテーション・精神医療センター リハビリテーション科

【目的】うつ病やうつ症状と肥満やビタミンB群、ビタミンD、亜鉛などの栄養素との関連が報告されている。パーキンソン病(以下、PD)の主要な非運動症状である、うつ症状と栄養状態との関連を後方視的に検討した。【方法】対象は63例のPDで、年齢の中央値は74歳、罹病期間4.4年、Yahr重症度4である。Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)、Barthel index (BI)、functional independence measure (FIM)の評価と同時に、栄養指標として体格指数(BMI)を算出し、血液検査でアルブミン(Alb)、ヘモグロビン(Hb)、総コレステロール、ビタミンB₁₂、B₆、B₁₂、葉酸、総ホモシチン、1,25-(OH)2ビタミンD、亜鉛を測定した。大うつ病エピソードを2週間以上持続して認める抑うつ群19例と、抑うつのない対照群44例の2群間で栄養指標、UPDRS、BLFIMを比較した。またSpearmanの順位相関係数を用いて、UPDRSスコアと栄養指標との相関関係を検討した。【結果】抑うつ群と対照群との群間比較で、栄養指標、UPDRS、BI、FIMは有意差を認めなかった。相関関係の検討では、UPDRS-Iと栄養指標との有意な相関は認めなかった。UPDRS-IIはBMI、Alb、Hbと負の相関、B₁₂と正の相関を認めた(P<0.05)。UPDRS-IIIはBMI、Albと負の相関、B₁₂と正の相関を認めた(P<0.05)。【結論】今回のPDの検討では、運動症状や日常生活動作と低体重、低Alb、貧血などの低栄養との関連が示唆されたが、うつ症状と栄養指標との明らかな関連は認めなかった。栄養学的なうつ症状には運動症状より多面的な要因が関与する可能性が考えられた。

Pj-069-3 Parkinson病発症リスクに関する発症者と一般高齢者の比較検討

○田口 啓太、岩岡 和博、高橋 健太、高橋 海、鈴木 啓生、山口 隆、野崎 亮太、前田 哲也
岩手医科大学附属病院 脳神経内科・老年科

【目的】一般高齢地域住民を対象としたParkinson病(PD)発症リスクを評価する。【方法】prodromal PDリサーチクライテリアに採用されている発症前リスク因子を参照して自記式調査票を作成し横断調査を行う。PD発症者の発症前リスク因子を後方視的に調査し、両者を比較検討する。【結果】後方視的検討ではPD患者男性40名、女性62名(平均年齢60.4歳、平均罹病期間109ヶ月、H&Y stage中央値stage III)を登録した。臨床病型はTD (tremor dominant)が50.0%、PIGD (postural instability and gait freezing)が8.8%、AR (akinetic rigid)が41.2%であった。発症前予測率は平均0.123で、発症前予測率0.3以上群は全体の13.4%を占めた。発症前リスク因子は非喫煙86.4%、便秘症52.1%、身体不活動48.6%が高頻度であった。発症前予測率では0.3以上群(N=11)ではレム睡眠行動異常症、日中過眠、嗅覚障害、便秘症、排尿障害、症候性起立性低血圧症、認知機能障害が0.3未満群(N=71)に比して有意に高頻度であった。一方、高齢地域住民は男性329名、女性384名(平均年齢76.2歳)を登録した。発症前予測率は平均0.057で、発症前予測率0.3以上群は全体の5.0%を占めた。PD発症者の発症前予測率と比較して有意に低かった。発症前予測率0.3以上群では0.3未満群に比較して頭部外傷、うつ病、糖尿病が有意に高頻度であった。発症前リスク因子は非喫煙61.4%、身体不活動47.0%、農業暴露歴30.7%が高頻度であった。また、PD発症者では嗅覚障害、症候性起立性低血圧症、便秘症、抑うつ、農業暴露歴、非喫煙が高齢地域住民と比して高頻度であった。【結論】地域高齢者における発症前予測率はPD発症者より明らかに低値であり、PD発症者は尤度が高い嗅覚障害、症候性起立性低血圧症などが地域高齢者に比して高頻度であった。高齢地域住民コホート研究にはカットオフ0.3を用いるのが妥当と考えられ、自記式調査票が的確にPD発症前リスク因子を抽出していることが示された。

Pj-069-4 Mini-cogを利用したパーキンソン病患者の認知機能スクリーニング

○多田 聡、吉田 暉、山西 祐輝、宮上 紀之、安藤 利奈、愛媛 将弘
愛媛大学医学部附属病院 臨床薬理神経内科

【目的】パーキンソン病(PD)患者の認知機能の程度と経過を評価するため、Movement Disorder SocietyにおいてはMini-Mental State Examination (MMSE)の使用が推奨されている。また近年はMontreal Cognitive Assessment (MoCA)がPD認知機能スクリーニング評価として有用とされ、日本では日本語版MoCA (MoCA-J)が使用されている。Mini-cogは3語の即時再生と遅延再生と時計描画を組み合わせた認知機能スクリーニング検査で、MMSEと同様の妥当性を有すると報告されている。今回、PD患者におけるMini-cogの有用性に関する検討を行った。【方法】2020年1月から2021年11月に当科診療のあるPD患者でMMSE、改訂長谷川式認知症スケール(HDS-R)、MoCA-Jを3か月以内にすべて実施した30名(男性10名、女性20名)を対象に、各認知機能検査のスコア、年齢、性別、罹病期間、Hoehn&Yahr (HY)分類について後方視的に検討した。【結果】年齢は73.3±5.5歳、罹病期間は9.5±5.4年、HY分類はStage1:2名、Stage2:15名、Stage3:10名、Stage4:3名だった。認知機能検査の得点はMMSE 26.7±3.6、HDS-R 25.4±4.5、MoCA-J 22.0±5.1、Mini-cog 3.2±1.5で、各々は正の相関を認めた(p<0.01)。Mini-cogが3点以上の高頻度群20名と2点以下の低頻度群10名を比較したところ、年齢、性別、罹病期間、HY分類に有意差は認めなかったが、MMSE (28.3±1.3 vs 23.6±4.9、p<0.01)、HDS-R (27.4±1.6 vs 21.3±5.9、p<0.01)、MoCA-J (24.4±2.7 vs 17.2±5.8、p<0.01)はいずれも有意差を認めた。認知症を伴うPD患者のスクリーニングについてMoCA-J 21点未満をカットオフとした時、Mini-cog 3点未満は感度77.8%、特異度85.7%であった。【結論】Mini-cogは他のスクリーニング検査と比較しても非常に短時間で施行可能であり、日常診療での活用が期待できる。今後さらに症例数を増やし検討を行うことが必要だが、Mini-cogは効率的なPD認知機能スクリーニング検査になりうると考えられた。

20日
一般演題
ポスター(日本語)

Pj-070-1 筋萎縮性側索硬化症との鑑別が問題になった強直性脊椎骨増殖症2例の比較検討

○松本 有史、久永 欣哉、永野 功
国立病院機構宮城病院 脳神経内科

【目的】強直性脊椎骨増殖症(ankylosing spinal hyperostosis: ASH)は脊柱前縦韌帯の広範で顕著な骨化を起す疾患で、脊柱以外の韌帯にも骨化を認める場合にはdiffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH)と呼ばれる。嚥下障害を呈し、画像検査でASHを認め、筋萎縮性側索硬化症(以下、ALS)との鑑別が問題になった当院の2症例を報告、比較検討することで、ASHやDISHの存在を脳神経内科医に広く周知するとともに、ALSとの鑑別点を明らかにする。【方法】以下の2症例の臨床的特徴、検査所見を比較検討した。(症例1)左背側骨間筋萎縮出現後、緩徐に左側優位の四肢筋力低下が進行し、軽度の構音障害、嚥下障害も出現したが、一時的に左上肢筋力の改善を認めた79歳男性。(症例2)アルコール依存症があり、嚥下障害、四肢筋力低下、歩行障害の増悪と改善を繰り返した65歳男性。【結果】症例1、2とも頸椎CTで頸椎～上位胸椎前縦韌帯に骨増殖像を認め、後縦韌帯骨化症も併発していた。症例1では、四肢筋力低下は左側優位で、小指外転筋より短母指外転筋と第一背側骨間筋の筋萎縮が優位でSplit handを呈していた。四肢腱反射は亢進しており、針筋電図で脱神経電位を右上腕二頭筋、固有示指伸筋、右前脛骨筋で認め、ASHとALSの併発と診断した。症例2では、四肢筋力低下は軽度で左右差はなく、両側第一背側骨間筋の筋萎縮は認められSplit handは明らかでなかった。四肢腱反射亢進はなく、針筋電図で脱神経電位を背側骨間筋のみでしか認めず、ASHにはALSは併発していないと診断した。【結論】ALSの鑑別診断としてASHを念頭に置く必要がある。鑑別点については、針筋電図における脱神経電位分布の広範性、筋力低下の左右差、Split handの有無などが候補となり得るが、今後の症例の蓄積を要する。

Pj-070-2 筋萎縮性側索硬化症患者の受診形態によるリハビリテーション処方箋の相違

○高橋 和也¹、駒井 清暢²、石田 千穂²、本崎 裕子²
¹国立病院機構王病院長 統括診療部、²国立病院機構王病院長 脳神経内科

【目的】当院は重症心身疾患・患者および神経・筋難病患者の専門病院であり、筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者が多く紹介されてくる。各患者は在宅療養、長期療養入院、定期的なレスパイト入院を行いながらの在宅療養と様々な受診形態を選択している。リハビリテーションは各患者の状態に応じて行われているが、外来患者と入院患者のリハビリテーションには大きな違いが見られる可能性がある。今回定期的なレスパイト入院を行っているまたは行っていない外来患者群(OPwR群、OPwOR群)と長期入院患者群(IP群)のリハビリテーション処方内容の相違を検討した。【方法】2020年度に当院に紹介されてきたALS患者20例を対象とし、2022年10月1日時点までのリハビリテーション処方内容を後方視的に比較検討した。【結果】2022年10月1日時点で3例が死亡しており、OPwR群3例、OPwOR群9例、IP群5例であった。OPwR群は全例経過中に理学療法(PT)、作業療法(OT)、言語療法(ST)が処方されていた。OPwOR群はPTが7例、OTが4例、STが3例処方されていた。IP群はPT、OTが全例で処方されていたにもかかわらずSTは2例でのみ処方されていた。【考察】重症度の違いにより処方内容が異なる可能性があるが、例えば、非侵襲的人工呼吸器装着患者群においてもOPwR群は、嚥下機能評価・訓練目的にSTが処方されていたが、OPwOR群IP群ではST介入がなかった。定期的なレスパイト入院によりリハビリテーションの内容が再検討され適切な内容になっている可能性がある。

Pj-070-3 筋萎縮性側索硬化症におけるTDP病理を伴う進行性海馬萎縮は上肢・球麻痺型に関連する

○武田 貴裕、國分さゆり、齋藤裕美子、常山 篤子、石川 愛、磯瀬沙希里、伊藤喜美子、新井 公人、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)患者における側頭葉内側の萎縮を、頭部MRIを用いた統計学的画像解析により評価し、運動障害との関係、病型による違い、病理学的所見との対応を明らかにする。【方法】当院にて頭部MRIを施行した孤発性ALS119例(男性56例、女性63例)について、VSRAD®を用いて側頭葉内側萎縮の程度を評価、同時期にALS機能評価スケール(ALSFRS)、Mini Mental State Examination、Frontal Assessment Batteryを評価した。MRI経時評価を施行した60例(男性27名、女性33名)において、VSRAD Z値、ALSFRS値の経時変化率を算出し、比較検討を行った。また当院における連続剖検ALS例全20例(MRI VSRAD値評価例7例を含む)の臨床的特徴と海馬病理を検討した。【結果】初回評価時、病型間で各臨床指標に有意差はなかった。多変量解析ではVSRAD Z値に対し、発症年齢が正の、ALSFRS値が負の影響を示した(p=0.001、p=0.018)。経時評価をした60例について、病型間比較では下肢型が球麻痺型(p=0.021)、上肢型(p=0.032)に比して発症年齢が若く、VSRAD Z値変化率は下肢型より上肢型で有意に大きかった(p=0.012)。また多変量解析では同変化率に対して初回評価時高VSRAD Z値(0.7以上)かつ球麻痺・上肢型の群で正の影響を示した(p=0.026)。アルツハイマー病理の程度に関わらず海馬におけるTDP-43病理の強い例はVSRAD値が高い傾向があり、上肢型、球麻痺型である例が多かった。【結論】球麻痺・上肢型では下肢型より側頭葉内側の萎縮の進行が起りやすく、TDP-43病理の出現に関連した認知機能低下をきたしやすい可能性がある。

Pj-070-4 神経変性疾患での自宅療養可能期間:多系統萎縮症と筋萎縮性側索硬化症での検討

○河野 祐治、笹ヶ迫直一、山本 明史、荒畑 創、渡邊 暁博、栄 信孝
大牟田病院 脳神経内科

【目的】全ての神経変性疾患は確実に進行し、自宅療養できなくなる日が必ず訪れる。外来診療はその日に向けての準備が不可欠である。本研究では、現時点での神経変性疾患における、症状自覚から、自宅療養できなくなるまでの期間を明らかにする。【方法】2001年1月1日から2021年3月31日までに、神経変性疾患の症状を自覚し、当院脳神経内科への受診歴があり、カルテが保存されていた多系統萎縮症(MSA)と筋萎縮性側索硬化症(ALS)の例とした。認知症が先行した例、家族性の例は除外した。診療録を用いて後方視的に症状自覚から自宅療養できなくなるまでの期間を調査した。【結果】MSA 24例(男16、女8)、ALS 76例(男45、女31)が対象となった。発症年齢はMSAでは平均64.5歳(男62.0歳、女56.7歳)、中央値60.3歳(男62.0歳、女56.7歳)、ALSでは平均66.4歳(男62.0歳、女56.7歳)、中央値67.5歳(男65.0歳、女68.6歳)。在宅療養期間は、MSAでは平均60.2月(男62.0月、女56.7月)、中央値52.6月(男57.6月、女46.5月)、ALSでは平均28.2月(男29.7月、女25.9月)、中央値22.5月(男22.5月、女22.6月)であり、ALSではMSAより有意に短かった。在宅療養できなくなった後、MSAでは21例が病院に入院し、3例は死亡していた。ALSでは病院67例、施設入所3例、死亡6例であった。大部分が入院しているのは、当院の大きな役割が神経変性疾患患者のセーフティネットであることも関係していると思われる。【結論】症状自覚からMSAでは約5年、ALSでは約2年前後の間は自宅で十分療養できる。自宅療養可能期間を知ることによって、患者本人の残された時間を無駄にしない、長期的視野での外来療養スケジュールを立てやすくなることが期待される。

Pj-071-1 脊髄性筋萎縮症治療薬ヌシネルセンの国内使用成績全例調査:2021年5月中旬集計

○橘 洋介、高崎さくら、牧岡 大器、星野 美鈴、金 明寿
バイオジェン・ジャパン

【目的】脊髄性筋萎縮症(SMA)の治療薬であるヌシネルセンの使用実態下での安全性及び有効性を調査するため、国内での販売開始後に本剤を使用した全患者を対象に実施中である使用成績調査(全例調査、2017年8月～2025年8月終了予定)の中間解析結果を報告する。【方法】本報では2021年5月30日までに固定されたデータを用いた。安全性は副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、及び重点調査項目等で、有効性は死亡までの期間、永続的呼吸管理導入までの期間、死亡又は永続的換気導入までの期間、永続的呼吸管理が不要となるまでの期間、運動機能評価、生存期間、及び全般改善度等で確認した。【結果】安全性解析対象477名のうち、SMA患者は474名(投与後に別疾患と判明した1名及び本期間中に原疾患情報未入手の2名を除く)で、内訳は乳児型SMA患者(Type I、以下乳児型)144名(30.4%)、乳児型以外のSMA患者(Type II-IV、以下乳児型以外)330名(69.6%)であった。総投与期間の平均値(範囲)は540.5(1～1191)日[乳児型617.6(1～1191)日、乳児型以外509.9(29～1184)日]であった。投与開始時の年齢は、乳児型では24ヶ月超が66.0%、乳児型以外では15歳以下が41.5%、15歳超65歳未満が52.7%であった。発症から本剤投与までの期間が13.1週超の患者割合は、乳児型で84.7%、乳児型以外で98.2%であった。副作用の発現割合は8.4%(乳児型13.2%、乳児型以外6.4%)で、全体で発現割合1%以上の副作用は発熱(2.3%)及び頭痛(1.5%)であった。重篤な有害事象の発現割合は12.4%、重篤な副作用の発現割合は1.9%であった。学術大会では有効性の結果も報告する。【結論】調査開始以降に収集した477名の集計結果から、新たな安全性の懸念は認められなかった。

Pj-071-2 球脊髄性筋萎縮症に対する定量的複合指標SBMAFCの開発

○橋詰 淳^{1,2}、山田晋一郎²、伊藤 大輔²、岸本 祥之²、鳥居 良太²、山本 知孝³、森田 光哉⁴、勝野 雅央²

¹名古屋大学大学院医学系研究科臨床研究教育学、²名古屋大学医学部附属病院 脳神経内科、³東京大学大学院医学系研究科神経内科学、⁴自治医科大学病院 脳神経内科

【目的】球脊髄性筋萎縮症(SBMA)の重症度を定量的にかつ感度高く反映する定量的複合指標SBMAFC(Spinal and Bulbar Muscular Atrophy Functional Composite)を開発しその有用性を検討する。【方法】対象は、SBMA患者および男性健康被験者とした。SBMAFCは、歩行能力や握力などの定量的身体機能を統合して作成するが、統合する各指標には、球、上肢、体幹、下肢、呼吸機能の評価としてそれぞれ、舌圧、握力、%PEF、Timed walking speed、%FVCを採用した。各指標の重みづけを平等とするためにZスコアを用いて標準化し統合した。また、SBMAFCの性能評価のため、既存評価スケールであるALSFRS-RおよびSBMAFRSも同時に評価し、縦断的評価のために48週間後の評価も実施することとした。【結果】診断が確定している97名のSBMA患者の他、男性健康被験者として36例を対象者として組み入れた。対象者の平均年齢は、SBMA患者、健康被験者でそれぞれ51.9±10.9歳、53.9±8.0歳であった。健康被験者の運動機能評価結果を基に、SBMAFC=(舌圧(kPa)-41.6)/7.8+(握力(kgw)-45.0)/6.4+(%PEF-116.4)/22.4+(Timed walking speed(km/h)-7.7)/2.0+(%VC-112.0)/11.8と数式化した。SBMAFCはSBMAFRSやALSFRS-Rと良好に相関し、また、48週間後の変化量を基に各指標のeffect sizeをSRM(Standardized Response Mean)で推測したところ、SBMAFCが最も大きく(SBMAFC、SBMAFRS、ALSFRS-Rの順に、0.4532、0.3593、0.3176)、最も鋭敏な指標であることが示唆された。また、各指標の弁別能を評価するために、早期男性SBMA患者と健康被験者の評価結果を基にROC解析を実施したところ、AUCは順に0.961、0.738、0.576となり、SBMAFCは早期症状を鋭敏に検出し弁別する指標であることが確認された。【結論】SBMAFCは、各定量的運動指標を統合した評価指標として有用であり、既存の評価指標と比較してより鋭敏に評価可能であることが確認できた。

20日

一般演題

ポスター(日本語)

Pj-071-3 球脊髄性筋萎縮症の女性保因者と発症早期の男性患者における臨床的特徴に関する検討

○鳥居 良太¹、橋詰 淳²、山田晋一郎¹、伊藤 大輔¹、岸本 祥之¹、勝野 雅央^{1,2}
¹名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学、²名古屋大学大学院医学系研究科臨床教育学

【目的】発症早期のSBMA患者を対象とした疾患修飾療法を開発するためには、SBMAの前駆期の病態を把握することが重要である。本研究では、SBMAの女性保因者、自覚的な運動機能低下のないSBMA患者の臨床的および電気生理学的特徴を評価することにより、SBMAの超早期における神経筋病態を明らかにする。【方法】SBMAの女性保因者21例、ALSFRS-Rが48点であるSBMA患者11例、健康人31例（女性17例、男性14例）における運動機能評価、運動単位数を推定するmotor unit number estimation (MUNE)、血液検査、Dual-energy X-ray absorptiometryを用いたappendicular lean soft tissue (ALST) massを比較検討した。【結果】女性保因者は健康人に対して類回の筋電位を伴い（保因者:71%、健康女性:12%、 $p < 0.001$ ）、頸部屈筋の筋力低下に加えて、MUNEは有意に低値（保因者:210.5±69、健康女性:270.8±70、 $p < 0.016$ ）を示した。一方で、筋原性酵素であるCKの差異は軽微であり、筋肉量を反映するALST massには差を認めなかった。また、対照の健康人と年齢やADLに差のない超早期のSBMA患者においては、筋電位（SBMA:91%、健康男性:0%）や手指振戦（SBMA:91%、健康男性:0%）を呈する割合が高く、頸部屈筋に加えて握力と舌圧が低値を示した。運動機能の低下に加えて、血清CKの上昇および血清Crの低下を認め、ALST massは既に有意に低下していた。【結論】女性保因者は神経原性変化を主体とする軽度の筋力低下を認め、筋原性変化は目立たなかった一方、超早期のSBMA患者においては神経原性および筋原性変化に伴う筋力低下を示していた。

Pj-071-4 HMSN-P 9例における上下肢筋肉MRI所見の検討

○城戸美和子¹、諏訪園秀吾²、藤崎なつみ¹、渡慶次裕也¹、大城 咲¹、宮城 朋¹、藤原 喜寿¹、渡嘉敷 崇¹
¹独立行政法人国立病院機構 沖縄病院 脳神経内科、²独立行政法人国立病院機構 沖縄病院 脳・神経・筋疾患研究センター

【目的】HMSN-P (Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement) における筋肉脂肪変性の程度を部位別で検討する【方法】臨床症状と遺伝子検査で2013年12月～2021年10月の間にHMSN-Pと診断された9例（男性2人、女性7人：年齢45-74歳）の上下肢筋肉MRI T1強調画像を後方視的に検討した。上腕骨・橈骨・大腿骨・脛骨のそれぞれ中脛脛1/3での水平断における筋肉の脂肪変性の程度を目視にて5段階に分類した。【結果】8例で下肢近位筋に最も脂肪変性が多く認められ、次に下肢遠位筋、上肢近位筋、上肢遠位筋の順となった。1例では下肢近位筋と遠位筋は同程度の脂肪変性が認められ、次に上肢近位筋、上肢遠位筋の順で脂肪変性が認められた。下肢遠位筋では腓腹筋の脂肪変性が最も多く認められ次にひらめ筋に認められた。また、上肢近位筋では三頭筋で最も多く脂肪変性が認められた。脂肪変性が高度に認められる症例でも下肢近位筋の内転筋群（主に長内転筋・薄筋）と大腿直筋では脂肪変性が少なかった。【結論】HMSN-Pの四肢筋肉の脂肪変性は、下肢近位筋に最も多く認められ、次に下肢遠位筋、上肢近位筋、上肢遠位筋の順で少なかった。

Pj-072-1 脊髄小脳失調症 14 型 (SCA14) の自然歴収集研究

○白井 慎一、佐々木秀直、矢部 一郎
北海道大学 神経内科

【目的】現在、脊髄小脳失調症 (SCA) における病態修飾療法開発を目指した臨床試験が複数進捗している。それらの臨床試験における主要評価項目にはScale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) が用いられることが多い。しかしながら、病型によっては対象患者数が希少であることや、緩徐進行性であるためSARAでは限られた試験期間に微妙な症状の変化を捉えることができないなどの課題がある。したがって、臨床試験において対照となりうる自然歴の蓄積は重要である。このような背景を踏まえ、稀少疾患であるSCA14の自然歴を検討した。【対象・方法】SCA14患者を12ヶ月毎に、SARA、三次元加速度計を用いた歩行解析で評価した。【結果】4名が参加し、うち2名は60ヶ月目まで評価を行い、1名は48ヶ月、1名を36ヶ月まで追跡を継続している。男性2名女性2名、平均年齢 43.5歳 (37-59歳) であった。SARAはエントリー時 平均9.0 (8.5-10) が36ヶ月時には 11.0 (9-12.5) と悪化する一方、6分間歩行における歩行距離は エントリー時 420 (370-520)m が36ヶ月時には 450 (367-570)m と改善した。歩行解析において、SARAと相関する直進時の左右平均振幅 (ML) はエントリー時 0.0454 (0.246-0.603)m が36ヶ月時で 0.0437 (0.238-0.527)m と、歩行距離と相関する直進時の上下平均振幅 (VT) はエントリー時0.0221 (0.0195-0.0258)m が、36ヶ月時 0.0239 (0.0220-0.284)m と軽度改善した。【考察・結論】独歩可能なSCA14患者の神経診察、三次元加速度計を用いた歩行解析などのデータを経時的に収集した。我々の過去の検討では純粋小脳型SCAにおいてはSARAよりも歩行解析測定値がより敏感に変化を捉えていたが、今回はSARA合計得点が歩行距離・歩行解析測定値よりも悪化していた。SCA14に伴う上肢の振戦様不随意運動が歩行よりも先に悪化しSARAに影響した可能性がある。この結果は病型毎の自然歴レジストリ作成の必要性を示唆している。

Pj-072-2 赤外線深度カメラを用いた小脳性運動失調・感覚性運動失調における動作解析

○鈴木 政秀¹、平野 茂樹¹、Karen Otte²、森 雅裕¹、Hanna M. Röhlings²、Tanja Schmitz-Hübisch²、Alexander U. Brandt²、Paul Friedemann²、桑原 聡¹
¹千葉大学大学院医学研究科 脳神経内科学、²Motognosis UG (haftungsbeschränkt), Berlin, Germany

【目的】Kinect V2の赤外線深度カメラによる運動解析から脊髄小脳変性症と小脳性運動失調の比較を行い、各疾患の運動パラメータの特徴量の同定を行う。【方法】2018年7月～2020年12月に検査を行った健康者33名（男性：18例、年齢：59±14歳、身長：165±8cm）、脊髄小脳変性症28例（cerebellar ataxia: CA, 家族性脊髄小脳変性症16例、多系統萎縮症12例、男性：20例、年齢：60±11歳、身長：166±7cm）、感覚性運動失調7例（Sensory ataxia: SA, 男性7例、年齢：69±16歳、身長：168±6cm）を対象とした。運動解析の評価項目として自由歩行、閉脚立位、足踏み運動を施行した。群間比較は年齢と身長を共変量としてANCOVAを行い、post hoc testとしてMann-Whitney U testを行った。小脳性運動失調例においては各運動パラメータとScale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) の Spearman の順位相関係数による相関解析を行った。【結果】自由歩行ではCA、SA群で歩幅の増加 (<.001) を認め、CA群で歩行速度低下 (<.001)、左右方向の体幹振幅の増加 (<.001) を認めた。足踏み運動ではCA群で下肢運動のリズム不整 (<.001) を認めた。CA群とSA群の比較では有意差のある運動パラメータを認めなかった。CA群における総点と下肢の運動のリズム不整 ($r=0.56, p=0.02$) と歩行時のサブスコアと左右方向の体幹振幅 ($r=0.56, p=0.03$) と正の相関を認めた。【結論】歩行時の左右方向の体幹振幅増加と足踏み運動における下肢運動のリズム不整は小脳性運動失調の特徴量である可能性がある。

Pj-072-3 FAA-ADL (Friedreich's ataxia activities of daily living) 邦訳とその妥当性の検証

○小田 真司¹、原田 裕子²、水澤 英洋¹、高橋 祐二¹
¹国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科、²国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究・教育研修部門臨床研究支援部

【背景】SARA (Scales for the assessment and rating for ataxia) スコアは脊髄小脳変性症 (Spinocerebellar degeneration: SCD) における臨床指標のゴールドスタンダードだが、近年海外の多くのSCD前向き自然歴研究において、FAA-ADL (Friedreich's ataxia activities of daily living) スケールが臨床指標として活用されている。FAA-ADLスケールは日常生活動作の9項目 (Speech, Swallowing, Cutting food and handling utensils, Dressing, Personal hygiene, Falling, Walking, Quality of sitting position, Bladder function) を36点満点で評価するスケールであり、患者への教分間の聴取のみで評価が可能である。【目的】FAA-ADLスケール日本語版を作成し、SARAスコアとの相関の中でその妥当性を検証する。【方法】当院に入院したSCD患者10名 (MSA-C: 4, SCA1: 2, SCA6: 2, SCA31: 2) を対象とした。入院中に評価したSARAスコアと、同時期に患者に聴取したFAA-ADLスケール日本語版のスコアをそれぞれ算出し、Spearmanの相関係数でその妥当性を検証した。【結果】SCD10例の平均年齢は59.8±8.3歳 (48-72歳)、平均発症年齢は53.3±10.1歳 (37-67歳) で平均罹病期間は6.8±4.7年 (1-13年) だった。平均SARAスコアは18.5±6.8点 (9.5-31点)、FAA-ADLスケール日本語版の平均スコアは14.6±7.6点 (6-29点) であり、両者の相関係数は $r=0.82$ で強い正の相関を認めた。【結論】FAA-ADLスケール日本語版はSCD前向き自然歴研究において有用な評価指標となる可能性がある。

Pj-072-4 特発性小脳失調症に対する免疫療法の有効性と安全性を検証する多施設医師主導治験

○吉倉 延亮¹、竹腰 顕¹、木村 暁夫¹、中村 勝哉²、松嶋 聡³、岸本 祥之⁴、原 一洋¹、高橋 祐二⁵、勝野 雅央¹、水澤 英洋¹、吉田 邦広³、下畑 享良¹
¹岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、²信州大学医学部内科学第三教室 脳神経内科、³リウマチ・膠原病内科、⁴長野県厚生農業協同組合連合会 鹿教湯三才山リハビリテーションセンター 鹿教湯病院、⁵名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学、⁶国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

【目的】2018年、本邦から特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia; IDCA) の診断基準が提唱された。診断基準の必須項目は、①孤発性、②30歳以上の発症で緩徐な進行、③画像上の小脳萎縮、の3つである (Yoshida et al. J Neurol Sci 2018)。本診断基準に基づいてIDCAと診断する場合には、自己免疫性を含む二次性小脳失調症を除外する必要がある。我々は、ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織染色を用いて、IDCAの診断基準を満たす約3割の患者血清中に抗小脳抗体が検出されることを示出した。このような患者に対する、免疫療法の有効性と安全性を検証する必要がある。【方法】抗小脳抗体陽性IDCA患者を対象として、ステロイドパルス療法の有効性と安全性を検証するために、多施設共同医師主導治験「特発性小脳失調症に対する免疫療法の有効性および安全性を検証するランダム化並行群間試験」を計画した。組み入れ基準は、①IDCA (Yoshida, 2018) と、②SARA score 5点以上、③抗小脳抗体陽性であり、目標症例数は20例とした。SARA score 10点で層別化し、登録後の第1週、第3週に介入する先治療群と、4週間の前観察期間のちに5週目と7週目に介入する後治療群の2群に、1:1で割付を行う。主要評価項目は、「4週目時点におけるSARA scoreのベースラインからの変化量の差」とした。【結果】認定臨床研究審査を終了し、2021年1月より開始した。本研究の登録期間はJRCT (Japan Registry of Clinical Trials) 公表日～2023年11月31日、研究期間はJRCT公表日～2024年3月31日を予定している。【結論】IDCAは希少疾患であることから、参加施設を募り、試験を速やかに完結したい。

20日
一般演題
ポスター (日本語)

Pj-072-5 脊髄小脳変性症(痙性対麻痺)に対するパクロフェン髄注療法(ITB療法)の長期成績

○奈良井 恒、石田 将大、表 芳夫、高宮 實宜、真邊 泰宏
岡山医療センター 脳神経内科

【背景と目的】重度の痙縮への治療として中枢性筋弛緩薬であるパクロフェンを脊髄腔内へ持続投与するパクロフェン髄注療法(ITB療法)は原因を問わず痙縮を軽減することが可能である。ITB療法を施行している脊髄小脳変性症(痙性麻痺)の症例について当院での経験を報告する。【方法】症例は2008年1月から2021年11月末までに当科でITB療法を行った16例のうち、脊髄小脳変性症(痙性麻痺)の8例。経過中のパクロフェン量の推移、ADL、ITB療法を終了した症例については終了時点の状況について検討した。【結果】観察期間は1年1ヶ月から12年4ヶ月。パクロフェンの一日投与量は30μgから246μgまでで6例は単純連続モード、2例はフレックスモードで薬液注入を行った。2021年11月時点で治療継続している症例は4例であった。当初8例中全例で歩行可能であったが、治療継続中の4例中3例で介助歩行、1例は歩行不能となり、中止した4例では1例が介助歩行、1例が歩行不能であった。【結論】全例で痙縮の軽減は得られていたが、原疾患の進行に伴い歩行は困難となる傾向にあった。

Pj-072-6 肘で叩打誘発性の持続性間代を呈した非典型的原発性側索硬化症患者の検討

○西田陽一郎¹、野中 一哉¹、藤木 修子¹、夏井 洋和^{1,2}、岩瀬 遼¹、石黒 太郎¹、叶内 匡^{1,2}、横田 隆徳¹
¹東京医科歯科大学病院 脳神経病態学分野(脳神経内科)、²東京医科歯科大学病院 検査部

【背景】間代は上位運動ニューロン障害による規則正しい筋の不随意収縮であり、持続性間代は膝や足関節ではしばしば認められるものの手や顎関節では稀であり、肘関節では更に稀である。【目的】肘で叩打誘発性の持続性間代を呈した非典型的原発性側索硬化症(PLS)1名を呈示し、その表面筋電図所見を他の叩打誘発性間代の患者2名の所見と比較する。【症例】43歳男性。小児中期ごろから四肢筋力低下や構音障害を認めた。症状は緩徐に進行し、両上肢や舌は手指の軽微な動き以外は自動運動が不能、発語も不能となり40歳時に嚥下障害に対して経皮胃瘻造設術を施行した。当院紹介受診時、顔面・上肢筋に重度の、下肢筋に中等度の筋力低下を認め、深部腱反射は四肢で尤進しBabinski反射は右で陽性であった。また、左上腕二頭筋・三頭筋反射で叩打誘発性の間代を認めた。表面筋電図では8.3Hzで周期的に同期する放電を左上腕二頭筋と三頭筋に認めた。末梢神経伝導検査は正常で針筋電図検査では症状を説明する下位運動神経の異常はなく、磁気刺激中枢運動伝導検査は四肢・顔面筋で誘発不能もしくは著明な潜時延長を認めた。頭部・脊髄MRIでは異常がなく、非典型的PLSと診断された。ALS2の変異は認めなかった。【考察】上腕三頭筋反射で叩打誘発性の持続性間代は稀な所見であり論文報告した(JAMA Neurol, 2021)。本所見は、検査が肘関節角度を他動的に保持し続けなくても間代が持続することが特徴的であった。また、本患者の表面筋電図所見は、多発性硬化症や痙性対麻痺の患者2名や既報の叩打誘発性間代の表面筋電図と比べ、陰性・陽性のphaseが少なく群化放電と言い難い点の特徴的であった。非常に長期にわたる持続的な上位運動ニューロン障害が特異な間代を生じた可能性が想定される。【結論】非典型的PLS患者で非常に稀なタイプの叩打誘発性の間代を肘関節で認めた。間代の表面筋電図所見はいくつかの種類がある可能性がある。

Pj-073-1 COVID-19 mRNAワクチン接種後に発症した視神経脊髄炎スペクトラム障害の臨床的検討

○上田 洲裕、柴田 頌太、堤内 路子、眞山 英徳、崎山 快夫
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】COVID-19 mRNAワクチン(以後、ワクチン)接種後に視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)を発症した自験例2例について、臨床的特徴を検討する。【方法】自験例2例の臨床症候、画像所見、検査結果の検討を行った。【結果】症例1:40歳女性。X-23日に1回目、X-1日に2回目ワクチン接種。X日より両足趾から徐々に下肢全体及び上肢へ拡大した感覚障害、X+27日より左上肢筋力低下及び頭痛。X+31日より膀胱直腸障害、X+34日より右下肢筋力低下及び嘔気を生じ入院。MRIで延髄から第1頸椎レベルに造影増強効果を伴うT2WI高/T1WI低信号域を認め、髄液蛋白及び細胞数軽度増加、血液検査で抗AQP4抗体陽性よりNMOSDと診断。ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1000mg/日×計8日)では反応に乏しく、二重膜濾過血漿交換法1回、免疫吸着療法5回を実施し、症状改善傾向。経口プレドニゾン45mg/日から開始しX+74日にリハビリテーション継続目的に転院。症例2:60歳男性。X-25日に1回目、X-4日に2回目ワクチン接種。X日より右足から徐々に胸部乳頭レベル及び左上肢まで拡大した感覚障害、歩行障害、排便困難を生じ、X+34日に初診。MRIで第14胸椎レベルに造影増強効果及び腫脹を伴うT2WI高/T1WI低信号域を認め、髄液蛋白正常であったが髄液細胞数軽度増加、血液検査で抗AQP4抗体陽性よりNMOSDと診断。外来にてステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1000mg/日×計6日)を行い症状改善を認め、経口プレドニゾン15mg/日から開始。いずれの症例もオリゴクローナルバンド陽性であった。【結論】ワクチン接種後にNMOSDを発症した2例を報告した。既報告ではCOVID-19 mRNAワクチン接種後に抗AQP4抗体陰性NMOSDを発症した症例や、COVID-19不活化ワクチン接種後に抗AQP4抗体陽性NMOSDを発症した症例があり、臨床的特徴やリスク因子などにつき今後の症例集積が望まれる。

Pj-073-2 視神経脊髄炎患者へのモノクローナル抗体製剤投与によるQOL変化のアンケート結果

○植田 見広^{1,3}、島 さゆり¹、前田 利樹^{1,3}、石川 等真^{1,3}、水野 正美¹、中野 頌子^{1,2}、林 和孝¹、坂野 文彦¹、加藤 邦高¹、東 篤宏¹、菊池 洗一¹、長尾龍之介¹、大嶽れい子¹、村手健一郎¹、廣田 政吉¹、水谷 泰彰¹、伊藤 瑞規²、伊藤 信二²、武藤多津郎^{1,4}、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学病院 脳神経内科、²藤田医科大学 ばんだね病院、³藤田医科大学 岡崎医療センター、⁴藤田医科大学 中部国際空港診療所

【目的】視神経脊髄炎(NMO)患者の再発予防として種々のモノクローナル抗体(mAb)製剤が使用可能となった。mAb製剤は病院での注射を必要とするため、患者負担が増大する可能性があるが、高い予防効果や既存薬の副作用から解放されることでQOLが改善する可能性もある。我々は、mAb製剤を用いた患者に、種々の臨床評価とアンケートを用いて、リアルワールドにおけるQOLの変化を追跡し、その疾患・社会背景との関連を検討した。【方法】NMOの予防としてmAb製剤を新規に用いた患者12例(エクリズマブ使用8例、サトラリスマブ使用4例)に、投与前と投与開始後6ヵ月で各種臨床評価(NAS-J、EDSS、視力、採血、PSL量など)と、QOL評価としてSF-36v2、NEI VFQ-25、NAS-J、SEIQoL-DWを用いて、前向きに評価した。【結果】投与前後、EDSSや視力にはほぼ変化無く、再発も無かった。PSL投与量は有意に減少し、HbA1c、空腹時血糖、LDL-Cholに有意な減少、血清IgGの有意な増加が認められた。SF-36、NEI VFQ-25ではQOLに有意な変化を認めなかったが、NSA-Jで視覚に関した不安・うつに有意な改善を認めた。SEIQoL-DWではindex値で有意な改善が認められ、身体的機能に関する患者の重み付けが有意に低下していた。【結論】mAb製剤の導入6ヵ月後時点で既に、視覚に関した心理的適応を推定するNAS-Jで不安・うつが改善し、WHOが推奨し世界各国で使用されている包括的なQOL評価法で半構造化面接法を用いるSEIQoL-DWのindex値も改善していた。さらに、SEIQoL-DWの身体的機能に対する患者の重み付けが有意に低下していた。このことは、定期的に来院し点滴を受けるという負担があっても、mAb製剤の高い予防効果が、患者の視覚に関する不安・うつを改善し、患者が自ら考えている重要な5個の生活分野の中での身体的機能への重み付けの割合を減らすこと、視力や身体的機能の改善を伴わないにも関わらずQOLを改善することが考えられた。

Pj-073-3 新型コロナワクチン接種後に発症した中枢性脱髄疾患3例の検討

○道浦 徹^{1,2}、濱田 征宏¹、上野 周一²、山名 正樹¹、永井 義隆¹
¹近畿大学医学部 脳神経内科、²和泉市立総合医療センター 脳神経内科

【目的・方法】世界的なパンデミックとなった新型コロナウイルス感染症であるが、本邦においては新型コロナワクチンの接種が2021年2月から始まり、接種範囲の拡大が行われている。新型コロナワクチンによる副反応は接種部反応が最も多く、その他発熱、全身倦怠感などが有名であるが、神経障害の副反応に関しては明らかになっていない点が多い。今回、我々は新型コロナワクチン接種後に発症したと考えられた中枢性脱髄疾患3例を経験した。それら3症例の臨床経過を海外の既報告例を含め文献的考察を加えて報告する。【結果】中枢性脱髄疾患3例(NMOSD(視神経炎):n=1、MOGSD:n=1、ADEM:n=1)を経験した。発症時、平均37歳であり、全例でBNT162b2(Pfizer/BioNTech)ワクチン接種後の発症であった。ワクチン接種後平均3.6週後の発症と考えられた。全例、頭部MRIで異常所見が観察され、全例で免疫治療に有効性を認める経過であった。NMOSD症例はIVMP3クール施行し有効性を認めると、視野障害残存していたためIVIgを追加し奏効した。MOGSD症例はIVMP1クールのみで軽快。ADEM症例はIVMP1クール目で軽度有効性を認めたものの、一時的に人工呼吸器管理となり、計IVMP3クール施行するもmRSスコア5程度の高度神経障害残存し、計7回の単純血漿交換療法を追加し有効性を認めた。最終的な転帰はNMOSD症例では自覚症状なくmRSスコア0、MOGSD症例では舌末端の異常感覚のみ残存しmRSスコア1、ADEM症例においてはmRSスコア3まで回復しリハビリ施設への転院となった。【結論】新型コロナワクチン接種後に発症したと考えられたNMOSD、MOGSD、ADEMの症例を経験した。全例で免疫治療に有効性を認めており、積極的な治療介入が必要であるとされた。また海外の既報告からも同様の報告が散見されており、全体的な症例数としては多くないものの新型コロナワクチン接種が中枢性脱髄疾患の発症に関与する可能性が示唆された。

Pj-073-4 80歳以上の超高齢で発症した視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)の臨床的検討

○高場 啓太¹、濱田 康弘¹、青江 真吾²、紀乃 正志¹、野中和香子¹、高田 忠幸¹、鎌田 正紀¹、出口 一志¹、正木 勉¹
¹香川大学 脳神経内科、²聖マルチン病院 脳神経内科、³香川大学 神経難病、⁴香川大学 消化器内科

【目的】80歳以上の超高齢で発症する視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)は稀であり、予後は不良とされるが、その詳細に関する情報は不十分である。自施設で経験した超高齢発症NMOSDの臨床像を既報告と比較検討する。【方法】当院で経験したNMOSDのうち、80歳以上で発症した3例について調査する。【結果】<症例1>80歳男性。視野・視力障害(左光覚なし、右指状劣)で発症。頭部MRIで視交叉は腫大しており、視索、視床下部にかけてFLAIR,T2WIで高信号病変を認めた。抗AQP4抗体陽性。ステロイドパルス療法は無効。免疫吸着療法で改善(矯正視力:左0.08、右0.05)を認めたが、視神経炎再発を繰り返すため、サトラリスマブ開始となった。<症例2>83歳女性。両下肢筋力低下と膀胱直腸障害で発症(EDSS 8.5)。脊髄MRIにてC7-Th4レベルに造影効果を認める髄内高信号病変を認めた。抗AQP4抗体陽性。ステロイドパルスで筋力の改善は不十分だったが(EDSS 8.0)、心不全、下肢深部静脈血栓を併発しており、血漿浄化療法は施行できなかった。<症例3>83歳男性。難治性の吃逆、頭痛、失調で発症(EDSS 7.5)。頭部MRIで延髄~C3レベルの髄内背側に高信号病変を認めた。抗AQP4抗体陽性。入院時に重症肺炎(誤嚥性肺炎)を認め、抗感染薬とヒドロコルチゾンを用いたが、心不全、消化管出血、せん妄症状などを併発した。全身状態の改善後、ステロイド内服を開始し失調の改善を認めたが、ADLは不良であった(EDSS 8.5)。【結論】自験例はいずれも高度障害を呈し、回復も不良であった。2例では、複数の併発症を有し、血液浄化などの追加治療ができなかったが、既報でも高齢者における合併症や併発症が追加治療を困難にさせている。これは、超高齢発症NMOSDの予後を不良にする一因と考えられ、診療上の問題点である。

20日

一般演題
ポスター
(日本語)

Pj-073-5 AQP4抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患における脳幹小脳症状と病変分布

○佐治 越爾¹、中島 章博¹、柳川 香織¹、小野寺 理¹、河内 泉^{1,2}
¹新潟大学脳研究所 脳神経内科、²新潟大学大学院 医歯学総合研究科 総合医学教育センター

【目的】視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)は、アストロサイトの足突起に発現するAQP4水チャネルを標的抗原とする自己免疫性アストロサイトパチーである。AQP4抗体陽性例で視神経炎および脊髄炎以外の多彩な神経症候が明らかとなり、NMOSD 2015国際診断基準の中核的な臨床的特徴に延髄最後野症状や急性脳幹症状が含まれた。本研究は、NMOSDの脳幹・小脳病変の特徴について明らかにすることを目的とした。【方法】当院で診療したNMOSD 2015国際診断基準に合致するAQP4抗体陽性NMOSD連続70症例について、脳幹・小脳症状に着目して後視的に解析した。【結果】脳幹・小脳症状を呈した症例は26例で、37発作であった。脳幹・小脳症状を呈した症例の発症年齢および罹病期間の中央値は45歳(IQR 36-51)、80ヶ月(IQR 47-174)で、77%が女性だった。脳幹・小脳症状を呈した37発作のうち、延髄最後野症状は25発作で、視視・眼振は9発作、めまいやふらつきは8発作だった。その他に顔面麻痺、耳閉感、呼吸障害、嚥下障害、上肢失調などを呈していた。急性期にMRIを撮像した25発作の病変分布は、延髄 21発作、橋 11発作、中脳 6発作、小脳 1発作で、11発作で複数解剖領域に病変が存在した。延髄最後野・橋背側・中脳水道に限局しない病変は、延髄で11発作、橋で7発作、中脳で5発作だった。延髄最後野に限局しない11発作では、5発作で嘔吐・吃逆を呈していたが、10発作は嘔吐・吃逆以外の神経症状を呈していた。脳幹・小脳症状の有無で、男女比、発症年齢、年間再発率に有意な差を見出すことはできなかった。【結論】AQP4が高発現である延髄最後野病変や第四脳室に接する橋背側病変がNMOSDの特徴とされる。小脳では血管周囲および軟膜下にAQP4が豊富に発現している。本研究ではこれらの部位以外にもNMOSDの脳幹・小脳病変が存在していることを明らかにした。AQP4発現パターン以外に病変を規定する別の因子が存在している可能性がある。

Pj-073-6 MOGADおよびAQP4の髄液オリゴクローナルバンドの有無による臨床的差異

○青木 玲二、森 雅裕、鶴沢 顕之、内田 智彦、武藤 真弓、
栢田 大生、大谷 龍平、桑原 聡
千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

【目的】抗MOG・AQP4抗体関連疾患(MOGAD・AQPAD)ではOCB陽性者は低率ながら存在する。本研究の目的はMOGAD・AQPADにおけるOCBの有無による臨床的差異を明らかにすることである。【方法】当科を受診したMOGAD 65例、AQPAD 130例を対象にし、2007年以降OCBを検査され6か月以上観察が行われた各55例、57例を対象に、OCB陽性群、陰性群ごとに性別、発症年齢、罹病期間、OCB結果、再発回数のデータをカルテから収集し解析した。【結果】以後、結果は中央値 [IQR] で示す。OCB陽性例は、MOGAD、AQPADの順にそれぞれ10/45例(18%)、13/46例(23%)であった。発症年齢はMOGADでOCB陽性群26.5 [10]歳、陰性群40 [27]歳で、陽性群が若かった($P = 0.028$)が、AQPADではOCB陽性群39 [13]歳、陰性群47 [19.5]歳と有意差を認めなかった。MOGADの男女比はOCB陽性群が2:8(20%)、陰性群が19:26(42%)、AQPADではOCB陽性群が1:12(7.7%)、陰性群では7:36(16%)であった。罹病期間全体の再発率ではMOGADでOCB陽性群0.38 [0.20]、陰性群0.37 [0.39]と有意差を認めず、AQPADでOCB陽性群0.75 [0.41]、0.32 [0.42]とOCB陽性群で高い再発率を認めた($P = 0.007$)。初発から1年間の再発数としてもMOGADではOCB陽性群0 [0.75]回、陰性群0 [1]回と有意差を認めず、AQPADでOCB陽性群1 [2]、0 [1]とOCB陽性群で多い結果を認めた($P = 0.03$)。【結論】AQPADではOCB陽性群が陰性群に比し疾患活動性が高くMOGADでは陰性群で臨床的差異を認めなかった。

Pj-074-1 重症筋無力症の治療目標としてのMinimal symptom expression

○鶴沢 顕之、小澤由希子、安田 真人、大西 庸介、赤嶺 博行、
桑原 聡
千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

【目的】重症筋無力症(myasthenia gravis, MG)の治療目標として、ガイドラインでは完全寛解とほぼ同等のQOLが得られ、完全寛解より多くの患者が到達可能である軽微症状(minimal manifestations: MM)以上かつプレドニゾン5mg/日以下(MM-5mg)が推奨されている。しかしMMは明確な定義がなく曖昧で客観的な評価が難しいこと、罹病期間や患者の生活強度、治療前の重症度などによって判断がばらつくことが問題点である。近年、MGADLが0点または1点で定義されるminimal symptom expression (MSE)が治療の評価項目として用いられるようになってきている。本研究では全身型MGの臨床経過コホートをを用いてMSEの経時的な変化を確認し、治療目標として適切な指標かを検討することを目的とした。【方法】2010年以降当院を初診した全身型のアセチルコリン受容体抗体陽性MGのうち当院で新規に免疫治療を開始した93例を対象とした。発症年齢は56.8±16.8歳、女性比は62.4%であった。免疫治療開始3ヶ月後・6ヶ月後・1年後・2年後・3年後のMGADLスコア、MGFA-PIISを用いた治療後の状態、免疫治療の内容などを後方視的に検討し、MSEとMM-5 mgの達成率などを比較した。【結果】治療後3か月、6か月、1年、2年、3年それぞれの時点でのMSEの達成率は37.6%、45.2%、55.8%、60.3%、57.1%で、MM-5mg達成率は10.6%、11.9%、27.3%、60.3%、63.5%であった。MSE、MM-5 mgともに治療開始後2年までは徐々に達成率が上昇し、その後横ばいとなっていたが、MM-5 mgは治療早期(1年以内)では達成が少なかった。MSE達成者の内訳をみると、いずれの時期においてもMSE達成者の95%以上がMMを達成しており、さらに治療開始2年目以降は、MSE達成者の約80%がMM-5 mgを達成していた。【結論】MSEは治療後早期からの全身型MGの適切な治療目標の指標であることが示唆された。

Pj-074-2 重症筋無力症の女性患者における貧血と関連する因子の検討

○関口 耕史¹、石鐘 啓¹、茂木 晴彦²、大山 宗徳¹、滝沢 翼¹、
中原 仁¹、鈴木 重明¹
¹慶應義塾大学病院 神経内科、²東京慈恵会医科大学 神経内科

【目的】重症筋無力症(myasthenia gravis, MG)は10-20代および50-70代の女性に多い疾患であるが、一般的に女性では貧血の有病率が高い。女性のMG患者において貧血と関連する因子および貧血がQOLに与える影響を明らかにすることを目的とした。【方法】女性MG患者215名に関してMGや貧血に関する因子を歴史的に調査した。MGについてはMG Foundation of Americaによる基準により評価し、貧血のある患者と貧血のない患者で関連する因子を統計学的に評価した。【結果】過去に貧血があった患者が85名(39.5%)、なかった患者が130名(60.5%)であった。貧血があった患者の49名(57.6%)で鉄欠乏性貧血を認めた。調査時の年齢や発症年齢、BMIや自己抗体の頻度に関しては2群間で有意差はなかった。過去に貧血があった群では重症度やquantitative MGスコアにより重症例が多かった。MGの治療では貧血があった群で副腎皮質ステロイドやカルシニューリン阻害薬、血漿交換、大量免疫グロブリンの頻度が高かった。また調査時のヘモグロビン値とMG QOLスコアは負の相関関係にあった。【結論】女性MG患者では鉄欠乏性貧血が多く、MGの重症度や免疫治療などとの関連があった。貧血はMG患者のQOLに悪影響を与える可能性が示唆された。

Pj-074-3 重症筋無力症に対する新型コロナウイルスワクチンの影響についての後方視的検討

○佐藤 一輝、渡辺 源也、新井 萌子、小野 絳彦、川崎永美子、
突田 健一、鈴木 靖士
国立病院機構仙台医療センター 脳神経内科

【目的】重症筋無力症(MG)における禁忌薬は広く報告されているが、MG患者に対する新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染予防のワクチン接種について、安全性は確立されていない。今回、我々は本ワクチンがMGの増悪因子となりうるか、投与前後の臨床像を比較検討し報告する。【方法】2021年2月から2021年8月までに新型コロナウイルスワクチン(ファイザー社もしくはモデルナ社の新型コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン、以下ワクチン)を2回接種した当院通院中のMG患者のうち、ワクチン接種前後に診察を行った118例(発症年齢66.6±14.5歳、男女比=45/73)を対象とした。当院の診療録を後方視的に評価し、発症年齢、性別、ELT分類、自己抗体の有無、罹病期間、ステロイドやカルシニューリン阻害薬(CNI)の内服有無、ステロイドパルス(IVMP)治療歴、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)治療歴、血液浄化療法(PA)治療歴、胸腺摘出の有無、MGFA分類、ワクチン接種前及び2回接種後のMGADL、接種後の有害事象などの情報を収集し、統計学的手法を用いて検討した。【結果】罹病期間は10.0±8.9年であった。病型分類で早期発症型が20例(17%)、後期発症型が69例(58%)、胸腺腫関連型が29例(25%)であった。経口ステロイド最大量は10.8±11.7mg/日であり、CNI導入例は67例(57%)であった。ワクチン接種前後でMGADLが3点以上増悪した症例は12例(10%)であり、接種直後から増悪傾向を認めたものは0例であった。MGADLの平均は接種前2.85±2.57、2回接種後3.02±2.89であり、両群間に有意差は認められなかった($p = 0.286$)。【結論】本試験では、ワクチン投与後のMGADLに関して、優位な増悪は認められなかった。本試験の限界として、MGADLは投与直後に関して判定しておらず、定期受診時の評価であった。接種後のMG長期経過に関する報告は無く、治療・予後に対する影響については引き続きの経過観察が必要である。

Pj-074-4 軽微症状で安定した重症筋無力症患者の半年以内の増悪予測

○赤嶺 博行、鶴沢 顕之、大西 庸介、安田 真人、小澤由希子、
桑原 聡
千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

【背景】重症筋無力症(MG)患者には症状安定後も一定の割合で増悪する患者が存在する。疲労や全身状態の変化などが誘因になることもあるが、誘因なく増悪することもある。増悪の予測が可能になれば、適切な診療を行う上で非常に有用である。【目的】当院通院中のMG患者の臨床情報を用いて増悪の予測モデルの作成を検討する。【方法】アセチルコリン受容体(AChR)抗体陽性MG患者のうちMGADL 2点以下の症状が安定している患者108例を対象とした。2021年4月から8月の間の当科受診日を観察開始日とし、2021年11月時点までの臨床情報から、観察期間中の増悪の有無を後方視的に判定した。MGADLが2点以上増加し、主治医が症状増悪と判断した場合に増悪と判定した。【結果】全症例で観察期間 中央値 161日間、年齢 中央値 65歳、女性 62例(57%)、罹病期間 中央値 7.3年、AChR抗体価 中央値 4.3 nmol/Lであった。臨床分類は眼筋型MG 29例、早期発症MG 22例、後期発症MG 27例、胸腺腫関連MG 30例であった。観察期間中に増悪した患者は18例であり、非増悪群と比較して、年齢 中央値 50 vs 66歳(増悪 vs 非増悪、 $p = 0.014$)、PSL量 中央値 0.75 vs 5.5 mg/日(増悪 vs 非増悪、 $p = 0.02$)、罹病期間 4.6 vs 8.1年(増悪 vs 非増悪、 $p = 0.03$)、AChR抗体価 中央値 20 vs 3.8 nmol/L(増悪 vs 非増悪、 $p = 0.0001$)で有意差がみられた。ロジスティック回帰モデルで予測モデルを作成したところ、変数をAChR抗体価、罹病期間としたモデルがAUC 0.727と最も精度が良かった。【考察】半年以内のMG増悪はAChR抗体価が高く、罹病期間が短い患者で増悪の可能性が高いことが示唆された。本研究では患者数が少なく、モデルのバリデーションを行えなかった。また増悪する患者の割合も少なく、当院のデータにoverfittingしている可能性を考慮しなくてはならないが、臨床情報からMG増悪を予測できる可能性が示唆された。

20日
一般演題
ポスター(日本語)

Pj-074-5 抗AChR抗体陽性全身型重症筋無力症7例に対する早期速効性治療戦略による治療経験

○野中 一哉、入岡 隆
国家公務員共済組合連合会 横須賀共済病院 脳神経内科

【目的】全身型重症筋無力症 (generalized-MG) の治療は、非経口速効性治療を積極的に... 【方法】EFTでは血液浄化療法、メチルプレドニゾン静脈内大量静注療法、免疫グロブリン静注療法、あるいはこれらを組み合わせて治療していく... 【結果】年齢は53-83歳で、全例が高齢発症MG (late-onset MG) で、中でも75歳以上の後期高齢者での発症が4例であった...

Pj-074-6 抗AChR抗体陽性であったが免疫チェックポイント阻害薬を継続できた肺癌の2例

○古東 秀介¹、小田 哲也¹、下村 雅浩²、矢幡 悟大¹、武田 佑己¹、山口星一郎¹、金城 和美²、細見 雅史²、濱口 浩敏¹
¹北播磨総合医療センター 脳神経内科、²北播磨総合医療センター 呼吸器内科、³北播磨総合医療センター リハビリテーション科

【目的】免疫チェックポイント阻害薬投与下に発症した重症筋無力症は重症化することが知られており、投与中止を余儀なくされることが多い... 【結果】症例1は63歳男性、肺扁平上皮癌Stage IIIBと診断され、免疫チェックポイント阻害薬を投与されたAChR Ab陽性の肺癌例について臨床像を検討する...

Pj-075-1 日本における多発性硬化症患者のQuality of Life研究

○中島 一郎¹、大高 広道²、田中 暁²、田中 望²
¹東北医科薬科大学医学部 老年神経内科学、²ノバルティスファーマ株式会社

【目的】多発性硬化症 (MS) 治療においてQuality of life (QOL) の改善は重要な治療ゴールであるが、日本人MS患者での報告は少ない... 【方法】6か月以上MS治療を受けた日本人成人MS患者を対象とした... 【結果】MS患者124名から回答を得た。年齢(平均値±SD)は45.9±9.0歳、女性74例(60%)、PDDS (中央値及びQ1, Q3) は1 (0, 4)、年間再発率 (平均値±SD) は0.4±0.9であった...

Pj-075-2 多発性硬化症における高次脳機能と自動車運転能力の検討

○前田 愛美¹、水野 昌宣¹、大久保 訓²、小笠原未久²、佐藤 義朝³、鈴木真紗子¹、寺内 貴廣¹、大井 清文³、前田 哲也¹
¹岩手医科大学病院 脳神経内科・老年科、²いわてリハビリテーションセンター 作業療法科、³いわてリハビリテーションセンター 脳神経内科

【目的】多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は発症早期より注意障害や四肢軽度低下の低下を認め自動車運転を含む日常生活に支障を来す... 【方法】McDonald2010年に基づきMSと診断され、EDSS≤4.5、MMSE≥24点を満たし、日常的に自動車を運転している24例(年齢39.0±8.3歳、男性5例、女性19例)と健常者24例(年齢40.5±9.8歳、男性5例、女性19例)を登録した... 【結果】MS群のEDSSは1.2±1.0であった...

Pj-075-3 当科で経験したBaló病6例の臨床的特徴および画像所見に関する検討

○眞崎 勝久、松下 拓也、渡邊 充、福元 高子、田中 栄蔵、磯部 紀子
九州大学大学院医学研究院神経内科学

【目的】Baló病 (同心円硬化症) は急性発症する中枢神経系の脱髄性疾患で、病巣内で脱髄層と非脱髄層が交互に同心円状を呈する特徴を持つ... 【結果】Baló病患者6例は男女比1.5、年齢[中央値] 34歳、罹病期間6.5年、EDSS1.5、再発回数1回、初発症状は2例が視力視野障害、2例が片側上肢脱力、1例が片側上肢感覚障害、1例が回転性めまいであった...

Pj-075-4 日本人の遺伝学的背景と多発性硬化症・視神経脊髄炎との関連

○松下 拓也¹、渡邊 充¹、山本 健²、福元 高子¹、田中 栄蔵¹、吉良 潤^{1,3,4}、磯部 紀子¹、日本多発性硬化症遺伝子コンソーシアム⁵
¹九州大学大学院医学研究院神経内科学、²久留米大学医学部医学科化学講座、³福岡中央病院脳神経センター脳神経内科、⁴国際医療福祉大学 福岡薬学部 大学院医学研究科トランスレーショナル ニューロサイエンスセンター、⁵日本多発性硬化症遺伝子コンソーシアム

【背景】多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) はヨーロッパ系人種に多く、日本人を含む東アジア人種ではその頻度は相対的に少ない... 【目的】多人種中における日本人の相対的な遺伝学的特徴とMS、NMOSD発症への関連を明らかにする... 【結果】第1および第2主成分で比較したところ、予想に反してMS群で第1主成分が有意に低かった (p = 4.0 x 10⁻⁶)...

Pj-075-5 80歳代で発症したNMOSDの臨床的検討

〇真邊 泰宏、藤原 舜也、石田 将大、表 芳夫、高宮 資宜、奈良井 恒 岡山医療センター 脳神経内科

【目的】視神経脊髄炎関連疾患(Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: NMOSD)は女性に多く、発症年齢は40歳前後との報告が多い。80歳代で発症したNMOSDの報告は少なく、臨床的検討を行った。【方法】80歳代で発症したNMOSDと診断した3症例の症状、治療、経過、予後を検討した。【結果】症例1は発症時82歳2ヶ月の女性で、急激な両下肢の脱力と感覚障害を主訴に受診した。胸椎MRIにてT2WIでTh1-2およびTh8-9に高信号域を認めた。症例2は発症時80歳5ヶ月の男性、徐々に増悪する両下肢の脱力と感覚障害、上肢のしびれを主訴とした。胸椎MRIにてT2WIでTh9-12に高信号域を認めた。症例3は発症時88歳2ヶ月の女性、急性発症右下肢脱力、膀胱直腸障害を主訴としていた。胸椎MRIにてT2WIでTh1-5に高信号域を認めた。3症例とも脊髄炎で発症し、ステロイドパルス療法を行った。経過中抗AQP4抗体陽性が判明し、免疫吸着療法を追加し、ステロイド内服に切り替えた。EDSSの変化は症例1で8.0から5.5、症例2で8.5から7.5、症例3で9.0から8.5であった。【結論】NMOSDは診察初期の段階では、多発性硬化症などの脊髄炎をきたす疾患との鑑別が困難であることが多い。急性期治療はステロイドパルス療法が選択される事が多いが無効であることも稀ではない。血漿交換療法が有効であることも多く、本症例でも一定の効果を得ているが、十分な効果は得られていない。80歳代で発症したNMOSDは重篤であり、早期診断が重要となる。高齢者であっても脊髄炎を認めた際には、NMOSDを念頭に置く必要があると考えられる。

Pj-076-1 筋強直性ジストロフィーにおける腎機能評価

〇野田 成哉^{1,2}、村上あゆ香^{1,2}、数田 知之^{1,2}、平野 聡子^{1,2}、木村 正剛¹、南山 誠¹、久留 聡¹、勝野 雅史² ¹鈴鹿病院 脳神経内科、²名古屋大学 神経内科

【目的】腎機能評価は、腎臓病の診断・治療・腎排泄性薬剤の投与等に重要である。Myotonic dystrophy type 1 (DM1)では、筋萎縮の進行により血清クレアチニン(Cre)が減少するため、腎機能評価に血清シスタチンC(CysC)が有用である。DM1の腎機能評価について検討を行った。【方法】2017年10月から2021年9月までに当院で遺伝子診断されたDM1患者連続59例について、Cre、CysC、eGFRcre、eGFRcysCを測定し、muscular impairment rating scale (MIRS)、modified Rankin Scale (mRS)、Barthel Index (BI)を評価した。【結果】DM1患者59例(男性28例、女性31例)の平均年齢は51.6±12.2歳、罹病期間は21.4±11.3年であった。Creと年齢の相関関係は認めなかったが、CysCは年齢と共に上昇($r = 0.49, p < 0.001$)、Cre/CysCは低下していた($r = -0.54, p < 0.001$)。平均MIRSは4.27±0.82、mRSは3.78±1.26、BIは46.4±38.4であった。Cre/CysCは、MIRSが低いほど($r = -0.86, p < 0.001$)、mRSが低いほど($r = -0.89, p < 0.001$)、BIが高いほど($r = 0.81, p < 0.001$)高値であった。Chronic Kidney Disease (CKD) stageをeGFRcreとeGFRcysCとで評価すると、59例中39例(66.1%)で一致せず、それらの例はeGFRcysCの方がCKD stageが重度であった。【結論】DM1では、ADLが悪いほど、CreとCysCによるCKD stageに解離を認め、腎機能評価に注意が必要である。

Pj-076-2 筋強直性ジストロフィー合併脂質異常症に関する検討: 中性脂肪 vs LDLコレステロール

〇高田 博仁、今 清覚、小山 慶信、木村 珠喜、若佐谷保仁 青森病院 脳神経内科

【目的】脂質異常症は、筋強直性ジストロフィー(DM1)にしばしば認められ、動脈硬化性疾患だけではなく非アルコール性脂肪性肝疾患の危険因子にもなっている。脂質異常の治療には異常をきたす脂質の種類を考慮する必要がある。しかし、DM1には中性脂肪(TG)高値を呈する例が多く、肝への脂肪沈着はTG主体であるとされる一方で、DM1脂質異常例においてTGが高値である例とLDLコレステロール(LDLc)が高値である例との臨床的な相違は不明なままである。本研究では、DM1における高TG血症と高LDLc血症の特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】アルコール摂取習慣のない遺伝子診断確定DM1患者83例(女性42例、年齢43.9±11.3歳、CTG反復数907±453;平均値±標準偏差)を対象とした。腹部CT検査で内臓脂肪面積(Vfat)・肝脾比を、二重エネルギーX線吸収測定法で体脂肪率(BLR)・骨格筋量指標(SMI)を計測、空腹時血糖(FBS)・空腹時血中インスリン(FIRI)・HbA1c・AST・ALT・γGTP・CKを採血測定、HOMA-RとBody Mass Index(BMI)を算出、高TG血症群・高LDLc血症群・両者正常群とで比較検討した(Mann-Whitney U検定)。脂質異常の診断は日本動脈硬化学会診断基準に従った。【結果】TGが高値を呈したのは32例、LDLc高値は23例、両者が正常だったのは40例、両者共高値を示したのは12例だった。高TG群と正常群の間には、Vfat・LSR・HbA1c・FBS・ALT・AST・γGTPに有意差が認められた。高LDLc群と正常群の間では、Vfat・BLR・HbA1c・γGTPに有意差が認められた。高TG群と高LDLc群の間で有意差を認めたパラメーターはなかった。【結論】DM1の脂質異常では、高LDLc例に比し高TG例の方が脂肪肝・肝機能障害により強く関連している傾向がみられたが、有意差は認められなかった。

Pj-076-3 筋強直性ジストロフィーの食道機能障害の特徴—高解像度マンモトリーでの検討—

〇國枝 誠^{1,4}、林 祐一¹、工藤 琢哉²、山原 直紀³、加藤 新英¹、吉倉 延亮¹、藤島 一郎¹、木村 暁夫¹、下畑 享良¹ ¹岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、²羽島市民病院神経内科、³岐阜県総合医療センター脳神経内科、⁴浜松市リハビリテーション病院リハビリテーション科

【目的】筋強直性ジストロフィー(myotonic dystrophy type 1, DM1)は、高頻度に咽頭期の嚥下障害をきたすが、食道期の嚥下障害については分かっていない。高解像度マンモトリー(high-resolution manometry; HRM)は、1cmごとに全周性の圧センサーを有するカテーテルを食道内に留置することで、食道蠕動運動を定量的に評価できる。本検討の目的は、DM1において、HRMを用いて食道の蠕動運動障害の病態を検討することである。【方法】2020年6月~2021年10月で当科入院中に嚥下造影検査を行ったDM1患者4例のうち、食道内にバリウムの残留を認めた3例を対象とした。平均年齢は42.7±2.1歳(男性2名、女性1名)であった。3例とも、上部消化管内視鏡で器質的異常を認めなかった。HRMを用いて、水5mlを10回嚥下したときの、遠位食道の収縮力distal contractile integral; DCI(mmHg·s)と、下部食道括約筋の弛緩圧integrated relaxation pressure; IRP(mmHg)を評価した。食道運動機能の評価は、International HRM Working Groupによるシカゴ分類のHRM解析のアルゴリズムを用いた。【結果】食道残留感などの自覚症状は3例とも認めなかった。計30回すべての嚥下でDCI<100 mmHg·s(正常値450-8,000 mmHg·s)、IRP<26 mmHg(正常上限値26mmHg)であった。シカゴ分類では、食道機能はAbsent contractility(収縮の欠損)に該当した。【結論】3症例のDM1の食道機能障害として、蠕動運動は著明に低下あるいは欠損しているもの、下部食道括約筋の弛緩は保たれるという特徴がみられた。今後、多数例での検索が必要であるが、DM1では自覚症状が乏しくても食道機能の評価し、食道機能障害に応じた生活指導を行う必要性が考えられた。

Pj-076-4 筋強直性ジストロフィーの非侵襲性人工呼吸療法の効果に関する多施設共同臨床研究

〇久留 聡¹、高橋 俊明²、鈴木 幹也³、斎藤 利雄⁴、松村 剛¹、高橋 正紀⁵ ¹鈴鹿病院 脳神経内科、²仙台西多賀病院 脳神経内科、³東埼玉病院 脳神経内科、⁴大阪刀根山医療センター 脳神経内科、⁵大阪大学 脳神経内科

【目的】筋強直性ジストロフィー(MyD)の死因の第一位は呼吸関連死亡であり、本症の診療において呼吸管理は極めて重要である。MyD患者への非侵襲的人工呼吸療法(NIV)導入効果を評価することを目的に全国10施設による多施設共同前向きオープン比較試験を実施した。【方法】対象はNIV導入基準を満たし本研究参加への同意が得られたMyD患者(遺伝子診断例)26例(男性16例、女性10例、48.3±9.7歳、(CTG)n150~2200、中央値875)である。対象をNIV導入群と非導入群に分けて半年ごとに経過観察を行なった。導入実施に関しては主治医の臨床判断と患者の同意に基づいて行われた。評価項目はRespicheck、Epworth sleepiness scale(ESS)、肺機能、動脈血ガス、運動機能(5-point impairment scale)である。【結果】26例中NIV実施が20例、非実施が6例であり、このうち経過中に実施群1例、非実施群3例が脱落し解析対象はそれぞれ19例、3例となった。実施群と非実施群との間でベータスラインの有意な差は認められなかった。登録時と半年後を比較すると、ESSは実施群で改善7例、不変1例、悪化4例、非実施群は改善1例、不変1例、悪化1例であった。Respicheckは実施群で改善4例、不変5例、悪化1例、非実施群は改善1例、不変1例、悪化1例であった。血液ガスは実施群ではPo2は不変、Pco2は有意ではないが改善傾向であった(p=0.10)。非実施群では有意な変化はなかった。肺機能、運動機能は両群とも有意な変化は見られなかった。【結論】現時点で半年後までの中間報告であるが、質問票、呼吸機能ともに十分な改善効果が得られているとは言えない。装着コンプライアンスなどの影響要因についての解析が必要である。さらに3年まで経過を追跡する予定である。

Pj-076-5 筋強直性ジストロフィー1型(DM1)脳MRIのVoxel-Based Morphometry (VBM)による検討

〇小長谷 正明、村上あゆ香、平野 聡子、数田 知之、野田 成哉、木村 正剛、酒井 素子、南山 誠、久留 聡 国立病院機構鈴鹿病院

【目的】DM1脳MRIのVBMによる萎縮部位と高次機能障害との関連を検討する。【方法】DM1患者34例(M:F=14:20;平均年齢54.2±10.8歳;CTG repeat数 990±530, N=33;HDSR 25.5±4.7;FAB 13.0±3.7, N=35;MVPT-4(視覚認知機能試験)28.2±7.4 N=26)の頭部MRIをVSRAD®(対照:健康者80名、平均年齢70.542±7.3歳)を用いてVBMを行い、灰白質および白質のZ-score 2以上の有意な萎縮部位と各認高次機能点との相関性を検索した。【結果】DM1の全脳における萎縮領域の割合は、灰白質4.8±2.7%、白質4.0±2.3%であり、それぞれHDSR、FAB、MVPT-4とp<0.01の有意な相関性が見られた。高頻度な萎縮部位は、灰白質では前頭葉眼窩部(左31例:右29例)、同内側部(29/27)、同外側部(27/26)、前・補足運動野(26/25)、上頭頂小葉(18/27)、中・後部帯状回(19/16)、内側後頭葉(26/25)、後頭葉(30/29)、後頭側頭移行部(18/28)であり、中心前回と中心後回は低頻度であった。皮質下白質では前頭葉(30/28)、頭頂葉(18/18)、後頭葉(22/21)、側頭葉(20/20)、脳梁(23)であり、連合線維でもみられた。Z-scoreとの有意な相関性は、HDSRは右内側前頭葉皮質(p<0.02)、両側背外側前頭葉皮質(p<0.02)、左右の前頭葉白質(p<0.02)で、FABは左内側前頭葉皮質(p<0.05)、左腹外側前頭葉皮質(p<0.05)、左中・後部帯状回(p<0.02)、右内側後頭葉皮質(p<0.02)、右後頭葉皮質(p<0.05)、両側前頭葉白質(p<0.05)で、MVPT-4は両側内側前頭葉皮質(p<0.02)、左腹外側前頭葉皮質(p<0.05)、左前・補足運動野(p<0.02)、左中・後部帯状回(p<0.05)、両側内側後頭葉皮質(p<0.05)、右後頭葉皮質(p<0.02)、両側前頭葉白質(p<0.02)で認めた。【結論】DM1の大脳は、皮質と白質ともに広範な部位で萎縮し、各頭葉の連合野で高頻度であり、高次神経機能障害と相関する部位がみられた。DM1の脳萎縮と機能障害は、神経細胞変性所見が乏しいことから、何らかの白質障害による可能性も考えられた。

20日 一般演題 ポスター(日本語)

Pj-076-6 筋強直性ジストロフィーの血清におけるメタボローム解析

○平野 聡子^{1,2}、数田 知之^{1,2}、村上あゆ香^{1,2}、野田 成哉^{1,2}、木村 正剛²、南山 誠²、久留 聡²、勝野 雅夫¹
¹名古屋大学 神経内科学、²国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科

【目的】筋強直性ジストロフィー(Myotonic dystrophy: DM1)は筋強直や萎縮といった筋症状を呈するが、心伝導障害、耐糖能異常、高次機能低下など多彩な症状を呈する全身疾患である。発症原因としてリピート異常が判明しているが、分子病態の機序は依然として不明な点も多い。本研究ではDM1患者の血清を用いてメタボローム解析を行うことにより、代謝産物の分布から代謝系変化と疾患の関連について検討を試みた。【方法】2018年1月から2021年9月までに当院に受診歴があり、同意を取得でき、遺伝子検査でDM1と診断された連続14例(男性6例、女性8例 平均年齢49.4±9.2歳)について検討を行った。いずれも歩行が不安定か、歩行に介助を要する患者であった。比較として性別、年齢をマッチさせた健康人12例(男性5例、女性7例 平均年齢50.4±6.8歳)の血清を用いてCE-FTMSのカチオンモード、アニオンモードによる測定を実施し、検出された代謝産物について比較検討を行った。【結果】バスキュー解析の結果、474の代謝物質が同定された。DM1群では1,7-DimethylxanthineおよびCaffein等のカフェイン代謝に含まれるメタボライトの低下を認め(p < 0.05)、カフェインの生合成が低下していた可能性が示唆された。また、Histamine,Uroacate等のヒスタジン代謝に含まれるメタボライトの低下も認め(p < 0.05)、ヒスタミンの生合成が低下していた可能性が示唆された。【結論】DM1の病態についてカフェイン代謝、ヒスタジン代謝が関与する可能性があり、検討を要すると考えられた。

Pj-077-1 新型コロナウイルスワクチン接種後にギラン・バレー症候群を発症したと考えられた3例

○高宮 資宜¹、白羽 慶祐²、加藤 剛²、木村 悠希²、橋本 千明²、本田 章²、中山 博登²、近藤 瑛²、石田 将大¹、表 芳夫¹、奈良井 恒¹、真邊 泰宏¹
¹国立病院機構 岡山医療センター 脳神経内科、²国立病院機構 岡山医療センター 教育研修部

【目的】COVID-19ワクチンBNT162b2(Pfizer/BioNTech)接種後発症のギラン・バレー症候群(GBS)と考えられた3症例を経験したため報告する。【方法】2021年6月から9月にかけて当科で入院診療を行った当該3症例を考察する。【結果】症例1は69歳女性、第X病日に初回ワクチン接種し、X+1日より両下肢しびれ感を発症、X+3日より起立歩行困難となりX+5日に当科入院。両下肢遠位側位の深部覚障害、両下肢腱反射消失を認め、精査の結果GBSと考えられ、X+11日より免疫グロブリン静注療法(IVIg)を開始、症状改善を認めX+19日にリハビリテーション継続目的に転院した。抗糖脂質抗体は検出されなかった。症例2は45歳女性、第Y-21病日に初回ワクチン接種、Y日に2回目接種し、Y+6日より両下肢しびれ感が出現、Y+7日より両上肢のしびれ感、四肢脱力感が出現しY+8日に当科入院。四肢末梢側位に対称性の軽度筋力低下と異常感覚を認め、四肢腱反射は減弱→消失していた。精査の結果GBSと考えられたが、軽症のためリハビリテーション主体の加療を行い、症状の増悪を認めずY+12日に退院。退院後、四肢筋力は改善し、軽度のしびれ感が遺残するのみである。症例3は49歳女性、第Z病日に初回ワクチン接種し、Z+1日より四肢末端にしびれ感を生じるようになった。Z+21日に2回目ワクチン接種し、当日夜間より四肢末端のしびれ感が増悪、また顔面のしびれ感や歩行時のふらつきも生じるようになりZ+47日に当科初診。四肢遠位側位の筋力低下、表在覚鈍麻、異常感覚、深部覚障害、失調性歩行障害を認め、四肢腱反射は消失していた。精査の結果GBSと考えられ、Z+57日よりIVIg、Z+62日よりステロイドパルス療法、およびステロイド内服療法を行い、症状の改善を認めZ+74日に退院した。本症例では抗GalNAc-6S-IgM抗体が陽性であった。【結論】GBSは新型コロナウイルスワクチン接種後の留意すべき合併症と考えられ、文献的考察とともに報告する。

Pj-077-2 集中的に発症したギラン・バレー症候群 13 例の検討

○久保 智司、井上 智之、佐藤 達哉、佐藤 恒太、姫野 隆洋、寺澤 由佳、高松 和弘、下江 豊、郡山 達男
脳神経センター大田記念病院 脳神経内科

【目的】当院ではギラン・バレー症候群の患者が年間数例ほど入院し治療を行っているが、本年は3月13日から5月13日にかけての2か月で9例、その後も10月末までに4例と多くの患者が入院した。本研究では、これらの患者を対象に解析し、その特徴について検討した。【方法】対象は2021年3月から10月に当院で入院治療が行われ、最終的にギラン・バレー症候群と診断された患者11例である。患者背景因子や検査データについて検討した。【結果】対象患者は11例で、平均年齢63歳(31~86歳)であり、男性が9例(81.8%)であった。明らかでない先行感染を認めたのは9例(81.8%)であり、下痢7例(63.6%)で半数を占め、感冒1例(9.1%)、発熱1例(9.1%)であった。感冒症状を呈した例では神経症状出現の3週間前に感冒症状があり、7日前に新型コロナウイルス感染症を認めた。神経症状は四肢筋力低下を11例(100%)で呈し、2例(18.2%)で脳神経症状を認めた。1例は感覚障害が主体の症状であった。1例で呼吸筋麻痺が出現し人工呼吸器装着後に気管切開となった。神経伝導検査では10例(90.9%)で脱髄型パターン、2例(18.2%)で軸索障害型パターンを呈していた。1例はcMAPが導出されず、判別できなかった。髄液検査は12例で施行され、いずれも細胞数の増加は認めなかった。髄液蛋白は平均61.1mg/dlで、9例(75.0%)で髄液蛋白の上昇を認めた。抗糖脂質抗体は9例で検査が施行され、7例(77.8%)で何らかの抗体陽性を認めた。治療は全例で経静脈的免疫グロブリン療法が施行された。治療後9例(81.8%)は独歩退院したが、3例(27.3%)は全介助で転院した。このうち2例は80歳代、1例は70歳代といずれも高齢の患者であった。【結果】下痢症状が先行し、四肢筋力低下を呈する脱髄型の患者が多い傾向にあった。高齢者ほど転帰が不良であった。

Pj-077-3 軸索型Guillain-Barre症候群における腱反射残存症例の後方視的検討

○矢野 智香¹、代田悠一郎²、坪山 耀子¹、宮野 涼至¹、濱田 雅¹、石浦 浩之¹、佐竹 渉¹、戸田 達史¹
¹東京大学医学部附属病院 脳神経内科、²東京大学医学部附属病院 検査部

【目的】Guillain-Barre症候群(GBS)では腱反射の低下または消失が典型的だが、acute motor axonal neuropathy (AMAN)の一部では、腱反射が正常または亢進する症例も報告されている。本研究では、GBS症例の後方視的探索により、AMANにおける腱反射保持の機序を検討した。【方法】2005年1月から2021年11月に当院でGBSと診断された症例をHo基準により分類し、入院時の腱反射に基づき臨床経過を後方視的に検討した。【結果】GBS症例は合計34例、軸索型が12例で全例AMAN、脱髄型が14例、分類不能が8例であった。脱髄型・分類不能は全例経過を通して腱反射が低下/消失していた。AMAN12例のうち、入院時点で腱反射正常/亢進例が4/12例(33%)、低下/消失例が8/12例(67%)であった。前者では、症状出現から入院までの期間が平均5.8日、全例で先行する下痢症状を認め、血清抗ガングリオシド抗体が陽性であった。経過中に全例アキレス腱反射は低下/消失したが、2/4例で上肢の腱反射亢進が持続した。1/4例では入院時足底反射が陽性であった。神経誘発刺激検査が施行された2例はいずれも上下肢中樞運動伝導時間(CMCT)の延長を認めた。腱反射低下/消失例では、症状出現から入院までの期間が平均9.8日、下痢症状の先行が4/8例(50%)、血清抗ガングリオシド抗体陽性が5/7例(71%)であった。【結論】AMANの腱反射正常/亢進例では、症状出現から入院までの期間がより短く、全例で下痢症状が先行し血清抗ガングリオシド抗体が陽性であった。腱反射亢進の正確な機序は不明だが、CMCT延長や足底反射陽性が見られることから、一部の症例では錐体路など下行路の障害も疑われた。さらなる症例の蓄積が待たれる。

Pj-077-4 たこつぼ型心筋症を発症したGuillain-Barré症候群の臨床的特徴の検討

○寺山 敦之¹、桑原 基¹、山下 翔子¹、定金 秀爾¹、吉川 恵輔¹、山岸 裕子¹、寒川 真¹、大西 教平²、永野 兼也²、永井 義隆¹、楠 進^{1,3}
¹近畿大学 医学部 脳神経内科、²近畿大学 医学部 循環器内科、³独立行政法人 地域医療機能推進機構 本部

【目的】Guillain-Barré症候群(GBS)は四肢筋力低下と腱反射消失を主徴とする急性の免疫介在性ニューロパシーである。GBSでは約3分の2で自律神経障害を認め、特に心循環系機能障害は生命予後に影響する場合がある。たこつぼ型心筋症(TCM)は交感神経の関与が考えられているが、GBSや抗糖脂質抗体との関連は明らかでない。今回我々はTCMを発症したGBSの臨床的特徴と抗糖脂質抗体について検討した。【方法】2013年1月1日から2020年12月31日に当施設で入院症例と抗糖脂質抗体測定依頼があった他施設症例でTCMを認め、GBSを後方視的に抽出し、その臨床的特徴と抗糖脂質抗体について調査した。【結果】該当症例は当施設2例、他施設6例の計8例であった。男性2例・女性6例と女性が多く、発症年齢は中央値77歳(56~87歳)と高齢であった。先行感染は呼吸器感染が4例、消化器感染が1例であった。脳神経障害を全例で認め、特に下位脳神経障害が7例と多くみられた。四肢麻痺は全例で認め、Hughesの重症度分類ではGrade5が5例、Grade4が3例であった。感覚系では異常感覚を6例で認めた。小脳性運動失調を1例で認めた。自律神経障害は4例で認め、膀胱直腸障害3例・発汗障害1例・起立性低血圧1例であった。気管内挿管・人工呼吸器管理となった例は5例であった。神経伝導検査では結果を確認できた5例中4例で脱髄所見を認めた。抗糖脂質抗体ではIgG型の抗GMI1抗体・抗GD1b抗体がともに陽性例が3例、抗GM3抗体陽性例が1例であった。TCM発症時期は多くが神経症状出現から10日以内と比較的早期であった。【結論】本検討ではTCM合併GBSは高齢女性・呼吸器感染後の発症が多く、重度の筋力低下・下位脳神経障害・呼吸筋麻痺を呈する例が多かった。一方、TCMと特異的に関連する抗糖脂質抗体は確認できなかった。上記のような臨床的特徴がある場合には、特に発症早期においては心電図波形や自律神経徴候に注意する必要がある。

Pj-077-5 COVID-19 ワクチン接種後に多発神経障害を呈した 2 例

○中山 博輝、水谷 真之、藤田明日菜、朴 文英、渡邊 陸房、藤ヶ崎浩人
都立墨東病院 脳神経内科

【目的】COVID-19 ワクチンに関連した多発神経障害はいくつか報告がある。今回我々は、COVID-19 ワクチン接種後に、急性の経過で異常感覚と筋力低下、深部感覚障害を生じた2例を経験したため、これを報告する。【症例1】43歳女性。COVID-19 ワクチン(ファイザー製)を接種し、約2週間後から四肢の異常感覚と筋力低下を来したため来院した。上肢優位の筋力低下、嚥下障害、左上肢の異常感覚と疼痛、深部感覚障害、四肢の腱反射の低下・消失を呈していた。髄液の細胞数や蛋白は正常、神経伝導速度検査(NCS)でF波の出現率が低下していた。血漿交換を行い筋力低下や嚥下障害は改善したが、深部感覚障害は残存した。入院15日後のNCSでF波の出現率は改善したが、SNAPの振幅低下が顕在化した。抗ガングリオシド抗体(AGA)は陰性、SRAS-CoV-2のS抗体(S抗体)は陽性であった。【症例2】33歳女性。COVID-19 ワクチン(モデルナ製)を接種し、8日後に四肢の異常感覚が出現し、14日後に左上下肢の筋力低下を来したため来院した。近位筋優位の筋力低下と感覚鈍麻、深部感覚障害、四肢の腱反射低下・消失を呈していた。髄液の細胞数や蛋白は正常、NCSでF波の出現率が低下していた。血漿交換を行い筋力低下や深部感覚障害は改善したが、異常感覚が残存した。入院11日後のNCSでF波の出現率は改善したが、SNAPの振幅低下が顕在化した。AGAは陰性、S抗体は陽性であった。【考察】自験例は筋力低下が軽度だった一方、深部感覚障害が目立ち、NCSではF波の出現率低下に続いて、SNAPの振幅低下があったことから、障害部位としては後根神経節が主体と考えた。COVID-19 ワクチン後の多発神経障害では、抗ガングリオシド抗体が陰性、深部感覚障害が目立つという点が特徴的だった。

20日

一般演題

ポスター(日本語)

Pj-078-1 V180I変異を認めた家族性Creutzfeldt-Jakob diseaseの臨床像の検討

○林 紗葵、佐藤 啓、大井 長和
宇治病院 脳神経内科

【目的】家族性Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) の症例の臨床像の検討をすること。
【対象と方法】2016年から2021年に入院治療をした二例のプリオン遺伝子のV180I変異を認めた家族性CJDの神経学的所見および画像生理検査所見を臨床的に検討した。症例1は69歳女性、右利き、日本人。主訴は本人から無し。2016年6月から歩行障害と記憶障害が出現し、2017年から大小便の失禁をするようになり、会話がおおしく、左手を動かさなくなったために当科を受診。家族歴なし。神経学的に左優位の固縮と左手の運動無視、左半側空間無視、MMSE 3/30を認めた。補助検査で採血にてBS 199mg/dl、HbA1c 7.5を示し、脳MRIにて右大脳皮質広範にDWI/HISA、髄液検査にてT-tau陽性、14-3-3蛋白陽性、RT-QUIC陽性、プリオン蛋白遺伝子解析にてV180I変異を認めた。経過中の脳波でPSDなし。発症から5年で死亡した。症例2は80歳女性、右利き、日本人。主訴は歩行時のふらつき。現病歴は2020年2月からふらつきで転倒するようになり、同年3月から手の震えが出現し緩徐進行性。2021年2月から手足のミオクロームス、驚愕反射と認知障害が出現した。家族歴は母が認知障害、長男が低酸素血症。補助検査では、脳MRIにて右大脳皮質広範にDWI/HISA、髄液検査にてT-tau陽性、14-3-3蛋白陽性、RT-QUIC陰性、プリオン蛋白遺伝子解析にてV180I変異を認めた。経過中の脳波でPSDなく、右半球に徐波を認めた。発症から1年8ヶ月で死亡した。【結果】症例1では大脳皮質広範の運動無視と認知障害を認め、症例2ではミオクロームス、驚愕反射と認知障害を認めた。【結論】V180I変異を認めた高次脳機能障害を伴う家族性CJDの二例を報告した。【議論】V180I変異の家族性CJDは74±9.5歳と高齢発症で緩徐進行性で余命が約2.3年であり、高次脳機能障害を伴い脳波でPSDが出現しないことが特徴であり、二症例ともこれらに合致していた。

Pj-078-3 進行性核上性麻痺様症状を呈したゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病の2例

○盛満 真人、入江 研一、今居 達也、上野俊太郎、菊池 真介、立石 貴久、谷脇 考恭
久留米大学病院 呼吸器・神経・膠原病内科部門

【目的】ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS) は進行性小脳失調と認知機能障害を特徴とし、病初期は脊髄小脳変性症様の症状を呈する 遺伝性プリオン病である。GSSの過去の報告では、症候において進行性核上性麻痺 (PSP) 様の所見を呈した症例が散見されるが、画像検査も含めた十分な検討が行われていない。当院に入院後GSSの診断に至り、症候からはPSP様の所見を来した2例をまとめた。【症例1】69歳男性。X-2年からふらつき、両下肢異常感覚を認め、X-1年症状緩徐進行に伴い前医を受診した。パーキンソン症候群の診断でL-dopa内服するも改善なく、構音障害・易転倒性あり受診した。複数回の親族が同様の症状を呈していたが、遺伝子検査は施行されていない。神経診察では前頭葉徴候、眼球運動垂直方向制限、体幹優位の筋強剛、体幹失調、下肢異常感覚を認めた。症候からPSPを疑った。DAT-SPECT検査では両側集積低下を認めたが、MRIでは中脳被蓋の萎縮はなかった。家族歴からプリオン蛋白遺伝子検査を行い、GSSと診断した。【症例2】63歳女性。X-4年に下肢異常感覚、X-2年に物忘れ・下肢筋力低下を認めた。神経学的には前頭葉徴候、両下肢異常感覚、両下肢深部腱反射消失、体幹失調、体幹優位の筋強剛を認めた。症例と同様に症候からはPSPを疑った。DAT-SPECT検査では両側被蓋背外側優位に集積低下を認めていたが、MRIでは中脳被蓋の萎縮はなく、弟がGSSと診断されていた。現在プリオン蛋白遺伝子検査中である。【結果】GSSの2例において、PSP様の所見を示し、DAT-SPECTにおいて集積低下を認めた。GSSのプリオン蛋白の伸展において黒質線条体の伸展が示唆された。【結論】GSS症例でPSP様所見を呈した症例は症候と一致したDAT-SPECTの集積低下を呈する可能性がある。

Pj-078-5 プリオン病患者からのホルマリン固定脳からのプリオン活性の検出

○佐藤 克也
長崎大学病院 医療科学専攻保健科学分野

目的：孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD) の神経病理学は、通常、ホルマリン固定およびギ酸処理された脳組織を使用して解析しています。ホルマリンおよびギ酸処理は、異常なプリオンタンパク質の免疫染色を妨げる可能性があります。したがって、死後組織の異常なプリオンタンパク質を解析するために、免疫染色以外の生化学的方法が必要です。ホルマリンとギ酸で処理したsCJD脳組織の播種活性 (SD50) を定量化するためにRT-QuICを開発しました。方法：エンドポイントRT-QuICアッセイを使用して、19人のsCJD患者 (14人のMM1症例、3人のMM2視床型 [MM2T] 症例および2人のMM2皮質型 [MM2C] 症例) からのホルマリン固定脳組織のSD50を分析しました。ホルマリン溶液中で1か月以上インキュベートした後、およびホルマリン固定脳組織をギ酸で処理した後の脳SD50を評価しました。また、ホルマリン固定脳組織のSD50値を、神経病理学および免疫組織化学的所見と比較して検討しました。結果：14 MM1症例、2 MM2C症例、および2 MM2T症例からのホルマリン固定脳組織のSD50値は、それぞれ107.77±0.57 / g組織、107.44±0.24 / g組織、および106.00±0.77 / g組織でした。MM1未固定脳の平均SD50値は、ホルマリン固定後1か月で102.04減少しました。MM1の場合、ホルマリンとギ酸の併用治療後、SD50値は未固定組織のSD50値と比較して約105.16減少しました。ホルマリン固定組織のSD50値は、調べたほとんどの脳領域の神経病理学的所見と一致したパターンを示しました。結論：RT-QuICは、これまで分析に適していなかったsCJD患者のホルマリン固定脳組織の研究を可能にします。

Pj-078-2 サーベイランス結果に基づく北海道におけるsporadic Creutzfeldt-Jakob diseaseの疫学

○佐藤 翔起¹、岩田 育子¹、濱田 晋輔¹、白井 慎一¹、松島 理明¹、矢口 裕章¹、佐藤 克也³、北本 哲之⁴、森若 文雄²、水澤 英洋⁵、山田 正仁⁶、矢部 一郎¹

¹北海道大学病院 脳神経内科、²北拓会神経内科病棟、³長崎大学医療科学専攻保健科学分野、⁴札幌医科大学 脳神経内科、⁵札幌医科大学 脳神経内科、⁶札幌医科大学 脳神経内科

【目的】Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) はプリオン病のなかで最も頻度が高く、発症要因は不明だが、環境要因や遺伝要因などが提唱されている。本邦ではプリオン病のサーベイランス調査研究班が組織され、全症例の臨床情報の把握に務めている。今回、北海道地区のサーベイランス結果から環境要因について後ろ向きに検討した。【方法】1999年1月から2021年10月にsCJDと診断されたサーベイランスに登録された214人について、年齢、性別、居住地、職業などを評価した。比較対象となる北海道のデータは2015年国勢調査の結果を用いた。居住地や職業による影響はFisherの正確確率検定で評価した。また、本邦では未確認だが、世界的に鹿プリオン病である慢性消耗病が目まぐるしく、鹿との神経内科学した。野生動物である鹿の分布や人との関わりについての詳細なデータがないため、各振興局における鹿関連の事故数とsCJD患者数の相関関係をPearson積率相関係数で評価した。【結果】登録されたsCJD214人のうち、女性130人、男性84人と女性やや多く、平均年齢は71歳であり、粗罹患率は0.30であった。居住地域では、札幌都市圏を有する石狩振興局でオッズ比 (OR) は0.70 [95%信頼区間 (95% CI)=0.52-0.93] と有意な負の関連を認め、農業が盛んな十勝総合振興局ではOR 1.64 [95% CI=0.99-2.58] と正の関連が疑われた。職業別の評価では、一次産業従事者でOR 4.20 [95% CI=2.27-6.18]、特に農業従事者でOR 3.85 [95% CI=2.27-6.18]、林業従事者でOR 15.15 [95% CI=4.09-39.36] と有意な正の関連を認めた。各振興局における鹿関連の事故数とsCJD患者数はp=0.209、相関係数0.36と相関を認めなかった。【結論】北海道において一次産業、特に農業と林業を生業とする方々でsCJDが有意に多いことが示された。この結果に神経系との交絡因子の存在が予想されるが、今回の調査では明らかにならなかったため、さらなる調査を行う必要がある。

Pj-078-4 ヒトプリオン病における異常プリオン蛋白質の非中枢神経組織への広がり

○赤木 明生、陸 雄一、曾根 淳、宮原 弘明、吉田 眞理、岩崎 靖
愛知医科大学病院 加齢医学研究所

【目的】プリオン病では、発症早期から大脳皮質全体にびまん性に異常プリオン蛋白質 (PrP) が沈着している。異常PrPの伝播様式の解明のためのためには、非中枢神経組織に着目する必要がある。臨床、病理学的にプリオン病と確定診断された多数のヒト脳組織で、異常PrPの伝播に着目して、非中枢神経組織の異常PrPの有無と局在を網羅的に解析した報告はない。我々は、非中枢神経組織であり、採取が容易である三叉神経節における異常PrPの局在の有無を検討し、異常PrPの伝播経路と様式の解明を目指す。【対象と方法】症例はプリオン病18例である。孤発型プリオン病13例、遺伝性プリオン病5例である。剖検時に三叉神経節を行う。凍結検体で異常PrPのwestern blot解析を行い、異常PrPの蓄積の有無を解明する。併せて、古典的な病理学的手法(ヘマトキシリン・エオジン染色やクリューバー・バレー染色)を用いてプリオン病の病変分布を解析する。また、抗PrP抗体を用いた免疫染色を行い異常PrP沈着のパターンを解析する。【結果】三叉神経節のwestern blot解析では一部の症例で異常PrPが検出された。三叉神経節の神経細胞体内には空胞形成が見られるが、異常PrP沈着は認められない。一方で、三叉神経節の神経線維に異常PrP沈着を認める。【考察】異常PrPの体内での伝播経路は、リンパ組織で増殖し、近傍の神経終末から脳内へ移行するとの報告があるが定説はない。今回の結果から、体内で異常PrPが三叉神経節では神経線維を通じて伝播している可能性が示唆された。【結論】異常PrPは非中枢神経組織にも広がっている。異常PrPの伝播経路と様式の解明のためには、非中枢神経組織を含めたプリオン病の剖検が必要である。

Pj-079-1 Gamma-3 chain isoform of laminin (LAMC3) の新たな変異による大脳皮質形成異常症

○阿部 和夫^{1,2}、安藤久美子³、加藤 光弘⁴、才津 浩智⁵、中島 光子⁵、青木伸太郎⁵、木村 卓¹

¹兵庫医科大学病院 脳神経内科、²ガラシア病院 神経センター、³神戸市立医療センター中央市民病院放射線診断科、⁴昭和大学医学部 小児科学講座、⁵浜松医科大学医学部医学科学講座

【目的】発症遅延があり、8歳からてんかん発作を発症していた男性が、てんかん治療を目的として当科を受診した。発作は、左上肢の不随意運動から始まり意識消失と全身痙攣を伴う。投薬により発作は消失していなかったため、15歳からは断薬していたところ24歳で同様の発作が出現した。【方法】脳波では、右側頭葉に陽性棘波が認められた。頭部MRIでは、前頭葉、側頭葉、後頭葉に皮質異形成を認め、脳幹も平坦であり髄体路形成異常が示唆された。両親に異常は認めなかったが、遺伝性の大脳皮質形成異常症の可能性を疑い、遺伝子診療部での説明のうえで、同意を得て遺伝子解析を行なった。【結果】本人および両親の血液DNAを用いて全エクソーム解析を施行したところ、LAMC3 遺伝子において、保因者である母親と父親の双方から異なるバリエーションを受け継いだcompound heterozygous 変異を認めた。Human Gene Mutation Database (HGMD®) には9個のLAMC3 遺伝子変異が登録されているが、両変異ともに過去に報告のない変異であった。【結論】LAMC3の変異では、てんかん発作と主に後頭葉での皮質形成異常症の存在が報告されているが、本症例は、血縁婚がないこと、広範な部位での皮質形成異常症と脳幹の変形も認められていたこと、が特徴的であった。LAMC3の神経形成における役割を考える上で貴重な症例と考える。

20日
一般演題
ポスター(日本語)

Pj-079-2 てんかん患者の新型コロナウイルスワクチン接種行動について

○小出 泰道
小出内科神経科 脳神経内科

【目的】新型コロナウイルスワクチンの接種だけでなく、ワクチンの予診票にはてんかんやけいれんの既往を問われる項目があり、患者が接種をためらうことは多い。インターネット上にも不確実なワクチンに関する情報が多く、接種を回避する行動に実際につながっていると感じる。また実際に小児のてんかん症候群の一部には、乳幼児期にワクチン接種に慎重な意見を医師から聞かされたことがある。今回はてんかん患者のCOVID-19ワクチン接種行動についてデータから考察を行った。【方法】2021年10月1日から10月15日までの10日間にてんかん外来を受診した患者にワクチン接種状況について聴取し、未接種の場合は理由を尋ねた【結果】てんかん外来受診者210名。ワクチン2回接種済みが145名(69%) 1回接種済みが15名(7%) ワクチン予約済みで未接種3名(2%)、予約なしで未接種22名(10%) 不明25名(12%)であった。予約なしでの未接種の理由としては接種への不安が11名、予約が取れない11名であった。副反応としての発熱や疼痛、体調不良の訴えはあったが、接種に伴う発作の悪化など、てんかん患者特有の問題は聴取されていなかった。またDravet症候群で当院に通院している患者5名のうち、接種済みは4名であり、接種に伴う問題は特になかった【結論】てんかん患者においてもワクチン接種には問題なく、おおむね一般的な接種率と同様の接種を行うことができている。ワクチンの予診票にはてんかんやけいれんの有無を聴取される項目があるが、その必要性については今後の検討を要すると考えた。

Pj-079-3 透析患者のてんかん治療に関する後方視的検討

○森 拓馬、有水 琢朗、浜田 恭輔、山下ひとみ、濱田 陸三、
神田 直昭
今村総合病院 脳神経内科

【目的】本邦の透析患者総数は34万4,640人であり、70歳以上の患者数が近年増加している。透析患者の高齢化に伴い、症候性てんかんの患者を経験することも増えている。今回、当院における透析患者のてんかん治療の現状について後方視的に検討を行い報告する。【方法】2017年4月から2021年9月までの、当院に入院した透析患者のてんかん14例を対象として、年齢や性別、病型、透析期間、既往歴、抗てんかん薬の選択、再発の有無、発症時間、尿素窒素、クレアチニン等について検討を行った。【結果】対象は14例(73.1±7.1歳、男性11例、女性3例)であった。透析平均期間は6.32±4.6年であった。透析開始1ヶ月に難治性の症候性てんかんを来す症例もみられた。全14例のうち11例(78.6%)で脳卒中(脳梗塞10例、脳出血4例(うち3例は脳梗塞、脳出血))が既往にあった。高血圧症や糖尿病はともに10例(71%)で認められた。発症時間は午前中の発症が多く(8例;57%)、透析中の発症は2例(14%)であった。抗てんかん薬の選択ではレベチラセタムが最も多く、12例(86%)で選択されていた。レベチラセタム内服中の発作は3例であり、1例はレベチラセタム増量で改善し、2例は他剤併用でコントロールが得られた。また、レベチラセタム内服でコントロールに難渋した症例ではペランパネルやゾニサミドが有効な症例もあった。【結論】当院における透析患者の抗てんかん薬はレベチラセタムが選択されることが最も多く、良好なコントロールを得られている症例も多い。しかし、内服中に発作を再度来す場合もあり、その場合はレベチラセタム増量や他の抗てんかん薬との併用で改善が期待できる。レベチラセタム内服中の再発作についてはレベチラセタムの透析による除去率の高さが影響している可能性も否定できない。

Pj-079-4 扁桃腫大を伴う側頭葉てんかんの臨床的特徴

○松原崇一朗¹、浜崎 禎²、原田 美保³、植田 光晴¹
¹熊本大学病院 脳神経内科、²熊本大学病院 脳神経外科、³熊本大学病院 中央検査部

【目的】扁桃腫大は、高齢発症の側頭葉てんかんの病因の可能性があり、薬剤抵抗性も懸念されている。本研究では扁桃腫大を伴う側頭葉てんかんの臨床的特徴および治療反応性について検討した。【方法】2020年4月～2021年10月に大学病院脳神経内科で長時間ビデオ脳波モニタリングを施行した扁桃腫大を伴う側頭葉てんかん症例5例(男性2例)を対象とし、臨床的特徴及び治療反応性を検討した。【結果】対象5症例の発症時年齢は54-72(中央値 67)歳で、2例で軽度認知機能低下を認めた。てんかん発作は全例で側頭葉起始と考える焦点起始減損非運動発作で、1例でのみ強直発作に移行した。自己免疫性てんかんに関連する自己抗体は4例で陰性であり、1例のみ甲状腺自己抗体が陽性(抗N末端αエノラーゼ抗体は陰性)であった。髄液検査では全例で異常所見を認めなかった。頭部MRIは3例で片側優位の両側扁桃腫大であったが、発作症候・脳波異常と扁桃腫大優位側は同側であった。¹²³I-Iomazenil SPECTでは1例に腫大側の集積増加を認め、その他の症例では腫大側の集積低下を認めた。脳血流シンチで集積増加した1例で2剤の抗てんかん薬投与でも発作抑制効果は不十分であったが、その他の症例では発作消失していた。【結論】扁桃腫大を高齢新規発症の側頭葉てんかんで認めており、既報と同様の傾向があった。今回の症例間では強い薬剤抵抗性は示されなかったが、今後の症例蓄積が必要である。

Pj-080-1 社会的検査(社会的交換、Faux Pas、Dysexecutive Questionnaire)の関係に関する検討

○板東 充秋¹、角南 陽子¹、平塚 純子²、高橋 一司¹、井上 里美³、栗崎 博司³
¹都立神経病院 脳神経内科、²都立神経病院 精神科、³石神井公園ひろクリニック

【目的】社会的交換や安全規則のWason Selection Test (WST)は、他者や自分の利害に対する規則違反を検出する疑似論理の障害を、Faux Pasは他者の視点での失言を、Dysexecutive Questionnaire (DEX)は評価者からみた性格・行動の異常を評価する。社会性に関するこれら3検査の関係を検討した。知能検査と標準的な前頭葉検査との関係も検討した。【対象】昨日本学会で報告した分類に基づき、WSTで、社会的交換や安全規則が保たれる3例、一方の規則のみ保たれる6例(社会的交換5例、安全規則1例)、両規則の部分的条件からの推論は障害されるが論理理解は保たれる8例。従って、全例で論理理解自体は保たれる。1例を除き前頭葉に病変あるいは血流低下がある。【方法】社会的交換と安全規則のWST、Faux Pas、DEX(親近者による病前と現在の評価)を施行した。DEXは、マニュアルの分類(行動、認知、情動、その他)と、それを改変した分類(認知、情動、脱抑制、遂行機能、社会性(項目9、13、20))で評価した。RCPMやWAISなどの一般知能の検査とFABやWCST(Milner型とNelson型)などの標準的な前頭葉機能検査も行った。ただし、症例により未施行の検査がある。【結果と結論】1)社会的交換、安全規則のWST、2)DEX(現在、現在から病前を引いた差分)の総点および各項目、社会性分類を含めた各分類の平均、3)Faux Pas、の成績で、1)と2)、1)と3)間に有意な逆相関なく、2)と3)間に有意な相関がなく、3検査間に解離があった。前頭葉機能検査や知能検査の成績とも有意な連関がなかった。従って、3検査は、社会性に異なる互いに異なる機構の障害をみている可能性があり、知能検査や標準的な前頭葉機能検査に関わるものとは独立した能力をみている可能性がある。

Pj-080-2 COVID-19 罹患者の頭部画像異常と、慢性期における高次脳機能障害の関連

○木村正夢嶺¹、石山 浩之²、白川 千種³、藤原 悟¹、前川 嵩太¹、石井 淳子¹、尾原 信行¹、吉村 元¹、安藤久美子¹、富井 啓介³、石蔵 礼一⁴、幸原 伸夫¹、川本 未知¹
¹神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科、²国立循環器病研究センター 脳神経内科、³神戸市立医療センター中央市民病院 呼吸器内科、⁴神戸市立医療センター中央市民病院 放射線診断科

【目的】COVID-19罹患者の頭部画像異常と、慢性期における高次脳機能への影響を明らかにする。【方法】単施設前向き観察研究。対象は2020年1月から2021年3月の間にCOVID-19と確定診断され、当院の外来で経過観察を行っており、本研究に同意を得た患者で、既往に脳卒中、認知症がある患者は除外した。臨床経過を後方視的に収集し、全例でCOVID-19罹患者にMRI検査を施行し、SWI条件で微小出血(MBs)の有無、Fazekas分類で白質病変(WMHs)の有無を評価し、いずれかの画像異常を認めた群をImaging abnormality (IA)群とした。慢性期の高次脳機能は、発症から半年以上18ヶ月未満にMMSE、FAB、TMTを用いて前向きに評価した。発症前との症状比較にInformant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE)を用いた。IA群、non-IA群で慢性期の高次脳機能を比較した。【結果】解析症例は28例。平均年齢67.2歳(±9.3)、男性 26例で、入院中に酸素不要な軽症は2例、酸素投与のみ必要な中等症は14例、挿管が必要であった重症は12例であった。発症から高次脳機能検査までの日数中央値は349日[264-419]。慢性期のMMSE、FAB、TMT/A/Bの平均値、中央値はそれぞれ、29.0(±1.88)、16.8(±1.74)、57.5秒[36-82]、80秒[57-95]であった。23例で入院中にMMSEを測定しており、入院中のMMSE24点以下2例、27点以下10例で、慢性期はMMSE24点以下2例で、27点以下は3例であった。IQCODEは平均3.12(±0.15)であった。頭部MRI所見において、MBsを7例、WMHsを7例に認め、IA群は計11例であった。IA群とnon-IA群を比較したところ、年齢、入院時MMSE、慢性期MMSE、FABでは統計学的有意差はなく、T M T-A/Bにおいて二群間で統計学的に有意に差を認めた(64[47-93] vs 38[33-50] p = 0.02, 88[78-180] vs 64[55-90] p = 0.03)。【結論】COVID-19罹患者において、画像異常の有無と慢性期の高次脳機能障害は関連している可能性がある。

Pj-080-3 名詞の呼称と動詞の呼称の責任部位。標準失語症検査によるVLSM分析

○鈴木 康弘、狩野 允芳、兒島 辰哉
静岡済生会総合病院 脳神経内科

【目的】Damasio (1996) 以来、名詞の呼称と動詞の呼称には別々の部位が関与する可能性が示されてきた。我々は標準失語症検査の課題を使ってこの問題を検討した。【方法】対象は初発の失語をきたし当院に受診した左脳血管障害患者150例(女性68、脳梗塞116、脳出血34)。平均年齢は69.3歳。これらを対象に呼称課題のvoxel-based lesion-symptom mapping (以下VLSM)を行った。ただし内頸動脈閉塞や中大脳動脈M1閉塞が判明した例は除外し、病巣体積は200ml以下の症例のみ(平均43ml)とした。VLSMを施行する場合、対象患者の病巣が小さいほど計算結果と本来の責任部位が一致すると考えられるためである。また標準失語症検査(以下SLTA)のどの項目でも得点できない重症失語例は除外した。復唱能力は発症2日後から76日後の間(中央値11H、平均15.2H)にSLTAの呼称(課題5)と動作説明(課題7)の成績を評価した。VLSMには、失語の重症度で補正した呼称課題の成績を用いた。すなわち、SLTAのすべての課題の正答率の平均を失語重症度とみなし、課題5と7それぞれの正答率からそれを差し引いたものを補正正答率とした。それを用いて、RordenのMRICronを使い検定でVLSMを行った。【結果】病巣群と非病巣群間の値がもっとも高い部位は、名詞の呼称では前頭・頭頂境界の奇蓋部(MNI座標でxyz=52.27)であり、動作説明ではより高位の中心前回深部(同 xyz=39.8,35)だった。【結論】名詞、動詞どちらの呼称も中心溝の近くの部位が関与したが、動詞の呼称に関与する部位は、名詞の呼称に関与する部位より手足の運動野に近い部位であった。

20日

一般演題

ポスター(日本語)

Pj-080-4 語音の歪みがめだたず、発話の分節化が主体の primary progressive apraxia of speech

○角南 陽子¹、板東 充秋¹、神足かおり²、高橋 一司¹
¹東京都立神経病院 脳神経内科、²東京都立神経病院 リハビリテーション科言語聴覚士

【目的】primary progressive apraxia of speech (PPAOS) は、音の歪みや歪んだ置換などの音声 (phonetic) タイプと、遅く分節された発話特徴のプロソディ (prosodic) タイプに分けられ、双方は経過も背景病理も異なりうると言われる。今回、発話の分節化が主体のPPAOSの症候学的特徴や病態、経過について考察した。【方法】発話の分節化が主体のPPAOS 3例に関して、言語機能・心理検査・画像所見を比較した。【結果】症例1は右手利きの80代男性。経過5年の緩徐進行性の発話障害。MMSE 25/30、FAB 14/18、発話は緩慢で語句レベルで休止があり、イントネーションは平板化し、語間代がみられた。語音の歪みや失文法はなかった。画像は両側前頭頭頂葉の萎縮があり、右半球の血流低下を認めた。症例2は右手利きの80代女性。5年前に発話が途切れ途切れになり、4年前右半身のパーキンソンズが出現した。MMSE 29/30、FAB 10/18、発話速度は遅く語句レベルで休止があり、ピッチアクセント障害があった。語音の歪みは稀に生じる程度で、失文法と軽度の聴理解障害と錯書があり、画像では軽度の左前頭葉の萎縮と血流低下を認めた。2年前発話はさらに遅く、音節ごとに区切るようになった。現在も語音の歪みはほとんどみられない。症例3は右手利きの70代女性。3年前話す速度が遅く、語句毎に区切って話すようになった。FAB 10/18、発話速度は遅く、イントネーション障害は著明で、単語内・語句レベルで休止があり、軽度の語音の歪みを認めた。画像では右大脳脚と頭頂葉の萎縮があり、右優位の両側頭頂葉血流低下を認めた。【結論】3例とも、語音の歪み、失文法はあっても軽度で、経過を追えた症例2は4年後も語音の歪みはみられないことは、プロソディタイプのPPAOSの独立性を支持する。また、発話の休止による分節化は、音節・単語内・語句レベルと多様なパターンがあり、病期の違いか質的な違いが示唆された。

Pj-081-2 神経筋疾患高齢者におけるSARS-CoV-2 ウイルス mRNAワクチンの効果に関する検討

○阿部 達哉、今井 富裕、大熊 彩、北尾りり子、津田 笑子、木村 俊紀、三原 正敏、荻野 裕、小森 哲夫
国立病院機構箱根病院 神経内科

【目的】SARS-CoV-2ウイルスmRNAワクチン(以下、ワクチン)は筋肉内に接種することで効果を発揮するが、筋変性をきたす神経筋疾患における効果については十分に知られていない。今回、我々は高齢の神経筋疾患におけるワクチンの効果について検討した。【方法】当院入院中の65歳以上の患者60名(平均年齢74.1歳)を対象に、ワクチン接種前に筋エコー検査を行い、筋の厚み(筋厚)の計測と筋エコー輝度の評価を行った。筋エコー輝度の評価にはHeckmatt scoreを用いた。また、ワクチン接種前後のSARS-CoV-2ウイルスのスパイク抗体価を測定した。対象を神経筋疾患(NMD)39名と疾患対象(CNT)29名に分類し、成績を比較した。統計はMann-Whitney U testを用いた。【結果】NMDとCNTの筋超音波における筋厚の中央値は各々13.6、12.3 mmであり両群に差を認めなかった。エコー輝度の評価に用いたHeckmatt scoreの中央値は各々3、2であり差を認めなかった。スパイク抗体価の中央値は各々64.1、387.0 U/mLであり、NMDで有意に低値であった。【結論】今回の検討から、筋変性を有する高齢NMDではワクチンの効果が得られにくく、筋エコーにおける筋厚やHeckmatt scoreの成績は抗体価に影響しない可能性が考えられた。高齢NMDを対象としたSARS-CoV-2ウイルスに対する免疫獲得を目的としたワクチン接種法については、新たな手法について検討される必要がある。

Pj-081-4 東北地区スモン患者群における10年前と比較した異常知覚の程度の変化

○千田 圭二¹、高田 博仁²、青木 正志³、豊島 至⁴、鈴木 義広⁵、松田 希⁶、久留 聡⁷
¹国立病院機構岩手病院 脳神経内科、²国立病院機構青森病院 脳神経内科、³東北大学 脳神経内科、⁴国立病院機構あきた病院 脳神経内科、⁵日本海総合病院 神経内科、⁶福島県立医大 脳神経内科、⁷国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科

【目的】中毒性神経疾患であるスモン(subacute myelo-optico-neuropathy; SMON)は1970年に原因物質キノホルムの発売が中止されて以来新規発生がなくなったが、「スモンに関する調査研究班」において1988年度より継続されている全国検診から、現在でも多くの患者が後遺症などに苛まれていることが示されている。2019年度の東北地区のスモン検診において後遺症の一つである異常知覚は、「程度」が中等度以上の比率が69%を占めたが、異常知覚の「経過(10年前と比べて)」は悪化18.9%、軽減24.3%と大きく変化した。この変化が真の変化なのかを検討した。【方法】2019年度スモン検診に参加した東北地区41人のうち、2009年度検診にも参加し、両年で異常知覚の項の記載が満たされていた35人の調査個人票を対象とした。同一患者において両年度の異常知覚「程度」の変化と、2019年度の異常知覚「経過(10年前と比べて)」の記載を突合し、10年前との異常知覚の変化を解析した。統計には検定または直接確率計算法を用い、確率5%未満の場合に有意と判定した。【結果】異常知覚「程度」の10年前との変化は悪化12人、不変15人、改善8人であった。「経過(10年前と比べて)」は悪化4人、不変24人、やや改善6人、かなり改善1人であった。「程度」と「経過」の2通りで得られた異常知覚の変化を突合すると、一致18人、不一致15人、どちらも言えないのが2人であった。変化の関連因子として「経過(10年前と比べて)」において、異常知覚の軽減と80歳以上との間に(P=0.017)、悪化と糖尿病との間に(P=0.005)、それぞれ関連が認められた。【結論】スモンの異常知覚の程度は、急性期から40年以上経過した慢性安定期においても、悪化、軽減を含めて変化することが予想以上に多い。変化の因子として異常知覚の改善と高齢の関連が、悪化と糖尿病の関連が、それぞれ示唆された。

Pj-081-1 慢性神経疾患患者における経腸栄養時の栄養素の欠乏

○村田 隆彦¹、加藤可奈子^{1,2}、小原 智子¹
¹国立病院機構 盛岡医療センター 脳神経内科、²岩手県立中央病院 脳神経内科

慢性神経疾患において嚥下障害は呼吸障害と並んで予後に影響する重要な症状で、嚥下障害により経口摂取が困難な場合、経管による経腸栄養が必要となる。経腸栄養が長期に及ぶと、各栄養素の投与不足から銅・亜鉛(Zn)・セレンなどの微量ミネラルやビタミン、カルニチンなどの栄養素の欠乏が起る可能性がある。【目的】慢性神経疾患における経腸栄養に伴う栄養素の欠乏について検討した。【対象・方法】2021年4月より11月の間に当科に入院した慢性神経疾患患者のうち経腸栄養導入以前の患者群(BE)11例(平均年齢74.2±9.5歳、罹病期間7.3±6.5年、筋萎縮性側索硬化症1例・Parkinson病6例・多系統萎縮症4例)と経腸栄養導入後の患者群(AE)21例(平均年齢75.5±8.1歳、罹病期間8.1±5.2年、経腸栄養導入後2.5±1.9年、筋萎縮性側索硬化症13例・Parkinson病5例・多系統萎縮症3例)を対象とし、微量元素量、末梢血液・生化学検査値について検討した。【結果】1)Zn濃度(μg/dl)は、BE群(65.7±9.8)、AE群(57.9±11.1)で、AE群で有意に低下していた(p<0.05)。2)遊離カルニチン濃度(μmol/l)は、BE群(47.9±13.2)、AE群(35.7±15.3)で、AE群で有意に低下していた(p<0.03)。3)鉄、銅、セレンなどの濃度には有意な変化は見られず、貧血も認めなかった。【結論】慢性神経疾患においては、比較的早期より栄養素の欠乏に十分に留意する必要があると考えられる。特に微量ミネラルやカルニチンは欠乏症を来しやすく、血中モニタリングとそれによる投与量の調整を定期的に行う必要がある。

Pj-081-3 当院における神経難病患者のオンライン診療導入への心理的、環境的障害の検討

○田尻 佑喜¹、柴田 曜¹、本田 誠¹、清水 崇宏¹、石田 義則²、宇川 義一³、花島 律子¹
¹鳥取大学医学部 脳神経内科、²竹田総合病院 脳神経内科、³福島県立医大 ヒト神経生理学講座

【目的】神経難病患者へのオンライン診療導入に、心理的・環境的に障害となる要因を明らかにし、利用に消極的な患者への介入方法について検討する。【方法】当院診療中の神経難病患者(指定難病医療受給者証取得あり)を対象に、2021年春にアンケート調査を行った。オンライン診療を利用したい、したくないと思わない、の二群に分類した。オンライン診療での心配な点を、自宅のインターネット接続や環境・タブレットの操作・医師との意思疎通・医師が直接触って診察がない・費用・家族負担・薬入手法の項目を5段階で評価し、生活背景として、通院方法・通院時間・診療時間・通院付き添い人の有無・歩行困難・手指動作困難・インターネットの自宅利用の有無・スマートフォンかタブレットの使用の有無・オンライン診療時の介助の有無を質問に設定した。統計解析は、2変量解析で選択変数の絞り込みと、2項ロジスティック解析での、尤度比変数増加法による項目選択を行った。【結果】患者315名中、241名(76.8%)から回答を得た。85人(35%)がオンライン診療を利用したい、156人(64%)がしたくないと思わないと回答した。2項ロジスティック回帰分析により、オンライン診療をしない選択をとる予測因子は、心理要因は薬入手法(OR1.526, p=0.006)、医師が直接触って診察がない(OR1.438, p=0.014)への心配が強く、費用面(OR0.421, p=0.000)はより心配が少ない項目であった。環境要因はインターネットの自宅利用がない(OR 3.706, p=0.003)、スマートフォンかタブレットの使用がない(OR2.521, p=0.047)が予測項目であった。【結論】オンライン診療導入へ前向きでない場合、処方箋、薬の受け取り方の事前説明、インターネット環境の提供やタブレット等の使用指導の介入により、心理的・物理的障壁を減らせる可能性がある。※当研究は公益財団法人ファイザーヘルスリサーチ振興財団の助成を受けて行われた。

Pj-081-5 筋萎縮を有する神経筋疾患患者に対するCOVID-19 ワクチン接種の有効性

○榎 望、山崎 義宗、永利佳子、石崎 雅俊、栗崎 玲一、田北 智裕、西田 泰斗、前田 寧、上山 秀嗣
独立行政法人国立病院機構熊本再春医療センター

【目的】新型コロナウイルス感染症のパンデミックに伴い、同ウイルスに対するワクチン接種が開始されている。現在、本ワクチンの接種部位としては三角筋への筋注が推奨されているが、神経筋疾患患者では接種対象となる筋の萎縮、脂肪変性を認めることも多い。しかしながら、萎縮変性筋に対するワクチン接種が抗体産生を誘導するか否かについては十分に明らかにされていない。本研究では、筋萎縮を有する神経筋疾患患者における新型コロナウイルスワクチン接種の有効性を検討することを目的とする。【方法】筋萎縮を有する神経筋疾患患者44名(筋ジストロフィー患者26名、筋萎縮性側索硬化症10名、その他8名)、健常者14名にBNT162b2mRNAワクチン接種を2回行い、各ワクチン接種前、および2週間後におけるSARS-CoV-2のS蛋白質の受容体結合ドメイン(RBD)に対する血清中IgG抗体量をCLIA法により測定した。同時に、ワクチン接種側の三角筋の筋超音波検査を行い、定量化した筋容量および半定量化した変性度と抗体量との相関について検討した。【結果】神経筋疾患患者では有意に三角筋の筋萎縮を認めた。また1回目のワクチン接種2週間後、健常者では2例(14.2%)、神経筋疾患患者では20例(46.5%)が陰性であり、平均抗体価も有意に低値であった。2回目のワクチン接種2週間後、健常者では全例が抗体陽性になったのに対し、神経筋疾患患者では1例(2.2%)が陰性であり、8例(26.2%)で抗体価が1,000 AU/ml以下と低値であった。【結論】筋萎縮を有する神経筋疾患患者では、新型コロナウイルスワクチン接種による抗体産生能が鈍化している可能性があり、ワクチン接種方法について慎重な検討が必要である。

20日

一般演題
ポスター(日本語)

Pj-081-6 難病相談支援センターにおけるクラウド型チームケアシステムを用いたICTの活用

○日根野見代^{1,2,3}、青木 幸恵¹、両角 由里¹、上條 柊衣³、藤原 尚¹、滝沢 正臣⁵、中村 昭則^{6,7}
¹長野県難病相談支援センター、²信州大学医学部附属病院 難病診療センター、³信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、⁴キッセイコムテック株式会社、⁵中央コリド情報通信研究所、⁶国立病院機構まつもと医療センター臨床研究部、⁷信州大学医学部 内科学(3)

【目的】難病相談支援センターは各都道府県に設置され、難病患者及び家族、関係者からの相談に応じている。相談は、メール、電話、面談などで行われているが、距離や疾患の症状による移動困難、さらに最近の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)拡大に伴い、対面での対応が困難となっている。これまで我々は神経難病患者の患者情報共有にクラウド型チームケアシステムを運用してきたが、難病相談支援センター業務への応用を試み、その有用性を検討した。【方法】当難病相談支援センターにおける患者支援に、クラウド型チームケアシステムを用いて、患者、関係者間の情報共有、オンライン会議機能を用いたオンライン難病相談、関係者間のオンライン会議を行い、利用状況を解析し、利点と課題を抽出した。【結果】コミュニケーション機器導入の支援者間で本システムを用いて情報共有を行った。参加者は医師、看護師、業者、保健師ら県内15施設の22名と県外の支援者5名であり、月平均15.8回の書き込みがあった。オンライン難病相談は、相談とボランティアの顔合わせ、関係者会議への参加で用いられたが、患者・家族からの相談は対面、電話、メールといった従来の方法が主体であった。また、難病相談支援センターと難病診療連携拠点病院、移行期医療支援センター、ハローワーク難病就職サポーターと毎月オンライン会議を行い、情報交換を行った。【考察】オンラインでの難病患者支援は移動の負担や感染のリスクを軽減し、業務の効率化、につながっており、特に複数回での情報共有や会議に有用であった。本システムは患者情報の共有だけでなく、支援者間の情報共有やカンファレンス、相談や紹介の窓口、就労支援など様々な連携の場としても活用が期待できる。今後難病相談支援センター業務にもさらなるICTの活用が求められる。

Pj-082-1 メチル水銀中毒症による体性感覚障害の臨床的特徴

○高岡 滋¹、重岡 伸一²、藤野 紘³
¹神経内科リハビリテーション協立クリニック、²水俣協立病院、³菊陽病院

【目的】メチル水銀中毒症では脳細胞の間引き脱落による神経障害が起きおこされるが、他に類似疾患がなく、専門家による医学的検討も不十分であった為、その臨床症候は十分に理解されているとはいえない。感覚障害を軸にその臨床的特徴を把握することを目的とした。【方法】曝露群は汚染地域居住歴と魚介類摂取歴のある住民で、2004年11月～2005年4月の間、検診で詳細なデータを採取された197名(63.3±10.7歳)。対照群は、非汚染地域住民130名(63.7±9.6歳)。両群で、居住歴、食歴等の病歴、合併症、愁訴、神経診察、定量的感覚検査、曝露群で、神経伝導速度、視力、聴力、頭部CT、頸椎・腰椎X-P、血糖等を含む採血を実施した。医師の診察による感覚障害範囲により、曝露群を⑥触痛覚両方の体幹四肢、⑤触痛覚片方の体幹四肢、④触痛覚両方の四肢、③触痛覚片方の四肢、②四肢なしの5群に分類し、①対照群とあわせ、症候等を比較した。【結果】曝露群では神経系に影響しうる合併症の有無にかかわらず全身または四肢の感覚障害を認めた。感覚障害の程度と多くの神経所見・感覚定量閾値の間に相関関係を認めたが、ばらつきも大きかった。診察で四肢末梢・体幹部に感覚障害を認めない群でも、四肢末梢・体幹部の感覚定量閾値の多くは有意に高く、感覚系は基本的に全身で障害されていることが示唆された。一方、⑥～③各群で感覚障害の自覚や感覚定量値には大きな幅があり、全身の感覚障害であっても、HASANやAASANでみられる様な重篤なもの頻度は高くなく、個体差が大きいと考えられた。【結論】メチル水銀中毒症による感覚障害は頭頂葉感覚皮質の神経細胞の間引き脱落機序によるものであり、既知の他疾患による感覚障害と比較して、出現メカニズム、感覚障害の範囲や程度、経過などの臨床症候や病態などが異なるため、メチル水銀中毒症の可能性とその病態の特徴を認識し、見逃さないよう注意する必要がある。

Pj-082-2 関節リウマチ治療中に発症したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の自験2例の報告

○大橋 美紗、小林 麗、岡田 久
名古屋医療センター 神経内科

【目的】メトトレキサート(methotrexate; MTX)は免疫抑制剤として広く使用されている。1991年にMTX投与中の患者に発症するメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患(methotrexate associated lymphoproliferative disorders; MTX-LPD)が報告され、以降報告が相次いでいる。【方法】当院で経験したMTX-LPDが疑われた2例を提示する。【結果】症例1. 65歳男性。2011年より関節リウマチに対しMTX低用量間欠投与で治療を受けておりコントロールは良好であった。2021年5月に右上腕に腫瘍が出現し、6月に生検を施行した。病理所見よりMTX-LPDと診断され、7月からMTX中止となった。同時期より右足関節以遠の痺れを自覚し、徐々に足関節底背屈が不能となった。PETで右膝関節背面に集積があり腫瘍による神経圧迫を疑った。MTXを中止以降、腫瘍は消退傾向となり、運動障害と感覚障害も改善を示した。MTX-LPDに対する化学療法は追加せず、経過観察。症例2. 65歳女性。2016年より関節リウマチに対しMTXで治療を受けておりコントロールは良好であった。左膝変形性関節症手術のため2021年9月に入院した。MTXは手術当日から休薬となった。術後4日目に失語症状が出現した。頭部MRIで左側頭葉を中心に両側島皮質や視床に、T1強調画像で造影効果に伴い、T2強調画像やFLAIR画像で浮腫性変化を示す病変が見られた。左側頭葉病変から開頭生検を施行したが、組織学的な確定診断には至らなかった。臨床的にMTX-LPDと判断した。病的なリンパ節腫脹は無かった。症状は徐々に改善し、画像所見も消退傾向となった。MTX休薬以外の追加治療は施行せず経過観察。【結論】MTX-LPDの発症に関して詳細な機序は未だ不明な部分もあるが、当院での2例のようにMTX休薬のみで改善する場合もあり、早期の発見・診断が重要と考える。今後症例の蓄積により疾患概念の確立が期待される。

Pj-082-3 簡易フレイルスコアは高齢者の認知機能低下と関連する

○越智 雅之、岡田 陽子、伊賀瀬道也、大八木保政
愛媛大学 脳神経内科・老年医学

【目的】加齢に伴う握力・歩行速度の低下はフレイルと言われる。我々が開発したSimple Frailty score (SF score)は、握力と開眼片足立ち時間(OLS)を組み合わせた指標で、短時間かつ簡便に評価が可能である。今回、SF scoreと認知機能の関連について検討を行った。【方法】当院抗加齢ドック受診者のうち同意を得た562名を対象とした(2013年12月から2020年12月、平均年齢67.3歳±10.3歳、女性325名)。年齢、身長、体重などに加え、SF scoreは、握力(左右で高い方が男性 32.5kg未満、女性19.5kg未満で1点)、OLS(2回施行のうち長い方が20秒未満で1点)を合算した。正常SF scoreは0。認知機能はタッチパネルテスト(Touch Panel-type Dementia Assessment Scale, TDAS; 日本光電社製)を用いて15点満点で評価した。各項目間でPearson解析を行った。SF scoreを0点、1点、2点で3群に分け、TDAS総点について一元配置分散分析で群間比較した。SF scoreとTDAS総点の関連について多変量解析を行った。各解析は男女別に行なった。【結果】男性において、TDAS総点と年齢(r=-0.374)、SF score(r=-0.321)、体重(r=0.218)、baPWV(r=-0.187)、教育年数(r=0.160)で有意な単相関を認めた(p<0.05)。女性でも、年齢(r=-0.282)、SF score(r=-0.268)、baPWV(r=-0.145)、教育年数(r=0.133)で有意な単相関を認めた(p<0.05)。一方、TDAS総点は、男性でSF score 0点群(14.5点)に対し2点群(12.9点)で有意に低く(p<0.05)、女性でもSF score 0点群(14.5点)に対し1点群(14.0点)、2点群(13.4点)で有意に低かった(p<0.05)。各変数因子を補正した多変量解析では、SF scoreはTDAS総点の独立した有意な関連因子であり、逆相関がみられた(男性:β=-0.233, p=0.005、女性:β=-0.183, p=0.010)。【結論】フレイルを反映するSF scoreは高齢者における認知機能低下の独立した危険因子である。

Pj-082-4 液体クロマトグラフィータンデム質量分析を要したアミロイドーシス患者60例の検討

○望月 祐介、加藤 修明、矢崎 正英^{2,3}、尾谷富由樹¹、関島 良樹^{1,3}
¹信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、²信州大学医学部保健科学科検査技術科学専攻、³信州大学バイオメディカル研究所、⁴東京都医学総合研究所

【目的】アミロイドーシスは線維構造をもつ不溶性蛋白であるアミロイドが全身の臓器に沈着し、種々の機能障害を引き起こす疾患である。アミロイドーシスの治療においては、アミロイド沈着の少ない初期段階における正確な病型診断が必要だが、免疫組織化学染色のみでは診断できない場合がある。本研究では、確定診断に液体クロマトグラフィータンデム質量分析(LC-MS/MS)を必要としたアミロイドーシス患者の臨床像を後方視的に検討した。【方法】2008年7月から2021年11月までの期間に当科でLC-MS/MS解析を行った連続60例の臨床情報、最終診断等を後方視的に検討した。【結果】性別は、男性37名(61.6%)、女性19名(31.6%)、不明4名(6.6%)。平均年齢は60.6歳(15歳-87歳)。AL、ATTR、AH、Aβ2Mのそれぞれのアミロイドーシスにおける平均年齢は、60.9歳、75.6歳、69.8歳、65.0歳であった。60名中8名では最終診断が確定しなかった。残りの52名の内訳は、AL 16名(30.7%)、AH 12名(23.0%)、β2M 6名(11.5%)、ATTR 5名(9.6%)、その他13名(25.0%)であった。その他の中には、神経内分沁腫瘍関連アミロイドーシスやApoA1アミロイドーシスなど、世界初、本邦初となるような稀な病型も散見されたが、AAアミロイドーシスは認めなかった。罹患臓器として最多であったのは腎19名(31.6%)で、次いで上部消化管13名(21.6%)、心11名(18.3%)であった。また、末梢神経は3名(5.0%)、交感神経節1名(1.6%)であった。末梢神経罹患型の内訳は、ATTRv、AH、ALアミロイドーシス患者1名ずつであった。交感神経節のアミロイド沈着は剖検により確認され、AL(κ)アミロイドーシスであった。【結論】質量分析は免疫染色での解析困難例や稀な病型のアミロイドーシス診断に有用である。

Pj-082-5 Virtual Reality自覚的姿勢垂直位(Subjective Visual Vertical)の信頼性の検討

○直井 為任¹、浦下 将治²、森田 光哉¹
¹自治医科大学病院 リハビリテーションセンター、²株式会社ワイドソフトデザイン

【目的】VR(virtual reality)ゴーグルを用いた自覚的姿勢垂直位(SVV; subjective visual vertical)検査を開発し、その信頼性を確かめる。【方法】健康な成人男女10名(男性7例、女性3例、平均年齢30.0歳)に対して、VRゴーグルを装着し、1)垂直立位の条件、2)垂直立位、頭位30°左方偏倚の条件で、仮想現実内に映し出されたバーを5回垂直と感じる方向に立てた。真の重力方向からのズレの平均値と最大-最小値の差を算出した。最小角度は0.5°。頭位固定は行わず、検査者が被検者の頭位が垂直、もしくは30°偏倚を肉眼的に確認した。一週間に上あけ同一被検者に再測定を実施し、検査者内信頼性を求めるため級内相関係数(ICC₁₁)を計算した。【結果】垂直立位の条件でSVV平均値 0.15°(ばらつき: -2.0°~2.0°)、1週間以上あけ再検しSVV平均値 -0.23°(ばらつき: 0.5°~1.5°)、ICC₁₁ 0.88、立位-頭位30°偏倚の条件でSVV平均値 2.6°(ばらつき: 2.0°~14.5°)、1週間以上あけ再検しSVV平均値 -1.2°(ばらつき: 3.0°~12.5°)、ICC₁₁は0.65であった。【結語】VRゴーグルを用いたSVVの測定は垂直立位の条件では、良好な信頼性が得られた。従来のSVV検査においても-2.0°~2.0°が正常範囲であり、VRを用いたSVV検査結果の信頼性は従来のSVV検査と同等と考えられた。一方、頭位30°偏倚の条件では、検査者内信頼性は低下した。このことは1)完全に頭位固定をしておらず検査の最中に被検者の頭位が動いていること、検査毎に被検者に結果が知らされ、学習効果が生じたためと考えられる。VRを用いたSVV検査はベッドサイドで簡便に行えるため、今後患者に対する臨床応用が可能と考えられる。

Pj-082-6 自分で治せる頸椎症 ～生活環境の変化で発症した頸椎症性神経根症の3例～

○小松 研一、辻村 敦史、上田 明広、酒井 遼介、櫻井 靖久、新美 完、岡 佑和、古川 公嗣、宮本 将和、中川 朋一、高橋 牧郎
田附興風会医学研究所 北野病院 脳神経内科

【目的】頸椎症の生活指導を行う際、症例ごとの誘因を知る必要がある。生活環境の変化が発症の誘因と考えられた頸椎症の症例を3例経験したため、問診の重要性を周知する目的で報告する。【方法】頸椎症性神経根症3例の臨床経過をまとめ、誘因や治療経過を検討した。【結果】【症例1】80歳男性。1か月前からの左頸部のしびれ感を訴え受診した。神経学的異常はなかった。MRIで左C2/3椎間孔狭小化と同椎間関節の浮腫を認め、左C3神経根症と診断した。追加の問診で、転居後テレビの位置が変わり長時間左を向いてテレビを見ていたことが判明した。テレビ設置場所の指導で症状は速やかに消失した。【症例2】58歳女性。悪性リンパ腫で1か月前より入院中だった。数日前より右上肢背側と右肩甲内側の痛みが出現し当科を受診した。右手第2～4指と手背に温度覚低下を認め、Spurling試験が陽性であった。頸椎X線・MRIと神経伝導検査は正常で、症状から右C7神経根症と診断した。追加の問診で、入院後長時間うつむいてスマートフォンを見ていたことが判明した。理学療法、プレガバリン、およびステロイドを含む化学療法が開始された症例は改善した。1週間後に退院し、1か月後には症状はほぼ消失した。【症例3】44歳女性。3週間からの母指主体の右上肢のしびれ感を訴え受診した。神経学的異常は認めず、神経伝導検査も正常だった。MRI・CTでC5/6に右外側型椎間板ヘルニアと骨棘を認め、右C6神経根症と診断した。追加の問診で、発症5日前からタブレット端末を用いた在宅勤務となり、長時間首が前傾姿勢となっていたことが判明した。姿勢矯正とプレガバリンにより3か月で症状はほぼ消失した。【結論】3例ともにデジタル機器使用中の頸椎の異常姿勢が発症の誘因と考えられた。骨棘を伴っていた1例を除き、生活指導などで症状は速やかに消退した。手指感覚障害を訴える患者では、デジタル機器を含む生活環境の変化を確認する必要がある。

Pj-083-2 小児の抗NMDA受容体脳炎における脳波所見の特徴

○田村友美恵¹、福田 光成¹、井上 健司¹、眞下 秀明¹、柏井 洋文¹、西田 裕哉²、佐久間 啓²、熊田 聡子¹、高橋 一司³
¹東京都立神経病院神経小児科、²東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野、³東京都立神経病院脳神経内科

【目的】小児における抗N-methyl-D-aspartic acid 受容体脳炎(以下抗NMDAR脳炎)の脳波所見の特徴を検討する。【方法】2007年1月から2021年1月まで、発症年齢15歳以下で急性期から当院で診断及び治療を行なった抗NMDAR脳炎の児を後方的に検討した。抗NMDA受容体抗体は、髄液を用いてcell based assayで陽性を確認した。【結果】6症例(男2名、女4名)が該当した。発症年齢は1歳3か月から13歳7か月で中央値は5歳3か月。6症例の終夜脳波13回、通常脳波59回を検討した。急性期の背景活動では全症例で持続性徐波(delta波)が認められ、4例では全般性、1例で両側前頭部優位、1例で左側広範性であった。本疾患に特徴的とされるextreme delta brushは1例で認められた。突発性異常活動は、急性期に2例で左前頭部または頭頂部に散発する棘波、1例で左前頭部に散発する鋭波を認めたが回復期には消失した。また3例でノンレム睡眠中に5-10Hzで継続する異常律動波を認め、既報のtheta-alpha band rhythmと考えられた。この3例は回復まで半年以上を要した重症例であった。終夜脳波を施行した2例では、急性期での睡眠ステージ分類が困難で典型的な徐波睡眠が乏しく、症状改善とともに徐波睡眠が増加した。【考察】小児の抗NMDAR脳炎の脳波所見についての報告は少なく、特に睡眠ステージを考慮しての報告は少ない。本疾患で特徴的とされるextreme delta brushは、自験例では6症例中1例のみだった。ノンレム睡眠期のtheta-alpha band rhythmは3症例に認め、小児の抗NMDA受容体脳炎に特徴的な脳波所見の可能性があり、早期診断に有用な所見と考えられた。抗NMDA受容体脳炎が疑わしい児への積極的な終夜脳波の施行と、今後の知見の集積が望まれる。

Pj-083-4 当院で経験した血管内リンパ腫 3 症例の臨床的検討

○紙谷ひかる、阿部 良奎、菊地 史織、鹿野 耕平、齋藤 司、澤田 潤
旭川医科大学病院 第一内科

【目的】血管内リンパ腫は腫瘍細胞が血管内で選択的に増殖する比較的稀な疾患である。剖検例で見いだされることも多く、多彩な症状を呈するため診断に難渋することが多い。そこで当科で経験した血管内リンパ腫3例について、神経症状や診断の方法などについての臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】2020年から2021年までの間、当院に入院した血管内リンパ腫3例について、症状や病変部位、診断方法、治療方法、経過について解析した。【結果】血管内リンパ腫3例のうち、全て男性で、平均年齢は72.3歳であった。病変部位は脳が2例、脊髄が2例、末梢神経障害が1例、皮膚が2例であった。神経症状は3例で下肢筋力低下、2例で下肢感覚障害、2例で膀胱直腸障害、1例で意識障害を認めた。病理診断ではランダム皮膚生検が3例、骨髄生検が2例で陽性であった。発症から診断までに要した時間は平均2.7ヶ月であった。治療としては全例でステロイドと化学療法が実施され、1例ではリツキシマブとブレドニゾンの髄注も実施された。神経症状は全例で一時的に改善傾向となったものの、寛解まで至った症例は認めなかった。また1例で化学療法後のCTCAEグレードgrade3の結腸穿孔を認めた。1例は外来や短期間の入院治療で経過を見ているが、2例は長期間の入院治療が必要となり、そのうち1例は療養病棟へ転院となった。【結論】当院の血管内リンパ腫は全例が高齢男性であった。診断では全例でランダム皮膚生検が陽性となった。高齢発症の割合が高いことから、治療に対する神経症状の改善は乏しく、有害事象が多い可能性が考えられた。血管内リンパ腫は特徴的な神経所見を欠くことから診断までに時間がかかる傾向があり、早期診断のために、原因不明の神経病変の精査の際には血管内リンパ腫の可能性を常に念頭に置き、ランダム皮膚生検の実施を検討することが適切と考えられた。

Pj-083-1 整形外科を受診する脳神経内科的疾患の検討

○内山由美子、三條 伸夫、山田 正仁
九段坂病院 内科、脳神経内科

【目的】整形外科を受診した患者のうち、脳神経内科的疾患を有した症例の特徴を明らかにする。【方法】2019年9月から2021年10月まで、脳神経内科医が診察を行った症例のうち、当院および他院整形外科より診察依頼のあった症例を検討した。【結果】対象は195例(年齢72.4 ± 13.83歳、入院患者64例、他院整形外科紹介患者6例、女性103例)。このうち、神経内科疾患を有すると診断した者は118例(年齢72.1 ± 13.70歳、入院患者39例、他院整形外科紹介患者3例、女性63例)。パーキンソン症を呈した者は41例、脳血管障害は18例、末梢神経障害は21例であった。入院後発症した脳血管障害や不随意運動などを除く100例のうち、当院受診以前に当該疾患で加療を受けていたものは18例、当院受診までに脳神経内科に受診したことがあるもの23例で、整形外科受診歴のある40例よりも少なかった。加療されていなかった82例(年齢70.4 ± 14.90歳、女性41例)のうち、歩行障害、動作緩慢、巧緻運動障害などの運動障害が主訴だったのは53例(64.6%)、しびれ、疼痛など感覚障害の主訴は23例(28.1%)だった。このなかには、急性期脳梗塞、全身型重症筋無力症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、HTLV-1関連脊髄症などが含まれた。【結論】当院整形外科は脊髄・脊髄疾患に特化した診療を行っており、歩行障害や巧緻運動障害、しびれなどの運動・感覚障害を持つ症例が多く受診する。このため一般化が難しいが、これらの症状を有する患者の多くは整形外科を受診し、脳神経内科受診まで至らない受診行動が推測された。その結果、脳神経内科的疾患の存在が認識されなかったといえる。しかし少なからずパーキンソン症や末梢神経障害など脳神経内科的疾患が含まれており、整形外科など他科との医療連携が重要である。

Pj-083-3 自験 83 例から見た一過性全健忘の臨床像

○廣田 政古、加藤 邦尚、新美 芳樹、林 和孝、坂野 文彦、東 篤宏、菊池 洗一、長尾龍之介、前田 利樹、村手健一郎、石川 等真、水谷 泰彰、島 さゆり、植田 晃広、伊藤 健二、渡辺 宏久
藤田医科大学病院 脳神経内科学

【目的】一過性全健忘(TGA: Transient Global Amnesia)は突然発症する前向き健忘を特徴とし、意識の変化や個人のアイデンティティの喪失、局所的な神経学的症状や兆候はなく、臨床症状は少なくとも1時間以上持続し、24時間以内に消失する症候群である。心理的負担もリスク因子として知られており、COVID-19 pandemic後に症例数の増加も示唆されている。今回我々は、自験83例の横断的評価を行い、TGAの特徴や受診数の変化について検討を行った。【方法】当院に受診し、TGAを病名に含む132名中Hodgesの診断基準をみたしたTGAの連続83例を対象に、その臨床・画像的特徴について後方的に検討した。【結果】症例の平均年齢は63.2 ± 7.3歳、中央値は62歳で、ほぼ50歳代～70歳代に分布し、加齢に伴って増加する傾向はなく、性差も認めなかった。発症時間は昼食前が最多で、午後にも多く認め、深夜から早朝の発症は少ない傾向にあった。発症時期は春には少ない傾向があったが季節間に有意差はなく、脳梗塞と異なり、むしろ8月が少なかった。危険因子として、高血圧は44.5%、脂質異常症は49.3%に認め、26.5%に喫煙歴があった。68.7%に誘因があり、その内容は、心理的負担、感染などによる身体疲労、身体的負担、バルサルバ負荷、消化器症状、入浴など多岐であった。COVID-19蔓延後に症例数が増えた傾向はなかった。【結論】TGAは、男女比や季節性は無く、60歳代がピークで、昼食前に発症しやすいという特徴を有していた。脂質異常症や高血圧例が多く、片頭痛の関与は少なかった。自律神経やストレス以外にも発症の誘因は多岐であった。COVID-19との因果関係は不明であった。COVID-19下では受診控えがあった可能性もあり、今後の検討が必要である。

Pj-083-5 COVID-19 感染に伴い中枢神経障害を来した 3 症例

○朴 文英、水谷 真之、中山 博輝、藤田明日菜、張 由絹、渡邊 陸房、藤ヶ崎浩人
東京都立墨東病院 脳神経内科

【目的】新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の神経障害には急性脳症、中枢神経系感染症、脱髄疾患などがある。今回我々はCOVID-19感染中に白質脳症、脊髄障害を呈した症例を経験したので報告する。【方法】当院に受診している患者のうち、COVID-19感染に関連した中枢神経障害を呈した3例を対象とした。【結果】症例1:60歳代の女性。COVID-19発症2日目から異常言動・行動が出現し、持続した。第10病日に気管挿管後は鎮静を行ったが、鎮静中止後も意識障害は遷延した。頭部MRIでは両側の淡蒼球や広範囲の大脳白質に拡散制限を伴うT2WI高信号域が確認された。髄液検査では細胞数・蛋白の有意な上昇はないが、ミエリン塩基性蛋白の上昇とオリゴクローナルIgGバンドが陽性だった。保存的治療で大脳白質病変と意識障害は緩徐に改善した。症例2:30歳代の男性。COVID-19発症4日目から下肢の異常感覚が出現し、その範囲と程度は増悪した。歩きづらさも徐々に顕在化し、第15病日には両足を引くように歩行した。偽性クローヌス、痙性歩行など難走路徴候を呈したが、胸椎MRIで異常はなかった。神経伝導検査では異常がなく、下肢体性感覚誘発電位の所見では脊髄後角レベルの障害が疑われた。対症療法で症状は改善傾向にある。症例3:50歳代の男性。COVID-19発症12日目から両下肢の冷感を自覚した。その後、両下肢・腕腹の異常感覚が出現した。胸椎MRIで異常はなかった。保存的治療で改善傾向にある。【結論】COVID-19感染の神経学的合併症はウイルスの直接的な影響、抗原特異的及び非特異的反応から生じる可能性がある。白質脳症や脊髄障害はウイルスの直接的な影響ではなく、免疫介在性などの病態が推察される。我々の経験した3例は保存的治療のみで経過は比較的良好だった。

20日

一般演題
ポスター(日本語)

Pj-083-6 当科で病理学的に診断しえた血管内リンパ腫 5 例の臨床的検討

○原 涼、織茂 賢太、石浦 浩之、戸田 達史
 東京大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】血管内リンパ腫 (IVL) は神経症状で発症することも多く、発症から数ヶ月の経過で致命的となりうる一方、治療可能な疾患であり早期に適切に診断する意義が大きい。一方で疾患特異的な経過・検査結果と言えるものが少なく、病理診断することが困難な症例も多い。今回、当科でIVLと診断した症例につき臨床的特徴を明らかにする。【方法】2004年9月から2021年11月までの期間に当科でIVLと病理診断した症例について、カルテの情報をもとに臨床経過、血液・髄液・画像・病理学的検査の結果を後方視的に検討した。【結果】該当症例は計5例(男性4例、女性1例)であり、発症年齢は50-76歳(平均61.0±9.4歳)であった。大脳、末梢神経、馬尾病変を来した症例がそれぞれ4例、1例、1例であった。症状は筋力低下(5例)、発熱(4例)、意識障害(4例)が高頻度であった。大脳病変を呈した4例は一過性の症状出現・消失と階段状の進行を特徴とし、馬尾病変を呈した1例は亜急性に進行した。当科初診時の血液検査ではWBC高値(> 8,600/ μ L)が1例で、全例でCRP高値(>0.3 mg/dL)、赤沈亢進(> 10 mm/h)、LDH高値(> 222 IU/L)、sIL-2R高値(> 582 U/ μ l)がみられた。2例で神経症状に先行し数年の経過の間欠的な発熱、倦怠感があった。神経症状が出てから診断されるまでの日数は60-282日(160.0±81.2日)であった。ランダム皮膚生検(RSB)、骨髄穿刺で悪性所見が得られたのは各々3例であった。一方でこれらの検査を複数回行っても陰性となることも多く、骨髄穿刺の陽性率は44% (4/9)、RSBの陽性率は75% (3/4) であった。1人は治療前に死亡、4人は化学療法により寛解を得た。【結論】今回の検討では病変部位、経過ともに様々で、IVLの表現型の多様性が示唆された。RSBは骨髄穿刺よりも簡便でかつ感度が高い可能性があり、sIL-2RやLDHの上昇を認めた際にはIVLを疑いRSBを繰り返し施行することが重要である。

20日

一般演題
 ポスター
 (日本語)

Pj-084-1 心房細動アブレーション治療後に出現するembolic microbleeds (MBs); embolic MBsの検討

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

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

【目的】心房細動患者では、脳微小出血の有病率が有意に高く、特に脳脊髄領域に多いことが報告されているが、その理由は明らかではない。本研究では心房細動アブレーション治療後に生じる微小梗塞の自然歴を調べ、微小出血への移行(embolic microbleeds, MBs)の頻度と分布を明らかにする。【方法】当院循環器内科で2017年8月～2018年9月にアブレーションを行った心房細動患者に対して、頭部MRIを術直後と6か月後に撮像した。患者は68名(68.4±9.6歳;男性51名)である。撮像は3 Tesla MRI、高感度三重大プロトコルで行い、DWI、3D-FLAIR、3D-double inversion recovery (3D-DIR)、3D-T1WI、susceptibility-weighted imaging (SWI)の各画像を比較した。【結果】術直後、慢性期とも全例で神経学的異常は認めなかった。病変総数の評価では、MBsは術直後SWIで137個を認めたが、6ヶ月後にはこれらに加え71個が出現し総数208個となった。新規MBs 71個のうち56個(79%)の局在は、術直後DWIで微小梗塞が観察された部位に正確に一致した。MBs新規出現群の特徴を調べたところ、年齢や基礎疾患、心機能などでは差がなかったが、DWI陽性例や白質病変が高度な症例で有意に多かった。【結論】心房細動患者におけるMBsの一部は微小脳梗塞を起源とする可能性がある。また、embolic MBsの出現には、微小循環不全が促進因子となる可能性がある。

Pj-084-3 当院におけるCT灌流画像を用いた超急性期脳梗塞診療の現状

○河瀬 真也、瀧川 洋史、花島 律子
鳥取大学医学部脳神経医学講座脳神経内科学分野

【目的】当院では2021年度よりCT灌流画像(CT Perfusion: CTP)を用いた画像処理ワークステーションVitreA(キャノンメディカルシステムズ社製)の運用を開始した。今回CTP導入を踏まえた当院における脳梗塞超急性期治療の適応判断の現状を把握することを目的に検討した。【方法】2021年6月から2021年9月までに当院でCTPを撮像した発症24時間以内の脳梗塞症例を対象とし、後方視的にCTPミスマッチ比(ペナンプラ/脳梗塞コア体積より算出)、MRI施行の有無、超急性期治療(血栓溶解療法/血管内治療のいずれか、あるいは両方)の有無を調査した。【結果】解析集団は26例(男性15例、平均年齢78.0±10.9歳)であった。血栓回収療法の適応を考慮するCTPミスマッチ比>1.8は8例、この内3例はCTPのみ、3例はMRI追加にて適応判断し超急性期治療が行われた。2例はMRI追加にて保存的加療となった。CTPミスマッチ比≤1.8あるいはミスマッチ比が算出できなかった18例の内、超急性期治療の判断はCTPのみが2例、1例はMRI追加にて行われた。保存的加療の判断は5例がCTPのみ、10例がMRI追加にて行われた。MRI施行の理由は主幹動脈閉塞がない、CTですでに明瞭な梗塞巣が広範にある、発症時刻不明、後方循環系梗塞であった。CTPとMRIを併用した治療適応症例において、CTP解析におけるペナンプラ領域が陰陽性であった症例はなかった。超急性期治療が行われた症例の内、症状性頭蓋内出血を来した症例はなかった。【結論】CTPでミスマッチ比が計測できない症例が存在するため、脳梗塞超急性期治療の適応判断に際しMRI撮像も含めた効率的な診療体制を構築する必要があるが、CTPのみで治療適応が判定できた症例は治療開始まで効率よく診療が行えるため有用である。

Pj-085-1 両側前部弁蓋部症候群(Foix-Chavany-Marie症候群)を呈したCADASILの1例

○久保 仁、渡部 真志、京樂 格、岡本 憲省
愛媛県立中央病院 脳神経内科

【症例】44歳男性【家族歴】脳卒中、片頭痛治療歴はない【現病歴】11歳時に左片麻痺を発症。多発性硬化症の診断で経過観察中であった。X年7月某日の起床時より歩行障害が出現。脳梗塞を疑われ当科へ紹介となった。顔の表情は乏しく右口角は下垂していた。右不全片麻痺、四肢協調運動障害を認めた。四肢腱反射は全般性に亢進し、下顎反射、足クローヌスが陽性であった。頭部MRIでは年齢不相応の大脳萎縮に加え、T2/FLAIR像で両側の大脳基底核、視床、大脳白質に多数のラクナ梗塞と微小出血の混在があり、両側側頭葉極白質、深部白質、外包に高信号病変を認めた。DWIで左放線冠に高信号病変がみられた。頭部MRAでは主幹動脈病変はなかった。ラクナ梗塞と診断して抗血小板療法を開始したが、8日後、右不全片麻痺と偽性球麻痺が悪化した。頭部MRIにて入院時の病巣の尾端に新規脳梗塞巣を認めた。顔面、舌、咀嚼、嚥下の随意運動は両側に障害され、経口摂取は不能となった。しかし久仰時には開口は可能で、会話中に見られる笑顔、反射的な唾液の嚥下運動は保たれていた。病歴上、明確な家族歴や片頭痛の加療歴はなかったが、特異なMRI所見から遺伝性小血管病を疑い遺伝子検査を行った。NOTCH3 exon3(c.p.Arg110Cys (c.328C>T))変異を認め、CADASILと診断した。退院1年後も顔面・口部の随意運動障害は持続しており、発声や経口摂取には時間を要している。本例の偽性球麻痺は症候学的には両側前部弁蓋部症候群(Foix-Chavany-Marie症候群:FCMS)と考えられる。FCMSは両側前部頭葉弁蓋部の皮質・皮質下障害によって生じる顔面、口部の運動障害で、随意運動と自動運動の解離が特徴とされる。本例は弁蓋部周囲に急性期梗塞はなかった。本例のFCMS発症の背景にはCADASILに伴う皮質下の多発性小血管病変により構音・嚥下に関わる神経回路の機能的脆弱性が推測された。多発期間に放線冠梗塞を繰り返したことから両側の皮質橋・延髄路の選択的障害が加わり、FCMSが生じたものと考えられた。

Pj-084-2 急性期脳梗後のMRI画像による早期ワーラー変性の変化と予後について

○大田 一路、中里 良彦、山口 智子、見上 真吾、瀬尾 和秀、岡田真里子、光藤 尚、山元 敏正
埼玉医科大学 脳神経内科

【はじめに】脳血管障害後のワーラー変性は、一般に発症1か月後以降にMRI T2強調画像で高信号として現れる。一方、発症早期に拡散強調画像(DWI)で信号変化が確認できる場合があり、早期ワーラー変性として知られている(Castilloら, 2018)。【対象・方法】2020年9月25日から2021年9月25日に運動麻痺で発症し、当科に入院した急性期脳梗塞のうち、発症14日以内に錐体路に沿ってDWI高信号、ADC map低信号が確認され、早期ワーラー変性と診断した7症例(男性4、女性3、平均年齢70±10歳;mean±SD)を対象とした。診療録をもとにMRI画像の変化と臨床所見を後方視的に検討した。【結果】臨床病型はアテローム血栓性梗塞6例、心原性塞栓1例、病巣は全例で中～大サイズの放線冠梗塞で、責任血管はレンズ核線状体動脈が主体であった。発症から初回MRIまでの期間は2±1.2日、2回目MRIまでの期間は3～10日(平均9.4±1.5日)であった。早期ワーラー変性は全例2回目MRIで確認され、ワーラー変性は脳梗塞部位から下降性に大脳脚にまで及んでいた。5例は2回目MRIで梗塞部位がT2強調画像で高信号を呈した。2例では慢性期(各々発症36、48日後)にMRI検査を行いDWIの高信号域は消失した。3例は発症1週間以内に運動麻痺の悪化を認めたが、そのうち2例はMRIによる梗塞部位の拡大は認められなかった。1例でテンソル解析画像を行い、錐体路と信号変化部位一致を確認した。【結論】早期ワーラー変性はレンズ核線状体動脈領域の比較的大きな梗塞で発症10日以内に生じやすく、梗塞部位から下降性にDWI高信号、ADC map低信号で検出される。この異常信号はテンソル解析画像で錐体路に一致し、慢性期にDWI画像異常が消失することから錐体路軸索・ミエリン鞘周辺の細胞性浮腫を来していると考えられた。また、経過中に梗塞巣の拡大がなくても運動麻痺が増悪する場合がある。

Pj-084-4 Dual-layer頸動脈ステント留置後のASL-MRIにおける金属アーチファクト低減

○武信 洋平、野村 倫子、王 晨堯、玉城 駿介、池田 一俊、長谷部祥子、山川健太郎、尾崎 彰彦
大阪赤十字病院 脳神経内科

【目的】頸動脈ステント(CAS)留置後の脳血流評価は、術後過灌流現象の予防のために重要である。Arterial Spin Labelingによるperfusion MRI(ASL-MRI)は、非造影で脳血流の相対評価が反復して可能な利点をもつ。CAS後では金属アーチファクトによるRF印加不良の問題点があったが、我々はこれまでに、Ni-Ti製およびCo-Cr製Laser-cut CASにおける画質改善を報告してきた。今般、Ni-Ti製Dual-layer CASの上市を受け、金属量増加がASL-MRIに与える影響について報告する。【方法】Ni-Ti製Dual-layer CAS(CASPER™, Rx, MicroVention, Tustin, California, USA)を用いたCAS症例のうち、pseudo-continuous ASL-MRI(Ingenia™ 3.0T, Philips Healthcare, Netherlands)およびIMP-SPECTを同時期に撮影可能であった3例を検証した。これまでに研究結果から、ラベリング位置をステント遠位端より遠位に設定し、これに応じて撮影範囲を調整した。【結果】上記条件で撮像できた3例いずれにおいても、ラベリング位置をステント遠位端から十分距離を取ったC1レベルに設定することで、ASL-MRIを用いて、IMP-SPECTで得られた画像と同様の脳血流評価が可能であった。【考察】Ni-Ti製Dual-Layer CASは従来のLaser-cut CASに比して、金属量が増加しており、ASL-MRI撮像においてはRF印加不良による画像化困難の懸念があったが、ラベリング位置をステント遠位端から上方に十分離し、撮像範囲も上方にシフトすることで、アーチファクトを低減し、脳血流量を反映した画像を得ることができた。【結論】CAS後のASL-MRIによる脳血流評価において、撮影条件の最適化により、Ni-Ti製Dual-Layer CASにおいてもIMP-SPECTと同様の画質化が可能であった。今後は過灌流現象時における感度の校正が課題である。

Pj-085-2 日本人の未診断白質脳症におけるLAMB1 遺伝子変異の寄与

○安田 怜^{1,2}、吉田 誠克²、水田依久子²、徳田 雄市³、中野 正和³、田代 啓³、水野 敏樹²
¹京都府立医科大学附属北部医療センター神経内科、²京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科学、³京都府立医科大学大学院医学研究科ゲノム医科学

【目的】若年性脳梗塞や頭部MRIにおける側頭極病変など、臨床的にCADASILが疑われる原因遺伝子NOTCH3に変異を認めない症例が多く存在している。我々は2021年の学術大会においてこれらの症例に対してエキソーム解析を行い、複数の病原性あるいは感受性遺伝子の関与を明らかにしたが、未だに原因不明の症例が多い。我々の研究も含めた先行研究から、LAMB1遺伝子の両アレル変異は白質脳症の原因となることが知られているが、最近になってヘテロ接合性LAMB1タンパク短縮を来す変異が海馬型記憶障害とびまん性白質脳症に関連することがフランス人コホートから報告された。本研究では日本人の未診断白質脳症におけるLAMB1変異の寄与を明らかにすることを目的とする。【方法】2009年から2017年にCADASILの疑いでサンガー法による遺伝子検査を行い、NOTCH3に変異を認めなかった266症例のうち、①頭部MRIで側頭極病変を認める、②発症年齢が60歳以下、③神経精神症状の家族歴を有する、の3条件を満たした19症例を対象として、エキソームデータを用いてLAMB1遺伝子領域を解析した。【結果】19症例にLAMB1タンパク短縮をきたす変異は認めなかったが、1例でヘテロ接合性の新規ミスセンス変異(p.Glu1755Lys)を認めた。同変異はLAMB1のcoiled-coil領域に存在し、複数の予測ツールで病原性が示唆されたが、ACMGガイドラインではvariants of unknown significanceに該当した。【結論】今回の解析では日本人未診断白質脳症におけるLAMB1の寄与の解明には至らなかった。今後は高齢症例も含めたより多くの症例でLAMB1遺伝子の解析を行う必要がある。

21日 一般演題 ポスター(日本語)

Pj-085-3 CADASIL患者の食品・栄養素と脳梗塞発症の関連について

○渡邊 明子^{1,2}、水田依久子²、松浦 啓²、松浦 潤²、内藤 裕二³、水野 敏樹²¹福知山市民病院 神経内科、²京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学、³京都府立医科大学大学院医学研究科 生体免疫栄養学

【目的】CADASILは遺伝性脳小血管病であり中年期から脳梗塞を繰り返し血管性認知症にいたる。脳梗塞発症や再発は個人差が大きく、それに影響する因子として食生活に注目した。【方法】当院通院中のCADASIL患者32例と対照として非CADASILの家族29例をコントロール群とし、BDHQ(簡易型自記式食事歴法質問票)を用いて食生活調査を行った。食品・栄養素と年齢、性別、血管危険因子、脳梗塞既往の有無との関連を調べた。Wilcoxon検定を用いてCADASIL群/コントロール群、またCADASIL群の中で脳梗塞発症群/非発症群の食品・栄養素摂取量を比較した。【結果】CADASIL32例の平均年齢59.8±10.3歳、男女比は15例:17例、コントロール群29例の平均年齢54.9±8.7歳、男女比15例:14例であり、有意な差は認めなかった。食品ではCADASIL群でビール摂取が有意に少なかったが、その他の食品・栄養素では有意差を認めなかった。CADASIL患者群での脳梗塞発症群と非発症群の検討では脳梗塞発症は19例、平均年齢59.8±8.0歳、男女比12例:7例、脳梗塞非発症13例は平均年齢57.9±9.8歳、男女比3例:10例であった。年齢は有意差を認めなかったが男女比には差を認めた。高血圧、脂質異常症、喫煙、糖尿病の血管危険因子、脂質改善薬服用の有無は有意差を認めなかった。食品に関しては脳梗塞発症群でハム、ツナ缶、調理食塩の摂取が有意に多かった。栄養素に関してはタンパク質、リン、亜鉛、レチノール、ビタミンB群も有意差を認めたが、特に脂質、動物性脂質、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、n-6系脂肪酸など脂肪酸を中心に脳梗塞発症群で有意に摂取量が多かった。【結論】CADASILの脳梗塞発症と脂肪酸摂取との関連が示唆された。

Pj-085-4 取り下げ演題

21日

一般演題

ポスター (日本語)

Pj-085-5 CADASILにおける脳虚血イベント発症の自然歴

○水田依久子、渡邊一細見明子、松浦 啓、尾原 知行、水野 敏樹
京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科学

【目的】遺伝性脳小血管病CADASILは通常の抗血小板治療に抵抗性の脳虚血イベントを特徴とするが、その発症頻度の個人差が大きい。しかしながら国内の多数の患者を対象とした自然歴に関する報告はまだ無い。本研究では自験例を対象として脳虚血イベント発症の自然歴を明らかにすることを目的とする。【方法】当科にて2020年以降に他施設からの依頼で遺伝子検査を行い確定診断に至った44例と当科外来で経過を追った49例のCADASIL患者を対象とした。脳虚血イベントとして、症候性脳梗塞、TIA、無症候性脳梗塞(DWIでの新規病変)の発症回数と間隔を解析した。なお、我々は前回大会でロメリジン塩酸塩長期投与による脳梗塞発症の予防効果について発表しており、当科症例においてロメリジン塩酸塩投与を受けていた期間は解析から除外した。【結果】遺伝子検査施行例で脳虚血イベントの既往があったのは44例中31例(70.5%)であり、その31例のうち検査までの2年間に2回以上発症した患者は11例(35.5%)であった。一方、当科外来患者で脳虚血イベントの既往があったのは49例中38例(77.6%)であり、その38例のうち2年間で2回以上発症した患者は15例(39.5%)であった。この15例のうち7例(63.6%)は2年以内の再発がみられた。【結論】今回の結果から示唆されるCADASILの自然歴は、脳虚血イベントを発症する症例では約1/3が2年間に2回以上発症し、さらにそのうち約2/3がその後2年以内に再発すると考えられる。

Pj-085-6 CADASILの典型画像例と非典型画像例の皮膚血管病理の検討

○植田 明彦¹、神力 悟²、中島 誠³、松井 啓隆²、植田 光晴¹¹熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座、²熊本大学大学院生命科学研究部 臨床病態解析学講座

【目的】Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)はNOTCH3の単一遺伝子異常による常染色体優性の遺伝性脳血管障害であり、白質病変を特徴とする。側頭極白質病変はCADASILに特異的な白質病変であるが、近年、側頭極白質病変を欠くCADASIL症例も報告されている。側頭極白質病変を認める典型画像例と側頭極白質病変を欠く非典型画像例では臨床像に違いがあるが、Notch3の蓄積量などの皮膚血管病理の違いは明らかになっていない。本研究では典型画像例と非典型画像例の皮膚血管病理の違いを明らかにすることを目的とした。【方法】2017年から2021年までに皮膚生検を実施したCADASIL症例のうち、典型画像例14例(50.8±8歳、男性9例)、非典型画像例13例(57.1±8歳、男性8例)を対象とした。皮膚組織切片でNotch3抗体を用いた免疫染色を行い、皮膚血管のNotch3蓄積を半定量的に比較した。1つの血管あたりのNotch3蓄積量が1~10をGrade 1(+), 10~100をGrade 2(++), 100~1,000をGrade 3(+++), 1,000以上をGrade 4(++++))とした。【結果】典型画像例では14例中13例がGrade 3以上のNotch3蓄積を認めたが、非典型画像例ではGrade 3以上の蓄積は13例中7例であった。55歳以下の症例では、Grade 3以上のNotch3蓄積は典型画像例11例中10例であったが、非典型画像例では5例中1例のみであった。【結論】典型画像例と非典型画像例ではNotch3の蓄積量に違いがあり、典型画像例と非典型画像例の臨床像の違いに影響している可能性がある。

Pj-086-1 椎骨動脈解離についての検討

○佐藤 進、田島 和江、竹内 亮子、柴山 秀博、安藤 哲朗、福武 敏夫
亀田総合病院 脳神経内科

目的: 椎骨動脈解離の臨床症状、画像所見、risk factor、予後などについて検討する。方法: 2011年1月から2021年9月までに当院神経内科に入院した患者、男性8例(年齢37-50歳:平均44歳)、女性1例(年齢61歳)に対して頭部MRI、MRAなどを施行し臨床症状、画像所見、risk factorおよび予後などについて検討した。結果: 頭痛で発症した症例は8例で、すべて首の運動などの明らかな誘因は無く、そのうち3例は起床時の頭痛で発症した。痛みの部位は側頭部1例、頭頂部1例、後頭部2例、後頭部3例および頭全体が1例であった。頭痛の性状は7例が拍動性であった。1例のみ頭痛が経過中見られなかった。risk factorとして喫煙と高血圧ともに持つ症例が3例、喫煙のみが3例で高コレステロール血症はなかった。家族歴があったのは叔父にクモ膜下出血がみられた1例のみであった。解離の位置はすべてV4segmentであった。来院時血圧が160以上の症例は5例であったが、治療は降圧剤が9例全員に処方され、高コレステロール剤が3例で処方された。1例のみ解離が進行したためコイル塞栓術が施行された。手術症例以外の8例のうち7例がMRIフォローされ、すべてに解離の自然改善がみられた。2例で延髄表面に小さな梗塞巣がみられたが症状はめまいなどであり予後は良かった。結論: 1) 椎骨動脈解離は比較的若い男性に多く、明らかな誘因はみられない。2) 降圧剤などの内服治療だけで画像フォローされたすべてで解離の改善がみられ予後は良い。3) 多くは拍動性の頭痛で発症するが、痛が出現しないこともある。

Pj-086-2 急性期脳梗塞患者に対する経腸栄養迅速投与の安全性の検討

○鈴木健太郎¹、杉山 理恵²、沼尾紳一郎¹、片野 雄大¹、茂原 広夏³、高際 大樹¹、尾崎 仁美³、青木 淳哉¹、西山 康裕¹、木村 和美¹¹日本医科大学付属病院 脳神経内科、²日本医科大学付属病院 救命救急科看護師、³日本医科大学付属病院 SCU 看護師

背景 嚥下障害を有する脳卒中患者に対する早期経腸栄養は筋力保持の観点から推奨されている。一方で経腸栄養にかかる時間は長く、検査をスムーズに行う上で時間的にデメリットとなる。よって、短時間で経腸栄養を安全に行うことができれば理想的である。本研究では、短時間投与での安全性を検討することを目的とした。方法 2019年10月から2020年6月までに当院に入院し、嚥下障害を有する脳卒中患者118名のうち、入院72時間以内に経腸栄養を開始された連続例を対象とし、投与速度による肺炎、下痢、嘔吐の合併症の割合を検討した。嚥下障害を有する方は、Japan coma scale 10以上の意識障害もしくはmodified water swallow test score 4もしくは5と定義した。対象患者は投与方法により迅速投与群(1.3日:100ml/5分、4.7日200ml/30分)と通常投与群(1.3日:100ml/時間、4.7日200ml/時間)に分けて後ろ向きに検討した。結果 71例(年齢77[68-82]歳、男性37例(52%)、National Institutes of Health Stroke Scale score 22[12-25]点を登録した。迅速投与群は45例(63%)、通常投与群は26例(37%)であり、年齢、性別、リスク因子などの患者背景は両群で統計学的有意差を認めなかった。経腸栄養開始1週間の総投与時間は迅速投与群で有意に短かった[6(2-8)時間vs. 21(15-21)時間, p<0.01]。その一方で、下痢(42% vs. 42%, p=1.00)、嘔吐(7% vs. 0%, p=0.29)、肺炎(7% vs. 15%, p=0.41)の発生に有意差は認めなかった。また、下痢、嘔吐及び肺炎のいずれかを発症した患者の割合も差を認めなかった(49% vs. 54%, p=0.81)。結論 経腸栄養の投与速度は、下痢、嘔吐及び肺炎の発生に影響を与えなかった。迅速投与は安全で、かつ経腸栄養に費やす時間を減らせる可能性がある。

Pj-086-3 敗血症性播種性血管内凝固症候群に伴う脳梗塞の臨床的検討

○加子 哲治^{1,2}、野倉 一也³、東 文香²、千田麻友美^{1,2}、中野 頌子^{1,2}、伊藤 瑞規²、植田 晃広¹、島 さゆり¹、水谷 泰彰、渡辺 宏久¹

¹藤田医科大学 脳神経内科、²藤田医科大学ばんだね病院 脳神経内科、³総合大雄会病院

【目的】敗血症性播種性血管内凝固症候群(DIC)患者において脳梗塞を合併することが知られているが、その頻度や発症機序、予後について十分な解明がされておらず、当院での入院症例をもとに検討した。【方法】2011~2013年に入院した敗血症性DIC患者のうち頭部画像検査を施行した患者を抽出し、発症時のバイタルサイン、意識障害の有無、血液検査所見を調査し、それぞれの項目について脳梗塞発症群と非発症群で比較、検討した。【結果】敗血症性DIC患者は65例で、意識障害を認め頭部画像検査が施行されたのは27例で、そのうち8例(29.6%)に脳梗塞を認めた。脳梗塞発症群と非発症群で比較した結果、脳梗塞発症群の中で生存したのは2例で生存率は25%であったが、非発症群の生存率が37%でどちらも予後不良であり有意差は認められなかった。脳梗塞発症群で生存した2例は重度の意識障害が残存し機能予後も不良であった。脳梗塞発症群と非発症群で一般的な血液検査所見においては有意差を認めなかった。バイタルサインにおいて脳梗塞発症群では有意に体温が低く、血圧が高値であった。【考察】血圧が高値であることはクッシング現象によるものと考えられ、敗血症性DICのような血圧が低下する傾向にある病態が存在しているにもかかわらず血圧が上昇することが判明した。体温が上昇しない原因については病態が明らかではないが、間脳に存在するオレキシン陽性細胞の傷害により体温の上昇が起こらなくなる可能性が考えられた。また、脳梗塞発症の指標となる採血所見に乏しく、指標となるマーカーのさらなる検索が必要と考えた。意識障害を認める患者51例に対し頭部画像検査の施行数が27例と少なかったが、敗血症性DIC患者において脳梗塞の頻度は高く、予後予測や治療方針の決定のため、敗血症性DIC患者が意識障害や血圧上昇を認め、発熱を認めない場合には頭部画像検査の施行が勧められる。

Pj-086-5 発症時に微小出血を伴わない多発脳梗塞像を呈したアミロイドβ関連血管炎の2例

○澤井 大樹^{1,3}、吉本 幸世¹、塚原 彰弘¹、廣瀬 昂彦²、細川 隆史¹、石田 志門、若林 孝一³、荒若 繁樹¹

¹大阪医科大学大学院医学部 脳神経内科、²市立ひらかた病院 神経内科、³弘前大学大学院医学研究科 脳神経病理学講座

【目的】アミロイドβ関連血管炎(amyloid β related angitis, ABRA)は、主に40歳以上に発症し急性~亜急性の頭痛・意識障害等を呈する。頭部MRI画像における白質病変および皮質・皮質下の微小出血が特徴的な所見である。診断に脳生検が行われることが多く、病理学的に血管周囲や血管壁内への炎症細胞浸潤と皮質や脳内血管におけるアミロイド沈着を認める。今回私たちは、発症時に微小出血を伴わず多発脳梗塞像を呈し、病理学的にABRAと診断した2症例を経験した。臨床的、病理学的な特徴について報告する。【方法】2019~2020年の2年間に当科に入院した2症例について、頭部MRI所見、病理所見、治療経過を提示し、臨床的特徴を比較した。【結果】症例1は70歳代女性、症例2は70歳代男性である。いずれも急性経過で頭痛が出現し、初回の頭部MRIで脳浮腫、多発脳梗塞像、髄膜に局所的なGd造影効果も認めた。T2*画像では微小出血を認めなかった。脳生検を行い病理学的にも膜下腔の血管壁・血管周囲にリンパ球浸潤を認め、一部に閉塞した血管および急性期梗塞像を認めた。免疫組織学的にも膜下腔、大脳皮質の血管壁にアミロイドβの沈着を認めた。免疫抑制剤の投与によって症状は改善した。【考察】ABRAおよびアミロイドアンギオパチー関連炎症は比較的急な症状の出現に加えMRIにて大脳白質病変、皮質・皮質下の微小出血が観察される。本症例は、発症時のMRIで微小出血を伴っていない点が特徴的であり、左右非対称性の白質病変および局所的な髄膜のGd造影効果がABRAを疑うMRI画像所見と考えられた。【結論】ABRAの病初期には必ずしも出血変化を伴わない症例がある。頭部MRIにおける左右非対称性の白質病変および髄膜の局所的なGd造影効果といった所見が認められる場合、積極的にABRAを疑い、免疫抑制剤による治療に結びつけることが重要と考えられた。

Pj-087-2 オンラインによる新しい認知機能検査(脳検®)と既存の神経心理検査との相関

○佐藤 正之¹、田部井賢一²、阿部真貴子¹、神川あき¹、藤田 彩子³、太田 芳徳³

¹東京都立産業技術大学院大学 認知症・神経心理学講座、²東京都立産業技術大学院大学 産業技術研究科、³脳活性化総合研究所

【目的】われわれは、オンラインにより短時間で施行可能で、認知機能の経年的な変化に着目した新しい検査を作成し脳検®と名付けた(Satoh, Dement Geriatr Cogn Disord. 2021)。脳検は、40~89歳の約4,000名による基準値が定められた、個々の被験者の結果は偏差値で示される(認知スコア, CS)。今回、認知症診療で広く用いられている神経心理検査と脳検との相関を調べた。【方法】対象は、インターネットで募集した65歳以上の高齢者77名(平均年齢71.3±5.1歳、男45・女32名)。脳検と以下の検査結果との間の相関係数を求めた: Mini-Mental State Examination (MMSE)、レープン色彩パリス検査(RCPM)、リバーミード行動記憶検査の論理的記憶I(LM-I)とII(LM-II)、Strub & Black(2000)による立方体模写評価、語想起題語(WF)(動物名・語頭音)、Trail-Making Test-A/B(TMT-A/B)。解析には Pearson の相関係数を用い、0.0 ≤ r < 0.2 を弱、0.2 ≤ r < 0.4 をかなり、0.4 ≤ r < 0.7 を中等度、0.7 ≤ r < 1.0 を強い相関ありとした。【結果】脳検の総CSとMMSEの総得点、RCPMの総得点・総所要時間との間に、それぞれ中等度の相関を認めた(MMSE: r=0.433, p<0.001; RCPM: 総得点: r=0.582, p<0.001, 総所要時間 r=0.455, p<0.001)。以下の検査間にもそれぞれ中等度の相関がみられた: 脳検の言葉の記憶とLM-I(r=0.518, p<0.001)、メタルルーションと立方体模写(r=0.404, p<0.001)、類推・思考課題とRCPMの総得点(r=0.491, p<0.001)、数字・言葉の記憶と総WF(数字の記憶と総WF: r=0.456, p<0.001; 言葉の記憶と総WF: r=0.571, p<0.001)。【結論】脳検は、健常高齢者の認知機能の評価に有用である。

Pj-086-4 当院における脊髄硬膜動脈静脈瘻5例の検討

○下村 雅浩¹、小田 哲也¹、古東 秀介¹、矢幡 悟大¹、武田 佑己¹、山口星一郎、細見 雅史²、三宅 茂³、濱口 浩敏¹

¹北播磨総合医療センター 脳神経内科、²北播磨総合医療センター リハビリテーション科、³北播磨総合医療センター 脳神経外科

【目的】脊髄硬膜動脈静脈瘻の患者では、症状が異常感覚から対麻痺や膀胱直腸障害に至るまで多種多様であることに加え、診断までに時間を要することが問題となっている。今回我々は、当院で経験した脊髄硬膜動脈静脈瘻について臨床的特徴を検討した。【方法】対象は2014年から2020年にかけて当院で脊髄硬膜動脈静脈瘻と診断した5例。年齢・性別・初発症状・神経所見・発症から医療機関受診までの期間・医療機関受診から診断までの期間・初診時の診療科・画像検査・退院時のmodified Rankin Scale (mRS)について検討した。【結果】5例のうち、男性4例、女性1例であり、年齢は48~79歳であった。初発症状は、異常感覚3例(両下肢2例、左上肢1例)、両下肢脱力1例、排尿障害1例であった。発症から医療機関受診までの期間は1週~48ヶ月、医療機関受診から診断までの期間は1週~31ヶ月と共に幅があった。初診時の医療機関は開業医2例、脳神経内科2例、整形外科1例だった。脳神経内科以外が初診であった症例は、その後全て脳神経内科を受診し、同科受診後から診断までの期間は4例で1ヶ月以内であった。画像検査では全例で単純MRIが施行され、所見では全例で脊髄背側の血管拡張を認め、4例では髄内信号の変化を認めた。退院時のmRSは、grade1が1例、grade2が2例、grade4が2例であった。【結論】脊髄硬膜動脈静脈瘻は非常に稀な疾患であるため、専門医と非専門医では診断に至るまでの期間に差が生じ、長期となり得る。また、画像診断においても鑑別としてあげないと難しい場合が多い。症状出現から診断までの期間が長期化することで髄内病変が不可逆となり、後遺症が生じる可能性が高くなるため、速やかに専門医に紹介するよう周囲への啓発が重要である。

Pj-087-1 血管性認知症診断における脳血管内皮細胞型APP770の有有用性-頭部MRIによる調査研究-

○栗山 長門^{1,2,8}、尾崎 悦子^{1,2}、小山 見英²、猪原 匡史³、齊藤 聡³、松井 大輔²、渡邊 功²、水野 敏樹⁴、近藤 正樹⁴、山田 恵⁵、赤澤健太郎⁵、丸中 良典⁶、高田 明浩⁶、田原 康玄¹、渡邊 能行⁷、上原 里程²

¹静岡社会健康医学大学 社会健康医学部、²京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療療学、³国立循環器病研究センター脳神経内科、⁴京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学、⁵京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学、⁶京都工場保健会、⁷京都先端科学大学 健康医療学部、⁸静岡県立総合病院 脳神経内科

【目的】脳血管病である大脳白質病変は、その病態は十分に明らかでない。一方、加齢変化に伴い、脳血管内皮細胞にて、ニューロン型APPと異なる脳血管内皮細胞型APP770が発現し、認知機能低下を惹起することが報告されている(J Biol Chem. 285, 2010)。今回、APP770が、大脳白質病変に伴う認知機能低下とどのように関連があるか検討を行った。【方法】対象は、明らかな脳梗塞入院歴がない地域住民212名(男性63名、女性44名、平均年齢75.8歳)。頭部MRI画像上における脳内深部白質病変の評価は、Fazekas分類(Grade)を用いた。全例に、頭部MRI検査に加えて、生活習慣の自記式質問票、神経心理学的検査、血液検査等を実施し、血中APP770値との関連を検討した。APP770測定は、Human APP770 Assay Kit(免疫生物研究所IBL社)を用いて測定した。【結果】血中APP770測定値の平均は、39.3±21.6ng/mlであった。APP770値は、G0群(48名):22.3pg/ml、G1(94名):31.5、G2(43名):48.0、G3(21名):74.3、G4(6名)102.7であり、gradeの進行に伴い有意に高値であった。認知機能スクリーニング検査MMSE、語想起検査Word fluency test、SDMT(Symbol Digit Modality Test: 注意遂行機能検査)は、gradeの進行に伴い有意に低値を示した。APP770とWord fluency test、SDMTでは、有意な負の相関を認めた(p<0.05)。APP770高値について、G0群の90%パーセンタイル値(30 pg/ml)以上と定義したところ、gradingが高いG4群のオッズ比が3.1(95%CI: 1.5-8.1)(年齢、性、高血圧症などのリスク因子で補正後)と有意であった。【結論】血中APP770値高値は、独立したリスク因子として、認知機能低下を伴う大脳白質病変のgradingに関連していた。大脳白質病変 gradingにもとづく各群間で、APP770値と脳高次機能検査スコアは有意な負の相関を認めたことから、血管性認知症の新しい指標として有用である可能性がある。

Pj-087-3 視線計測計Gazefinderを用いた認知症診断の可能性

○田所 功¹、福井 裕介¹、野村 恵美¹、浦谷 陽介²、高尾 芳樹²、東 靖人³、小坂田陽介¹、松本菜見子¹、佐々木 諒¹、武本 麻美¹、東川 望¹、森原 隆太¹、阿部 康二¹、山下 徹¹

¹岡山大学 脳神経内科、²倉敷平成病院 脳神経内科、³姫路中央病院 脳神経内科

【目的】認知機能検査にはmini-mental state examination (MMSE)などのバッテリーが従来用いられてきたが、検査に時間がかかる、聴力や言語能力に依存するなどの課題がある。今回我々は、視線計測計Gazefinder®を用いた短時間で新たな認知機能評価が、認知症診療において有用かどうかを検討した。【方法】認知機能正常者(NC, n=52)、軽度認知機能障害(MCI, n=70)、アルツハイマー型認知症(AD, n=70)に、Gazefinder®のモニターに表示される10種類のタスクからなる動画(3分間)を見せ、モニター下部の赤外線カメラで視線を計測した。視線計測結果について、3群間での比較、MMSEとの相関、各タスクの鑑別における有用性を評価した。【結果】NC, MCI, ADの3群間で年齢、性別に有意差はなく、MMSEはNC(28.7±1.5)、MCI(27.2±1.8)、AD(20.1±4.5)の順に低下していた(p<0.01)。視線総スコアはNC(61.1±19.0)に対し、MCI(41.4±17.9)、AD(29.9±15.5)で有意に低値であった(p<0.01)。また、視線総スコアとMMSEは有意に相関していた(r=0.57, p<0.05)。2群間の鑑別におけるreceiver operating characteristic (ROC)解析では、area under the curve (AUC)はNC-AD間で0.90±0.88、NC-MCI間で0.78±0.13、MCI-AD間で0.83±0.10、NC-[MCI+AD]間で0.83±0.10であった。視線下位スコア(遅延再生、作業記憶、判断力、視空間認知機能)はいずれも、NCに比べてMCIとADで有意に低下して(p<0.01)、特に遅延再生はMCIとの比較でもADで有意に低値であった(p<0.01)。各タスクでのROC解析では、遅延再生課題と演繹課題でAUCが特に高値であった。【結論】視線計測計Gazefinder®を用いた認知機能評価は、認知症診療において有用である。

21日

一般演題
ポスター
(日本語)

Pj-087-4 アルツハイマー型認知症への進展を予測するMini-Mental State試験および脳血流検査

○金井 光康^{1,2}、針谷 康夫^{1,2}、瀬崎 裕子²、木村 紘平²、森田 詠子²、鈴木 純恰²、島田 良礎²、古井 啓¹、美原 盤¹
¹公益財団法人脳血管研究所 美原記念病院 脳神経内科、²公益財団法人脳血管研究所 美原記念病院 認知症疾患医療センター

【目的】アルツハイマー型認知症(AD)に対する疾患修飾薬が今後使用できるようになる。ADへ進行する症例の早期診断が望まれている。一般臨床で用いることが出来る、Mini-Mental State Examination (MMSE)および脳血流シンチグラフィ検査(SPECT)の有用性について検討した。【方法】2018年1月から2019年12月に当院認知症疾患医療センターを受診、正常ないし軽度認知障害と診断、約1年後に再診した46例を対象とした。MMSE下位項目は、時間の見当識、場所の見当識、即時記憶、計算、遅延再生、呼称、復唱、口頭指示、文章指示、自覚書き字、図形描画からなっており、評価した。SPECTはD-summation解析を用い関心領域の血流変化をみた。【結果】37例が認知症へ移行していた。認知症の背景疾患は、ADが30例、血管性認知症が3例、レビー小体病が2例、前頭側頭型認知症が2例、1例が慢性硬膜下血腫の合併であった。ADへ進展した進展群(30例)と認知症へ移行しなかった維持群(9例)について検討した。総点数は進展群で24.7±2.7から22.2±3.2に低下した(p<0.05)が、維持群は26.7±1.5が27.3±2.2と明らかな変動は認められなかった。下位項目では時間の見当識、計算、遅延再生で進展群は有意な低下であった。SPECT結果は進展群では、後部帯状回や頭頂部でなく楔前部の血流が有意に低下していた(p<0.01)。【結論】認知症への進行予測として、計算や遅延再生の障害も着目されているが、時間の見当識が有意な変化を示した。場所に対し、日時の把握が困難となることの顕在化が、AD早期にみられる変容であることが示唆された。臨床的に正常範囲であっても、楔前部の血流低下や日時の見当識障害をみた場合、ADへの進展が懸念される。食事や運動等の生活習慣のコントロールや社会的活動の維持など、認知症の発症予防に対する介入が望まれる。

Pj-087-5 復唱問題変更による新旧のMMSEの継続性に関する検討

○塚本 直、大野 和美、朝海 撰、藤巻 千夏、和田 歩、岩田 直哉、大町 佳永
国立精神・神経医療研究センター 認知症センター

【背景】Mini Mental State Examination (MMSE)は1975年にFolstein らにより作成された認知症スクリーニング検査である。日本語版はこれまで森ら、北村ら、小海らによる版が作成されてきた。2010年には原版との等価性を重要視したMMSE-Jの標準化が杉下らにより行われ、手引きと記録用紙が出版されている。この際、復唱問題は原版の「No ifs ands or buts.」を、従来の「ちりもつれば、やまとなる」「みんなて、力を合わせて綱を引きます」(以下、「みんなて」)、「海の中に、魚がいます」から、新版では「つべこべいって、だめ」(以下、「つべこべ」となった。【目的】当院で使用されてきた復唱問題「みんなて」にくわえて「つべこべ」を加えて、2つの復唱問題の間でMMSEの得点の差がもたらされるかを調べる。【方法】2020年4月1日から2021年5月31日まででの忘れ外来を受診した患者にMMSEを施行した。MMSEの得点は、購入した回答用紙に解答を記入保存し、同時に復唱問題「みんなて(略)」も施行記録した。枝間の点数をExcel®上にデータベース化した。【結果】調査期間内に連続してMMSEを行った症例数は71人、7名は欠測値があり64名を統計に含めた。MMSE(つべこべ)の平均値は20.3±5.6であり、MMSE(みんなて)の平均値は20.1±5.7であった。統計的に優位な差はなかったが(平均値の差の検定(t検定)、それぞれの枝間の回答率は、「みんなて」(75.0%)、「つべこべ」(96.9%)と非常に高かった。「みんなて」を誤答した人のMMSEの平均は15.8、SD 5.7であったが、「つべこべ」を誤答した人は2人でMMSEは9と20であった。【結論】旧式「みんなて」を採用したMMSEの平均点と新式「つべこべ」を採用した平均点に差はなく継続性に問題は無いようであったが、むしろ「つべこべ」は64名中2名しか誤答せず、MMSEの高低にあまり関係がないようである。原版との等価性も考慮すると「つべこべ」に統一するほうが良いと考える。

Pj-087-6 脳卒中発症前認知症の評価における日本語版 16-Item IQCODE の妥当性の検証

○江頭 柁平^{1,2}、田中 寛大^{1,3}、岡 亜寿沙¹、長澤 陽子⁴、小濱 薫¹、徳永 梓¹、大島 明子⁵、鷺田 和夫²、船曳 康子⁶、豊田 一則¹、猪原 匡史²、古賀 政利²

¹国立循環器病研究センター 脳血管内科、²国立循環器病研究センター 脳神経内科、³国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科、⁴国立循環器病研究センター 看護部 脳卒中ケアユニット部門、⁵国立循環器病研究センター 循環器病リハビリテーション部脳血管リハビリテーション科、⁶京都大学大学院人間・環境学研究所 共生人間学専攻 認知・行動科学 身体機能論分野

【目的】脳卒中発症前認知症の評価に自記式尺度のInformant Questionnaire on Cognitive Decline for the Elderly (IQCODE)が頻用される。妥当性の検証を受けた日本語版16-Item IQCODEの開発を目的とした。【方法】当院脳卒中ケアユニットに入院して脳卒中と診断され、かつ情報提供者の協力が得られる患者を対象とした。16-Item IQCODEを邦訳して多職種で改訂し、10名の対象患者で問題なく使用できることを確認した(J-IQCODE 16)。J-IQCODE 16をバックトランスレーションしIQCODE開発者から承認を得た(https://rsph.uanu.edu.au/research/tools-resources/informant-questionnaire-cognitive-decline-elderly)。2021年3月9日の対象患者で情報提供者にJ-IQCODE 16を記入してもらい、脳卒中発症前認知症の評価におけるJ-IQCODE 16の妥当性を検証した。発症前認知症のリアレンススタンダードはDSM-5による脳神経内科医2名の診断とした。対象を無作為に導出群と検証群に分割し、導出群を用いたReceiver operating characteristics (ROC)解析でJ-IQCODE 16の発症前認知症に対するカットオフを設定し、カットオフの判別能を検証群において評価した。【結果】妥当性評価の対象として103名(平均年齢71歳、女性42%、脳梗塞78%、発症から組み入れまでの平均日数1.4日)を組み入れた。J-IQCODE 16の中央値は3.0625(四分位範囲3.3-4.375)であった。脳卒中発症前から認知症を有していたと診断されたのは19名(18%；アルツハイマー型6名、血管性5名、レビー小体型3名、不明5名)であった。導出群52名における発症前認知症に対するJ-IQCODE 16のROC曲線下面積は0.93(95%信頼区間0.86-1.00)で、カットオフを3.3125に設定した。検証群51名において、上記カットオフの発症前認知症に対する感度は91%、特異度は95%であった。【結論】J-IQCODE 16は脳卒中発症前認知症に対する高い判別能を示した。外的妥当性の検証が必要である。

Pj-088-1 パーキンソン病の主観的評価と脳微細構造の変化との関連

○鯨井 仁¹、小川 崇¹、鎌形 康司²、波田野 琢¹、内田 航²、竹重 遥香³、青木 茂樹²、服部 信孝¹

¹順天堂大学医学部 脳神経内科、²順天堂大学医学部 放射線科、³順天堂大学練馬病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病(PD)患者の診療では、しばしば患者の主観的評価と医療者の客観的評価の相違が生じることがある。PDQ-39は、PD患者の主観的指標の信頼性と妥当性が担保されており、8個の下位項目と総合的指標(Summary Index, SI)を評価する39個の質問からなる。この主観的な評価と客観的な評価との関連や、脳微細構造の変化に焦点を当てた研究は無く、本研究で解明することを目的とした。【方法】認知機能に問題のないPD患者59例に対し、PDQ-39および各種客観的指標(MDS-UPDRS、年齢、性別、罹病期間、Hohen&Yahr重症度、MMSE、FAB、MoCA-J、Open Essence、QUIP、RBD、SCOPA-AUT、LEDD)について評価し、同時に3T-MRIを撮影した。PDQ39のSIでカットオフ値20を設定し、高い群(High-PDQ39, n=32)と低い群(Low-PDQ39, n=27)で患者背景の群間差の解析を行った。また、MRIデータは健常対象群(HC, n=27)も含め先進的拡散技術による白質の解析を行った。【結果】MDS-UPDRSパート1・2、罹病期間、H&Y、FAB、QUIP、SCOPA-AUTで有意差を認めた(P<0.05)。ほかの主要項目(MDS-UPDRSパート3(on)・4、年齢、性別、MMSE、MoCA-J、Open Essence、RBD、LEDD)では有意差を認めなかった。MRI解析ではLow-PDQ39群のAxial diffusivity(AD)、Mean diffusivity(MD)、Radial diffusivity(RD)等で有意差を認めたが、高値群ではIsotropic volume fraction (ISOVF)で有意差を認めるだけで他のパラメータでは有意差を認めなかった。【結論】PDQ-39高値群と健常者には白質に大きな差が認められず、低値群で有意に差が認められることから、白質の構造以外の要因が関わる可能性がある。

Pj-088-2 多系統萎縮症のMRI拡散強調画像における被殻外側のスリットサインの検討

○道具 伸浩、温井 孝昌、小西 宏史、山本 真守、林 智宏、渋谷 涼子、松田 憲幸、田中 遼、廣澤 宏昭、古田理佐子、前坂 弘輝、三井 太一、馬場 孝輔、中辻 裕司
富山大学大学院 脳神経内科

【目的】多系統萎縮症(MSA)のうち、MSA-Pの早期診断に、頭部MRIで拡散強調画像が役立つかを検討する。【方法】2016年11月から2021年10月までに、当科で診断した多系統萎縮症とパーキンソン病(PD)の患者を後方視的に比較、解析した。頭部MRI画像を確認し、発症から撮影までの期間、Hot cross bun (HCB) signや小脳脚異常信号の有無、被殻外側のT2*低信号の有無、および拡散強調画像(DWI)で低信号の有無を評価した。【結果】26例のMSA患者のうち、T2*もしくはDWIを未施行であった3例を除外して23例で検討した。MSA-P 10例、MSA-C 12例、分類不能(SDSといえる症例)1例で、平均年齢64.8±9.1歳、男女比14.9であった。PD患者は45例で、平均年齢71.2±10.7歳、男女比23.21、H-Y 1度2例、2度2例、3度13例、4度15例、5度11例であった。MRIで被殻外側にDWI低信号スリットを呈したのがMSA-P 8例(80%)、MSA-C 2例(16.7%)、PD 13例(28.9%)で、MSA-Pで有意に高頻度であった(P<0.01)。同部位のT2*低信号がMSA-P 6例(60%)、MSA-C 0例(0%)、PD 4例(8.9%)だった(P<0.005)。HCB signと小脳脚異常信号がそれぞれMSA-P 3例/2例(30%/20%)、MSA-C 9例/7例(45%/58.3%)、PD 1例/0例(2.2%/0%)だった。感度/特異度/陽性反応的中率/陰性反応的中率は、DWI低信号スリット 80%/71.1%/38.1%/94.1%、T2*低信号 60%/91.1%/60%/91.1%だった。PD患者でDWI低信号スリットを呈した13例中10例はH-Y 4度以上の進行期PDだった。Follow-upのMRIで、DWI低信号スリットが新たに出現した症例はなく、PD患者2例は逆に不明瞭化した。MSA-P 1例でT2*低信号が不明瞭化した。【結論】MSA-Pは病初期にはHCB signや小脳脚の異常信号が出現しにくい。鉄沈着を示唆する被殻外側のT2*低信号が診断に有用であるが、T2*低信号の出現前から同部位にDWI-C低信号である可能性が高い。被殻外側のDWI低信号スリットはMSA-Pの早期診断の一助となる所見である。

Pj-088-3 MRI上の中脳・橋サイズ測定が病理診断確定PSP・MSAを鑑別するが

○佐久 亘¹、谷口 大祐¹、須田 晃充¹、進藤 淳彦¹、小川 崇¹、王子 悠¹、波田野 琢¹、鎌形 康司²、青木 茂樹²、服部 信孝¹

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科、²順天堂大学医学部附属順天堂医院 放射線科

【目的】"One Line Method"と呼ばれる簡便な中脳・橋サイズ測定方法が、臨床的に診断されたprogressive supranuclear palsy (PSP)、multiple system atrophy (MSA)において面積測定と同等の感度・特異度を有すると報告されている。病理学的に診断されたPSP・MSA症例でも、"One Line Method"による中脳・橋サイズ測定が信頼に足るバイオマーカーであるかを検証するために本研究は行われた。【方法】病理学的にLewy body disease (LBD)、PSP、corticobasal degeneration (CBD)、MSAと診断された症例それぞれ13例(男性4例、女性9例; 70.9 ± 9.25才)、6例(男性3例、女性3例; 79.5 ± 5.46才)、2例(男性2例; 77.7 ± 3.22才)、7例(男性5例、女性2例; 62.0 ± 8.57才)を対象とした。診断をブラインドされた測定者が、structural MRIの矢状断で観察される中脳・橋に対して別々に一本の線を引き、その長さを測定することでそれぞれ中脳・橋サイズとした。【結果】PSP診断において、中脳サイズのcutoffが10.5mmであれば感度100%、特異度68%であり、cutoffが9.5mmであれば感度67%、特異度98%であった。一方で、MSA診断における橋サイズのcutoffが24.5mmであれば感度71%、特異度81%であり、cutoffが23.5mmであれば感度29%、特異度94%であった。【結論】"One Line Method"による中脳サイズ測定により、パーキンソンニズムを呈する疾患群の中で病理学的に診断されたPSPを見出すことができる。二種類のcutoff値を用いることにより、スクリーニング・確定診断と目的別に使い分けられることもできる。一方で橋サイズ測定は、感度・特異度のバランスをとればどちらも不十分であり、特異度を優先させると感度が著しく低下し、後者の観点からは一定以上の進行がなければ診断に用いることは困難と考えられた。

Pj-088-4 定量的磁化率マッピングを用いた進行性核上性麻痺における赤核・視床下核萎縮の可視化

○坂野 文彦¹、水谷 泰彰¹、江坂 好加¹、辻村 優次¹、林 和孝¹、加藤 邦尚¹、東 篤宏¹、菊池 洗一¹、前田 利樹¹、長尾龍之介¹、村手健一郎¹、廣田 政子¹、石川 等真¹、島 さゆり¹、植田 晃広¹、伊藤 瑞規¹、伊藤 信二¹、村山 和宏²、外山 宏²、渡辺 宏久¹
¹藤田保健衛生大学病院 脳神経内科、²藤田医科大学病院 放射線科

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) は、その病理学的な特徴として、視床下核と淡着球内節に高度の萎縮を認めることが知られているが、従来の手法では、この所見を見出すことは困難であった。QSM (Quantitative Susceptibility Mapping、定量的磁化率マッピング) は組織が持つ磁化率を定量評価できるようにマッピングする手法であるため、鉄成分を豊富に含む脳深部諸核の形態を明瞭に描出すると期待される。今回、QSMを用い、PSPの赤核・視床下核の所見を検討するとともに、パーキンソン病 (PD) および健常者と比較・検討した。【方法】NINDS-SPSP (National Institute of Neurological Disorders and Stroke - The Society for PSP) 診断基準でProbable以上を満たすPSP 22例、MDS (Movement Disorder Society) 診断基準でProbable以上を満たすPD 37例と健常者ボランティアを対象とし、全例でキヤノン製3.0T 脳 MRIを用い、T2強調画像、T1強調画像、QSM、脳容積画像を撮像した。QSMの赤核・視床下核における異常所見と中脳被蓋の萎縮所見を比較・検討した。【結果】PSP群は視床下核や赤核の萎縮が明瞭で、中脳被蓋の萎縮所見よりも高頻度であった。一方、PD群、健常群ではPSP群よりも頻度が低く、その変化も軽度であった。赤核・視床下核の萎縮はPSPの臨床病型に依らず認め、特にRichardson症候群では著明であった。【結論】QSMは、PSP群において、病理変化で指摘されている視床下核や赤核の萎縮を見出すことが可能であった。QSMによる赤核の萎縮初見は中脳被蓋の萎縮よりも鋭敏にPSPの萎縮を検出できる可能性があり、QSMにおける赤核・視床下核の萎縮の検出は、PSPにおける新たな診断指標になると期待される。

Pj-088-5 脳梁自動解析ソフトを用いた進行性核上性麻痺とパーキンソン病の脳梁面積解析

○高 真守、松本 拓也、伊東 秀文
和歌山県立医科大学病院 脳神経内科

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) は脳梁萎縮が特徴的とされているが、詳細な検討は少ない。脳梁の定量的評価として様々な方法が検討されているが、脳梁の自動定量ソフトであるC8 toolbox (C8) もその一つである。今回我々はC8を用いてパーキンソン病 (PD) とPSPにおける脳梁面積の測定および臨床症状との比較を行なった。【方法】症例はPD患者29例 (女性18例、年齢65±11歳) とPSP患者9例 (女性6例、年齢67±7歳)。Mini-mental state examination (MMSE) 24点以上を対象とした。3TMRIによる高解像度T1強調画像をSPM12にて分割化、解剖学的標準化、平滑化を行い、C8にて脳梁全体面積 (Ct) およびHoferらの提唱する各皮質とつながる5つの小領域 (C1, prefrontal; C2, premotor/supplementary motor; C3, primary motor; C4, primary sensory; C5, parietal/temporal/occipital cortices) 面積の測定を行ない、t検定にて群間比較を行なった。またCtと年齢、罹病期間、MMSE、frontal assessment battery (FAB) との相関検定を行なった。【結果】脳梁面積 (C1, C2, C3, C4, C5, Ct) はPD群 (51.7±8.3, 41.4±11.9, 13.7±6.3, 5.9±4.1, 71.5±8.4, 184.2±35.3 mm²) とPSP群 (46.5±9.8, 30.0±19.5, 9.1±7.6, 3.7±4.0, 69.8±11.2, 159.2±50.0 mm²) であり、Ctに有意差はなかったが、PSP群で有意にC2 (p=0.039) が低く、C3 (p=0.079) も低い傾向であった。CtはPD群において年齢 (r=-0.42)、罹病期間 (r=0.38)、FAB (r=0.48) と、PSP群ではMMSE (r=0.76)、FAB (r=0.69) と有意な相関を認めた。【結論】PSPはPDと比較して中前部脳梁の萎縮を認めた。またPSPの脳梁萎縮は認知機能低下に関連している可能性が示唆された。

Pj-088-6 多系統萎縮症 (MSA-C) 例におけるvoxel-based morphometry定量解析の縦断的評価

○田口 丈士¹、南里 和紀¹、赫 寛雄²、大場 俊輔¹、木村 亮之¹、上田 優樹¹、相澤 仁志²
¹東京医科大学八王子医療センター 脳神経内科、²東京医科大学 脳神経内科

【はじめに】多系統萎縮症 (multiple system atrophy-cerebellar type: MSA-C) は日本の小脳性運動失調症のおよそ2/3を占める。MSAは病初期の診断基準を満たさない例があり、他の病型に比べ症状の進行が早く多彩な症状がみられることが特徴である。我々はVBM画像が小脳性運動失調症の鑑別診断に有用であることを報告したが、縦断的な検討が課題であった。本研究の目的は、VBM画像がMSA-Cの疾患進行の代理マーカーとなるかを検討することである。【方法】2007年~2021年まで2施設に通院したMSA-C例について後方視的に検討した。第2回合意基準 (Gilman;2008) を満たし小脳失調症状が優位で、初期 (初診時:介助なし)、中期 (中間、多くは要支援)、後期 (要介助・全介助) の病期にMRI・3D-T1WI撮影とVBM解析をおこなった症例を対象とした。VBM解析にはVSRAD advance2[®]を、異常ボクセルの定量解析にはvbSEE[®]を用いて、小脳灰白質及び脳幹白質における容積減少の異常ボクセルのExtent (EX) とZ-score (Z) を算出した。背景因子 (SARA歩行スコア (gait) と罹病期間) との関連性を検討した。【結果】2施設よりMSA-C55例がエントリーされ、包含基準・除外基準を満たした症例は6例であった。発症年齢の中央値は61歳、男性3例、女性3例。各病期の罹病期間 (年) とgait (点) の中央値は、初期1.7年・3点、中期4.4年・5点、後期6.7年・7.5点であった。脳幹白質EXおよびZは、罹病期間・gaitとの間に高い相関係数 (ρ>0.90) を示し、各病期の群間比較 (Friedman検定、Mann-Whitney U検定・post hoc) においても有意な群間差 (p=0.0025, p<0.016) をみとめた。橋レベルの白質VBMボリュームマップは重症度より5段階に分けることができた。【結論】MSA-C例におけるVBMボリュームマップは、罹病期間・gait・病期に優位な関連を示し、重症度の判定に有用であった。VBM解析はMSA-Cの疾患進行の代理マーカーになりうることを示した。

Pj-089-1 取り下げ演題

Pj-089-2 進行期パーキンソン病入院患者の薬剤調整の現状

○星野 幸子、清水 眸、柳葉 久実、武田 勇人、玉岡 晃
筑波記念病院 脳神経センター 神経内科

【目的】進行期パーキンソン病 (PD) はlevodopaの長期使用に伴う諸問題が出現している状態であり、薬剤調整が外来では困難で入院となる場合は少なくない。運動症状の薬剤調整目的に入院した進行期PD患者において、入院後の精神症状が当初の薬剤調整に影響したかについて後方視的に検討する事を目的とした。【方法】2021年4月から10月までに運動症状の薬剤調整目的に入院した進行期PD患者5例 (男性1例、女性4例) を対象に、運動症状について予定の薬剤調整を実施した群 (実施群)、実施できなかった群 (非実施群) で、入院後の精神症状の有無、年齢、罹病期間、重症度 (H-Y尺度)、抗PD薬投与量 (LEDD:Levodopa equivalent daily dose)、精神症状の対応について比較した。【結果】運動症状の予定通りの薬剤調整実施群は4例、非実施群は1例 (予定維持量より低量)、精神症状の出現 (実施群/非実施群) 2例/1例、年齢72/69歳、平均罹病期間13.5/9年、重症度II-III/III度、LEDD653 (435-1032)/475mg、精神症状の対応 セレギリン (1例)、ラサギリン (1例) を継続し抗精神病薬と睡眠導入剤の定期内服/ロチゴチン導入3日目に出現し増量延期、セレギリン漸減中止、抗精神病薬と睡眠導入剤の定期内服。【結論】入院後の精神症状発出現は運動症状の薬剤調整を中止させなかった。精神症状の有無による年齢、罹病期間、抗PD薬投与量、運動症状の重症度の差は今回の検討では明らかではなかった。

Pj-089-3 本邦におけるGeniospasmの4家系

○武藤 浩平¹、宮本 亮介¹、沖 良祐¹、宮崎 由道²、藤井 大樹³、二宮 伸介⁴、秋山 倫之⁵、梶 龍兒⁶、森野 豊之⁶、和泉 唯信¹
¹徳島大学病院 脳神経内科、²淡路医療センター 脳神経内科、³倉敷中央病院 脳神経内科、⁴倉敷中央病院 遺伝診療部、⁵岡山大学病院 小児神経科、⁶徳島大学大学院医歯薬学総合研究部遺伝情報医学分野

【目的】Geniospasmは顔筋の発作性運動障害を特徴とする稀な遺伝性疾患である。1894年に最初の報告がなされてから現在まで数十家系の英文化された報告があるが、ほとんどが欧米からの報告であり東アジアからの報告は本邦で報告された1家系を含む2家系のみである。英国の1家系における連鎖解析で9q13-q21がlocusとして示唆されているが、これまで原因遺伝子は同定されていない。【方法】本邦のGeniospasm4家系について、臨床的特徴をまとめ、遺伝学的検索を行った。【結果】家系Aは4世代にわたり発症者を認め、診察を行った4人とも乳児期発症であった。そのうちの1人においては、経過中に約4か月症状が消失した時期があった。家系Bは3世代にわたり発症者を認め、診察を行った1人 (発端者) は出生時から症状を認めた。発端者の母方祖母は症状を有していたが、発端者の母については病歴聴取上症状が確認できず、不完全浸透の可能性が示唆された。ボツリヌス注射により症状はほぼ抑制された。家系Cは母と娘の2世代に症状を認め、それぞれ小学生時、乳児期発症であった。娘において、アロチノロールが症状抑制に効果的であった。家系Dは孤発例であり、乳児期発症であった。ボツリヌス注射により症状はほぼ抑制された。家系A~Dの患者について、症状の持続時間は数秒~数十分であり、精神的緊張が症状出現の主たるトリガーであった。なお、家系Bにおいては、うつ病罹患者を複数認めた。家系Aにおいて発症者3人、非発症者5人においてエクソーム解析を行ったが、明らかな病的変異は同定できなかった。【結論】発症時期や症状の持続時間などの臨床的特徴は既報告と概ね一致した。一家系においては不完全浸透が示唆され、また少数の患者では一時的な症状消失がみられた。家系Aのエクソーム解析では明らかな病的変異を認めず、現在structural variantの可能性を考慮して遺伝学的検索を行っている。

Pj-089-4 パーキンソン病の疲労に関連する臨床症状の検討

○津山 恒、王子 悠、小川 崇、竹重 逢香、若盛 亮、
波田野 琢、服部 信孝
順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) の非運動症状として疲労が知られている。PD患者の疲労は運動症状のコントロールと必ずしも相関せず、運動療法が妨げられるため、しばしば患者のQOLを阻害する要因となっている。今回、我々はPD患者の疲労に注目し、関連する臨床症状について検討した。【方法】当院に受診歴のあるPD患者レジストリ情報 (PD患者138人、平均発症年齢54.2歳、女性61人) に関して、疲労と関連する臨床情報を解析した。MDS-UPDRS part 1.13とBeck Depression Inventory-2 (BDI-2) のQ.20を疲労の評価項目として、関連する臨床スケールをスピアマン順位相関係数 (FDR補正 $p < 0.05$) を用いて検討した。【結果】罹病期間、年齢、身長、体重、および運動スコアであるMDS-UPDRS part3と疲労の相関は認められなかった。一方、PDQ-39のsummary index ($r_s=0.406$, $r_p=0.505$)、BDI-2 total ($r_s=0.454$, $r_p=0.701$)、geriatric depression scale-15 ($r_s=0.267$, $r_p=0.465$)、Snaith-Hamilton Pleasure Scale ($r_s=0.090$, $r_p=0.228$)、Neuropsychiatry Inventory (NPI) severity ($r_s=0.382$, $r_p=0.369$) NPI burden ($r_s=0.340$, $r_p=0.3340$)、Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic ($r_s=0.276$, $r_p=0.306$)、Schellong testにおける収縮期血圧の低下 ($r_s=0.213$, $r_p=0.141$) および拡張期血圧の低下 ($r_s=0.205$, $r_p=0.132$) について相関を認めた。【結論】PDにおける疲労は非運動症状、特にうつや精神症状および自律神経機能障害との関連が示唆された。

Pj-089-5 多系統萎縮症での脳脊髄液バイオマーカーと臨床症状との関連

○徳武 孝允¹、春日 健作²、月江 珠緒²、石黒 敬信¹、下畑 享良³、
小野寺 理¹、池内 健²
¹新潟大学脳研究所 脳神経内科、²新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野、
³岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野

【目的】多系統萎縮症はオリゴデンドログリア細胞質内の不溶性 α -シヌクレインからなる封入体 (グリア細胞質内封入体) を特徴とし、オリゴデンドログリア前駆細胞 (OPC) の機能障害がおこることが示唆されている。多系統萎縮症患者において神経変性マーカーであるNFLとOPCのマーカーであるNG2に着目し、解析を行った。脳脊髄液バイオマーカー同士の相関や、認知機能・運動症状などの臨床症状、症状の悪化速度などとの相関について検討した。【方法】当院で多系統萎縮症 (Gilman分類probableまたは possible) と診断した50例の脳脊髄液検査を行い、脳脊髄液中、NFL、NG2、 α -シヌクレイン、認知症関連バイオマーカー ($A\beta_{42}$ 、総タウ、リン酸化タウ) を測定し、対照群と比較した。脳脊髄液バイオマーカーと認知機能 (MMSE)、臨床症状 (UMSARS) との関連や運動症状の悪化速度と脳脊髄液バイオマーカーとの関連の解析を行った。【結果】多系統萎縮症患者において、対照群と比較して、脳脊髄液中 $A\beta_{42}$ 、リン酸化タウ、 α -シヌクレインは有意に低値、NFLとNG2は有意に高値を示した。多系統萎縮症患者において、脳脊髄液中NFLと α -シヌクレイン、NG2と $A\beta_{42}$ 、総タウが正の相関を示した。脳脊髄液中 $A\beta_{42}$ とMMSEは相関を示し、1年あたりのUMSARS2の悪化率とBaselineのNFLが相関を示した。【結論】多系統萎縮症患者脳脊髄液中において脳脊髄液中 $A\beta_{42}$ 、リン酸化タウ、 α -シヌクレインは有意に低値、NFLとNG2は有意に高値を示した。複数のバイオマーカーを組み合わせることで、多系統萎縮症の鑑別に有用な可能性も示唆された。

Pj-089-6 取り下げ演題

Pj-090-1 パーキンソン病患者における血圧の経年的変化に関する検討 (第3報)

○新藤 和雅、森嶋 悠人、村田 博朗、佐竹 紅音、深尾 統子、
栗田 尚史、土屋 舞、名取 高広、羽田 貴礼、高 紀信、
長坂 高村、瀧山 嘉久
山梨大学 医学部 神経内科

【背景と目的】過去2回の本学術大会において、パーキンソン病 (PD) 患者では治療薬の種類や重症度悪化との関連性なく、収縮期血圧が加齢とともに有意に低下することを報告した。今回は、さらに症例数を増やし、発症年齢によって血圧や脈拍の変化に違いがあるかどうかを検討した。【対象と方法】対象は、10年以上当院当科外来に通院中のPD患者30例 (年齢 51-88歳、罹病期間 11~22年、UPDRS 19~128、レボドパ換算量 200~1262 mg/日) である。1年毎の通院時の血圧と脈拍を記録し、平均値を同年の定量値とし、同一患者の過去10年間の1年毎の変動を全症例で定量化した。自律神経症状は、便秘22例、排尿障害9例、起立時めまい感7例、発汗低下5例、四肢末梢循環障害3例であった。発症年齢により、50歳以下発症群 (17例) と50歳以上発症群 (13例) の2群に分けて血圧及び脈拍の加齢による変化について検討した。【結果】罹病期間は、50歳以上発症群より50歳以下発症群で長い傾向がみられたが、有意ではなかった。50歳以下発症群より、50歳以上発症群ではUPDRSなどの重症度が高い患者が多く、レボドパ換算量も多い傾向がみられた。自律神経症状は、50歳以上発症群では全例でみられており、症状も多彩であった。50歳以下発症群では8年後から収縮期血圧が1年目と比較して有意に低下 ($p < 0.05$)、50歳以上発症群では7年後から収縮期血圧が1年目と比較して有意に低下していた ($p < 0.05$)。拡張期血圧は、50歳以上発症群では5年後から低下傾向がみられたが、有意ではなく、50歳以下発症群では有意な変化はなかった。脈拍については、両群ともに有意な変化はなかった。【結論】PD患者における、加齢に伴う収縮期血圧の有意な低下は、発症年齢に関係なく認められ、高齢発症群においてその傾向が強いものと思われた。

Pj-090-2 パーキンソン病のロチゴチン投与者における発汗過剰

○兼元みずき
昭和大学医学部内科学講座 脳神経内科学

【目的】Parkinson病 (以下PD) の非運動症状として発汗異常が知られている。一般に発汗過剰が多く、PD患者の28%に見られたとの報告もある (Mov Disord. 2015)。ロチゴチン貼付剤は主要なドパミンアゴニストの一つである。当科でロチゴチン投与中、PD患者に発汗過剰または増悪が見られた3例について検討し、その病態について考察する。【方法】当科でロチゴチン投与時に発汗過剰が見られたPD患者3例の臨床経過、同時期にロチゴチンを投与されたPD患者の発汗異常について電子カルテを用いて後方視的に検討を行った。【結果】症例①: 60歳代女性、H&Y4度、ロチゴチン4.5mg開始後、運動症状は顕著に改善したが、強い顔面・体幹の発汗があり漸減中止、運動症状は再増悪したが発汗は改善した。症例②: 50歳代女性、H&Y4度、もともと顔面の軽度紅潮があったがロチゴチン4.5mg開始後、全身の強い発汗が出現し、貼付剤継続困難、中止としたところ発汗は顕著に改善した。症例③: 80歳代女性、H&Y3度、ロチゴチン27mgから31.5mgに増量時、顔面の発汗とのほせるような感覚があり、27mgに戻し症状改善した。上記3例はいずれも閉経後女性で、10年以上の長期罹患・進行期患者であった。最近当科でロチゴチン投与中のPD患者16例 (男性9、女性7例) について検討したが、過剰発汗または増悪はなかった。【考察】PD患者の過剰発汗は自律神経障害が原因でWearing On時にも0時にも出現しうる (Handbook of Clinical Neurology. 2018)。今回の3例は、加齢や内分泌動態変化による発汗過剰 (更年期症状) が基礎にあり、PDの自律神経障害が重なり、過剰発汗となった可能性を考えた。ロチゴチン投与と発汗の関係は不明だが、ドパミン受容体は末梢にも分布しておりPD治療時に発汗機能は変化する可能性がある。【結論】ロチゴチン投与時に過剰発汗の増悪を認めた3例を経験した。発汗異常についての把握と対応が重要と考える。

Pj-090-3 パーキンソン病における睡眠障害に影響を与える要因の検討

○藤田 裕明、大垣圭太郎、野澤 成大、渡邊 悠児、櫻本 浩隆、
鈴木 圭輔
獨協医科大学病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病患者の睡眠障害に影響を与える因子について検討した。【方法】PD 135例 (年齢 69.6 ± 9.1 歳) を対象に、Parkinson Disease Sleep Scale (PDSS) 2総得点と臨床項目の比較を行った。運動症状の重症度にはMDS-UPDRS part IIIを、認知機能の評価にはMMSEを、眠気の評価にはEpworth sleepiness scale (ESS) を、うつ症状の評価にはBeck Depression Inventory (BDI)-IIを、自律神経症状の評価にはSCOPA-AUTを、嗅覚の評価にはopen essence (和光) を用いた。画像検査としてMIBG心筋シンチグラフィ (MIBG) 後期相を施行した。発症3年未満を早期例としてサブ解析した。【結果】全体のPDSS-2得点は 12.9 ± 8.8 であった。Spearmanの順位相関係数では、PDSS-2総得点は罹病期間 ($r=0.231$, $P=0.008$)、ESS ($r=0.257$, $P=0.0103$)、RBDSQ-J ($r=0.302$, $P=0.001$)、SCOPA-AUT ($r=0.507$, $P<0.001$)、BDI-II ($r=0.460$, $P<0.001$) と強い正の相関を認めた。線形回帰分析ではSCOPA-AUT ($P=0.012$) とRBDSQ-J ($P=0.008$) がPDSS-2の予測因子であった。早期例ではPDSS-2はSCOPA-AUT ($r=0.395$, $P=0.001$)、BDI-II ($r=0.344$, $P=0.007$) で強い正の相関を認めた。【結論】パーキンソン病患者の睡眠障害には自律神経症状やうつ症状と関連が強く、この傾向は早期からみられた。

Pj-090-4 自律神経機能の変動を考慮した心拍変動解析方法についての検討

○鈴木 将史^{1,2}、上田 雅道¹、畑中 麻衣¹、勝野 雅央¹
¹名古屋大学脳神経内科、²名古屋大学医学部附属病院検査部

【目的】Coefficient of Variation of R-R Interval (CVRR) 等の心拍変動パラメーターは、自律神経機能に応じて変動し、測定条件により値が大きく異なる。我々は過去にパーキンソン病 (PD) の長時間心拍を解析し、心拍変動パラメーターから最小値を選ぶことで自律神経障害を鋭敏に検出できる可能性を報告した。しかしながら心拍変動パラメーターから最小値を選ぶ手法と、従来から行われている自律神経機能検査との比較や関連性について検討はされていない。そこで今回は心拍変動パラメーターの最小値を選ぶ手法と既存の自律神経機能検査の関連性についてあきらかにするため検討を行った。【方法】PD50例、コントロール28例に対してCVRRを含む心拍変動パラメーターを測定した。CVRRは心電計を用いた12回記録 (CVRR-A)、自律神経機能検査中の安静臥位の最小値 (CVRR-B)、安静立位の最小値 (CVRR-C) を測定した。既存の自律神経機能検査としてHead-up Tilt試験、Valsalva負荷、心筋MIBGシンチグラフィを評価し比較や関連性について解析を行った。【結果】心拍変動パラメーターはいずれもPDにおいて有意に低下していた (CVRR-A 3.04±1.39 vs 2.14±0.91, p=0.036 ; CVRR-B 2.84±1.22 vs 1.57±0.54, p<0.001 ; CVRR-C 2.02±0.83 vs 1.14±0.34, p<0.001)。ROC解析ではCVRR-A (AUC=0.71)、CVRR-B (AUC=0.83)、CVRR-C (AUC=0.84) で、CVRR-BとCVRR-Cが優れていた。このAUC値はTilt試験での血圧変化 (AUC=0.80)、Valsalva負荷での血圧変化 (AUC=0.75)、Valsalva Ratio (AUC=0.76) よりも高い値であった。またPDにおいてCVRR-Cは心筋MIBGシンチグラフィのH/M比と有意な相関を認めた (r=0.45, p<0.01)。【結論】心拍変動パラメーターから最小値を選ぶ手法により、自律神経機能の低下を鋭敏に検出できる可能性を示された。CVRR-BとCVRR-Cの心拍変動低下の検出能は同程度であったが、CVRR-Cは立位に伴う交感神経機能の変化を反映している可能性が示された。

Pj-090-6 パーキンソン病におけるストレス誘発性血圧変動の検討

○大嶋 龍司、船山由希乃、加藤 量広、黒田 宙
みやぎ県南中核病院 脳神経内科

【目的】自律神経による血圧調整には、圧受容器反射を介する調整の他にストレス反応としての血圧・心拍の変化 (心血管ストレス反応) がある。パーキンソン病 (PD) における自律神経障害としては、起立性低血圧症 (OH) がよく知られているが、これは圧受容器反射における交感神経節後線維障害の影響が大きいとされている。ただし、PD患者における心血管ストレス反応については十分に検討されていない。そこで、本研究では、PDにおけるストレス課題に対する心血管ストレス反応の特徴を明らかにすることを目的とする。【方法】症例はPD患者が23例、対照群は神経筋疾患のない16例とした。ストレス課題としてはStroop testを使用し、課題による血圧および心拍の変化量を測定した。さらに、その変化量と各種認知機能検査結果 (全般的認知、注意、遂行、記憶、構成) を比較した。【結果】PD患者は対照群と比較し、ストレス課題中の収縮期血圧の変化量 (ΔSBP) が有意に小さかった。また、OH合併PD患者ではΔSBPがより小さかった。さらに、OH合併PD患者と認知機能スコアの間に関連性は見られなかったが、ストレス課題中のΔSBPが小さいPD患者では、単語再生課題の成績が有意に低下していた。【結論】PD患者においてストレス誘発性血圧変動は低下しているが、OH合併例ほどその傾向が強くなり、これは交感神経節後線維障害が関与していると考えられた。一方、心血管ストレス反応は中枢自律神経網 (前部帯状回、島皮質、扁桃核) を介し、またPDでは辺縁系における病理変化と認知機能障害の関連を示す報告もある。したがって、ΔSBPが小さいPD患者の記憶課題成績低下は、PD患者におけるストレス誘発性血圧変動の低下が交感神経節後線維の問題だけでなく、中枢自律神経網の機能低下をも反映している可能性を示唆する。

Pj-091-2 OpenPoseによるパーキンソン病患者歩行時における腕振りの解析

○松浦 慶太¹、阿部 健太²、田部井賢一²、大久保友幸²、中村 直子¹、松山 裕文¹、冨本 秀和¹
¹三重大学 脳神経内科、²東京都立産業技術大学院大学産業技術研究所

【目的】パーキンソン病 (PD) において、OpenPoseという人物の骨格を深層学習で推定するシステムを用いてビデオ画像を用いて客観的に歩行時の運動機能評価を行うこと。【方法】5例のPD患者の側方からのビデオ画像を用いて腕振りについて解析を行い、視覚的な評価と比較検討した。腕振りは肩関節および肘関節の位置を基準としてそのふり幅 (角度) を検討した。【結果】PD患者は、5名全員男性であり、平均年齢62.0歳、Hoehn & Yahr stageは2-3であった。また、健常者男性3名、平均年齢40.6歳も併せて検討した。PDにおける左右の手振りの比 (右/左) は、それぞれ122、21-37、100-163、91-156、67-89%であり (1例を除いて複数回解析あり)、また、正常例では、それぞれ101、68、101%であった。全例において、手振り角度は、視覚評価と同様の傾向を得た。しかし、PDの重症度と必ずしも一致せず、健常者においてもその角度は一定ではなかった。一例onおよびoff時に評価された例において、Off時の腕振り角度が41.09度、右18.09度がON時において43.85度右42.56度であり、視覚評価上の右手振りの改善と対応していた。【結論】OpenPoseを用いた手振りの大きさの推定は、視覚評価を適切に反映しているものと考えた。ただ、重症度は必ずしも反映していなかった。左右差を認めることはPDの特徴として考えられたが、正常群でも左右差を認めるケースもあり、今回の少数例の検討においてはPDとしての明確な特徴とは言えなかった。今後は、症例数を増やすとともに、下肢などほかの部位にもこの角度解析を応用してより精密な解析を行うことで、PD患者の歩行の客観的評価法として確立したい。

Pj-090-5 自律神経障害患者における脂漏性顔貌の定量的評価

○中原 淳夫、山崎 幹大、岡 尚省、仙石 謙平
東京慈恵会医科大学附属第三病院 脳神経内科

【目的】発汗障害はパーキンソン病 (PD) を中心としたレビー小体病 (LBD) において自律神経症状のひとつとして知られているが、なかでも脂漏性顔貌は代表的な自律神経症状のひとつとして臨床の場でしばしば経験する。今回我々は自律神経障害を有する患者において皮膚の状態を評価した。【対象・方法】2020年4月から2021年6月までに当院通院中の患者で自律神経障害が示唆された26例 (男性13例、女性13例、年齢中央値75.5歳) を対象とした。26例の内訳はLBD16例、多系統萎縮症4例、他疾患6例であった。いずれの症例も抗パーキンソン病薬等の投薬なしの未治療状態で評価した。安静臥床下で前額部、後頭部、胸部、四肢の油分、水分、pHを測定し、その傾向について比較検討した。検定にはPearsonの相関係数とWilcoxon順位検定を用いた。【結果】前額部においてのみ油分と水分間の数値に負の相関関係を認めた (r=-0.546, p=0.007)。後頭部、胸部、四肢では相関関係は得られなかった。症例をLBD群、非LBD群に分類して検討した結果、有意差は得られなかったが前額部における油分量がLBD群で高い傾向がみられた (平均値:128.2/87.7;p=0.17)。また非LBD群をMSA群と非MSA群に分類して検討した結果、前額部の油分値が非MSA群で低い傾向がみられた (平均値:128.2/102.8/77.7)。【結論】発汗障害の存在が皮膚の油分量を増加させることが定量的に示された。また本研究では群間に有意差は得られなかったものの、自律神経障害を疑う患者の中でもLBD患者でより脂漏性顔貌が出現しやすい可能性が示唆された。症例数が少なく今後の症例の蓄積を要する。

Pj-091-1 パーキンソン病患者におけるスマートフォンを用いた姿勢調整の定量的評価の確立

○大沼 亮^{1,2}、星 文彦³、早乙女雄紀¹、酒井 朋子²、神野 哲也^{2,4}
¹医療法人名圭会介護老人保健施設ケアタウンゆうゆう リハビリテーション部、²東京医科大学大学院 医歯学総合研究科 リハビリテーション医学分野、³埼玉県立大学大学院 保健医療福祉学研究所、⁴獨協医科大学埼玉医療センター 整形外科

【目的】本研究はパーキンソン病 (PD) 患者の片脚立位テスト (OLS) でスマートフォン (スマホ) の加速度計を用い、予測的姿勢調整 (APA) の定量的評価を可能とすることを目的とした。【方法】対象は健常高齢者11名 (平均70.7±3.1歳) とPD患者13名 (平均75.0±5.7歳) とした。実験装置は加速度計 (AMWS020)、スマホ (iphone6)、スマホ用のfree application (phyphox) を使用した。スマホと加速度計をベルトに収納して骨盤 (SI) に装着し、両足部位位置は骨盤幅に指定した。左右2回ずつ計4回の計測を行い、左右の足上げ条件を指定した。OLS動作開始合図で時間軸を正規化した。加速度の左右方向成分を計測した。加速度は立脚側方向への最大値時点迄の時間 (peak latency:PL) と移動量 (peak magnitude:PM) をAPA特徴量として解析した。統計処理は妥当性を検討するために加速度計とスマホでのPLとPMの比較を実施した。高齢者、及びPD患者のPLとPMの比較をするためにt検定を用いた。また、PD患者のAPA特徴量とTUG、MiniBestest、OLS保持時間をPearson相関係数にて調べた。【結果】加速度計とスマホのPLとPMに有意な相関を認め、計測における妥当性が示された (r=0.98)。PD患者は高齢者と比較し、PLの遅延とPMの低下を認めた (p<0.05) (p<0.01)。PD患者のAPA特徴量とMiniBestest と、PMはTUGとOLS保持時間との間に相関を認めた (r=0.76) (r=-0.66, r=0.61)。【結論】スマホを用いた予測的姿勢調整の定量的評価における妥当性が示された。また、PD患者におけるPLの遅延とPMの低下を示した。これは、PD患者における姿勢調整能力の低下を表し、スマホで測定可能なAPAの定量的評価となり得る。

Pj-091-3 パーキンソン病のQOLに影響を及ぼす臨床因子の網羅的検討

○東 篤宏¹、大嶽れい子¹、安達 隼輔²、辻村 優次¹、江坂 好加¹、中野 頌子²、林 和孝¹、加藤 邦尚¹、坂野 文彦¹、菊池 洗一¹、前田 利樹³、長尾龍之介¹、石川 等良³、廣田 政吉¹、村手健一郎¹、島 さゆり¹、水谷 泰彰¹、植田 晃広³、伊藤 瑞規²、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学病院 脳神経内科学講座、²藤田医科大学 ばたね病院、³藤田医科大学 岡崎医療センター

【目的】パーキンソン病 (PD) で確立された臨床指標とPDQ39との関係を明らかにする。【対象】MDS 診断基準で probable を満たすPD 86例 (男性48例、女性38例、平均年齢70.3±9.1歳、平均罹病期間7.4±4.5年)。【方法】PDの全般指標 (MDS-UPDRS Part I-IV)、高次脳機能 (MoCA-J・ACE-R・FAB・MMSE)、うつ (Geriatric Depression Scale 15)、日中の眠気 (Epworth Sleepiness Scale)、自律神経 (SCOPA-AUT) の各指標について、単回帰と重回帰分析を用いてPDQ39の合計スコアならびに下位項目との関連を検討した。【結果】PDQ39は、MDS-UPDRS Part I (R²=0.3303)、Part II (R²=0.3337)、ESS (R²=0.259)、GDS15 (R²=0.191)、SCOPA-AUT (R²=0.172) と有意に相関を認めた。この5つの指標を用いた重回帰分析では、Part I (t=3.11, p=0.0026)、GDS15 (t=2.89, p=0.0049)、Part II (t=2.81, p=0.0062)、ESS (t=2.43, p=0.0174) と関連を認め、R²は0.532であった。PDQ39の下位項目では、Part Iは運動能力、ADL、精神的健康観、認識、身体的不快感、Part IIはADL、ESSは認識、SCOPA-AUTとGDS15は身体的不快感と精神的健康観と相関を認めた。【結論】PDのQOLには多彩な非運動機能とADLが密接に関連しており、MDS-UPDRS Part IIは良い治療指標となりうる。一方、QOL低下の原因となっている内容に応じた対応方法を考える必要がある。

21日 一般演題 ポスター (日本語)

Pj-091-4 パーキンソン病ならびに多系統萎縮症における超音波装置を用いた嚥下機能の特徴

〇横手 颯¹、高橋 信敬¹、米良 英和¹、岩本恵理子²、嶋田 裕史²、津川 潤³、梅本 丈二⁴、坪井 義夫¹
¹福岡大学病院 脳神経内科、²福岡大学病院 臨床検査部、³福岡大学筑紫病院 脳卒中センター、⁴福岡大学病院 摂食・嚥下センター

【目的】パーキンソン病 (Parkinson disease:PD) ならびに多系統萎縮症 (Multiple system atrophy:MSA) は、疾患の進行とともに嚥下機能は低下し、誤嚥性肺炎は予後に大きく関与するため、その機能評価は重要である。超音波検査は、侵襲性がなく、簡便で、リアルタイムに多くの情報をえることができる。今回PDならびにMSA患者において、超音波検査装置を用いた嚥下機能の特徴について検討した。【方法】対象は、PD患者23名(平均年齢:69.5歳、男性:9名、女性:14名、H&Y:2.8、mRS:2.8、罹病期間:8.1年)、MSA患者12名(平均年齢:66.4歳、男性:5名、女性:7名、H&Y:2.8、mRS:2.6、罹病期間:2.6年)および対照群として正常健常者24名とした。超音波装置を用いて、①安静時の舌厚(mm)、②舌断面積(mm²)を測定し、さらにオトガイ舌骨筋の動きをMモードで記録し、③嚥下運動開始から終了までの頂点数、④嚥下開始から終了までの時間(sec)、⑤嚥下開始から最初の収縮の頂点までの速度(mm/msec)、⑥嚥下時の舌厚(mm)、について計測した。また、舌圧測定装置を用いて最大舌圧(kPa)を測定した。嚥下障害について、臨床症状としては嚥下造影検査にて確認した。【結果】正常健常者に比し、PDでは安静時の舌厚は小さく(5.45vs6.66mm, p=0.003)、嚥下時間は長く(2.58vs1.35sec, p=0.003)、頂点数は多く(2.89vs1.42, p=0.009)、最大ならびに最小の舌厚は小さかった(9.40vs11.31mm, p=0.005、5.58vs7.52mm, p<0.001)。MSAでは、最小の舌厚のみ小さかった(6.83mm, p=0.007)。また、舌圧は、舌厚、舌断面積と相関を認めた。しかし、嚥下障害の有無において、各種項目に有意差はみられなかった。【結論】超音波検査による嚥下機能評価により、PDならびにMSA患者の舌厚、舌断面積、嚥下時間、頂点数などの特徴が認められた。しかし、実際の嚥下障害との相関に乏しく、臨床的有用性に関しては今後さらなる検討が必要である。

Pj-091-6 パーキンソン病患者の一次運動野における神経可塑性と臨床症状との関連

〇守安正太郎¹、清水 崇宏¹、本田 誠¹、宇川 義一²、花鳥 律子¹
¹鳥取大学医学部医学科脳神経医学講座脳神経内科学分野、²福岡県立医科大学医学部ヒト神経生理学講座

【目的】非侵襲脳刺激(NIBS)はヒトの脳に神経可塑性を誘導する事が可能である。NIBSの中でも4連発磁気刺激法(QPS)は効果的かつ少ないとされている。これまでのNIBSによる検討では、パーキンソン病(PD)患者の一次運動野(M1)における長期増強(LTP)様効果はof時に消失し、L-Dopaにより改善することやジスキネジアの出現との関連が報告されているが、LTP様効果とパーキンソン病症状との関連は不明である。QPSを用いてLTP様効果と臨床症状との関連について検討した。【方法】対象はPD患者16名、L-dopa投与時と非投与時で、M1にLTP様効果を誘導する4連発磁気刺激法(QPS-5)を与え、QPS-5前後での運動誘発電位振幅の比(MEP比)をLTP様効果の指標とし、MEP比とMDS-UPDRSとの関連を検討した。またMEPを測定した側の上肢での無動、固縮、振戦とMEP比との関連についても検討した。【結果】L-DopaによりMEP比は有意に大きくなった。MEP比とMDS-UPDRS Part I (r = -0.464)、Part II (r = -0.366)、Part III (r = -0.383)に有意な負の相関を認めた。症状別では固縮(r = -0.397)と無動(r = -0.617)において有意な負の相関がみられ、特に無動との相関が強かった。振戦(r = -0.003)とは有意な相関を認めなかった。【結論】PD患者におけるM1の神経可塑性誘導の障害は、運動臨床症状、特に無動と強い関連があることが示された。M1の機能障害がPD患者の固縮・無動(特に無動)の発症に関与しており、MEP比が症状の程度を反映できる可能性がある。

Pj-092-2 筋萎縮性側索硬化症患者におけるMRI T2* precentral knob病変の検討

〇今居 達也、入江 研一、盛満 真人、上野俊太郎、菊池 真介、久石 貴久、谷脇 考恭
¹東北大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)初期で、片側上肢筋萎縮を初発症状とし、診断後の外来診療の過程で、緩徐な進行経過をたどる病型をたどる症例をしばしば経験する。ALS患者の頭部MRI T2*でprecentral knobの萎縮と皮質の低信号を来すことが報告されているが、臨床症状との関連は検討されていない。片側上肢萎縮型のALSと他の病型の臨床的特徴、画像所見との比較検討を行う。【方法】当院に2019年12月1日から2021年10月31日に入院し、ALSと診断した患者を対象とした。頭部MRIの読影を脳神経内科専門医2名で行い、T2*及びSWIにおける、precentral knobの萎縮と皮質低信号の有無を評価した。precentral knobの萎縮とT2*皮質低信号を来した症例(以後T2*陽性群)、T2*陰性群の臨床的背景因子、発症から入院までの期間、ALS Functional Rating Scale (ALSFRS)-Rをそれぞれ比較した。臨床徴候では運動機能の左右差をMMT2以上の差とした。二群間における統計解析にMann-WhitneyのU検定を用いた。【結果】対象56人のうち、T2*陽性群が7人、T2*陰性群が49人であった。T2*陽性群及び陰性群の臨床背景として、年齢、性別は71.4±5.0歳、女性43% (vs T2*陰性群68.7±11.248%; p=0.532,1.000) と差はなく、発症から入院までの罹病期間は22.9±22.7ヶ月 (vs 19.3±18.2; p=0.643)、肺活量は2.84±0.99 (vs 2.52±1.09; p=0.468)、ALSFRS-Rは36±10.4 (vs 34±10.6; p=0.594)と有意差はなかった。上肢発症が100% (vs 54%; p=0.034)、左右差が86% (vs 13%; p<0.000)と有意にT2*陽性群が多かった。左右差は年齢、性別、臨床徴候で調整し、独立してT2*陽性に関与していた。また、T2*陽性群7人はいずれも右利きで、上肢の萎縮はいずれも左側であった。【結論】MRI T2* precentral knob皮質低信号が利き手の逆側の上肢萎縮に関与していた。上位運動ニューロンの画像所見と下位運動ニューロンの臨床徴候との関与に関して、更に症例蓄積を行う必要がある。

Pj-091-5 足運動解析機器を用いたパーキンソン病の足運動の定量的評価

〇酒井 克也¹、望月 仁志¹、石井 信之²、塩見 一剛¹
¹宮崎大学医学部附属病院 脳神経内科、²千代田病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病(PD)のすくみ現象や加速現象は歩行時の易転倒性の原因となり、患者のQOLは低下する。易転倒性の重症度や治療効果を判断する際、患者や医師の主観による判定に依存し、検者による評価のばらつきや再現性に欠く可能性がある。また、評価項目の多い用手的スコアリングは臨床現場では煩雑となることもある。客観的かつ簡易的に易転倒性を評価できる尺度として、足運動の評価から算出した定量的評価を提案する。【対象・方法】対象は、2021年4月~7月の期間で当科通院中のPD患者33名(すくみ足有[FPD群]、女性10名、男性7名;すくみ足無[nPD群]、女性6名、男性10名)と16名の健常人[nL群](女性7名、男性9名)。方法は、100cm×40cmのボードに5つのライトとそれに対応する圧センサーを備え付けた軽量の機器を製作した。被検者は椅子に座った状態でライトの光るタイミングで足をライトに対応する各圧センサー上に随意的に足を移動させる。ライトの点灯はコンピューターで制御し、点灯の順番と時間の異なるタスクを2つ設定した。タスクはランダムに光るライトに合わせて圧センサー上に足を運ぶタスク1(visual guided reaction)、一瞬点灯するライトの位置を記憶し合図とともに対応するセンサー上に足を運ぶタスク2(memory guided reaction)で構成される。【結果】タスク1では、FPDが、nL群よりも有意に反応時間が延長していた(nL vs FPD; p = 0.0331)。タスク2ではFPD群がnPDおよびnL群よりも有意に反応時間の延長を示した(nPD vs FPD; p = 0.0005、NL vs FPD; p < 0.0001)。【結論】臨床経過の中で重要なすくみ足について、タスク2はその有無を有意に反映した結果となった。反応時間延長の程度はすくみ足の程度の定量化に寄与する可能性がある。

Pj-092-1 「自分は筋萎縮性側索硬化症ではないか」という妄想 いわゆるALS恐怖症 3例の臨床的特徴

〇丹羽 文俊¹、渡辺 杏里²、富永 敏行²、水野 敏樹¹
¹京都府立医科大学病院 脳神経内科学、²京都府立医科大学病院 精神機能病態学

【目的】他覚的神経学的異常が明らかでないものの「自分は筋萎縮性側索硬化症(ALS)ではないか」という不安に悩み続ける患者が少なからず存在する。そういった3症例を検討しその臨床的特徴について明らかにする。【方法】症例1は元ホームヘルパーの50歳代女性。主訴は四肢の脱力、しびれ感。筋力低下の自覚を契機に、全身の縮めつけ感、四肢の違和感、びくつき感などを自覚するようになった。症例2は介護職の40歳代男性。主訴は全身のびくつき感。整形外科で頸椎症を指摘されていた。2年ほど前からの四肢のびくつき、肩甲骨周囲の不快感、両上肢疼痛などの訴えあり、他院で心因性といわれ当院へ転院通院。症例3は臨床工学士の30歳代男性。主訴は全身のびくつき。腰痛があり整形外科にも受診。呼吸の圧迫感にはじまり、抑うつ症状、四肢の震え、眼瞼・四肢のびくつきが時々出現し受診相談。いずれも体重減少や筋萎縮、筋力低下は明らかでなく、筋線維束萎縮も認めず、神経学的に異常は認めず。しかしご本人は「ALSではないか」という不安が拭いきれず何度も受診を重ねた。1~2年間経過をみているが所見は著変なし。症例1は強い希望もあって針筋電図検査も含めALS関連検査を施行したが正常範囲であった。強い不安焦燥のため精神神経科入院治療サポートを受けながら検査結果説明も行なった。症例3は抗不安薬で症状は緩和し精神神経科も通院された。【結果】3例にいえることは、①医療従事者、あるいは多少の医学知識を有している患者であった。②脳神経科での説明では修正がきかない疾病妄想にとらわれ、精神神経科の介入が必要となることもあった。【結論】このような心気不安には、患者の医学知識によって歪んだ解釈モデルを把握し、正確な情報提供とともに精神神経科のサポート体制も必要となる。こうした症候群を学術用語として「ALS恐怖症」と呼ぶことを提唱したい。

Pj-092-3 ALS発症から診断までの期間は疾患進行の予測因子となりうる

〇池田 謙輔¹、四條 友望¹、鈴木 直輝¹、割田 仁¹、川内 裕子¹、光澤 志緒²、井泉瑠美子¹、黒田 宙¹、加藤 昌昭^{1,2}、青木 正志¹
¹東北大学病院 脳神経内科、²総合南東北病院 脳神経内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis; ALS)の初発症状から診断までの期間(duration between symptom onset and diagnosis; DOD)が疾患進行の予測因子となりうるかを検証する。【方法】2011年4月から2020年3月までに所属施設で新規診断した改訂El Escorial診断基準でpossible以上を満たすALS患者119名を対象とした。発症から診断までの期間が18ヶ月以内をDODが短い群(n=84)、それ以降をDODが長い群(n=35)に分類し、発症からALSによる死亡もしくは気管切開下人工換気までの期間をエンドポイントとして後方視的に比較検証した。統計学的解析には発症から診断までの期間については、Brunner-Munzel検定を用い、初発部位ごとのサブグループ解析にはKruskal-Wallis検定を用いた。DODとBMIの低下率または改訂ALS機能評価スケールの低下率との関連についてはPearsonの相関係数を用いた。有意水準はすべて5%とした。【結果】DODが短い群はDODが長い群と比較して発症から死亡もしくは気管切開下人工換気までの期間が有意に短かった。初発部位を球筋、上肢筋、下肢筋の各領域に分けてサブグループ解析すると、初発部位が上肢筋または下肢筋の患者群でも同様にDODが短い群はDODが長い群と比較してエンドポイントまでの期間が有意に短かった。さらに、DODはBMIの低下率(-0.23 ± 0.28 vs -0.01 ± 0.05)と改訂ALS機能評価スケールの低下率(-0.83 ± 0.76 vs -0.27 ± 0.33)それぞれと負の相関を示した。【結論】DODは診断時点でALSの進行速度を予測する簡便かつ有用な因子となりうる。

Pj-092-4 筋萎縮性側索硬化症の診療状況と転帰に関する検討(第2報)

○松尾 宏俊¹、藤井 直浩^{1,2}、田原 美喜^{1,6}、孫 明子¹、中村 拓真^{1,2}、田中 章景^{1,2}、能登 祐一^{1,2}、小川 暢弘³、北村 彰浩³、金 一暁³、前田 憲吾¹、長谷川浩史³、雨森 正記⁶、久我 正文⁶、漆谷 真³、水野 敏樹²

¹ 近江八幡市立総合医療センター 脳神経内科、² 京都府立医科大学 大学院医学研究科 脳神経内科学、³ 滋賀医科大学 脳神経内科、⁴ ヴォーリス記念病院 神経内科、⁵ 滋賀県立総合病院 脳神経内科、⁶ 近江八幡市蒲生郡医師会

【目的】滋賀県東近江地域(医療圏人口 約25万人)での筋萎縮性側索硬化症(以下、ALS)患者の診療内容や転帰を把握し、その課題を検討する。【対象・方法】2006年10月から2021年11月までの約15年間に当院にて診療したALS患者48例(男性33例、女性15例、発症時の平均年齢70.9歳)を対象として、診療の状況と転帰を後向きに解析した。【結果】患者の発症年齢としては、60,70歳代が最も多く、いずれも18例ずつあり、両者で全体の3/4を占めた。発症から診断までに要した期間は、平均10.5か月だった。初発症状は、構音障害が18例(37.5%)、単肢の筋力低下が13例(27.1%)だった。頸椎症の合併は11例(22.9%)、経管栄養の実施は15例(31.3%)、その内訳は胃瘻造設13例、経鼻胃管2例、呼吸補助手段の使用は19例(39.6%)、その内訳は人工呼吸器管理4例、非侵襲的陽圧換気療法13例、在宅酸素療法2例、リルプールの使用歴があったのは30例(62.5%)だった。調査最終時点で存命中の3例を除いた死亡確認例45例に着目すると平均死亡年齢は73.0歳、その平均罹病期間は28.9か月だった。当院での死亡は21例(46.7%)、在宅での死亡は6例(13.3%)だった。直接死因では、肺炎・呼吸不全が30例(66.7%)、突然死が9例(20.0%)、自殺が2例(4.4%)、その他が8例(8.9%)だった。剖検を実施できたのは、12例(25.0%)だった。【考察・結論】滋賀県東近江地域でのALS診療の現状を明らかに出来た。近年、診断精度の向上により、ALSの症例が増加している。今回対象とした各症例には、全経過を通じて多くの医療スタッフが関与していた。ALS症例に対しては医療面だけでなく、福祉的なケアも含めた横断的、包括的な協力や連携が改めて重要と考えられた。

Pj-092-5 当院での筋萎縮性側索硬化症患者の胃瘻と人工呼吸器の頻度

○坂井 研一、麓 直浩、原口 俊、田邊 康之
南岡山医療センター 脳神経内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)は最終的には嚥下困難や呼吸不全が出現するため、胃瘻造設や人工呼吸器の使用について何度も話し合うことが多い。最近の当院入院ALS患者が、経鼻胃管、胃瘻や人工呼吸器をどの程度選択しているかを検討した。【方法】2017年1月から2021年9月の期間に当院で亡くなったALS患者の診療録を用いてレトロスペクティブに調査した。ALSでは在宅と入院を短期間に繰り返す患者と在宅が困難になり長期入院となる患者がいる。経鼻胃管、胃瘻、非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)、気管切開、気管切開下陽圧換気療法(TPPV)の有無を入院の前後で検討した。繰り返して入院した患者については、最後の入院時の記録を使用した。【結果】この期間に亡くなったALS患者は47名(男性29名、女性18名)、死亡時の平均年齢は72.8歳。死亡時に胃瘻造設していたのは男性12名(41.3%)、女性10名(55.6%)。経鼻胃管は男性11名(37.9%)、女性5名(27.8%)。胃瘻も経鼻胃管も無い患者が男性は6名(20.7%)、女性が3名(16.7%)いた。NPPVまでの使用は男性6名(20.7%)、女性4名(22.2%)。男性では気切した12名(41.3%)全員がTPPVであったが、女性は6名気切してTPPVは5名(27.8%)だった。【結論】ALS患者には栄養状態の維持のために胃瘻造設を勧めることも多いが、実際に増設しているのは半数程度であった。胃瘻を増設しない患者は、経鼻胃管を挿入することが多いが、それも拒否する患者が2割近く存在した。TPPVは地域によって差はあるが、日本全体では3割程度という報告がある。また男性の方が女性よりもTPPVの比率が高いという報告もあり、当院での結果も同様であった。

Pj-092-6 筋萎縮性側索硬化症における経皮内視鏡的胃瘻造設術の鎮静に関する検討

○上木 英人¹、宮地 洋輔¹、東山 雄一¹、小林絵礼奈¹、林 紀子²、木村 活生²、岸田 日帯²、上田 直久²、土井 宏¹、竹内 英之¹、田中 章景¹

¹ 横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学、² 横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)では早期の経皮内視鏡的胃瘻造設術(PEG)が推奨されているが、明確な基準はない。鎮静薬の影響等で%FVC 50%未満では呼吸不全のリスクがあり、合併症は造設時と1ヶ月以内に多いとされている。近年は内視鏡や胃瘻のデバイスの発達に伴い、使用する鎮静薬の量は従来よりも少量で十分な可能性がある。本検討では、ALSに対するPEG施行中の鎮静の安全性について調査した。【方法】対象は、2016年1月から2020年12月までの期間中にPEGを施行したALS症例39例(男性20例、女性19例、平均年齢67.9歳)。術前の呼吸機能検査、動脈血ガス分析、およびPEG施行中の鎮静、鎮痛に用いた注射薬などにつき、診療録から後方視的に情報収集した。また、30日以内の死亡についても情報収集をおこなった。PEGの手技は経鼻内視鏡による観察下で行われ、胃瘻キットはイデアリアルボタン®を使用した。【結果】発症からPEGまでの期間は平均30.5ヶ月であった。呼吸機能検査では、%VC 60.0±17.3%、%FVC 58.6±17.9%、動脈血ガス分析では、PaCO₂ 41.9±5.3 mmHg、HCO₃⁻ 26.9±2.8 mEq/Lであった。鎮静にはmidazolamかつもしくはdiazepam、鎮痛にはpentazocineが使用されていた。鎮静ではmidazolam単独使用が23例と最も多く、平均用量は2.2±1.1 mgであった。Midazolam投与量と各種因子との相関を調べたところ、年齢が高い方が有意に投与量は少なかった(p=0.043、r=-0.43)が、呼吸機能や血ガス分析の結果等との間には相関はみられなかった。PEG後30日以内の死亡は2例あり、1例(78歳女性)はPEG後にたこつほ型心筋症を合併して7日後に死亡、もう1例(85歳女性)は球症状が極めて強く、鎮静薬、鎮痛薬いずれも使用しなかったが、30日後にALSの自然経過により死亡した。他には重大な合併症はみられなかった。【結論】ALSにおけるPEG施行時の鎮静は、経鼻内視鏡下で安全に施行することができる。

Pj-093-1 当院におけるMSA-PとMSA-Cの臨床的特徴の差異についての検討

○榎井満里奈、梅原 淳、幕 昂大、北川 友通、佐藤 健朗、高津 宏樹、小松 鉄平、坊野 恵子、坂井健一郎、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】多系統萎縮症は、パーキンソン症状が主体のMSA-Pと小脳症状が主体のMSA-Cに大別される。今回、MSA-PとMSA-Cの臨床的特徴の差異を明らかにすることを目的とした。【方法】2012年1月から2021年11月の間に、Gilmanの改定診断基準にてprobable MSAと診断した34例を対象に、発症年齢、性別、Body mass index(BMI)、認知機能、前頭葉機能、嚥食、運動症状[Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III]、自律神経障害(CVR-R、起立性低血圧)重症度、糖尿病・高血圧・脂質異常症の罹患および喫煙歴を評価した。【結果】MSA-Pは11例、MSA-Cは23例に認められた。平均発症年齢はMSA-Pで有意に高く(70.8歳 vs. 64.2歳、p=0.022)、性別ではMSA-Pで女性発症が多かった(8例 vs. 8例、73% vs. 35%、p=0.038)。平均UPDRS part IIIはMSA-Pで高値であった(26.4 vs. 12.7、p=0.005)。MSA-P、MSA-Cともに全例で糖尿病の罹患歴を認めなかった。高血圧罹患歴および喫煙歴はMSA-Pにて少ない傾向を認めた(ともにp=0.061)。BMI、認知機能、嚥食、自律神経障害重症度、脂質異常症の罹患歴においては両疾患で有意な差を認めなかった。【結論】MSA-PはMSA-Cと比較して高齢、女性発症例が多かった。BMI、認知機能、嚥食、自律神経障害重症度は差異を認めなかった。MSA全体での糖尿病罹患歴の乏しさや、MSA-Pにて高血圧罹患歴、喫煙歴が少ない傾向については、さらなる症例数の蓄積が重要と思われる。

Pj-093-2 多系統萎縮症における栄養状態と生命予後との関連

○浅野 友梨、清水 俊夫、飛澤 晋介、木田 耕太、林 健太郎、高橋 一司
東京都立神経病院 脳神経内科

【背景】我々は診断時体格指数(BMI)や診断後のBMI変化率は、多系統萎縮症(MSA)患者の生命予後との関連を認めなかったことを過去に本学会で報告した(2019年第61回日本神経学会学術集会)。MSA患者の体重変化には多因子との関与が推定されたため、新たに栄養状態の指標に血清アルブミン値、血清コレステロール値を加え検討した。【目的】MSA患者の栄養状態と生命予後の関連を明らかにする。【方法】2010年1月から2021年10月までに当院に入院したprobableまたはpossible MSA患者233例を対象とした。診断時BMIおよび、経管栄養導入時と2回目以降の入院時BMIから算出するBMI変化率と、死亡または気管切開までの期間の関連を検討した(Spearman相関係数)。血清アルブミン、総コレステロール値、prognostic nutritional index(PNI)、経管栄養導入時の動脈血CO₂分圧(PCO₂)と、生命予後との関連を検討した。【結果】対象患者のうち気管切開前の転院症例102例は検討から除外した。経管栄養導入は62例、胃瘻造設は41例、気管切開は45例であった。発症から死亡または気管切開までの期間は平均6.5年(SD 2.9年)、診断から死亡または気管切開までの期間は平均2.9年(SD 2.2年)であった。診断時または経管栄養導入時の血清アルブミン値は、それぞれ診断後または経管栄養導入後の生命予後と正の相関を認めた(p=0.005、p=0.035)。診断時PNIは、診断後の生命予後と正の相関を認めた(p=0.009)。診断時BMIや診断後BMI変化率は、発症後や診断後の生命予後とは相関を認めなかった。胃瘻造設時のPCO₂は、胃瘻造設後の生命予後と負の相関を認めた(p=0.043)。【結論】MSA患者では、血清アルブミン値やPNIを用いて評価した診断時または経管栄養導入時の栄養状態は、生命予後と関連していた。嚥下障害による栄養不良を予防するため、早期の経管栄養が有用である可能性がある。

Pj-093-3 CANVASにおける線維束性収縮と運動ニューロン障害

○宮地 洋輔¹、土井 宏¹、宮武 聡子^{2,3}、林 紀子⁴、東山 雄一¹、木村 活生²、上木 英人¹、岸田 日帯²、竹内 英之¹、松本 直通^{2,4}、上田 直久¹、田中 章景¹

¹ 横浜市立大学 脳神経内科・脳卒中科、² 横浜市立大学附属病院 遺伝子診療科、³ 横浜市立大学医学研究科 遺伝学教室、⁴ 横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科

【目的】Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome(CANVAS)では、当初報告されたRFC1遺伝子のAAGGGリピートの延長に起因する例では、感覚神経の異常(sensory neuronopathy)や自律神経の異常が高頻度に見られる一方で、運動神経の異常については殆ど報告されていない。一方、近年報告されたACAGGリピートの延長に起因する例では、fasciculationがみられることがあり、運動神経の障害が示唆されている。本研究では、運動神経伝導検査(MCS)・神経反復刺激試験(RNS)・針筋電図検査(nEMG)所見から、CANVAS例におけるfasciculationの病態と運動神経の障害について検討する。【方法】遺伝子検査で診断されたCANVAS例で、nEMGを施行し得た6例につき、後方視的に検討した。【結果】AAGGGリピート延長を伴う4例ではfasciculationを含め臨床的な運動神経の障害はみられず、電気生理学的検査でも異常を認めなかった。ACAGGリピート延長を伴う2例のうち1例は、診察上、筋力低下はないもののfasciculationを認めた。しかし、MCS・RNSの異常はなく、nEMGでも fasciculation potentialは認められなかった。一方、随意収縮時に高振幅持続電位・動員減少を認めたことから、診察上のfasciculationはcontraction fasciculationであると考えられた。もう1例では、筋力低下およびfasciculationがみられ、MCSにおける複合筋活動電位の振幅低下、RNSでの漸減現象、nEMGにおけるfasciculation potential、随意収縮時の高振幅持続電位・動員減少を認めた。【結論】CANVASのACAGGリピート延長例ではfasciculationがみられ、運動神経障害を併存していると考えられたが、その病態は真のfasciculationであるものと、contraction fasciculationによるものが混在している可能性が示唆された。

21日
一般演題
ポスター(日本語)

Pj-093-4 多系統萎縮症の自律神経障害における安静時CVR-Rの有用性の検討

○谷藤 秀一¹、勝瀬 一登¹、石浦 浩之¹、三井 純²、戸田 達史¹
¹東京大学医学部附属病院 脳神経内科、²東京大学大学院医学系研究科分子神経学講座、³東京大学大学院医学系研究科分子神経学講座

【目的】多系統萎縮症(MSA)の診断には、複数モダリティによる自律神経障害の評価が必要である。安静時CVR-Rは、簡便に施行可能な心臓副交感神経パラメータとして知られるが、MSAでの報告は限られるため、今回、MSAの自律神経障害におけるCVR-Rの有用性を検討した。【方法】2015~2021年8月に当科に入院したGilman Criteriaに基づくProbable MSAのうち、家族歴、糖尿病、不整脈がある例を除外し、入院時にCVR-R(安静時、連続100心拍)を施行した症例を後方視的に抽出した。MSAの関連症状が初発であった年齢を発症年齢と定めた。期間内に複数入院した症例は、初回入院時のデータのみを使用した。各症例のCVR-R値を年齢毎の健常平均CVR-R値[藤本,1987]で除した指標をCVR-R ratioと定め、Schellong, head-up tilt試験は3分以内に収縮期血圧20 mmHg以上、あるいは拡張期血圧10 mmHg以上低下した場合、陽性と定義した。【結果】MSA-C 29例とMSA-P 18例を解析した。CVR-R 施行時の平均年齢は、MSA-C 61.2±8.5歳、MSA-P 64.4±8.1歳であった。CVR-R 平均はMSA-C 1.94±0.97、MSA-P 1.50±0.72、年齢で正規化したCVR-R ratio平均はMSA-C 0.82±0.40、MSA-P 0.63±0.29であり、MSA-P群より低い傾向があった(p=0.095)。CVR-R値<2.0をカットオフとすると、発症年齢を特定できた46例で、発症4年以降では感度87%(20/23)であったが、発症3年以内では70%(16/23)であった。CVR-R値>2.0であった11例では全例で排尿障害を認め、Schellong試験陽性は7例、Schellong試験陰性の4例中1例はhead-up tilt試験陽性であった。【結論】安静時CVR-Rは簡便に自律神経障害を評価でき、MSA発症4年以降では感度が高く有用と考えられる一方、発症初期では陰性も認められる。MSA病初期における自律神経障害評価では、Schellong試験や膀胱直腸障害の有無など、複数のモダリティで適切に評価する必要がある。

Pj-093-5 歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症に対する薬剤治療と長期予後の検討

○矢下 大輝、松川 敬志、石浦 浩之、三井 純、佐竹 渉、辻 省次、戸田 達史
東京大学医学部附属病院脳神経内科

【目的】歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA: Dentatorubral-pallidolusian Atrophy)はATN1遺伝子のCAGリピート延長により生じ、常染色体優性の遺伝形式をとる脊髄小脳変性症の一つである。CAGリピート数と発症年齢が逆相関し、発症年齢に基づいて臨床像から若年型、早発成人型、晩期成人型に分類される。長期予後については、伸長リピート数と車椅子使用年齢、死亡年齢が逆相関するという報告があるが、未だ不明点が多い。【方法】2005年から2021年に当科に入院し、ATN1遺伝子のCAGリピート伸長を確認されたDRPLA患者を対象とし、経過と治療を後方視的に追跡した。【結果】21例(男:女=12:9)がDRPLAと診断され、リピート数は平均61.3(55~73)、発症年齢は平均31.6歳(3~59歳)、観察期間は16.0年(6~30年)、若年型8例、早発成人型5例、晩期成人型8例であった。誤嚥性肺炎は9例、月1回以上のてんかん発作もしくは痙攣重積は8例、胃瘻造設は7例、死亡は4例であった。月1回以上の発作もしくは痙攣重積があった8例中、7例が誤嚥性肺炎を発症し、6例が胃瘻造設した。若年型、早発成人型、晩期成人型で、DRPLA発症から誤嚥性肺炎発症までの期間中央値は19 vs. 10 vs. 15年(p=0.35)で、発症15年時点の胃瘻造設率は15 vs. 25 vs. 50%(p=0.90)であった。抗てんかん薬は14例で、一人あたり平均3.5剤使用された。5例以上に使用された抗てんかん薬の開始前後で痙攣発作頻度を減少させた割合は、バルプロ酸5/8、クロナセラム3/6、ラモトリギン2/6、レベチラセタム4/5、ゾニサミド1/5であった。【結論】DRPLAにおいて、てんかんの発作コントロール不良例で誤嚥性肺炎と胃瘻造設を要する例が多く観察された。若年型、早発成人型、晩期成人型で、発症から誤嚥性肺炎、胃瘻造設までの期間に有意な差はない。5例以上に使用された抗てんかん薬の中で、痙攣発作頻度を減少させた割合はレベチラセタムが一番高かった。

Pj-093-6 当院における多系統萎縮症の診断時の臨床的特徴と経過についての検討

○中村悠弥子、馬場 悠輔、秋場 健史、越川 浩明、三枝 亜希、栗田 正、作石かおり
帝京大学ちば総合医療センター

【目的】本邦における多系統萎縮症(MSA)はMSA-Cが多いと言われているが、全国に先駆けて高齢化が進んでいる南房総半島に位置する当施設において平均的臨床像が異なる可能性を考察検討した。【方法】第2回Consensus Criteria(2008)でpossible MSA以上に該当し、2011年から2021年10月までに当科入院歴がある患者14例を対象とした。【結果】MSA-Cは11例(男性4例、女性7例)、MSA-Pは3例(男性1例、女性2例)で、自覚症状出現時の平均年齢は各々68.1±7.0歳、57.7±11.6歳であった。自覚症状出現から診断までに有した平均期間は両者に差はなく平均16.6±10.7ヶ月であった。診断契機は、画像所見が契機となったMSA-Cの一例を除きいずれも運動障害であり、13例ですべてに排尿障害を認めていた。臨床経過は、発症から補助具または介助歩行となるまでMSA-Cで平均28.3±11.7ヶ月、MSA-Pで平均46±0ヶ月で、車椅子となるまで各々平均36.2±28.0ヶ月、54±0ヶ月であった。診断時に全例で頭部MRI画像変化を認め、MSAに特徴的とされる「hot cross bun sign」または「putaminal rim sign」を10例で認めた。また、脳血流SPECTが行われたMSA-C9例全例で脳幹/小脳の集積低下を認め、MIBG心筋シンチグラフィを施行された7例中2例で早期H/M比が軽度低下していたが後期相の低下は認めなかった。【結論】当施設のMSAは女性例が多く、MSA-Cの発症年齢は本邦の平均年齢より高い傾向を認め進行も早い傾向にあった。MSA-PはMSA-Cに比して高齢発症かつ予後不良との報告もあるが今回の検討で若年発症において長期経過を呈し得る可能性が示唆され今後の症例蓄積が必要であると考えられる。

Pj-094-1 多発性硬化症に対するナタリズマブの期間延長投与の有効性と投与間隔の検討

○岡田 和将、橋本 智代、岩中行己男、大成 圭子
産業医科大学大学院 脳神経内科

【目的】多発性硬化症に対するナタリズマブ(NTZ)の使用では進行性多発性白質脳症のリク減少を目的とした間隔延長投与(extended interval dosing; EID)の有用性が報告されておりリンパ球数が増加することから、NTZの投与間隔とリンパ球数の関係性を解析し有効な投与間隔について検討した。【方法】6週間以上の間隔でNTZを6ヶ月以上継続したRRMS患者(n=8,女性)を対象とした。体重、BMI、体表面積、投与前及び投与期間中の臨床的及びMRI上の再発、EDSSの変化、初回投与時と最終投与時のリンパ球数について診療録から情報を収集し解析した。相関分析にはスピアマンの順位相関係数を用いた。【結果】年齢(中央値、四分位範囲)33歳(30.3-41.5)、体重 51.5kg(48.7-52.6)、体表面積 1.46mm²(1.44-1.48)、NTZ投与期間 110.5週(76.5-154.5)、NTZ開始前1年間の再発数 2回(1-2)と新規T2又はGd増強病変数 2(2-3)であった。全例でNTZ投与期間中に再発及び新規T2病変や拡大病変は認めず、EDSSはNTZ開始時 2.0(1.0-3.0)、最終診察時 0.5(0-1.0)であった。最終投与時のNTZ投与間隔 8週(7-8)、NTZ開始時リンパ球数 1609/mm³(1330-1960)、最終投与時リンパ球数 3457/mm³(2574-3683)、投与開始時から最終投与時のリンパ球数の変化量1693/mm³(961-1982)、リンパ球数比(最終投与時リンパ球数/投与開始時リンパ球数)1.86(1.66-2.15)であった。リンパ球数の変化量とリンパ球数比は体重(r_s-0.833, p<0.01; r_s-0.905, p<0.01)及び体表面積(r_s-0.929, p<0.01; r_s-0.881, p<0.01)と負の相関を示した。【結論】EIDは有効且つ安全であり、EIDによる受診回数の減少は患者側にとってもメリットがある。また実臨床において体重及びリンパ球数の変化に基づいた投与間隔の設定は有用である。

Pj-094-2 多発性硬化症と腫瘍性疾患の鑑別におけるGDF-15の有用性の検討

○辻 浩史¹、富所 康志¹、中馬越清隆¹、石井亜紀子¹、石井 一弘¹、小川 靖裕²、玉岡 晃¹
¹筑波大学 神経内科、²筑波大学附属病院 病院総合内科

【目的】実臨床において、多発性硬化症をはじめとする中枢神経炎症性脱髄性疾患と脳腫瘍の鑑別が困難状況にしばしば遭遇する、特に悪性リンパ腫は診断のため脳生検を行っても診断がつかないこともあり、ステロイドにより一時的に消滅することから、さらに鑑別が困難であり、確定診断が得られた時には化学療法が不可能な状態になっていることもある。このため両疾患を鑑別し得る有用なバイオマーカーが必要となってくる。GDF(Growth differentiation factor)-15蛋白は、もとと胎盤において発見された成長因子で、損傷した組織や疾患の進行中において、炎症やアポトーシスを調節する機能をもつTGFβスーパーファミリーに属する分泌蛋白質である。これまでミトコンドリア病で血清GDF-15が上昇していることが報告され、ミトコンドリア病のバイオマーカーとされている。さらに大規模高齢者コホート研究では血清GDF-15濃度の上昇が死亡の予測因子であることが明らかになり、ミトコンドリア機能異常が高齢者の負のアウトカムと推測されている。またGDF-15は種々の悪性腫瘍で血清濃度が上昇することが報告されている。本研究ではGDF-15が中枢神経炎症性脱髄性疾患と脳腫瘍の鑑別に有用であるかを検討した。【方法】中枢神経系のリンパ腫6名(男性3名、女性3名、平均年齢64±11歳)、神経膠芽腫3名(男性2名、女性1名、平均69±11歳)、多発性硬化症9名(男性4名、女性5名、平均年齢32±7歳)の髄液中GDF-15を測定した。【結果】GDF-15値は中枢神経系のリンパ腫 419.5±237.6 pg/ml、神経膠芽腫 471.0±237.6 pg/ml、多発性硬化症 83.2±27.3 pg/mlであり、多発性硬化症と比較し、中枢神経系リンパ腫、神経膠芽腫で高値であった(P=0.009, P=0.037)。中枢神経系リンパ腫と神経膠芽腫では差はなかった(P=0.269)。【結論】GDF15は腫瘍性病変から分泌していることが改めて示され、多発性硬化症と鑑別するバイオマーカーとなりえる。

Pj-094-3 新型コロナウイルスに対するワクチン接種後に増悪を認めた免疫性中枢神経疾患

○石田 志門、杉田千鶴子、小川 将司、澤井 大樹、宮川のみな、垣内 謙祐、増田 裕一、塚原 彰彦、細川 隆史、荒若 繁樹
大阪医科大学大学院 脳神経内科

【目的・方法】新型コロナウイルスに対するワクチン接種後に増悪を認めた免疫性神経疾患について検討した。【結果】症例1は60歳代男性。2年前にSjogren症候群に伴う頸髄炎と診断されステロイド治療により寛解。新型コロナウイルス接種1か月後に歩行困難と下肢異常感覚が出現。MRIにてC2/3で高信号。脳脊髄液検査で細胞数5/mm³、蛋白68mg/dL、OCB(-)。ステロイドパルス療法で改善した。症例2は57歳男性。強直性脊椎炎の診断でadalimumab治療中。2週間前に両手の脱力を自覚。1週間前にワクチン接種後より体幹の異常感覚が出現。MRIにて両側大脳白質およびC5/6で高信号。脳脊髄液検査は細胞数23/mm³、蛋白63mg/dL、OCB(-)。急性散在性脳脊髄炎と診断。ステロイドパルス療法で改善した。症例3は44歳女性。X-2年に左上肢の異常感覚で発症し、MRIでC5/6高信号。脳脊髄液でOCB(+), clinically isolated syndromeと診断。ワクチン接種10日後より両手に異常感覚が出現。MRIにてC3/4に新規の高信号を認めた。多発性硬化症(MS)と診断。ステロイドパルス療法で改善した。症例4は35歳女性。ワクチン接種14日後に右上肢異常感覚と歩行困難が出現。MRIで両側側脳室周囲に高信号、C4/5およびTh9/10に高信号を認めた。脳脊髄液検査は細胞数19/mm³、蛋白33mg/dL、OCB(+). MSと診断。ステロイドパルス療法で改善した。【考察・結論】4例中3例で第1回目のワクチン接種後に症状の増悪を認めた。MS2例のうち1例は初回の症状出現であった。全例でステロイドパルス治療のみで症状は改善した。新型コロナウイルスワクチン接種については、脱髄性中枢神経疾患の発症や再発に対して十分な注意が必要である。

21日

一般演題

ポスター (日本語)

Pj-094-4 多発性硬化症治療におけるDMD反応性と免疫セマホリンSema4Aの関連の検討

○甲田 亨¹、奥野 龍禎¹、木下 允¹、望月 秀樹¹、宮本 勝一²、新野 正明³、清水 優子⁴、山本 真守⁵、熊ノ郷 淳⁵、中辻 裕司⁶
¹大阪大学 神経内科、²和歌山医科大学 脳神経内科、³北海道医療センター 臨床研究部、⁴東京女子医科大学 脳神経内科、⁵大阪大学 呼吸器・免疫アレルギー内科、⁶富山大学 脳神経内科

【目的】多発性硬化症 (MS) の疾患修飾薬の選択肢は年々増えており、治療開始前に適切に治療を選択するためのバイオマーカーが切望されている。我々は血清中の免疫セマホリンSema4Aが多発性硬化症 (MS) 患者の約30%で高値を示し、Sema4A高値MS患者がIFN-β治療抵抗性を示す一方、フィンゴリド (FTY) が有効であることを報告している。本研究ではグラナチマー酢酸塩 (GA)、ジメチル fumarate (DMF) 及びナタリズマブ (NAT) についてSema4Aと治療効果の関係について検討する。【方法】GA、DMF、ナタリズマブ使用もしくは使用歴のあるMS患者 (GA41例、DMF68例は再発緩解型MS、ナタリズマブ18例は二次進行型MSも含む) の血清と臨床データを収集し、血清Sema4Aの測定を行った。Sema4Aの高値による臨床的特徴と治療効果 (該当治療介入前後の臨床的再発回数、年間再発回数、EDSS変化率、画像的再発回数) を評価した。また、高次脳機能等についてBICAMS、BDI-II、FSS、FAMSによる評価も行った。【結果】GA使用例に関しては高値例及び低値例双方で年間再発率、EDSS変化率及び画像的再発の軽減が見られたが、画像的再発に関しては高値例で多い傾向が認められた。DMF使用例についても同様に年間臨床的再発率、画像的再発率の減少が見られたが、Sema4A高値で年間再発率、EDSS変化率が多い傾向がみられた。少数の検討であるが高値例、低値例ともにナタリズマブ投与中にはEDSSの変化や臨床的再発回数に差は見られなかった。また、高次脳機能等との相関についてはSema4A高値MS患者では抑うつ症状が強い傾向がみられた。【結論】GA、DMFについてSema4A高値MSでも有効であった。ナタリズマブについては少数例での検討であるが、Sema4A高値MSでも効果がある可能性が示唆された。

Pj-094-5 抗AQP4 抗体陽性NMOSDおよび類縁疾患における髄液ネオプテリン値の検討

○宮上 紀之、吉田 暉、山西 祐輝、多田 聡、安藤 利奈、永井 将弘
愛媛大学医学部附属病院 臨床薬理神経内科

【目的】髄液ネオプテリン値は中枢神経の炎症により上昇し、HTLV-1関連脊髄症では疾患活動性を評価するバイオマーカーとして用いられている。我々は、髄液ネオプテリン測定が再発時の疾患活動性の評価に有用であった抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) 患者の報告を行った。本研究の目的は、抗AQP4抗体陽性NMOSD患者における髄液ネオプテリン測定の有用性に関して、多発性硬化症 (MS) 患者および抗MOG抗体関連疾患 (MOGAD) 患者を含めて検討することである。【方法】2021年2月までに、当科にて髄液ネオプテリンを測定した患者について後方視的に検討した。大脳・脊髄病変に伴う症状を認め、治療介入前に検体を採取したMS患者22名 (男性8名・女性14名、平均年齢35.8±8.4歳)、抗AQP4抗体陽性NMOSD患者16名 (男性2名・女性14名、平均年齢49.2±16.6歳)、MOGAD患者5名 (男性3名・女性2名、平均年齢35.0±2.3歳) に関して、髄液所見の比較検討を行った。【結果】髄液細胞数は、MS患者6.3±9.7/μL、NMOSD患者21.3±37.8/μL、MOGAD患者29.4±36.4/μLであり、髄液蛋白はMS患者38.2±20.1mg/dL、NMOSD患者45.6±12.9mg/dL、MOGAD患者45.0±21.3mg/dLであった。髄液ネオプテリン値は、MS患者16.9±5.0pmol/mL、NMOSD患者52.8±34.6pmol/mL、MOGAD患者28.9±9.7pmol/mLであった。【結論】NMOSD患者では、MS患者と比べて髄液細胞数および髄液ネオプテリン値が高値であり、MOGAD患者と比べて髄液ネオプテリン値が高値であった。

Pj-094-6 炎症性脱髄疾患における細胞外小胞プロテオーム解析

○岩原 直敏¹、村岡 賢²、齋藤 太郎¹、久原 真¹
¹札幌医科大学病院 神経内科、²国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

【目的】多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) は代表的な炎症性脱髄疾患である。これまでに両疾患を対象とした、脳脊髄液 (CSF) 中の細胞外小胞 (EVs) が含むmiRNAの解析が複数の研究室から報告されている。しかし、プロテオーム解析を行なった報告は少ない。本研究は、MSおよびNMOSDのCSF由来EVsの高感度プロテオーム解析を行い、新規の診断治療法の開発を目指す。【方法】2010年4月1日～2020年11月30日の間に、当院において多発性硬化症または視神経脊髄炎関連疾患と診断された症例を対象に解析を行なった。本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、当施設の臨床研究審査委員会および病院長より承認されている。-80度に保存されたCSFから、MagCapture™ エクソソームアイソレーションキット PSを用いてEVsを分離し、次世代質量分析器により網羅的定量プロテオーム解析を行なった。【結果】各疾患の傾向を確認するため、MS患者5名、抗AQP4抗体陽性NMOSD患者5名、抗MOG抗体陽性NMOSD患者2名、抗体陰性NMOSD患者2名の解析を先行して行なった。その結果、約3000もの分子が検出され、OligodendrocyteおよびAstrocyte由来の分子が豊富に含まれていることが確認された。しかし、両疾患の間での差は優位ではなかった。一方で、一部の免疫関連分子の量に違いがあることが確認された。【結論】先行試験の結果は、両疾患における免疫学的機序の違いを反映していると考えられた。今後は予定数の患者の解析を進めるとともに、他疾患との比較を行う予定である。

Pj-095-1 取り下げ演題

Pj-095-2 多彩な臨床症状を呈した抗MOG抗体関連疾患の2例

○細川 明子¹、乙宗 宏範¹、中野 美佐¹、越智 沙織²、高橋 利幸³
¹市立吹田市民病院 脳神経内科、²市立吹田市民病院 皮膚科、³東北大学大学院医学系研究科脳神経内科学

【目的】抗MOG抗体関連疾患 (MOGAD) は多彩な臨床症状を呈する。今回、多臓器の自己免疫性異常を呈した抗MOG抗体陽性脳脊髄炎例と、広範囲の大脳皮質に病変を認めた抗MOG抗体関連脱髄性脳炎例を報告する。【方法】当院で経験した2例の診療録を後方視的に検討した。【結果】症例1: 40代女性。尋常性乾癬、両側外耳道炎に伴う外耳道閉塞と難聴あり。X年2月両下肢脱力、Th7以下の異常感覚、膀胱直腸障害を発生し受診。C3低下、尿蛋白潜血陽性、脳MRIで両側大脳、脳幹、全脊髄にT2WI高信号病変を認めた。髄液細胞蛋白上昇とMBP著明上昇、抗AQP4抗体陰性。病理では、耳介と臀部紅斑の生検で形質細胞を含む炎症細胞の深部への浸潤と一部C3沈着、腎生検でC3沈着や免疫グロブリン沈着、腸生検で高度のリンパ球浸潤を認めた。ステロイドパルス (mPSL) で軽快し内服ステロイド (PSL) を漸減した。症例2: 40代男性。X年4月意識消失発作で前医入院。38度の発熱、頭痛、3日後右同名半盲を認め、頭部MRIでDWI/FLAIRで左後頭葉皮質に浮腫性変化、脳波で左後頭部に持続性鋭波を認めた。8日後痙攣を発生。抗てんかん薬開始後に全失語となり当院に転院。髄液細胞増多、MBP正常。頭部MRIの皮質高信号は左側頭葉全体に拡大した。mPSLで発熱や失語は改善したが、PSL漸減中に発熱の再燃と性格変化が出現。頭部MRIで右下前頭部に新たな皮質病変を認め、ASL条件で高灌流を認めた。追加mPSLとPSL増量で完全寛解した。2例とも後日血清と髄液の抗MOG抗体陽性が判明した。【結論】症例1では多臓器に炎症細胞浸潤や補体沈着を認め、MOG誘発実験的自己免疫性脳脊髄炎でも中枢神経系以外の多臓器へのIg沈着が報告されており、MOGADと全身性自己免疫性疾患の発症に共通機序がある可能性が示唆された。症例2ではMOG関連皮質性脳炎に対する免疫治療介入の遅れは病変の増大や、てんかんの予後にも影響することから積極的にMOGADを鑑別にあげる必要性が考えられる。

Pj-095-3 自己免疫性脳炎の疾患活動期では末梢血で plasmablastsが増加する

○原 敦¹、千原 典夫¹、赤谷 律¹、辻 麻人¹、刀坂 公崇¹、錦織 隆成²、近藤 誉之³、塩見 悠真⁴、橋本 黎¹、吉村 元⁵、川本 未知¹
¹神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学、²京都大学大学院医学研究科 臨床神経学、³関西医科大学総合医療センター 脳神経内科、⁴兵庫県立尼崎総合医療センター 脳神経内科、⁵神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科

【目的】自己免疫性脳炎 (Autoimmune Encephalitis (AE)) は非感染性の自己免疫が介在する脳症であり、抗神経抗体の出現を特徴とする。しかし本邦では抗神経抗体の測定に時間がかかり、診断・治療が遅れる原因となっている現状がある。本研究ではリンパ球フェノタイプ解析によって抗神経抗体陽性AEの自己免疫病態の特徴を解明することを目的とした。【方法・対象】各施設で診療し、2016年にGrausらが提唱したAEの診断基準でpossibleに該当する16例を対象として臨床情報を分析した。また入院時、急性期治療前の末梢血単核細胞 (PBMCs) および髄液を採取した。蛍光抗体を用いてリンパ球に多重染色を行い、リンパ球全体に対するCD19陽性B細胞の割合、B細胞中のCD27陰性のナイーブ細胞およびCD27陽性のメモリー細胞の割合、CD19dimCD27highCD180-CD38+のplasmablasts (PB) の割合をフローサイトメトリーで解析した。PBMCs解析においては健康人10名も対照群とした。【結果】髄液検体ないし血液検体を用いた抗神経抗体陽性例は9例 (抗NMDA抗体4例、抗LGI1抗体3例、抗MOG抗体2例) あり、AE群とした。7例は抗体陰性によって焦点てんかんと診断し、seizure群とした。AE群では末梢血においてB細胞中のPBの割合が他の群より有意に増加していた (AE vs seizure群 p=0.0308, AE vs 健康人 p=0.0245 Unpaired t test) が、他のB細胞亜分画における差はなかった。また、AE群数例の髄液検査においてもPBの割合が増加していたものがあった。【結論】AE群の疾患活動期において末梢血のPBが増加しており、診断の一つの指標となる可能性があると考えた。

21日 一般演題 ポスター (日本語)

Pj-095-4 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) 14 例の臨床的検討

○池上いちこ、他田 正義、羽入龍太郎、高橋 真実、坂田 佑輔、
穂苅万李子、関谷可奈子、野崎 洋明、佐藤 晶、五十嵐修一
新潟市民病院 脳神経内科

【目的】急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の臨床的特徴と重症化予測因子を明らかにする。【方法】ADEM の診断にはGrausらの自己免疫性脳炎の診断アルゴリズム (Lancet Neurol 2016;15:391-404) を用いた。2011年1月から2021年9月に当院に入院し、definite ADEMに該当する14例の診療録を後方視的に解析した。人工呼吸管理を要した場合に重症例と定義した。【結果】男女比は3.4とやや女性に多く、発症年齢は16-72歳 (中央値40) であった。先行感染を6例に認め、初発症状は発熱 (11例)、頭痛 (9例) が多く、先行感染-発症期間は5-13日 (中央値6.5) であった。経過中の神経症候として意識障害 (11例)、髄膜刺激徴候 (9例)、錐体路症状 (8例)、自律神経症候 (尿閉7例) が多く、痙攣 (1例) や精神症状 (0例) は稀だった。重症例ではイレウス、顕著な頻脈・血圧変動、中枢性低換気を認めた。脳脊髄液細胞数 1-468/μl (中央値87.5)、蛋白19-241 mg/dl (中央値131.5)、MBP 70-694 pg/ml (中央値130) であった。頭部MRI病変分布は、①皮質-皮質下白質の散在性病変、②脳幹-視床の中心性病変、③皮質の点状病変・軟膜造影増強効果の3パターンに大別された。全例にステロイド投与が行われ、改善不十分な4例に免疫グロブリン療法が行われた。退院時mRSは7例で0ないし1、7例で3ないし4であった。重症例4例と非重症例10例の2群間比較では、重症群で有意に中心性病変分布が多く、入院時血清CRP高値、脳脊髄液蛋白高値かつMBP高値、退院時mRS高値であった。【結論】ADEMの臨床的特徴として、発熱・頭痛・意識障害・髄膜刺激徴候の頻度が高く、痙攣・精神症状は稀で、重症例では顕著な自律神経症候を呈する傾向があり、頭部MRIの病変分布パターンは大きく3群に分類できることが示された。重症化予測因子として、中心性病変分布、入院時血清CRP高値、脳脊髄液蛋白・MBP高値が有用である可能性がある。

Pj-095-5 髄腔内での著明な抗体産生を認めた重症MOG抗体関連疾患の剖検例

○針谷 康夫^{1,2}、高井 良樹³、伊古田勇人⁴、金子 仁彦³、井出 宗則⁵、
横尾 英明¹、三須 建郎³
¹ 美原記念病院 脳神経内科、² 前橋赤十字病院 神経内科、³ 東北大学病院 脳神経内科、⁴ 群馬大学病院 病理部・病理診断科、⁵ 前橋赤十字病院 病理診断科

【目的】抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) 抗体は一般に血液中で産生されるが、髄腔内でのみ確認される症例が存在することが明らかになっている。今回、髄腔内での著明な抗MOG抗体産生を認めた重症MOG抗体関連疾患の剖検例を報告する。【結果】症例31歳女性。先行感染 (-)。下肢感覚障害、排尿困難で発症。入院時、眼振、左顔面と右Th10 以下感覚低下、腱反射亢進、左下肢病的反射、尿閉を認めた。炎症反応/自己抗体/抗NMDA抗体 (-)、血液/髄液中抗AQP4抗体 (-)、髄液検査で抗MOG抗体 (++) (102.4倍)、細胞数増加 (リンパ球239多核球17/μl)、IgG index 0.73、oligoclonal IgG band、MBP上昇 (1440 pg/ml)。MRIで側脳室周囲、脳梁、基底核、視床、大脳脚、橋、延髄に異常信号病変、延髄~頸髄、胸髄 (Th2、Th8-12) に long cord lesion を認めた。急速に四肢麻痺に至り、意識レベル低下と呼吸状態悪化。人工呼吸器管理下で、ステロイド、大量免疫グロブリン、血漿交換、卵巣奇形腫摘出術を施行したが症状改善なく、6ヶ月後敗血症性ショックで永眠。脳重1,450g。大脳 (脳梁、白質、脳室周囲等)、脳幹、視神経に境界不鮮明な髄鞘脱落、マクローファージ主体の炎症細胞浸潤、グリオシスを認めたがオリゴデンドロサイトは保存傾向。髄腔に接する部位で脱髄が目立ち、橋、延髄では髄腔に一致した補体沈着 (+)。頸髄、胸髄に広範な壊死を認めたが残存部位で炎症性脱髄が顕著で、循環障害による二次的壊死と考えた。髄腔内血管周囲にCD4優位のT細胞浸潤 (+)。【結論】主体は広範かつ多発する炎症性脱髄だが脱髄性変化が強い点特徴的で、治療への反応性が乏しかった要因と考えられた。髄腔に接する部位で脱髄が目立ち、髄腔内持続抗体産生との関連性が示唆された。抗体価と重症度は相関することが指摘されており (Kwon et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021)、診断、重症度判定に、髄液での抗MOG抗体測定が有用であった症例である。

21日

一般演題

ポスター (日本語)

Pj-095-6 自己免疫性脳炎 29 例におけるてんかん発作群と非発作群の比較検討

○穂原 貴裕、堂園 美香、高畑 克徳、永田 龍世、大山 賢、
崎山 佑介、松浦 英治、高嶋 博
鹿児島大学病院 脳神経内科

【目的】自己免疫性脳炎の臨床症状は多彩であり、脳炎に関与する自己抗体の種類別にそれぞれの臨床的特徴は異なる。本研究ではてんかん発作に注目し、てんかん発作の頻度や発作型の特徴について検討する。さらに、てんかん発作群と非発作群の臨床的特徴を比較して、てんかん発作が臨床に及ぼす影響を明らかにする。【方法】対象は2011年1月から2021年10月までに当院に入院した、重急性の記憶障害あるいは精神症状を呈した脳炎患者のうち、NMDAR・VGKC・GAD・Ma2・Ri・CV2抗体陽性例とした。感染性脳炎や脳卒中など他に原因が特定可能な症例は除外した。【結果】対象は29例で、平均46歳、中央値50歳、性別は男性15例、女性14例であった。抗体の内訳はNMDARが9例 (男性6例)、VGKC 11例 (男性6例)、GAD 2例、Ma2 4例、Ri 1例、CV2 2例であった。てんかん発作は17例 (59%) であった。焦点起始両側強直間代発作は10例 (34%) で、内6例はNMDARと最多であった。焦点発作は7例 (24%) で認め、内5例がVGKCであった。NMDAR抗体陽性9例のうち5例 (55%) は重積状態となり、人工呼吸器と抗てんかん薬多剤併用を要する重症例であった。頭部MRIは、辺縁系のFLAIR異常信号を21例 (72%) で認め、てんかん発作群で13/17例 (76%)、非発作群で8/12例 (67%) と両群に差は認めなかった。髄液細胞数増多は発作群7/17例 (41%)、非発作群2/12例 (17%) に認められたが、発作群で髄液細胞増多を認めた症例は全て焦点起始両側強直間代発作の症例で、焦点発作をきたした症例で細胞数が上昇した症例はなかった。【結論】NMDAR抗体陽性例では焦点起始両側強直間代発作が多く、VGKC陽性例では焦点発作が多かった。MRIでの辺縁系の異常は発作群・非発作群いずれも高率に認め、発作型との差はなかった。焦点起始両側強直間代発作をきたした症例の多くは髄液細胞数増多が見られ、重症化との関連が示唆された。

Pj-096-1 封入体筋炎における嚥下障害への免疫グロブリン大量静注療法の検討

○荻根沢真也、滑川 将気、種田 朝音、梅田麻衣子、梅田 能生、
小宅 陸郎、藤田 信也
長岡赤十字病院 神経内科

【目的】封入体筋炎 (inclusion body myositis: IBM) の治療は確立されておらず、免疫治療は無効、あるいは筋症状の改善は限定的とされている。嚥下障害に対する免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) の有効性を示す既報はあるが、ステロイド治療の併用を行っているばあひがあり、IVIg単独での効果は明らかでない、本症の嚥下障害に対するIVIg単独治療の有効性を検討した。【方法】当院でIBMと診断した、嚥下障害を有する患者2例にIVIg単独治療を行い、嚥下造影検査で評価した。【結果】症例1.81歳男性、70歳頃より左手の筋力低下、歩行困難、嚥下困難を発生し、緩徐に進行した。神経学的所見では、嚥下、構音障害があり、両側前腕尺側、大腿伸筋に著明な筋萎縮を認め、両上肢遠位優位、両側下肢近位優位の筋力低下があった。針筋電図では筋原性変化を認め、大腿骨格筋MRI、筋生検、血清抗NT5C1A抗体陽性の所見から、IBMと確定診断した。嚥下造影検査では咽頭期の嚥下障害が著明であったが、IVIg投与後7日目の嚥下造影検査で嚥下障害の改善を認めた。症例2.70歳女性、55歳頃より階段の上りづらさを自覚し、その後両手、両下肢の筋力低下、嚥下困難が緩徐に進行した。神経学的所見では嚥下障害があり、両大腿の筋萎縮を認めた。両上肢遠位優位、両下肢近位優位の筋力低下があり、針筋電図では筋原性変化を認めた。大腿骨格筋MRI、筋生検、血清抗NT5C1A抗体陽性の所見から、IBMと確定診断した。IVIgを実施し、治療後8日目の嚥下造影検査で嚥下障害の改善を認めた。【結論】IBMの2例共に、IVIg単独治療後の早期から嚥下障害の改善を認めた。嚥下障害はIBMの予後に大きく関わる症状であり、治療の選択肢としてIVIgの検討が重要である。

Pj-096-2 当院で経験した封入体筋炎 6 症例に関する臨床的検討

○阿部 良奎¹、紙谷ひかる¹、菊地 史織¹、鹿野 耕平¹、齋藤 司¹、
澤田 潤¹、山下 賢²、西野 一三³
¹ 川崎医科大学脳神経内科、² 熊本大学脳神経内科、³ 国立精神・神経医療研究センター疾病研究第一部

【目的】封入体筋炎は高齢者に好発する難治性筋疾患であるが、発症から診断まで長期間を要することが多い。明確に有効性のある治療法は確立しておらず、治療抵抗性の筋力低下を辿る症例が多い。封入体筋炎の臨床像の詳細については不明な部分も多く、当院で経験した封入体筋炎6症例について、その患者特性や診断に寄与した検査所見・病理像、臨床経過について解析し、その特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】当院で診療した封入体筋炎6症例の臨床的背景や治療内容、転帰について解析した。【結果】発症年齢は平均60歳 (44-67歳、中央値 63.5歳) で、発症から診断までの期間は平均25.7ヶ月 (中央値 22.5ヶ月) であった。本邦における既報告よりも、発症年齢はやや若年の傾向で、診断に要した期間も比較的短期であった。診断時の平均血清CK値は 914 U/Lと上昇しており、抗NT5C1A抗体は検査した4例全ての症例で陽性を認めた。免疫性疾患の合併は関節リウマチや尋常性乾癬が各1例あった。筋病理で線取り空胞が認められない症例が1例あり、1例も認め、HLA-ABCおよびp62免疫染色では検査をした全ての症例で陽性だった。全症例で免疫グロブリンやステロイドによる治療が行われたが、いずれの症例も慢性的な臨床症状の悪化を辿り、3例では移動の際に車椅子が必要となった。2例では嚥下障害を合併し、うち1例では胃瘻造設を実施し、発症後約13年で死亡に至った。【結論】封入体筋炎は高齢者に好発するとされているが、40歳代で発症した症例もあった。抗NT5C1A抗体は高率に陽性であった。免疫グロブリンやステロイドなどの免疫療法によっても臨床症状は進行し、長期の経過で補助具の使用や胃瘻造設を必要とした症例が認められた。

Pj-096-3 固有手筋と手指屈筋の徒手筋力テストによる封入体筋炎と筋萎縮性側索硬化症の鑑別

○内田 雄大¹、北國 圭一¹、濱田 雄一¹、高橋 和沙¹、畑中 裕己¹、
小林 俊輔¹、今福 一郎²、福武 敏夫³、井口 保之⁴、本吉 慶史⁵、
海田 賢一^{6,7}、國生 雅弘¹
¹ 帝京大学病院 脳神経内科、² 横浜労災病院 脳神経内科、³ 亀田総合病院 脳神経内科、⁴ 東京慈恵会医科大学 脳神経内科、⁵ 国立病院機構下志津病院 神経内科、⁶ 防衛医科大学校病院 神経内科、⁷ 埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

【目的】IBMはALSにおける主要な鑑別疾患である。簡便に施行可能な固有手筋と手指屈筋のMRC scaleにより、両者の筋力低下の分布の違いを明らかにし両者の鑑別に有用であることを検討した。【方法】IBM群は、2005年1月から2021年9月まで、ALS群は、2015年1月から2019年7月までに、当科及び関連施設で筋電図検査に紹介された患者の臨床情報を後ろ向きに抽出し調査した。各群で固有手筋である短母指外転筋 (APB)、第一背側骨間筋 (FDD)、小指外転筋 (ADM)、手指屈筋である示指の深指屈筋 (FDP1)、小指の深指屈筋 (FDP4) のMRC scaleについて各筋の組み合わせで大小を比較し符号検定を行った。【結果】IBMは22例、ALSは32例が抽出された。IBM群のMRC scaleでは深指屈筋においてFDP4 < FDP1の傾向が認められた (P < 0.05)。また固有手筋内ではADM < FDP1 = APBの傾向が認められた (P < 0.05, P = 0.06, P = 0.45)。さらに深指屈筋は固有手筋よりも弱い傾向がありFDP1 < ADMであった (P < 0.001)。一方、ALS群ではIBM群と異なりFDP1 < FDP4 < FDP4の傾向が認められた (P < 0.001)。固有手筋内ではFDD < APB = ADM (P < 0.001, P < 0.005, ns) の傾向がみられた。ALS群ではIBM群とは逆にFDP1 > ADMの傾向を示し指屈筋は固有手筋に比べ保たれる傾向にあった (P < 0.05)。ALSを対象としたIBMにおけるFDP4 < FDP1の筋力低下分布の特異度は93%、FDP1 < ADMの分布の特異度は85%であった。【結論】IBMの筋力低下はFDP4 < FDP1、深指屈筋 < 固有手筋の傾向があった。対照的にALSの筋力低下はFDP1 < FDP4、固有手筋 < 深指屈筋であった。この筋力低下の分布の違いは両者の鑑別に役立つと考えられる。

Pj-096-4 剖検例を含む抗ミトコンドリアM2抗体陽性筋炎/心筋症3例の臨床病理学的検討

○馬場 悠輔¹、中村悠弥子¹、秋場 健史¹、越川 浩明¹、三枝 亜希¹、関 香奈子¹、吹野 恵子²、佐藤 隆久²、富居 一範³、山崎 一人³、栗田 正¹、作石かおり¹

¹帝京大学ちば総合医療センター 脳神経内科、²帝京大学ちば総合医療センター内科、³帝京大学ちば総合医療センター 病理部

【目的】抗ミトコンドリアM2抗体(anti-mitochondrial M2 antibody: AMA)は原発性胆汁性胆管炎の診断マーカーとして知られるが筋炎や心筋症との関連が指摘されている。AMA陽性筋炎ではしばしば骨格筋障害は軽度で心筋障害や呼吸筋障害が合併し、診断に苦慮することも多い。多彩な臨床経過を辿ったAMA抗体陽性筋炎/心筋症3例を経験し、臨床病理学的検討を行った。【方法】2011年4月から2021年10月の間に当科でAMA陽性筋炎と診断された2例、並びに当院内科で剖検を経てAMA陽性劇症型心筋炎と診断された1例を抽出し検討を行った。【結果】症例1:58歳女性。3年前左上腕筋痛で発症し、頸部・四肢近位筋の筋力低下(MMT 4)を認めた。血清CK 724 U/Lで、心機能、呼吸機能は正常だった。筋病理で軽度の炎症細胞浸潤を認め、肝病理で脂肪肝炎の所見がみられた。PSL 0.5mg/kg/dayを開始するも筋痛、筋力の改善は限定的であった。症例2:62歳女性。2年前に拡張型心筋症の診断。1ヶ月前からの全身倦怠感で発症し、うっ血性心不全、CO2ナルコーシスとともに頸部・四肢近位筋の筋力低下(MMT 3-4)を認めた。血清CK 291 U/Lで、筋病理では軽度の炎症細胞浸潤がみられた。NPPVを使用しつつPSL 1mg/kg/dayを開始し、筋力、心機能は改善したが、麻痺性イレウス、腸管気腫症にて在宅IVH導入となった。症例3:67歳男性。2日前からの心窩部違和感で発症し、心電図でST-T上昇、完全房室ブロック出現後、徐脈性心不全、心停止に至った。血清CKは51,260 U/L(CK-MB 620 U/L)まで上昇。経皮的な心筋補助装置(PCPS)を使用しつつmPSL pulse療法を施行後一時的に自脈が出現するも、心機能の改善なく死亡。剖検では心筋全層に高度な炎症細胞浸潤を認めたが骨格筋の異常は指摘されなかった。【結論】AMA関連筋疾患は多彩な臨床像を呈し、心筋症を合併する場合は臨床的かつ病理学的に骨格筋障害に先行し重篤な病態を来しうる。

Pj-097-1 神経核内封入体病における末梢神経病変の電気生理学的特徴

○大谷 亮¹、澁谷 和幹¹、鈴木 陽一¹、水地 智基¹、中村 圭吾¹、青埴 佑弥¹、狩野 裕樹¹、諸岡茉莉恵¹、三澤 園子¹、杉山淳比古¹、曾根 淳²、桑原 聡²

¹千葉大学医学部附属病院 脳神経内科、²愛知医科大学 加齢医学研究所

【目的】神経核内封入体病(NIID)は、好酸性の核内封入体が神経を含む全身の細胞内に広く認められる進行性の疾患であり、中枢神経のみではなく末梢神経障害も生じることが知られている。NIIDにおける末梢神経障害病態は不明の点も多く、神経伝導検査・神経軸索興奮特性を検討した。【方法】頭部MRIと皮膚生検により診断した孤発性NIID8名を対象とした。臨床症状、神経伝導検査および、正中神経手首部で運動神経軸索興奮特性を測定し、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)20名・POEMS症候群26名・正常対照35名と比較した。Strength-duration time constant (SDTC), threshold electrotonus (TE), recovery cycle (RC)を評価した。【結果】NIIDの平均年齢は65.6歳であり、初発症状から平均10.6年の病歴があった。臨床症状として筋力低下や感覚障害を認めたのは3例であった。正中神経伝導検査では、前腕部伝導速度の低下を認め(p < 0.001)、脱髄が疑われた。軸索興奮性検査では、NIIDは正常対照と比較してTEh (10-20ms) (20-40ms) (90-100ms)の閾値変化の増大を認めたが(p < 0.001)、SDTCとRCでは有意な変化を認めなかった。CIDPでは正常対照と比較してTEh (10-20ms) (20-40ms) (90-100ms)閾値変化の増大を認め、SDTCが有意に低下を認めた(p < 0.001)。POEMS症候群では正常対照と比較してTEh (90-100ms)閾値変化の増大を認めた(p < 0.05)。【結論】NIIDで認められた神経伝導速度低下、TEh閾値変化の増大は、脱髄とそれに伴う脱髄抵抗の低下を示すと考えられた。NIIDではSchwann細胞に好酸性の核内封入体を認めることが報告されており、これを反映していると考えられた。他の末梢神経脱髄疾患と運動神経軸索興奮特性の違いを認めており、脱髄の機序の違いを反映していると考えられた。

Pj-097-2 取り下げ演題

Pj-097-3 スモン患者における足趾屈筋力

○小平 農、関島 良樹

信州大学 脳神経内科・リウマチ・膠原病内科

【目的】スモン(subacute myelo-optico-neuropathy: SMON)患者は視神経、脊髄、末梢神経障害に伴う視力障害、四肢・体幹の運動、感覚障害などの様々な神経症状を呈するが、四肢の神経障害は上肢に比して下肢で強い。神経筋疾患における手の運動症状を簡便に評価する方法として握力検査があるが、足部の運動機能評価として足趾屈筋力に着目して測定し、他の臨床指標との関連について検討する。【方法】スモン患者において足趾屈筋力を測定し、足趾屈筋力を同年代の健常者における報告値と比較した。また、足趾屈筋力とBarthel index、握力、1年間の転倒回数などの関連についても検討した。【結果】スモン患者4名(女性1名:71歳、男性3名:76・77・79歳)において足趾屈筋力を測定した。4名中、徒手筋力テストで下肢遠位筋筋力が低下し、Barthel indexも低下していた2名において足趾屈筋力は低下していた。特にBarthel indexが75点と低下が目立ち、転倒回数が20回/年程度と多い患者においては、足趾屈筋力は両側とも0kgと顕著に低下していた。一方、Barthel indexが100点と保たれている2名においては、足趾屈筋力が保たれていた。握力と足趾屈筋力は正の相関の傾向があったが、少数例の検討であることもあり、有意差はつかなかった(p=0.13)。【結論】少数のスモン患者での検討ではあるが、足趾屈筋力の低下は足部の運動機能低下やそれに伴う身体機能の低下を反映してある可能性がある。

Pj-097-4 当院で2021年に発生した術後末梢神経障害5例に対する電気生理学的検討

○藪内 健一、花岡 拓哉、木村 成志、松原 悦朗

大分大学病院 神経内科学講座

【目的】当院で2021年に発生した術後末梢神経障害5症例について臨床経過および電気生理学的所見の特徴を明らかにする。【方法】2021年1月から11月までに術後末梢神経疑いで当科紹介され、術後合併症と確定診断した5症例の臨床経過と神経伝導検査(NCS)および針筋電図(EMG)所見を調査した。【結果】症例1-3は整形外科での人工股関節置換術直後の発症であり、順に右大腿神経麻痺、左腓骨神経麻痺、左坐骨神経麻痺疑いで紹介された。症例は全員女性で、年齢は65.3±2.7歳、BMI 20.3±1.1であった。術翌日より異常感覚と麻痺が出現しており、平均17日後にNCS、EMGを施行した。症例1はMMTで右腸腰筋2、右大腿四頭筋3であり、EMGにて右大腿神経領域に局限する神経原性変化を認め、右大腿神経麻痺と診断した。症例2では左前脛骨筋4、左短趾伸筋3であったが、NCSより腓骨頭より上の左腓骨神経障害と診断した。症例3はMMTで前脛骨筋1、左短趾伸筋0、かつ左腓腹筋と大腿内転筋群にも軽度の筋力低下があった。NCSでは左腓骨神経のCMAP導出できず、EMGにて左坐骨神経領域に局限した神経原性変化を認めたため、左坐骨神経麻痺と診断した。症例4は47歳男性で、左側臥位での6時間48分の直腸痛術後に右三角筋と右上腕二頭筋にそれぞれMMT 4, 1の筋力低下をきたした。NCSとEMGから右腕神経叢鎖骨下病変と診断した。症例5は48歳女性で、碎石位での5時間52分の子宮頸癌広汎全摘術に生じた左下垂で当科紹介。MMTで前脛骨筋1、左短趾伸筋2であり、かつ左足趾屈筋と大腿屈筋にもMMT4程度の筋力低下があった。NCSより左坐骨神経障害と診断した。症例1,2,4は予後良好であったが、症例3,5は改善に乏しかった。症例4,5では長時間の術時間と術中体位が原因と考えた。【結論】例年では年に1例程度の術後末梢神経障害のコンサルトが、2021年に限って5例発生した。手術部のコロナ禍での人員配置などの問題については改めて検討する必要がある。

Pj-097-5 脱髄性ニューロパチーの補助診断における神経超音波を用いた腕神経叢評価の有用性

○山崎 博輝¹、高松 直子²、福島 功士¹、吉田 剛³、大崎 裕亮²、和泉 唯信²

¹徳島大学病院 脳神経内科、²徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野、³近森病院 リウマチ膠原病内科

【目的】脱髄性ニューロパチーにおいて、神経超音波は末梢神経や頸神経根の観察を行うことで神経腫大の有無や程度を推察することができ、電気生理検査と併せて診断に役立つ。脱髄性ニューロパチーのMRI画像では頸神経根のみならず腕神経叢の腫大も検出されるが、神経超音波でも腕神経叢の描出が可能である。また下位の頸神経根は第5、6頸神経根と比し猪頭や肥満などでしばしば描出が困難な場合があるが、腕神経叢の描出は体格の影響を受けにくい。今回われわれは、脱髄性ニューロパチーの診断における超音波を用いた腕神経叢評価の有用性につき検討した。【方法】2015年4月~2021年9月までに当院で診断、神経超音波検査を行ったCMT1A(シャルコー・マリー・トゥース病1A型)患者11名とCIDP(慢性炎症性脱髄性多発神経炎)患者12名を対象とした。健常対象者は当施設のボランティア20名とした。12MHz高周波リニア型プローブを用い、第6頸神経根は側頭部よりアプローチし横突起から出た部位の断面で、腕神経叢は鎖骨上窩よりアプローチし(Vauteらの手法)、第一肋骨と鎖骨下動脈が形成する角で第5頸神経根、第1胸神経根由来の分枝をすべて含む断面で描出し、それぞれトレス法にて断面積を測定した。統計学的解析にはEZR(version 1.54)を使用し、反復測定による一元配置分散分析、および多重比較(Bonferroni法)を行い、有意水準は5%未満とした。【結果】第6頸神経根および腕神経叢の断面積の平均値±標準偏差はそれぞれCMT1A群で20.75±7.39mm²、129.43±21.29 mm²、CIDP群で15.67±4.48mm²、112.23±15.33 mm²(健常群で8.18±0.82mm²、76.09±8.76 mm²)であった。第6頸神経根および腕神経叢の断面積における群間比較では、CMT1A群-健常群、CIDP群-健常群ともにそれぞれ有意差を認めた。【結論】神経超音波による腕神経叢の評価は、頸神経根の評価とともに脱髄性ニューロパチーの有用な補助診断ツールとなる可能性がある。

Pj-097-6 慢性炎症性脱髄性多発神経炎における握力および電気生理学的所見の長期経過

○石原 圭人¹、本郷 悠¹、阪本 直広¹、伊藤 寛宗¹、奥寺 玲奈¹、伊佐 恵¹、松井 太郎¹、山崎 啓史¹、高崎 寛¹、池脇 克則¹、海田 賢一²、鈴木 一詩¹

¹防衛医科大学 神経・抗加齢血管内科、²埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経炎(以下CIDP)における臨床評価の指標としては握力や電気生理学的検査などが有用とされているが、電気生理学的検査所見の長期経過を検討した報告は少ない。本研究ではCIDPにおける握力や電気生理学的検査所見の長期経過を示すとともに、握力や複合筋活動電位(CMAP)、運動神経伝導速度(MCV)などの関連性について明らかにする。【方法】当院におけるCIDP症例のうち、握力および電気生理学的検査結果が長期にわたり記録されている例を抽出し、握力の推移と電気生理学的検査における各測定指標の推移を後方視的に検討した。【結果】少なくとも3年以上握力と電気生理学的所見のどちらも記録されているCIDP症例は4例あり、3例が典型的CIDP、1例が多巣性脱髄性感覚運動型CIDPであった。フォロー期間は典型的CIDPで3年、5年、7年、多巣性脱髄性感覚運動型CIDPで13年であった。4例いずれも握力と電気生理学的所見のフォロー中に1回以上の再発を認めており、再発時には握力の低下やCMAP振幅およびMCVの低下を伴っていた。増悪寛解時の握力やそれぞれの電気生理学的指標の推移を比較すると、CMAP振幅とMCVは握力と同様の動きを示したが、F波系指標では同様の動きは見られなかった。【結論】電気生理学的検査指標は複数存在するが、F波系指標よりもCMAPやMCVが握力とともにCIDPにおける臨床症状の推移をよく反映していると考えられた。

Pj-098-1 家族性基底核石灰化症の長期観察による臨床的検討

○大井 長和、林 紗葵、佐藤 啓
宇治病院 脳神経内科

【目的】家族性基底核石灰化症の姉妹例の長期経過観察による臨床像の解析をすること。(対象と方法)2018年に当院で診断をした大脳基底核と小脳歯状核の石灰化を認める姉妹例を3年間経過観察を行って神経学的所見および画像所見の計測の変化を検討した。症例1は、82歳女性、右利き、日本人。主訴はふらつき。ADL障害なし。5人兄弟の次女で、3名が死亡し、妹1名は健康人。高血圧の加療中。神経学的に異常所見をみとめなかった。補助検査所見:血清中のCa、P、副甲状腺ホルモン値、1.25(OH)2ビタミンD3はいずれも正常範囲。頭部CT:両側の基底核、両側の歯状核に広範な高吸収域を認め、DAT-scanは異常所見を認めなかった。症例2は、79歳女性、右利き、日本人、症例1の妹。主訴はなし。既往歴で55歳から高血圧症で加療中。神経学的に、左眼の視力低下、両眼の眼瞼けいれん、両手の軽度の姿勢時振戦、軽微のwide-based gait、両下肢の振動覚の低下を認めるもADL障害なし。血清中のCa、P、副甲状腺ホルモン値はいずれも正常範囲。頭部CT:基底核の石灰化サイズ:axial view:症例1:1.6cmx0.9cm、症例2:1.2cmx0.9cm、小脳歯状核の石灰化サイズ:症例1:1.5cm x 2.2cm、症例2:1.1cm x 1.7cmを認めた。両例とも、SLC20A2遺伝子変異を認め、経時的に、3か月ごとに神経学的評価を施行。(結果)両症例とも、3年間で神経学的変化を認めなかった。(結論)画像的に、広範な基底核と歯状核の石灰化を認めるも、3年間の臨床経過で神経学的変化がない家族性基底核石灰化症を報告した。(議論)石灰沈着部位は、毛細血管および小動脈の血管周囲腔、周囲細胞の細胞質、グリア細胞突起と報告がされている。既報のSLC20A2遺伝子変異家系でも神経学的徴候の乏しい症例の報告があるも、その機序は不明である。

Pj-098-2 MELASにおける脳卒中様発作時の頭部MRI所見

○村松 大輝¹、小松 潤史¹、多田 康剛¹、岩佐 和夫²、小野賢二郎¹
¹金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳老化・神経病態学(脳神経内科学)、²石川県立看護大学看護学部健康科学講座保健・治療学

【目的】Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)は脳卒中様発作を呈し、血管支配領域に一致しない大脳病変を認める。脳卒中様発作時の頭部MRI病変の特徴について検討する。【方法】2011年4月から2021年10月までに当科へ入院し、ミトコンドリア遺伝子変異を認め、MELASと診断された2症例を対象とした。初発時および再発した際の脳卒中様発作時の頭部MRI所見について検討した。【結果】症例1は24歳女性。9歳頃より難聴を認めた。24歳時に頭痛、嘔気、意識障害、痙攣発作が出現し、頭部MRI拡散強調画像(DWI)にて両側小脳、側頭葉、頭頂葉、後頭葉の高信号病変を認めた。病変の一部ではADC低下を認めた。血中の乳酸値の上昇、遺伝子検査にてミトコンドリア遺伝子A3243G変異を認め、MELASと診断した。約2か月後に頭痛、視野障害が出現し、頭部MRIでは左後頭葉にDWI高信号病変を認めた。約1か月後に視覚異常が再発し、興奮など精神症状が出現した。頭部MRIでは右後頭葉、側頭葉にDWIにて高信号病変を認めた。症例2は51歳男性。25歳頃から難聴、33歳時より糖尿病を認めた。47歳頃から易怒性がみられ、48歳時に左同名半盲、視覚失調、易転倒性が出現した。頭部MRIでは右側頭葉、後頭葉にDWI高信号病変を認めた。病変の一部ではADC低下を認めた。血中の乳酸値の上昇、遺伝子検査にてミトコンドリア遺伝子A3243G変異を認め、MELASと診断した。51歳時に失語、歩行障害が出現し、頭部MRIにて左側頭葉に新規病変を認めた。【結論】MELASでは脳卒中様発作時に側頭葉や後頭葉に病変が出現することが多かった。稀ではあるが小脳病変も認められた。

Pj-098-3 Marchifava-Bignami病 3例の臨床的検討

○中村 圭佑、高橋 祐子、丸子真奈美、関口 輝彦、金澤 俊郎、大久保卓哉
横浜市立みなと赤十字病院 脳神経内科

【目的】Marchifava-Bignami病(MBD)の急性期入院時の臨床的特徴と退院時機能予後の関連を検討する。【方法】2020年4月から2021年10月までに当院で入院加療したMBD患者3例を対象とした。入院時の臨床症状、脳MRI所見、血液所見、髄液所見、経過と退院時機能予後を診療録から後方視的に検討した。【結果】症例は男性3例、発症時の年齢は52歳から62歳で、全例でビタミンB群の高用量投与を受けた。3例とも入院時に意識障害・歩行障害を呈したが、退院時には全例で意識障害の程度が改善し、早期に治療介入できた2例で独歩可能となった。歩行障害の改善が限定的であった1例は亜急性の経過で搬送され、来院時無動性無言の状態であった。さらに、認知機能低下、四肢筋緊張亢進、顕著な錐体路障害を伴った。脳MRIでは全例で脳梁の一部にDWI高信号域、FLAIR高信号域を認め、これらの異常信号は7-20日後のフォローアップ時に縮小していた。3例に共通して脳梁膨大部の異常信号を認め、FLAIRで左右対称性の分布を呈した。脳梁体部の病変を伴った2例でも意識障害と歩行障害の改善に差がみられた。その他脳梁外病変は認めなかった。2例でビタミンB1欠乏を合併し、そのうち1例でWernicke-Korsakoff症候群の合併を認めた。臨床症状の改善が限定的であった1例で髄液ミエリン塩基性タンパク上昇(42.7 pg/mL)を認めた。【結論】MBDは予後不良とされていたが、脳MRIで早期発見できる近年ではビタミンB群投与などの治療により機能予後の向上が期待できる。発症からより早期に治療介入することが機能予後の向上に重要と考えられた。

Pj-098-4 ミトコンドリア筋脳症の神経徴候の臨床的検討

○佐藤 啓、林 紗葵、大井 長和
宇治病院 脳神経内科

【目的】ミトコンドリア筋脳症の臨床像を検討すること。【対象と方法】症例1は62歳女性、日本人。主訴は語想起困難。現病歴: X-8年未頃か、語想起困難と漢字想起困難が出現。X-7年12月にけいれん発作が発現、抗てんかん薬を開始するも数年に1回発作が出現。X-1年1月にてんかん発作で全失語、四肢麻痺となり、他院に入院した。MRI所見で脳梗塞を認め、mtDNA・A3243G変異があることからMELASと診断された。X年4月に当科に転院。家族歴:長女、次女、三女にA3243G点変異を認め、3名とも幼少期にマヒ性イレウスで死亡。既往歴:DM、感音性難聴。神経学的に身長144 cm、高度の認知障害、四肢の筋トーン亢進を認めた。入院後の頭部MRIでは左前頭部に脳梗塞を認め、当院入院中にててんかん重積状態となり、他院に転院。その後当院に帰院して、誤嚥性肺炎に罹患し、X+4年9月に死亡。症例2は50歳女性、日本人。主訴は意識消失。19年7月に、自宅で意識消失し、近医に搬送。左不全片麻痺と意識障害を認め、右橋出血と右小脳半球梗塞と診断後に、保存的に加療され他院に転院するも、意識障害が反復したため、某大病院に転院。病歴および脳MRI所見、mtDNA・A3243G変異から、MELASと診断された。同年10月に当科に転院。家族歴:母・姉に糖尿病と難聴あり。神経学的に身長147 cm、体重33.7 kg、右眼外転障害、両側性難聴、構音障害、左不全片麻痺、左触痛覚障害、右上肢運動時振戦と書字障害を認めた。以後、症状は持続。【結果】MELASの2症例を報告し、第1例は大脳皮質徴候、第2例は運動・感覚障害徴候を認めた。【結論】遺伝子変異が同一であっても、MELASの臨床徴候は様々である。【考察】ミトコンドリアは全身に存在するために、病変部位により臨床徴候が異なって出現する。

Pj-098-5 WDR45 関連神経変性症の小児期臨床検査所見の検討

○石山 昭彦、馬場 信平、佐々木征行
国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

【目的】WDR45関連神経変性症は脳の鉄沈着を伴う神経変性疾患の1型であるが、小児期は非進行性の重度知的障害やてんかんを認めるのみで、臨床検査上でも非特異的所見のみで小児期には診断困難な例が多い。小児期にどのような臨床所見を認めたら本症を疑うべきかについて調べてみることを目的に検討を行った。【方法】精神運動発達遅滞を認め精査を行った症例のうち、最終的にWDR45遺伝子異常を同定しWDR45関連神経変性症と診断しえた小児例5例を対象として、血液生化学所見、脳波所見、脳MRI所見等について後方視的に検討を行った。【結果】精神運動発達遅滞を認め初回の精査を行った年齢は月齢10か月-3歳で、その後、遺伝子検査が行われWDR45変異が同定されるまでの期間は平均5.6年を要していた。初回の精査内容を後方視的に振り返ると、血液生化学所見では、5例全例でAST 70.96IU/Lと軽度高値を認めており、脳波所見では5例中4例で高振幅速波High-amplitude fast activity (HAFA)の所見を呈した。脳MRIでは5例全例で大脳白質の軽度容量低下、および3例で脳梁非薄化を認めていたが、いずれも非特異的所見であった。その後の経過フォロー中に、3例で発熱に伴う痙攣重積または群発時を認めており、その際に撮像した脳MRIで淡着球、黒質の高信号を認めた。WDR45変異同定後、定量磁化率マッピングquantitative susceptibility mapping (QSM)を行い、解析対象部位のrange of interestを設定し磁化率定率QSMを行った例では、淡着球と黒質に著明な高信号を認め、小児期でもT1、T2、FLAIR像でとえることができない鉄沈着を証明した。【結論】精神運動発達遅滞を認めAST高値を認め、脳波所見で高振幅速波のHAFA所見を呈する例ではWDR45関連神経変性症を疑うべきであると考えられた。さらに脳MRIで鉄沈着を証明しえれば、より本症の診断の可能性が高まるであろうと考えられた。

Pj-099-1 当院における自己免疫性脳炎に対してのシクロホスファミドパルス療法の成績

○飯塚 誉、山野井貴彦、亀井 聡、徳永 恵子
上尾中央総合病院 脳神経内科

【目的】自己免疫性脳炎に対しての1st lineの治療はステロイドパルス療法(IVMP)、免疫グロブリン療法(IVIg)、血漿交換療法(PE)が一般的である。海外では2nd lineとしてシクロホスファミドパルス療法(IVCY)が用いられることがある。1st lineへの治療抵抗性を示す症例へIVCYが有効な可能性があり、当院での治療成績を報告する。【方法】当院において従来の免疫治療へ抵抗性を示した自己免疫性脳炎に対して、インフォームド・コンセントの上、同意が得られた患者に対してIVIg(500 mg/m2)を実施した。計4例の症例で治療効果と副作用を後方視的に検討した。【結果】症例1, 40代男性、ピッカーstaff型脳幹脳炎。IVMPは効果なく、IVIgを追加したが効果不良であった。IVCY後2日目から意識障害は改善傾向となった。投与33日後に果巣上体炎を発生したが抗菌薬で改善した。他の副作用は認めず、症状の再発もなく治癒した。症例2, 70代男性、中枢神経限局性血管炎の疑い。前医でIVMPを4クール実施後、当院へ転院した。高度のアパシーを認め、頭部MRIで白質病変が増悪傾向のため、IVCYを実施した。投与1日後に症状は軽快した。その後、再発に対してIVCYを繰り返したが、徐々に反応性が乏しくなり、4回目からは無効であった。他の免疫抑制剤へ変更したが改善しなかった。症例3, 40代男性、抗NMDA受容体脳炎。単純ヘルペス脳炎治療後に頭部MRIで脳炎の増悪を認めた。IVMPではMRI上改善なかったが、IVCY後に病変の縮小傾向を認めた。その後脳炎症状は出現せず治癒した。症例4, 60代男性、非ヘルペス性自己免疫性脳炎。IVMP後に発熱・意識障害は軽快したが、僅か3日後に再発したため、IVMP2クール実施後、IVCYを実施した。その後は再発なく、症状は改善傾向となった。4例ともにIVCYの反応性は良好かつ即効性を認め、大きな副作用は認めなかった。【結論】従来の免疫治療へ抵抗性を示す場合、IVCYが安全かつ効果的である可能性が示唆された。

Pj-099-3 神経感染症におけるショットガンメタゲノム解析の役割について

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

【目的】次世代シーケンサー(NGS)によるショットガンメタゲノム解析(mNGS)は偏見なく網羅的に検体に含まれる核酸を検出する技術である。我々は、長年にわたる難治かつ診断困難な感染症を対象にしたmNGSに取り組んできた。本研究では、各症例の転帰について調査し、あらためてmNGSの役割について再考する。【方法】2013年4月から2021年10月まで、難治の脳炎や髄膜炎を中心に、脳脊髄液(CSF)の各サンプルから核酸を抽出し、NGSを利用して塩基配列を解読、既知の微生物ゲノムとの相同性を探索した。また、メタゲノム解析結果が臨床経過に及ぼした影響について、後方視的に検討した。【結果】4脳脊髄液32例ならびにCSFサンプル17例を解析した結果、病原体の検出群が11例(脳9件、CSF2件)、免疫疾患などの確定診断に至った感染症除外群が12例(脳10件、CSF2件)、最終診断に至っていない診断未確定群が26例(脳12件、CSF14件)であった。検出群11例の転帰は、有効5例、死亡4例、残り2例は情報開示に同意が得られなかった。感染症除外群12例の転帰は、有効9例、不変1例、死亡1例、不明1例であった。診断未確定群26例の転帰は、有効8例、自然軽快4例、死亡3例、不明11例であった。また、診断未確定群のCSF 14件のうち8例は感染症の疑いが残っていた。【考察】脳を対象にしたmNGSは感染症診断もしくは潜在感染除外に役立ち、適切な治療につながる可能性がある。検出群の死亡例は、診断に至ったものの適切な治療タイミングを逸していた症例が含まれていた。一方で、CSFの解析では偽陰性が14件中8例と過半数を占めており、CSFを対象にしたmNGSでは偽陰性のリスクを踏まえて慎重に解釈する必要があり、【結論】mNGSは感染症の診断や潜在感染の除外など治療方針を示す羅針盤的な役割があり、脳生検のタイミングをおくらせないことが重要である。

Pj-099-5 当初に脳梗塞と診断された単純ヘルペス脳炎4例の臨床的検討

○滑川 将気、種田 朝音、梅田麻衣子、梅田 能生、小宅 睦郎、藤田 信也
長岡赤十字病院 神経内科

【目的】単純ヘルペス脳炎(HSE)は、急性期脳梗塞と類似した果症状や画像所見を呈することがある。当初に脳梗塞と診断された、HSEの臨床的特徴を明らかにする。【方法】当院で入院当初は脳梗塞と診断された4例のHSEの臨床的特徴を検討した。【結果】4例は男性1例、女性3例であり、平均年齢は59.5歳(23-80歳)。発症前modified Rankin Scale(mRS)は0であった。4例とも急性の単麻痺または片麻痺で発症し、頭部MRI拡散強調画像でそれぞれ左頭頂葉、左放線冠と左島皮質、両側帯状回、右放線冠と右島皮質に高信号病変を認め、脳梗塞と診断された。また、入院時に平均38.5度(38.0-39.0度)の高熱があったが、炎症反応上昇は平均WBC 8.907/mm3(4.900-18.500/mm3)、CRP 2.38 mg/dl(0.05-7.45 mg/dl)と軽度だった。初回の髄液検査では平均細胞数545/μl(5-193/μl)、蛋白53.7 mg/dl(20-118 mg/dl)であり、1例を除いて細胞数上昇は軽微だった。全例、入院後に麻痺の増悪または意識障害が出現し、入院から平均4.25日目(4-5日)に診断的治療としてアシクロビルとメチルプレドニゾン療法が開始され、後に髄液HSV DNAが陽性と判明した。いずれの症例もMRIで経時的に島皮質や帯状回といったHSEとして典型的な部位への病変の広がりを認め、治療開始後に発熱や意識障害は改善し、死亡した症例はなかったが、平均退院時mRS 4(1-5)と運動機能の予後は不良であった。【結論】脳卒中様症状で発症し、髄液の細胞増多がなくても、炎症所見が軽微で38度以上の高熱がある場合は、HSEも考慮する必要がある。

Pj-099-2 退院時に抗てんかん薬が処方されていた急性脳炎・脳症例の特徴

○山本 敦史¹、今井 啓輔¹、山田 丈弘¹、猪奥 徹也¹、崔 聡¹、長 正訓¹、上田 凌大¹、加藤 拓真¹、徳田 直輝²、傳 和真³、濱中 正嗣⁴、毛受 奏子⁵、田中 義大¹、久世 彩歌¹、中谷 悠¹
¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、²京都第二赤十字病院 脳神経内科、³西湘病院 脳神経外科、⁴はまなかクリニック、⁵京都府立医科大学附属病院 脳神経内科

【目的】急性脳炎・脳症の診療ではてんかん重積状態の鑑別および治療が重要であり、てんかん発作の存在が疑われた症例では抗てんかん薬(AED)が退院時にも継続される。退院時にAEDが処方されていた急性脳炎・脳症の特徴を明らかにする【方法】対象は2010年4月から2021年10月までに当科に緊急入院した16歳以上の急性脳炎・脳症(急性発症し24時間以上持続する、他臓器疾患によらないびまん性脳機能障害例、脳卒中・髄膜炎/てんかん/精神疾患の最終診断例を除外)の連続105例。対象を退院時のAED処方例(PA群)と非処方例(NA群)に分け、初発症状、検査所見、治療、原因、転帰を比較した【結果】PA群は58例(55%;2劑以上16例)、NA群は47例であった。PA群/NA群にて年齢中央値66.5(16-95)/51(18-84)歳、男性30(52%)/23(49%)例、初発症状としては発熱39(67%)/28(60%)例、痙攣34(59%)/5(11%)例、精神症状31(53%)/21(44%)例と、PA群で痙攣や精神症状が多かった。検査所見は脳波検査でてんかん性放電が19(33%)/5(11%)、PLEDs/PSDは10(17%)/0例とPA群で脳波異常が多く、頭部MRI-DWI/FLAIR高信号は40(69%)/31(66%)、髄液異常は41(71%)/34(72%)例と大差なかった。治療は免疫療法(ステロイド、IVIg、血漿交換)47(81%)/34(72%)例、全身麻酔療法13(22%)/1(2%)例といずれもPA群で多く実施されていた。原因は自己免疫性9(16%)/11(23%)例、傍感染性15(25%)/13(28%)例、その他(代謝性/薬剤性/PRES等)4(7%)/10(21%)例、原因不明30(52%)/13(28%)例であり、PA群で原因不明が多かった。転帰は入院期間中央値43(7-533)/26(7-189)日、直接自宅退院26(45%)/30(64%)、死亡5(9%)/1(2%)とPA群にて入院期間が長く、直接自宅退院が少なく死亡例が多かった【結論】退院時にAEDが処方されていた急性脳炎・脳症例では、非処方例と比較し、痙攣での比較し、脳波異常、免疫療法/全身麻酔療法実施例、原因不明例、死亡例が多く、直接自宅退院例が少なかった。

Pj-099-4 フィンゴリド関連進行性多巣性白質脳症の自験例および国内症例の検討

○前坂 弘輝¹、小西 宏史¹、温井 孝昌¹、廣澤 宏昭¹、道具 伸治¹、馬場 孝輔¹、中道 一生²、三浦 義治³、中辻 裕司¹
¹富山大学医学部 脳神経内科、²国立感染症研究所 ウイルス第一部、³東京都立駒込病院 脳神経内科

【目的】多発性硬化症(MS)の疾患修飾薬であるフィンゴリドに関連した進行性多巣性白質脳症(PML)が報告されており、日本における発症頻度が高い傾向が指摘されている。今回我々は片麻痺、認知機能低下で発症したフィンゴリド関連PMLを経験したため、既報告例を含めて臨床的特徴を検討することを目的とした。【方法】自験例および6例の国内発症のフィンゴリド関連PMLの既報告の論文データをもとに臨床的特徴を検討する。【結果】自験例は63歳女性。MSに対して12年間フィンゴリドを内服していた。入院3ヶ月前から歩行障害とスマートフォンの操作や自動車の運転ができないなどの認知機能低下が出現し重急性に進行した。左優位の麻痺とHDS-R 9点で時間見当識、近時記憶、言葉の流暢性等の認知機能障害を認め、頭部MRIで右前頭葉を中心とした白質にT2強調画像で高信号、拡散強調画像で辺縁高信号、中心部低信号の病変を認めた。フィンゴリド関連PMLを疑い入院し、内服を中止した。入院時のEDSSは7.0、リンパ球数は390/μLであった。髄液検査でJCV-DNA 401コピー/mLを認め、倫理申請を行いメフロキソ、ミルタザピンの内服を開始した。髄液中のJCV-DNAは4週目の再検で7361コピー/mLと増加を認めた。自験例を含めた国内発症の7例は、男性2例、女性5例、年齢は30歳代から60歳代である。MSの罹病期間は平均22±10年、フィンゴリド投与期間は平均6.1±3.2年であった。髄液JCV-DNAは全例で陽性、抗JCV抗体は3例で測定されており全例で陽性であった。6例でミルタザピンとメフロキソのいずれかもしくは両方を投与された。4例で免疫再構築症候群(IRIS)を発症し、ステロイド投与で加療された。1例は死亡、他の6例も後遺症が残存した。【結論】フィンゴリドを長期間内服している患者には、注意深い診察と定期的MRIの施行が必要である。長期投与患者に対する抗JCV抗体測定の実践性については、議論が必要である。

Pj-099-6 COVID-19 感染症における神経症状

○堀内恵美子¹、松本 祐輔¹、首藤 篤史¹、上田 洲裕¹、佐藤奈穂子¹、北村 利恵¹、安藤 佑¹、高田 康平²、刀祿 麻里²、出雲 雄大²、橋田 秀司¹
¹日本赤十字社医療センター 神経内科、²日本赤十字社医療センター呼吸器内科

【目的】神経症状を併発したCOVID-19感染症患者の特徴を検討する【方法】2021年5月~10月に当院神経内科で診察したCOVID-19患者の臨床的特徴について診療録を用いて後方視的に検討した【結果】神経内科的な介入が必要であったCOVID-19患者は肺炎症状で入院した全746例中5例(平均65.6歳)であった。これらは全て男性、重症例であり、うち2例は従来より腎機能障害のある透析患者であった。神経学的新特徴としてはMRI変化を伴わない痙攣性脳症2例、高血圧、腎機能障害を伴ったPRES様の病変を有する脳症1例、ADEM様脳症1例、Bickerstaff脳幹脳炎症状1例で、痙攣性脳症の1例では抗IgG-R2抗体が陽性であった。脳脊髄液では通常細胞数増多は見られず、軽度の蛋白上昇が見られた症例が多かった。脳脊髄液でCOVID-19 PCRが陽性だった症例は1例のみで、ウイルスの直接浸潤よりも免疫学的な機序が神経症状の発症に大きく寄与していることが示唆された。当初のファビピラビル、デキサメタゾン、トシリズマブ、ヘパリンによる治療からレムデシビル、デキサメタゾン、パリスチニブによる治療が当院の標準治療に採用され、一部神経症状の改善に寄与したがこれに加えて、ステロイドパルス療法(mPSL 1000mg×3日)やγグロブリン大量療法(400mg/kg×5日)を実施したところ、奏功した。一方、気管挿管した症例は鎮静が行われるため、意識障害の評価や脳波、筋電図などの評価が後回しにならざるを得ず、意識障害で発症するよう場合にはなるべく早期に評価、介入を行う必要があると考えられた。ADEM症例では、スパイク蛋白を認識するHLA A24が陽性だった症例は鎮静が行われるため、意識障害の評価や脳波、筋電図などの評価が後回しにならざるを得ず、意識障害で発症するよう場合にはなるべく早期に評価、介入を行う必要があると考えられた。ADEM症例では、HLAなど神経症状の合併し易さの要因に関する検討が必要となると考えられた。

21日 一般演題 ポスター(日本語)

Pj-100-1 気象変化に伴う頭痛に対する五苓散の有効性

○久手堅 司

せたがや内科・神経内科クリニック

【目的】気象変化に伴う頭痛に対する五苓散の有効性に関しての症例提示【方法】2020年1月から2021年10月までの22ヶ月間に当院を受診した「気象変化に伴う頭痛、めまい、全身倦怠感、首肩こりなどの体調不良」の新規患者829名の中から五苓散を投与した747名を対象に症例を提示する。【結果】五苓散を投与した747名の患者のうち再受診をしたものが408名であった。初診(オンライン診療)のみで再受診のないものは339名であったが追跡不能であった。再受診の患者408名中「気象変化に伴う体調不良」の出現率とその程度が軽減したと回答した患者数は338名と全体の約82.8%を占めた。5回目までの受診で判断している。軽減の割合を1~100%でみた場合の割合は次の通り。1~30%:122名(29.9%) 31~50%:127名(31.1%) 51~79%:53名(13.0%) 80~90%:34名(8.3%) 100%:3名(0.7%) 効果なし:69名(16.9%) 30%以上の症状改善率:217名(53.1%)/408名 一番強い症状のタイプ別緊張型頭痛:502名(67.2%)片頭痛:205名(27.4%)その他(めまい、全身倦怠感、首肩こりなど):40名(5.4%)一つの症状ではなく、複数の訴える場合が多い。緊張型頭痛+片頭痛の場合もみられたが、より回数と症状の強い頭痛を選択している。【結論】今回の結果は「気象変化に伴う体調不良」に対し、五苓散が有効である事を示した。気象変化による体調不良は頭痛を訴える場合が9割以上であった。五苓散以外にも筋弛緩薬などを同時服用している患者もいる。そのため、一概に五苓散のみの効果とはいえない。アクアポリンを介して水分代謝調節作用と抗炎症作用が五苓散の効果とされている。東洋医学で水毒(水滞)に当たる場合には効果が出やすかった。頓服でも効果は期待できるが、継続服薬していた方がより効果的であった。

Pj-100-2 新型コロナワクチン接種後頭痛の特徴と治療薬の選択

○川口千佳子¹、丹羽 潔^{1,2}

¹東京頭痛クリニック、²にわファミリークリニック

【目的】新型コロナワクチン接種は3回目のbooster接種にとどまらず、今後も継続的な接種になる可能性が高い。片頭痛患者におけるワクチン接種後頭痛の治療法は確立されておらず、アメリカ疾患対策センター(CDC)ではワクチン接種後頭痛に対してNSAIDsの使用を問題なしとしているが、トリプタン製剤使用の是非は不明であり、早急な指針が必要になる。そのため今回、我々は片頭痛のワクチン接種後頭痛の特徴・治療法を検討した。【方法】コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン2回接種済みの片頭痛患者339名(平均年齢12~69歳、男性58名、女性281名)における頭痛の①発症時期②強度(numeric rating score)③持続期間④性状⑤治療薬⑥他の副反応との関連を調査した。【結果】①2回目接種後の方が、頭痛が多かった(72.6%)②頭痛の性状は「今まで経験したことがない頭痛(53.3%)が最も多く、いつもの片頭痛(34.8%)、片頭痛+緊張型頭痛様(11.9%)の順であったが、全例において頭痛性状の共通点として「拍動性」があげられた③NSAIDs有効例に比べ、無効例の頭痛は強度であったがほぼ全例でトリプタン製剤が奏効した。④反復性・慢性片頭痛ともに同様の傾向であった【結論】①片頭痛患者においては頭痛のない人に比べワクチン接種後頭痛が強度であった②本検討での339例においてトリプタン製剤服用の禁止にも関わらず142例は自己判断で服用し、全例で奏効し、特に副作用などは生じなかった。ワクチン接種後頭痛の機序は不明であるが、トリプタン製剤が奏効したという結果から、少なくともNSAIDs無効な脳内炎症や血管拡張作用が関与したと裏付けられる③トリプタン製剤服用の認可がない限り、強度の頭痛発作のためにbooster接種の非希望者が増えることが懸念された。

Pj-100-3 片頭痛患者における呉茱萸湯使用群の臨床的特徴

○白岩 伸子^{1,2,4}、鮎澤 聡³、玉岡 晃^{4,5}、大越 教夫^{1,6}

¹筑波技術大学 保健科学部、²筑波技術大学保健科学部附属東西医学統合医療センター 脳神経内科、³筑波技術大学保健科学部附属東西医学統合医療センター 脳神経外科、⁴筑波記念病院神経内科、⁵筑波大学 医学医療系神経内科、⁶つくば国際大学 医療保健学部診療放射線学科

【目的】片頭痛では、頭痛のコントロールが困難な慢性頭痛患者も多い。呉茱萸湯は、慢性頭痛患者に対する効果が報告されているがその苦みのため、患者自身が効果を実感できなければ服薬が継続されない傾向がある。一方、呉茱萸湯が有効な患者の選択は本来は東洋医学的な診断法が前提であり、西洋医学的にはわかりづらい現状がある。我々は、片頭痛患者中、呉茱萸湯を少なくとも1ヶ月以上継続し得た使用群と、未使用または継続し得なかった非使用群とを比較し、前者の特徴を検討した。【方法】片頭痛症例21例中、呉茱萸湯を少なくとも1ヶ月以上継続し得た使用群13例、未使用または継続し得なかった非使用群8例に対し、初診時年齢、性別、共存症の有無、めまいの有無、併用薬、転帰について比較検討した。【結果】初診時平均年齢は使用群44.7歳、非使用群32.0歳と、使用群で有意に高かった。また男女比は服用群では1:12、非服用群では3:5と相違が見られた。共存症(不眠、抑うつ、てんかん、顎関節症、premenstrual syndrome(PMS)、ホットフラッシュ等)は、使用群13例中9例(69%)、非使用群8例中3例(38%)、めまいの共存例は、服用群13例中5例(39%)、非服用群3例中1例(13%)といずれも服用群で多い傾向がみられた。転帰では、使用群では頭痛頻度自体は使用前と大きく変化はないが、仕事を休む等日常生活に支障を来す発作が減少している為、呉茱萸湯継続を希望する傾向がみられた。一方、非使用群はトリプタン類によって頭痛の転帰が容易で頭痛による日常生活の支障はない傾向がみられた。【結論】片頭痛患者の中で呉茱萸湯が有効で継続し得た患者群の特徴を検討した結果、より高齢で女性に多い傾向が見られ、共存症が多く、更年期との関連が考えられた。また頭痛強度が高い為にQOLが低下している患者群であり、呉茱萸湯が片頭痛の強度の軽減、それによるQOLの改善に有効である可能性が示唆された。

Pj-100-4 トリプタン過剰使用に伴う薬剤乱用性頭痛のCOVID-19前後での変化

○佐藤謙一郎^{1,2}、間野 達雄³、新美 芳樹¹、岩田 淳¹、戸田 達史³、岩坪 威^{1,2}

¹東京大学医学部附属病院 早期探索開発推進室、²東京大学大学院医学系研究科 神経病理学、³東京大学医学部附属病院 脳神経内科、⁴東京都健康長寿医療センター 脳神経内科

【目的】コロナ禍による社会的混乱や外出控えなど生活様式の変化に伴うストレスなどにより、片頭痛患者において発作頻度や程度が増悪する可能性が報告されている。発作鎮痛薬であるトリプタン製剤の使用量も増加する可能性があり、ひいては乱用に至る患者も増える可能性があると考えられることから、トリプタン乱用による薬剤乱用性頭痛(triptan overuse)が増えたかどうか、診療報酬請求データベースを用いて検討した。【方法】DeSCヘルスケア株式会社から提供された100万人規模のDeSCデータベースを解析に用いた(解析対象データ期間:2018年12月~2020年11月の2年間)。トリプタン製剤が10 Defined Daily Dose(DDD)以上/月が連続4ヶ月以上処方されている症例を、トリプタン乱用性頭痛の症例(triptan overuser)と定義した。【結果】コロナ禍による社会的影響が大きくなる前(=2020年3月)には、1246例でトリプタン処方歴があり、うち約5%でトリプタン乱用が疑われた。乱用率は高齢であることと有意な関連があったが、性別とは関連はなかった。中断時系列分析を用いてコロナ禍の影響を検討したが、トリプタン乱用疑い患者の月次観察数の変化とコロナ禍との関連は明らかではなかった。【結論】DeSCデータベースを用いた今回の検討では、2020年11月までの間にトリプタン乱用者の増加は明らかではなかった。他の診療報酬データベース(含NDB)や観察研究など外部データでのさらなる検討が必要である。

Pj-101-1 多発性硬化症及び視神経脊髄炎関連疾患における体性感覚誘発電位の有用性の検討

○坪山 耀子¹、濱田 達一¹、代田悠一郎²、小玉 聡¹、時村 瞭¹、石浦 浩之¹、戸田 雅之¹、高橋 利幸³

¹東京大学 脳神経内科、²東京大学医学部附属病院 検査部、³東北大学 神経内科

【目的】体性感覚誘発電位(SEP)を含む誘発電位は、視神経や脊髄における臨床的に明らかな病変及び無症候性病変を非侵襲的に検出するツールで、SEPはその内、深部感覚障害の程度や感覚経路の病変部位を推定する方法である。多発性硬化症及び視神経脊髄炎関連疾患は中枢神経系自己免疫性脱髄疾患で、類似する臨床所見を持つ一方、病理学的及び実験的所見では相違がある。特徴的な脊髄長大病変からはSEPでも二疾患で相違を認めると仮説を立て検討した。【方法】2010年4月から2021年4月までの計11年間における自施設SEP施行歴のある、抗ミエリンオリゴドンドロサイト糖蛋白(MOG)抗体陰性及び抗アクアポリン(AQP)4抗体陰性の多発性硬化症患者群(MS)25名と抗AQP4抗体陽性の視神経脊髄炎関連疾患患者群(NMO)23名を対象とし、初回SEPの中枢感覚伝導時間(CSCT)に相違があるかを検討した。【結果】NMOのCSCTはMSのものと比較し有意に延長及び非誘発を認めた。特に下肢SEPでは二群間に有意差を認め、下肢SEP異常反応は総合障害度(EDSS)が高い患者により多く認めた。SEP異常反応を示す患者の方がSEP正常反応を示す患者と比較して、MSではEDSSがより高く、NMOではMRI上の脊髄病変頻度が有意に多かった。二群間で罹病期間、疾患の重症度、治療経過に有意差はなかった。【結論】NMOSD患者はMS患者と比較し有意にCSCT異常を認め、NMOSDの脊髄長大病変の存在が窺われる。下肢SEPは長い伝導路を評価するため高感度であると思われる。初回SEP施行までの罹病期間が長いほど、SEP異常反応を認める可能性がある。画像検査とSEPの結果は相関する場合もあり、SEPを含め誘発電位は中枢神経系の生理機能を非侵襲的に直接測定できる検査であり、画像検査と共に今後の有用性が期待される。

Pj-101-2 三角筋の複合筋活動電位記録時の基準電極はどこに設置すべきか?

○大石知瑞子^{1,2}、濱田 雄一²、向井 泰司²、高橋 和沙^{2,3}、千葉 厚郎¹、園生 雅弘¹

¹杏林大学病院 脳神経内科、²帝京大学病院 脳神経内科、³北里大学病院 脳神経内科

【目的】我々は三角筋の複合筋活動電位(CMAP)を近位型頸椎性筋萎縮症の予後判定や、Erb点と腋窩で腋窩神経を刺激することにより、慢性炎症性脱髄性多発性ニューロパシーなどの疾患での近位部伝導ブロック検出に利用している。三角筋CMAP記録時の基準電極設置部位としてはbelly-tendon法に従うと遠位の上腕骨上となるが、他の上腕筋CMAP混入の影響が大きいと考えられることから、近位側の肩峰(Ac)に置く方法が広く行われている。近年、胸骨部(St)などさらに遠方に基準電極を置くのがよいという論文が発表されている。本研究ではその妥当性を検討し、適切な基準電極部位はどこかを明らかにすることを目的とした。【方法】対象は健康者4名。探查電極を三角筋筋腹上に、基準電極をAcとSt、さらに対側肩峰(Shc)に置いて三角筋CMAPを記録した。同時に上腕二頭筋、上腕三頭筋、大胸筋などのCMAPも記録した。刺激は、Erb点の他、腋窩での腋窩神経、筋皮神経、橈骨神経の分離刺激を試みた。【結果】腋窩での腋窩神経分離刺激は4名中3名で可能、特に上肢を外転することで刺激がスムーズに施行できた。その他の単独神経分離刺激は全例可能であった。Ac基準を用いると三角筋由来の電位がCMAPに混入するが、三角筋CMAP波形をErb点刺激と腋窩刺激と比較すると、Ac基準では両者の波形は類似していたが、St基準ではかなりの波形変化が見られ、一般にErb点刺激の方が小さくなった。各神経の腋窩部での分離刺激による検討から、その原因は橈骨・筋皮神経支配の上腕三頭筋や上腕二頭筋のCMAPの混入ではなく、三角筋-St間に存在する鎖骨下筋、大胸筋などに由来する遠隔電場電位の混入のためと推測された。【考察】神経伝導検査で、遠位・近位CMAP間のCMAP波形が変化するの伝導ブロックの判定上好ましくない。三角筋CMAPの記録においては、Erb点と腋窩とで類似の波形が得られるAc基準電極の方が、St基準電極よりも優れている。

Pj-101-3 筋萎縮性側索硬化症の上位運動ニューロン障害における大脳皮質脳幹伝導時間の有用性

〇猪狩 龍佑、川原 光瑠、近藤 敏行、鈴木 佑弥、佐藤 裕康、伊関 千香、小山 信吾、太田 康之 山形大学医学部内科学第三講座

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) において、中枢運動伝導時間 (central motor conduction time: CMCT) が延長することが報告されており、従来のCMCTに脳幹刺激を加えることで大脳皮質脳幹伝導時間 (cortico-brainstem conduction time: C-BST CT) を検討した報告もあるが、これまでの報告は上肢での記録が主であった。今回我々は、ALSにおいて四肢筋で記録したCMCT、C-BST CTの特徴について検討した。【方法】症例は改訂El Escorial基準またはAwaji基準でprobable以上のALS 6例で、年齢は66.8±7.1歳 (平均±SD)、罹病期間は中央値5.9か月 (2-36)、改訂ALS functional rating scale (ALSFRS-R) は39.3±6.3 (平均±SD) であった。経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) による運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) を、上肢では第1背側骨間筋、下肢では前脛骨筋で記録した。神経根刺激では円形コイル、脳幹刺激ではダブルコイル、大脳皮質刺激では円形コイルとダブルコイルを用いた。過去に報告された正常値を用いて、CMCT、C-BST CTを検討した。【結果】上肢では全例で、下肢では5例でMEPが導出可能であった。CMCT (上肢) は4例で延長、CMCT (下肢) は5例で正常、C-BST CT (上肢) は3例で延長、C-BST CT (下肢) は5例で延長していた。【結論】C-BST CT (下肢) はALSにおいて鋭敏に上位運動ニューロン障害を検出できる可能性がある。

Pj-101-4 定量脳波解析を用いた抗NMDA受容体脳炎と単純ヘルペス脳炎の鑑別

〇溝口 知孝、原 誠、幸田 拳征、田崎 健太、大下 菜月、名取 直俊、廣瀬 聡、横田 優樹、秋本 高義、二宮 智子、石原 正樹、中嶋 秀人 日本大学医学部神経内科

【目的】Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (NMDARE) は、抗NMDAR抗体の作用により精神症状や意識障害に加え、不随意運動や中枢性低換気など特徴的な症候を呈する自己免疫性脳炎である。NMDAREの重要な鑑別診断に単純ヘルペス脳炎 (HSE) が挙げられるが、定量脳波 (quantitative EEG: qEEG) 解析を用いて両者の鑑別を試みた検討はない。我々はqEEG解析を用いて、NMDAREとHSEの鑑別に有用な脳波指標を同定することを目的とした。(方法) 2014年から2020年に当科で診療したNMDARE群 9例とHSE群 9例を対象とした。対象全例の初診時の脳波診断に加え、qEEG解析として無作為に抽出した13秒ずつ、計10ヶ所のC3とC4電極のpower value (PV) を求め、各周波数帯のPV比を算出し、両群の鑑別に有用なqEEG指標を探索した。両群のPV比の統計解析にはMann-Whitney U検定 (有意水準0.05) を用いた。(結果) 脳波診断はNMDARE群でextreme delta brush 1例、excessive beta activity 1例を含む5例にびまん性速波を認めた。一方、HSE群ではびまん性速波を認めた例はなく、2例にlateralized periodic dischargesを認めた。さらにqEEG解析では、徐波成分 ($\theta + \delta$ 帯) に対する速波成分 (β 帯) のPV比であるfast slow ratio (FSR) がNMDARE群で有意に高値 ($p=0.0012$) となることが示された。(結論) 新規のqEEG指標であるFSRは、NMDAREとHSEの鑑別に有用であると考えられた。

Pj-101-5 脳磁図による安静時脳機能結合のエポック間再現性の比較検討

〇勝瀬 一登¹、代田悠一郎^{1,2}、小玉 聡¹、濱田 雅¹、戸田 達史¹ ¹東京大学医学部附属病院 脳神経内科、²東京大学医学部附属病院 検査部

【目的】安静時脳磁図に対して、正確な頭部モデルと空間フィルタによる分布電流源推定を行うことで、背景活動を脳領域別に解析できる。領域同士の関連を評価する指標として、位相ベースの機能的結合であるphase locking value (PLV)、phase lag index (PLI)、imaginary coherence (IC) がよく使用されるが、その再現性に関する報告は限られる。今回、側頭葉てんかんの安静時脳機能結合を評価するための予備的検討として、各指標のepoch間再現性の定量化を目的とした。【方法】2019年5-6月に当科を経由して脳磁図 (MEGIN VectorView) を測定した、画像上病変のない側頭葉てんかんの連続4症例を対象とした。各例につき、安静閉眼覚醒時の脳磁図にtSSSフィルタによる前処理後、てんかん性活動やアーチファクトのない3.7秒のepochを計40個抽出した。MNE-Python [Gramfort 2013] を使用し、空間フィルタとしてdSPM法を採用し、FreeSurferにより計算された脳表面上に電流源を推定した。Desikan-Killiany atlasでの大脳皮質68領域の脳活動に対し、複素ウェーブレット畳み込み法により α 帯域の位相情報を抽出し、領域同士のPLV、PLI、ICを計算した。5分割交差検証法により、32 epochsから求めた教師指標と、残り8 epochsからのテスト指標について、強い結合上位100個 (4.3%) の集合をJaccard係数が比較することを繰り返し、5回平均を再現性指標と定めた。【結果】症例背景の内訳は左焦点3例、右焦点1例。各機能的結合に関する5回平均Jaccard係数 (4例の平均±標準偏差) は、PLV 0.70±0.014、PLI 0.027±0.012、IC 0.032±0.015であった。症例による差はほぼ認めなかった。【考察】側頭葉てんかんにおける安静時脳機能結合の再現性は、PLVで良好だが、容積伝導の影響を慎重に解釈する必要が。一方、PLIとICは、位相差が0に近い結合を小さく見積りすぎやすく、側頭葉てんかんの安静時脳機能結合の頑健な指標になりにくい可能性が示唆された。

Pj-101-6 身体症状及び関連症群が強く疑われた例では、筋電図検査後も診断は不変である

〇末廣 大知、森本 耕平、吉川 正章、渡部 俊介、野田 佳克、関口 兼司、松本 理器 神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学

【目的】「神経症状が医学的疾患では説明困難な疾患」に対して、身体症状及び関連症群 (DSM-5の分類) を鑑別に挙げる必要があり、それには身体症状、変換性/転換性障害 (機能的神経症) 等が含まれる。それらは陽性の症状及び徴候 (例: Hoover試験) に基づく診察・診断が重要視されている。以前は医学的に説明不能な症状を持つことが重要であると過度に強調されていたが、現在では過剰な検査により症状を永続・固定化させる危険性も指摘されている。また一方で患者の納得やラポール形成のために必要な検査を行うことは有意義と考えられており、そして予想される検査結果についても事前に話し合っておくことで患者の予後が良好になるとの報告もある。身体症状及び関連症群を強く疑われた例に対し、筋電図検査を含んだ検査の有用性を検討した。【方法】患者は2017年4月から2021年9月の間に当院で筋電図検査を受けた中から、当科初診時に脳神経内科専門医により「身体症状及び関連症群」が強く疑われた32例。筋電図・画像検査・血液検査等の各種検査を施行し、それらの診断への有用性を検討した。【結果】運動症状を呈した例が26例 (そのうち20例で陽性徴候を認めた)、非運動症状を呈した例が6例。筋電図検査、MRI検査、血液検査をそれぞれ全例、25例、24例で施行。全例において、「病歴や神経所見から検討した初診時の診断」を否定する検査結果は得られなかった。【結論】脳神経内科初診時に「身体症状及び関連症群」が強く疑われた患者は筋電図等の検査後も診断名は不変であった。

Pj-102-1 HAL®を用いたリハビリテーションを継続して施行できる要因についての検討

〇榎原 聡子、佐藤 実咲、見城 昌邦、横川 ゆき、片山 泰司、橋本 里奈、齋藤由扶子、饗場 郁子、犬飼 晃、奥田 聡 国立病院機構 東名古屋病院 脳神経内科

【目的】HALは歩行練習用ロボットとして2016年より8種の神経筋疾患に保険適応となった。当院ではこれまで5疾患33名に使用経験があり、病状に応じて繰り返し導入を行い継続した効果を得ている対象者もいる一方で、短期間に離脱するケースもあり、離脱の要因について検討した。【方法】2017年から2021年までの間に当院でHALを導入した33名を対象とし、HALの対象疾患、年齢、性別、罹病期間、modified Rankin Scale (mRS)、導入クール数、合併症の有無、転機、就労の有無、居住地域 (近隣または遠方) などを調査した。繰り返し導入している群と離脱した群に分け、離脱した要因を後ろ向きに調査し上記の特徴を両群間でWelchのt検定およびFisherの直接確率を用いて比較した。【結果】33名の疾患別内訳は球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 15名、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 7名、筋ジストロフィー 5名、封入体筋炎4名、シャルコー・マリー・トゥース (CMT) 病2名であった。継続して施行している患者は18例、離脱したものは15例であった。年齢は平均60.1±11.4歳、男性28名女性5名、罹病期間平均15.5±10.6年、mRS平均2.7±0.8、施行クール数は平均4.2±4.3回であった。調査段階までに死亡したケースが3名 (全て離脱群)、骨折した患者は4名 (離脱群3例) であった。就労中は14例 (離脱群7例) であった。居住地域は県外が3例 (全て離脱群) であった。継続群と離脱群との間で有意差を認めたのは施行クール数 ($p=0.00048$) のみであった。有意差なかったものも実際に離脱した理由として死亡、骨折によるADL低下、病状の進行で疲労しやすくなったこと、遠方、新型コロナウイルス感染症を恐れ入院を拒否したことなどが挙げられた。【結論】今回の調査ではHALを継続して使用しやすい要因、離脱しやすい要因は特定できなかった。予防できる要因は指導にて予防し、安全に継続使用していきたい。

Pj-102-2 パーキンソン病の歩行障害に対するHAL®腰タイプの有効性

〇山口 啓二 一宮西病院 脳神経内科

【背景】Hybrid Assistive Limb (HAL) は装着者の運動企図に基づき動作をアシストするサイボーグ型ロボットであるが、HAL®腰タイプ自立支援用 (腰HAL) は腰部に装着して体幹・下肢の運動を支援する機器である。当院では2020年11月より歩行障害で生活に支障をきたしたパーキンソン病 (PD) 患者に対して腰HALを活用した週間の入院リハビリを実施している。【目的】PD患者の歩行障害に対する腰HALの有効性を検討する。【方法】入院中に20分間の腰HAL装着下の起立訓練を含む計60分間の理学療法 (1セッション) を、午前、午後、に各一回、連続5日間、計10セッション (1クール) を実施し、かつクール前後のCS-30、10m歩行速度、ならびに初回および最終セッションにおける起立回数の評価が行われたMDS診断基準 (2015) で臨床的に確実なPDと診断された16例について治療前後の評価項目の変化を検討した。統計解析はpaired t-testを用い、有意水準は $p<0.05$ とした。【結果】対象となったのは男性6例女性10例の計16例で、平均年齢は76歳、LEDDは693mgであった。クール前後でCS-30は9回から12回 (+37%)、10m歩行速度は0.84m/sから1.02m/s (+22%)、1セッションの起立回数は初回45回から最終79回 (+76%) といずれも有意な改善が認められた。【考察】腰HALは起立着座という運動強度の高い動作訓練を通常リハビリよりも低疲労で行え、訓練を続けることで訓練密度自体も高まる可能性が示唆された。【結語】腰HALはPD患者の歩行機能改善に有効である可能性が示唆された。

21日 一般演題 ポスター (日本語)

Pj-102-3 当院におけるHAL®歩行リハビリテーションの経験と考察

○犬飼 晃、佐藤 実咲、榊原 聡子、橋本 里奈、片山 泰司、見城 昌邦、横川 ゆき、齋藤由珠子、齋藤 郁子、奥田 聡 国立病院機構 東名古屋病院 脳神経内科

【目的】当院でのHALを用いた歩行リハビリテーションの効果を検証し、効果発現機序を考察する。【対象】ALS 6例(年齢63.5±7.1,罹病期間3.0±3.2)、BSMA 14例(60.0±8.6, 18.7±6.6)、CMT 2例(42.5±7.8, 29.5±9.2)、IBM 4例(73.0±7.2, 9.3±7.6)、MyD 3例(44.0±2.0, 17.0±10.6)、L-G 2例(67.5±9.2, 36.5±10.6)。神経変性疾患群 22例(59.4±9.6, 15.4±10.2)、筋変性疾患群 9例(62.1±14.8, 17.9±13.8)。合計31例(60.2±11.2, 16.1±11.1)。【方法】入院で4-5週間にわたり、9回のHAL歩行訓練を行った。HAL装着歩行訓練時間は20分/回。CVC モードを使用。前後で2分間歩行距離、BBS、歩行満足度(VAS)、6m 歩行時間、左右等尺性伸筋力(kgff)、MMTで筋力評価(左右股関節屈曲・伸筋力、左右膝関節屈曲筋力、左右足関節背屈・底屈筋力)、mRS、FAC、BI、FIM、MMSEを計測した。【結果】全患者群で、2分間歩行距離 89.1±41.6→111.9±44.9 (p<0.01)、BBS 33.4±17.0→36.9±17.4 (p<0.01)、歩行満足度 24.2±19.3→53.3±27.7 (p<0.01)。神経変性疾患群で、2分間歩行距離 92.4±43.7→116.5±48.2 (p<0.01)、BBS 35.2±18.1→39.4±18.5 (p<0.01)、歩行満足度 21.6±20.4→52.8±28.2 (p<0.01)。と有意な改善を示した。筋変性疾患群では、2分間歩行距離 79.6±36.5→98.5±33.2 (p<0.05)、歩行満足度 31.0±15.0→54.8±28.4 (p<0.01) と有意な改善を示したが、BBSは 28.5±13.9→30.3±13.4(p=0.233)統計的有意差はなかった。他の指標で有意な変化はなかった。【考察】筋力評価では変化なく、2分間歩行距離での著大な改善は筋力の回復は考えにくかった。HAL歩行訓練は大脳皮質のマップの変化に伴い大脳小脳連関と大脳基底核連関からの制御が強化され、歩容が改善されたためと考えた。【結論】HAL®歩行訓練は、運動にかかわる神経回路(大脳、基底核、小脳)の可塑性を利用し、再構築することで、歩容を改善し、歩行運動を改善させるものと考えられた。

Pj-102-4 小脳障害患者の歩行中のハンカチ・ガイド手技による手と上肢の肢位の固定と姿勢調節

○南雲 清美 汐田総合病院 脳神経内科

【目的】ハンカチ・ガイドは、介助者が一端を把持するハンカチの他端を患者が片手で把持し軽く引いて伴に歩行する手技で、小脳性運動失調性歩行を改善する。失調性歩行時に患者自身の左右・前後への変位と速度を手と上肢から感覚情報を獲得する。その際ハンカチを把持する上肢の肢位を一定に維持することが必要である。今回、ハンカチを把持する上肢の肢位の維持固定(holding still)と、その上肢と下肢の協調性について検討した。【対象】小脳障害患者は、片側小脳梗塞(CVD)は7例(男性6例,女性1例)と脊髄小脳変性症(SCD)は7例(男性5例,女性2例)。健常対照者(HC)は7例(男性5例,女性2例)。【方法】I. 歩行手技は自由歩行(FW)、ハンカチ・ガイド歩行(HGW)を比較した。II. ハンカチを把持する手はHCとSCDは利き手の右手で把持した。CVDでは健常手(NH)と失調手(AH)でそれぞれ施行した。III. 1.上肢の肢位の維持固定は、1-1. 手の左右の動揺幅、1-2. 手の上下方向の平均パワー周波数。2. 上肢と下肢の協調運動は、2-1. 手の上下動揺と歩調との相互相関係数(Z変換)、2-2. 手と歩調の時間差を算出した。統計はノンパラメトリック検定で5%未満を有意差ありとした。【結果】FWとHGWとの比較で、1-1. HC, CVD-NH, CVD-AHで有意に減少した。1-2. HC, SC, CVD-NH, CVD-AHで有意に増加し小脳障害患者で上肢の固定がみられた。2-1. HC, CVD-NHで有意に増加した。2-2. HC, CVD-NHで有意に減少し健常手で有効であった。【考察】今回の結果から、HCとCVD-NHで4因子、CVD-AHで2因子、SCDで1因子に有意差を認めた。患者がハンカチを握り軽く引くことで上肢の肢位を固定する。それと同時にその手と上肢による自動的姿勢調節を働かせて上体の直立姿勢を改善し、さらにその上肢と下肢の協調性を向上させ小脳性小脳性運動失調性歩行を改善すると考えた。

Pj-102-5 言語療法と音楽療法の組み合わせにより得られたパーキンソン病の発話機能の改善

○皆木 有美¹、荒川 恵美²、佐藤 有美³、中村 裕子³、眞野 篤¹、出塚 次郎¹、山崎 元義¹ ¹小千谷さくら病院 脳神経内科、²小千谷さくら病院 言語聴覚士、³小千谷さくら病院 音楽療法士

【目的】パーキンソン病(以下PDと略)は、安静時振戦・運動緩慢・筋固縮・姿勢保持困難を四徴とする。これらの運動障害は発声器官にも表れ、様々な発声障害を呈する。言語聴覚士(以下STと略)の言語訓練時に歌唱を取り入れた所、通常の発声時と歌唱時で、声量や発話明瞭度に差がある印象を受け、歌唱によりPDの発声障害が改善すると推測した。【方法】入院中のPD患者12名に、「故郷」「ここに幸あり」の2曲で、各々3通り(朗読、アカペラ、伴奏付歌唱)発声してもらい、以下の測定を行った。項目は、①発話明瞭度②発話声質(標準ディサースリア検査の発話特徴の評価項目をSTが評価)③声量(平均値・最大値)とした。統計学分析は、声量(平均値・最大値)と発話明瞭度について、朗読・アカペラ・伴奏付歌唱の3群間で一元配置分散分析を行い、多重比較にはHolm法を用いた。声質についての統計学分析は、会話・歌唱の2群間でt検定を行った。【結果】発話明瞭度は、朗読に比べ歌唱で、5名が有意に改善した。また、発話性質の短いとされと声量は朗読に比べ歌唱で有意に改善したが、重度の嚁声は歌唱により改善しなかった。PDでは線条体-補足運動系の機能低下により内的リズムが障害されて動作困難になるが、外的合図が運動前野と小脳を賦活することにより動作は改善する。歌は明確なリズム合図を持ち、発声器官の運動機能を高めることにより、発話明瞭度が改善したと考えた。次に、朗読に比べ歌唱で、最大声量は9名が、声量平均値は8名が、有意に増大した。PDでは声帯・呼吸筋ともに運動低下があり声になるが、歌唱訓練によりPDの肺活量・呼気量・呼気圧が改善したという報告があり、歌唱が声量増大につながり得ると考えた。【結論】歌唱は声量と発話明瞭度を改善し、発声訓練に有用であった。歌唱を工夫して用いることで、重度の嚁声に効果的な訓練方法を模索する。声量と声質の改善が日常会話に転化することを目標とした。

Pj-103-1 当院におけるパーキンソン病患者の就労状況についての調査

○中嶋 拳也¹、千葉 智哉¹、Philippe Chehere²、穀内 洋介¹、高群 美和¹、曾我 文久¹ ¹筑前市立病院、²Association Kachashi

【目的】パーキンソン病の初期では症状も軽度であり就労されている患者も散見されるが病期の進行とともに減少する。近年、障害者や難病患者の就労前後の課題への支援を職業リハビリテーションと定義し、様々なネットワークが急速に整備されつつあるがまだ認知度は低い状況である。実際に就労されているパーキンソン病事例の実態調査を行い、就労における問題点を考察する。【方法】2017~2021年に当院神経内科外来に通院されているパーキンソン病の就労事例について後方視的に実態調査を行った。具体的には臨床面(発症経過、症状、投薬内容など)、就労状況(職種、雇用形態、出勤頻度、年数)、公的制度の利用状況、就労に関する相談内容を評価した。また、同疾患のフランスでの公的制度についても調べ比較した。【結果】パーキンソン病7例(男性2、女性5、内2例は若年性パーキンソン症)、年齢(46~68歳、平均58.2)、発症後(4~15年、平均9年)、重症度(Yahr II, III, 5)であった。大多数にて症状の日内変動を認めていた。投薬内容についての差異は認められなかった。職種は事務、スーパー業務、医療(医師・看護師)、タクシー運転手、栄養士と様々であった。短期間に転職を繰り返す者(n=1)、夜勤業務に従事している者(n=2)も見受けられた。公的サービスの利用状況としては特定疾患(n=3)、身体障害者制度(n=2)、精神障害者制度(n=1)であった。仕事について外来受診時に相談する事例(n=6)があり、その内容としては日内変動などの疾患に関すること、職場の理解不足や人間関係などに関する内容が多かった。直接上司へ疾患について説明し今後の処遇の改善について相談した事例や金銭的な内容に関してソーシャルワーカーに介入を依頼した事例も存在した。【結論】就労やそれに関する悩みなどを専門的に扱うネットワークは構築されつつあるが周知されおらず市中病院ではまだ機能していない状況にあり更なる周知が必要である。

Pj-103-2 長期療養型病院から神経難病の病理解剖に繋げるシステムの構築

○谷 もも^{1,2}、谷口 大祐¹、服部 信孝² ¹医療法人社団 誠善会 総泉病院 脳神経内科、²順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

【目的】当院は長期療養型病院であるが、進行期の神経難病を多く受け入れており、当院で看取りをする症例も少なくない。これらの症例は、各大学病院等で様々な検査を行い、診断されてきた症例である。しかしながら、これまで、これらは死後に診断が正しかったのか答え合わせをする事なく、埋葬されてきた。神経難病の最期となる事が多い療養型病院において、未だ解明すべき点が多い神経疾患の我々の診断が正しかったのか、フィードバックする事が極めて重要であると考え、母数の多い療養型病院からの病理解剖実施ルートが構築出来ないか検討した。【方法】2018年より、大学病院と提携して、進行期神経難病の患者様のお看取り後、大学病院まで搬送し、持ち込み症例として病理解剖をしていただく方法を構築した。また、CPCを行い、その結果を療養前の診断医と共有した。【結果】2018年~2021年10月までに当院に入院した神経難病187症例のうち、92症例が死亡退院し、ご家族に承諾いただけた11症例を大学病院に搬送し、病理解剖を行った(剖検率12%)。そのうち4症例が、生前診断と異なっていた。コロナ禍では、持ち込み症例の制限があり影響を受けた。【結論】療養型病院において病理解剖のルートを構築し、それを診断医にフィードバックすることが出来た。全国的にみて、療養型病院からの病理解剖のルートが構築されている施設は少ないのではないかとと思われるが、療養型病院で亡くなる神経疾患の数は多く、我々の診断を振り返るに病理解剖は欠かせないものであることから、情報を共有し、様々な施設において、病理解剖が出来るシステムを構築していくことは重要だと思われる。今後は、ご遺族の気持ちを尊重した方法や介護看護スタッフへの周知方法など細部まで検討する必要がある。

Pj-103-3 民間病院における地域ぐるみでの難病診療連携のための多職種専門チームの取り組み

○佐藤 恒太¹、村山 裕美²、長谷川理香²、北井真太郎³、佐藤 達哉¹、郡山 達男¹ ¹脳神経センター大田記念病院 脳神経内科、²脳神経センター大田記念病院 地域医療連携室、³脳神経センター大田記念病院 急性期リハビリテーション課

【背景】一次脳卒中センターコア施設である当院は、神経筋疾患の難病分野別拠点病院の機能も担う200床あまりの民間病院である。近年の難病患者の増加に対応するため、2019年12月より多職種による専門チームを形成し、コロナ禍においても持続可能な、地域ぐるみでの難病診療連携構築を目指している。【方法】多職種専門チーム形成前と形成後における筋萎縮性側索硬化症(ALS)の緊急入院・レスパイト入院・療養状況・地域医療連携体制について後方視的に検討した。【結果】2020年度時点で当院のALS患者は37例、うち人工呼吸器装着患者は8名であった(TPPVは6名、NPVが2名、全在宅診療)。難病専門チーム形成前の2019年度は、ALS患者の予定外入院は8件でTPPV導入は3件、レスパイト入院は年間7件であった。専門チーム形成後の2020年度以降は、計画的なレスパイト入院、医療意思決定支援を行ったが、ALSの緊急入院は3件、うちTPPV導入は1件と減少し、レスパイト入院は18件と大幅に増加した。また近隣医療機関への協力依頼、医療介護施設向けのウェブ研修会等を実施したことで、非専門病院でのALS患者のレスパイト入院受け入れ実績が増えるなど地域におけるALS患者の療養環境が変化した。【考察】多職種専門チームの取り組みによって、コロナ禍においても短期間で地域における難病診療連携機能が向上した。【結論】多忙な急性期病院においても多職種連携による地域ぐるみでの難病診療連携体制の構築が可能であった。

Pj-103-4 クラウド型在宅チームケアシステムを用いた神経難病患者への療養支援状況の検討

○上條 祐衣¹、日根野晃^{1,2}、藤原 尚³、滝沢 正臣⁴、関島 良樹^{1,2}、中村 昭則⁶
¹信州大学医学部 脳神経内科、²リウマチ・膠原病内科、³信州大学医学部附属病院 難病診療センター、⁴キッセイコムテック株式会社、⁵中央コロナ情報通信研究所、⁶国立病院機構まつもと医療センター 臨床研究部、⁶信州大学医学部内科学 (3)

【目的】我々は神経難病患者、家族、関係者で情報共有を行うクラウド型在宅チームケアシステムの疾患毎の利用状況の特性を明らかにし、有効性と課題を検討した。【方法】2018年4月から2020年11月までの期間で当科が診療に関わり当システムのコミュニケーション機能 (相手を設定してメッセージのやりとりが可能) を利用した神経難病患者 (筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 2名、パーキンソン病関連疾患 (PDRD) 4名) とその関係者のコミュニケーション入力回数1394回 (ALS2名: 717件、PDRD4名: 677件) について患者毎、職種毎の月毎の入力回数、総入力回数における入力者毎の割合を集計した。また当システムへのアンケート調査を患者、家族へ行った。【結果】患者6名の平均年齢は73.7±7.2歳で、全例で介護保険の利用があった (要支援1~要介護4)。システム導入までの罹病期間はALSで3年 (2.5-3.5年)、PDRDで5年 (3.3-8.5年) であった。月毎のコミュニケーション入力回数はALSで14.6±8.0回、36.6±18.3回、PDRDでそれぞれ6.5±4.6回、7.6±8.9回、9.6±11.6回、20.5±13.9回であった。患者による入力はALSで全体の19.7%、PDRDでは0.1%で、医師の入力はALSで31.8%、PDRDで36.5%であった。ALSではケアマネージャーによる入力 (21.7%)、PDRDでは家族による入力 (51.1%) が多かった。アンケート調査では患者、家族とも高い満足度を得られ、システムを利用し常に支援者つながる安心感がある一方、医師の労働環境悪化の心配も聞かれた。【結論】当システムのコミュニケーション機能は、患者、家族、支援者のいずれの立場でも実際の利用があったが、ALSでは患者、多職種との連携、PDRDでは家族と医師のやり取りが行われ、患者の疾患や利用職種毎に差異がみられた。患者、家族のシステム利用満足度は良好であったが、今後医師や支援者が当システムへ期待する点や利用負担について調査し、より利便性の高いシステムを目指す。

Pj-103-6 院内限定オンライン会議・ワイヤレス音声ガイダンスを用いた入院患者カンファレンス

○関口 兼司、千原 典夫、十河 正弥、岡山 公宣、上田 健博、松本 理器
神戸大学大学院医学研究科脳神経内科

【目的】コロナ禍においては、診療科の医師・医学生など大人数が一堂に会して入院患者カンファレンスを長時間行うことが困難になった。また、難解な用語やまれな病態が頻出するカンファレンスで医学生の学習効果を高めるには、教員の解説が必要であるが、小さな声ではすべての学生に伝えるのは難しかった。感染対策と効果的な学習効果を得るため、オンライン会議システムとワイヤレス音声ガイダンスシステムを開発した。【方法】当院で開発された院内限定オンライン会議システムで、メインルームと医局、研究室、他の会議室をつないで入院患者カンファレンスを開催した。スピーカーマイクはメインルームにYAMAHA YVC-1000を、遠隔参加者はヘッドセットを用いた。会議はインターネットを経由しないため個人情報加工は不要であった。ワイヤレス音声ガイダンスシステムは、ラベリアマイク (SONY ECM-LV1) -ワイヤレスマイク (RODE WirelessGo) -ADコンバータ (Proster) -SPDIF四分岐器 (LinkFor) -Bluetoothトランスミッター (Anker SoundSync) -骨伝導式ワイヤレスイヤホン (Beco TW-1) として、一人の教員の解説がデジタル音声として最大8名の学生に伝達されるようにした。【結果】入院患者カンファレンスでメインルームに集合する医師数を半減することができ、遠隔参加者は共有カルテや画像所見を眼前で見ることができた。ラベリアマイクをつないで解説担当教員が行ったことで、骨伝導イヤホンを着けた医学生は、メインルームでのディスカッション音声を妨げることなく解説を聞くことができた。教員の解説は音量が小さいため、メインルームのスピーカーマイクには拾われず、遠隔参加している医師には届かなかった。【結論】ICT機器を組み合わせて用いることで、医師間の情報共有や学生の理解において有益なカンファレンスを主催することが可能になり、診療活動や臨床教育の向上に資すると考えられた。

Pj-104-2 中枢神経系悪性リンパ腫に対するR-MPV療法の自験例における治療効果

○森泉 輝哉、増子 真嗣、山崎 正志
北信総合病院 脳神経内科

【目的】中枢神経系に発症した悪性リンパ腫の治療はメトトレキサートを基材とした併用化学療法が主体であるが、近年リキシマブを併用としたR-MPV療法により再発率・死亡率の改善が期待されている。今回、当院で経験した中枢神経系悪性リンパ腫症例に対するR-MPV療法の有効性について検討する。【方法】2008年11月から2021年11月までに当院で中枢神経系悪性リンパ腫と診断した6例について、後方視的に臨床像と治療後の予後について検討した。【結果】症例1: 中枢神経系原発悪性リンパ腫 (PCNSL) の74歳男性例。頭部MRIで両側側脳室周囲白質や脳幹に多発する造影効果を有する病変を認めた。HD-MTX療法と全脳照射を施行し脳病変は消失したが死亡。症例2: 肺病変が先行したびまん性大細胞型B細胞性悪性リンパ腫 (DLBCL) の71歳男性。R-CHOP療法を行い肺病変は消失するも、大脳に転移と思われる病変が出現し、全脳照射を行ったが死亡。症例3: 血管内リンパ腫 (IVL) の61歳男性。頭部MRIで両側大脳半卵円中心に造影されない多発病変を認めた。R-CHOP療法を6クール行い完全寛解。症例4: Lymphomatosis cerebri (LC) の72歳男性。頭部MRIで左側脳室周囲に造影されない病変あり、R-HD-MTX療法を行うも無効。R-MPV療法に変更し全脳照射を施行し部分的に改善がみられたが、その後全身状態が悪化し死亡。症例5: PCNSLの67歳女性。頭部MRIで右頭頂葉と左側頭葉に造影効果のある病変を認めた。R-MPV療法、減量全脳照射、HD-AraC療法を行い完全寛解。症例6: PCNSLの69歳男性。右頭頂葉病変を認め、R-MPV療法を行い部分寛解。現在HD-AraC療法を行っている。【結論】PCNSLにはR-CHOP療法やHD-MTX療法は有効性に乏しく、放射線療法による効果が大きいと考えられた。IVLにはR-CHOP療法が有効である可能性が示唆された。PCNSLに対するR-MPV療法に加え放射線療法、地固め療法の有効性・安全性は比較的高いと考えられた。

Pj-103-5 コロナ禍における脳神経内科卒前臨床実習

○荒木 信之^{1,2}、横尾 英孝^{1,3}、伊藤 彰一^{1,3}、桑原 聡^{2,4}
¹千葉大学医学部附属病院 総合医療教育研修センター、²千葉大学医学部附属病院 脳神経内科、³千葉大学大学院医学研究院 医学教育学、⁴千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

【目的】COVID-19流行に伴い、臨床現場での学生実習が一時中止になり、教育現場も大いに混乱した。With コロナ時代におけるクリニカルクラクシップ実習の共有を目的とする。【方法】当科で行った実地、オンライン、そのハイブリッドでのクリニカルクラクシップの取り組みを紹介し、それらの利点と欠点を紹介する。【結果】元来の実習では、病棟にて患者を担当し、さらに外来見学、カンファレンス参加、シミュレーターを用いた腰椎穿刺実習、いくつかの講義、テーマ自由の学生プレゼンテーション、教授による最終評価があった。臨床現場への学生立ち入り禁止期間では、架空の模擬症例のカルテを教官が作成提示し、学生は日々そのカルテを読んで状況を把握して教官に発表し、フィードバックを受けた。講義、学生プレゼンテーション、教授回診・カンファレンス参加、最終評価をオンラインで行った。講義、学生プレゼンテーションはオンラインでも遜色なく行うことが可能で学生からの評価も良好であったため、現在もオンラインで継続している。しかし、神経診察は神経学会が公表していた動画閲覧を勧めたのみで、修得の評価、フィードバックができなかった。また認知機能障害患者とのコミュニケーションといった脳神経内科ならではの難しさのある経験についても準備したオンライン実習では学習機会を提供できなかった。さらにはオンライン実習の方が教官の負担も大きかった。実地での実習に近づけようとするには、模擬症例、動画教材などの蓄積が不足しており、まだ多くの工夫の余地があると実感させられた。【結論】COVID-19流行に伴い、オンライン実習の利点と限界、リソースマネジメントの難しさ、対面実習の必要性を体感することとなった。今後は両者の特性を理解した上で、感染症の流行の状況に合わせた実現可能な臨床実習計画を立てていくが必要になってくる。

Pj-104-1 成人期ダウン症候群における中枢神経合併症

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

【目的】ダウン症候群は最も多い染色体疾患で、知的障害の原因疾患として最も多い。生涯を通じて一般集団とは異なる疾患スペクトラムがあり、様々な中枢神経合併症が報告されている。小児期には診療ガイドラインが確立しており、充実した医療体制があるが、成人期以後は、自然発症でさえ明らかではなく、診療に難渋することが少なくない。当院における成人期のダウン症候群のある患者の診療実態を調査し、中枢神経領域における合併症の頻度を検討する。【方法】対象は、2010年4月~2021年10月までに、当科外来を初診したダウン症候群のある患者である。現在までの診療録を後方視的に検討し、患者基礎情報 (年齢、性別、知的障害の有無)、臨床経過、中枢神経系合併症の有無について検討した。【結果】122例の受診 (男性58、女性64) があり、初診時年齢は15~64歳 (平均28.9 ± 11.3歳) であった。全例に知的障害があり、その程度は有意語獲得のない最重度~IQ45程度で、田中ビネー知能検査Vによる平均IQは23であった。てんかんの合併が12例 (平均36.8 ± 11.9歳) あり、40歳以上のてんかん合併患者は、全例認知症を合併していた。30歳台までは認知症の合併はなく、初診時40歳以上の患者24例のうち12例に認知症の合併があった (平均48.8 ± 7.5歳)。中大脳脈閉塞症が1例、もやもや病が3例あり、もやもや病患者では全例に脳梗塞の合併があったが、高血圧やアテローム血栓性脳梗塞の合併はなかった。【結論】ダウン症候群の中枢神経領域の合併症では、認知症、てんかん、もやもや病の頻度が高いことが明らかとなった。ダウン症候群のある患者では、成人であっても知的障害のためにコミュニケーションが困難で、十分な病歴が聴取できないことが多いが、これらの中枢神経合併症の合併に留意し、必要な医療提供体制を検討することが重要である。

Pj-104-3 神経核内封入体病における認知機能障害出現前からの長期的な脳MRIの経時的変化の検討

○蓑毛 翔吾、桑原 宏哉、榎本 雅之、八木 洋輔、岩瀬 遼、石黒 太郎、服部 高明、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】神経核内封入体病 (NIID) は、皮膚生検や遺伝子解析にて報告される症例が増えているが、代表的な症候である認知機能障害の出現前から進行期に及ぶ長期的な脳MRI所見の経時的変化を追った報告は少ない。認知機能障害の出現前から脳MRI所見を追うことのできたNIIDの症例について、神経症候やMRI所見の経時的変化を検討する。【方法】大脳の皮髄境界における拡散強調画像の高信号を認め、皮膚生検にて核内封入体を確認し、臨床的にNIIDと診断した5症例 (うち3症例は原因遺伝子のNOTCH2NL2のGGCリピート伸長を確認) につき、神経症候や脳MRI所見の経時的変化を観察し、特にMRI所見については認知機能障害の出現前から進行期に及ぶ長期的な変化を解析した。また、進行性の白質脳症を呈し、剖検にてNIIDと診断した全経過9年の症例については、認知機能障害発症時からの脳MRI所見の経時的変化を解析した。【結果】6症例は全て女性。認知機能障害の発症年齢は62~75歳 (未発症の1例を除く) で、NIID診断の年齢は51~78歳であった。4症例では、認知機能障害発症の2~9年前より脳MRIの経過を追うことができ、初回撮影時から脳梁膨大部を含む大脳白質にT2高信号病変を認め、最新の撮影時まで同病変は観察された。1症例は、認知機能障害を認めないものの頭部の脳膜を契機に脳MRIを撮影し、脳梁膨大部を含む大脳白質にT2高信号病変を認めた。1症例は、認知機能障害を発症した際に撮影した初回の脳MRIから脳梁膨大部を含む大脳白質にT2高信号病変を認め、白質病変の拡大と顕著な白質萎縮が進行した。【結論】NIIDにおいて、脳梁膨大部のT2高信号病変は認知機能障害に先行して出現するprodromal signとして有用であり、また病状が進行しても観察され続けることが示唆された。

21日 一般演題 ポスター (日本語)

Pj-104-4 当科で経験した神経核内封入体病の臨床的・遺伝学的解析と封入体の組織学的解析

○古田みのり¹、笠原 浩生¹、平柳 公利¹、藤田 行雄¹、高井恵理子¹、相原 優子²、岡本 幸市³、池田 佳生¹
¹群馬大学医学部附属病院 脳神経内科、²篠塚病院 神経内科、³老年病研究所 附属病院 脳神経内科

【目的】これまでに当科で診断した6例の神経核内封入体病患者について、臨床所見・神経心理学的検査所見・神経伝導検査所見・神経画像所見の解析を行い、本疾患の臨床的特徴を抽出し類似疾患との鑑別点を明らかにすることを目的とした。また、同意を得た3例の白血球由来DNAを用いて、病因遺伝子であるNOTCH2NL2遺伝子におけるGGC伸長変異の検索を行い、分子病態解析としてGGC繰り返し領域に由来するポリグリシン産生の有無を確認することを目的とした。【方法】診療録を用いて後方視的に臨床的解析を行った。GGC伸長変異の有無についてはrepeat-primed PCR法にて、伸長GGCリピート数についてはリピート前後にプライマーを設定したPCR法で検索した。また推測されるポリグリシン蛋白のc末端側ポリペプチドを抗原としてポリクローナル抗体(ポリグリシン抗体)を作成し、6例の患者の皮膚生検組織を用いて免疫染色を行った。【結果】臨床所見に関しては縮瞳や四肢腱反射低下など過去の報告と合致する特徴を認めた。また、4例で意識消失発作を、5例で運動神経伝導速度の低下を認めた。頭部MRIのT2強調画像では全例で大脳白質の高信号病変および脳室拡大を認めた。皮髄境界のDWI高信号は1例で認めなかった。遺伝子解析を行った3例ともにGGC伸長変異(64、84、88リピート)を認めた。皮膚生検組織の免疫染色では6例ともにポリグリシン抗体で染色される核内封入体を認めた。【結論】神経核内封入体病の鑑別診断には、縮瞳、四肢腱反射低下、意識消失発作などの症候に加え、頭部MRIのT2強調画像での大脳白質高信号病変や脳室拡大、神経伝導検査での運動神経伝導速度の低下が重要な所見であると考えられた。また、皮髄境界のDWI高信号を認めない症例においてもGGC伸長変異を確認した。さらに、核内封入体の構成成分としてポリグリシンを確認し、本疾患の病態への関与が示唆された。

Pj-104-5 当科で経験した脳表へモジゲリン沈着症8例の臨床的特徴の検討

○小林 謙一、高橋 佑介、上野 晃弘、近藤 恭史、関島 良樹
信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

【目的】脳表へモジゲリン沈着症(Superficial siderosis: SS)はくも膜下腔への反復的・持続的出血により小脳や脳幹にへモジゲリンが沈着し、小脳失調、感音性難聴、錐体路障害などを生じる疾患である。比較的稀な疾患であり、本研究ではSSの早期診断のため、本症の臨床的特徴について検討した。【方法】2007年~2021年に当科でSSと診断した8例について臨床像、初発症状、発症原因、画像検査所見、髄液所見、治療法について検討した。【結果】男女比は4:4、診断時年齢の平均は56.6歳(36-70歳)、発症から診断までの平均期間は3.5(0-14)年、初発症状は難聴が5名、筋萎縮が1名、物忘れが1名、1名は無症候で健康診断にて指摘された。全経過中に難聴は6名、小脳失調は4名にみられた。8例中1例は複数回の外傷歴、1例は硬膜内髄外脊髄腫瘍、1例は頭蓋咽頭腫、1例は無セロプラスミン血症と慢性硬膜下血腫に対する穿頭術が原因と考えられた。ほかの4名の原因は不明であったが、脊髄MRIで硬膜外への髄液貯留を認め、微細な硬膜欠損に由来する慢性的な出血が原因であると考えられた。頭部MRIでは全例で中脳、橋、延髄表面、小脳溝、頭蓋底にT2*低信号を認めた。【結論】従来、脳表へモジゲリン沈着症は原因不明の特発例が最も多くとされてきたが、硬膜の欠損や異常により神経症状を呈する疾患群としてDuroopathiesという概念が提唱され、脳表へモジゲリン沈着症の原因の一つとして考えられている。当科で経験した8例のSSについて、最近の知見を元に考察し発表する。

Pj-104-6 高齢者ブレインバンク年次報告

○齊藤 祐子、高齢者ブレインバンク
東京都健康長寿医療センター 神経病理

【目的】高齢者ブレインバンクの進捗状況について報告する。【方法】当施設または他医療機関において、遺族が病理解剖を承諾し、かつ高齢者ブレインバンクへの登録と登録検体・情報の研究使用に同意が得られた方を対象とする。20年前に創設した高齢者ブレインバンクプロジェクトに則り病理診断を試行。ブレインバンクとしての試料提供依頼についても共同研究をベースに継続して運営した。【結果】2021年度は前年度に引き続いて、コロナ禍にて病理解剖件数が低下した。年間開頭剖検例は30例であった。しかし、生前ドナー登録者の病理解剖数に変化はなく、そのうち13例であった。共同研究は、新規を含め25件、合計500症例の試料提供を行った。【結論】共同研究および高齢者ブレインバンク構成員によるバンクを利用した研究成果が着実に得られている。研究者にはヒト試料を用いた研究の重要性を伝える必要がある。また本事業は持続性が肝要であり、若手の教育に注力したい。

Pj-105-1 新型コロナウイルス感染症の後遺症としてのBrain Fogの実態調査

○石倉 照之、中野 智仁、竹中乃由利、永島 希、藤田 尚宏、西川 徹、隅 寿恵、中 隆
市立東大阪医療センター 神経内科

【目的】新型コロナ(COVID-19)感染症は依然世界的に流行している。80%以上の患者が発症から2か月経過しても倦怠感、嗅覚障害、味覚障害、さらには記憶障害など認知機能に関わる症状までなんらかの症状が残存すると知られており、臨床的に大きな問題となっている。しかしその原因や根本的な治療法は未だ不明。特に神経内科外来で問題となる症状としてBrain Fogが挙げられる。この症状は脳に霧がかかったようになり考えがまとまらないという状態である。本研究の目的は当院に入院したコロナ患者のうちBrain fogの後遺症を有する患者の割合を明らかにすることと、Brain fog発症に関連する因子を明らかにすることである。【方法】2021年1月29日から2021年10月31日まで当院に1084人のCOVID-19患者が入院した。多くは酸素投与が必要になった中等症以上患者である。感染軽快後の患者から後遺症についての情報を収集する。具体的な項目は一般的な後遺症として知られる倦怠感、味覚障害、嗅覚障害、記憶障害の有無や、Brain Fogの有無を質問紙法で採取する。それにより当院に入院したコロナ患者における後遺症の実態を明らかにし、基礎統計量を算出する。Brain Fogについてはコホート研究を行い、年齢、性別、既往症等の患者背景や身体所見、血液検査結果、胸部CT等の画像検査結果との関連を解析し、Brain fog発症に関連する因子を明らかにする。【結果】結果とその解釈を開示する予定である。【結論】Brain fogのうちに発症する可能性が高い患者を入院中に同定可能にすることで、高リスク群に対して積極的なフォローアップを行い必要な介入が行えるようになる。従って本研究の成果は実臨床に直接的に貢献するであろう。

Pj-105-2 中枢神経原発悪性リンパ腫7例の診断についての検討

○高畑 克徳、穂原 貴裕、堂園 美香、大山 賢、嶋山 佑介、松浦 英治、高嶋 博
鹿児島大学脳神経内科

【目的】中枢神経原発悪性リンパ腫(primary central nervous system lymphoma: PCNSL)の原発性脳腫瘍に占める割合は約3%と稀ではあるが、症状出現からの進行は早く、早期診断・治療開始が望まれる。中枢神経症状出現に伴い脳神経内科に紹介となる症例もあり、当科のPCNSL症例を検討し早期に診断する手段を探索する。【方法】2011年1月から2021年10月に当科に入院しPCNSLと診断した7例(男性:5例、女性:2例、年齢:46~78歳、平均年齢:59.1歳)の診断方法について検討する。【結果】頭部MRIの主病変は大脳白質が5例、脳幹が1例、小脳が1例だった。脳幹病変1例を除いた6例で早期に脳生検を施行した。初回脳生検でPCNSLと診断した症例は3例、脱髄性疾患疑いが2例、診断未確定が1例存在した。脳幹病変1例と脱髄性疾患疑い2例はステロイド投与を行い限定的な効果があったが、経過中に症状増悪や頭部MRIでの新規病変出現・病変拡大を認めた。脳幹病変症例は大脳白質病変が出現し初回脳生検、脱髄性疾患疑い2例は2回目の脳生検を行い、PCNSLの診断となった。脳病理で確定診断した6例全てびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の組織像だった。PCNSLのバイオマーカーについて髄液IL-10の有用性が報告されているが、今回の検討で髄液IL-10を測定した症例は1例のみだった。脳病理で診断未確定症例であり髄液IL-10高値からPCNSLを強く疑い、髄液フローサイトメトリーでB細胞系のモノクローナリティーを証明しPCNSLの診断となった。【結論】脳幹病変などの生検困難症例や脳病理で悪性リンパ腫以外の診断となった症例について、ステロイドによる改善後に増悪する場合は脳生検の再検討が望ましいが、脳生検の適応は脳神経外科医の判断に委ねられるケースがしばしばである。脳神経内科医でも容易に施行できる髄液採取で評価可能な髄液IL-10や髄液フローサイトメトリーがPCNSLの早期診断の一助となる可能性があり、今後の症例蓄積が望まれる。

Pj-105-3 HPVワクチン後脳症患者に見られるサイトカインの上昇について

○松浦 英治¹、野妻 智嗣¹、東 桂子¹、田中 正和²、久保田龍二²、高嶋 博¹
¹鹿児島大学病院 脳神経内科・老年病学、²レトロウイルス学共同研究センター 神経免疫学

【目的】HPVワクチン接種に伴う副反応に自己免疫学的機序が関与しているか明らかにする。【対象】当院に入院した①HPVワクチン接種後脳症患者(HPV脳症患者)のうち、入院直前に脳症状や合併症に対して治療介入がされていなかった患者8人の血清・髄液を用いてサイトカインを測定した。コントロール群は、②HPVワクチン接種歴(+)健常者群8人、③HPVワクチン接種歴(-)健常者群6人、④男性健常者群9人、疾患コントロール群として⑤"心因反応"と見なされる非定形神経症候を呈する群6人(脱力や麻痺様症状など運動症状を呈している患者)とした。【方法】96wellプレート上の患者血清・髄液をBio-Plex 200®を用いて(Bio-Plex マルチプレックスシステム)測定した。プレートは全部で4枚使用し、サンプルはduplicateで測定、測定毎にスタンダード(8ポイント)をおいた。【結果および考察】HPVワクチン脳症の患者では全員が測定したほぼすべてのサイトカインにおいて著明な上昇を認め、何らかの炎症性機転が働いていることが推察された。特にIL-5-G-CSF、MCP-1については髄液中のほうが血清中よりも上昇していた。【結論】非特異的症候を呈する患者は高サイトカイン血症を伴っていることが判明した。サイトカインストームの原因としてHPVワクチン接種が考えられた。

Pj-105-4 γ グロブリン大量静注療法後に生じた汗疱様皮疹の検討

○柴田修太郎、小松 潤史、小野賢二郎
金沢大学大学院脳老化・神経病態学(脳神経内科)

【目的】 γ グロブリン大量静注療法 (high dose intravenous immunoglobulin therapy :IVIg) 後に生じた汗疱様皮疹の特徴を明らかにする。【方法】2011年4月から2021年3月にかけて当科に入院し、初回のIVIgを受けた症例を対象として、年齢、性別、背景疾患、使用された製剤、汗疱様皮疹出現の有無、IVIg投与から汗疱が出現した日数を検討した。【結果】対象となったのは77例(男性40例/女性37例、年齢60±15歳)で、背景疾患は慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(CIDP)17例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)5例、ギラン・バレー症候群(GBS)6例、重症筋無力症(MG)15例、多果性運動ニューロパチー(MMN)18例、視神経脊髄炎(NMO)4例、多発筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)12例だった。使用された製剤はポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンが33例、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンが33例、乾燥スルホ化人免疫グロブリンが11例だった。汗疱様皮疹は12例(男性9例/女性3例、年齢59±17歳)に認められ、背景疾患はCIDP5例、GBS2例、MMN4例、PM/DM1例だった。IVIg投与から皮疹出現までの日数は11±3.3日だった。使用製剤は2例がポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、9例が乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、1例が乾燥スルホ化人免疫グロブリンだった。汗疱の出現率は、疾患群間では有意差を認めなかったが、男性例、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン使用例で有意に高かった。 χ^2 検定 $P<0.05$ 【結論】IVIgに関連した汗疱様皮疹は男性、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン使用例で出現率が高いことが示唆された。

Pj-105-6 中枢神経悪性リンパ腫の検討

○水島 慶一¹、白井 慎一¹、岩田 育子¹、松島 理明¹、矢口 裕章¹、清水 亜衣²、矢部 一郎¹
¹北海道大学大学院医学研究院 神経病態学講座 神経内科学教室、²北海道大学病院 病理部/病理診断科

【目的】病巣が中枢神経病変を伴う悪性リンパ腫は、確定診断に侵襲の大きい中枢神経生検が必要となり、診断に難渋することがある。今回、中枢神経病変を伴う悪性リンパ腫の臨床的特徴を検討した。【方法】2010年8月~2021年10月の間に中枢神経症状のため当科入院し病理学的に悪性リンパ腫と診断された9例を後方視的に検討した。【結果】患者は男性6名、女性3名、平均年齢57歳、初発症状は一肢の脱力3例、頭痛2例、認知機能障害2例、一肢の異常感覚1例、幻聴1例であった。血清学的には平均LDH 235.2 U/L、可溶性IL-2レセプター (sIL-2R) 1,860.9 U/mL、脳脊髄液所見は平均細胞数 8.2 / μ L、蛋白 95.7 mg/dL、sIL-2R 160.2 U/mLであった。MRIでは大脳白質病変6例、脊髄病変2例、海綿静脈洞病変1例で、造影可能であった6例全例で増強効果を呈した。¹⁸F-FDG PETで中枢神経病変に集積亢進を認めたのは9例中6例であった。リンパ腫が検出された生検部位は大脳4例、脊髄2例、リンパ節2例、皮膚2例、腎臓1例、脊髄1例、脊髄1例であった。病理学的診断はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫8例、濾胞性リンパ腫1例であった。全例、髄液細胞診では診断に至らず、免疫不全関連リンパ増殖異常症の1例で髄液EBウイルス陽性であった。【結論】今回の検討症例で共通している所見は、脳脊髄液中sIL-2R上昇傾向にあること、脳MRI造影症例全例で増強効果を呈したことである。¹⁸F-FDG PETでは集積亢進することが多かったが、亢進がみられなくても本症を否定できないことが示唆された。今後も症例を蓄積し臨床的特徴を継続して提示することは本症の診断が円滑になされるようにするために重要である。

Pj-105-5 成人T細胞白血病移植後の神経障害例2例の検討

○伊佐早健司¹、柴田宗一郎¹、飯島 直樹¹、平川 経見²、伊藤 歩³、西村 直⁴、福田 隆浩⁵、佐々木 諒⁵、藤井 伸治⁶、佐藤 知雄^{1,7}、山野 嘉久^{1,7}
¹聖マリアンナ医科大学病院 脳神経内科、²聖マリアンナ医科大学内科学 血液内科、³国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科、⁴熊本大学 血液・膠原病・感染症内科、⁵岡山大学 脳神経内科、⁶岡山大学病院 血液腫瘍内科、⁷聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター-病因・病態解析部門

【目的】成人T細胞白血病 (ALT) の移植後に稀ながら神経障害が出現し、生命予後悪化の因子となる。研究の目的は診断の問題点を明らかにすることである。【方法】当院で経験したALT移植後の神経障害症例を後方視的に検討した。【結果】対象症例は2例。症例1は53歳女性、X-9年くすぶり型ALTと診断。X-1年に急性型へ進展、化学療法(mLSG)、髄注療法(MTX + AraC + PSL)にて病変消失。X-1年血縁者間HLA半合致末梢血幹細胞移植を施行。移植後23日両足底より上行する痺れ、対麻痺が出現。IVIG、PSL2mg/kg、ホスカルネットの投与を行うも進行性視力障害が出現。神経所見では皮質首、対麻痺、病的反射、感覚障害(Th5以下)、深部覚障害、膀胱直腸障害を認めた。髄液HAS-Flowで再発は否定。髄液検査でMBP著増(6380pg/ml)、生着後のリンパ球回復期の発症より免疫介在性機序を想定した。単純血漿交換を施行し、症状の改善を認めた。症例2は67歳女性。X-5年慢性型ALTと診断。X-2年2月PET-CTで多臓器に異常集積あり急性型と診断。化学療法(FLU+MEL100+TB14Gy)および臍帯血移植を施行。移植後4ヶ月より全身倦怠感、5ヶ月より頭部MRIで側脳室前角周囲の白質病変が出現。ウイルス抗体値、髄液HAS-Flowより感染、再発を否定するも歩行障害が進行。16ヶ月の末梢血スメアでflower cellの出現、髄液HAS-Flow法の再検にて中枢再発と診断。【考察】移植後の神経障害はウイルス感染症、再発、薬剤性が考えうる。症例1はこれらを認めず、生着後のリンパ球回復期発症より、既報の移植後に発症する免疫介在性神経障害が考慮された。症例2は初期には再発を示唆する変化を認めず診断に難渋した。髄液HAS-Flowは病態評価に有用であった。移植後の管理は専門性が高く、複数科による診療体制が重要である。

Pe-001-1 withdrawn

Pe-001-2 withdrawn

Pe-001-3 Longitudinal international comparison of age adjusted mortality from cerebrovascular diseases○Tomoko Kawashima¹, Tetsuji Yokoyama², Hiroko Miura³¹Department of International Health and Collaboration, National Institute of Public Health, Japan, ²Department of Health Promotion, National Institute of Public Health, Japan, ³Division of Disease Control and Epidemiology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

[Objectives] The UN's Sustainable Development Goals (SDGs) aim to reduce the premature mortality rate from non-communicable diseases by one-third by 2030 through prevention and treatment. This study aims to clarify the trends in age-adjusted mortality rates from cerebrovascular diseases by sex in Japan and other 10 western countries since 1950. [Methods] Age adjusted mortalities of cerebrovascular diseases by sex since 1950 were calculated in Australia, Canada, Finland, France, Italy, Japan, Portugal, Spain, Sweden, U.K., and U.S.A. (4 categories after 1979: cerebral infarction (CI), intracerebral hemorrhage (ICH), subarachnoid hemorrhage (SAH), and other cerebrovascular diseases). The data was obtained from WHO Mortality Database and World Standard Population as of June 2021. [Results] The mortality was the highest among Japanese men from 1950 to 1973, and was twice that of other countries at its peak in 1965. In Europe and the U.S., there has been a gradual downward trend since 1975, and in 2018, the rate is around 20% of the peak. In terms of mortality rates by category, SAH was highest in Japanese women around 1990, and the downward trend showed a similar pattern to Finland and the UK. Cerebral infarction was high in Japan, Finland, and the UK for both men and women. Intracranial hemorrhage was highest in Japan from 1980, but has been below 10 (per 100 thousand) since 2000, in line with the levels in other countries. The men to women ratio was high in Japan, except for SAH, where it was twice as high as in ICH.

Pe-001-5 POSTPARTUM CEREBRAL ANGIOPATHY: DIVERSE PRESENTATIONS AND OUTCOMES

○Shiran A. Paranavitane, Nadeesha Premarathna, Pradeep Rohanage, Sandamal Jayasekara, Shanindra De Alwis, Senaka Bandusena, Arjuna Fernando

Institute of Neurology, National Hospital of Sri Lanka, Sri Lanka

OBJECTIVE To describe the varying presentations and outcomes of postpartum cerebral angiopathy (PPA) **METHODS** Case 1 - A 26 year old in her second pregnancy, developed elevated blood pressure followed by a drop in the conscious level and left hemiparesis during labour. A CT brain showed IVH. She underwent emergency EVD placement. Angiography performed on day 9 and day 21 postpartum showed multiple intracranial arterial stenoses involving both the anterior and posterior circulations without vessel wall enhancement. The EVD was removed on day 15 postpartum and the patient remained stable. Case 2 - A 22 year old in her second pregnancy developed a severe headache followed by multiple episodes of generalized tonic clonic seizures on day 10 postpartum with normal blood pressure. Initial CT showed a right frontal SAH with normal angiography. On day 12 postpartum, imaging showed changes suggestive of PRES and multiple arterial narrowings in both the anterior and posterior circulations. **RESULTS/OUTCOMES** Case 1 - On day 22 postpartum, the patient developed a sudden drop in her conscious level and imaging showed massive cerebral oedema and she passed away approximately 4 hours later. Case 2 - The patient was initially treated with levetiracetam, nimodipine and antibiotics. Following the imaging, antibiotics were omitted and steroids were commenced. The patient remained well and a repeat MRI performed at day 28 postpartum was normal. **CONCLUSIONS** These cases highlight the varying clinical outcomes of PPA and the need for extreme vigilance when managing this entity.

Pe-001-4 Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in the group aged ≥ 90 years○Keiko Hatano, Yasushi Nishina, Kazutomi Kanemaru, Atsushi Iwata
Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Japan

Objective: To observe the change in mRS score from pre-stroke to discharge and determine the number of symptomatic intracranial hemorrhages (sICHs) in patients aged ≥ 90 years treated with intravenous thrombolysis. **Methods:** Consecutive patients aged ≥ 90 years who had been treated with intravenous thrombolysis without endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke in the neurology department from 2013 to 2021 were retrospectively evaluated. Patients without brain MRI on admission were excluded. **Results:** Nine patients (7 in the 90- and 2 in the 100-year groups) were included. The mean age (\pm SD) was 93 (± 3) and 101 (± 1) in the 90- and 100-year groups, with 4 (57%) and 2 (100%) women, respectively. Baseline NIHSS score (median (IQR)) was 20 (10-23) and 21 (19-21), and the DWI-ASPECTS was 8 (8-9) and 7 (7-7), respectively. In the 90-year group, 5 (71%) had cardiac embolism and 2 (29%) had large artery atherosclerosis. Two (100%) had cardiac embolism in the 100-year group. In the 90-year group, sICH developed in 1, and the mRS score (pre-stroke to discharge) was maintained in 2 (both from 4 to 4) and worsened in 5 (one from 1 to 3, another one from 1 to 4, and the others from 4 to 5). mRS score worsened in 2 (from 3 to 5 and from 4 to 5) in the 100-year group. Relative contraindications except for age were in 2 patients in the 90-year group. One was on single antiplatelet therapy with NIHSS score ≥ 26 , who experienced sICH. The other was on warfarin therapy with PT-INR < 1.5 . **Conclusions:** mRS score worsened in 7 (78%) but maintained in 2 (22%), and 1 (11%) developed sICH.

Pe-001-6 CEREBRAL VENOUS SINUS THROMBOSIS IN AN 84 YEAR OLD FILIPINO PRESENTING WITH DIPLOPIA: A CASE REPORT○Abigail Marie S. Yangyang, Jarungchai Anton S. Vatanagul
Perpetual Succour Hospital, Philippines

INTRODUCTION Cerebral venous thrombosis is an uncommon form of cerebral vascular disease representing 0.5% of all strokes with high incidence in young population. Predisposing conditions include thrombophilia, infection, oral contraceptive use, pregnancy, and malignancy. Headache is the most common symptom while diplopia is a rare manifestation indicating increased intracranial pressure. MRI with venography is the investigation of choice. Anticoagulation is the mainstay of treatment. **OBJECTIVE** To present a case of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in an 84 Year Old Filipino woman who presented with Diplopia **CASE** An 84 year old Filipino woman presented with a 10 day history of acute onset diplopia on right lateral gaze. Physical examination demonstrated limitation on the abduction of the right eye associated with diplopia upon gazing to the right. Cranial MRI showed Transverse sinus thromboses. Cranial Magnetic Resonance Venography revealed Superior and inferior sagittal and bilateral transverse sinus thromboses. Anticoagulation with Enoxaparin and antibiotic therapy for sinusitis were started. Patient had complete resolution of Lateral Nerve Palsy and diplopia upon discharge. **CONCLUSION** Cerebral venous sinus thrombosis is a rare condition associated with a wide variety of clinical signs and symptoms which may delay appropriate diagnosis. Imaging techniques are crucial for prompt diagnosis and appropriate treatment. Establishing the cause is vital in determining the duration of medical therapy. Early therapeutic intervention with anticoagulant reduces morbidity and mortality.

Pe-002-1 Improvement of a questionnaire for detecting dementia in patients with adult Down syndrome○Makiko Shinomoto¹, Takashi Kasai¹, Harutsugu Tatebe², Fukiko Kitani-mori^{1,3}, Takuma Ohmichi¹, Yuzo Fujino¹, Kanako Menjo¹, Takahiko Tokuda², Toshiki Mizuno¹¹Department of Neurology, Kyoto prefectural university of medicine, Japan, ²Department of Functional Brain Imaging Research, National Institute of Radiological Sciences, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, ³Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine

[Background] In adults with Down syndrome (DS), early-onset dementia due to Alzheimer's disease (AD) pathology are serious problems. Recent progress in AD biomarkers enables us to detect AD in DS with considerable accuracy. However, convenient questionnaires specifically developed for the detection of AD in DS are still needed for prehospital screening. [Objectives] To determine psychometric properties associated with the AD biomarker changes in DS, we searched for the sub-items of DSQIID correlated to elevated plasma P181-tau (p-tau) and NFL. DSQIID is an observer-rated questionnaire for dementia detection in intellectual disabilities and covers various psycho-cognitive areas such as loss of memory, declining daily living abilities, and behavioral changes, etc. [Methods] We enrolled 31 patients with DS. Plasma p-tau and NFL were quantified by the Simoa. Fifty-three questions of DSQIID were administered to the careers. [Results] Plasma p-tau, NFL, and age did not correlate to DSQIID total score ($P=0.0742$, $P=0.25$ and $P=0.0585$, respectively), while the three items that are "Put familiar things into wrong places", "Does not know what to do with objects", and "Appears tearful, gets more easily upset" were significantly correlated with elevated plasma p-tau and NFL levels. [Conclusions] The lack of significant correlation between the total DSQIID scores and plasma p-tau or NFL suggests that there is room for improvement in dementia screening of DS by DSQIID alone. Weighting the above three items relating to the AD biomarker changes might improve screening efficacy for AD in DS.

Pe-002-3 Longitudinal changes in ¹⁸F-FDG uptake in two elderly patients with Alzheimer's disease○Kenji Ishbashi, Airin Onishi, Yuto Kamitaka, Tetsuro Tago, Muneyuki Sakata, Jun Toyohara, Kenji Ishii
Neuroimaging, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Japan

Background: Brain ¹⁸F-FDG uptake reportedly starts to decline more than 10 years before the onset of cognitive decline in dominantly inherited Alzheimer's disease (AD). We compared longitudinal changes in ¹⁸F-FDG uptake between elderly patients with AD and aging data. Methods: Participants comprised two elderly individuals (subjects A and B) and age-matched 107 controls. Subject A underwent ¹⁸F-FDG PET a total of 8 times over 9 years from the preclinical to dementia stages. Subject B underwent ¹⁸F-FDG PET a total of 11 times over 12 years from the preclinical to dementia stages. Controls underwent ¹⁸F-FDG PET twice over a mean follow-up period of 7.8 years. After placing the volume-of-interest on the AD-related hypometabolic regions, ¹⁸F-FDG uptake was compared among the subjects and controls. Results: For the control group, the rate of ¹⁸F-FDG reduction was 2.2 % per decade (i.e., aging effects). The rates of ¹⁸F-FDG reduction were 9.41 % over 9 years and 9.07 % over 12 years in subjects A and B, respectively. We estimated that ¹⁸F-FDG uptake started to decrease 4 and 2 years before indications of memory loss in subjects A and B, respectively. Conclusions: The time between the beginning of ¹⁸F-FDG reduction and the onset of cognitive decline may be shorter in elderly individuals with AD compared to the reportedly estimated period in dominantly inherited AD.

Pe-003-1 A Novel Heterozygous Missense Variant in the CIAO1 Gene in a Family with Alzheimer's Disease○Haitian Nan¹, Mai Tsuchiya¹, Toko Fukao¹, Nobutaka Hattori², Kenya Nishioka², Norikazu Hara², Takeshi Ikeuchi², Yoshihisa Takiyama¹¹Department of Neurology University of Yamanashi, Japan, ²Juntendo University School of Medicine, ³Department of Neurology Niigata University

Objective: Familial dementia is a rare inherited disease involving progressive impairment of memory, thinking, and behavior. CIAO1, which is encoded by the CIAO1 gene, is a subunit of a protein complex involved in the biosynthesis of Fe-S proteins. To date, CIAO1 variants have never been reported to be associated with Alzheimer's disease pathophysiology. Methods: We carried out WES using the quadruple diagnostic approach in a Japanese family with early-onset Alzheimer's disease. ¹⁸F-Flutemetamol PET of the proband was performed. Functional confirmation study was conducted for identifying the interaction of CIAO1 and A β PP. Results: We found a novel heterozygous pathogenic variant (p.Val67Ile) in the CIAO1 gene co-segregated with Alzheimer's disease in a Japanese family. The proband, his older sister, and his younger sister with Alzheimer's disease had this variant, which was absent in the proband's brother or the other family members without symptoms. We did not find definite evidence of deleterious CIAO1 variants in the WGS or WES data from a total of 926 Japanese patients with cognitive decline. However, biochemical analysis of CIAO1 protein revealed that the variant increases the interaction of CIAO1 with immature amyloid- β protein precursor (A β PP), but not mature or soluble A β PP, indicating plausible CIAO1 involvement in A β PP processing. Conclusions: We report a Japanese family with early-onset Alzheimer's disease with a heterozygous variant in the CIAO1 gene. CIAO1 is involved in A β PP processing, and the V67I mutant may actively participate in and modulate A β PP processing.

Pe-002-2 Pharmacokinetic/pharmacodynamic profiles from aducanumab studies: Analysis from a Japanese subgroup○Junichi Yamamoto¹, Yasuo Toda¹, Kumar Kandadi Muralidharan², Raj Rajagovindan², Carmen Castrillo-viguera², Samantha Budd Haerberlein²¹Biogen Japan Ltd, Japan, ²Biogen

Objectives/Background: PROPEL was a Phase 1 single ascending dose (SAD) and multiple ascending dose (MAD) study of aducanumab, a human anti-amyloid beta (A β) monoclonal antibody, in Japanese participants with mild to moderate Alzheimer's disease (AD). EMERGE and ENGAGE were global Phase 3 aducanumab studies in participants with early AD. We evaluated the pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) profiles of aducanumab in a subgroup of Japanese participants from these studies. Method: In the PROPEL SAD study, participants (n=10) received a single intravenous dose of aducanumab (1 mg/kg [n=4] or 3 mg/kg [n=4]) or placebo (n=2). In the MAD portion, participants received aducanumab (1 mg/kg [n=4], 3 mg/kg [n=4], titration to 10 mg/kg [ApoE ϵ 4 noncarriers, n=4], or titration to 6 mg/kg [ApoE ϵ 4 carriers, n=5]) or placebo (n=4) every 4 weeks. Treatment periods in the MAD were 12 weeks (for 1 or 3 mg/kg) or 40 weeks (titration groups). Participants in EMERGE (n=121) and ENGAGE (n=100) were randomized (1:1:1) to receive high-dose aducanumab, low-dose aducanumab, or placebo every 4 weeks for 18 months. Result: In Japanese participants from PROPEL, EMERGE and ENGAGE, aducanumab treatment demonstrated predicted serum PK profiles. Brain A β plaque levels measured via amyloid positron emission tomography were reduced in a dose- and time-dependent manner in EMERGE and ENGAGE. Results were comparable to those from the overall population. Conclusion: These studies demonstrate that aducanumab PK and PD profiles were generally consistent between the Japanese subgroup and overall population.

Pe-002-4 The primary injured site of Alzheimer disease is the hippocampal granular cell layer○Shozo Kito¹, Akirako Shingo²¹Yamagata central Clinic, Japan, ²Okinaka Memorial Institute for Medical Research

[Object] The molecular layer of the dentate gyrus is the main entrance for information into the hippocampus, where perforant path axons from the entorhinal cortex synapse onto the spines and dendrites of granular cells. In this study, the authors aim to study the states of granular cell dendritic arbor in Alzheimer disease. [Method] The authors previously demonstrated the effects of streptozotocin injection into the ventricle on rats caused depressed spatial intelligence, markedly increased beta amyloid protein, decreases of IDE including other related substances. We named this rat "Brain diabetes rat", as a model of Alzheimer disease. The "Brain diabetes rats" were used, for Sholl analysis. In this analysis a template of circles is superimposed on a camera lucida drawing of randomly selected granular cells and the number of intersections of the dendritic branches with each shell is calculated. Five intraventricularly streptozotocin injected rats (STZ-3V rats), 5 long-acting-insulin "detemir" injected rats (STZ-ins rats) and 4 control rats were used. (Results) In "Brain diabetes rats" granular cell neurons had more dendritic branch points than controls showing dendritic complexity. This complexity was recovered with a single injection of a long-acting insulin. [Conclusion] In the Alzheimer model, there are disorders of excitatory inputs into the dentritic gyrus due to intracerebral insulin signaling changes as initial signs.

Pe-003-2 Immunolocalization of ATG9A in dystrophic neurites in Alzheimer's disease

○Hiroo Kasahara, Kouki Makioka, Yoshio Ikeda

Department of Neurology Gunma University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Macroautophagy plays a role in homeostatic process involving degradation of cytosolic components. Autophagy-related (ATG) proteins are necessary for autophagosome formation. The pathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD) include senile plaques (SPs), which contain deposits of amyloid β (A β) protein fibrils and dystrophic neurites (DNs). Previous report on electron microscopy analysis of the AD brain have described that DN contains abundant autophagosomes and cathepsin-containing autophagolysosomes. ATG9A protein is the transmembrane ATG protein essential for autophagosome formation. Subcellular localization and function of ATG9A in DN were investigated. [Methods] Immunoreactivity against ATG9A in brains of 12 AD patients and 4 controls was examined. [Results] Immunostaining with the anti-ATG9A antibody revealed that ATG9A-positive structures were observed in hippocampus of nine AD patients. On the other hand, ATG9A-positive structures were not observed in controls. Double immunofluorescence staining revealed that the amyloid core of SPs, which was stained by anti-amyloid β antibody, was not stained by anti-ATG9A antibody. Neurofibrillary tangles were stained by anti-pTau antibody, but not stained by anti-ATG9A antibody. In contrast, DN stained by anti-pTau, anti-APP C-terminal, and anti-APP N-terminal antibody were also labeled by anti-ATG9A antibody. [Conclusions] We report the novel findings that ATG9A protein is localized in DN of AD brains. These results indicate that ATG9A protein plays important roles in the processing of A β in AD pathogenesis.

Pe-003-3 Lack of inhibitory Alzheimer's disease-associated CD33 signaling causes inflammatory reactions○Ichiro Nozaki^{1,2}, Jannis Wißfeld², Mona Mathew^{2,3}, Tamara Raschka⁴, Christian Ebeling⁴, Veit Hornung⁵, Oliver Brüstle^{2,3}, Harald Neumann²¹Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, Japan, ²Institute of Reconstructive Neurobiology, University of Bonn Medical Faculty and University Hospital Bonn, ³LIFE & Brain GmbH, Cellomics Unit, ⁴Department of Bioinformatics Fraunhofer Institute for Algorithms and Scientific Computing, ⁵Institute of Molecular Medicine, University of Bonn Medical Faculty and University Hospital Bonn

<Objective> CD33 is an innate immune receptor expressed on immune cells including microglia and macrophages and mediates inhibitory signaling through protein tyrosine phosphatases. Genome-wide association studies revealed that polymorphism in *CD33* was associated with late-onset Alzheimer's disease. It is still unclear how CD33 functions in immune cells. Here, we studied the functional role of CD33 in mononuclear phagocytes. <Methods> We analyzed *CD33* knockout human THP1 macrophages and human induced pluripotent stem cell-derived microglia for activating signaling pathway, cytokine production, phagocytosis and phagocytosis-associated oxidative burst. *CD33* knockout cell lines were generated by clustered regularly interspaced short palindromic repeats method. <Results> In *CD33*-deficient immune cells, increased activatory signaling was found, which was demonstrated by increased phosphorylation of spleen tyrosine kinase (SYK). Further, *CD33* knockout immune cells exhibited increased gene transcription of inflammatory cytokines such as *IL1B*, *IL8* and *IL10*. Phagocytotic abilities of aggregated amyloid β_{42} as well as bacterial particles were upregulated after knockout of *CD33*. Phagocytosis-associated oxidative burst was reinforced by knockout of *CD33*. <Conclusions> Deletion of *CD33* led to an inflammatory immune cell phenotype, which was accompanied by increased cytokine production, phagocytosis and oxidative burst as well as upregulated SYK phosphorylation.

Pe-003-5 Synaptic vesicle protein 2B links aging, synapse and amyloid beta in Alzheimer's disease○Mizuki Matsumoto¹, Akira Kuzuya¹, Takafumi Wada¹, Sakiho Ueda¹, Kazuya Goto², Yasuto Tanabe², Ryosuke Takahashi¹¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Regulation of Neurocognitive Disorders, Kyoto University Graduate School of Medicine

[Introduction] Aging and amyloid- β peptide ($A\beta$) are key factors in Alzheimer's disease (AD). The first step in $A\beta$ production is the cleavage of amyloid precursor protein (APP) by β -site APP cleaving enzyme 1 (BACE1), it has not been clear how BACE1 is involved in amyloidogenic processing of APP at synapses. In our previous study, we identified synaptic vesicle protein 2B (SV2B) as a novel synaptic binding partner of BACE1, and demonstrated that SV2B negatively regulates $A\beta$ production possibly by inhibiting accessibility of BACE1 to APP. The objective of this study is to elucidate a potential impact of SV2B on aging-related "synaptopathy" in AD. [Method] We first determined the SV2B levels in the cerebrospinal fluid (CSF) samples from 10 AD patients and 10 non-AD patients by Western blotting (WB) with anti-SV2B antibodies. Second, we assayed the levels of SV2B in the synaptoneuroosomes (SNSs) from either 3-month or 24-month wild type (WT) mice (each n=5). As well as general synaptic markers (synaptotagmin1, synaptophysin, PSD95), enrichment of SV2B in the SNSs vs. total homogenates was quantified by WB. [Results] The levels of CSF SV2B were significantly reduced in AD patients compared to non-AD patients. Of the synaptic markers, enrichment of SV2B in the SNSs was drastically reduced in the aged WT mice compared to young ones. [Conclusion] SV2B can be highlighted as a novel biomarker and a therapeutic target toward aging-related "synaptopathy" in AD.

Pe-004-2 Following outcomes of hospitalized neurological patients due to abuse○Norimasa Mitsuma¹, Rieko Keda², Shinichi Miyao¹¹Department of Neurology, Meitetsu Hospital, Japan, ²Abuse committee, Meitetsu Hospital

[Background] Abuse of neurological patients by caregivers is often found when they are hospitalized. Prevention of abuses out of the hospital is done utilizing local resources. We assessed the outcome of these efforts. [Objective] The abuse committee discusses cases when hospitalized or admitted outpatients ward, and work cooperatively in the hospital and with lesional institutions to prevent abuse from occurring repeatedly. When the patients were found abused again, we have to discuss how to solve the situations. [Patients and Methods] The committee collected information by communicating with caregivers and other medical and lesional institutions regarding each patient to confirm abused cases. [Results] Five repeated abuse cases were caused by the caregivers refusing to utilize lesional institutions. In these cases both the patient and the caregivers lacked the ability to make rational decisions due to dementia (n=3) or mental disorders (n=2). Since lesional institutions are not allowed to actively interfere with the patients family without their permissions, refusal of receiving proper services was the major reason for repeated in-house abuse. [Conclusion] It is often hard to find maltreatment of patients because caregivers tend to isolate themselves. It is important to find a way to actively interact and interfere with their problems. Usually physicians try to meet abused patients and families through periodical outpatient ward appointments. Utilizing remote meetings with both patients and lesional institutions may help solving the problems underlying repeated abuse.

Pe-003-4 Targeted lipidomic analysis of serum in an Alzheimer's disease model mouse○Naoki Omori^{1,2}, Azad Abul Kalam^{1,3}, Xiaojing Zhou^{1,3}, Abdullah M Sheikh^{1,3}, Shozou Yano^{1,3}, Atsushi Nagai^{1,2,3}¹Shimane University, Japan, ²Department of Neurology, Faculty of Medicine, Japan, ³Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine

[Objective] Glycerophospholipid (PLs) alterations are related to Alzheimer's disease (AD). Here, we aimed to investigate the changes of different PLs molecular species in AD model mice. [Methods] We performed a time-dependent targeted lipidomic analysis of serum samples from APP-transgenic mice (J20, n=8) and wild-type (WT, n=8) littermate at 6 (early) and 12 months (late) stages of amyloid β ($A\beta$) deposition. We evaluated the change of eight PLs classes like diacyl phosphatidylcholine (Diacyl-PC), lysoPC (LPC), plasmalogen PC (Pls-PC), LPLs-PC, diacyl phosphatidylethanolamine (Diacyl-PE), LPE, Pls-PE, LPLs-PE and their molecular species by LC-MS/MS method. [Results] Total LPC, LPE and Pls-PE level was decreased in J20 mice compared to WT at both 6 and 12 months. Further analysis showed that five LPCs, three LPLs-PCs, four Diacyl-PCs and one Diacyl-PE species were negatively correlated with aging in J20 mice. [Conclusions] Our results provide fundamental information on the molecular species level dysregulation of PLs during early and late stages of $A\beta$ deposition in J20 brain. Such alteration of PLs metabolism might be useful as biomarkers to predict $A\beta$ deposition.

Pe-004-1 Most families tend to realize progress of AD when BPSDs are obvious○Yasuyuki Honjo^{1,2,3}, Kazuki Ide⁴, Hajime Takechi⁵¹Department of Memory Clinic, Kyoto Miniren Asukai Hospital, Japan, ²Department of Memory Clinic, Kyoto-Kaisei Hospital, Japan, ³Department of Memory Clinic, Seika-town National health insurance Hospital, Japan, ⁴Center for Infectious Disease Education and Research, Osaka University, ⁵Department of Geriatrics and Cognitive Disorders, Fujita Health University School of Medicine

Aim: AD is a common cognitive disease that can progress at an accelerating rate. Even with early diagnosis, the families might not recognize AD progressing unless BPSD develop. In such case, discrepancy could exist between family-assessed AD stage and diagnosed AD stage. Methods: Participants were 161 new outpatients with AD or mild cognitive impairment at four memory clinics whose AD stage was diagnosed using the HDS-R and MMSE. We classified patients into four groups according to AD severity. Family members completed FAST during an interview. We then assigned patients to three groups according to discrepancy between family-assessed and diagnosed AD stage. Families also completed the NPI-Q, which assesses 12 neuropsychiatric domains, in order to examine the presence of BPSD in relation to AD stage. Results: Most families (74%-80%) assessed patients as having milder AD than the diagnosed stage. NPI-Q score and duration of education significantly affected the discrepancy with HDS-R score and MMSE score. The NPI-Q domains of anxiety, apathy/indifference, aberrant motor behaviors, and appetite/eating disturbance significantly affected family-assessed FAST. Families of patients with more years of education assessed AD stage as more advanced than the diagnosed stage. Conclusions: Most families assessed AD as milder than the clinically diagnosed AD stage. In addition, high NPI-Q score significantly affected the discrepancy. These results suggest that most Japanese families tended to recognize AD progress when obvious BPSD appeared.

Pe-004-3 Patient outcomes at our memory clinic

○Takayuki Katayama, Kae Takahashi, Osamu Yahara

Department of Neurology, Asahikawa City Hospital, Japan

[Objective] This study aimed to evaluate patient outcomes at our memory clinic. [Methods] We included patients who visited our hospital for forgetfulness or cognitive decline from July 2019 to September 2021. Neurological evaluations (including the Mini-Mental State Examination [MMSE] and Hasegawa's Dementia Scale-revised [HDS-R]) were performed by three certified neurologists. Demographic data, clinical diagnoses, outcomes, and follow-up MMSE scores were evaluated. [Results] We registered 209 patients (age: 78.8 \pm 9.6 years; 94 males, 115 females). Their conditions included Alzheimer's disease (n=87, 42%), Parkinson's disease with dementia/dementia with Lewy bodies (n=32, 15%), mild cognitive impairment (n=46, 22%), mixed-type dementia (n=12, 6%), vascular dementia (n=10, 5%), and frontotemporal dementia (n=4, 2%). MMSE and HDS-R scores were available for 151 and 175 patients (mean: 20.8 \pm 6.1 and 18.4 \pm 7.2), respectively. Seventeen patients (8%) died, and 76 (36%) were referred to other institutions. Eight patients (4%) chose not to return to the clinic. Ninety-five patients (45%) were followed, and pairwise comparisons between the first and second MMSE evaluations (performed within 1 year) showed cognitive decline (mean score: 24.7 \pm 4.7 vs. 20.1 \pm 3.3, $p < 0.05$). [Conclusions] During follow-up, the patients showed a high mortality rate, loss of independence in activities of daily living, and cognitive decline, demonstrating their vulnerability.

Pe-004-4 withdrawn

Pe-004-5 Association between constipation and progression of Alzheimer's disease

○Taizen Nakase^{1,2}, Yasuko Tatewaki², Benjamin Thyreau¹, Tatsushi Mutoh², Naoki Tomita², Shuzo Yamamoto², Yumi Takano², Michiho Muranaka², Yasuyuki Taki^{1,2}
¹Smart Aging Research Center, Tohoku University, Japan, ²Department of Aging Research & Geriatric Medicine, IDAC, Tohoku University, Japan

Objectives: In terms of the gut-brain axis, constipation has been considered to be an important factor of neurodegenerative diseases. Herein, we aimed to investigate the role of constipation in the progression of Alzheimer's disease (AD). **Methods:** We screened consecutive patients in our memory clinic between April 2015 and March 2021. Patients who were diagnosed with AD or mild cognitive impairment, and who had undergone neuropsychological tests at least twice within 5 years were enrolled in the study (n=103). The difference between the data at two time points (range, 6-46 months) of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) were used as cognitive assessments. Laboratory data from the first visit were used in the analysis. The volume of deep white matter lesions (DWMLs) was calculated from MRI-FLAIR images using an automated segmentation tool. **Results:** At baseline, there were no differences in the clinical backgrounds between patients with constipation (Cons [+], n=24) and those without constipation (Cons [-], n=79). Regarding the laboratory data, the serum homocysteine level was significantly higher in the Cons [+] than in the Cons [-] groups (14.6±6.4 and 11.5±4.2 nmol/mL, respectively; p=0.03). The annual change rate of the ADAS score in the Cons [+] group (22.7% / year) was 2.22 times of the Cons [-] group (10.2% / year). The annual change rate of DWMLs expansion in the Cons [+] group (24.2% / year) was 1.65 times of the Cons [-] group (14.7% / year). **Conclusion:** Constipation might contribute to accelerating the progression of AD symptoms by means of WML pathogenesis.

Pe-005-1 Region-specific astrocyte-microglia interaction promotes rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity

○Ikuko Miyazaki¹, Ryo Kikuoka¹, Nami Isooka¹, Shinki Murakami¹, Chiharu Sogawa², Norio Sogawa³, Yoshihisa Kitamura⁴, Masato Asanuma¹
¹Dept. of Med. Neurobiol., Okayama Univ. Grad. Sch. of Med., Dent. and Pharmaceut. Sci., Japan, ²Dept. of Clin. Eng., Fac. of Life Sci., Hiroshima Inst. of Tech., ³Dept. of Mol. Eng. and Drug Dev. Sci., Grad. Sch. of Oral Med., Matsumoto Dental Univ., ⁴Dept. of Pharmacother., Sch. of Pharm., Shujitsu Univ.

Objective: It is reported that exposure to pesticide, such as rotenone or paraquat, increases the risk of Parkinson's disease (PD). Rotenone, a mitochondrial complex I inhibitor, induces PD-like pathology. However, the mechanisms underlying selective dopaminergic neurodegeneration by rotenone remain unknown. Recently, we demonstrated astrocyte-microglia interaction promoted rotenone-induced non-cell-autonomous dopaminergic neurodegeneration. In this study, we examined involvement of brain region-specific glial crosstalk in rotenone neurotoxicity. **Methods:** We prepared mesencephalic neuronal culture, glial cell culture (astrocyte+microglia), astrocyte culture, and microglia culture from mesencephalon or striatum of Sprague-Dawley rat embryos (n=12) at 15 days of gestation. Mesencephalic neuronal cultures were treated with conditioned media from mesencephalic or striatal astrocyte culture, microglia culture, or glial cell culture (astrocyte+microglia), which were pre-treated with rotenone for 48 h. Tyrosine hydroxylase-positive dopamine neurons were counted. **Results:** Dopamine neurons were significantly decreased by treatment with conditioned media from rotenone-treated mesencephalic, but not striatal, glial cells. In contrast, conditioned media from rotenone-treated astrocytes or microglia alone had no effect on dopaminergic neurons survival. **Conclusions:** These results suggest that brain region-specific astrocyte-microglia interaction could play a critical role in rotenone-induced dopaminergic neurodegeneration.

Pe-005-3 Clearance of the protein aggregates by chemical autophagy inducers

○Tomoki Takei, Tetsushi Kataura, Yukiko Sasazawa, Masaya Imoto, Shinji Saiki, Nobutaka Hattori
 Department of Neurology, Juntendo University, School of Medicine, Japan

[Objective] Autophagy is an intracellular degradation system for removing aggregated proteins via lysosomes. Chemical autophagy inducers are expected to serve as disease-modifying agents by eliminating cytotoxic aggregated proteins seen in neurodegenerative disorders. Although many autophagy inducers have been identified so far, their mechanisms of autophagy induction remain poorly understood. Therefore, we conducted chemical genomic analyses to classify chemical autophagy inducers and facilitate characterization of the autophagy induction mechanism. **[Methods]** GFP-LC3-RFP plasmid was kindly provided from Prof. Noboru Mizushima (The Univ. Tokyo), and we constructed GFP-LC3-RFP-expressing neuronal PC12D cells to evaluate autophagy flux. **[Results]** We identified 20 compounds as autophagy inducers, and they were classified based on their effect on the induction of autophagy patterns associated with various known signal transduction inhibitors. Based on our clustering analysis and experimental validation, we revealed that two FDA-approved drugs, memantine and clemastine, induced ER stress that can activate autophagy. Furthermore, we also confirmed that SMK-17, a recently identified autophagy inducer, induced autophagy via the PRKC/PKC-TFEB pathway. Finally, we showed that almost all of the autophagy inducers tested in this present work significantly enhanced the clearance of the protein aggregates observed in cellular models of Parkinson's disease. **[Conclusion]** Autophagy-activating small molecules may improve proteinopathies by eliminating nonfunctional protein aggregates.

Pe-005-2 Promotion of protein aggregation by Mclxin, an inhibitor of mitochondrial MIC60

○Mitsuhiro Kitagawa, Tetsushi Kataura, Yukiko Sasazawa, Masaya Imoto, Shinji Saiki, Nobutaka Hattori
 Department of Neurology, Juntendo University, School of Medicine, Japan

[Objective] Previously, we reported a novel compound, mclxin, which selectively induced cell death in β -catenin-mutated tumor cells. Moreover, a mitochondrial functional protein called MIC60 has been identified as a target protein for mclxin (ACS Chem Biol 15: 2195, 2020). Because several single nucleotide variants of MIC60 were found in patients with sporadic PD (Mol. Cell 69: 744, 2018), MIC60 is considered to be a new PD susceptibility gene. To confirm this, we examined whether MIC60 inhibitor, mclxin, induced the formation of aggregates and α -synuclein aggregation in cultured cells. **[Methods]** Aggregates were stained using the Proteostat® Aggresome Detection Kit (Enzo Life Sciences). α -Synuclein-EGFP expressing HEK293T cells were kindly provided from Dr. Gen Matsumoto (Nagasaki Univ.), and detergent insoluble α -Synuclein was detected by western blotting detergent insoluble α -Synuclein was detected by western blotting. **[Results]** Mclxin strongly caused the formation of aggregates in SH-SY5Y cells. Although mclxin did not induce α -Synuclein aggregates as detected by EGFP dot in EGFP- α -Synuclein-overexpressing SH-SY5Y cells, EGFP- α -Synuclein in detergent insoluble fraction was increased following mclxin treatment. Moreover, when fibril α -Synuclein was transfected into α -Synuclein-EGFP expressing HEK293T cells, not only α -Synuclein-EGFP but also phosphorylated α -Synuclein were increased in detergent-insoluble fraction. **[Conclusions]** Mclxin showed a strong activity to induce the formation of aggregate and increased the amount of detergent insoluble α -Synuclein.

Pe-005-4 Evaluation of efficacy of new therapeutic compounds for Parkinson's disease focused on autophagy

○Tomohiro Ishimaru, Shinji Saiki, Masaya Imoto, Daichi Koseki, Yukiko Sasazawa, Mitsuhiro Kitagawa, Tomoki Takei, Nobutaka Hattori
 Department of Neurology, Juntendo University, Japan

[Background] Parkinson's disease (PD) is the second most prevalent in the neurodegenerative diseases. Although symptomatic treatments for motor symptoms such as levodopa replacement therapy are efficacious, there is no cure yet to cease the progression of the disease. In our previous study, we identified SO286 which has the effect of aggregate removing by activating autophagy, but the in vivo effect remains unclear. Thus, we investigated whether SO286 activated autophagy in vivo, and improved the alpha-synuclein pathology of PD model mice. **[Method]** The ability to activate autophagy was evaluated by fasting/refeeding mice model. Next, PD model mice in which alpha-synuclein pre-formed fibril was injected striatum was prepared, and the distribution of alpha-synuclein aggregates was evaluated with/without SO286 treatment for 3 months. **[Results]** Using a fasting/refeeding model, LC3-II decreased and p62 accumulated during refeeding in the solvent-administered group. On the other hand, remarkable LC3-II deposits and p62 suppression was observed in the SO286-administered group (N=5). Continuous administration of SO286 to PD model mice was found to reduce aggregate-positive areas by immunostaining of alpha-synuclein in the cortical and striatal regions compared to the control group (p=0.0323, N=10). **[Conclusion]** SO286 has activated autophagy in manipulative treatment, suggesting that it may improve PD pathology by suppressing the formation of aggregates of alpha-synuclein.

Pe-005-5 Loss of mitophagy in aged Parkin knockout mice

○Shigeto Sato, Sachiko Noda, Nobutaka Hattori

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

[Objective] Damaged mitochondria is eliminated by the coordinated action of PINK1 / Parkin to maintain the quality of mitochondria. Although many findings have been accumulated regarding its molecular mechanism in vitro, but in vivo evidences of mitophagy are not sufficient. Therefore, in order to clarify how Parkin is associated with mitophagy in vivo, we focused on the dopaminergic neurons of Parkin knockout (KO) mice exhibiting motor symptoms and evaluated the mitophagy. To understand the physiological and pathological roles of mitophagy, we established Parkin KO / OMP25 transgenic (Tg) mice. [Methods] We crossed Parkin KO mice and mitochondria visualizing mice (OMP25 Tg) to follow the behavior of mitophagy in dopaminergic neurons with aging. [Results] Parkin KO mice [N=5] exhibited dopaminergic neuronal loss with age dependent manner. These changes were associated with the reduction of mitochondria complex activity and the abrogation of inner mitochondria structure. Fragmented mitochondria were accumulated in dopaminergic neurons of Parkin KO mice. Furthermore Parkin KO / OMP25 Tg mice [N=5] did not observed mitophagy with aging, but also Parkin wild (WT) / OMP25 Tg [N=5] showed the same results. [Conclusions] Accumulation of damaged mitochondria may be associated with dopaminergic neuronal loss. Mitophagy is certainly suppressed in aged Parkin KO mice, but mitophagy active stage may be earlier in aging.

Pe-006-1 The changes in activities of daily livings after deep brain stimulation in Parkinson's disease○Tatsuya Yamamoto^{1,2}, Masahide Suzuki², Shigeki Hirano², Yoshitaka Yamanaka¹, Atsuhiko Sugiyama², Nobuyuki Araki², Yoshinori Higuchi³, Satoshi Kuwabara²¹Department of Rehabilitation Sciences, Chiba Prefectural University of Health Sciences, Japan, ²Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan, ³Department of Neurological surgery, Graduate Scholl of Medicine, Chiba University

[Objective] It is well known that deep brain stimulation (DBS) dramatically alleviates motor complications in Parkinson's disease (PD). However, long-term changes in activities of daily livings are not well elucidated. We aimed to clarify long-term changes in activities of daily living. [Methods] We retrospectively reviewed seventeen patients with PD (mean age 65.18 ± 1.42 years, mean disease duration 11.94 ± 0.57 years) who underwent subthalamic nucleus (STN)-DBS and completed pre-operative and post-operative (one year and three years after surgery) evaluations. Activities of daily livings (ADL) and motor functions were evaluated by Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS) Parts 2 and Parts 3, respectively. [Results] The score of UPDRS-Parts 2 during on phase was significantly increased three years after surgery compared to baseline (6.82 ± 1.32 → 13.29 ± 1.93, p=0.011), whereas the score of UPDRS-Parts 3 during off phase was significantly decreased three years after surgery compared to baseline (39.24 ± 2.91 → 26.71 ± 3.12, p=0.01). Of the seventeen patients, the score of UPDRS-Parts 2 during the on phase increased more than six in eight patients (ADL deteriorated group). The differences in the score of UPDRS-Parts 3 during the off phase between baseline and three years after surgery were significantly reduced in the ADL deteriorated group compared to the no ADL deteriorated group. [Conclusion] Some patients with Parkinson's disease showed deteriorations of ADL within three years after deep brain stimulation.

Pe-006-2 The Real-World Outcome of Adaptive Deep Brain Stimulation○Hanna Okada¹, Genko Oyama¹, Hikaru Kamo¹, Daiki Kamiyama¹, Noriko Nishikawa¹, Taku Hatano¹, Hirokazu Iwamura², Atsushi Umemura², Nobutaka Hattori¹¹Department of Neurology Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurosurgery Juntendo University School of Medicine

[Objectives] Deep brain stimulation (DBS) is a well-established treatment for advanced Parkinson's disease (PD). However, motor fluctuation re-emerges as an issue long after DBS implantation because the therapeutic window gets narrower. Recently adaptive DBS (aDBS) has been applied in Japan, which can automatically adjust stimulation amplitude based on continuous feedback from local field potentials (LFP), especially beta oscillation (13-30Hz). We describe the real-world data of PD patients implanted with aDBS. [Methods] We retrospectively reviewed 17 patients applied with aDBS in our institution (2020-2021). LFP, Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDSUPDRS) part1-4, Mini-Mental State Examination (MMSE), Levodopa Equivalent Daily Dose (LEDD) were monitored at the pre-operative, 1-month, and 3-month post-operative period. [Results] There are 12 cases of new implantation and 5 cases of Implantable Pulse Generator exchange. aDBS could be set on both sides in 5 patients and on one side in 4 patients at the time of 3 months after surgery. MDSUPDRS part4 score at 1-month postoperative state and LEDD at 3-month postoperative state get lower than the baseline. LFP beta peak is related to MDSUPDRS part3 at 3-month postoperative period. [Conclusions] We presented a correlation between LFP and motor symptoms in the real-world. Since this study is conducted in the early postoperative period, the micro-lesioning effect and insufficient stimulation amplitude could influence the outcome. We need to collect and analyze more data to assess the benefit of aDBS.

Pe-006-3 withdrawn**Pe-006-4** Characteristics and efficacy of safinamide administration in patients with Parkinson's disease

○Mutsumi Iijima, Remi Morimoto, Kazuo Kitagawa

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, Japan

[Objective] We investigated the characteristics of patients with Parkinson's disease (PD) who used safinamide, a monoamine oxidase B (MAO-B) inhibitor, as well as the efficacy and safety of safinamide. [Methods] We retrospectively evaluated changes in off-time, in the Hoehn and Yahr (H-Y) scale, and dyskinesia symptoms, and adverse events that occurred after 5-8 weeks administration of safinamide. [Results] Twenty patients with PD participated in the study. The age ranged from 42 to 82 years (mean ± SD, 67.5 ± 9.7 years), and 10 patients (50%) were above 70 years. The duration of illness was 12.4 ± 6.3 years. Nine patients (45%) had non-troublesome dyskinesia. Safinamide was administered starting at 50 mg in 13 patients who switched from other MAO-B inhibitor and 7 new patients. The PD drugs were L-dopa (n=20, 466 ± 177 mg), dopamine agonists (n=17), COMT inhibitors (n=12), amantadine (n=6), zonisamide (n=4), istradefylline (n=4), and trihexyphenidyl (n=2). The average off-time was significantly improved (p < 0.01) from 3.4 hours before administration to 1.6 hours after administration. Off-time was shortened in 17 patients and unchanged in 3 patients. Dyskinesia decreased in four of nine patients (44%) and did not worsen. No adverse events occurred during the study, and no patients suffered with withdrawal symptoms. Patients experienced no significant change in staging on the H-Y scale. [Conclusion] This study demonstrates the success of safinamide administration in reducing off-time as well as the safety of its use in elderly patients diagnosed with advanced PD with dyskinesia.

Pe-006-5 A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Elobixibat for Parkinson's disease (CONST-PD study)○Taku Hatano¹, Genko Oyama¹, Kotaro Ogaki², Yashushi Shimo³, Noriko Nishikawa¹, Ryota Nakamura², Taiji Tsunemi¹, Takashi Ogawa¹, Kensuke Daida¹, Naohide Kurita², Nobutaka Hattori¹, CONST-PD investigators^{1,2,3}¹Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital, ³Department of Neurology, Juntendo University Nerima Hospital

Background) Constipation is a troublesome symptom in patients with Parkinson's disease (PD). Although multiple classes of laxatives are available, there is little evidence for PD-related constipation. A recent randomized control study reported elobixibat as a useful treatment for constipation. Thus, we hypothesized that erobixibat will be suitable as the treatment option for constipation due to PD. Objective) To elucidate the effectiveness of erobixibat for the treatment of constipation in PD patients. Methods) This study enrolled patients with clinically established PD based on the MDS diagnostic criteria and consisted of 2-week observation and 4-week treatment periods. Patients were allocated to either the elobixibat or placebo group. The efficacy was assessed by MDS-UPDRS, constipation-diary, constipation-related, PD, and QOL-related questionnaires. Results) Of a total of 100 subjects enrolled in the study, 77 (77%) completed the 2 weeks of washout and 74 (74%) took the study medication for 4 weeks. The 74 patients had a mean (±SD) age of 65.9 ± 9.1 years (range, 43 to 83) and a mean disease duration of 7.8 ± 5.5 years. The ratio of males in participants was 48.6%. Discussion) Most of the patients (74/77) who entered the treatment periods completed the study and there was no dropout patient due to severe adverse events. Thus, the safety of erobixibat was generally safe and well-tolerated for the treatment of constipation due to PD. Conclusion) This study will answer the question of whether erobixibat might be useful for the treatment of PD, compared with placebo.

Pe-006-6 Comparison of entacapone and opicapone in Parkinson's disease patients with motor fluctuations○Hitoshi Yamada¹, Masahiro Yamamoto², Ken Johkura²¹Yokohama Neurology Clinic, Japan, ²Department of Neurology, Yokohama Brain and Spine Center

[Objective] Opicapone, a third-generation COMT inhibitor with once daily dosing, was approved in Japan in 2020. We compared the efficacy between opicapone and entacapone. [Methods] The subjects were 32 PD patients with motor fluctuations who had previously received entacapone. Prior to receiving opicapone, the patients were divided into three groups by the efficacy of entacapone, effective group (increase in on-time > 1 hour), intermediate group (increase in on-time 0.5-1.0 hours), and ineffective group (increase in on-time < 0.5 hours). Eight weeks after administering opicapone, the efficacy was compared between the two COMT inhibitors. [Results] Twenty-eight patients continued to use opicapone at 8 weeks. Of the 28 patients, 11 were included in entacapone effective group, 5 in intermediate group, and 12 in ineffective group. The 11 patients in entacapone effective group were all effective for opicapone (100%). Of the 5 patients in entacapone intermediate group, 3 were effective (60%) for opicapone. Of the 12 patients in entacapone ineffective group, 4 were effective for opicapone (33%). The increase in mean on-time for 11 patients in entacapone effective group was 2.60 ± 0.65 hours and the increase in mean on-time for 18 patients in opicapone effective group was 2.64 ± 0.72 hours. [Conclusions] Of the 17 patients in intermediate group and ineffective group which the efficacy of entacapone was insufficient, 7 patients (41%) showed a significant efficacy for opicapone. Opicapone may be useful for PD patients who were ineffective for entacapone.

Pe-007-1 withdrawn**Pe-007-2** withdrawn**Pe-007-3** withdrawn**Pe-007-4** Patients Preference on Pramipexole Immediate and Extended-Release Formulation -A Qualitative Study○Sutha Rajakumar, Irene Looi, Subramaniam Thannimalai
Hospital Seberang Jaya, Malaysia

Purpose Various treatment options are available for Parkinson's disease, including immediate and extended-release formulations. The objective of this study is to explore the patient preference of Pramipexole immediate and extended-release formulation in a secondary health facility in Malaysia. Methods A qualitative approach using a purposive universal sampling method to assess patients' preference towards immediate and extended-release pramipexole tablets was conducted. Three different methods were used in this study to assess patient preference and outcome. The methods were in-depth interviews using a semi-structured interview guide, Parkinson's diary, and 8-Item Modified Unified Parkinson's disease Rating Scale. The in-depth interviews were audio-recorded, transcribed verbatim, and analyzed using thematic content analysis. Patient self-reported adherence and symptoms were assessed using the Parkinson's Diary. Triangulation of the three methods is done to ensure data reliability. Results 18 patients who have consented to the study were interviewed after obtaining informed consent. Thematic content analysis of the interviews identified 5 major themes for patient preferences are personal perspective, activities of daily living, side effects, and compliance/adherence. Many of the issues identified were patient disease staging, symptom-related, and potentially modifiable. Conclusion This study provides insights into Parkinson patients' medication preferences to guide future quantitative analyses and shared decision-making in clinical care.

Pe-007-5 COMT is increased in iPSC-dopaminergic neurons with Parkinson's disease-linked prosaposin variant○Kentaro Gejima¹, Yutaka Oji¹, Ryo Wakamori¹, Risa Nonaka², Kei-ichi Ishikawa¹, Shinichi Ueno¹, Ayami Okuzumi¹, Taku Hatano¹, Wado Akamatsu², Nobutaka Hattori¹¹Department of Neurology Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Laboratory of Genomic, Medicine, Center for Genomic and Regenerative Medicine, Graduate School of Medicine, Juntendo University

[Objective] Recent genetic investigations have revealed that the prosaposin gene (*PSAP*) is a novel causative gene for familial Parkinson's disease (PD). It remains unclear how *PSAP* mutations could lead to dopaminergic neurodegeneration in PARK24. [Method] We generated isogenic induced pluripotent stem cells (iPSCs) by introducing the *PSAP* p.C412Y heterozygous (Het) or homozygous (Ho) mutation using CRISPR/Cas-9 genome-editing technique. The three iPSCs lines (wild-type (WT), Het, and Ho), differentiated into dopaminergic neurons (iPSC-mDA), were applied for Data-Independent-Acquisition (DIA) proteome analysis. The proteins, which were detected to be changes in DIA proteomics, were analyzed by immunoblotting or immunocytochemistry. Statistical analysis was performed by ANOVA with multiple comparisons. [Results] Among 351 proteins detected by DIA proteomics, which were significantly changed in the levels between WT and *PSAP*-mutated iPSCs, catechol O-methyltransferase (COMT) was markedly increased in Ho and Het iPSCs ($p = 0.00004$, log fold change = 2.2). The increased changes in mutated *PSAP* iPSCs lines were also confirmed by immunoblotting analysis ($p < 0.001$). [Conclusion] Considering the increasing COMT in iPSC-mDA with *PSAP* p.C412Y mutation, the *PSAP* mutations could be associated with the alteration of dopamine metabolism. Further studies should be needed for elucidating how *PSAP* and COMT might be involved in the pathogenesis of PD.

Pe-008-1 Abnormal Senescence exacerbates α -synucleinopathy in Parkinson disease model mice

○Hiroshi Sakiyama¹, Hideki Hayakawa¹, Yasuyoshi Kimura¹, Cesar Aguirre¹, Kensuke Ikenaka¹, Seiichi Nagano¹, Kousuke Baba^{1,2}, Hideki Mochizuki¹

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan, ²Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Toyama

[Objective] Parkinson's disease (PD) is pathologically characterized by intracellular protein aggregate formation (Lewy pathology) associated with dopaminergic neuronal degeneration. α -Synuclein is known to be the main component of Lewy pathology. The propagation hypothesis, in which α -synuclein aggregates propagate between neurons and form new aggregates is considered to be the core of PD pathology. On the other hand, clinical epidemiology shows that the incidence of PD increases with aging. Therefore, senescence, which is a decline in physiological function with aging, is considered to be one of the major risk factors for PD. In this study, we evaluated the effect of senescence on PD pathology using α -synuclein fibrils injection model in the senescence accelerated mice. [Methods] The senescence accelerated mouse prone 8 (SAMP8) is widely used as a rodent model of aging and senile dementia. We injected α -synuclein fibrils into the SN of SAMP8 mice (N=10) and a control group, senescence-accelerated resistant mouse 1 (SAMR1) mice (N=13). At 12 and 24 weeks after injection, we assessed PD pathology in the SN of both groups using immunohistochemistry. [Results] We found that SAMP8 mice show more widespread Lewy pathology and exacerbated degeneration of dopaminergic neurons in the SN compared to SAMR1 mice. We have further observed an increase in the number of Iba1 positive cells in SAMP8 mice. [Conclusions] Our findings indicate that senescence accelerates PD pathology and neuroinflammation plays an important role in α -synuclein propagation.

Pe-008-3 Activation of alternative autophagy is neuroprotective in VPS35 D620N patient-derived iNeurons

○Tomotaka Shiraishi^{1,2}, Keiko Bono^{1,2}, Yasuyuki Iguchi¹, Hirotsuka James Okano²

¹Department of Neurology, Jikei University School of Medicine, Japan, ²Division of Regenerative Medicine, Jikei University School of Medicine, Japan

Background: VPS35 plays a key role in neurodegenerative processes in Alzheimer's disease and Parkinson's disease (PD). Although PD-causal D620N mutation in VPS35 is known to impair autophagy, the molecular mechanisms underlying the neuronal cell death and autophagy impairment are under debate. Here, we found that Rab9-dependent "alternative" autophagy, which has a different molecular mechanism from Atg5/7-dependent "conventional" autophagy, was impaired by the D620N mutation, and activation of alternative autophagy decreased the vulnerability of VPS35 D620N patient-derived neuron. Methods: We established iPSCs from the blood mononuclear cells of two PD patients with the D620N mutation in VPS35 and two healthy controls. Results: We first revealed that VPS35 D620N inhibits Rab9 localization to lysosomes using mCherry-EGFP-Rab9, an alternative autophagy reporter protein, in HeLa cells. In addition, autophagic vacuoles significantly decreased in ATG5-knockdown VPS35 D620N neurons compared with ATG5-knockdown control neurons. Furthermore, estrogen, which is known to activate alternative autophagy, can improve Rab9 localization to lysosomes in the D620N HeLa cells and increased autophagic vacuoles in ATG5-knockdown VPS35 D620N neurons. Finally, we also found that estrogen reduced the apoptosis in the VPS35 D620N dopamine neurons, and this neuroprotective effect of estrogen was diminished in Rab9 knockdown condition. Conclusion: Alternative autophagy might be important to maintain neuronal health and be associated with estrogen's neuroprotective effect in PD with VPS35 D620N.

Pe-008-5 The effects of MTEP on L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease model rat

○Hikaru Kamo¹, Hirokazu Iwamuro², Ryota Nakamura¹, Ayami Okuzumi¹, Takashi Ogawa¹, Asuka Nakajima³, Nobutaka Hattori¹, Yasushi Shimio⁴

¹Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Neurosurgery, Juntendo University Faculty of Medicine, ³Department of Neurology, Juntendo University Nerima Hospital, ⁴Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital

[Objective] L-dopa induced dyskinesia (LID) become a problem in advanced stage in Parkinson's disease (PD). It was reported that blockade of the metabotropic glutamate receptor-5 (MTEP) reduce LID. We focus on the electrophysiological mechanism of LID and its treatment by recording neural activities in entopeduncular nucleus (EP) in rats. [Methods] 6-OHDA was injected to Long-Evans rats in the right-medial forebrain bundle, while saline was injected instead as control group (n=3). The rats which apomorphine induced more than 20 rotations/5min were enrolled as the hemi-parkinson model and divided into 3 groups; PD (saline, intraperitoneal [i.p.], n=3), LID (L-dopa/benserazide [L/B], i.p., n=1) and MTEP (L/B+MTEP, i.p., n=3). All drugs were administrated daily for 2 weeks and abnormal involuntary movement (AIM) score was measured on 14, 11 and 16 days. Electrode was implanted to motor cortex, and neuronal responses in EP were assessed by single unit recording. [Results] The AIM score was significantly low in MTEP compared to LID. The typical triphasic (early excitation, inhibition, and late excitation)/response pattern was observed in the control, however, inhibition phase was not apparently observed in PD, LID, and MTEP. All triphasic decreased in LID compared to control and PD, but MTEP showed the similar activities as PD. [Conclusions] MTEP reduced the severity of the dyskinesia and our electrical results of EP reflected the behavioral examination. Antagonism of mGluR5 may one of the treatment options for PD patient to reduce dyskinesia.

Pe-008-2 Reducing the hyperactivity of SPNs can inhibit development of L-Dopa-induced dyskinesias

○Goichi Beck^{1,2}, Stella Papa², Hideki Mochizuki¹

¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, ²Yerkes National Primate Research Center, Emory University

Objectives: Loss of nigrostriatal dopamine in Parkinson's disease (PD) causes dysregulation of striatal projection neurons (SPNs). Extracellular recordings in rats with unilateral 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesions show increased firing of SPNs. Hyperactive SPNs respond to dopaminergic stimulation with unstable firing changes, which are associated with motor responses complicated by dyskinesias (L-Dopa-induced dyskinesia; LID). This study was aimed at examining whether decreasing the baseline SPN firing frequency towards the low activity found in normal conditions reduces LID. Methods: To test chronic reduction of the SPN activity, the inhibitory DREADDs (designer receptor exclusively activated by designer drugs) hM4Di was expressed in the striatum of hemi-parkinsonian rats. rAAV-hSyn-hM4D (Gi)-mCherry or the control virus (rAAV-hSyn-GFP) was injected into the left striatum of rats with 6-OHDA lesions of the left striatum (n=5 and 4, respectively). Subsequently, animals received daily CNO (clozapine-N-oxide) treatment to activate DREADDs and L-Dopa to induce AIMs for 2 weeks. The whole motor response and AIMs (abnormal involuntary movements) were assessed using standardized rating scales for rodents. Results: Chronic activation of inhibitory DREADDs in rats significantly reduced AIMs scores without attenuating anti-PD effect of L-Dopa during the entire L-Dopa treatment period. Conclusions: These results suggest that strategies to reduce the hyperactivity of SPNs may help control dyskinesias.

Pe-008-4 Relationship between astrogliosis and degeneration of dopaminergic neurons with LRRK2 mutation

○Yuri Shojima, Taku Hatano, Keiichi Ishikawa, Daisuke Taniguchi, Shinichi Ueno, Risa Nonaka, Wado Akamatsu, Nobutaka Hattori Juntendo university, Japan

[Purpose] Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) is known as an autosomal dominant Parkinson's disease (PD)-responsible gene. In our previous investigation, the midbrain substantia nigra of autopsied brain with LRRK2 p.R1441H mutation showed neuronal loss and astrogliosis. Based on this finding, we aimed to study the detailed histological analysis of dopamine neurodegeneration associated with astrogliosis due to LRRK2 mutation by using the autopsied brain obtained from PD with LRRK2 pathogenic mutations; p.R1441H, p.I2020T, and p.G2385R (LRRK2-PD). [Method] Immunofluorescent and immunochemical analyses labeling with GFAP, IBA1, and inflammatory markers, such as CD68 and CD163 were performed on the midbrain substantia nigra of 6 normal autopsied control, 5 idiopathic PD (iPD), and 4 LRRK2-PD cases. [Result] The analyses revealed that GFAP immunoreactivity was lower in LRRK2-PD than in iPD. Furthermore, there was astrogliosis in the substantia nigra of 4 LRRK2-PD. In LRRK2-PD, the number of astrocytes tends to be lower than PD, though the difference was not statistically significant. The number of microglia and the area of its cell body was significantly smaller in LRRK2-PD than control and iPD. The area of cell body of CD68 or CD163 positive microglia was significantly smaller in LRRK2-PD than in PD. [Conclusion] These findings suggest that the abnormal astrocytic and microglial differentiation due to mutant LRRK2 might lead to glial dysfunction, which is contributed to the neurodegeneration in LRRK2-PD.

Pe-008-6 Polyubiquitin chain modification of Lewy body and Lewy neurite in Parkinson's disease

○Yoshiaki Nakayama¹, Kazumi Tsuji¹, Takashi Ayaki², Hidefumi Ito¹

¹Department of Neurology, Wakayama Medical University, Japan, ²Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

Objective: Lewy bodies (LBs) and Lewy neurites (LNs) containing alpha-synuclein are pathological hallmarks of Parkinson's disease (PD) and are known to be ubiquitinated. Eight linkage types of polyubiquitin chains have been reported, each type of chain exerting different intracellular actions. This study aims to understand the linkage type of polyubiquitin chain involved in LBs and LNs in PD. Methods: We performed an immunohistochemical study on the postmortem specimens of seven patients with PD and three control subjects. We immunostained serial sections of the locus ceruleus of each case with anti-ubiquitin, anti-lysine 48-linked polyubiquitin chain (K48-Ub), anti-lysine 63-linked polyubiquitin chain (K63-Ub), and anti-linear polyubiquitin chain (L-Ub) antibodies. Results: Virtually all ubiquitinated LBs were immunolabeled with K48-Ub. Most K48-Ub positive LBs were also labeled for K63-Ub; however, some of that was faintly or negatively immunostained for K63-Ub. Meanwhile, L-Ub immunohistochemistry showed weak or no signal on K63-Ub positive LBs. Besides this, dense dot-shaped L-Ub signals were detected on the outer margin of K63-Ub positive LBs in a few neurons. LNs were stained most frequently for K48-Ub and somehow less frequently for K63-Ub, but occasionally for L-Ub. Conclusions: The linkage types of polyubiquitination chains added to LBs and LNs were mainly composed of K48-Ub and K63-Ub, with less involvement of L-Ub. This polyubiquitination manner of disease-specific components in PD was different from that in Alzheimer's disease or amyotrophic lateral sclerosis.

Pe-009-1 Research of pathogenesis for upper motor neuron dysfunction of ALS in ADAR2 knockout mice

○Takuto Hideyama, Makiko Naito, Sayaka Teramoto, Tomoko Saito, Jun Yamazaki, Haruhisa Kato, Shin Kwak, Hitoshi Aizawa
Department of Neurology, TOKYO MEDICAL UNIVERSITY, Japan

[Objective]The TDP-43 pathology is frequently observed in motor neurons of patients with sporadic ALS. In the lower motor neurons (LMNs) of ALS, adenosine deaminase acting on RNA type 2 (ADAR2)-mediated RNA editing of GluA2 mRNA at the Q/R site was remarkably deficient. We have developed genetically modified mice (AR2 mice) in that the ADAR2 gene was conditionally knocked out in cholinergic neurons. These AR2 mice displayed a slow and progressive death of LMNs attributable to loss of ADAR2-lacking motor neurons. However, the pathogenesis of upper motor neurons (UMNs) dysfunction in ALS is mainly unknown. Therefore, we investigated whether deficient ADAR2 activity involves in the cause of UMNs dysfunction using AR2 mice. [Methods] Previously, we reported the number of Betz cells was decreased both in primary (M1) and secondary motor cortex (M2) of AR2 mice with increase of reactive astrocytes. We examined the pathological TDP-43 changes of Betz cells in M1 and M2 of AR2 mice at the age of 12 months (n=5), compared with wild type mice (WT; n=5) using Mann-Whitney's U-test. Sections of the M1 and M2 segments of these mice were sequentially immunostained for ADAR2 and the TDP-43 using the immunofluorescence system. [Results] WT mice exhibited nuclear TDP-43 immunoreactivity in almost all Betz cells. In contrast, TDP-43 immunoreactivity was less robust in the nucleus and demonstrated abnormal cytoplasmic staining in Betz cells of AR2 mice due to lacking ADAR2. [Conclusions] These results indicate that deficient ADAR2 activity plays pathogenic roles in UMNs dysfunction in AR2 mice.

Pe-009-2 Discovery of genetic modifiers of C9-ALS fly model that can potentially regulate RAN translation

○Yuzo Fujino^{1,2}, Morio Ueyama¹, Toshiki Mizuno², Yoshitaka Nagai¹
¹Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan,
²Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan

[Objective] The abnormal expansion of a GGGGCC repeat in intron of the *C9orf72* gene causes familial amyotrophic lateral sclerosis (C9-ALS). The expanded GGGGCC sequences are translated into dipeptide repeat proteins (DPRs) by non-canonical repeat-associated non-AUG (RAN) translation. DPRs were actually detected in patients' brain and some kinds of DPRs have been reported to be toxic, contributing to the pathogenesis of C9-ALS. However, little is known about the mechanisms that regulate RAN translation. Recent genome-wide cellular screening identified 221 possible regulators of DPRs levels. This study aims to elucidate the biological effects of these regulators *in vivo*, using the C9-ALS fly model. [Methods] Among the 221 regulators, we selected 49 candidates that are reported to bind to GGGGCC repeat RNA and/or to be involved in RNA metabolism. Knockdown lines of the fly orthologs of these candidates were crossed with the C9-ALS fly model expressing the expanded GGGGCC repeat RNA in the compound eyes, and the eye degeneration of offspring was examined. [Results] Among 49 candidates, we found that at least one knockdown line improved the eye phenotype in 24 candidates and exacerbated it in four candidates. [Conclusions] Among the possible regulators of DPRs levels previously reported in the cellular model, we identified 28 candidates that may have biological modifying effects *in vivo*. Further biochemical analysis is needed to elucidate the specific mechanisms.

Pe-009-3 A bioinformatic investigation of proteasome and autophagy expression in the CNS

○Yasuhiro Watanabe, Haruka Takeda, Naoto Honda, Ritsuko Hanajima
Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan

Objective: The ubiquitin proteasome system (UPS) and autophagy lysosome pathway (ALP) play major roles in protein quality control. However, data regarding the relative significance of UPS and ALP in the central nervous system (CNS) remain limited. Methods: In this study, we collected human and mouse gene expression datasets from the reference expression dataset (RefEx) and Genevestigator (a tool for handling curated transcriptomic data from public repositories) and human proteomics data from the proteomics database (ProteomicsDB); then the expression levels of genes and proteins in four categories-ubiquitin, proteasome, autophagy, and lysosome in cells and tissues were extracted. From these datasets we reckoned the quantitative expression status of UPS- and ALP-related genes and their products in the CNS compared to that in other tissues. Results: Compared to that for the other three categories, proteasome gene expression was consistently low in the CNS of mice, and was more pronounced in humans. Neural stem cells and neurons showed low proteasome gene expressions when compared to non-neuronal stem cells. Proteomic analyses, however, did not show trends similar to those observed in the gene expression analyses. Conclusions: Disproportional expression of the UPS and ALP might play a role in the pathophysiology of CNS disorders and this imbalance might be redressed by several therapeutic candidates.

Pe-009-4 E. coli derived amyloid protein decrease reproductivity of ALS model Drosophila

○Fukiko Kitani-morii^{1,2}, Friedland Robert³, Man Anh Huynh⁴, Hideki Yoshida¹, Toshiki Mizuno²
¹Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ³Department of Neurology, University of Louisville School of Medicine, ⁴Department of Applied Biology, Kyoto Institute of Technology

[OBJECTIVE] Nutritional and metabolic changes have been highlighted as non-heritable risk factors for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Recently, it has been known that the *E. coli*-derived amyloid protein (curli) triggers abnormal aggregation of α -synuclein and β -amyloid. We conducted this study to clarify whether the pathogenesis of ALS is exacerbated by curli. [METHODS] We used *Drosophila* expressing human FUS (*Fused in Sarcoma*) carrying the R521C mutation, one of the genes responsible for familial ALS. Flies were fed standard food including curli-producing or non-curli-producing *E. coli*. We measured the reproductive rate, mobility and mortality of the adult males. One-way ANOVA was used for multiple group comparisons. [RESULTS] The number of pupae obtained from the same number of parents was not different between the control flies with and without curli (the number of pupae, with vs. without curli, 253 ± 26 vs. 241 ± 20 [mean \pm SD], $P > 0.05$), while significantly fewer pupae were developed in the mutated FUS expressing flies with curli than without curli (84 ± 36 vs. 22 ± 7 , $P < 0.001$). Both larva and adult fly showed almost same crawling and climbing abilities with or without curli both in the control or mutated FUS expressing flies. For mortality, all the mutated FUS expressing flies died within 11 days after hatching, while more than half of the control survived. There was no significant difference in survival with or without curli in two groups. [CONCLUSION] Oral intake of curli reduced the reproductive rate of *Drosophila* expressing neuronally specific mutated FUS proteins.

Pe-009-5 ALS-causing protein TDP-43 impairs cholesterol biogenesis

○Naohiro Egawa^{1,2}, Ryosuke Takahashi¹, Haruhisa Inoue²
¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Center for IPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Japan

【目的】脂質異常症は、病理学的にTAR DNA結合タンパク質(TDP-43)封入体の蓄積で特徴付けられる運動ニューロン疾患である筋萎縮性側索硬化症(ALS)の予後と相関している。本研究はTDP-43の過剰発現系の中でコレステロール生合成への影響を調べた。【方法】ドキシサイクリン誘導TDP-43を発現する細胞株を用いて、遺伝子発現マイクロアレイとRNAシーケンズ解析(RNA-Seq)を行った。【結果】TDP-43高発現により、脂質代謝のマスターレギュレーターであるステロール調節エレメント結合タンパク質2(SREBP2)を含む、有意に変化した434個の遺伝子を同定した。TDP-43の過剰発現は、SREBP2の転写活性を低下させ、コレステロール生合成の阻害をもたらした。コレステロールの量は、ALS患者の髄液およびALSモデルマウスの脊髄組織で有意に減少した。【結論】TDP-43は、ALSのコレステロール合成に重要な役割を果たしている可能性がある。

Pe-010-1 Contrasting contribution of NfL and TDP-43 in cerebrospinal fluid to disease progression rate of ALS

○Yuta Kojima¹, Takashi Kasai¹, Yu-ichi Noto¹, Takuma Ohmichi^{1,2}, Harutsugu Takebe³, Takamasa Kitaaji¹, Yukiko Tsuji^{1,4}, Fukiko Morii¹, Makiko Shinomoto¹, Satoshi Teramukai⁵, Toshiki Mizuno¹, Takahiko Tokuda³
¹Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ²Kyoto Ohara Memorial Hospital, ³Department of Functional Brain Imaging, Institute for Quantum Medical Science, National Institutes for Quantum Science and Technology, ⁴Kyoto Okamoto Memorial Hospital, ⁵Department of Biostatistics, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

[Objective] We previously reported biomarker values of neurofilament light chain (NfL), TDP-43, and total tau (t-tau) in cerebrospinal fluid (CSF) and plasma in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The present study aimed to comprehensively elucidate clinico-biomarker and mutual-biomarker associations in ALS patients. [Methods] NfL, TDP-43, and t-tau levels in CSF and plasma in 75 ALS patients were analyzed. The associations between those markers and clinical details were investigated by multivariate analysis. Correlations between the markers were analyzed univariately. [Results] In multivariate analysis of CSF proteins, the disease progression rate (DPR) was positively correlated with NfL (β : 0.51, $p=0.007$) and t-tau (β : 0.37, $p=0.03$), while negatively correlated with TDP-43 (β : -0.47, $p=0.03$). Plasma NfL was correlated with diagnostic grade (β : -0.42, $p=0.02$), and plasma TDP-43 was correlated negatively with split hand index (β : -0.61, $p=0.008$) in multivariate analysis. Mutual biomarker analysis showed a negative correlation between CSF-NfL and TDP-43 (r : -0.36, $p=0.002$). [Conclusions] Elevated CSF NfL and t-tau levels may be biomarkers to predict rapid DPR. The negative relationship between CSF NfL and TDP-43 corresponds to protective contribution for DPR of elevated CSF TDP-43 contrasting that of NfL. Given those, elevation of CSF TDP-43 in ALS may not be a simple consequence of its release into CSF during neurodegeneration. The negative correlation between plasma TDP-43 and split hand index may support the pathophysiological association between plasma TDP-43 and ALS.

Pe-010-2 DNA methylation study of whole blood in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis○Zhengyi Cai¹, Xinmiao Jia², Mingsheng Liu¹, Xunzhe Yang¹, Liying Cui¹¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, China, ²Medical Research Center, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital

[Objective] Epigenetics, and especially DNA methylation, contributes to the pathogenesis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis (SALS). Our study aimed to investigate the role of DNA methylation in SALS using whole blood of SALS patients. **[Methods]** In total, 32 SALS patients and 32 healthy controls were enrolled in this study. DNA was isolated from whole blood collected from the participants. DNA methylation profiles were generated using Infinium MethylationEPIC Beadchip. **[Results]** We identified 34 significant differentially methylated positions (DMPs) in whole blood from SALS patients, compared with the healthy controls. Of these DMPs, five were hypermethylated and 29 were hypomethylated; they corresponded to 13 genes. For the DMPs, *ATAD3B* and *BLK* were hypermethylated, whereas *DDO*, *IQCE*, *ABCBI*, *DNAH9*, *FIGN*, *NRPI*, *TMEM87B*, *CCSAP*, *ST6GALNAC5*, *MYOM2*, and *RUSC1-AS1* were hypomethylated. According to data from the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes database, *DNAH9* is involved in the amyotrophic lateral sclerosis (ALS) pathway. Correlation analysis between clinical features and DNA methylation profiling indicated that the methylation level of *ELOVL2* and *ARID1B* was positively associated with the age of onset ($r = 0.86$, $\text{adjust } P = 0.001$) and disease duration ($r = 0.83$, $\text{adjust } P = 0.01$), respectively. **[Conclusions]** We found aberrant methylation in DMP-related genes, implying that many epigenetic alterations, such as the hypomethylation of *DNAH9* may play an important role in ALS etiology. These findings can be helpful for developing new therapeutic interventions.

Pe-010-4 Association of clinical symptoms and pathological eye movements with amyotrophic lateral sclerosis○Kiyotaka Nakmagoe¹, Shunya Matsumoto¹, Ikumi Tateno¹, Norihide Kajita¹, Izumi Mihashi¹, Hana Takahashi¹, Tetsu Suzuki¹, Shougo Oouchi¹, Tadachika Koganezawa², Kazuhiro Ishii¹¹Department of Neurology, Division of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Japan, ²Department of Physiology, Division of Biomedical Science, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

[Background] We reported that square-wave jerks (SWJs), classified as saccadic intrusions, were observed in patients with Alzheimer's disease (AD) with their eyes open in the dark (2019). There is a correlation between the frequency of SWJs and higher function with AD. Moreover, we reported that similar SWJs without visual fixation are a pathological symptom observed in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). **[Objective]** The present study analyzed the correlation between clinical manifestations and characteristics of SWJs without visual fixation in patients with ALS. **[Methods]** Fifteen patients with ALS (9 male, 6 female, 65.1 ± 10.4 years) were investigated and compared. Saccadic intrusions with eyes open in the dark without visual fixation were detected as SWJs and measured using an electronystagmogram (direct current record). We investigated differences in the frequency of SWJs without visual fixation and characteristics of clinical manifestations such as those evaluated by the Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), grip power, %vital capacity, and Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS). **[Results]** There is a correlation between the frequency of SWJs and %vital capacity ($r > 0.05$, $p < 0.05$). On the other hand, there are no correlations between SWJs and other evaluation items such as the MMSE, FAB, grip power, and ALSFRS. Moreover, no correlation was observed between %vital capacity and ALSFRS score. **[Conclusions]** SWJs without VF might reflect the dysfunction of respiratory muscles, which derive from neurodegeneration in ALS.

Pe-011-2 Exercise-induced Ampk activation ameliorates polyQ-mediated neuromuscular degeneration in SBMA mice○Tomoki Hirunagi, Hideaki Nakatsuji, Kentaro Sahashi, Genki Tonai, Madoka Iida, Shinichiro Yamada, Ayuka Murakami, Seiya Noda, Masahisa Katsuno
Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is a hereditary neuromuscular disease caused by expanded CAG repeats in the *androgen receptor* (AR) gene. The aim of this study is to investigate the effect of physical exercise on clinical phenotypes and neuromuscular degeneration in a mouse model of SBMA. **[Methods]** We assigned SBMA model mice (AR-97Q mice) to three groups: 1) the presymptomatic exercise group (Ex-Pre; exercise started from 5 weeks of age); 2) the postsymptomatic exercise group (Ex-Post; exercise started from 9 weeks of age); 3) the sedentary control group (SED). Ex-Pre and Ex-Post mice received 1-hour forced wheel-running 5 days a week for 4 weeks. Body weight, motor function, and survival of each group were analyzed, and histopathological and biological features were evaluated. **[Results]** Ex-Pre mice, but not Ex-Post mice, showed improvement in motor function and survival with amelioration of neuronal and muscular histopathology. Especially, nuclear accumulation of polyglutamine (polyQ)-expanded AR in skeletal muscles and motor neurons was suppressed in Ex-Pre mice compared to that in SED mice. We found that the presymptomatic exercise activated Ampk signaling and inhibited mTOR pathway that regulates protein synthesis in the skeletal muscle. Correspondingly, pharmacological activation of Ampk inhibited protein synthesis and downregulated polyQ-expanded AR protein in C2C12 skeletal muscle cells. **[Conclusions]** Early physical exercise and Ampk activation may be effective for SBMA and other neuromuscular disorders caused by abnormal protein accumulation.

Pe-010-3 The causative gene for spinocerebellar ataxia can be a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis○Ikuko Iwata, Rie Nomachi, Keiichi Mizushima, Shoki Sato, Akihiko Kudo, Megumi Abe, Masahiro Wakita, Katsuki Eguchi, Shinichi Shirai, Masaaki Matsushima, Hiroaki Yaguchi, Ichiro Yabe
Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan

[Objective] It is speculated that genes and the environment combined to be the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) from molecular biological research. Regarding genes related to familial spinocerebellar ataxia (SCA), it has been demonstrated that intermediate repeat expansion of *ATXN2* is a risk factor for developing ALS, and the hexanucleotide repeat expansion of *NOP56*, indicate as motor neuron disease accompanying ataxia. We comprehensively examined the SCA gene mutations from patients with ALS. **[Methods]** The participants were patients with the clinical diagnosis of ALS from January 1998 to June 2021. Analysis of SCA-causing genes (*ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *CACNA1A*, *ATN1*, *ATXN7*, *ATXN8OS*, *ATXN10*, *TBP*, *BEAN/TK2*, *NOP56*, *DABI*) was performed with polymerase chain reaction (PCR)-fragment analysis, Sanger sequence, and repeat-primed PCR. **[Results]** Of the 119 patients included in this study, 5 showed repeat expansion with SCA genes (*ATXN2*, *CACNA1A*:2, *ATXN8OS*:2). Each of the patients with *ATXN2* and *CACNA1A* mutations expressed cerebellar ataxia almost simultaneously with ALS. Another patient with repeat expansion of *CACNA1A* underwent autopsy and the pathological findings were consistent with sporadic ALS. **[Conclusion]** Except for *SOD1*, *FUS*, *TARDBP*, and *C9orf72*, the occupancy rate of each causative gene of ALS is low. Therefore, the SCA gene abnormality observed in 5/119 patients should not be ignored. *CACNA1A* and *ATXN8OS* can also be risk factors for developing ALS.

Pe-011-1 Elucidating early pathophysiology of spinal-bulbar muscular atrophy using disease-specific iPSCs○Kazunari Onodera^{1,2}, Daisuke Shimojo^{1,3}, Bruno De Araújo Herculan¹, Yasuharu Ishihara³, Mayuko Yoda¹, Akinobu Ota⁴, Masato Yano⁵, Fuyuki Mijya^{6,7,8,9}, Rashid Muhammad Irfanur¹, Takuji Ito¹, Rina Okada¹, Tatsuhiko Tsunoda^{6,7,8}, Yoshitaka Hosokawa¹, Manabu Doyu¹, Gen Sobue^{10,11}, Masahisa Katsuno², Hideyuki Okano³, Yohei Okada¹¹Department of Neurology, Aichi Medical University School of Medicine, Japan, ¹⁰Research Division of Dementia and Neurodegenerative Diseases, Nagoya University Graduate School of Medicine, ¹¹Aichi Medical University, ²Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ³Department of Physiology, Keio University School of Medicine, ⁴Department of Biochemistry, Aichi Medical University School of Medicine, ⁵Division of Neurobiology and Anatomy, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, ⁶Department of Medical Science Mathematics, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, ⁷Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, The University of Tokyo, ⁸Laboratory for Medical Science Mathematics, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, ⁹Center for Medical Genetics, Keio University School of Medicine

[Objective] Spinal-bulbar muscular atrophy (SBMA) is an adult-onset neuromuscular degenerative disease caused by CAG repeat expansion in androgen receptor (AR) gene. Findings from mice models have indicated that testosterone-dependent mutant AR aggregates play important roles in neuronal degeneration. We generated induced pluripotent stem cells (iPSCs) from SBMA patients and established more accurate disease models to investigate the pathogenesis of SBMA. **[Methods]** We established iPSCs from 4 SBMA patients and 3 age-matched controls. SBMA-iPSC derived motor neurons (MNs) were used for transcriptome analysis, which revealed early disease related factors. We verified those molecules whether they would be biomarkers or therapeutic targets. **[Results]** Established iPSC-derived disease model showed early pathophysiology of SBMA before mutant AR aggregation was formed. Transcriptome analysis revealed dysregulation of synapse associated genes in SBMA-MNs and several disease-associated molecules including *CALCA* (CGRP-1). The overexpression of those molecules in control-MNs induced neurodegenerative phenotypes, such as neurite length deterioration. Moreover, the phenotypes in SBMA-MNs were rescued by the inhibitors of identified molecules. We investigated the downstream signaling pathways of those factors to identify therapeutic targets. **[Conclusions]** Using this disease model, uncovering early pathophysiology, and identifying novel biomarkers and therapeutic targets may contribute to early diagnosis and therapeutic interventions in SBMA patients.

Pe-011-3 Emodin alleviates SBMA phenotype via down regulation of androgen receptor○Hiroaki Adachi¹, Qiang Qiang¹, Tomoko Toyota¹, Masahisa Katsuno², Gen Sobue³
¹Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ³Department of Neurology, Aichi Medical University

[Background] Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is a hereditary motor neuron disease caused by the expansion of CAG repeats in the first exon of androgen receptor (AR) gene. Because the expanded CAG repeats mutation in AR gene is likely linked to toxic gain of function, decreasing the amounts of mutant AR protein is becoming an optional therapy avenue for the SBMA treatment. **[Materials and Methods]** We examined the effects of emodin in cultured cell models of SBMA. Cells were transfected using Lipofectamine 2000 with plasmids encoding mutant AR containing normal (24 CAGs) or expanded (97 or 112 CAGs) polyQ repeats. We administered emodin from age 6 to 25 weeks at doses of 4 or 40 mg/kg intraperitoneally every day to male AR-97Q or AR-24Q mice and examined various neurological and behavioral parameters. Control mice received DMSO. **[Results]** Here we demonstrated that emodin, a natural compound extracted from Chinese herbs, could decrease the association of mutant AR with heat shock protein 90 (Hsp90) without blocking ATP binding, which in turn destabilized mutant AR protein through the proteasome pathway. Emodin treatment showed improvement of motor dysfunction, alleviated body weight loss and enhanced survival rate in comparison with vehicle treated SBMA transgenic mice. Moreover, emodin treatment attenuated spinal cord and muscle pathology, decreased the monomeric and aggregated mutant AR protein levels. **[Conclusions]** Collectively, these observations suggest that emodin is a promising therapeutic candidate for polyQ-mediated neurodegenerative diseases including SBMA.

Pe-011-4 Clinical outcomes in adult spinal muscular atrophy treated with nusinersen and risdiplam

○Michihiro Hirayama, Natsuko Togawa, Daisuke Yoshii, Takashi Ayaki, Akira Kuzuya, Akio Ikeda, Ryosuke Takahashi
Department of neurology Kyoto university graduate school of medicine, Japan

[Objective] Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive lower motor neuron disease characterized by progressive weakness. In Japan, nusinersen, an antisense oligonucleotide, was approved in 2017, and risdiplam, a small molecule that modifies SMN2 pre-messenger RNA splicing, was approved in 2021. However, information about long-term treatment is still limited. In this report, we report the therapeutic effect of adult cases with an administration period of about 3 years. [Methods] The subjects included 8 adults with SMA type 2 and 3 (21 to 70 years old, 4 cases were treated with nusinersen, 2 cases were treated with risdiplam and 2 cases were treated with nusinersen and risdiplam). We used the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) and Revised Upper Limb Module (RULM) for the nusinersen treated group. SMA Independence Scale (SMAIS) was obtained for cases who were treated with risdiplam. [Results] After about 3 years of treatment, cases of SMA type 3 showed maintenance of physical function on HFMSSE. On the other hand, in the cases of SMA type 2, the RULM was maintained. [Conclusions] After 3 years of treatment, the result was an improvement or maintenance of these scales by nusinersen especially in SMA type 3. In cases of advanced SMA, RULM was useful to evaluate upper limb function. Risdiplam treated group needs more observation.

Pe-011-5 Japan Registry for Adult subjects of spinal muscular atrophy (jREACT) : Baseline characteristics

○Kentaro Sahashi¹, Toshio Saito², Hiroshi Takahashi³, Fumiaki Tanaka⁴, Yachiyo Kuwatsuka⁵, Atsushi Hashizume⁶, Taihei Homma⁷, Masahiko Ando⁸, Masahisa Katsuno⁹
¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, ²Division of Child Neurology, Department of Neurology, National Hospital Organization Osaka Toneyama Medical Center, Osaka, Japan, ³Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan, ⁴Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan, ⁵Department of Advanced Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan, ⁶Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, ⁷Neuromuscular Disease, Medical, Biogen Japan Ltd.

[Background] Spinal muscular atrophy (SMA) is a genetic disorder with progressive motor dysfunction. Development of therapies and advanced medical care have dramatically changed the prognosis of SMA, but there is limited data on the natural history or treated adult patients with SMA in Japan. [Objective] The primary objective is to describe baseline characteristics for adult SMA patients enrolled in the study of Japan Registry for Adult subjects of spinal muscular atrophy (jREACT-SMA). [Methods] This observational study (UMIN 000042015) will prospectively collect patient clinical data at least once a year over a 60-month follow-up period, as well as retrospectively over a period from initial diagnosis to enrollment. The registry enrolled patients with SMA aged ≥18 years in Japan. The data collected includes patient characteristics, genetic diagnostic information, treatment, clinical findings, motor function, patient-reported outcomes, and quality of life. [Results] As of September 2021, 81 patients were registered. At baseline (enrollment), 48 patients were male, median age was 43 (range: 18-73). Patients with type I SMA (n=3), type II (n=28), type III (n=47), and type IV (n=3) were included. Two patients had 2 copies of SMN2 gene, 47 had 3 copies, and 32 had 4 copies. Sixteen patients were ambulatory and 64 patients received treatment. [Conclusion] jREACT to help understand the natural course of the disease and the long-term effect of treatment in adult patients with SMA.

Pe-011-6 Epidemiological study of multiple system atrophy in Hokkaido: data from HoRC-MSA project 2014-2021

○Masaaki Matsushima¹, Ken Sakushima¹, Yasuhiro Kanatani², Naoki Nishimoto³, Jun Sawada⁴, Takeshi Matsuoaka⁵, Shin Hisahara⁶, Haruo Uesugi⁷, Naoya Minami⁸, Kazuya Sako⁹, Asako Takei¹⁰, Akiko Tamakoshi¹¹, Norihiro Sato³, Hidenao Sasaki^{11,12}, Ichiro Yabe¹, Department of Health and Welfare, Hokkaido Government¹³, Sapporo City Public Health Office¹⁴, HoRC-MSA Study Group¹⁵

¹Department of Neurology, Hokkaido University, Japan, ¹⁰Hokuyukai Neurological Hospital, ¹¹Department of Public Health, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, ¹²Hakodate Central General Hospital, ¹³Department of Health and Welfare, Hokkaido Government, ¹⁴Sapporo City Public Health Office, ¹⁵HoRC-MSA Study Group, ²Department of Clinical Pharmacology, Tokai University School of Medicine, ³Hokkaido University Hospital Clinical Research and Medical Innovation Center, ⁴Cardiovascular, Respiratory and Neurology Division, Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical University, ⁵Department of Neurology, Date Red Cross Hospital, ⁶Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine, ⁷Aizen Hospital, ⁸Department of Neurology, Hokkaido Medical Center, ⁹Department of Neurology, Nakamura Memorial Hospital

[Objective] To investigate epidemiological information of multiple system atrophy (MSA) patients in Hokkaido by using the data from the Hokkaido Rare-disease Consortium for MSA (HoRC/MSA). [Methods] We started recruitment of MSA patients in Hokkaido in November 2014. Patient recruitment is still ongoing. Postal surveys were sent to medical facilities and MSA patients. Clinical information is collected from attending doctors and patients at the time of registration and annually thereafter. [Results] As of October 31, 2021, informed consent to this study was obtained from 230 MSA patients. Diagnostic criteria and their activity of daily living were examined for 216 patients. The number of MSA-C cases was 133 (62%), and 48% of those patients had difficulty walking. The average Unified MSA rating scale part 4 changed from 33(MSA-P=37, MSA-C=29) to 49(MSA-P=50, MSA-C=47) for 6 years. Levodopa usage increased from 38% (MSA-P=22%, MSA-C=12%) to 78% (MSA-P=100%, MSA-C=33%) in 6 years. Frequency of levodopa use at the time of registration was 57% in the group with a disease duration ≤5 years and 45% in the group with that of 6 years or more, but the average age at the time of registration was almost the same in both groups. [Conclusions] Our registry could provide prospective cohort data in the range of no reports so far. MSA-P was more severe and drug use was high. Levodopa usage was thought to suggest the presence of parkinsonism and the progression of MSA. It is necessary to investigate the factors behind the variation in the progression of MSA symptoms.

Pe-012-1 Hypertrophic pachymeningitis; analysis based on 2017 provisional ACR/EULAR classification criteria

○Akihiro Nakajima¹, Etsuji Saji¹, Hiroshi Shimizu², Kouichirou Okamoto³, Takahiro Wakasugi¹, Fumihiro Yanagimura⁵, Kaori Yanagawa⁴, Kazuhiro Sanpei⁶, Hirotochi Kikuchi⁷, Shunsei Hirohata⁸, Yasuko Toyoshima⁸, Akiyoshi Kakita², Osamu Onodera¹, Izumi Kawachi⁹

¹Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, ³Department of Translational Research, Brain Research Institute, Niigata University, ⁴Department of Neurology, NHO Nishiniigata Chuo Hospital, ⁵Department of Neurology, Nagaoka Chujo General Hospital, ⁶Department of Neurology, Saoto General Hospital, ⁷Department of Internal Medicine, Teikyo University, ⁸Department of Neurology, Brain disease Center Agano Hospital, ⁹Comprehensive Medical Education Center, Niigata University School of Medicine

[Objective] Immune-mediated hypertrophic pachymeningitis (HP) is a rare clinical disease entity characterized by thickening of the dura mater. The most prevalent etiology is HP with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positivity. Recently, the 2017 provisional ACR/EULAR classification criteria (CC) for granulomatous with polyarthritis (GPA) were proposed. This study aimed to elucidate clinical features of myeloperoxidase (MPO)-ANCA-positive HP, and analyzed HP based on the 2017 provisional ACR/EULAR CC. [Methods] We retrospectively analyzed clinical features in patients with immune-mediated HP, and evaluated the clinical features based on the ACR/EULAR 2017 provisional CC. [Results] Among total of 55 Japanese patients with immune-mediated HP, 28 patients (18 females, 10 males; mean age of onset, 61.9 [SD 11.0] years) had seropositivity of ANCA (MPO-ANCA-positive HP, 38%; proteinase-3 [PR3]-ANCA-positive HP, 13%). The median observation periods were 102.8 (IQR, 30-156) months. MPO-ANCA-positive HP and PR3-ANCA-positive HP accompanied by hearing loss or reduction (76%, 57%), sinusoidal congestion (56%, 71%), nodule, mass or cavitation on chest imaging (24%, 86%), 57% of MPO-ANCA-positive HP and none of PR3-ANCA-positive HP localized HP with ENT involvement even after our long-time follow-up. According to ACR/EULAR 2017 provisional CC for GPA, GPA was diagnosed in all PR3-ANCA-positive HP, but only 24% of MPO-ANCA-positive HP. [Conclusion] These data suggest that the ACR/EULAR 2017 provisional CC for GPA may underestimate the diagnosis of MPO-ANCA-positive HP to GPA.

Pe-012-2 Mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenic lesion after COVID-19 vaccination

○Hiroya Ohara^{1,4}, Hironori Shimizu^{1,4}, Naohiko Iguchi^{1,4}, Masami Yamanaka², Takehito Kasamatsu³, Akihiro Kajita³, Kenji Uno³, Kazuma Sugie⁴, Masako Kinoshita^{4,5}

¹Department of Neurology, Minaminara General Medical Center, Yoshino, Nara, Japan, ²Department of Clinical Laboratory, Minaminara General Medical Center, Yoshino, Nara, Japan, ³Department of Infection, Minaminara General Medical Center, Yoshino, Nara, Japan, ⁴Department of Neurology, Nara Medical University School of Medicine, Kashihara, Nara, Japan, ⁵Department of Neurology, National Hospital Organization Utano National Hospital, Kyoto, Japan

Background: Mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenic lesion (MERS) has been rarely associated with vaccines. We describe patients with MERS after COVID-19 vaccination. Case presentation: A 23-year-old healthy man (Patient 1), who received the COVID-19 mRNA Vaccine (COMIRNATY intramuscular injection, Pfizer-BioNTech) 8 days previously, presented with nausea, mild headache, and low-grade fever (Day 1). Neurological examination and brain MRI were unremarkable. Cerebrospinal fluid (CSF) test showed pleocytosis (mono 12 cells/ μ L, poly 90 cells/ μ L). Treatment with antiviral drugs and antibiotics was not effective. He became confused, disoriented, and amnesic on Day 6. CSF test on Day 8 showed increased number of cells (mono 126 cells/ μ L, poly 816 cells/ μ L). Brain MRI on Day 9 showed an ovoid lesion in the splenium. Additional therapy with intravenous high-dose methylprednisolone was effective to his symptoms and brain MRI findings. A 33-year-old woman with a history of depression (Patient 2), who received the same vaccination 10 days previously, visited our hospital due to dysarthria, left forearm tremor, visual agnosia, and metamorphopsia (Day 1). Brain MRI on Day 1 showed a lesion in the splenium. Intravenous high-dose methylprednisolone therapy fully improved her symptoms and splenic lesion. Conclusions: MERS should be considered in patients with neurological manifestation, though mild and nonspecific, after COVID-19 mRNA vaccination. Similar time course of our patients suggests relevance of MERS to development process of acquired immunity against COVID-19.

Pe-012-3 Cerebellar ataxia patients with anti-Sez612 antibody in Japan

○Megumi Abe¹, Hiroaki Yaguchi¹, Akihiko Kudo¹, Azusa Nagai¹, Shinichi Shirai¹, Ikuko Iwata¹, Masaki Matsushima¹, Naoko Nakamura², Kenji Isahaya³, Yukari Akasu³, Soichiro Shibata³, Yoshihisa Yamano⁴, Shinji Ashida⁴, Takashi Kasai⁴, Akio Kimura⁴, Takayoshi Shimohata⁵, Ichiro Yabe¹

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan, ²Mie University hospital Department of Neurology, ³Division of Neurology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, ⁴Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan, ⁵Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu, Japan

[Objective] We detected anti-Sez612 antibody in a patient with subacute cerebellar ataxia (CA) in 2014 for the first time in the world. After that, 5 CA cases with anti-Sez612 antibody were reported by other research groups in Europe. The objectives of our study are to establish a method for measuring the antibody and to clarify how many patients with anti-Sez612 antibody associated CA exist in Japan and its clinical features. [Methods] We used a cell-based assay (CBA) of HEK293T cells transfected with Sez612 to evaluate the serum of 146 patients with cerebellar ataxia who had not detected other neuronal antibodies and 77 patients of different neurologic disorders such as multiple system atrophy. Then, we performed immunoblot analysis as additional study in 8 patients of them using Sez612 protein. [Result] Anti-Sez612 antibodies were identified by CBA and immunoblot analysis in 2 out of 146 patients with CA but in none of the 77 controls. They were both male and middle aged. One presented subacute gait ataxia and the other presented subacute dysarthria. Both showed cerebellar atrophy at the initial visit, and mild elevation of CSF protein was found in one patient. [Conclusion] We showed two more patients with CA associated anti-Sez612 antibody in Japan. Since immunotherapy may improve the symptoms, it is useful to measure this antibody for correct diagnosis and therapy. We should evaluate anti-Sez612 antibody in patients with subacute CA.

Pe-012-4 Disrupted brain functional connectivity networks after HPV vaccination○Toshiaki Hirai¹, Yoshiyuki Kuroiwa^{1,2}, Kimihiro Fujino¹, Sakura Nishijima³, Toshimasa Yamazaki³¹Department of Neurology, Mizonokuchi Hospital, Teikyo University School of Medicine, Japan, ²Medical Office, Ministry of Japan, ³Department of Bioscience and Bioinformatics, Kyushu Institute of Technology

[Objective] HPV vaccination associated neuro-immunopathic syndrome (HANS) is characterized by disrupted neuroendocrine homeostasis and reduced blood flow at cingulate gyrus and thalamus. The purpose of our study is to examine electrophysiological networks, for investigating why HANS patients often show cognitive disorders, such as prosopagnosia, Kanji writing disorders, topographical disorientation and hemispatial neglect. [Methods] In 7 HANS patients (20-38 years), 16 channel resting EEG was obtained for delta, theta, lower alpha, upper alpha, beta, and gamma bands, to construct brain functional connectivity networks (BFCN) using synchronization likelihood (SL). The SL values reflect the strength of coupling between two systems and were calculated between any of two electrodes. [Results] The BFCN showed trans-hemispherical disconnections for beta and gamma, anterior-posterior disconnections between anterior electrodes (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4) and posterior electrodes (T5, T6, O1, O2) for all frequency bands, local disconnections in the left temporal (F7-T3-T5) and right temporal (F8-T4-T6) regions for all frequency bands, and local disconnections of left frontocentral (Fp1-F3-C3) and right frontocentral (Fp2-F4-C4) regions for beta and gamma. [Conclusions] We demonstrated for the first time long distance disconnections (trans-hemispherical and anterior-posterior networks), as well as short distance disconnections (temporal and fronto-central networks) in HANS, explaining the reason for cognitive disorders in HANS.

Pe-013-2 Increased cerebrospinal fluid adenosine 5'-triphosphate in patients with Guillain-Barré syndrome○Takama Nukui¹, Hideki Niimi², Haryuni Ratna Dini^{1,3}, Nobuhiro Dougu¹, Hirofumi Konishi¹, Tomohiro Hayashi¹, Mamoru Yamamoto¹, Ryoko Shibuya¹, Noriyuki Matsuda¹, Hiroaki Hirotsawa¹, Risako Furuta¹, Hiroki Maesaka¹, Taichi Mitsui¹, Isao Kitajima², Kousuke Baba¹, Yuji Nakatsuji¹¹Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Toyama, Japan, ²Department of Clinical Laboratory and Molecular Pathology, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Science for Research, University of Toyama, ³Research and Technology Center for Radioisotope and Radiopharmaceutical, National Research and Innovation Agency of Indonesia

Objectives: Extracellular adenosine 5-triphosphate (ATP) secreted by neuron has been suggested to regulate schwann cell proliferation via its purinergic receptors in peripheral nerves. We examined cerebrospinal fluid (CSF) ATP levels in patients with Guillain-Barré/Miller Fisher syndrome (GBS/MFS) whether it can be a useful biomarker reflecting pathological condition. Materials & Methods: 28 CSF samples from 20 patients with GBS/MFS were assayed for ATP with an assay system using luciferase luminous reaction. CSF samples from patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) were assayed as a control. CSF samples from patients coexisting with spinal canal stenosis, central nervous system tumor and bloody CSF were excluded. CSF samples were divided into three groups depending on the duration from disease onset to CSF sampling (Acute: ≤ 1 week, Subacute: 1 week to 4 weeks, Chronic: 4 weeks \leq). Correlations between the CSF ATP levels and clinical data were evaluated. Results: CSF ATP levels were significantly higher in the subacute group than in the iNPH group (928 ± 892 vs. 5163 ± 7018 pmol/L, $p < 0.05$). Q alb (x 1000) values were significantly higher in the subacute group than in the acute group (62 ± 32 vs. 133 ± 60 , $p < 0.05$). In acute and subacute group, there is a strong positive correlation between CSF ATP levels and CSF cell count ($r = 0.7884$, $p < 0.01$). Conclusions: CSF ATP may be increased by secretion from intrathecally infiltrated cells and influx from peripheral blood in patients with GBS/MFS in the subacute phase.

Pe-013-4 Physiological and radiological study of the facial nerves in facial diplegia and paresthesia

○Kazuki Nishimura, Masahiro Ebitani, Takao Hashimoto

Department of Neurology, Aizawa Hospital, Japan

Objective: Facial diplegia and paresthesia is a rare neurological disorder, and its etiology is estimated to be a Guillain-Barre syndrome variant. To determine the injury sites of the facial nerve, we investigated the physiological and radiological findings of the facial nerves in two cases of facial diplegia. Methods: A 68-year-old woman and a 67-year-old man were investigated. Severe bilateral facial palsy developed several days after symptoms of a cold in both cases. Both patients presented hyporeflexia without motor weakness except for facial diplegia, leg paresthesia, CSF albuminocytological dissociation. Either complete or partial recovery was observed 6 months after onset. Nerve conduction of the facial nerves, blink reflexes and brain MRI were examined in the acute and late stages. Results: The distal latencies of the facial nerve were within the normal range, while the muscle action potentials were diminished. The early (R1) and late (R2) responses of the blink reflex were not evoked 7-8 days after onset. The distal latencies were not delayed, and R1 and R2 responses returned to within normal ranges 3-8 months after onset. MRI 8-12 days after onset revealed enhancement of the bilateral facial nerves in the internal auditory meatus, the labyrinthine segment and the tympanic segment. Conclusion: The major injury site of the facial nerves is a portion of the petrous part of temporal bone and the facial canal; the peripheral facial nerves distal to the stylomastoid foramen are preserved in facial diplegia and paresthesia.

Pe-013-1 Efficacy and convenience after changing SCIg therapy in two working-age patients with CIDP○Jun Tsugawa¹, Satoshi Kimura¹, Daito Nakamura¹, Yuko Kimura¹, Toshio Higashi¹, Yoshio Tsuboi²¹Fukuoka University Chikushi Hospital Stroke Center, Japan, ²Department of Neurology Fukuoka University Hospital

<Background> Three specific treatments have been established for Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), none of which is a fundamental treatment. Therefore, CIDP patients are required to undergo these treatments repeatedly depending on their condition, which affects their daily lives, especially their working age. Recently, subcutaneous immunoglobulin (SCIg) has been added to maintain the treatment, which is anticipated to contribute to the improvement of patients' QOL. <Methods> Case 1: A 54-year-old man suffered with fingers numbness followed by a gradual expansion to his upper and lower limbs. Two years after diagnosis, SCIg therapy was started. His symptoms improved, and were maintained without any side-effects. Although Motor function parameters did not significantly change, numbness reduced in all four limbs. Case 2: A 65-year-old man was admitted to our hospital with a year's history of gradually worsening lower extremity numbness. The effectiveness of IVIG therapy was limited, SCIg therapy was started. His symptoms improved and were maintained after low dose prednisolone was added without any side effects. Motor function improved significantly before and after SCIg therapy. <Result> Our cases achieved dose-dependent efficacy after changing IVIg to SCIg therapy. They had no trouble with the introduction of SCIg therapy, except for mild reactions during administration. <Conclusion> SCIg can be an alternative treatment for patients with CIDP who cannot continue IVIg therapy due to insufficient drug efficacy.

Pe-013-3 The combination of serum IgG anti-GD1a antibody and high mEGOS for predicting poor outcome in GBS

○Yuko Yamagishi, Motoi Kuwahara, Susumu Kusunoki, Yoshitaka Nagai

Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan

<Objective> Approximately 20% of Guillain-Barré syndrome patients are unable to walk independently. The Dutch group designed modified Erasmus GBS outcome score (mEGOS). Our group previously reported serum IgG anti-GD1a antibodies were associated with poor outcomes and the combination of serum IgG anti-GD1a antibody and a high mEGOS predicted with more accurately than mEGOS alone. The aim of this study was to validate whether the combination of anti-GD1a antibody and high mEGOS was useful in another GBS cohort. <Methods> We retrospectively collected 204 patients. Poor outcomes were defined as ≥ 3 of GBS disability score at 6 months. The mEGOS was categorized into high or low score group; high score was defined as ≥ 7 on admission or ≥ 10 on day 7. Serum IgG antibodies against gangliosides GM1, GD1a, GalNac-GD1a, GQ1b and GT1a were measured by ELISA. Patients were classified into two groups; anti-GD1a antibody positive or antibody negative group. In anti-GD1a antibody positive group, patients had IgG anti-GD1a antibody whereas the other group patients had no IgG antibody. <Results> Anti-GD1a antibody positive group more frequently presented gastroenteritis and AMAN than antibody negative group (40% vs 16%, $p < 0.01$, 16% vs 7%, $p < 0.05$, respectively), and showed poorer outcome (20% vs 3%, $p < 0.01$). Among high mEGOS (on admission and day 7) patients, anti-GD1a antibody positive patients showed poorer outcomes (55% vs 0%, $p < 0.05$, 59% vs 11%, $p < 0.05$, respectively). <Conclusion> Using anti-GD1a antibody and high mEGOS, we could predict patients with poor outcomes more precisely than mEGOS alone.

Pe-013-5 withdrawn

Pe-013-6 withdrawn

Pe-014-1 Differential effect of checkerboard size on visually-induced reflex seizures in Lafora disease

○Kazuaki Sato¹, Shuto Kanameishi², Kozue Takada¹, Masako Kinoshita¹¹Department of Neurology, National Hospital Organization Utano National Hospital, Japan, ²Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine

OBJECTIVE: To investigate clinical features of visually-induced reflex seizures in a patient with late onset Lafora disease. **BACKGROUND:** Lafora disease is a very rare building block of progressive myoclonic epilepsy. Patients with Lafora disease usually require assistance in daily life in their late teens due to various neurological symptoms. Their epileptic seizures are associated with visual symptoms, however, only limited information is currently available on what kind of visual stimuli can evoke them. **METHODS:** A 33-year-old right-handed man, who had his first seizure at age 18 and developed gradually progressing cerebellar ataxia and myoclonus in his 20s, was investigated. Skin biopsy from the axilla revealed Lafora bodies. Clinical features of visually-induced reflex seizures of this patient were analyzed. **RESULTS:** Flickering photic stimulation induced visual hallucination of small colored diamonds or petals spreading radially from the center of the visual field with preserved consciousness. When he looked at a grid pattern, he frequently lost his awareness and muscle tone. In contrast, he was asymptomatic by looking at a grid pattern of a wall calendar with bold numbers in each cell. Black and white checkerboard pattern 3-cm on a side evoked aura of fainting sensations, whereas the same pattern of 6 cm on a side induced only mild symptoms. **CONCLUSIONS:** Differential effect of grid and checkerboard size on visually-induced reflex seizures can be useful to detect late onset Lafora disease, which enable early diagnosis and therapeutic trial.

Pe-014-2 Red slow as the specific, epileptic biomarker in scalp EEG by means of wide-band EEG analysis

○Miwa Takatani¹, Masao Matsushashi², Katsuya Kobayashi¹, Kiyohide Usami², Akihiro Shimotake¹, Masako Daifu-Kobayashi¹, Takefumi Hitomi³, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda²¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

Background: Usually, interictal focal slow wave indicates focal hypofunction. However, focal slow wave accompanied by High-frequency oscillations (HFOs, EEG activities of over 80Hz) in focal epilepsy was associated with seizure onset zone in intracranial EEG. We have coined it "Red slow" as well defined epileptic slow (Inoue et al., 2018; Daifu-Kobayashi et al., 2020). Although scalp EEG is less sensitive than invasive EEG because of amplitude attenuation, detection of "Red slow" in scalp EEG would be useful for epileptic diagnosis in case of absent epileptiform discharges. **Objectives:** We aimed to detect "Red slow" in scalp EEG. We focused on temporal intermittent rhythmic delta activity (TIRDA), an anecdotal, potential EEG equivalent to epileptic activity in temporal lobe epilepsy (TLE). **Methods:** We retrospectively evaluated video-EEG monitoring data of 13 TLE patients from 2016 to 2021. We collected up to 20 EEG segments with TIRDA in each patient. Then, we investigated 2 electrodes with the largest amplitude of TIRDA by using the time-frequency analysis and high-pass filtered waveform. Finally, we assessed the occurrence rate of fast oscillations (40-120Hz) with TIRDA and control. **Result:** We investigated 177 times of TIRDA, and observed fast oscillations with reproducibility in 3 out of 13 patients. In the control, we did not detect fast oscillations with reproducibility in any of the same 13 patients. **Conclusion:** Fast oscillations with TIRDA were detected with reproducibility even in scalp EEG. Scalp recorded "Red slow" can be a specific biomarker of epileptogenicity.

Pe-014-4 Two Different Types of Glucose Utilization in Low Frequency Activities in an Epileptic Animal Model

○Mitsuyoshi Nakatani^{1,2}, Antoine Ghestem², Anton Ivanov², Christophe Bernard²¹Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ²Institute of Neurosciences des Systems, INSERM UMR_S 1106, Aix Marseille University

[Objectives] Glucose is known as fundamental energy source required for the activation of neuron and glial cell. However, whether the circadian rhythms of glucose consumption affect epileptic activities remains unexplored. Hence, we aimed to investigate how glucose consumption rhythms affect the occurrence patterns of interictal epileptic discharges (IEDs) and epileptic seizures using an epileptic animal model. **[Methods]** We enrolled 8 male Sprague-Dawley rats and 7 rats were treated with tetanus toxin (TeNT) to develop spontaneous focal epileptic seizures. An insulated stainless electrode and glucose sensor were simultaneously inserted after the injection of 30-50ng TeNT in CA3 region of ipsilateral hippocampus. We evaluated the occurrence pattern of IEDs, epileptic seizures and corresponding glucose consumption. Phase locking value (PLV) and directed phase transfer entropy (dPTE) were also evaluated. **[Results]** Four out of 7 rats developed IEDs and epileptic seizures. Increase of PLV (δ /ripple) and decrease of dPTE ($\theta \rightarrow$ low γ) were observed before seizures starting from ictal baseline shift. While baseline shift without subsequent epileptic discharges was observed during peri-ictal periods. This waveform did not show the characteristic changes of PLV and dPTE seen before seizure onset. Additionally, the peri-ictal baseline shift required a relatively large amount of glucose compared to the same amplitude of IEDs and ictal baseline shift. **[Conclusions]** Peri-ictal baseline shift may play a crucial role in preventing epileptic seizures by utilizing higher amounts of glucose.

Pe-014-3 EEG pattern with evolution can be associated with better outcome in NCSE

○Kazuma Koda, Masaya Toko, Kiminobu Okayama, Norio Chihara, Takehiro Ueda, Kenji Sekiguchi, Riki Matsumoto

Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Although the detection and treatment of non-convulsive status epilepticus (NCSE) are essential in intensive care, the association between EEG findings and functional outcomes has yet to be clarified. We examined the prognostic factors for brain function in the EEG findings of NCSE. **[Methods]** We retrospectively investigated 149 adult patients admitted to our hospital with suspicion of NCSE from Mar 2011 to Oct 2021. Forty-five patients were diagnosed as NCSE or possible NCSE based on Salzburg Consensus Criteria. EEG findings were classified into Evolution group (any EEG pattern with evolution) and Non-evolution (rhythmic or periodic patterns without evolution) group. The brain function was evaluated by the Cerebral Performance Category (CPC; Safar et al. 1981) at the time of discharge. CPC \leq 2 was considered as a good outcome and CPC \geq 3 as poor. We also investigated the frequency of intubation and intravenous anesthesia and age at onset. **[Results]** The Evolution group (14 good cases and 11 poor cases) tended to have better functional outcomes than the Non-evolution group (5 good cases and 15 poor cases) ($p < 0.05$ Fisher's exact test). There was no significant difference in the mean age and frequency of intubation and intravenous anesthesia. **[Conclusion]** The outcome of NCSE with evolution was better than that without. These results suggest that brain dysfunction is not always severe in NCSE with evolution, and can help determine the treatment strategy for patients with NCSE.

Pe-015-1 Carrier-free mRNA sonoporation into central nervous system cells using albumin-based nanobubble

○Hiroshi Kida¹, Hitomi Endo¹, Loreto B Feril¹, Yutaka Irie¹, Keiji Itaka², Katsuro Tachibana¹¹Department of Anatomy, School of Medicine, Fukuoka University, Japan, ²Department of Biofunction Research, Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University

[Objective] mRNA is a promising modality for treatment for neurodegenerative diseases but efficient intracellular transfection requires it to be loaded into gene delivery carriers. The drug/gene delivery system called "sonoporation" in combination with ultrasound (US) and US responsive nanobubbles (NBs: sub-micron size bubbles) enabled gene transfection without carriers. The goal of the present study is to produce carrier-free mRNA delivery method into central nervous system cells using sonoporation. **[Methods]** Albumin-based nanobubbles (A-NBs) with perfluoropropane was prepared by Super High Speed Vibration Bubbling (SHiSViB) method. 100ng of carrier-free Gaussia luciferase (GLuc)mRNA was transfected into astrocytic cell clones of mouse cerebella (C8-D1A) cultured on a 96-well cell culture plate by ultrasonic irradiation at 1 MHz, 1.5 W/cm², 30 seconds with or without A-NBs (N=3). The gene transfection efficiency was evaluated using reporter assay 24 hours after the transfection. Cell viability was measured using MTT assay. **[Result]** Relative luminescence unit (RLU) value was increased in proportion to acoustic intensity under the conditions with A-NBs. RLU value at 2.5 W/cm² was 2.38 \pm 0.27 x 10⁵, which was 6.27 times that of without A-NB ($p = 0.0019$). Under the conditions with or without NBs at 5W/cm², the cell viability decreased to 78.5 \pm 9.7% and 70.8 \pm 8.2%, respectively ($p = 0.3238$). **[Conclusion]** The combination of US and NBs has enabled efficient carrier-free mRNA delivery into nervous system cells. It may be useful for gene therapy for neurodegenerative diseases in the future.

Pe-015-2 Generation of non-human primate models of Alzheimer's disease

○Hiroki Sasaguri^{1,2}, Kenya Sato^{1,3}, Wakako Kumita^{1,3}, Takashi Inoue³, Yoko Kurotaki³, Fumiko Seki³, Terumi Yurimoto³, Kenichi Nagata⁴, Tetsushi Sakuma⁵, Takashi Yamamoto⁵, Michihira Tagami⁶, Riichiroh Manabe⁶, Kokoro Ozaki⁶, Yasushi Okazaki⁶, Erika Sasaki³, C. Takaomi Saïdo¹

¹Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Center for Brain Science, Japan, ²Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan, ³Department of Marmoset Biology and Medicine, Central Institute for Experimental Animals, ⁴Department of Functional Anatomy and Neuroscience, Nagoya University Graduate School of Medicine, ⁵Graduate School of Integrated Sciences for Life, Hiroshima University, ⁶Laboratory for Comprehensive Genomic Analysis, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

Objectives: Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide. AD research field have mainly utilized mouse models for decades, but species differences between rodents and primates may constrain us from understanding the precise disease mechanisms. **Methods:** We utilized Transcription Activator-Like Effector Nuclease (TALEN) and Base Editor to introduce familial AD-causing mutations into the presenilin 1-encoding gene (PSEN1) in the common marmoset (*Callithrix jacchus*), a small new world primate. **Results:** We successfully deleted the 3' SS of the PSEN1 gene (PSEN1-ΔE9) in the marmoset embryos by microinjection of TALEN. We transferred 154 embryos and obtained 3 mutant PSEN1 neonates. Sequence analysis of mRNA in these neonates confirmed skipping of exon 9 as expected. Whole genome sequencing in the first mutant animal illustrated an inclusive absence of off-target effects. Quantitative analysis of amyloid-β (Aβ) in the cultured medium of primary fibroblasts showed elevation of Aβ42/Aβ40 ratio in PSEN1-ΔE9 fibroblasts. In addition to PSEN1-ΔE9 marmosets, we recently succeeded to generate PSEN1-P117L marmosets using Base Editor. **Conclusions:** To our knowledge, we have successfully generated the world's first AD model of non-human primates. These animals are expected to show early amyloid pathology in the brain and to contribute to cutting-edge research to elucidate primate-specific mechanism in AD. In addition, we will make the mutant animals available to researchers worldwide in the fight against AD in the future.

Pe-015-4 The role of zinc finger domains for regulating biological phase separation

○Naohiko Iguchi¹, Noriyoshi Isozumi², Hitoki Nanaura¹, Eiichiro Mori², Kazuma Sugie¹

¹Department of Neurology, Nara Medical University, Japan, ²Department of Future Basic Medicine, Nara Medical University, Japan.

[Objective] DNA- and RNA- binding motifs, such as zinc finger domains (ZnFs), are associated with congenital and hereditary neurological disorders. Low-complexity protein sequences (LC domains) are often found in RNA-binding proteins (RBPs) and tend to drive phase transitions into liquid-like or gel-like states. Pathogenic fibrils of RBPs are observed in amyotrophic lateral sclerosis pathology as a result of dysregulation of phase separation. Some causative genes of neurological disorders consist of both ZnFs and LC sequences. Mutations in LC sequences are associated with dysregulation of phase separation, but ZnFs are not known to correlate with phase separation. In this study, we investigated the role of ZnFs in biological phase separation. **[Methods]** We performed biochemical and biophysical experiments including hydrogel binding assay and isothermal titration calorimeter to assess the interaction between ZnFs and LC domains. **[Results]** Hydrogel binding assay showed that C2H2-type ZnFs bind to the hydrogel of LC domains. The more ZnFs repeated tandemly, the more strongly ZnFs interacted with LC domains, but RanBP2-type ZnFs did not. **[Conclusions]** The interaction with LC domains was dependent on the type and the number of ZnFs, indicating that ZnFs might play important roles in regulating biological phase separation.

Pe-015-3 Differential expression of miRNAs in the brainstem of SAMP8

○Rie Kawakita^{1,5}, Tadayuki Takata^{2,5}, Wakako Nonaka^{3,5}, Yasuhiro Hamada^{2,5}, Hisakazu Iwama⁴, Hideki Kobara³, Kazushi Deguchi⁵, Toshifumi Itano⁵, Tsutomu Masaki⁵

¹Department of Neural Intractable Disease, Kagawa University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Supportive and Promotive Medicine of the Municipal Hospital, Kagawa University Faculty of Medicine, Japan, ³Department of General Medicine, Kagawa University Faculty of Medicine, Japan, ⁴Department of Life Science Research Center, Kagawa University, Japan, ⁵Department of Gastroenterology and Neurology, Kagawa University Faculty of Medicine, Japan

[Objective] As per "Braak staging," histopathological changes occur in the brainstem during the early stages of Alzheimer's disease (AD) and the lesions ascend progressively. Senescence accelerated mouse prone 8 (SAMP8) strain has been used to demonstrate several types of neurodegeneration described in AD. In this study, we sought to identify the microRNAs (miRNAs) that are upregulated or downregulated in the brainstems of SAMP8. **[Methods]** We used male 5-month-old SAMP8 mice to examine the preliminary stage of cognitive dysfunction. Age-matched SAMR1 was used as the control. The Y-maze alternation test was performed to assess short-term working memory. After the evaluation, brains were removed and the hippocampus, brainstem, and cerebral cortex were dissected. miRNA profiling was performed in each dissected region of the brain. **[Results]** No significant difference was found between SAMP8 and SAMR1 with respect to short-term working memory. 2 miRNAs each were upregulated (miR-491-5p and miR-764-5p) and downregulated (miR-30e-3p and miR-323-3p) in the brainstems of SAMP8; the expression of these miRNAs was not considerably different in each region of SAMR1 brain, and in the cortex and hippocampus of SAMP8. **[Conclusions]** Differentially expressed miRNAs regulate multiple processes such as neuron cell death, neuron formation. Changes in miRNA expression may result in the induction of target proteins during the early stages of pathological degeneration in the brainstem. These findings suggest that studying altered miRNA expression may provide molecular evidence for Braak staging.

Pe-016-1 Skewness of the histogram of white matter hyperintensity lesion is a novel MRI biomarker for CADASIL○Hiraku Matsuura¹, Koji Sakai², Akiko Watanabe-hosomi¹, Shinji Ashida¹, Takashi Koizumi³, Mao Mukai¹, Tomoyuki Ohara¹, Ikuko Mizuta¹, Kei Yamada², Toshiaki Mizuno¹¹Department of Neurology, Graduate school of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ²Department of Radiology, Graduate school of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ³Department of Anatomy and Neurobiology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

Background: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) is a small vessel disease caused by a mutation in the *NOTCH3* gene. Although previous studies showed no association between white matter hyperintensity lesion (WHL) volume and the disease severity, some qualitative features of WHL may be significantly associated with it. **Method:** 28 patients with CADASIL were recruited to this study. Images performed on a 1.5-tesla MRI were analyzed. WHL was extracted from fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and histogram analysis was performed by 3D slicer (<https://www.slicer.org/>) and Radiomics extension. Clinical severity was evaluated in modified Rankin scale (mRS). We compared histogram parameters between patients with mRS 0-1 and 2. Microstructural alteration parameters, fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) were also evaluated from diffusion tensor imaging. **Result:** We found the strongest difference in skewness, which measures the asymmetry of the distribution of values about the mean. Skewness was significantly higher in mRS 0-1 (0.2703 ± 0.3887) than 2 (-0.4135 ± 0.1968) ($p < 0.0001$). Additionally, skewness was correlated with FA ($r = 0.5740$) and MD ($r = -0.6062$). **Conclusion:** In CADASIL, skewness of the WHL histogram was correlated with clinical severity and microstructural parameters of the lesion. Skewness may be a novel useful biomarker for the disease.

Pe-016-3 Neuroanatomical predictors of long-term tube feeding due to infra- or supratentorial ischemic stroke○Takaaki Hattori¹, Naoko Mitani², Yoshiyuki Numasawa¹, Reo Azuma³, Satoshi Orimo³¹Tokyo Medical and Dental University, Department of Neurology and Neurological Science, Japan, ²Mitsui Memorial Hospital, Department of Rehabilitation, ³Kanto Central Hospital, Department of Neurology

[Objective] Acute ischemic stroke often causes various extents of dysphagia. Patients with prolonged dysphagia need a long-term tube feeding. We aimed to identify the neuroanatomical predictors for a long-term tube feeding. **[Methods]** We enrolled patients with acute ischemic stroke consecutively. They were classified into 3 subgroups according to the anatomies of lesions: i.e., the right cerebrum ($n = 61$), left cerebrum ($n = 89$) and the brainstem and/or cerebellum ($n = 50$). Overall food intake level was evaluated using The Food Intake LEVEL Scale (FILS). We evaluated the time needed to reach 7 points at FILS, indicating that the patient does not need a tube feeding, from the onset of stroke. Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) study was performed for a spatially normalized lesion map of magnetic resonance imaging in 3 subgroups separately. Then, areas that were associated with the time needed to reach 7 points at FILS were identified. **[Results]** VLSM analysis showed the following anatomies were associated with the time needed to reach 7 points at FILS: (1) 4 areas in the either right or left cerebrum: the caudate nucleus, lenticular nucleus, anterior insula and the lower part of the precentral gyrus and (2) the left ambiguous nuclei and hypoglossal nerve. **[Conclusions]** Our results suggest that the concurrent 4 supratentorial lesions predict a long-term tube feeding due to an impaired anticipatory (pre-oral) phase. In contrast, lesions in the primary areas for swallowing reflex in the brainstem predict a long-term tube feeding due to impaired oropharyngeal phase.

Pe-016-5 Elimination of vascula A β in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation/vasculitis○Kenji Sakai¹, Moeko Noguchi-shinohara^{1,2}, Hidetomo Tanaka³, Tokuehi Ikeda^{1,4}, Tsyuyoshi Hamaguchi¹, Akiyoshi Kakita³, Masahito Yamada^{1,5}, Kenjiro Ono¹¹Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, Japan, ²Department of Preemptive Medicine for Dementia, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, ³Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, ⁴Department of Neurology, Keiju Medical Center, ⁵Department of Internal Medicine (Neurology), Kudanzaka Hospital

Objectives: We assessed relationship between cerebrospinal fluid (CSF) amyloid β protein (A β) and vascular pathological findings to elucidate elimination mechanisms of A β from blood vessels in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation/vasculitis (CAA-ri). **Methods:** Regarding CSF samples of 15 patients with CAA-ri and 15 patients with Alzheimer's disease with cerebral amyloid angiopathy (AD-CAA), we examined A β 40 and A β 42 by ELISA. Furthermore, we pathologically examined A β 40 and A β 42 depositions on the leptomeningeal blood vessels (arteries, arterioles, and veins) using brain biopsy samples of 6 patients with pre-treatment CAA-ri and brain tissues of 2 patients with post-treatment CAA-ri. **Results:** Median A β 40 and A β 42 demonstrated no significant difference between pre-treatment CAA-ri (A β 40, 6837 pg/ml; A β 42, 324 pg/ml) and AD-CAA (A β 40, 7669 pg/ml, $p = 0.345$; A β 42, 355 pg/ml, $p = 0.760$), respectively. Meanwhile, A β 40 and A β 42 levels in patients with post-treatment CAA-ri (1770 pg/ml, $p = 0.056$; 167 pg/ml, $p = 0.006$) were lower than those in patients with pre-treatment CAA-ri. Regarding A β 40 and A β 42 positive arteries, pre-treatment CAA-ri cases showed higher frequency of partially A β deposited blood vessels than those in cases of postmortem CAA-ri cases (A β 40, 20.8% vs 3.9%, $p = 0.0714$; A β 42, 27.4% vs 2.0%, $p = 0.0714$, respectively). **Conclusions:** A β deposited on the vessel walls could not be eliminated towards cerebrospinal fluid, but be cleared by intramural periarterial pathway or phagocytic mechanisms during acute inflammation in patients with CAA-ri.

Pe-016-2 The process of walking recovery after thalamic hemorrhage: Analyses by diffusion tensor tractography

○Aki Arai

Department of Neurology, Saitama Prefectural Rehabilitation Center, Japan

[Objective] To observe the recovery process of patients with thalamic hemorrhage using diffusion tensor tractography (DTT). **[Background]** Thalamic hemorrhage often exhibits walking disturbance by interrupting complex neural networks for gait control. **[Methods]** Four patients with thalamic hemorrhage were examined. All were wheelchair-bound on admission. The tracts observed were as follows: (1) corticospinal tract (CST), (2) corticoreticular tract (CRT), (3) cerebellar pathway originating from the dentate nucleus via the superior cerebellar peduncle (Den-SCP), and (4) superior longitudinal fasciculus (SLF). **[Results]** All patients became ambulatory upon discharge. (1) The density of ipsilesional CST decreased or was disrupted in all patients. One patient had transcallosal CST fibers from contralesional cortex. Two exhibited walking recovery regardless of the disruption of ipsilesional CST. (2) Ipsilesional CRT with transcallosal fibers was observed in three patients. (3) Den-SCPs appeared as nondecussating fibers by the method used in this study. The density of ipsilesional Den-SCP decreased in all patients. These fibers ascended to the ipsilesional frontal cortex. (4) The density of ipsilesional SLF fibers was almost maintained in all cases. In one patient, some ipsilesional SLF fibers accompanied transcallosal fibers. **[Conclusions]** Thalamic hemorrhage affects multiple pathways involving the gait control system. The reconstruction of neural networks for walking may be complementary coordinated by multiple alternative pathways. Longitudinal studies are needed.

Pe-016-4 CLINICAL CASE REPORT OF CADASIL

○Purevdulam Batjargal, Davaasuren Bolortsetseg

General Hospital for State Special Servants, Mongolia

Background: CADASIL is caused by mutations of the Notch 3 gene on chromosome 19 and inherited as an autosomal dominant pattern, which leads to subcortical ischemic stroke and leukoencephalopathy, a rare disease that is considered to be the common cause of stroke among young people. **Case report:** Patient named T is 65-year-old man. Retired. He worked in intelligent service as a spy. No family. The man with presenting to the emergency department with psychiatric ward with dizziness, vomiting, nausea, loss of balance, misdiagnosis, and irritability. Physical examination confirmed transverse nystagmus, dysarthria, disturbance and vertigo. **Diagnostic criteria:** J scale Japanese Society for Pathology 2017 **Conclusion of diagnostic criteria:** Detected possible symptoms. **DISCUSSION:** Patient with CADASIL may have a progression of type subcortical delirium. The patient felt loss of speed and sequence of mental processes, behavioral and emotional changes, and memory impairment, which are consistent with the clinical symptoms of subcortical delirium. **CONCLUSION:** 1. Need to develop CADASIL diagnostic criterion in Mongolia and introduce J scale criterion in clinical practice. 2. Need to create integrated database for recording and reporting rare cases of neurological disorders. 3. In the future, need to introduce and implement genetic testing methods, skin electron microscopy related to the disorder in Mongolia.

Pe-016-6 White matter lesions in idiopathic basal ganglia calcification○Kenta Orimo¹, Akihiko Mitsutake¹, Masaki Tanaka², Shunya Satake¹, Hiroyuki Ishiura³, Sakiko Itaya³, Akira Inaba³, Satoshi Orimo³, Yasushi Shio⁴, Takashi Matsukawa¹, Jun Mitsui⁵, Shoji Tsuji^{2,5}, Tatsushi Toda¹¹Department of Neurology, The University of Tokyo Hospital, Japan, ²Institute of Medical Genomics, International University of Health and Welfare, ³Department of Neurology, Kanto Central Hospital, ⁴Department of Neurology, Tokyo Teishin Hospital, ⁵Department of Molecular Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

[Objectives] *PDGFB* and *SLC20A2* are causative genes of idiopathic basal ganglia calcification (IBGC). Platelet-derived growth factor β (PDGFB) is expressed in endothelial cells. IBGC cases carrying *PDGFB* variants have been reported to occasionally exhibit white matter lesions (WML) on T2 weighted imaging, where impairment of BBB is implicated as a possible mechanism. However, systematic studies regarding the incidence and the severity of WML in IBGC have not been reported. **[Methods]** We investigated the extent of brain calcification and WML in patients carrying pathogenic variants in *PDGFB* or *SLC20A2*. Brain calcification was rated in the range of 0-80 according to a total calcification score (TCS). WML was evaluated with periventricular hyperintensity (PVH) and deep and subcortical white matter hyperintensity (DSWMH), rated in the range of grade 0-4 in each. Welch's t-test was used to compare each score in both groups ($p < 0.05$). **[Results]** Total number of cases was eight (three patients with *PDGFB* variants, five with *SLC20A2* variants). Mean age was 59.7 ± 18.5 and 59.6 ± 25.7 in patients with *PDGFB* and *SLC20A2* variants, respectively. Mean TCS was 36.7 ± 7.6 and 31.6 ± 15.8 in patients with *PDGFB* and *SLC20A2* variants, respectively ($p = 0.56$). Mean PVH grade was 3.7 ± 0.6 and 2.6 ± 1.5 in patients with *PDGFB* and *SLC20A2* variants, respectively ($p = 0.21$). Mean DSWMH grade was 4.0 ± 0.0 and 3.3 ± 1.7 in patients with *PDGFB* and *SLC20A2* variants, respectively ($p = 0.14$). **[Conclusion]** All the patients with *PDGFB* variants showed remarkable WML, and four patients with *SLC20A2* variants also showed WML.

Pe-017-1 Fibrin5 immunoprofiles in the diagnosis of HTRA1-related small vessel disease○Rie Saito¹, Taisuke Kato², Masahiro Uemura³, Yuko Saito⁴, Shigeo Murayama^{1,5}, Osamu Onodera³, Akiyoshi Kakita¹¹Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Department of System Pathology for Neurological Disorders, Brain Science Branch, Brain Research Institute, Niigata University, ³Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, ⁴Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital & Institute of Gerontology, ⁵Brain Bank for Neurodevelopmental, Neurological and Psychiatric Disorders, United Graduate School of Child Development, University of Osaka

Objective: We have reported that fibrin5 is highly accumulated in the thickened intima and laminated elastic lamina of HTRA1^{-/-} mice, but its usefulness as a diagnostic marker of HTRA1-related small vessel disease (HTRA1-SVD) is unknown. Here we evaluated the diagnostic ability of fibrin5 immunostaining to differentiate HTRA1-SVD from other SVDs. **Method:** We investigated 5 patients with HTRA1-SVD (homozygous 2, heterozygous 3), 3 patients with CADASIL, 20 patients with sporadic SVD, 5 patients with Alzheimer's disease, and 5 individuals without any neurological disorders. Immunohistochemistry for fibrin5 was performed on formalin-fixed paraffin-embedded frontal sections. HTRA1 and NOTCH3 mutations were evaluated in the patients with SVDs. **Results:** Immunohistochemistry revealed fibrin5-positive deposits in the subendothelium and elastic lamina within the arterioles of the patients with both homozygous and heterozygous HTRA1-SVD. Fibrin5 accumulation in the elastic lamina was seen predominantly in larger arterioles 70-700 μm in diameter distributed from the subarachnoid space to the white matter. In the other patients, immunoreactivity appeared to be limited to the subendothelium, or was negative in younger controls. Immunopositivity for fibrin5 in the inner elastic lamina showed 100% sensitivity, 93.9% specificity, 71.4% positive predictive value, and 100% negative predictive value. **Conclusion:** Immunopositivity for fibrin5 within the inner elastic lamina of cerebral arterioles could be the first useful marker for pathologic diagnosis of HTRA1-SVD.

Pe-017-3 3D characteristics of Aβ deposition in cerebral amyloid angiopathy○Hideki Hayashi^{1,3}, Rie Saito¹, Hitoshi Uchida², Masafumi Inoue², Osamu Onodera³, Kazuki Tainaka², Akiyoshi Kakita¹¹Department of Pathology, Brain research institute, Niigata university, Japan, ²Department of System Pathology for Neurological Disorders, Brain research institute, Niigata university, ³Department of Neurology, Brain research institute, Niigata university, Japan

Objective: Sporadic cerebral amyloid angiopathy (CAA) is thought to be caused by impaired efflux of beta-amyloid (Aβ) through small vessels. However, this mechanism has not been fully elucidated in the human brain. We analyzed the distribution of Aβ on arterioles distributed between the leptomeningeal (LMA) and cortical territories in 3D. **Methods:** We evaluated the post-mortem brains of 3 patients with severe CAA. For 3D analysis, highly cleared formalin-fixed 0.5-cm³ tissue blocks of the occipital cortex were prepared. Antibodies against smooth muscle actin (SMA) and Aβ (17-24) were used for double-immunofluorescence labeling. From the data, we selected one 1.2-mm³ region per case and examined two LMAs within it: one with and one without Aβ deposits. The arterial branches within them were divided into cortical, subcortical and medullary penetrators to study the extent of the Aβ burden in each. **Results:** 6 LMAs, 85 cortical and 11 medullary penetrators were observed. Aβ was found in the contiguous superficial layers of the LMAs and cortical penetrators. Among cortical penetrators, Aβ deposition was found in 63% of arterioles from Aβ-positive LMAs and 15% of arterioles from Aβ-negative LMAs. Among medullary penetrators, only one branching from an Aβ-positive LMA showed weak Aβ positivity in the cortex. **Conclusion:** These findings suggest that the Aβ burden is not distributed equally among arteries, even in the same region, but selectively affects relevant vascular units arising from the same LMA. The techniques employed here may help to clarify the 3D pathologic changes in CAA.

Pe-018-1 Biomarkers in non-AD control subjects in the presence or absence of statins, a preliminary study

○Yasushi Tomidokoro, Kazuhiro Ishii

Dept. of Neurology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Japan

Objective Previous studies have shown that statins reduce Aβ production *in vitro* and suppress Aβ deposition in rodent models depending on the age and duration of the treatment. To find out if statins could be candidates of safe and low-cost anti-Aβ drug for preclinical stage of Alzheimer disease (AD) or even before its preclinical stage, CSF biomarkers were analyzed. **Methods** CSF data obtained in former studies were retrospectively analyzed to compare Aβ1-42, Aβ1-42/Aβ1-40 ratio and p-tau, among 3 groups of non-AD control neurological disorder-subjects (50 ≤ years old). Cases were divided into 3 groups: group A without the history of dyslipidemia (DL) (n=85; mean age 67.2, SD 7.9), group B with DL treated with statins (n=22; mean age 68.6, SD 8.3), and group C with DL but not treated with statins (n=13; mean age 68.9, SD 9.8). Cases demonstrating elevated level of p-tau (A+/- T+ in ATN system) were excluded. Ages of three groups did not show statistically significant differences. **Results** None of Aβ1-42, Aβ1-42/Aβ1-40 ratio and p-tau showed statistically significant differences among the three groups. **Conclusion** Our preliminary study failed to show the effect of statins on AD-biomarkers in CSF. The dosage of statins and duration of statin-treatment as well as age may be considered.

Pe-017-2 Aberrant immunity caused by RVCL-mutant TREX1 depends on nuclear localization and enzyme activity○Shoichiro Ando¹, Taisuke Kato², Hiroaki Nozaki³, Kyoko Kasahara², Osamu Onodera^{1,2}¹Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Department of Molecular neuroscience, Brain Research Institute, Niigata University, ³Department of Neurology, Niigata City General Hospital

[Objective] Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy (RVCL) is one of the hereditary small vessel diseases. TREX1, the causative gene of RVCL, is a DNA exonuclease. Mutations of TREX1 with loss of enzyme activity cause autoimmune diseases distinct from RVCL. In contrast, TREX1 with RVCL-associated mutations have conserved enzymatic activity, and its effect on the immune system is not clear. The aim of our study is to elucidate the relevance of RVCL-associated mutant TREX1 and the immune dysregulation. **[Methods]** We established IMR-90 cells with doxycycline-inducible expression by Retro-X™ Tet-On® 3G Inducible Expression System (TaKaRa BIO). The analyzed TREX1 mutation included wild type (WT), p.Val235fsGlyfsTer6:RVCL mutation (V235fs), V235fs with nuclear-export-signal (NES) or R62A mutation which abolished the enzyme activity. Total RNA was extracted with Direct-zol™ RNA Kit (ZYMO Research) followed by cDNA production with SuperScript™ IV VLO™ Master Mix (Invitrogen). QX200 Droplet Digital PCR system (BIO-RAD) was applied for measurement of the inflammatory cytokines. **[Results]** Interleukin-6 (IL-6), IL-1α, IL-8, interferon 1α and CXCL1 were significantly elevated in cells with V235fs-TREX1 compared to that of WT. In addition, the upregulated immunity was attenuated with the addition of NES or R62A mutation. **[Conclusions]** We demonstrated that RVCL-related mutant TREX1 brought the immune dysregulation depending on nuclear localization and exonuclease activity. These results suggested the aberrant immunity was expected to be the novel therapeutic target for RVCL.

Pe-017-4 Chronic cerebral hypoperfusion activates NLRP3-inflammasome in CAA onset model mouse○Hirofumi Matsuyama¹, Akihiro Shindo¹, Akane Mizutani¹, Shinobu Kitazume², Hidekazu Tomimoto¹¹Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine, Japan, ²Preparatory Section for New Faculty of Medical Science, Fukushima Medical University

[Background] The neuroinflammation triggered by cerebral ischemia can be mediated through inflammasome such as NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3). The NLRP3 inflammasome complex triggers caspase-1-mediated maturation of cytokine. This study was undertaken to test our hypothesis that chronic cerebral ischemia in CAA (cerebral amyloid angiopathy) triggered inflammasome-mediated neuroinflammation, resulting in increased white matter lesions. **[Methods]** The mouse used in this study is CAA model mouse (hAPP770NL (lox)/Tie2-Cre) that expresses human APP770 specifically in the vascular endothelium. The mice were subjected to sham or bilateral common carotid artery stenosis (BCAS) operation using microcoils with an internal diameter of 0.18 mm. At 4 months after BCAS, these mice were sacrificed and examined (n = 5 for each group). The coronal sections were stained with anti-NLRP3, anti-Caspase-1, and anti-IL-1β antibodies, and activation of each inflammasome and cytokine was compared. **[Results]** We confirmed that chronic cerebral hypoperfusion for 4 months aggravated white matter lesions in Klüver-Barrera staining. Moreover, immunoreactivity for NLRP3, Caspase-1 and IL-1β were increased in the astrocyte cytoplasm in the paramedian corpus callosum after BCAS. **[Conclusions]** These results suggest that chronic cerebral hypoperfusion induces upregulation of NLRP3 in astrocytes of the white matter lesion, likely leading to an increase of IL-1β. In CAA mice, inflammasomes may correlate with white matter degradation induced by chronic cerebral ischemia.

Pe-018-2 withdrawn

Pe-018-3 White matter lesions may aid in differentiating iNPH and AD

- Takeshi Kuroda¹, Motoyasu Honma², Yukiko Mori¹, Akinori Futamura³, Azusa Sugimoto³, Hideyo Kasai¹, Satoshi Yano¹, Sotaro Hieda¹, Kensaku Kasuga⁴, Takeshi Ikeuchi⁴, Kenjiro Ono^{1,5}
¹Division of Neurology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine, Japan, ²Department of Physiology, Showa University School of Medicine, ³Department of Neurology, Showa University Fujigaoka Hospital, ⁴Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, ⁵Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences

Background: Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is often misdiagnosed as Alzheimer's disease (AD) due to overlapping pathophysiology and similar imaging characteristics, including ventricular enlargement and increased white matter lesions (WMLs). Objective: To compare the extent and distribution of WMLs directly between iNPH and AD and examine the association with underlying pathophysiology. Methods: 12 with iNPH, 20 with AD, and 10 normal cognition (NC) participants were recruited. The extent and distribution of WMLs and the lateral ventricular volume (LV-V) were evaluated on MRI using voxel-based morphometry analysis. Concentrations of cerebrospinal fluid biomarkers, such as amyloid- β protein ($A\beta$)₄₂, $A\beta$ ₄₀, $A\beta$ ₃₈, and tau species, were also measured. Risk factors for small vessel disease (SVD) were assessed by blood examination and medical records. Results: The periventricular WML volume (PWML-V) and deep WML volume (DWML-V) were significantly larger in iNPH than in AD and NC. The DWML-V was dominant in iNPH, while the PWML-V was dominant in AD and NC. GM-V was significantly smaller in AD than in iNPH and NC. The LV-V positively correlated with WML-V in all participants. There was a significant negative correlation between LV-V and $A\beta$ ₃₈ in iNPH. Furthermore, there was no significant difference in SVD risk factors between the groups. Conclusion: The differences in the extent and distribution of WMLs between iNPH and AD, especially predominance of DWML-V over PWML-V in iNPH, may reflect decreased fluid and $A\beta$ clearance.

Pe-018-5 withdrawn**Pe-018-4** Associations of depressive symptoms with white matter abnormalities and rCBF in amnesic MCI

- Kyoko Kaneshiro, Kentaro Hirao, Akito Tsugawa, Rieko Haime, Raita Fukasawa, Tomohiko Sato, Hidekazu Kanetaka, Hirofumi Sakurai, Haruo Hanyu, Soichiro Shimizu
 Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University, Japan

AIM: Depressive symptoms are one of the most common neuropsychiatric symptoms in patients with mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD), although the pathophysiology of the depressive symptoms have not been elucidated to date. We hence investigated the associations between depressive symptoms and cognitive performance, white matter abnormalities, and regional cerebral blood flow (rCBF) in amnesic MCI patients. METHODS: Thirty-eight patients with amnesic MCI were analyzed. The volumes of periventricular hyperintensities (PVH) and deep white matter hyperintensities (DWMH) were measured on T2-FLAIR MRI using the imaging software 3D-slicer. Associations between the Geriatric Depression Scale (GDS) score and other neuropsychological test scores, and PVH and DWMH volumes were analyzed by Pearson analysis. Voxel-wise correlations of rCBF with GDS score, after controlling for the effects of age and WMH volume, were investigated using SPM8. RESULTS: Significant correlations were identified between GDS score and Trail Making Test B and apathy scale scores, whereas there was no significant correlation between GDS score and both PVH and DWMH volumes. A significant negative association between GDS score and rCBF was identified in the right dominant bilateral dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). CONCLUSIONS: The rCBF of the DLPFC was significantly associated with depressive symptoms, upon taking white matter abnormalities into consideration, suggesting that this area might be closely involved in the pathogenesis of the depressive symptoms observed in amnesic MCI.

Pe-019-1 Lithium chloride reduces phosphorylated tau protein

- Rei Asano¹, Naoko Takaku¹, Hirohito Sasaki¹, Tomohisa Yamaguchi¹, Yuki Kitazaki¹, Soichi Enomoto¹, Norimichi Shirafuji¹, Asako Ueno¹, Masamichi Ikawa¹, Osamu Yamamura¹, Shi-hui Yen², Tadanori Hamano¹
¹Department of Neurology, University of Fukui Hospital, Japan, ²Department of Neuroscience, Mayo Clinic Jacksonville

[Objective] One of the pathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD) is neurofibrillary tangles (NFTs), which are formed by highly phosphorylated tau. Autophagy lysosome system (Eur J Neurosci 27; 1119, 2008) and proteasome are known to play important roles as tau degradation pathways. Lithium chloride (LiCl) has been shown to inhibit phosphorylated tau by inhibiting glycogen synthase kinase3 β (GSK3 β), one of the major tau kinases. We investigated the decrease of phosphorylated tau by LiCl by using cell culture model if tauopathy expressing wild-type tau via TetOff induction system. [Methods] Ten to 50 mM of LiCl treatment (24 hours) was performed to neuroblastoma cells (M1C) expressing wild-type tau protein (4R0N) via TetOff induction. Total (Tau5) and phosphorylated tau (PHF-1, CP13) levels and autophagy activation were examined by Western blot (WB) analysis. [Results] Reduction of total tau and phosphorylated tau with LiCl treatment was detected by WB analysis. C-terminal truncated tau species detected by TauC3 was also reduced by LiCl. In addition, increase of LC3II, and decrease of P62, suggesting autophagy activation was observed. GSK3 β was inactivated by LiCl. Immunohistochemical study detected that LiCl decreased phosphorylated tau (PHF-1). ATP assay also detected no cytotoxicity by 50mM. Fractionation study detected that high molecular weight oligomeric tau decreased in tris insoluble sarkosyl soluble fraction. [Conclusions] These results imply that LiCl may decrease the phosphorylated tau through suppression of tau phosphokinase and activation of autophagy.

Pe-019-2 Reduced $A\beta$ production by CRISPR/Cas9 genome editing targeting the promoter of APP in cultured cells

- Sonoko Tanaka, Miki Ikeda, Kiichiro Matsumura, Masahiro Sonoo, Fumiaki Saito
 Teikyo University, School of Medicine, Department of Neurology, Japan

[Objective] Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia. The initial pathomechanistic step of AD is the excision and deposition of amyloid- β ($A\beta$) in the brain. $A\beta$ is cleaved from amyloid precursor protein (APP) and secreted into the extracellular space. The secreted $A\beta$ forms oligomer and exerts cytotoxicity to neurons. Thus, one possible therapeutic target is to reduce the production of $A\beta$. In this study, we examined if the disruption of APP gene by CRISPR/Cas9 genome editing leads to the reduction of $A\beta$ production. [Methods] We designed several guide RNAs targeting exon 1 and promoter region of APP gene. The guide RNAs were cloned into a plasmid and co-expressed with Cas9 in HEK293 cells. The expression of APP was determined by quantitative RT-PCR and Western blotting. The secreted $A\beta$ (1-40) and $A\beta$ (1-42) in the culture medium were measured using sandwich ELISA. [Results] Quantitative RT-PCR and Western blotting showed that the expression of APP was decreased by the genome editing targeting both exon 1 and promoter region. Importantly, ELISA analysis revealed significant reduction of $A\beta$ (1-40) and $A\beta$ (1-42) by both of these procedures. [Conclusion] We demonstrated that the genome editing targeting promoter region, as well as exon 1 of APP, is effective to reduce the production of $A\beta$ (1-40) and $A\beta$ (1-42). Compared to the genome editing of exon 1, the disruption of promoter region is considered to be safe because it doesn't alter the amino acid sequence of APP. This strategy may lead to the development of novel therapeutics for AD in the future.

Pe-019-3 A single oral administration of PER decreased ISF $A\beta$ levels in APP mouse

- Sakiho Ueda¹, Akira Kuzuya¹, Takafumi Wada¹, Mizuki Matsumoto¹, Kazuya Goto², Yasuto Tanabe², Ayae Kinoshita³, Ryosuke Takahashi¹
¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Regulation of Neurocognitive Disorders, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³School of Human Health Sciences Faculty of Medicine Kyoto University

[Background] Recent studies shed light on hippocampal network hyperexcitability leading to excessive release of synaptic AB into interstitial fluid (ISF) as a very early event in AD patients. [Objective] We focus on perampanel (PER), a selective non-competitive AMPA receptor antagonist, and evaluate its impact on AB pathology in APP transgenic mice (J20). [Method] Using brain in vivo microdialysis system, we investigated dynamic levels of hippocampal ISF AB before and after a single administration of PER in young (2-4 month, n=9-10) J20 mice without AB deposition or old (9-11 month, n=3) J20 mice with AB deposition. ISF monomeric AB40 and AB42 levels were quantified by ELISA, respectively. We also assessed the half-life periods of ISF AB, full length APP (FL-APP), β -CTF and sAPP β levels in hippocampal tissues from the young J20 mice after PER or vehicle administration. [Results] A single oral administration of PER rapidly decreased ISF AB levels in a dose-dependent manner only in the young J20 mice, but not in the old J20 mice. PER did not alter the half-life periods of ISF AB nor the levels of FL-APP, β -CTF or sAPP β in the young mice. [Conclusion] A single oral administration of PER rapidly decreased ISF AB without altering AB production or clearance from ISF in the young J20 mice, indicating that it may decrease the AB release. PER administration did not exhibit a rapid reduction in ISF AB levels in the old J20 mice with AB deposition, indicating that a rapid effect of PER on AB release into ISF may be affected by disease stage-dependent neuronal hyperactivity.

Pe-019-4 Donepezil reduces phosphorylated tau and oligomeric tau

○Hirohito Sasaki^{1,2}, Norimichi Shirafuji², Rei Asano², Tomohisa Yamaguchi², Souichi Enomoto², Shu Hui Yen³, Nicholas M. Kanaan⁴, Masamichi Ikawa², Osamu Yamamura^{2,5}, Tadanori Hamano⁶

¹Department of Neurology, Sugita Genpaku Memorial Obama Municipal Hospital, Fukui, Japan, ²Department of Neurology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan, ³Department of Neuroscience, Mayo Clinic Jacksonville, Jacksonville, FL, USA, ⁴Department of Translational Science and Molecular Medicine, College of Human Medicine, Michigan State University, Grand Rapids, MI, USA, ⁵Department of Community Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan

[Objective] Donepezil, acetylcholine esterase inhibitor is widely used to treat Alzheimer's disease (AD) to improve cholinergic neuronal function. The accumulation of filamentous inclusions in the central nervous system in the form of neurofibrillary tangles (NFTs) is a pathologic hallmark of AD. NFTs are composed of the microtubule-associated protein tau, which is extensively phosphorylated when incorporated into these inclusions. We examined that the effects and mechanisms of donepezil on tau metabolism. [Methods] We used transfectant MIC cells, which overexpress human 4R0N tau. The levels of total and phosphorylated tau were examined before and after administration of donepezil by Western blotting and immunocytochemistry. [Results] Morphological study detected that 0.01–10 μ M of donepezil has no cytotoxic effects on MIC cells. It was proven that 0.001 to 0.005 μ M of donepezil reduced the phosphorylation tau protein detected by PHF-1, CP13, and AT 180. Glycogen synthase kinase b (GSK3b), or cyclin dependent kinase5 (cdk5), which were major tau kinases were downregulated by donepezil treatment. Tau aggregates in sarkosyl insoluble fraction is decreased by donepezil treatment. Cleaved caspase3, as well as caspase cleaved tau was also reduced by donepezil treatment. Oligomeric tau detected by tau oligomer specific antibody TOC1 was also reduced by donepezil treatment. [Conclusions] These results suggest that donepezil may have disease-modifying effects on AD brain by reducing phosphorylated tau and oligomeric tau.

Pe-019-5 Peripheral lipopolysaccharides challenge aggravates β -amyloid pathology in App knock-in mouse model

○Masaki Ohyagi

Department of Microbiology and Immunology, Keio University School of Medicine, Japan

[Background] Increased inflammatory markers in Alzheimer's disease (AD) patients and AD risk genes associated with immune functions suggest that neuroinflammation has a pivotal role in the pathogenesis of AD. However, the pathological role of immune cell activation in AD pathology, especially β -amyloid (A β) deposit, remains to be fully elucidated. [Methods] We intraperitoneally injected 3-month-old App knock-in mice with lipopolysaccharide (LPS) on 7 consecutive days, and then analyzed pathology using immunohistochemistry, flow cytometry, and gene expression analysis. We performed microglial A β phagocytosis assay. Each experimental group included $n \geq 3$ animals. [Results] Peripheral LPS challenge increased A β plaques accumulation and number of reactive astrocytes, but had no significant effects on the expression of App and its processing enzymes. Microglial A β phagocytosis in vivo was downregulated after LPS administration. After in vitro treatment with LPS, primary microglia monoculture showed an enhanced ability to phagocytose A β , while co-cultures with astrocyte attenuated microglial phagocytic capacity. We also identified upregulated interferon- β (IFN β) levels in LPS-stimulated brain, and brain administration of IFN β resulted in increased A β plaques and altered phagocytic ability. Finally, RNA-seq after peripheral LPS challenge demonstrated transcriptomic interactions between microglia and astrocytes. [Conclusion] LPS exacerbates A β plaque pathology through altered IFN signaling and impaired microglial phagocytosis. These findings highlight crosstalk between microglia and astrocytes in neuropathogenic processes.

Pe-020-1 Prospective five-year follow-up of patients with Schizophrenia suspected with Parkinson's disease

○Asako Yoritaka¹, Tetsuo Hayashi^{1,2}, Keiko Fusegi¹, Nobutaka Hattori²

¹Department of Neurology, Juntendo University Koshigaya Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

Objective It is difficult to distinguish patients with schizophrenia with neuroleptic-induced parkinsonism (NIP) from those with existing idiopathic Parkinson's disease when their striatal dopamine transporter uptake is reduced. There is a possibility of misdiagnosis of Parkinson's disease in patients with schizophrenia as schizophrenia with NIP; hence, this leads to inappropriate treatment. This prospective study aims to determine the underlying pathophysiology using detailed clinical and psychological assessments. Methods We enrolled six patients with schizophrenia who had parkinsonism and were diagnosed with Parkinson's disease according to the Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria, except for the fifth absolute exclusion criteria. Results Five patients had been treated with neuroleptics for 20 years. One patient refused treatment for schizophrenia. All patients were treated with dopaminergic therapy, and their parkinsonism was prominently improved by sufficient treatment for parkinsonism. A woman in her early 40s had a wearing off and experienced dyskinesia. All patients had olfactory dysfunction and constipation. Cognitive function was impaired at enrolment. The uptake of dopamine transporter imaging of the striatum decreased by 13%/year during this period. Conclusion Some patients with schizophrenia and parkinsonism had prominent benefits of dopaminergic therapy. Some of these patients may have been accompanied by Lewy pathology.

Pe-020-2 Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration

○Yasushi Osaki, Yukari Morita, Sho Ohtsuru, Tomohiro Shogase,

Terada Terada, Daiji Yoshimoto, Hirokazu Furuya

Department of Neurology, Kochi Medical School Hospital, Japan

[Aim] There are overlapping clinical symptoms between progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD). Occasionally, the accurate differentiation is difficult in clinical setting. Here we tried to pick up the most significant clinical symptoms to differentiate them. [Patients and methods] 40 patients (24 men and 16 women) who satisfied possible or probable PSP and possible or probable CBD were included. We checked frequencies and latencies of the symptoms included in the two diagnostic criteria, symmetric or asymmetric onset, asymmetric atrophy on scans, and presence of parietal lobe atrophy. We categorized the last clinical diagnosis with each patient into PSP, CBD or undiagnosed. [Results] The last clinical diagnoses were PSP in 24 patients, CBD in 13 patients and undiagnosed in three patients. The undiagnosed three patients were diagnosed as PSP with symmetric onset, thereafter two patients showed asymmetry and one patient showed visuospatial dysfunction. The most useful symptom in differentiation was the presence of limb dystonia, as nine patients with CBD and one patient with undiagnosed showed the symptom. Vertical supranuclear palsy, limb apraxia or non-fluent aphasia showed low specificity. [Conclusions] The presence of limb dystonia was the most useful to differentiate PSP and CBD. Whereas there were the patients whose accurate diagnoses were still difficult.

Pe-020-3 Cerebellar adaptation impairment correlates with freezing of gait in progressive supranuclear palsy

○Takahiro Shimizu¹, Makoto Honda¹, Shotaro Moriyasu¹, Kenta Taneda¹, Naomi Tominaga², Hiroshi Takigawa¹, Yoshikazu Ugawa³, Ritsuko Hanajima¹

¹Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan, ²Department of Neurology, International University of Health and Welfare Ichikawa Hospital, ³Department of Human Neurophysiology, School of Medicine, Fukushima Medical University

[Objective] To study the association between cerebellar function and freezing of gait (FOG) using the prism adaptation task in patients with progressive supranuclear palsy (PSP). [Methods] Nineteen PSP patients (6 women, age 73.6 \pm 6.4 y.o.) participated. In the prism adaptation task, the participants reached to the target on the screen with the index finger when wearing wedge prisms for visual displacement, and we measured the horizontal errors between the visual target and actual reach point in the all trials. As a behavioral evaluation of the prism adaptation, we used the aftereffect (AE). The AE means the oppositely directed errors just after a removal of the prism when sufficient prism adaptation is accomplished. We performed correlation analysis between the degree of AE and the severities of FOG (MDS-UPDRS part3 item3.11), the disease (PSP rating scale), and cognitive function (MMSE, FAB). [Results] The degree of AE showed a strong negative correlation with the severity of FOG ($r = -0.659$, $p = 0.002$). There was no significant correlation between the degree of AE and PSP rating scale, MMSE, or FAB. [Conclusions] The severity of FOG positively correlated with impairment of cerebellar adaptation in PSP patients. FOG may be worsened by dysfunction of cerebellar afferent system due to the involvement of pontine nucleus and cerebellar white matter in PSP.

Pe-020-4 Psychosis spectrum in Parkinson's Disease without amyloid pathology

○Yuta Terada¹, Atsushi Shima^{1,3}, Kiyooki Takeda¹, Yusuke Sakato¹, Haruhi Sakamaki¹, Akira Nishida¹, Kenji Yoshimura¹, Ikko Wada¹, Daisuke Kanbe¹, Koji Furukawa¹, Masanori Sawamura¹, Etsuro Nakanishi¹, Yosuke Taruno¹, Hodaka Yamakado¹, Kazuya Goto¹, Akira Kuzuya¹, Ryosuke Takahashi¹, Nobukatsu Sawamoto^{1,2}

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine

[Objective] Parkinson's disease (PD) psychosis refers to the spectrum of symptoms including minor illusions, hallucinations and delusions. The PD psychosis has been shown to be linked, at least partly, to amyloid pathology. Here, we investigated clinical characteristics of PD psychosis without amyloid pathology. [Methods] We recruited consecutive 40 PD patients without amyloid pathology. Amyloid negativity was evaluated with cerebrospinal fluid A β 42/40 ratio, and 26 patients were also confirmed with ¹⁸F-flutemetamol PET. The patients were divided into PD with psychosis (PDp) and without psychosis (PDnp) based on the interview about previous experience of psychosis. [Results] We obtained 25 patients in PDp group and 15 patients in PDnp group. Patients in PDp group reported sense of presence (48%), passage hallucination (28%), kinetopsia (28%), object misidentification (48%), formed visual hallucination (24%), auditory hallucination (28%), olfactory hallucination (16%) and delusion (12%). Two groups were not different in disease durations, severity of motor symptoms measured with UPDRS during drug-off state, l-dopa equivalent dose, scores of MMSE and MoCA. PDp group tended to be older than PDnp group. [Conclusions] PD patients without amyloid pathology experienced similar psychosis spectrum that occur in patients involving amyloid pathology.

Pe-020-5 Frontal dependent memory decline in a group of patients with Parkinson disease

○Ikko Wada¹, Atsushi Shima^{1,3}, Daisuke Kambe¹, Koji Furukawa¹, Haruhi Sakamaki¹, Akira Nishida¹, Kenji Yoshimura¹, Yusuke Sakato¹, Yuta Terada¹, Kiyooki Takeda¹, Hodaka Yamakado¹, Yosuke Taruno¹, Etsuro Nakanishi¹, Masanori Sawamura¹, Tomohisa Okada³, Yasutaka Fushimi¹, Ryosuke Takahashi¹, Nobukatsu Sawamoto^{1,2}

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ³Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ⁴Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

Introduction Patients with Parkinson's disease (PD) often show memory decline while frontal lobe dysfunction is also common. Here, we scrutinized memory abilities in PD by breaking down those into encoding, storage and retrieval process. **Methods** 141 PD patients were participated. Comprehensive neuropsychological examinations were conducted, and the patients were classified into PD with normal cognition (PD-NC) and PD with cognitive impairments (PD-CI) which included mild cognitive impairments and dementia. We evaluated memory process by using Hopkins verbal learning test. 12-item word list was presented, and delayed recall was tested after 25 minutes. In addition, for yes/no recognition from a list of 24 words (12-item original list and 12 distracters), a 'discrimination index (DI)' was calculated as (true positives - false positives). MPRAGE using 3 tesla MRI and ¹²³I-ioflupane SPECT were acquired. MRI volume data were processed using SPM and ¹²³I-ioflupane uptake in the caudate nucleus was quantified with DaTQUANT software. **Results** We obtained 64 PD-NC and 77 PD-CI. Delayed recall score in PD-CI significantly correlated with hippocampal volume ($P < 0.05$, cluster wise corrected) whereas it did not correlate with ¹²³I-ioflupane uptake in the caudate nucleus. In contrast, DI in PD-CI positively correlated with ¹²³I-ioflupane uptake ($P < 0.005$), while DI in PD-CI did not correlate with hippocampal volume. **Discussion** The present findings suggest delayed recall was linked to hippocampal function while DI was connected to dopaminergic transmission in the caudate nucleus in PD-CI.

Pe-021-2 Properties of midbrain-specific dopaminergic progenitors obtained with a neurosphere culture system

○Risa Nonaka^{1,2,3}, Kei-ichi Ishikawa^{2,3}, Takahiro Siga³, Ryota Nakamura², Genko Oyama², Nobutaka Hattori², Wado Akamatsu¹

¹Department of Clinical data of Parkinson's Disease, Juntendo University, School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University, School of Medicine, Japan, ³Center for Genomic and Regenerative Medicine, Juntendo University, School of Medicine, Japan

[Objective] Human iPSC-derived dopaminergic (DA) neurons are expected as one of the potential sources for cell replacement therapy in Parkinson's disease. In this study, we attempted to adapt the neurosphere (NS)-based culture, our previously developed, to feeder-free cultured iPSCs to obtain midbrain-specific DA progenitor cells. **[Methods]** We induced NS from healthy control-derived human iPSCs. The Anterior-Posterior brain regional specificity of NS was analyzed by qPCR and immunostaining. The tyrosine hydroxylase (TH) positive level in DA Neuron derived from NS was evaluated by IN Cell analyzer TM. Versatility was analyzed using cells of different origins, such as fibroblast-derived iPSCs and T-cell-derived iPSCs. **[Results]** Under the condition of treatment with CHIR99021, a GSK β 3 inhibitor, at a concentration of 3 μ M during NS formation, the expression of EN1, midbrain region-specific markers, FOXA2, LMX1A, and Corin, DA progenitor markers, was high, and about 30% of the neurons differentiated from the NS were TH positive DA neurons. Versatility studies using iPSCs lines with different cell origins showed no significant differences in the expression of midbrain-specific markers in NS and the efficiency of inducing differentiation of DA neurons. Studies of versatility using iPSCs lines with different cell origins showed no significant differences in the midbrain-specificity in NS and the efficiency of inducing differentiation of DA neurons. **[Conclusions]** Our method was able to stably induce midbrain region-specific DA neuron progenitor cells, regardless of the cell origin.

Pe-021-4 Genetic analysis of ATP10B for Parkinson's disease in Japan

○Mayu Ishiguro¹, Hiroyo Yoshino², Yuanzhe Li¹, Kensuke Daida¹, Aya Ikeda¹, Manabu Funayama^{1,2}, Kenya Nishioka¹, Nobutaka Hattori^{1,2}

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University

<Objective> A recent study from Belgium reported a novel pathogenic gene, ATPase phospholipid transporting 10B (ATP10B), as a pathogenic gene for early-onset Parkinson's disease (PD) or dementia with Lewy bodies. Loss of ATP10B induces lysosomal degradation, which contributes to the aggregation of alpha-synuclein. We surveyed the prevalence of ATP10B variants in our cohort. **<Methods>** The enrolled patients were derived from the registration series of our PD DNA bank between February 2010 and December 2019. The study cohort consisted of 33 patients with autosomal recessive (AR)PD and 245 patients with young-onset sporadic PD (sPD). We screened all coding regions of exons 5 to 26 using the Sanger method. **<Results>** There were no validations of homozygous or compound heterozygous variants. We identified 13 rare missense and heterozygous variants: p.R111W, p.R46W, p.D349H, p.K442E, p.R507T, p.R512Q, p.R520Q, p.T598I, p.P751T, p.S1183R, p.I1234V, p.E1360K, and p.F1377L among 19 patients with young-onset sPD and one patient with ARPD. The prediction tools indicated that seven variants were considered to be "disease causing" or "amino acid damaging". Thirteen rare variants were defined by ACMG guidelines as below: p.R46W and p.D349H as 'likely pathogenic', p.I1234V and p.E1360K as 'likely benign', and the other nine as 'uncertain significance'. **<Conclusions>** We did not identify pathogenic variants of ATP10B. Therefore, our results suggest that ATP10B is a very rare causative gene of PD among our cohort. Further studies are warranted with a larger number of patients.

Pe-021-1 Screening of 22q11.2 microdeletions in Parkinson's disease

○Manabu Funayama^{1,2}, Yuki Mangyoku², Yuanzhe Li², Hiroyo Yoshino¹, Kenya Nishioka², Nobutaka Hattori^{1,2}

¹Research Institute of Disease of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan

[Objective] 22q11.2 deletion is the most frequent chromosomal deletion and is known to be a strong genetic risk for schizophrenia. Recently, it was reported that 22q11.2 deletions could be a genetic risk for young onset Parkinson's disease (PD). The frequency of 22q11.2 deletions in Japanese patients with PD is unknown. In this study, to clarify the frequency of 22q11.2 deletions in Japanese patients with PD, we analyzed 22q11.2 deletions in Japanese young onset PD. **[Subjects and Methods]** A total of 459 cases of young-onset PD with an age of onset of less than 50 years were included in the study. The mean age of onset was 40.07 ± 7.77 years, and the male-female ratio was 1.32. 144/459 patients had depression, mental retardation, or dystonia. Absolute quantification by digital PCR was performed targeting *COMT* and *PAHA* in the 22q11.2 region. *RNaseP* was measured as a reference gene at the same time and the corrected values were compared. **[Results]** One PD patient had a heterozygous deletion at the *COMT* locus, but no deletion at the *PAHA* locus, suggesting that this PD patient had a deletion at low copy repeat (LCR) 22A-B or A-C. The patient developed levodopa-responsive PD with depression at age 45. **[Conclusion]** The frequency of PD with the 22q11.2 deletions have been reported to be 0.49% in patients under 45 years of age at onset. Our results of the present study suggest that the frequency of 22q11.2 deletions may be the same or lower than that of previous reports. More cases need to be added in the future to clarify the detailed frequency and clinical characteristics.

Pe-021-3 Dynactin1 binds to TDP-43 and regulates its aggregation

○Takayasu Mishima¹, Manami Deshimaru¹, Mariko Kinoshita-kawada¹, Kaori Kubota², Takuya Watanabe², Yasuyoshi Tanaka³, Saito Hirono⁴, Fumiyo Ishihata⁵, Masaki Hiramoto⁶, Mitsuru Ishikawa⁷, Yoshinari Uehara⁸, Hideyuki Okano⁷, Shinichi Hirose³, Shinsuke Fujioka⁸, Katsunori Iwasaki², Junichi Yuasa-kawada¹, Yoshio Tsuboi¹

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Japan, ²Department of Neuropharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University, ³Research Institute for the Molecular Pathomechanisms of Epilepsy, Fukuoka University, ⁴Kyushu University Hospital, ⁵Bioanalysis Unit, iCeMS Analysis Center, Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University Institute for Advanced Study, Kyoto University, ⁶Department of Neuroscience, The Scripps Research Institute, ⁷Department of Physiology, Keio University School of Medicine, ⁸Faculty of Sports and Health Science, Fukuoka University

Objective Perry disease (Perry syndrome), which displays inherited atypical parkinsonism, is a TDP-43 proteopathy. The causative gene *ACTN1* encodes the largest subunit of dynactin complex. The gene product dynactin associates with microtubule-based motor cytoplasmic dynein and is required for retrograde transport. Perry disease missense mutations reside within the CAP-Gly domain and impair microtubule-binding abilities of dynactin complex. This study aimed to find molecular mechanisms by which such *ACTN1* mutations cause TDP-43 proteopathy. **Methods:** We performed immunocytochemistry analyses, coimmunoprecipitation, GST pull-down, and Western blotting using COS7 and U2OS cells as well as human iPSC-derived neurons. **Results:** We found that dynactin bound to TDP-43. Biochemical analysis revealed that the dynactin CAP-Gly basic supra-domain, dynactin domain, and C-terminal region interacted with TDP-43, preferentially through its C-terminal region. Perry disease mutation affected the TDP-43-interacting ability of dynactin. Overexpression of Perry disease mutants, the dynactin-domain fragment, or C-terminal fragment, but not CAP-Gly basic fragment, induced cytoplasmic mislocalization and aggregation of TDP-43, suggesting functional modularity among TDP-43-interacting domains of dynactin. **Conclusions:** Dynactin is a new player in TDP-43 cytoplasmic-nuclear transport. Dysregulation of dynactin-TDP-43 interactions triggers mislocalization and aggregation of TDP-43. Our results provide insights into pathological mechanisms of Perry disease and other TDP-43 proteopathies.

Pe-021-5 Genetic screening by panel sequencing of the GBA gene for Parkinson's disease

○Yuanzhe Li¹, Hiroyo Yoshino², Manabu Funayama^{1,2}, Kenya Nishioka¹, Nobutaka Hattori^{1,2}

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University

[Objectives] *Glucosylceramidase beta* (*GBA*) variants have been identified a risk factor for Parkinson's disease (PD). We aim to identify *GBA* variants by a new method, targeted gene panel sequencing, dividing the sequences in a pseudogene (*GBAPI*). **[Methods]** We set up targeted gene panel screening (Ion Torrent System). To distinguish the rare variants of *GBA* from those of *GBAPI*, we customized a panel including 24 genes related to familial PD, designed by Ion AmpliSeq Designer. We obtained DNAs of 267 patients with PD and 21 PD patients as a positive control. All sequences and variants in *GBA* of 288 patients were confirmed by Sanger methods to confirm the results of panel sequencing. *GBA* and *GBAPI* showed characteristic sequences: (i) highly homolog (over 96%) and (ii) Most pathogenic variants in *GBA* are reference sequences in *GBAPI*. Thus, if *GBA* has any pathogenic variant, the number of amplicons decrease to half in *GBA*, and increase to 1.5 folds in *GBAPI* due to the panel sequence algorithm. Half amount of amplicon means the heterozygote variant. If *GBA* or *GBAPI* have any novel variant, the number of amplicons will be estimated the same values in each gene. **[Results]** We could detect a pathogenic variant in *GBA*, clearly dividing the variants in *GBAPI*. 267 PD patients did not have pathogenic variants and 21 positive controls were confirmed the pathogenic variants in *GBA*. The results of panel sequencing matched with those of Sanger method. **[Conclusions]** Our new method will be adopted to the future analysis of *GBA* screening, with a short time and cost benefits.

Pe-021-6 withdrawn

Pe-022-1 Unaltered Glucosylceramide Level in CSF from PD with significant downregulation of innate immunity

○Tatsuro Mutoh¹, Yoshiki Niimi¹, Hisako Akiyama³, Hirohisa Watanabe¹, Yoshio Hirabayashi¹, Kiyotaka Hoshinaga²
¹Department of Neurology, Fujita Health University Hospital, Japan, ²Department of Urology, Fujita Health University, ³Riken Center for Brain Science, ⁴Riken Cluster for Pioneering Research

Background: There are currently no reports on glucosylceramide levels in the cerebrospinal fluid (CSF) in PD. Objective: We investigated whether glucosylceramide accumulation and abnormal immune status in the brain are associated with PD. Methods: We measured glucosylceramide by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry (LC-ESI-MS/MS) as well as levels of the active fragment of complement C5. C5a, in the CSF of 33 PD, 15 amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and 22 neurologically normal control (NNC) subjects. Serum C5a levels in all PD and ALS cases and in a limited number of NNC subjects (n = 8) were also measured. Results: C5a levels in CSF were significantly downregulated in PD compared with NNC. Moreover, CSF C5a/serum C5a ratio showed pronounced perturbations in PD and ALS patients. LC-ESI-MS/MS revealed a statistically significant accumulation of a specific subspecies of glucosylceramide (d18 : 1/C23 : 0 acyl chain fatty acid) in ALS, but not in PD. Interestingly, CSF glucosylceramide (d18 : 1/C23 : 0) exhibited a significant correlation with CSF C5a levels in PD, but not ALS. No correlation was observed between C5a levels or glucosylceramide subspecies content and disease duration, levodopa equivalent daily dose or Hoehn & Yahr staging in PD. Conclusion: Our findings demonstrate complement dysregulation without glucosylceramide accumulation in PD CSF. Furthermore, we found an association between a specific glucosylceramide subspecies and immune status in PD.

Pe-022-2 Exosomal α -synuclein filaments as a novel biomarker for Parkinson's disease

○Yuta Ishiguro, Taiji Tsunemi, Asako Yoroisaka, Tomoyo Shimada, Nobutaka Hattori
 Juntendo University School of Medicine, Department of Neurology, Japan

[Objective] Parkinson's disease (PD) is pathologically characterized by the deposition of Lewy bodies/neurites that are primarily composed of α -synuclein (α -syn). We investigated whether exosomes, nanosized extracellular vesicles, can be a biomarker for PD because we and others have discovered that exosomes contribute to the development of PD pathology by carrying α -syn. [Methods] PD (n=142), atypical parkinsonism, such as multiple system atrophy (MSA) (n=18) and progressive supranuclear palsy (PSP) (n=28), and controls (n=105) who are free from neurodegenerative diseases were recruited. After being purified from serum through conventional sequential ultracentrifugation, exosomes were measured by the nanoparticle tracking system. We developed the ELISA system that can quantify total and filamentous α -syn in exosomes. We also analyzed the relationship between exosomal α -syn filaments and cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy uptake. [Results] The number of exosomes significantly decreased in PD compared with either controls (p=0.0002) or atypical parkinsonism (p=0.02). In contrast, the filamentous α -syn in exosomes significantly increased in PD compared with either controls (p=0.003) or atypical parkinsonism (p=0.04). PD who showed decreased MIBG uptake had significantly higher exosomal α -syn filaments (p=0.004). [Conclusion] These results demonstrate that exosomal α -syn filaments can be a useful biomarker for PD and indicate that serum exosomes may play an important role in transferring toxic peripheral α -syn to the central nervous system.

Pe-022-3 Leucine-rich α 2 glycoprotein as a possible biomarker for the inflammation of Parkinson's disease

○Takuma Ohmichi¹, Takashi Kasai¹, Makiko Shinomoto¹, Fukiko Kitani-morii^{1,2}, Yuzo Fujino¹, Kanako Menjo¹, Toshiki Mizuno¹
¹Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ²Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine

[Background] There is ample epidemiological and animal-model evidence suggesting that intestinal inflammation is associated with the development of Parkinson's disease (PD). Leucine-rich α 2 glycoprotein (LRG) is a well-established serum biomarker originally developed for monitoring the activity of inflammatory bowel diseases. One previous report showed elevated CSF levels of LRG in patients of PD with dementia, while the diagnostic value of the molecule in serum has been little investigated. [Method] In serum samples of 66 PD patients and 31 age-matched controls, LRG and C-reactive protein (CRP) levels were measured simultaneously by the established immune aggregation methods commonly used in clinical laboratories. [Result] Serum CRP levels correlated with serum LRG levels in both groups (Spearman r =0.50, p<0.001). Serum LRG levels were significantly higher in the PD group than in the control group (PD: 13.9 \pm 4.2 ng/ml, control: 12.1 \pm 2.7 ng/ml, Mann-Whitney U test p=0.036), while there was no significant difference between the groups in serum CRP levels. Furthermore, serum LRG levels in the PD group correlated with Charlson comorbidity index (Spearman r =0.23, p=0.03) and Hoehn & Yahr grade (Spearman r =0.40, p=0.008). [Discussion] Serum LRG level reflecting bowel inflammation might be potentially useful as a diagnostic biomarker for PD.

Pe-022-4 Analysis of CSF Alzheimer's disease biomarkers in Parkinson's disease

○Kazuya Goto¹, Akira Kuzuya¹, Atsushi Shima², Kiyooki Takeda¹, Ikko Wada¹, Yuta Terada¹, Haruhi Sakamaki¹, Yusuke Sakato¹, Kenji Yoshimura¹, Akira Nishida¹, Nobukatsu Sawamoto¹, Ryosuke Takahashi¹
¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine

[Introduction] Parkinson's disease (PD) is one of α -synucleinopathies and a portion of PD patients show low amyloid beta (A β) 42 in cerebrospinal fluid (CSF), which is a marker for Alzheimer's disease (AD). Previous reports suggest that low CSF A β 42 predicts progression to cognitive impairment in PD, probably because of amyloid deposition in PD brains as well as AD. [Objective] The object of this study is to investigate CSF A β 40, A β 42, total tau (T-tau) and phosphorylated tau (P-tau) in PD patients without CSF AD pattern. [Methods] We recruited 19 AD patients fulfilled NIA/AA AD criteria, 57 PD patients fulfilled the Movement Disorder Society PD criteria (30 PD with normal cognition (PDNC) and 27 PD with mild cognitive impairment (PDMCI)) and 10 healthy controls (HC) and measured the levels of CSF A β 40, A β 42, T-tau and P-tau by ELISA, respectively. [Results] The cut-off value of T-tau/A β 42 ratio to discriminate AD from HC was 0.58 (sensitivity 0.95, specificity 1.00, AUC 0.99) and 3 PD patients showed CSF AD pattern. In PDNC or PDMCI patients without CSF AD pattern, the levels of CSF A β 42 as well as A β 40 tended to be lower than those in HC, but there were no significant differences. Correlation between A β 40 and A β 42 was 0.95 in PDNC (P<0.0001) and 0.98 in PDMCI (P<0.0001) and correlation between A β 42 and T-tau was 0.71 in PDNC (P<0.0001) and 0.85 in PDMCI (P<0.0001), respectively. [Conclusions] In PD patients without CSF AD pattern, lower CSF A β 42 concomitant with lower A β 40 were associated with lower tau proteins.

Pe-022-5 Examination of the usefulness of spontaneous eye blink rate in differentiating PD and PSP

○Daiki Kamiyama, Noriko Nishikawa, Genko Oyama, Nobutaka Hattori
 Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

[Objective] Parkinson's disease (PD) and progressive supranuclear palsy (PSP) may be difficult to distinguish from clinical symptoms and images in the early stages of the disease. Spontaneous eye blink rate (sEBR) is reduced in Parkinson's disease, and dopamine administration increases sEBR, suggesting that sEBR reflects intracerebral dopamine levels and could be a non-invasive biomarker. We focused on sEBR, compared sEBR during levodopa administration (LA) in PD and PSP, and examined whether sEBR is useful for differentiating between the two. [Methods] The subjects included PD and PSP patients who were admitted to our hospital from July to November 2021. Pupil core was used for blink measurement. The antiparkinsonian drug was withdrawn for 12 hours or more, and the levodopa challenge test (LCT) was performed. For the patients, sEBR (counts / minute) was measured for 30 minutes before the start of LCT, 30 minutes by intravenous drip infusion of levodopa 200 mg, and 30 minutes after that. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part 3 scores before and after LA was also evaluated. [Results] The study was conducted on 4 PD patients and 6 PSP patients. The change in sEBR before and after LA was 19.00 \pm 9.00 (mean \pm SD) (counts/min) for PD and 1.34 \pm 1.44 for PSP, which was significantly increased for PD (p = 0.0280). The improvement rate of UPDRS part 3 scores was 62.20 \pm 13.24 for PD and 1.69 \pm 3.37 for PSP, which was significantly improved for PD (p = 0.0007). [Conclusions] The change in sEBR before and after LA may be useful for differentiating PD and PSP.

Pe-023-1 Assessment of Parkin recruitment by the multiple expression system of Parkin/PINK1/Ubi/FAF1 in cells○Tohru Kitada¹, Mustafa Ardan², Emdadul Haque²¹Otawa-Kagaku, Neuroscience, Japan, ²United Arab Emirates University, College of Medicine and Health Sciences, Department of Biochemistry and Molecular Biology

[Objectives] It is hypothesized that Parkin is recruited by PINK1 to the impaired mitochondria, where it ubiquitinates its substrates on the outer membrane and induces mitophagy. Thus, Parkin insufficiency leads to the accumulation of abnormal mitochondria. However, even though autopsy cases of patients with *parkin* mutation are most widely reported, mitochondrial accumulation has not been proven to date. Primarily, it is unclear how Parkin recognizes and moves to the abnormal mitochondria and how it is recruited by PINK1. In this study, we focus on how Parkin is recruited to the abnormal mitochondria. [Methods] We have established a cell culture system that can stably express Parkin, Ubiquitin, FAF1 (a substrate protein of Parkin), and PINK1 simultaneously. Using this system, we expressed these proteins in various combinations, and analyzed them after administering mitochondrial uncouplers, oxidative stress, and mitochondrial neurotoxins. [Results] Through this study, we are obtaining some new insights that differ from previously reported findings. As an example, Parkin is present in the inner as well as outer membranes of abnormal mitochondria after administration of not only uncouplers but also oxidative stress and mitochondrial neurotoxins. [Conclusions] Through our new system, including the detailed localization of Parkin and PINK1 in abnormal mitochondria, we are gaining some previously unreported insights. We are completing and summarizing them. We would like to discuss our results.

Pe-023-3 Intranasal administration of α -synuclein induces Lewy neurites like pathology in the olfactory bulb

○Masanori Sawamura, Rie Hikawa, Junichiro Ohira, Hodaka Yamakado, Ryosuke Takahashi

Department of Neurology, Kyoto University Hospital, Japan

Background: Recent study suggests that the spread of *a*-synuclein (*a*-Syn) aggregates is involved in the progression of Parkinson's disease. The olfactory bulb (OB) is thought to be one of the initiation site of *a*-Syn aggregates formation in the brain, and it has been hypothesized that *a*-Syn aggregates possibly propagated from the nasal mucosa to the OB. Objectives: To investigate whether the intranasal administration of mouse *a*-Syn preformed fibrils (PFFs) results in *a*-Syn propagation to the central olfactory structures including OB. Methods: *a*-Syn PFFs were administered into the nasal cavity of wild-type male mice and sacrificed at 1, 3, 6, and 12 months post-inoculation (mpi) to evaluate phosphorylated *a*-Syn (p-*a*-Syn) pathologies. Results: No p-*a*-Syn pathology was observed at 1 mpi, but Lewy neurite-like *a*-Syn aggregates first appeared at 3 mpi, and the number of aggregates gradually increased at 6 and 12 mpi. P-*a*-Syn pathology was observed in the olfactory sensory neurons and glomerulus in the olfactory bulb, but not in other central olfactory systems such as the anterior olfactory nucleus or the piriform cortex. Conclusions: P-*a*-Syn pathology in the OB which can be induced by the intranasal administration of *a*-Syn PFFs may possibly originate from the nasal mucosa.

Pe-023-5 Drosophila VPS13 regulates neuronal synaptic activity and mitochondrial homeostasis○Kahori Fukushima¹, Tsuyoshi Inoshita², Jun Ogata³, Yuzuru Imai^{4,5}, Nobutaka Hattori^{1,2,4,5}¹Department of drug development for Parkinson's disease, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurodegenerative and Demented Disorders, Juntendo University Graduate School of Medicine, ³Juntendo Advanced Research Institute for Health Science, Juntendo University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Research for Parkinson's Disease, Juntendo University, ⁵Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine.

Objectives: The purpose of this study was to analyze the physiological and pathological roles of VPS13 in *Drosophila* neurons. Methods: The morphology and activity of synapses in the neuromuscular junction (NMJ) of third instar larvae were analyzed by electron microscopy and electrophysiology, respectively. The number of synaptic buttons and dopaminergic neurons were analyzed by fluorescence microscopy. Motor activity was assessed by climbing assay. Results: *Drosophila* has a single ortholog of *VPS13A* and *VPS13C*, which is named as *VPS13*. Electrophysiological analysis of NMJ in the *VPS13*-deficient third instar larvae revealed a marked decrease in neuronal activity, while the number of synaptic buttons and cisternal structures were increased. In *VPS13*-deficient aged flies, neuronal cell loss and abnormal mitochondrial morphology were observed in dopaminergic neurons of the posterior brain. Consistent with the degeneration of dopaminergic neurons, motor performance was significantly reduced in *VPS13*-deficient flies. We observed the effect of human *VPS13A* or *VPS13C* reintroduction on the dopaminergic phenotypes. *VPS13C* rescued the altered mitochondrial morphology and dopaminergic neuron loss while *VPS13A* failed to do so. In contrast, motor activity was improved by both genes. Conclusions: *VPS13* plays an important role in the synaptic activity and maintenance of dopaminergic neurons in *Drosophila*, which may be relevant to the etiology of Parkinson's disease. Human *VPS13C* at least functions in regulation of mitochondrial morphology and viability of dopaminergic neurons in *Drosophila*.

Pe-023-2 Anti-dyskinetic effects of tandospirone and zolmitriptan in a rat model of Parkinson's disease○Rie Tohge¹, Satoshi Kaneko¹, Norihiro Takenouchi², Yusuke Yakushiji¹¹Department of Neurology, Kansa Medical University, Japan, ²Department of Microbiology, Kansai Medical University

[Objective] We previously reported that the severity of levodopa-induced dyskinesia (LID) correlated with the striatal ratio of serotonin receptor 1B (5HT1B) to 5HT1A mRNA. Based on this result, we analyzed efficacy of tandospirone, a 5HT1A agonist, and zolmitriptan, a 5HT1B/D agonist, on the severity of LID. [Methods] Unilaterally 6-OHDA-treated rats were divided into five groups and treated for two weeks; no medication (N, n=11), intermittent levodopa (I, n=10), intermittent levodopa and tandospirone (IT, n=13), intermittent levodopa and zolmitriptan (IM, n=8) and intermittent levodopa, tandospirone and zolmitriptan (ITM, n=9). Forepaw adjusting steps (FAS) was tested before and after treatment and LID was evaluated at the last medication. Striatal mRNA expressions of 5HT1A, 5HT1B, prodynorphin (Pdyn) and proenkephalin (Penk) were quantitated by real-time RT-PCR. [Results] The forelimb function assessed by FAS was improved in all medicated groups. LID was severe in (I) and (IM), less severe in (IT) and significantly mild in (ITM), which had positive correlation with the ratio of 5HT1B to 5HT1A mRNA in the lesioned striatum. Pdyn mRNA expression, which reflects the activity of striatonigral direct pathway, was elevated in (I), slightly decreased in (IT), not but in (IM), and normalized in (ITM). Penk mRNA expression, a marker of striatopallidal indirect pathway, was only elevated in (I) and normalized in others. [Conclusions] Simultaneous action of 5HT1A and 5HT1B reduced the severity of LID by suppressing over-activated direct pathway. These agents may be a novel therapeutic candidate for LID.

Pe-023-4 BRUP-1, a bilirubin modulator, showed neuroprotective activity

○Masaya Imoto, Tetsushi Kataura, Yukiko Sasazawa, Shinji Saiki, Nobutaka Hattori

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan

[Objective] Previously, Hatano *et al* reported that bilirubin, the end product of heme metabolism, was significantly lower in patients with Parkinson's disease (PD) than in controls (*Neurosurgery and Psychiatry*, 87: 295, 2016). Bilirubin is a potent antioxidant that can protect biomolecules against oxidative stress, and oxidative stress plays an important role in the degeneration of dopaminergic neurons in PD. Therefore, bilirubin metabolism is not only a biomarker of PD, but also a target to develop pharmaceutical agent of PD. Based on this idea, we searched for the compounds that modulate bilirubin level. [Methods] UnaG is a green fluorescent protein from the Japanese eel muscle; its fluorescence is triggered by bilirubin binding (*Cell*, 153: 1602, 2013). pcDNA3/flag-UnaG was kindly provided from Dr. Atsushi Miyawaki (RIKEN). HepG2 cells expressing UnaG was used for intracellular bilirubin assay. [Results] We found that rotenone, which is widely used to induce the cardinal symptoms of PD in animal models, decreased the intracellular bilirubin level via HO-1 down-regulation in HepG2 cells. Therefore, we searched for the compound that restored cellular bilirubin levels lowered by rotenone, and identified BRUP-1. BRUP-1 elevated intracellular bilirubin levels by activating Nrf2-HO-1 pathway. BRUP-1 directly inhibited the interaction between Keap1 and Nrf2. Furthermore, BRUP-1 showed potent neuroprotective activity in neuronal cells. [Conclusion] These results suggest that chemical modulation of heme redox metabolism may be a new treatment strategy for PD.

Pe-023-6 Neuronal activity stimulates α -synuclein secretion via a pathway involving ABC transporter

○Yoshitsugu Nakamura, Shigeki Arawaka

Osaka Medical and Pharmaceutical University, Japan

[Objective] We have recently identified that monoamine oxidase (MAO)-B inhibition facilitates *a*-synuclein (*a*S) secretion in pathway involving an ATP-binding cassette (ABC) transporter. To elucidate a regulatory mechanism of this pathway, we analyzed the relationship between neuronal activity and ABC transporter-mediated *a*S secretion. [Method] Using mouse primary cortical neurons, we assessed effects of glutamate or Ca ionophore on ABC transporter-mediated *a*S secretion (n=4-6). [Results] Glutamate treatment significantly increased *a*S secretion in AMPA and NMDA receptor-pharmacologically dependent manner. This increase in *a*S secretion was blocked by ABC transporter inhibitors (probenecid or glyburide). We hypothesized a role of Ca in regulating ABC transporter-mediated *a*S secretion. In support of this concept, Ca ionophore A23187 treatment increased *a*S secretion, and this increase was inhibited by ABC transporter inhibitors. We further examined whether *a*S is secreted via exocytosis of secretory vesicles involving ABC transporters. ABC transporter-mediated *a*S secretion induced by MAO-B inhibitor selegiline was significantly blocked by tetanus toxin, which blocks exocytosis of secretory vesicles without affecting calcium influx. These treatments did not affect extracellular LDH release. [Conclusions] These findings suggest that neuronal activity controls physiological secretion of *a*S via a pathway involving ABC transporter, and this pathway is associated with exocytotic process. ABC transporter may play a key role in *a*S secretion in neurons.

Pe-024-1 Phenotype of *gba1* KO medaka is not rescued by the deletions of *Gba2* and *Gba3*

○Etsuro Nakanishi¹, Norihito Uemura¹, Masato Kinoshita², Masanori Sawamura¹, Yosuke Taruno¹, Hodaka Yamakado¹, Ryosuke Takahashi¹

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Division of Applied Bioscience, Kyoto University Graduate School of Agriculture

[Objective] Recent genetic studies have identified that heterozygous mutations in the *GBA1* gene is a strong risk factor for sporadic Parkinson's disease (PD), and the deletion of *GBA2* was reported to rescue the visceral manifestations in type1 Gaucher's disease (GD) mice model through the reduction of sphingosine level. We have reported that the *gba1* knockout (KO) medaka survived long enough for pathological analysis of the disease progression in contrast to the perinatal death of *Gba1* KO mice. In contrast to the previous report which suggested the therapeutic potential of *Gba2* deletion in mice, we have reported that the deletion of *Gba2* in *gba1* KO medaka could not rescue the phenotype. This inconsistency could possibly attribute to the role of *GBA3* because mice, unlike human and medaka, do not have *GBA3* gene. This study was performed to determine the role of *Gba2* and *Gba3* in the phenotypes of *gba1* KO medaka. [Methods] We created *gba1/2/3* triple-knockout (TKO) medaka and compared their phenotypes with those of *gba1* KO medaka. [Results] *gba1/2/3* TKO medaka also showed the abnormal swimming movement seen in *gba1* KO medaka, and exhibited a shorter lifespan than *gba1* KO medaka. [Conclusions] The deletion of *Gba2* and *Gba3* did not rescue the phenotype of *gba1* KO medaka. Inhibition of *GBA2* and *GBA3* is unlikely to be a therapeutic option for neuronopathic GD and *GBA1*-related PD.

Pe-024-3 withdrawn**Pe-024-2** Intracellular glycosylation of Parkin protein

○Yukiko Maki, Takao Mitsui, Nichika Sumitomo, Megumi Seo, Reiko Oshima

Department of Clinical Research, Tokushima National Hospital, Japan

Introduction We found that Parkin localizes to mitochondria in the cell and promotes their biogenesis. Furthermore, it was suggested that intracellular Parkin contains a mixture of molecules with O-type glycans and those without glycosylation modification. In this study, we analyzed the intracellular glycosylation of parkin. Material and methods After purification of His parkin from mammalian cell expression system, modified glycans were examined using immunoblotting and enzymatic digestion. Monosaccharide analysis was performed by post-column absorbance derivatization HPLC. In addition, free O-type glycans were captured by glycoblotting and analyzed by MALDI-TOF-MS. Then, using ETD, we performed LC-MS/MS analysis of 100 ug of purified parkin protein from Expi293 cells to examine the O-HexNAc modification site. Results The addition of the deglycosidases O-glycosidase and Sialidase A to parkin shifted the height of the non-glycosidized parkin band. The results of monosaccharide analysis detected N-acetylgalactosamine and N-acetylglucosamine. This suggested that they were bound to O-type glycans. In the glycoblotting method, (HexNAc) 1, (NeuAc) 1, (HexNAc) 1 (NeuGu) 1, (Hex) 1 (HexNAc) 1 (Deoxyhexose) 1 were detected as the major peaks, and in addition to monosaccharide addition, O-glycans were observed and HexNAc was mainly detected. The addition sites of O-HexNAc were investigated by ETD analysis, and nine HexNAc sites were identified. Conclusions Various O-linked oligosaccharides were found in parkin. There are nine O-linked oligosaccharides and nine O-GlcNAc-added sites of Parkin.

Pe-024-4 withdrawn**Pe-024-5** PD-linked prosaposin gene mutation affects intracellular trafficking and secretion of prosaposin

○Ryo Wakamori¹, Yutaka Oji¹, Taku Hatano¹, Kentaro Gejima¹, Ayami Okuzumi¹, Shin-ichi Ueno¹, Risa Nonaka², Kei-ichi Ishikawa^{1,2}, Wado Akamatsu², Nobutaka Hattori¹

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Center for Genomic and Regeneration Medicine, Juntendo University

[Objective] PSAP has been identified as a novel gene for familial Parkinson's disease (PD). All pathogenic mutations of PD-linked PSAP (PARK24) are localized in the saposin D domain, which plays important role in its own localization, thus, pathogenic mutated *PSAP* might be altered the intracellular localization and secretion. [Methods] We established isogenic induced pluripotent stem cells (iPSCs) that were introduced the *PSAP* heterozygous or homozygous p.C412Y mutation by CRISPR/Cas-9 genome-editing technique. The three iPSC lines (wild-type, heterozygous, and homozygous) were differentiated into dopaminergic neurons. Intracellular lysosomal related protein and secreted protein levels were analyzed by immunoblot. Statistical analyses were performed using one-way ANOVA with post hoc test. [Results] Intracellular and extracellular PSAP protein levels in iPSCs with each *PSAP* mutations were significantly higher than those of wild-type iPSCs ($p < 0.01$). The levels of intracellular mature cathepsin D were decreased in both *PSAP* mutated iPSCs ($p < 0.05$) although the levels of progranulin and sortilin were not changed. [Conclusion] The *PSAP* mutations cause the alteration of *PSAP* intracellular transport and extracellular secretion. *PSAP* has various functions such as transport of saposins to the lysosome, neuroprotective factor, and interactions with other proteins that are importantly involved in cellular environment. Further studies should be needed to elucidate how the change of *PSAP* trafficking will be linked to dopaminergic neurodegeneration.

Pe-024-6 Pathophysiological evaluation of the LRRK2 p.G2385R linked to Parkinson's disease

○Toshiki Tezuka^{1,2}, Daisuke Taniguchi¹, Mariko Sano¹, Tomoyo Shimada¹, Yutaka Oji¹, Taiji Tsunemi¹, Aya Ikeda¹, Yuanzhe Li¹, Hiroyo Yoshino¹, Jun Ogata¹, Kahori Shiba-fukushima⁵, Manabu Funayama^{1,3,6}, Kenya Nishioka⁴, Yuzuru Imai^{1,4}, Nobutaka Hattori^{1,3,4,5,6}

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan, ²Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, ³Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan, ⁴Department of Research for Parkinson's Disease, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan, ⁵Department of drug development for Parkinson's disease, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan, ⁶Center for Genomic and Regenerative Medicine, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan

(Purpose) Some rare variants in *LRRK2* gene develop familial and sporadic Parkinson's disease (PD) and p.G2385R has been identified as a risk variant for PD in Asian population. The pathology of PD patients with *LRRK2* variants shows various appearances including isolated nigral degeneration, Lewy bodies (LBs), tau deposits, and glial cytoplasmic inclusions. We found a PD patient with *LRRK2* p.G2385R whose pathology has features of diffuse Lewy pathology and analyzed biochemical effects of p.G2385R on α -synuclein (α S) and *LRRK2* substrate Rab10. (Methods) We performed pathological and biochemical analyses of a PD patient with *LRRK2* p.G2385R. In addition, we set up three non-PD patients as controls, four sporadic PD patients, and two patients with *LRRK2* p.R1441H or p.L2020T. (Results) The onset of PD was at the age of 42 years, and there was no family history of PD. He presented parkinsonism and visual hallucinations early. He passed away at the age of 72 years due to sepsis. The pathological findings revealed diffuse Lewy pathology with neurofibrillary tangles and amyloid plaques, consistent with common form of diffuse LB disease. Accumulation of sarkosyl-insoluble phospho-Ser129 α S was observed, which was comparable to typical PD. Increased phosphorylated Rab10 in the patient suggested enhancement of *LRRK2* kinase activity by p.G2385R, which was more prominent than other *LRRK2* pathogenic variants. (Conclusions) This is the first report that confirmed an elevated kinase activity in *LRRK2* p.G2385R and accumulation of phospho-Ser129 α S in a PD patient with diffuse Lewy pathology.

Pe-025-1 Arginine-rich poly-dipeptides impede phase modifiers of RNA-binding proteins in C9-ALS/FTD○Hitoki Nanaura¹, Tomo Shiota¹, Minako Yamaoka¹, Eiichiro Mori², Kazuma Sugie¹¹Department of Neurology, Nara Medical University, Japan, ²Department of Future Basic Medicine, Nara Medical University

[Objective] Nuclear import receptors (NIRs) not only transport RNA-binding proteins (RBPs) but also modify phase transitions of RBPs. Arginine-rich poly-dipeptides derived from C9orf72-related ALS/FTD (C9-ALS/FTD) have been found to interact with NIRs and cause nucleocytoplasmic transport deficit, though the molecular basis for the way in which arginine-rich poly-dipeptides affect NIRs function as phase modifiers remains elusive. [Methods] To evaluate the effect of arginine-rich poly-dipeptides on phase modifiers, we performed multiple biochemical and biophysical examinations, including hydrogel binding assay, immunoprecipitation (IP), size-exclusion chromatography (SEC), analytical ultracentrifugation (AUC), nuclear magnetic resonance (NMR) and molecular dynamics (MD). [Results] NIRs blocked polymerization of low-complexity domain of FUS/TDP-43 and significantly lost the ability in the presence of arginine-rich poly-dipeptides (**P<0.01). IP confirmed the interaction between NIRs and arginine-rich poly-dipeptides in a cellular environment. SEC and AUC revealed the stoichiometry between NIRs and arginine-rich poly-dipeptides. NMR analysis verified by the MD calculation showed that arginine-rich poly-dipeptides target the NLS-binding site (L539, I540, I642 and V643) located at the negatively charged cavity of NIRs. [Conclusions] Arginine-rich poly-dipeptides impede the NIRs function as phase modifiers, highlighting the molecular mechanism for potential C9-ALS/FTD therapeutic targets.

Pe-025-2 C9orf72 derived dipeptide repeat proteins associate with lysosome○Minako Yamaoka¹, Tomo Shiota¹, Hitoki Nanaura¹, Eiichiro Mori², Kazuma Sugie¹¹Department of Neurology, Nara Medical University, Japan, ²Department of Future Basic Medicine, Nara Medical University

[Objective] Abnormalities in autophagy lead to accumulation of neurotoxic misfolded proteins and are partly responsible for mechanisms of neurodegenerative diseases including ALS. C9orf72, one of familial ALS and FTD, causes abnormal GGGGCC hexanucleotide repeat expansion and produce dipeptide repeat proteins. Consequently, C9orf72 protein levels, which plays a critical role in lysosome and autophagy, decreases. Proline:arginine (PR) poly-dipeptides, one of the products of the repeat expansion, have cytotoxicity and take part in disease pathogenesis of ALS. However, relations between PR poly-dipeptides and lysosome has not been elucidated. [Method] To evaluate the effects of PR poly-dipeptides on autophagy, U2OS cells incubated with PR poly-dipeptides were screened by immunofluorescence and western blotting. We also used probes for labeling acidic organelles in live cells, including lysosomes, to seek the influence of PR poly-dipeptides on lysosome with or without bafilomycin A1, an inhibitor of vacuolar H⁺-ATPase. [Result] Mammalian target of rapamycin (mTOR) was upregulated and western blotting analysis for LC3-II increased by 1.5 times and the ratio of LC3-II/LC3-I increased by 15 times when the PR poly-dipeptides were added to the medium. Compared to control, the number of acidic organelles in live cells increased in response to PR poly-dipeptides, but the effect was denied by addition of bafilomycin A1. [Conclusion] PR poly-dipeptides influence autophagy by altering process associated with lysosome. This might partly be responsible for PR poly-dipeptides' cytotoxicity.

Pe-025-3 C9orf72-derived proline:arginine poly-dipeptides alter cytoskeleton and mechanical stress response○Tomo Shiota¹, Hitoki Nanaura¹, Minako Yamaoka¹, Eiichiro Mori², Kazuma Sugie¹¹Department of Neurology, Nara Medical University, Japan, ²Department of Future Basic Medicine, Nara Medical University

[Objective] Proline:arginine (PR) poly-dipeptides, one of the products by the GGGGCC repeat expansion in C9orf72, have significant cytotoxicity and bind intermediate filaments (IFs) in vitro. IFs do not only interact with actin filaments and focal adhesion but also regulate mechanical stress response. The cellular mechanics affect cellular homeostasis, but the alteration in neurodegenerative diseases is unclear. [Methods] To evaluate the effects of PR poly-dipeptides on cytoskeleton, focal adhesion, and mechanical stress response, we performed fluorescence imaging, atomic force microscopy (AFM), cell detachment and cyclic stretch experiments using mammalian cells. [Results] The fluorescence images showed PR poly-dipeptides increased the junctions and branches of the IF network by 1.5 times. The AFM analysis showed PR poly-dipeptides increased cell stiffness by 1.2 times. The fluorescence images also showed PR poly-dipeptides redistributed actin filaments around the cell cortex and increased the size of focal adhesion by 1.3 times. These changes by PR poly-dipeptides reduced cell circularity by 80% after cell detachment. Further, PR poly-dipeptides upregulated mechanical stress factors without mechanical stimuli, resulting in the prevention of cell reorientation to cyclic stretch. [Conclusions] PR poly-dipeptides alter the network of IFs, leading to cellular mechanical changes. These results suggest that the pathogenesis by PR poly-dipeptides might be partially explained by the change in cellular mechanical properties and mechanotransduction.

Pe-025-4 TDP-43 transports ferritin heavy chain mRNA to regulate oxidative stress in neuronal axons○Jyunki Jinno^{1,2}, Rehab Abdelhamid^{1,2}, Yasuyoshi Kimura¹, Kensuke Ikenaka¹, Kousuke Baba^{1,5}, Yoshitaka Nagai^{2,4}, Emiko Kasahara³, Atsuo Sekiyama³, Seiichi Nagano^{1,2}, Hideki Mochizuki¹¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurotherapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, ³Preemptive Medical Pharmacology for Mind and Body, Osaka University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, ⁴Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kindai University Graduate School of Medicine, ⁵Department of Neurology, Faculty of Medicine, Academic Research Division, University of Toyama

[Objective] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that mainly affects motor neurons of the brain and spinal cord. Mislocalization and abnormal deposition of TDP-43 into the cytoplasm of neurons and glia cells is a hallmark of ALS, and TDP-43 is related to the disease progression. TDP-43 has many roles and one of which is to transport mRNA to axon in neuronal cells. We used micro array analysis and detected ferritin heavy chain (fthl) mRNA as one of TDP-43 target mRNAs transported to axon. Ferritin heavy chain has the ferroxidase activity and converts iron from the ferrous form (Fe²⁺) to ferric form (Fe³⁺) to regulate oxidative stress, so we examined the possibility that TDP-43 knockdown affects the amount of ferritin heavy chain and leads to increase of oxidative stress in axon of neuronal cells. [Methods] We cultured mouse primary neurons in insert chambers and microfluidic chambers and used RNAi for TDP-43 knockdown. We collected axonal fraction from insert chambers to analyze whether TDP-43 knockdown affects the amount of fthl mRNA and protein by qPCR and ELISA. By live cell imaging, we assessed Fe²⁺ in axon of neuronal cells cultured with microfluidic chambers. [Results] We confirmed that fthl mRNA and protein decrease and Fe²⁺ increases in axonal fraction of TDP-43 knockdown neuronal cells. We could observe enhancement of oxidative stress in TDP-43 knockdown neurons. [Conclusions] Our results support that TDP-43 affects fthl mRNA transport and regulates oxidative stress in neuronal cells.

Pe-026-1 Videofluoroscopic dysphagia scale estimates the gastrostomy timing in amyotrophic lateral sclerosis○Tomomi Shijo¹, Ryoukichi Ikeda², Naoki Suzuki¹, Jun Ohta², Jun Suzuki², Ai Hirano², Kengo Kato², Kensuke Ikeda¹, Rumiko Izumi¹, Shio Mitsuzawa³, Hitoshi Warita¹, Masaaki Kato³, Masashi Aoki¹, Yukio Katori²¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, ³Department of Neurology, Shodokai Southern Tohoku General Hospital

[Objective] Gastrostomy is the preferred route of feeding and nutritional support in ALS patients with dysphagia. However, there are no standards for gastrostomy that objectively quantify swallowing function. Therefore, we focused on scales that objectively quantify swallowing function, the videofluoroscopic dysphagia scale (VDS) in videofluoroscopic swallowing study (VFSS) to investigate whether those scales at diagnosis can be useful predictors for the timing of gastrostomy. [Methods] We retrospectively evaluated 22 consecutive patients with ALS who were diagnosed at out hospital and assessed the VDS within 3 months of diagnosis. Decline in the ALS functional rating scale revised (Δ ALSFRS-R) scores were used as an indicator of disease progression. The decreased body weight (Δ BW) and % forced vital capacity (%FVC) were used as the existing indicators for the timing of gastrostomy. [Result] We found that the VDS score of pharyngeal phase and total VDS score were significantly correlated with the Δ ALSFRS-R scores. These scores were also associated with the existing indicators for the timing of gastrostomy. Moreover, there was a significant correlation between the VDS score of pharyngeal phase and the time from diagnosis to gastrostomy, with a score of 31 or higher indicating the need for gastrostomy within 3 months (AUC 0.889, sensitivity 83.3%, specificity 91.7%). [Conclusion] The VDS score could reflect ALS disease progression as well as estimate the timing of gastrostomy in patients with dysphagia at diagnosis.

Pe-026-2 The influence of the serum concentration of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis

○Haruhisa Kato, Tomoko Saito, Makiko Naito, Shin Kwak, Hitoshi Aizawa

Department of Neurology, Tokyo Medical University Hospital, Japan

[Objective] To investigate the relationship between progression and serum perampanel (PER) concentrations in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). [Methods] We enrolled 12 sALS patients (9 males; 3 females) who were diagnosed with probable or definite ALS by the revised El Escorial criteria. These patients participated in and completed in the randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase 2 clinical study from our hospital. After completing the study, we obtained data of serum PER concentrations from residual samples of each patient. We divided patients into two groups; high PER concentration group (H group; n=4); low PER concentration group (L group; n=8). L group contained 5 patients who had received placebo. Patients with an average serum PER concentration of 400ng/ml or higher were classified into H group. We evaluate the change of the ALSFRS-R scores for each group at Weeks 12, 24, 36, and 48 after randomization. The Mann-Whitney U test was applied to the statistical analysis. [Results] At Weeks 12, 24, and 48, there was no difference between the groups in the degree of deterioration on bulbar, upper limb, lower limb, and respiratory subscores, and total ALSFRS-R score. However, at 36 week, there was a significant deterioration in bulbar subscore of H group compared to L group, and no significant difference in the other subscores. [Conclusion] High concentration of PER may exacerbate bulbar function in sALS patients. Controlling PER concentration may be helpful when PER is applied to the patients with sALS.

Pe-026-3 Motor unit firing pattern analysis using multichannel surface electromyography in ALS

○Yu-ichi Noto¹, Takamasa Kitaoji¹, Kohei Watanabe², Toshiaki Mizuno¹
¹Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ²School of Health and Sport Sciences, Chukyo University

Objective: The aim of this study was to elucidate the characteristics of the motor unit (MU) firing rate and its relationship with clinical factors in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients using high-density surface electromyography (surface-EMG) and MU decomposition analysis. **Methods:** Fifteen patients with ALS and 21 healthy controls prospectively underwent surface-EMG recording of the vastus lateralis muscle during sustained contraction at 10% of maximum voluntary contraction (MVC) on performing isometric knee extension. After decomposition analysis, instantaneous firing rates (IFRs) of individually identified MUs were calculated. Test for homogeneity of variance in IFRs in each group, comparison of IFRs/clinical variables (age, sex, and MVC) between ALS patients and controls, the analysis of correlation between individual mean IFR and clinical variables (MVC, disease severity (ALSFRS-R) and disease duration) in ALS patients were performed. **Results:** ALS and control groups were matched in age, sex and MVC. In Standard deviation of IFRs of ALS and control groups was not equal. Mean IFRs of MUs were higher in ALS patients than in controls at 20-30 s and 50-60 s during sustained contraction. There was no correlation between the clinical parameters and mean IFR of each patient. **Conclusions:** There is a wider variation of MU firing rates in ALS than in controls, and ALS patients had a higher MU firing rate. The assessment of MU firing rate by surface high-density surface-EMG can detect the change of the MU organization in ALS.

Pe-026-4 Far-field potential of CMAP (FFP-CMAP) as a reliable neurophysiological marker in ALS

○Mana Higashihara¹, Hiroki Yamazaki², Yuishin Izumi², Chizuko Oishi³, Takashi Chiba⁴, Hiroyuki Nodera^{2,5}, Shigeo Murayama¹, Ryuji Kaji^{2,6}, Masahiro Sonoo⁴
¹Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Tokushima University, ³Department of Neurology, Kyorin University, ⁴Department of Neurology, Teikyo University, ⁵Department of Neurology, Tenri Hospital, ⁶Department of Neurology, Utano Hospital

[Objective] To establish clinical utility of far-field potential of compound muscle action potential (FFP-CMAP) as a new physiological marker in ALS. **[Methods]** Patients with ALS and healthy controls were enrolled. To record FFP-CMAP, we placed proximal reference (pref) for ulnar and tibial nerve in addition to conventional distal reference (dref). Routine CMAP was recorded from the belly-dref lead, while the FFP-CMAP from the dref-pref lead. The routine CMAP and FFP-CMAP from ADM and AH muscles, and hypotenhar motor unit number estimation (MUNE) were tested. Longitudinal change and inter-rater reproducibility were also investigated. **[Results]** Enrolled were 17 patients with ALS (70 ± 12 years) and 10 age-matched controls. The amplitude of routine ulnar CMAP (8.3 ± 1.0 mV) and FFP-CMAP (4.6 ± 0.6 mV), and the hypotenhar MUNE value (66.8 ± 46.7) in ALS were smaller than in controls (p < 0.001). The amplitude of routine tibial CMAP (15.8 ± 7.1, p < 0.05) and FFP-CMAP (13.7 ± 6.7, p < 0.01) were also smaller in ALS. Regarding interrater reproducibility, intraclass correlation coefficient (ICC) were 0.94, 0.97 and 0.91 for ulnar routine CMAP, FFP-CMAP, and MUNE, respectively. Tibial FFP-CMAP demonstrated higher ICC value (0.99) when compared to routine CMAP (0.82). During follow-up period, routine ulnar CMAP, FFP-CMAP, and MUNE showed progressive decline, whereas both CMAP and FFP in the tibial nerve showed a strange curve that once increased and then decreased. **[Conclusion]** The FFP-CMAP is promising as a reliable neurophysiological marker for ALS.

Pe-027-1 Expansion of the ACAGG repeat motif in RFC1 in Japanese patients with cerebellar ataxia

○Shingo Koide¹, Tomohiko Ishihara^{1,2}, Sachiko Hirokawa², Satoko Sakakibara³, Ikuko Aiba³, Osamu Onodera^{1,2}
¹Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Center for Bioresource-based Researches, Brain Research Institute, Niigata University, ³Department of Neurology, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital

[Objective] CANVAS (Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome) is a disorder characterized by late-onset cerebellar ataxia, sensory neuropathy, and vestibular dysfunction caused by a biallelic expansion of an intronic AAGGG repeat in *RF1* gene. In Europe, it accounts for 22% of late-onset solitary ataxias (Cortese A. et al., Nat Genet. 2019). Recently, the ACAGG repeat, a novel CANVAS pathogenic mutation, has been found in the two families in the Asia-Pacific region (Scriba CK. et al., Brain. 2020). And, in Japan, Tsuchiya et al. studied 37 cases and found AAGGG repeats in three familial cases and ACAGG repeats in one sporadic case (M Tsuchiya. et al., J Hum Genet. 2020). The frequency and pathogenic mutation of CANVAS may differ between Japan and Europe. We retrospectively reviewed adult-onset ataxia cases to clarify the frequency and feature of CANVAS in Japan. **[Methods]** We included 137 cases of adult-onset spinocerebellar degeneration that were negative for SCA1, 2, 3, 6, 8, 17, 31, and DRPLA. We screened the pathogenic repeats of the *RF1* gene by repeat priming PCR and determined these extended repeat sequences by the Sanger method. **[Results]** Among the 13 screening positive cases, we found a pathological repeat of one case with (ACAGG)_{exp}. The case was a 70-year-old man who presented cerebellar ataxia and sensory neuropathy. **[Conclusion]** We demonstrated the pathogenicity of the ACAGG repeat motif in one case. This study indicates that the frequency of CANVAS is rare in Japan and *RF1* gene mutations have genetic variation between Europe and Japan.

Pe-027-2 Phase II Study of a Protein Aggregation Inhibitor for Polyglutamine Disease

○Tomohiko Ishihara¹, Kensuke Ikenaka², Yuji Takahashi³, Takanori Yokota⁴, Kinya Ishikawa⁴, Makito Hirano⁵, Yoshitaka Nagai⁵, Osamu Onodera¹
¹Department of Neurology, Medical and Dental Hospital, Niigata University, Japan, ²Osaka University, ³National Center of Neurology and Psychiatry, ⁴Tokyo Medical and Dental University, ⁵Kinki University

[Objective] Polyglutamine (polyQ) disease is caused by polyQ chains derived from abnormal elongation of CAG repeats in the causative gene. The protein undergoes a conformational change from a monomer to an insoluble polymer. Small molecules that affect the conformational change of the protein and stabilize the native conformation are called chemical chaperones. We found L-arginine as a candidate drug for treatment by chemical chaperone action for the polyQ disease through assay systems screening and animal experiments (Minakawa EN et al., Brain. 2020). Here, we report on a protocol of phase II clinical trial (AJA030-002) to evaluate the efficacy and safety of L-arginine. It was adopted by the AMED and started in 2020. **[Method]** The design of the clinical trial is a placebo-controlled, double-blind, randomized intergroup study (Investigator Initiated Trial), and is being conducted at five sites. The target population was adult patients with spinocerebellar ataxia type 6. The number of patients was 20 in both the test and control groups. The dose was 0.38 g/kg/day of L-arginine in the study drug group, and the observation period was 52 weeks. The primary endpoint was the change from baseline in SARA total score at 48 weeks. **[Results]** 40 entries were completed within the scheduled period. **[Conclusions]** The observation of all patients will be completed during the clinical trial period, and statistical analysis will be proceeded.

Pe-027-3 The CAG repeat length of CACNA1A in both alleles affects the age of onset of SCA6

○Yuya Hatano, Tomohiko Ishihara, Sachiko Hirokawa, Osamu Onodera
 Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan

[Objective] Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) is an autosomal dominant disorder caused by the expansion of CAG repeats in the *CACNA1A* gene. In a few cases, the repeat are expanded in both alleles. Although it has been suggested that these homozygous SCA6 cases have an early onset, only a few cases have been reported and are still controversial (Soga K. et al., J Neurol Sci. 2017). Then, we investigated the involvement of homozygous repeat expansion in a large group of SCA6 cases. **[Methods]** We analyzed both allele CAG repeat length in 357 patients with SCA6 diagnosed by genetic testing between 1992 and 2020 in our institute. We defined the >21 CAG repeat expansion as pathological. Multiple regression analysis predicted the association between the number of repeats and age of onset (AOO). The difference in AOO between the homozygous and heterozygous groups was tested by Mann-Whitney U test. **[Results]** 11 of 357 patients with SCA6 were homozygous cases, and repeat length in longer alleles was 21 or 22 in all 11 cases. In an analysis of cases having longer allele with 21-22 repeats (n = 232), homozygous cases (mean ± SD): 51.4 ± 12.5 years) had a significantly younger AOO (p = 0.036) than heterozygous cases (58.6 ± 8.2 years). AOO was predicted by the multiple regression equation: (AOO) = 172.0 - 0.64* (shorter allele) - 4.87* (longer allele) (Adjusted R-squared: 0.45, shorter allele: p = 0.032, longer allele: p < 2e-16), and shorter alleles were also significantly associated with AOO. **[Conclusions]** In this study, we showed that CAG lengths of both alleles affect the AOO of SCA6.

Pe-027-4 Significance of ataxias in Initiative on Rare and Undiagnosed diseases (IRUD)

○Yuji Takahashi¹, Hidetoshi Date¹, Yuka Hama¹, Hideki Oi², Shinji Kosugi³, Naomichi Matsumoto⁴, Kenjiro Kosaki⁵, Yoichi Matsubara⁶, IRUD Consortium¹, Hidehiro Mizusawa¹
¹Department of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Clinical Data Science, Clinical Research & Education Promotion Division, National Center of Neurology and Psychiatry, ³Department of Medical Ethics/Medical Genetics, Kyoto University School of Public Health, ⁴Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, ⁵Center for Medical Genetics, Keio University School of Medicine, ⁶National Center for Child Health and Development, ⁷IRUD Consortium

Background and Objective: Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD) is a national project in Japan to provide accurate diagnosis, discover causes and pave the way to provide cures for those diseases. The objective of this study is to investigate the frequency of genes associated with ataxia in IRUD. **Design/Methods:** The participants fulfilling IRUD entry criteria including objective signs that cannot be attributed to a single organ were subjected to whole exome sequence analysis (WES). Genes associated with ataxia, "ataxia genes", were defined as those which clinical description in Online Mendelian Inheritance in Man contained ataxia, which amounted to 612 genes as May 2020. Likewise, "SCD genes" were defined as those associated with spinocerebellar degeneration involving SCA, SCAR, AOA or SCAX disease nomenclatures. **Results:** By the end of March 2021, 6301 pedigrees consisting of 18136 individuals were registered in IRUD. WES was completed in 5136 pedigrees and a final diagnosis was established in 2247 pedigrees (43.8%). The total number of aberrated genes and pathogenic variants were 657 and 1247, respectively, among which 114 genes (17.4%) with 320 pathogenic variants belonged to "ataxia genes". Eight "SCD genes" were identified including *APTX* (AOA1/EA0H), *CACNA1A* (SCA6 and EA2), *ITPR1* (SCA15/29), *KCNB3* (SCA19/22), *SETY* (AOA2), *SPTBN2* (SCA5), *SYNE1* (SCAR8) and *SYT1* (SCAR11). **Discussion and Conclusion:** Ataxia genes were relatively frequent in IRUD, demonstrating their complex phenotypes and the significance of ataxias in rare disease research projects.

Pe-027-5 withdrawn

Pe-028-1 CD11c^{high} B cell expansion in patients with neuromyelitis optica○Eiichiro Amano^{1,2}, Wakiro Sato², Hiromi Yamaguchi²,
Takanori Yokota¹, Takashi Yamamura²¹Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan,
²Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

[Objective] CD11c^{high} B cell has recently gained attention as the precursor of autoreactive B cells in several autoimmune diseases. This study aims at characterizing CD11c^{high} B cell in patients with neuromyelitis optica (NMO). [Methods] Anti-AQP4 antibody positive NMO patients, who meet the diagnostic criteria (Wingerchuk et al., 2015) were enrolled in this study. Freshly isolated peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of 29 patients (female/male = 27/2, age = 55.5 ± 11.9) were analyzed, and compared with 20 healthy volunteers (female/male = 17/3, age: 52.6 ± 12.6). 14 patients were newly treated with satralizumab (SA) and the profile of PBMC was compared before and after the induction of SA 4 months later. All the patients were in remission, and no patients with SA experienced relapses. [Results] Within the CD19+B cell fraction, CD11c^{high} B cell frequency per B cell was significantly increased in patients (p<0.01) and it was correlated with CD19+CD38^{high}CD27^{high} plasmablast frequency (p<0.01 Spearman r = 0.6121). Contrary to plasmablast, CD11c^{high} B cell did not express IL-6R and did not decrease after SA treatment. CD11c^{high} B cell differentiates into plasmablast by stimulation with TLR7 agonist, IL-21, IL-2, and IFN γ or IFN β . [Conclusions] This study confirmed that CD11c^{high} B cell is the precursor of plasmablast and differentiates into plasmablast via TLR7 signaling and interferon signaling. SA suppress the disease activity by inhibiting plasmablast with IL-6R blockade, but the remaining CD11c^{high} B cell have the potential of triggering relapses by the withdrawal of SA.

Pe-028-2 A novel automated quantitative system for LOTUS, a candidate biomarker for disease activity in MS○Keita Takahashi, Hideyuki Takeuchi, Takuya Ikeda,
Shunnta Hashiguchi, Misako Kunii, Ken-ichi Tanaka,
Atsuko Katsumoto, Mikiko Tada, Hiroshi Doi, Fumiaki Tanaka
Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University, Yokohama, Japan

[Objective] Multiple sclerosis (MS) is characterized by repeated relapses and remissions (RRMS) followed by a persistent progression (SPMS). In MS, appropriate biomarkers evaluating neuroinflammatory activities have yet to be established. We previously reported that the cerebrospinal fluid (CSF) level of lateral olfactory tract usher substance (LOTUS) showed an inverse correlation with the neuroinflammatory activities in RRMS and a constant decrease in SPMS by semi-quantitative method in conventional immunoblotting. Here we employed automated capillary immunoassay system to evaluate CSF LOTUS level. [Methods] CSF were collected from patients with RRMS (n = 15), SPMS (n=10), and disease controls including ALS (n = 22) and MSA (n = 8), and also from healthy controls (n = 16). CSF levels of LOTUS were quantified by an automated capillary immunoassay system. [Results] In RRMS, CSF LOTUS levels were significantly decreased in relapsing phase and recovered to the normal range in remitting phase, whereas in SPMS, LOTUS levels were consistently decreased independent of inflammatory activity. LOTUS levels remained normal range in disease controls. [Conclusions] We successfully quantified CSF LOTUS levels by capillary immunoassay system. This system has advantages over conventional immunoblotting in high throughput, highly automated procedures, and excellent quantitative accuracies. Measurements of LOTUS levels by an automated capillary immunoassay system will contribute to development of a novel biomarker for easily assessing neuroinflammatory activities and transition to SPMS.

Pe-028-3 Therapeutic effect of anamorelin on experimental autoimmune encephalomyelitis○Yuki Nakazato¹, Masamitsu Nakazato²¹Division of Respirology, Rheumatology, Infectious Diseases, and Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Japan, ²Frontier Science Research Center, University of Miyazaki

[Objective] Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system characterized by inflammation, demyelination and neurodegeneration. Anamorelin which is a selective agonist of ghrelin receptor was first approved in Japan in 2021 for the treatment of cancer cachexia. Previous study showed ghrelin attenuated motor deficit in model mice of MS (Theil MM, et al. *J Immunol* 2009). Thus, we aimed to determine therapeutic effect of anamorelin on experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). [Methods] We intraperitoneally injected anamorelin diluted in 0.5% DMSO every day for 14 days after MOG₃₅₋₅₅ immunization. Sham-treated animals were injected with 0.5% DMSO. We assessed daily EAE scores for 28 days, and performed hematoxylin and eosin staining, immunohistochemistry, and quantitative PCR (qPCR) of cellular markers and immunology mediators in the spinal cord, draining lymph node (DLN) and spleen at peak of disease. To examine the effect of anamorelin on immune cells, we administered anamorelin to splenocytes collected from the spleen of EAE mice, and analyzed gene expression in splenocytes by using qPCR. [Results] Anamorelin treatment slightly attenuated motor deficit in EAE, reduced the expression of *Tnfr*, *Ifng*, *Il-17* mRNAs in the spinal cord and DLN, and suppressed inflammatory infiltration and demyelination in the spinal cord of EAE mice. In the presence of anamorelin, the expression of *Tnfr*, *Ifng*, *Il-17* in splenocytes from EAE mice were reduced. [Conclusions] Anamorelin might be a therapeutic option in MS.

Pe-028-4 Increased effector memory T cell ratio observed in Siponimod low-responders○Atsuko Katsumoto^{1,3}, Benjamin Raveney^{2,3}, Wakiro Sato^{2,3},
Ryoji Kurosawa¹, Yowei Lin^{1,3}, Tomoko Okamoto^{1,3}, Yuji Takahashi¹,
Takashi Yamamura^{2,3}¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, ³Multiple Sclerosis Center, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

Background: Siponimod selectively binds to SIP1/SIP5 to induce degradation in T and B cells, thereby reducing the lymphocytes migration from the lymph nodes to the CNS. The mechanism of action is similar to that of the SIP receptor modulator fingolimod, however, little is known how T cell is affected by siponimod. Methods: The siponimod-treated patients were assessed by clinical stability, changes in EDSS score and Multiple Sclerosis Functional Composite score, and classified into three groups based on therapeutic reactivity. T cell subpopulation composition were analyzed at the time of induction, 3 and 6 months later by flow cytometry, and compared between high-responders and low-responders. Results: Out of forty-four siponimod-treated patients, 10 (22.7%) and 16 (36.4%) patients were considered as high- and low-responders, respectively. Siponimod treatment reduced both helper T (Th) and cytotoxic T (Tc) cells, however, Th cells were much more affected. Naïve and central memory T cells were reduced in all groups at 3 months compared to the baseline. Notably, there was relative expansion of effector memory T cells in the low-responder group (p=0.036). The proportion of naïve cells recovered in the high-responders at 6 months, while there was no tendency in low-responders. Conclusions: Therapeutic response to siponimod differs among patients with SPMS. Although the influence of previous treatment cannot be completely ruled out, increased effector memory T cell ratio after induction might be an indication of low-responder to siponimod.

Pe-029-1 Different profiles in longitudinal brain atrophy in patients with MS and NMOSD○Hiroki Masuda¹, Masahiro Mori¹, Akiyuki Uzawa¹,
Tomohiko Uchida^{1,2}, Mayumi Muto^{1,3}, Ryohei Ohtani^{1,4}, Reiji Aoki¹,
Satoshi Kuwabara¹¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan, ²Department of Neurology, Eastern Chiba Medical Center, ³Department of Neurology, Chiba Rosai Hospital, ⁴Department of Neurology, Kimitsu Central Hospital

[Objective] No difference in the longitudinal brain atrophy rate was reported in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) and aquaporin-4 antibody-positive NMOSD (AQP4+NMOSD). The aim of this study was to investigate profiles and possible mechanisms for longitudinal brain atrophy in MS and NMOSD. [Methods] We studied the relations between the longitudinal brain atrophy rate and clinical data in patients with MS and AQP4+NMOSD in retrospective cohorts. [Results] We enrolled 60 patients with MS and 44 with AQP4+NMOSD. At baseline, MS patients were younger and had a lower Kurtzke's expanded disability status scale score than NMOSD patients. Disease duration, annual relapse rate (ARR), and intervals from the last attack were not significantly different between the groups. The annualized atrophy rate (AAR) of normalized brain volume (NBV) was similar between the MS (median, 0.46) and NMOSD (median, 0.49; P = 0.65) groups. After adjustment of age and the presence of clinical relapse, no differences of the AAR of NBV were found for MS and NMOSD. Positive correlation was found for AAR of NBV in MS (rho = 0.30, P = 0.021), but not in NMOSD. The length of the spinal cord lesion positively correlated with AAR of normalized grey matter volume in the NMOSD group (rho = 0.31, P = 0.044), but not in the MS group. [Conclusions] The longitudinal brain atrophy could be caused by brain lesions themselves in MS, and dying-back axonal degeneration resulting from spinal cord lesion in NMOSD.

Pe-029-2 Clinical characteristics of early and late onset neuromyelitis optica spectrum disorder

○Koji Furukawa, Atsushi Tsujimura, Kenichi Komatsu, Tomokazu Nakagawa, Masakazu Miyamoto, Yuwa Oka, Kan Niimi, Yasuhisa Sakurai, Akihiro Ueda, Ryosuke Sakai, Makio Takahashi
Department of Neurology, Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Japan

[Objective] Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) usually develops around 40 years of age in average. Few reports mentioned that the clinical characteristics of early-onset (EO-NMOSD) and late-onset NMOSD (LO-NMOSD) are different. Therefore, we described clinical characteristics of 8 cases in our hospital, who showed aquaporin-4 antibody (AQP4-Ab)-positive NMOSD to compare EO-NMOSD and LO-NMOSD. [Methods] We performed a retrospective study of AQP4-Ab-positive 3 original cases of EO-NMOSD (age at onset; 23-36y) and 5 cases of LO-NMOSD (age at onset; 67-74y) who fulfilled the 2015 International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis criteria. We reviewed the following clinical information: age at onset, symptoms, history of treatment, Expanded Disability Status Scale (EDSS) at the time of diagnosis, and MRI findings at the onset of symptoms. [Results] All patients were female, and treated with high dose methylprednisolone pulse therapy. Optic neuritis manifested as the first symptoms was 1 case (33%) of EO-NMOSD, and 1 case (20%) of LO-NMOSD, respectively. Spinal cord lesion as the first symptoms was 2 case (67%) of EO-NMOSD, and 4 case (80%) of LO-NMOSD. Plasmapheresis was done in 3 cases (100%) of EO-NMOSD and 3 cases (60%) of LO-NMOSD. Patients with an EDSS score at 3 or more at the onset of symptoms were 2 cases (67%) of EO-NMOSD and 4 cases (80%) of LO-NMOSD. [Conclusions] Compared to EO-NMOSD, LO-NMOSD has less optic neuritis and more spinal cord lesions and tends to have a higher degree of disability score at disease onset.

Pe-029-4 Clinical and laboratory features of long-term relapse-free MOGAD cases

○Masahiro Mori, Reiji Aoki, Akiyuki Uzawa, Hiroki Masuda, Tomohiko Uchida, Mayumi Muto, Ryohei Ohtani, Satoshi Kuwabara
Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

[Background] Although it was reported that MOGAD cases usually have relapses during long disease courses, we sometimes encountered long-term relapse-free MOGAD cases. [Objective] To clarify the clinical and laboratory features of long-term relapse-free MOGAD cases. [Methods] Among 64 MOGAD patients we have seen at our hospital, we selected 1) relapse-free patients for ≥ 4 years before the last visit without any relapse prevention therapy (RPT) (Relapse (-)RPT (-)group), and 2) patients who had 1 or more relapses under RPT for ≥ 6 months (Relapse (+)RPT (+)group), and collected clinical and laboratory data from their medical records. [Results] Each 12 patients were classified into Relapse (-)RPT (-) and Relapse (+)RPT (+) groups. Sex ratio, age and disease duration at the last visit, and lesion sites were similar between two groups. EDSS at the last visit were less in Relapse (-)RPT (-) group (mean \pm SD: 1.6 \pm 1.4) than Relapse (+)RPT (+) group (mean \pm SD: 2.9 \pm 2.0). Ten case in the Relapse (-)RPT (-) group were repeatedly tested anti-MOG antibody, and 6 (60%) of them experienced negative conversion of anti-MOG antibody. [Conclusions] Not only negative conversion of anti-MOG antibody but also some other factors may cause long-term Relapse (-)RPT (-) status.

Pe-029-6 Theory of mind and its neuroanatomical correlates in patients with multiple sclerosis

○Hiroaki Yokote^{1,2}, Kazumi Okano¹, Shuta Toru¹
¹Department of Neurology, Nitobe Memorial Nakano General Hospital, Japan, ²Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Introduction Theory of mind (ToM) is defined as the ability to access the mental states of others. Although ToM has been extensively studied in patients with neurological diseases, relatively little is known about the impact of multiple sclerosis (MS) on ToM. Objectives This study investigated ToM impairment and its neuroanatomical relationship in patients with MS. Methods This study included 20 patients with relapse-onset MS and 27 age- and sex-matched volunteers as healthy controls (HC). All the participants underwent neuropsychological tests as well as ToM tasks, including 'Reading the Mind in the Eyes' Test (RMET) and Faux Pas Test (FPT). Imaging analyses were performed based on 3D T1-weighted brain MR images obtained from all the patients with MS, using FreeSurfer software. Results Both RMET and FPT scores were significantly lower in patients with MS than in HC ($p < 0.01$). FPT scores were positively correlated with the right thalamus ($p = 0.012$) and left pallidum ($p = 0.0021$) volumes as well as regional cortical thickness of ten areas (cluster-wise $p < 0.05$), including orbitofrontal cortex and temporal-parietal junction after adjusting for age. Conclusions Both RMET and FPT performances are impaired in patients with MS. Furthermore, FPT performance was significantly associated with subcortical structure's volume and regional cortical thickness.

Pe-029-3 Treatment and rehabilitation in 4 cases of NMOSD

○Jun-ichi Kitamura¹, Shigeru Yamauchi², Aoi Momita³, Takeaki Ueda⁴, Keisuke Kohga⁵, Izumi Kanemitsu⁶
¹Department of Neurology and Rehabilitation, Kohga General Hospital, Japan, ²Department of Neurosurgery, Kohga General Hospital, ³Department of Nephrology, Kohga General Hospital, ⁴Department of Ophthalmology, Kohga General Hospital, ⁵Department of Gastroenterology, Kohga General Hospital, ⁶Department of Urology, Kohga General Hospital

Object: NMOSD was established by AQP4 antibody detection in 2004. Treatment and rehabilitation of 4 NMOSD cases is reported. Subjects: Case 1: 53 y/o women treated by steroid pulse (SP) as multiple sclerosis resulted in paraplegia and visual loss in 1979. NMOSD was diagnosed in 2021 as AQP4 antibody positive. MRI revealed severe atrophy of spinal cord and optic nerves. EDSS was 8.5. Case 2: 70 y/o male was suffered from paraplegia and parenthesis after comirnaty vaccine. MRI revealed cervical and thoracic lesion. CSF revealed AQP4 antibody positive and albuminocytologic dissociation. Normal MCV and delayed SCV suggested sensory polyneuropathy. In addition to SP, plasma exchange (PF) was effective. EDSS recovered to 2.5. Case 3: 59 y/o male suffered from paraplegia. Although AQP4 antibody was negative, MRI revealed lesions from cervical to thoracic spinal cord. In addition to SP, PF was effective. EDSS recovered to 2.5. Case 4: 53 y/o female with SLE and Sjögren syndrome was suffered from paraplegia. MRI revealed lesions form medulla to thoracic spinal cord. AQP4 antibody was positive. In addition to SP, PF was effective. EDSS remained at 7.0, but ADL by wheel chair became independent by rehabilitation. Result: Case 1 treated as MS by only SP resulted in complete visual loss and paraplegia. PF in addition to SP may avoided visual loss like other cases. Conclusion: PF in addition to SP and non-traumatic spinal cord injury rehabilitation is mandatory for NMOSD patients. The relationship between comirnaty vaccine and NMOSD in Case 2 remains to be solved.

Pe-029-5 PARANEOPLASTIC NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER: CASEREPORT AND SYSTEMATIC REVIEW

○Natnasak Apiraksattayakul¹, Sakdipat Songwisit¹, Nanthaya Tisavipat², Jiraporn Jitprapaikulsan^{1,2,3}
¹Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand, ²Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, ³Siriraj Neuroimmunology Center, Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Background: Over the last decade, increasing number of reports have illustrated associations between neoplasms and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). However, types of neoplasms and temporal relationship have not been widely studied. Objective: To evaluate the associations between neoplasms and NMOSD by means of temporal relationship, risk factor, and pathology. Methods: Systematic review was performed independently by two investigators. Fifty-nine articles were included from initial screening and 87 relevant AQP4-ab positive cases were retrieved. Three cases of paraneoplastic NMOSD presented in this article were also included. One case in this article had associated melanoma which had never been reported before. Results: The median age of onset of NMOSD symptoms was 53 years and 86% of cases were female. The associated neoplasms included breast cancer, lung cancer, and lymphoma affecting 22%, 17%, 12% of patients respectively. In 33% of all patients was diagnosed with neoplasms before the onset of NMOSD by a median of 10 (range 1 - 180) months. The other 56% had symptoms of NMOSD prior to tumor diagnosis by a median of 1 (range 0 - 180) months. Tissue pathology showed expression of AQP4 in 14 patients (82%). Conclusion: The diagnosis of cancer may either precede or follow the onset of NMOSD. Certain evidences demonstrate tumor expression of AQP4 suggestive of paraneoplastic association. Cancer screening in NMOSD patients should be done based on the prevalence of tumors by age group and risk factors.

Pe-030-1 nNOS activation in the pathogenesis of caveolin-3-deficient limb-girdle muscular dystrophy 1C

○Yutaka Ohsawa¹, Shunichi Shirakawa¹, Shin-ichiro Nishimatsu², Yoshihide Sunada¹
¹Neurology, Kawasaki Medical School, Japan, ²Natural Science, Kawasaki Medical School

[Background] Caveolins form flask-like invaginations of plasma membrane, known as caveolae and bind to and regulate signaling molecules, including Ras, Src, PKC, and EGFR. By transgenic overexpression of a dominant-negative disease-causing mutant of caveolin-3 (CAV-3^{P104L}), we previously generated a mouse model of caveolin-3-deficient limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) 1C. The mice had myopathy characterized by atrophy with the activation of sarcolemma neuronal NOS (nNOS). [Objective] To investigate the role of the nNOS activation in the pathogenesis leading to caveolin-3-deficient LGMD1C. [Methods] The caveolin-3/nNOS-double-deficient mice were generated by mating of the caveolin-3-deficient mice (CAV-3^{P104L/+}) with nNOS-deficient mice (nNOS^{-/-}) (n=10). [Results] The double-deficient mice exhibited a significant ($p < 0.05$) reduction in the muscle mass and the single myofiber area when compared to the caveolin-3-deficient mice. The mice were significantly ($p < 0.05$) weaker than the caveolin-3-deficient mice both in grip strength and muscle tetanic force. Caveolin-3 colocalizes and coimmunoprecipitates with nNOS and suppresses activation of nNOS *in vitro*. [Conclusions] These data indicate that sarcolemmal nNOS activation prevents muscle atrophy in the caveolin-3-deficient LGMD1C. Underlying molecular mechanisms were explored by which activated sarcolemmal nNOS suppresses muscle atrophy.

Pe-030-2 Avalglucosidase alfa COMET Extension in Late-onset Pompe Disease: Efficacy and Safety At 97 Weeks○Mitsunobu Ikeda¹, Priya S. Kishnani², Jordi Diaz-Manera³, Yin-Hsiu Chien⁴, Young Chul Cho⁵, Mazen M. Dimachkie⁶, Benedikt Schoser⁷, COMET Investigator Group⁸¹Sanofi K.K., Japan, ²Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA, ³John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, Newcastle University International Centre for Life, Newcastle upon Tyne, UK, ⁴Department of Medical Genetics and Pediatrics, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, ⁵Gangnam Severance Hospital, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea, ⁶University of Kansas Medical Center, Department of Neurology, Kansas City, KS, USA, ⁷Friedrich-Baur-Institute, Department of Neurology, LMU Klinikum München, München, Germany, ⁸COMET Investigator Group

Objective Report safety/efficacy of avalglucosidase alfa (AVAL) in late-onset Pompe disease patients (pts) in the extended treatment period (ETP) of Phase 3 COMET (NCT02782741) after a 49-wk primary analysis period (PAP). Methods All 51 pts who received AVAL 20mg/kg every 2 wks (qw) in the PAP continued this in the ETP. Of 49 pts who received alglucosidase alfa (ALGLU) 20mg/kg qw in the PAP, 44 entered the ETP switching to AVAL 20mg/kg qw. Results Changes (LSmean [SE]) from Wk 0-97 in forced vital capacity %predicted were +265 (1.05) for AVAL PAP-arm vs +0.36 (1.12) for switch-arm pts and changes in 6-min walk distance were +1860 (1201)m for AVAL PAP-arm vs +456 (1244)m for switch-arm pts. Similar trends occurred in other Wk 97 outcomes. Treatment-emergent adverse events (AEs) in the ETP were seen in 49 (96%) AVAL PAP-arm and 42 (95%) switch-arm pts. 5 pts discontinued treatment during the ETP by Wk 97 for AEs (1 event each - treatment-related: ocular hyperemia, erythema, urticaria, respiratory distress; non-treatment related: acute myocardial infarction, pancreatic adenocarcinoma). In the ETP, 12 AVAL PAP-arm and 10 switch-arm pts had treatment-emergent serious AEs (SAEs); 3 and 2 of them, respectively, had SAEs related to treatment. Switch pts showed no safety or immunogenicity-related concerns. Conclusions Results show sustained treatment effect and continued benefit with AVAL beyond the PAP, and stabilization of treatment effect after switching from ALGLU to AVAL over 97 wks, supporting long-term maintenance of clinically meaningful outcomes with AVAL.

Pe-030-4 withdrawn**Pe-030-3** Tricosanoic acid conjugated DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide is highly efficient in mouse muscle

○Sakino Kawabata, Nozomi Toide, Tetsuya Nagata, Kie Yoshida-tanaka, Kensuke Ihara, Takanori Yokota

Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan

[Objective] We have shown that cholesterol-conjugated DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide (Chol-HDO) efficiently knock down genes in many organs, including central nervous system and skeletal muscle by systemic administration, and we believe that HDO can be useful in the treatment of neuromuscular diseases. In this study, we aimed to create a new structure of lipid ligand conjugated HDO with higher efficacy in skeletal and cardiac muscle and higher safety for the treatment of muscle diseases. [Methods] We synthesized a panel of HDOs conjugated with fatty acids of varying alkyl chain lengths and intravenously injected them into C57BL/6J mice at 50 mg/kg to screen for the knockdown effect of *Malat1* in gastrocnemius muscle (n = 2). We then performed a dose-response study of two novel fatty acid conjugated HDOs with high efficiency in the screening with Chol-HDO and examined knockdown effect in cardiac and skeletal muscle and adverse effects (n = 4). [Results] Tricosanoic acid conjugated HDO (C23-HDO) and docosanoic acid conjugated HDO (C22-HDO) had similar effects to Chol-HDO in skeletal muscle. C23-HDO had had better effect than Chol-HDO in cardiac muscle at a low dose. Furthermore, side effect at a high dose was milder than with Chol-HDO. [Conclusions] C23-HDO efficiently knock down genes in skeletal and cardiac muscle with few side effects, and can be useful in the treatment of muscle diseases.

Pe-031-1 Effects of siponimod on experimental autoimmune neuritis○Takafumi Uchi^{1,2}, Jun Isonishi², Hideo Kihara², Mari Matsushima², Tomomi Imamura², Shingo Konno^{1,2}, Hideki Sugimoto^{1,2}, Toshiki Fujioka^{1,2}¹Toho University Graduate School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Japan, ²Toho University Ohashi Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Japan

Objectives: To examine the effect of siponimod (S) on experimental autoimmune neuritis (EAN). Methods: 7-week-old female Lewis rats were immunized with synthetic peptide of bovine P2 protein (aa. 53-78). Motor disability was assessed daily using 9-grade scale. From 5 days after immunization (D 5) through D 28, rats (n=26) were fed by 1mg/kg of S in PBS orally (S group). Control rats (n=26) were fed by PBS only. At D 5, 9, 12, 15, 21 and 28, popliteal lymph nodes (LN) and cauda equina (CE) were collected after thorough perfusion using cool PBS. We investigated mRNA expression of, interferon gamma (IFN) and IL-10 in LN and CE by real-time PCR. Additionally, in CE, gene expression involved in peripheral nerve regeneration (c-Jun, Shh) were examined similarly. For histological study, sections of CE were stained by H&E and LFB. Results: Motor paralysis peaked at D14-16, significantly mild in S group during entire course. Histologically, cell infiltration and demyelination correlated with motor paralysis. In EAN LN, IFN peaked at D9 and IL10 peaked at D15. S suppresses these expression. In EAN CE, IFN peaked at D12 and IL-10 peaked at D 15, whereas they showed only gentle peaks in S group. c-Jun and Shh increased at D12-28 especially in S group. Discussion: S inhibited EAN clinically and histologically. That S inhibited IFN but did not facilitate IL10 indicates Th1 suppression is its main arm. S seems stimulate c-Jun and Shh expression during recovery suggesting activating remyelination. Conclusions: Siponimod might be an optional treatment for autoimmune neuritis.

Pe-031-2 withdrawn**Pe-031-3** Novel cleavage of TTR during acidic conditions informs amyloid fibril formation in ATTR amyloidosis○Tatsufumi Murakami^{1,2}, Mineyuki Mizuguchi³, Yoshihide Sunada¹¹Department of Neurology, Kawasaki Medical School, Japan, ²Faculty of Rehabilitation, Kawasaki University of Medical Welfare, Japan, ³Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

[Objective] Transthyretin (TTR) amyloid (ATTR) contains full length or a mixture of full and C-terminal fragmented TTR. Early-onset patients with ATTR V30M amyloidosis with polyneuropathy usually show full-length TTR in amyloid fibrils, and late-onset ones can present a mixture of full and fragmented TTR. In patients with wild-type (WT) ATTR amyloidosis with cardiomyopathy, a mixture of full and fragmented TTR is usually detected in amyloid fibrils. Recently, it has been proposed that trypsin-like proteolytic cleavage of TTR triggers its amyloid fibril formation. In the present study, we examined the effect of acidic conditions on the cleavage of TTR. [Methods] V30M and WT TTR samples were incubated under acidic conditions at 37 °C and analyzed by SDS-PAGE. We tested the ability of a spectrum of protease inhibitors to block V30M TTR cleavage. Human Schwann cell lysates were analyzed by western blot using an anti-human TTR antibody. [Results] We found that acidic conditions could cleave the residue 48-49 peptide bond of WT and V30M TTR, causing the C-terminal 49-127 TTR fragment. V30M TTR was more susceptible to this cleavage than WT TTR. The TTR cleavage was not blocked by several classes of protease inhibitors. Furthermore, the TTR fragment was observed in human Schwann cell lysates by western blot analysis. [Conclusions] These findings suggest that acidic conditions may play an important role for not only amyloid fibril formation but also producing the C-terminal TTR fragment.

Pe-031-4 MR Neurography is a useful tool for the differential diagnosis of non-traumatic drop finger

○Yuki Kitazaki^{1,2}, Asako Ueno^{1,2}, Naoko Takaku¹, Tomohisa Yamaguchi¹, Souichi Enomoto¹, Norimichi Shirafuji¹, Masamichi Ikawa¹, Osamu Yamamura¹, Daisuke Yamauchi³, Tadanori Hamano¹

¹Department of Neurology, University of Fukui, Japan, ²Department of Neurology, Fukui-ken Saiseikai Hospital, Japan, ³Department of Orthopedics, Fukui-ken Saiseikai Hospital

[Objective] The main differential diagnoses for patients with non-traumatic drop finger include distal cervical spondylotic amyotrophy (CSA), posterior interosseous nerve palsy (PIN), and distal neuralgic amyotrophy (NA). We evaluated whether MRN was useful in differentiating each disease in patients with drop finger. [Methods] Twenty patients (12 men and 8 women, mean age 48.2±8.6 years) with drop finger due to non-neoplastic, non-traumatic causes, who visited our hospital and the other hospital between April 1, 2015 and January 1, 2021 and were included in our study. Diagnostic criteria were as follows: distal CSA was diagnosed by neuropathy in the C8 spinal nerve with root compression on spine MRI, PIN was diagnosed by surgical findings of the posterior interosseous nerve in the Department of Orthopedic Surgery, and NA was diagnosed by clinical findings and neurophysiological examination (nerve conduction and electromyogram studies). Our analysis revealed 8 cases of distal CSA, 4 cases of PIN, and 8 cases of NA. [Results] The clinical findings did not differentiate between diseases in patients with drop finger. Nerve conduction studies were not useful because patients with distal CSA also had complications from axonal-type peripheral neuropathy. Images from MRN showed nerve root enlargement and high-signal findings in the nerve roots only in patients with NA, and immunotherapy was effective in all patients with NA. [Conclusions] The use of MRN combined with clinical and neurophysiological findings is useful for early diagnosis of patients with NA and drop finger.

Pe-032-1 withdrawn

Pe-031-5 Rare Presentation of Guillain-Barre Syndrome: Cardiogenic Shock secondary to Complete Heart Block

○Nikka Carla Gerona, Ty Alekzander Talamera, Ma. Sylvia Theresa De Pili
St. Paul's Hospital Iloilo, Philippines

Introduction: Guillain-Barré syndrome is a rare, potentially life-threatening heterogenous group of immune-mediated peripheral neuropathies characterized by acute onset of progressive motor weakness, and diminished or absent myotatic reflexes. Being 1.5 times more likely to be affected. Dysautonomia is one of the rare initial presentations of GBS. Case: A 45 year-old male Filipino came to the emergency room with hypotension. A 12-lead ECG revealed complete heart block warranting pacemaker insertion. Neurological assessment revealed MMT of 2/5 on both upper and lower extremities, normal sensation, and with EMG-NCV revealed severely abnormal F-latencies, prolonged distal latency, and delayed conduction velocity on all extremities –finding consistent with GBS. He was given intravenous immunoglobulins at 0.04gms per kilogram per day for 5 days. Motor weakness, and cardiac function improved, with no recurrence of dysautonomia. His pacemaker was eventually removed, and patient was discharged with no motor weakness, nor dysautonomia. Conclusion: GBS can manifest with dysautonomia, but severe dysfunction leading complete heart block and cardiogenic shock is rare. This case report emphasizes that GBS should be considered as a differential diagnosis in patients presenting with heart blocks and cardiogenic shock. Administration of differential immunoglobulin can lead to survival. . and full functional recovery.

Pe-032-2 withdrawn

Pe-032-3 Obstructive Sleep Apnea in a Sleep Center in Mongolia

○Munkhjin Purevtogtokh¹, Shuren Dashzeveg², Otgonbayar Luvsannorov³

¹School of Medicine, Mongolian National University of Medical Sciences, Mongolia, ²Sleep center, General hospital for state special servants,

³Department of Neurology, School of Medicine, Mongolian National University of Medical Sciences

Objective: To characterize the demographic, clinical, and sleep characteristics of patients with OSA, based on AHI-defined severity, and analyze the predictive factors for OSA. This study examined factors related to OSA severity. Method: A cross-sectional, prospective, hospital-based study was conducted with 205 patients who underwent polysomnography (PSG). Demographic, anthropometric, clinical, PSG and sleep quality assessment data were analyzed. Results: Participants (N = 205) were classified into four groups based on apnea-hypopnea index (AHI): no OSA (AHI < 5/h; N=14), mild (5 < AHI < 15/h; N=50), moderate (modOSA, 15 < AHI < 30/h; N=41), severe (30 < AHI < 60/h; N=50), and very severe (vsOSA, AHI > 60; N = 50). Men had more severe OSA than women (p < 0.001). Anthropometric characteristics differed with OSA severity (p < 0.001). OSA patients had decreased sleep quality and increased excessive daytime sleepiness (EDS). Body mass index (BMI), neck, waist circumference, and blood pressure (BP) differed between groups (p < 0.001). Patients with vsOSA had the highest Mallampati grades (p < 0.001). Multiple linear regression indicated that OSA severity was related to gender and sleep quality. PSG parameters (oxygen saturation, systolic BP, and arousal, respiratory arousal) were strongly related to OSA severity. Conclusion: about half of the study referred patients had severe, very severe OSA; these groups were predominantly obese men with high BP. OSA severity is associated with high BP, BMI, waist circumference, and neck circumference.

Pe-032-4 withdrawn

Pe-032-5 Dynamics of orexin neurons during sleep regulate sleep architecture and cataplexy○Hiroto Ito^{1,2,3}, Noriaki Fukatsu^{1,2}, Sheikh Mizanur Rahaman^{1,2}, Akihiro Yamanaka^{1,2}¹Department of Neuroscience II, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Japan, ²Department of Neural Regulation, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ³JSPS Research Fellowship for Young Scientists (DCI), Japan

[Objective] Narcolepsy (Type I) is caused by degeneration of orexin neurons (Orx-neurons) considered as "wake active and promoting neurons". However, the neural mechanism is still unknown through which loss of orexin signaling cause the core symptoms of narcolepsy, abnormal REM sleep architecture, such as cataplexy. We speculated dynamics of Orx-neurons during sleep play a critical role in the etiology of narcolepsy. [Methods] We used healthy transgenic mice and orexin knock-out narcolepsy model mice that enable inducing of target genes in Orx-neurons. We conducted Ca²⁺ imaging of Orx-neurons in free-moving mice, using fiberphotometry to measure total population activity and microendoscopy (nVista system, inscopix) which enable imaging of population activity at single cell resolution. For optogenetic silencing of Orx-neurons during sleep, we constructed an automatic photoillumination system depending on vigilance states. [Results] Synchronous activity during NREM sleep and activity by subpopulation during REM sleep were observed in healthy mice. However, activity during REM sleep became lower in narcolepsy model mice (in Orx-neurons lacking orexin peptides). To imitate this change, we conducted optogenetic silencing of Orx-neurons only during REM sleep for 5 hours, which increased subsequent REM sleep in healthy mice and subsequent cataplexy in narcolepsy model mice. Also, optogenetic silencing only during NREM sleep decreased subsequent NREM sleep in healthy mice. [Conclusions] Dynamics of Orx-neurons during sleep regulate sleep architecture and suppress cataplexy.

Pe-033-1 Efficacy and safety of spot heating and ultrasound on in vitro and in vivo thrombolysis models

○Ryuta Morihara, Yosuke Osakada, Tian Feng, Toru Yamashita, Xinran Hu, Yusuke Fukui, Koh Tadokoro, Mami Takemoto, Koji Abe
Department of Neurology, Okayama University, Japan

[Purpose] The feasibility of transcranial sonothrombolysis has been demonstrated, although little is known about the relationships between thermal or mechanical mechanisms and thrombolytic outcomes. The present study aims to reveal the effect and safety of temperature and ultrasound through in vitro and in vivo thrombolysis models. [Methods] Artificial clots in microtubes were heated in a water bath or sonicated by ultrasound irradiation. The change in weight of clots was then measured. In an in vitro model to mimic thrombotic occlusion, clots were exposed to a spot heater until recanalization occurred. In an in vivo study, the left common carotid artery (CCA) of rats was exposed to a spot heater (n=9 for 2min, n=12 for 5min) or sonication (n=8 for 2sec, n=10 for 5sec). Hematoxylin and eosin staining and immunohistochemistry of CCA were performed at 1 and 7 days. [Results] Clot weight decreased proportionally with rising temperature and sonication time. In the in vitro thrombotic occlusion model, we observed clots volume reduction and clots moving to distal side, followed by recanalization of occlusion at around 55°C within 5 min. After heating the CCA at 55°C for 2 or 5 min, the endothelium did not show carotid wall thickening, loss of endothelial junctional integrity, or any inflammatory response. However, 20 kHz sonication was not safe enough for the cervical artery. [Conclusions] The present study examined the lysis of artificial clots by spot heating and ultrasound irradiation. Both methods seem to be effective for disintegrating clots in vitro, although in vivo spot heating is safer for vessel walls than in vivo ultrasound.

Pe-033-3 Antioxidative and neuroprotective effects of ascidiacea-derived plasmalogen in a mouse stroke model

○Yusuke Fukui¹, Yumiko Nakano¹, Taijun Yunoki¹, Mami Takemoto¹, Ryuta Morihara¹, Toru Yamashita¹, Koji Abe²
¹Department of Neurology, Okayama University Hospital, Japan, ²National Center of Neurology and Psychiatry

Reactive oxygen species promote the oxidation of cellular DNA, lipids, and proteins, and are overproduced during cerebral ischemia and reperfusion. Ascidiacea-derived plasmalogen (aPlas) has both an anti-oxidative molecular structure of a vinyl ether bond at the sn-1 position and the bioactivity of DHA and EPA. In the present study, we examined the possible therapeutic potential of aPlas for 30min of transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) mice. Vehicle or aPlas (10 mg/kg/day) were administered intraperitoneally for two weeks before tMCAO. Finally, we divided them into four groups: tMCAO + vehicle (n=16), tMCAO + aPlas (n=16), sham operation + vehicle (n=3), and sham operation + aPlas (n=3). The mice were continuously treated with vehicle or aPlas, and were sacrificed after 5 days of reperfusion. aPlas treatment showed a neuroprotective effect on tMCAO mice. aPlas significantly decreased the infarct volume (vehicle: 90.9 ± 21.3 mm³; aPlas: 64.5 ± 23.4 mm³, * p<0.05) and reactive oxygen metabolite levels in serum (d-ROM test; vehicle: 182.0 ± 15.5 CARR U, aPlas: 163.7 ± 12.7 CARR U, * p<0.05). Moreover, aPlas protected the brain against oxidative damage to DNA/RNA and lipid peroxidation, and suppressed the activation of microglia M1. These results suggest that aPlas may be a safe and therapeutic candidate against ischemic stroke.

Pe-034-1 withdrawn**Pe-033-2** Neuroprotective effects of iPSCs-derived mesenchymal stem cell therapy for cerebral ischemia

○Masafumi Arakawa^{1,3}, Chikako Nito^{1,2}, Yuki Sakamoto¹, Shiro Takahashi^{1,3}, Satoshi Suda¹, Yoshitaka Miyagawa³, Yuko Nitahara-kasahara¹, Mashito Sakai², Takashi Okada⁴, Kazumi Kimura¹

¹Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Japan, ²Laboratory for Clinical Research, Collaborative Research Center, Nippon Medical School, ³Department of Biochemistry and Molecular Biology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Japan, ⁴Division of Molecular and Medical Genetics, the Institute of Medical Science, the University of Tokyo

Background & Purpose: Mesenchymal stem cell (MSC) transplantation is expected to improve motor functions after stroke. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) offer a self-renewable cell source that can be established from autologous somatic cells. However, it remains unclear whether iPSC-derived mesenchymal stem cells (iMSCs) have neuroprotective effects. We investigated the effects of iMSCs using a rat focal cerebral ischemia model. Methods: iMSCs were generated from human iPSCs. Male Sprague-Dawley rats underwent transient middle cerebral artery occlusion. BMMSCs, iMSCs or vehicle were administered via tail vein after reperfusion. Infarct volumes and immunological analyses were also performed at 3 days after reperfusion. Neurological deficits were evaluated at 3, 7, 14, 28, and 56 days after reperfusion. Results: We found that rats administered with BMMSCs and iMSCs showed the significant reduction in infarct volumes at 3 days after reperfusion compared to vehicle treated rats. Compared with the vehicle group, the cell-treated group showed improved motor and cognitive functions, and suppressed microglial activation, inflammatory cytokine expression, oxidative stress markers, and neuronal degeneration. There was no significant difference in therapeutic effects between BMMSC and iMSC group. Conclusions: The intravenous administration of iMSCs reduced the ischemia-reperfusion injury and promoted functional improvement via the modulation of neuroinflammation and oxidative stress. iMSCs have the potential to overcome the disadvantages of biologically derived MSCs.

Pe-033-4 Fasudil decreases focal cerebral ischemia-induced glial activation in rats

○Abdullah M. Sheikh^{1,2}, Shozo Yano^{1,2}, Shingo Mitaki^{1,3}, Shatera Tabassum^{1,2}, Atsushi Nagai^{1,2,3}

¹Shimane University, Japan, ²Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Japan, ³Department of Neurology, Faculty of Medicine

Background and aim: Rho-kinase inhibitor Fasudil can improve the functional and pathological conditions in a rat middle cerebral artery occlusion (MCAO) model. Here, we evaluated its effects on astrocytes and microglia accumulation and activation in MCAO models. Methods and results: MCAO models were generated with adult male Sprague-Dawley (SD) rats, which received Fasudil (5 mg/kg/day, IP, n=20) or PBS (n=20) for 2 (PBS n=10; Fasudil n=10) and 4 (PBS n=10; Fasudil n=10) days. Fasudil treatment significantly decreased the stroke volumes and water content in the lesion areas, as revealed by MRI. Immunostaining and Western blotting results showed that it decreased water channel protein Aquaporin-4 levels. Reactive astrocytes and microglia numbers were also decreased. Proinflammatory molecules including NF-κB, TNF-α, IL-1β and iNOS were decreased in the Fasudil group. In vitro experiments demonstrated that Fasudil inhibited HMO6, a human microglia cell line, migration. It also decreased IL-1β+IFNγ-induced NF-κB nuclear translocation in HMO6. Moreover, Fasudil transiently decreased IL-1β+IFNγ-induced iNOS, TNFα and IL-1β mRNA levels in HMO6. Conclusion: Our study demonstrates the inhibitory effects of Fasudil on NF-κB-mediated glial activation and cerebral edema, which might be a promising therapeutic target in acute cerebral ischemia conditions.

Pe-034-2 Reproducibility of modified Rankin Scale assessment with a simple Japanese telephone questionnaire

○Kenichiro Yi¹, Makoto Nakajima², Tomoaki Ikeda¹, Shuhei Okazaki^{3,4}, Masafumi Ihara², Mitsuharu Ueda²

¹Department of Neurology, Minamata City Hospital and Medical Center, Japan, ²Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, ³Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, ⁴Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

[Purpose] The modified Rankin Scale (mRS) is widely used as a measure of post-stroke physical disability in clinical stroke trials; however, it sometimes shows inter-rater discrepancies. Previously, we developed a Japanese version of the simplified mRS questionnaire (J-RASQ) and verified its reliability at another hospital. Here, we aimed to validate the reliability of the J-RASQ in a telephone survey by a non-medical person by comparing its findings with the mRS assessed by a physician in person. [Methods] A total of 103 patients (age 73 ± 11 years; 57% men) with a history of cerebral infarction who visited the outpatient clinic of the Department of Neurology at our hospital between March 1 and May 31, 2021 were recruited. After obtaining informed consent to participate in the study, the outpatient physician assessed the mRS score at the time of the visit according to the Japanese version of the mRS. On the same day as the hospital visit, the outpatient clerk telephoned the patient or their family at home to conduct the J-RASQ. The percentage of agreement between the mRS and J-RASQ scores was evaluated using the kappa coefficient and weighted kappa coefficient. [Results] In the telephone survey, the median response time was 85 s (interquartile range 70-135 s). Agreement between the raters was 63.1%; the kappa statistic was 0.51 (95%CI 0.39-0.63), but the weighted kappa statistic, taking into account the extent of disagreement, was 0.81 (95%CI 0.75-0.88). [Conclusion] The J-RASQ is easy to use and sufficiently reliable to be assessed using a telephone survey.

Pe-034-3 Predicting poststroke cognitive impairment using MRI-based machine learning○Kotaro Noda^{1,2}, Kazuo Washida¹, Kazuyuki Ohmura³, Tetsuya Fukuda¹, Masafumi Ihara¹¹Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan, ²Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan, ³GE Healthcare Japan Co. Ltd., ⁴Department of Radiology, National Cerebral and Cardiovascular Center

Introduction: Poststroke cognitive impairment (PSCI) significantly impacts stroke survivors' quality of life. However, heterogeneous nature of the disease hinders accurate diagnosis of PSCI. An accurate and simple way to evaluate the risk of PSCI is eagerly needed. **Purpose:** This study aimed to establish a new method to predict PSCI using classic machine learning. **Methods:** We enrolled patients with acute minor ischemic stroke admitted to our hospital from August 2020 to July 2021. Cognition was evaluated by Montreal cognitive assessment (MoCA-J) and geriatric depression scale (GDS-J). Using classic machine learning analysis of MRI features (cortical lesion volume, white matter lesion volume, and total infarction volume) with or without neuropsychological test scores on admission, we predicted the cognitive function 3 months after stroke onset. **Results:** Fifteen ischemic stroke patients (mean age \pm SD, 72.9 \pm 9.8 year-old, 11 men) were enrolled. The median NIHSS was 1 (IQR 1-1). Neuropsychological test scores and MRI features on admission predicted the scores of MoCA-J and GDS-J at 3 months after stroke with high coefficient of determination of 0.85-0.90. By using only MRI features, we also established another model which could predict score of MoCA-J with coefficient of determination of 0.80. **Conclusion:** We successfully established a new accurate predicting model for PSCI using classical machine learning by combining neuropsychological and neuroimaging parameters and by using only neuroimaging parameters.

Pe-035-1 Screening compounds library using seed-dependent cellular tau aggregation for Alzheimer's disease○Ahmed Imtiaz¹, Shotaro Shimonaka¹, Montasir Elahi², Koichi Ishiguro¹, Yumiko Motoi¹, Nobutaka Hattori¹¹Juntendo University, Japan, ²University of Maryland

Objective: While in previous studies, in vitro tau protein aggregation has been used for screening drug library to reposition a drug, in our study, Alzheimer's Disease (AD) tau-seeded cellular model was used for screening. **Methods:** SH-SY5Y cells were transfected with Tau-CTF24 (243-441 aa), and seeded with AD patient's brain seed to induce intracellular tau aggregation. Drugs from an FDA approved drug library of 800 compounds were added at 10 μ M concentration and Sarkosyl-insoluble tau levels were analyzed. **Results:** So far, 52 compounds have been observed to significantly decrease tau aggregation with low cytotoxicity. These compounds include NMDA receptor antagonists, microtubule stabilizing taxane drugs, dihydropyridine type Ca²⁺ channel blockers, μ and κ opioid receptors modulators. Some A β aggregation inhibiting compounds were also observed to lower tau aggregation in this model as well. Additionally, these compounds were tested by using another case of AD seed, and different tauopathy (Corticobasal Degeneration [CBD] and Progressive supranuclear palsy [PSP]) seeds. **Conclusion:** We found drugs with different target pathways as AD tau aggregation inhibitor candidates. Moreover, these drugs varied in the effectiveness against different non-AD tauopathy seeds. These candidates will be tested in vivo and molecular mechanism of inhibition will be studied in future.

Pe-035-3 Exogenous A β seeds induce A β depositions on the blood vessels rather than the brain parenchyma○Tsuyoshi Hamaguchi¹, Jee Hee Kim¹, Akane Hasegawa¹, Ritsuko Goto¹, Kenji Sakai¹, Kenjiro Ono^{1,2}, Yoshinori Itoh³, Masahito Yamada^{1,4}¹Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, Japan, ²Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Showa University School of Medicine, ³Yokufukai Geriatric Hospital, ⁴Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Kudanzaka Hospital

Objective To know what affect parenchymal or vascular amyloid β peptide (A β) deposition in the brain. **Methods** We hypothesized that A β strain-specific information defines whether A β deposits on the brain parenchyma or blood vessels, and investigated 12 autopsied patients with different severities of A β plaques and cerebral amyloid angiopathy (CAA), and performed a seeding study using an Alzheimer's disease (AD) mouse model in which brain homogenates derived from the autopsied patients were injected intracerebrally. **Results** Based on the predominant pathological features, we classified the autopsied patients into four groups: AD, CAA, AD+CAA, and less A β . One year after the injection, the pathological and biochemical features of A β in the autopsied human brains were not preserved in the human brain extract-injected mice. The CAA counts in the mice injected with all four types of human brain extracts were significantly higher than those in mice injected with PBS. Interestingly, parenchymal and vascular A β depositions were observed in the mice that were injected with the human brain homogenate from the less A β group. **Conclusions** These results indicate that exogenous A β seeds from different A β pathologies induced A β deposition on the blood vessels rather than the brain parenchyma without being influenced by A β strain-specific information, which might be why CAA is a predominant feature of A β pathology in iatrogenic transmission cases.

Pe-034-4 Delayed leukoencephalopathy following acute ischemic stroke○Takeo Sato¹, Satoshi Matsushima², Takahiro Maku¹, Tomomichi Kitagawa¹, Maki Tanabe¹, Hiroki Takatsu¹, Teppei Komatsu¹, Kenichiro Sakai¹, Kenichi Sakuta¹, Tadashi Umehara¹, Hidetomo Murakami¹, Hidetaka Mitsumura¹, Yasuyuki Iguchi¹¹Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine, Japan, ²Department of Radiology, The Jikei University School of Medicine

Objective: Delayed leukoencephalopathy (DL) following ischemic stroke is a rare phenomenon. The pathophysiology is unclear, however, exposure to hypoxia is considered to be a possible trigger. We aimed to investigate the incidence, clinical characteristics of DL following acute ischemic stroke. **Methods:** Consecutive ischemic stroke patients were screened. Inclusion criteria were: 1) onset to door time within 7 days; 2) able to obtain MRI with DWI, FLAIR, and MRA; and 3) follow-up MRI performed at least more than once. DL was defined as white matter hyperintensities on DWI or FLAIR in the follow-up MRI. We all reviewed the initial and follow-up MRI to identify DL. We first investigated the incidence of DL and then compared clinical backgrounds of patients with and without DL. **Results:** We screened 1,642 consecutive ischemic stroke patients, including 1,290 (927 (72%) male, median age 69 years). Of all, 19 patients (1.5%) demonstrated DL in follow-up MRI all ipsilateral to the original ischemic lesion (median 59 days from initial MRI). The factors associated with DL were higher NIHSS score on admission (8 vs. 2, $p < 0.001$), higher D-dimer level (1.6 vs. 0.8 μ g/mL, $p = 0.038$), infarct involving anterior circulation (100 vs. 59%, $p < 0.001$), large vessel occlusion (89 vs. 21%, $p < 0.001$), thrombolysis (32 vs. 14%, $p = 0.042$), endovascular therapy (74 vs. 8%, $p < 0.001$), and complete recanalization (89 vs. 8%, $p < 0.001$). **Conclusions:** DL was observed in 1.5% of all acute ischemic stroke. Neurological severity, recanalization therapy, and complete recanalization might be related to DL.

Pe-035-2 An Alteration of microRNAs and Cognitive Impairment in Exercised Mice○Mohammad Nasir Uddin¹, Montasir Elahi², Shotaro Shimonaka¹, Koichi Ishiguro¹, Yumiko Motoi¹, Nobutaka Hattori¹¹Juntendo University, Japan, ²University of Maryland

Objectives: Currently, emerging research interest is on the ability of microRNAs (miRNAs) to modulate the central nervous system function and pathophysiology of Alzheimer's Disease. Exercise can prevent and improve the pathophysiology of diseases and promote healthy aging. In the present study, we sought to investigate the alteration of miRNAs in voluntarily exercised mice. **Methods:** Ten C57BL/6 mice were separated to a "wheel runner" group with 5 months of exercise, and a "sedentary" group kept in the cage. Reference learning (acquisition) and memory (retention) were assessed by Morris water maze test and mice were sacrificed by cervical dislocation. The unilateral hippocampus was used for miRNAs and cytokine array analysis. **Results:** Behavior studies exhibited improvement of learning and memory after exercise. miRNAs microarray data analyzed by transcriptome analysis revealed 9 miRNAs (miR-695, miR-714, miR-190, miR-218, miR-195, miR-7014, miR-6391, miR-6909, miR-6982) were upregulated and 8 miRNAs were downregulated (miR-434, miR-532, miR-467, miR-431, miR-669, miR-7075, miR-9, miR-764) upon exercise. Cytokine microarray data showed the number of inflammatory mediators, such as IL-1 α , CRP, IFN- γ , TNF- α were decreased after the exercise. **Conclusion:** Taken together, we speculated miRNAs could be regulated in the inflammatory related to cognitive impairment. The further functional genomic study will be needed to detect signaling molecules responsible for the regulation miRNAs and cytokines.

Pe-035-4 White matter edematous change in the pre-treatment acute stage of leukoencephalopathy with CAA○Ken Yasuda¹, Takashi Ayaki¹, Fangzhou Li², Yasuhiro Kuwata¹, Takakuni Maki¹, Makoto Sainouchi¹, Koki Moriyoshi¹, Michikazu Nakamura³, Ryosuke Takahashi¹¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology and Research Center of Neurology, Zhejiang University School of Medicine, ³Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, ⁴Department of Diagnostic Pathology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, ⁵Department of Neurology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

[Objective] Subacute leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy (CAA) is diagnosed based on biopsy. However, the number of autopsied cases is limited. The purpose of the present study is to elucidate the pathological relationship between edema and vascular lesions in the acute stage of leukoencephalopathy associated with CAA in a autopsied case. **[Methods]** A 79-year-old man presented with subacute onset of dementia. Brain MRI disclosed leukoencephalopathy in the posterior lobes with microbleeds. Although clinical manifestation suggested the diagnosis of leukoencephalopathy associated with CAA, he died of sudden rupture of an aneurysm of thoracic aorta two months after the onset of dementia. **[Results]** Autopsy demonstrated pathological features of advanced-stage Alzheimer's disease. Immunostaining with amyloid- β antibody demonstrated CAA in the artery without evidence of capillary CAA. Klüver-Barrera staining showed edematous change predominantly in the white matter of the posterior lobe without ischemic change. Perivascular cuffing was found sparsely, but there was no evidence of angitis. Pathological findings suggest leukoencephalopathy was caused by the disruption of the blood-brain barrier rather than ischemia. Because the present patient died before immunotherapy, his neuropathological findings could represent the pathomechanism of the acute stage of leukoencephalopathy with CAA. **[Conclusions]** CAA leukoencephalopathy could include heterogeneous classifications including amyloid β -related angitis, CAA-related inflammation, and mild inflammation.

Pe-035-5 withdrawn

Pe-035-6 Administration of HCNP enhances cholinergic activity in the hippocampus

○Yuta Madokoro, Yo Tsuda, Kengo Suzuki, Toyohiro Sato, Masayuki Mizuno, Tetsuko Kanamori, Noriyuki Matsukawa
Department of Neurology, Nagoya City University, Japan

Objective: The cholinergic efferent network from medial septal nucleus to hippocampus is crucial for learning and memory processes. We previously reported that hippocampal cholinergic neurostimulating peptide (HCNP) induces acetylcholine synthesis in the medial septal nuclei and theta oscillations, which serve as indicators of cholinergic activity, are significantly decreased due to the reduction of hippocampal cholinergic axons in HCNP-precursor protein knockout (HCNP-pp KO) mice. Therefore, we investigated the effect of HCNP on cholinergic activity in HCNP-pp KO mice. **Methods:** Chemically-synthesized HCNP was administered continuously into the ventricle of HCNP-pp KO mice (KO) and control mice (CTL) for two weeks via osmotic pumps. The mice were divided into four groups: CTL-vehicle (n=4), CTL-HCNP (n=3), KO-vehicle (n=4), and KO-HCNP (n=4). We measured the volume of cholinergic axons in the stratum oriens immunohistochemically and functionally evaluated the local field potential in CA1. **Results:** HCNP administration significantly increased the cholinergic axonal volume and theta power in both groups. Extrinsic HCNP completely compensated for the reduced cholinergic axonal volume and theta power in the KO mice. **Conclusions:** Extrinsic HCNP administration can biochemically rescue the cholinergic activity, besides electrophysiologically ameliorating functions of the cholinergic network in HCNP-pp KO mice. Thus, HCNP could be a potential therapeutic candidate in neurological diseases with cholinergic dysfunction, such as Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies.

Pe-036-1 The mode of synergistic suppression on BK channel by A β oligomer and amyloid precursor protein

○Kenji Yamamoto¹, Ryo Yamamoto², Nobuo Kato²

¹Department of Neurology & Clinical Research Center, National Hospital Organization Utano National Hospital, Japan, ²Department of Physiology, Kanazawa Medical University

[Objective] We have previously reported that intracellular amyloid β (A β) and amyloid precursor protein (APP) cooperatively suppresses the large-conductance calcium-dependent potassium (BK) channel in cortical pyramidal cells from wild type (WT) mice and triple transgenic AD model (3xTg) mice, and activity-dependent expression of the scaffold protein Homer1a reverses this suppression of BK channel. These findings suggest that Long homer, the splicing variant of Homer1a, is the key molecule, given that it forms 4-mer, can bind BK channel and APP which binds A β or APP itself for dimerization. This study further investigated the mode of BK channel blockade synergistically mediated by A β and APP. **[Methods]** Whole cell recordings were performed from the pyramidal neurons in frontal neocortical slices of WT or 3xTg mice. Spike properties were recorded under the intracellular injection of recombinant A β 1-42, full length APP, Bri2 or various antibodies against APP or A β through patch pipette. **[Results]** BK channel suppression still occur even both in intracellularly APP-injected WT neurons in the presence of 11A1 (A β oligomer antibody), and in 3xTg neurons in the presence of Bri2, which disrupt the link between A β and APP and the processing of APP to A β . In A β 1-42-injected WT neurons, BK channel suppression failed to be reversed by antibodies against APP. **[Conclusions]** These observations suggest that long Homer and BK channel, together with APP and A β oligomer, may form a molecular complex that underlies synergistic BK channel suppression by A β oligomer and APP.

Pe-036-3 Tau regulates reward-system which is responsible for eating behavior pattern

○Yusuke Fujioka¹, Shinsuke Ishigaki^{1,2}, Kaori Kawai¹, Masahisa Katsuno¹, Akihiko Takashima³, Gen Sobue⁴

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ²Brain and Mind Research Center, Nagoya University, ³Department of Life Science, Faculty of Science, Gakushuin University, ⁴Aichi Medical University

[Background] Although studies have been performed in regard to toxicity of aberrant tau deposition, the physiological role of tau and its association with clinical symptoms have not been clear. Tau deficiency in the brain exhibits increases in food intake and obesity but the mechanism has not been clarified yet. **[Methods and Results]** To investigate neuronal activity alterations in tau deficiency, we performed manganese-enhanced MRI (MEMRI) on tau knock-out (KO) mice and their littermates (Wild type, KO; n=5, n=6). We found that there were significant changes of manganese intake in NAcc and VTA. To further confirm it we used microdialysis to measure dopamine (DA) in the NAcc shell and found a significant decrease of the DA reaction to the reward in tau KO mice compared to the littermates (n=10, n=9). Furthermore, tau KO mice exhibited distinct eating behavior patterns compared to the littermates prior to obesity occurrence. When a mouse was fed with five baits of standard chaw for overnight, the wild-type littermates ate each bait in almost an equivalent way. On the other hand, only four baits were left in a cage of tau KO, suggesting that tau KO mice kept eating a certain preferred bait instead of eating equivalently. To validate and quantify the abnormal deviation of tau KO mice, we use the real-time monitoring system that we have recently developed. It enables us to quantify the deviation in food selection. (n=9, n=12). **[Conclusions]** These results indicate possibility of involvement of reward-system in tau-deficiency related aberrant eating behavior and subsequent obesity.

Pe-036-2 Lipid rafts act as a common platform for A β oligomer-induced Alzheimer's pathology

○Takeshi Kawarabayashi^{1,2,3}, Takumi Nakamura^{2,3}, Kaoru Sato⁴, Yusuke Seino⁵, Sadanobu Ichii², Naoko Nakahata⁶, Masamitsu Takatama¹, Mikio Shoji^{1,2}

¹Department of Neurology, Geriatrics Research Institute Hospital, Japan, ²Department of Social Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Japan, ³Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, Japan, ⁴Department of Orthopaedic Surgery, Hirosaki University Graduate School of Medicine, ⁵Department of Neurology, Hirosaki National Hospital, ⁶Department of Speech and Hearing, Hirosaki University of Health and Welfare/Junior College

[Objective] Amyloid β protein (A β) oligomers induce the overproduction of phosphorylated tau and neurodegeneration. These cascades gradually cause cognitive impairment over time in Alzheimer's disease (AD). While each pathological event in AD has been studied in detail separately, the relationships among sequential pathological events in AD remain unclear. Here, we demonstrated that lipid rafts function as a common platform for the pathological cascades of AD. **[Methods]** Cellular and synaptosomal lipid rafts were prepared from the brains of A β amyloid model mice (Tg2576, mice n=22, NonTg n=22) and Tg2576 x TgTauP301L double transgenic mice, (APP+Tau+ n=7; APP+Tau+ n=12; APP+Tau- n=6; APP-Tau- n=8) and were longitudinally analyzed. **[Results]** A β oligomers, the cellular prion protein (PrP^C), and A β oligomer/PrP^C complexes were detected in the lipid rafts. The levels of Fyn, the phosphorylated NR2B subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor, glycogen synthase kinase 3 β , total tau, phosphorylated tau, and tau oligomers increased with A β oligomer accumulation in both the cellular and synaptosomal lipid rafts. Increases in the levels of these molecules were first seen at 6 months of age and corresponded with the early stages of A β accumulation in the amyloid model mice. **[Conclusions]** Lipid rafts act as a common platform for the progression of AD pathology. The findings of this study suggest a novel therapeutic approach to AD, involving the modification of lipid raft components and the inhibition of their roles in sequential pathological events of AD.

Pe-036-4 Gut microbial LPS contributes cognitive impairment and white matter lesions via neuroinflammation

○Toshiki Inaba¹, Kazuo Yamashiro², Naohide Kurita², Yuji Ueno¹, Nobukazu Miyamoto¹, Kenichiro Hira¹, Sho Nakajima², Chikage Kijima¹, Ryohei Nakaguro³, Nobutaka Hattori¹, Takao Urabe²

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University, Urayasu Hospital, ³Metabologenomics Inc

[Background] Neuroinflammation has been increasing as a pathological mechanism in dementia. In the present study, we investigated the effect of gut microbial lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation on cognitive function and white matter lesions (WMLs) in obesity. **[Methods]** We used high-fat diet (HFD)-fed obese mice and low-fat diet (LFD)-fed lean control mice, and employed the bilateral carotid artery stenosis (BCAS) procedure to induce WMLs in these mice. To investigate whether the effects of HFD-induced obesity on cognition and WMLs were related to LPS, we used Toll-like receptor 4 knockout (TLR4KO) mice, which lack the primary signaling receptor for LPS. **[Results]** Obese mice showed abilities of lower spatial and recognition memory and more severe WMLs in the corpus callosum after BCAS compared with lean control mice. Obese mice had gut dysbiosis, and increased intestinal permeability, plasma LPS, and proinflammatory cytokine levels. Furthermore, obese mice had greater LPS levels and a higher neuroinflammatory status including increased TLR4 and proinflammatory cytokine expression in WMLs after BCAS. In TLR4KO mice, HFD caused obesity but did not promote cognitive impairment or WMLs after BCAS. We found no significant difference between HFD-fed and LFD-fed TLR4KO mice in LPS levels or inflammatory status in either plasma or WMLs after BCAS. **[Conclusions]** Our findings suggest that gut microbial LPS contributes to cognitive impairment and WML progression via neuroinflammation in conditions of diet-induced obesity and chronic cerebral hypoperfusion.

Pe-036-5 Pathological alterations of hippocampus in vascular cognitive impairment

○Shintaro Toda, Yasuhiro Kuwata, Seizi Yanagida, Mayuko Baba, Naoki Takayama, Ken Yasuda, Takakuni Maki, Ryosuke Takahashi
Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan

[Objective] The hippocampus is crucial for cognitive function and recent studies have shown the alterations of hippocampus at early stage of cognitive impairment. Blood brain barrier (BBB) disruption in hippocampus was shown to be detected in mild cognitive impairment (MCI) patients, suggesting that BBB breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. Additionally, neuronal hyperactivity in hippocampus was observed at early stage of Alzheimer's disease (AD) model mice. Vascular cognitive impairment (VCI) includes cases with mixed vascular and AD pathologies. There are several proof-of-concept studies which examined the hypotheses that dysfunctional oligodendrocytes (OLs) and demyelination may contribute to the onset and progression of AD and VCI. However, most of these hypotheses still remain unproven. Therefore, the aim of this study is to examine the early alterations of hippocampus in relation to pathological OLs in AD and VCI model mice. [Methods] We examined the pathology of hippocampus in AD model mice with and without chronic cerebral hypoperfusion, which is produced by bilateral common carotid artery stenosis (BCAS). [Results] BCAS1, NG2, and Olig2-OLs were located in close proximity with A β accumulation. Aberrant neuronal activity and demyelination with vascular abnormalities and BBB disruption in hippocampus was observed in BCAS-operated AD model mice. [Conclusions] The present study suggests that early pathological alterations in hippocampus with compromised OLs would be therapeutic target for VCI.

Pe-037-1 Midbrain organoid induction and phenotypic analysis in Parkinson's disease

○Akihiro Yamaguchi¹, Mizuki Inage¹, Kei-ichi Ishikawa^{1,2}, Jens Schwamborn³, Nobutaka Hattori², Wado Akamatsu¹
¹Center for Genomic and Regenerative Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, ³Developmental and Cellular Biology, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, University of Luxembourg

[Objective] Recent advances in brain organoid technology enable us to recapitulate the development of brain and the pathogenesis of diseases. However, previously reported protocols required 5-6 months from iPSC and lacked diversity of cell types. In this study, we optimized the differentiation protocol of human midbrain region-specific organoids (hMOs) to examine the potential to recapitulate Parkinson's disease (PD)-related pathophysiology. [Methods] Two healthy control iPSCs were used to optimize the protocol. By optimizing the addition of differentiation compounds and embedding the neurosphere with an extracellular matrix, we established hMOs in two months from iPSCs. Then, we analyzed the hMOs with immunostaining to detect dopaminergic neurons and other types of neural cells such as astrocytes. Then, we generated hMOs from several familial PD patients, including PARK2, derived iPSCs and analyzed their disease-related phenotypes. [Results] We established a robust protocol to develop neuron-enriched hMOs and astrocyte-enriched hMOs in healthy controls. Using the method, we evaluated the difference between the control and PD groups. Interestingly, we found that the proportion of GFAP-positive astrocytes was lower in PARK2 hMOs. [Conclusions] We have established a robust protocol to develop hMOs and detected phenotypic differences in PD-derived hMOs. The hMOs developed in this study have the potential to be used for disease modeling and drug discovery *in vitro*.

Pe-037-2 The novel mice model to investigate the mechanisms of GCI formation in multiple system atrophy (MSA)

○Tomoyuki Ishimoto, Hodaka Yamakado, Miki Oono, Seiji Kaji, Takashi Ayaki, Takakuni Maki, Shu-ichi Matsuzawa, Ryosuke Takahashi
Department of Neurology Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Glial cytoplasmic inclusions (GCIs), which are aggregates containing insoluble alpha synuclein (*a*S) in oligodendrocytes (OLGs), are pathological hallmarks of multiple system atrophy (MSA). Recent studies have reported that oligomeric *a*S is also observed in neurons even in the early stages of MSA. In mice inoculated with synthetic *a*S fibrils, the accumulation of *a*S in OLGs is observed long after the accumulation of *a*S in neurons. These results suggest the possibility of neuronal origin of *a*S aggregates in MSA, but immunohistochemical evaluation of the formation of early *a*S aggregates in OLGs is technically difficult. The aim of this study is to investigate the mechanisms of GCI formation in MSA by the sensitive detection of early *a*S aggregates in OLGs. [Method] [Result] We have generated transgenic mice that express human *a*S-GFP fusion proteins in OLGs under the control of CNP promoter (CNP *a*S-GFP Tg mice). In these mice the aggregation status of endogenous *a*S in OLGs can be monitored by GFP dot signals. CNP *a*S-GFP Tg mice were inoculated *a*S fibrils (N=18) or PBS (N=3), and these mice were sacrificed after 1 month, 4 months, and 12 months, respectively. CNP *a*S-GFP Tg mice inoculated with *a*S fibrils into the striatum started to display GFP dots initially in the processes of OLGs, and the number and size of GFP dots were increased overtime in the centripetal manner. [Conclusion] CNP *a*S-GFP Tg mice are useful for detecting the spreading of *a*S aggregates in the intracellular space of oligodendrocytes and investigating the mechanisms of GCI formation in MSA.

Pe-037-3 Establishment of iPSC derived-Blood Brain Barrier

○Tomoyo Shimada, Asako Yoroisaka, Taiji Tsunemi, Nobutaka Hattori
Juntendo University School of Medicine, Japan

[Introduction] Parkinson's disease (PD) is pathologically characterized by the accumulation of alpha-synuclein (*a*-syn). The phosphorylated *a*-syn aggregates initially accumulate in the peripheral tissues and eventually spread into the central nervous system (CNS), while the precise routes of this CNS invasion remain undetermined. Recent evidence suggests that the blood-brain barrier (BBB) is impaired in PD, allowing the toxic aggregates to enter the CNS. To test this possibility and explore the molecular mechanism, we set to establish the BBB model using induced pluripotent stem (iPS) cells. [Methods] We differentiated endothelial cells, pericytes, and astrocytes from iPS cells generated from normal individuals and the patients with PD harboring SNCA A53T mutations or SNCA triplications. After characterizing these cells by immunocytochemistry, following the established protocol, we constructed iPS derived-BBB (iBBB), which was then analyzed structurally and functionally. [Results] The three-dimensional cell-based model BBB contained a single layer of squamous endothelial cells, which plays an important role in tight junctions in BBB. In addition, the apparent permeability of dextran showed size-dependent ($n=4$, $p<0.05$). Furthermore, the permeability of transferrin was significantly higher than that of the same size dextran and was decreased by a dynamin inhibitor ($n=4$, $p<0.05$), demonstrating active and carrier-mediated transport. [Conclusion] We succeeded in generating iBBB that has similar characteristics to the conventional cell-culture based BBB models.

Pe-037-4 Investigation of clinical biomarkers correlating with the phenotype of neurons derived from PD-iPSCs

○Kei-ichi Ishikawa^{1,2}, Akihiro Yamaguchi^{1,2}, Shinji Saiki², Nobutaka Hattori², Wado Akamatsu¹
¹Center for Genomic and Regenerative Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan

[Objective] Parkinson's disease (PD) is considered to have heterogeneous pathogenesis, with clinical manifestations varying widely among patients. Identifying the subtypes of PD based on pathophysiology is critical to developing a more efficient personalized care approach. To remedy this issue, we tried subtyping PD by analyzing the phenotype of neurons derived from idiopathic PD patient iPSC cells. We tried subtyping PD by analyzing the phenotype of neurons derived from idiopathic PD patient-iPSC cells. We also attempted to detect clinical biomarkers that could predict that subtype. [Methods] iPSC cells were established from blood samples taken from 70 patients with idiopathic PD and 9 healthy individuals. iPSC cells were differentiated into dopaminergic neurons and analyzed their apoptosis, accumulation of alpha-synuclein, and mitochondrial clearance using an imaging-based semi-automatic phenotype detection system. The results from PD neurons were analyzed by cluster analysis, and clinical phenotypes correlated with the clusters were selected using factor analysis. [Results] There was no difference in age or gender between the healthy and patient groups. The neuronal phenotypes were not significantly different between the healthy and patient groups. PD neurons were subdivided into 6 types. Three types commonly tended to accumulate alpha-synuclein and have high prevalence of constipation. [Conclusions] In this pilot study, neurons derived from PD patients could be classified into 6 clusters, and some of them could be related to clinical phenotype.

Pe-037-5 Comparative analysis of human brain organoids and human fetal brain at single-cell resolution

○Kaoru Kinugawa¹, Nobuyuki Eura¹, Eiichiro Mori², Kazuma Sugie¹
¹Department of Neurology, Nara Medical University, Japan, ²Department of Future Basic Medicine, Nara Medical University

[Objective] Single-cell RNA-sequencing (scRNA-seq) technologies have enabled us to explore the gene expression profile at the single-cell resolution. Previously, we established human brain organoids of brainstem (hBSOs) and midbrain (hMBOs), and performed scRNA-seq on these organoids. However, it remains unclear how well these organoids mimic the human brain. The objective of the study is to evaluate how similar these organoids are to human fetal brain at single-cell resolution. [Methods] The scRNA-seq datasets of hBSOs and hMBOs were analyzed. The comparative analysis was performed between these organoids and publicly available scRNA-seq datasets of human fetal whole brain (hfWB), midbrain (hfMB), and spinal cord (hfSC). The scRNA-seq datasets were analyzed using Seurat R package. [Results] The scRNA-seq datasets of the two organoids (2,345 cells at hBSOs and 1,295 cells at hMBOs) and publicly available scRNA-seq datasets (2,739 cells at hfWB, 1,977 cells at hfMB, and 4,584 cells at hfSC) were integrated and clustered into 15 cell populations. The two organoids contained similar neuronal populations as that of hfWB, hfMB and hfSC. Further analysis suggested that hBSOs and hMBOs contained different non-neuronal, such as inflammatory (627/2,345 cells at hBSOs) and mesenchymal cell populations (297/1,295 cells at hMBOs). [Conclusions] The scRNA-seq analysis showed partially similar transcriptome profiles between human brain organoids and human fetal brain. Human brain organoids are expected to be useful tools for elucidate the pathology of neurodegenerative disease.

Pe-037-6 Pathological study of BSN protainopathy and producing of mutant BSN gene introducing knock-in mouse

○Hiroaki Yaguchi¹, Masahiro Wakita¹, Azusa Nagai¹, Shinichi Shirai¹, Ikuko Iwata¹, Masaaki Matsushima¹, Yasuo Miki², Taichi Hara³, Kaichi Yoshizaki¹, Hidehisa Takahashi², Koichi Wakabayashi², Ichiro Yabe¹

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan, ²Department of Neuropathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, ³Laboratory of Food and Life Science, Faculty of Human Sciences, Waseda University, ⁴Department of Disease Model, Institute for Developmental Research, Aichi Developmental Disability Center, ⁵Department of Molecular Biology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama

[目的]われわれは先行研究でBSN遺伝子変異により3リピートと4リピートタンパク質が蓄積するタウオパチーを生じ、そのメカニズムはBSN遺伝子変異によりタウとBSN自体不溶化が促進されることと報告した。BSN遺伝子に関しては、われわれの報告を発端にbassoon proteinopathyという疾患概念が提唱され、BSNタンパク質やBSN遺伝子と多様な神経疾患との関連が近年相次いで報告されている。今回われわれは、BSNタンパク質はタンパク質品質管理に関与することに注目し、ユビキチン化とオートファジーの面から神経病理学的に再検討を行い、より生理的な解析を行うためにBSN遺伝子変異導入ノックインマウスを作製を行った。【方法】われわれが以前に報告したBSN遺伝子変異例の脳組織において、ユビキチン染色とオートファジー関連酵素の免疫染色を実施した。また、ゲノム編集によりマウス*Bsn* p.P3882A点変異(ヒト*BSN* p.P3866A相当)モデルを作製した。【結果】①BSN遺伝子変異例の脳病理では、ユビキチン染色は陰性であり、さらにp62染色も陰性であった。一方LC3, ULK1, VPS3A, AMBRA1, DEFB, RUBICONの各染色は陰性であった。②*Bsn* p.P3882A点変異ノックイン雄マウス[吉崎]と野生型雌マウスの交配により得られた仔マウスの遺伝子型解析より、この点変異が生殖細胞を介して次世代に継承されることが確認された。さらに継続的に繁殖を進めており、現在、*Bsn* [m/m] 雄マウス1匹、雌マウス4匹、*Bsn* [m/+]⁺ 雄マウス14匹、雌マウス25匹を維持している。【結論】BSN遺伝子変異例では病理学的にユビキチンとp62陽性であり、タンパク質品質管理障害が示された。今後モデルマウスを用いて行動解析や病理学的解析、分子生物学的解析を行っている。

Pe-038-1 ¹²³I-MIBG uptake in the major salivary glands among patients with Lewy body disease

○Junya Ebina¹, Sunao Mizumura², Nobutomo Ishii³, Yukio Kobayashi⁴, Mari Shibukawa¹, Masaru Yanagihashi¹, Takehisa Hirayama¹, Kiyokazu Kawabe¹, Satoshi Orimo^{5,6}, Osamu Kano¹

¹Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Radiology, Toho University Faculty of Medicine, ³Central Radiology Division, Toho University Omori Medical Center, ⁴Nuclear Medicine Laboratory, Department of Radiology, Kanto Central Hospital, ⁵Kamiyoga Setagaya Street Clinic, ⁶Department of Neurology, Kanto Central Hospital

[Objective] ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) accumulates in salivary glands, but it remains unclear how MIBG uptake is addressed in them among Lewy body disease (LBD). We aimed to clarify the accumulation of MIBG in the major salivary glands in LBD compared to controls, and to clarify the relationships between clinical features and salivary sympathetic innervations. [Methods] Forty patients with LBD (33 with Parkinson's disease and 7 with dementia with Lewy bodies/Parkinson's disease with dementia) (72.8±8.5) and 23 age-matched controls without parkinsonism (67.2±16.2) were recruited. Planar images were scanned in the heart, parotid and submandibular glands in 20 minutes and 4 hours after MIBG injection. As motor disabilities, Hoehn-Yahr stages and Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale were evaluated. [Results] MIBG uptake in the heart and submandibular glands was significantly reduced in LBD compared to controls, both in the early and delayed phases (heart; p<0.01, submandibular glands; p<0.05). There was neither correlation between MIBG uptake in the heart and major salivary glands nor between motor disabilities and MIBG uptake in the heart and major salivary glands. [Conclusions] Reduced MIBG uptake in the major salivary glands in addition to the heart might indicate the distribution of Lewy body pathology. Moreover, sympathetic denervations in LBD might proceed independently between the heart and major salivary glands and be isolated from dopaminergic neuronal deficits.

Pe-038-2 Caudate and Putamen division of FP-CIT SPECT and clinical symptoms of Parkinson's disease

○Atsuhiko Shindo¹, Takashi Ogawa¹, Taku Hatano¹, Wataru Sako¹, Koji Kamagata², Christina Andica², Haruka Takeshige-amano¹, Wataru Uchida², Yasushi Shimo³, Genko Oyama⁴, Atsushi Umemura⁴, Hirokazu Iwamura⁴, Masanobu Ito⁵, Atsushi Nakanishi², Kouji Murakami², Shigeki Aoki², Nobutaka Hattori¹

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan, ²Department of Radiology, Faculty of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan, ³Department of Neurology, Juntendo University Nerima Hospital, Tokyo, Japan, ⁴Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan, ⁵Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan

[Background] The striatal dopamine transporter image obtained by [¹²³I] FP-CIT (DAT-SPECT), which indirectly reflects dopamine neurodegeneration, has been reported to be associated with several pathological conditions of Parkinson's disease (PD). Furthermore, caudate and putamen are associated with mental and motor functions, respectively. Therefore, we aimed to show that divisional evaluation of caudate and putamen in DAT-SPECT might be useful for capturing non-motor and motor symptoms of PD. [Method] 188 PD patients (male: 49.4%, age: 64.9±9.1 year-old) were enrolled and DAT-SPECT was obtained. Then, we used the SCENIUM (Siemens Healthineers) to calculate caudate and putamen distribution volume ratio (DVR) and assessed correlation between DVR and clinical scales of MMSE, MoCA-J, FAB, and MDS-UPDRS. [Result] Average putamen/caudate DVR ratio was given weak negative correlation to MMSE (rs=-0.1851), MoCA-J (rs=-0.2486) and FAB (rs=-0.3140). Putamen DVR was weakly negatively correlated to akinesic scores of part2 and 3 (rs=-0.3664). Moreover, comparing tremor dominant (TD)/phenotype and postural instability and gait difficulty (PIGD) phenotype calculated from MDS-UPDRS part2 and 3, putamen DVR and cognition scores of TD were significantly higher (p<0.05) than PIGD despite equal disease duration. [Conclusion] Previous articles reported that TD phenotype has more benign clinical course than that of PIGD phenotype, and our results suggested that lower DVR of PIGD phenotype can be associated with this clinical course.

Pe-038-3 Putamen caudate ratio in DAT SPECT were correlated with anxiety in PD patients

○Reiko Saika¹, Yohei Mukai¹, Tadashi Tsukamoto¹, Yoko Shigemoto², Noriko Sato², Yuji Takahashi¹

¹Department of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Radiology, National Center of Neurology and Psychiatry

Objective: Patients with Parkinson's disease (PD) often present with neuropsychiatric symptoms. Our previous study showed that the patients with PD had high prevalence of anxiety, and anxiety in PD could develop independently of depression. Although the etiology of anxiety in PD is likely to be multifactorial, several evidence suggest that dopaminergic system might be implicated in its pathogenesis. Here we analyzed the relationship between anxiety and nigrostriatal dopaminergic system. Method: We retrospectively studied 64 PD cases. Nigrostriatal dopaminergic function was evaluated by ¹²³I-FP-CIT Dopamine Transporter (DAT)SPECT. DAT uptakes of bilateral caudate and anterior/posterior putamen, and putamen caudate (P/C) ratio were investigated using DaTQUANT software® (GE Healthcare). We administered State-Trait Anxiety Inventory (STAI) questionnaire for the evaluation of anxiety. Results: Patients profiles were as follows: age: 69.6±8.5 y.o., MDS-UPDRS part III: 30.9±16.2 and MMSE: 26.8±4.1. 74.0% or 67.2% of patients had high state or trait anxiety, respectively. DAT uptakes of anterior/posterior putamen and caudate showed no significant differences with or without anxiety. Bilateral P/C ratio were significantly higher in the patients with state anxiety (right: 0.86±0.08 and 0.80±0.05, p = 0.001, left: 0.84±0.09 and 0.78±0.05, p = 0.004). Conclusion: Our data showed higher P/C ratio of DAT SPECT correlate with the presence of anxiety in PD patients. Imbalance within nigrostriatal dopaminergic system might be involved in the development of neuropsychiatric symptoms in PD.

Pe-038-4 Anti-neuroinflammation effect of zonisamide in early Parkinson's disease: A chronological PET study

○Tatsuhiko Terada^{1,2}, Masamichi Yokokura³, Takashi Matsudaira^{1,2}, Tomoyasu Bunai¹, Hirotsugu Takashima^{1,2}, Takashi Konishi¹, Tomokazu Obi², Yasuomi Ouchi¹

¹Department of Biofunctional Imaging, Preeminent Medical Photonics Education & Research Center, Hamamatsu University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Japan, ³Department of Psychiatry, Hamamatsu University School of Medicine, ⁴Department of Neurology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

[Objective] Neuroinflammation plays a significant role in the pathology of Parkinson's disease (PD). Previous ex-vivo study suggested that zonisamide had beneficial effects against neuroinflammation. However, these promising effects of zonisamide have not been replicated in the living brain of PD. To evaluate the effect in the clinical setting, we examined the chronological change in the microglial activation after the zonisamide treatment in the early stage of PD by using [¹¹C]DPA713 PET. [Methods] Eleven PD patients without dementia (Yahr2) and age-matched controls underwent [¹¹C] DPA PET. PD patients were divided into PD with zonisamide therapy and PD without zonisamide therapy. All patients were scanned annually for three years (four times per person). The binding potential (BP_{ND}) was estimated with simplified reference tissue model. Voxel wise statistical parametric mapping (SPM) analysis and region of interest analysis were used to compare the increase in [¹¹C] DPA BP_{ND} between two groups. [Results] The PD group showed a significant increase in [¹¹C] DPA BP_{ND} in the whole brain predominantly in the parieto-occipital lobe. Increase in [¹¹C] DPA BP_{ND} were more broadly in the following scans. The [¹¹C] DPA BP_{ND} changes were smaller in the zonisamide therapy group than in the group without zonisamide. [Conclusions] Microglial activation is present especially over the parietal and occipital cortex even at an early stage of PD. The reduction in the microglial activation by zonisamide suggested that zonisamide might have the potential to suppress the neuroinflammation.

Pe-038-5 Establishment of reference values for ¹²³I-FP-CIT SPECT with DVR in the diagnosis of PD

○Tomoko Totsune, Toru Baba, Atsushi Takeda
Department of Neurology, National Hospital Organization Sendai-Nishitaga Hospital, Sendai, Japan

[Objective] Distribution volume ratio (DVR) is one of the semi-quantitative method of ¹²³I-FP-CIT SPECT, however its utility in clinical settings has not been considered. The current study aimed to establish on-site reference values for ¹²³I-FP-CIT SPECT using DVRs and to evaluate its clinical utility in the diagnosis of Parkinson's disease (PD). [Methods] ¹²³I-FP-CIT SPECT images of 45 subjects with a clinical diagnosis of non-dopaminergic degenerative disease were analyzed. Caudate nucleus (C), putamen (P), and striatum (S) uptake values, P/C ratios, and asymmetry indexes (AIs) were calculated using methods of DVRs. Specific binding ratios (SBRs) of striatum were also calculated for comparison. We calculated reference limits using percentile approach, and we analyzed diagnostic utility of the reference limits in 65 patients with PD. [Results] A significant negative linear effect of age was found on striatal nuclei uptake. Reference lower DVR limits were calculated as 4.7705-0.0187×age, 4.792-0.0178×age, and 4.6264-0.0200×age for S, C and P respectively, and reference lower SBR limit for striatum was calculated as 9.3334-0.0655×age. P/C ratios and AIs did not show significant correlations with age. Superior reference limits were calculated as 7.52%, 9.16% and 13.05% for AIs of S, C and P respectively, and 0.84 for P/C ratio. 63/65 (96.9%) subjects with PD showed abnormal DVR value and 62/65 (95.4%) showed abnormal SBR value. [Conclusion] The current study shows the usefulness of semi-quantitative analysis of ¹²³I-FP-CIT SPECT using DVRs to evaluate dopaminergic degeneration.

Pe-039-1 Amyloid precursor protein in cerebrospinal fluid as biomarkers for Progressive Supranuclear Palsy

○Hiroshi Takigawa, Ryoichi Sakata, Ritsuko Hanajima
Division of Neurology, Department Brain and Neurosciences, Tottori University, Japan

[Objective] The diagnostic biomarkers for progressive supranuclear palsy (PSP) have not yet been established. As a previous research, we have obtained Amyloid precursor protein (APP) as a candidate protein by proteomics profiling using cerebrospinal fluid (CSF). The aim of this study is to verify the usefulness of APP variants in CSF as a diagnostic biomarker for PSP. [Methods] The CSF samples from 23 PSP cases (mean age: 74.4 ys), 24 Parkinson's disease (PD) cases (70.3), 13 cortical basal syndrome (CBS) cases (73.2), 16 Alzheimer disease (AD) cases (71.0) and 7 disease controls without neurodegenerative disorder (CTL) (70.3) were used to detect APP variants by Western blotting using the N-terminal antibody of APP. The ratio of each band's intensity to β -actin band intensity was calculated, and multivariate analysis with forced entry of age and gender was performed to compare for each disease group using PSP group as the reference. [Results] The mean value of APP-100kDa/ β -actin in the CSF of PSP, PD, CBS, AD and CTL was 3.85, 1.90, 2.85, 4.04 and 1.34 respectively, and that of PSP was significantly higher than those of PD and CTL. The value of APP-74kDa/ β -actin in the CSF of PSP, PD, CBS, AD and CTL was 0.48, 0.42, 0.45, 0.90 and 0.51 respectively, and that of PSP was significantly lower than that of AD. [Conclusion] The result indicated that APP variants in CSF had a diagnostic potential for PSP. APP is a transmembrane glycoprotein that has been implicated in the development of AD, and it is expected to be a potential research protein for elucidating the pathogenesis of PSP.

Pe-039-2 Mitochondrial Dysfunction in a Mouse Model of Prodromal Parkinson's Disease: A Metabolomic Analysis

○Masashi Ikuno, Hodaka Yamakado, Ryosuke Takahashi
Department of Neurology Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] For the development of disease-modifying therapies for Parkinson's disease (PD) the identification of biomarkers in the prodromal stage is urgently required. Because PD is considered a systemic disease even in the early stage, we performed a metabolomic analysis of the plasma from a mouse model of prodromal PD (p-PD). To reveal the pathophysiology and to develop the disease modifying therapy of PD, establishment of biomarkers in the prodromal stage is an urgent need. [Methods] In the present study, we performed metabolomic analysis of plasma from a mouse model of prodromal PD based on alpha synuclein transgenic and GBA heterozygous knockout. Blood plasma was collected from 2 or 3 mice as one sample. 5 samples for each group were prepared for analysis in capillary electrophoresis - time-of-flight mass spectrometry (CE-TOFMS) and liquid chromatography- time-of-flight mass spectrometry (LC-TOFMS). [Results] Increased levels of isobutyrylcarnitine in p-PD mice imply an abnormality in β -oxidation in mitochondria, and increased levels of pyrimidine nucleoside can be associated with mitochondrial dysfunction. Consistent with these results, the immunoblot analysis showed a defect in mitochondrial complex I assembly in p-PD mice. [Conclusions] These results suggest that systemic mitochondrial dysfunction may exist in p-PD mice and contribute to the pathogenesis of PD, potentially being useful as early biomarkers for PD.

Pe-039-3 Two-step screening method to identify α -synuclein aggregation inhibitors for Parkinson's disease

○Makoto Hideshima¹, Yasuyoshi Kimura¹, César Aguirre¹, Keita Kakuda¹, Toshihide Takeuchi², Chi-jing Choong¹, Yoshitaka Nagai², Hideki Mochizuki¹, Kensuke Ikenaka¹
¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine

Objective: Parkinson's disease is a neurodegenerative disease characterized by the formation of neuronal inclusions of α -synuclein in patient brains. No effective disease-modifying therapy has been established, and preventing α -synuclein aggregation is thought to be one of the most promising approaches to ameliorate the disease. In this study, we have established a method for screening α -synuclein aggregation inhibitory effect of many drugs in a short period of time by combining the two evaluation methods. Methods: We performed a two-step screening using the thioflavin T assay and a cell-based assay to identify α -synuclein aggregation inhibitors. Results: The first screening, thioflavin T assay, allowed the identification of 30 molecules, among a total of 1,262 FDA-approved small compounds, which showed inhibitory effects on α -synuclein fibrilization. In the second screening, a cell-based aggregation assay, seven out of these 30 candidates were found to prevent α -synuclein aggregation without causing substantial toxicity. Of the seven final candidates, tannic acid was the most promising compound. The robustness of our screening method was validated by a primary neuronal cell model and a *Caenorhabditis elegans* model, which demonstrated the effect of tannic acid against α -synuclein aggregation. Conclusion: Our two-step screening system is a powerful method for the identification of α -synuclein aggregation inhibitors and tannic acid is a promising candidate as a disease-modifying drug for Parkinson's disease.

Pe-039-4 withdrawn**Pe-040-1 Prevalence and clinical features of Parkinson's disease patients with drooling**

○Eriko Igami¹, Noriko Nishikawa¹, Takashi Ogawa¹, Wataru Sako¹, Genko Oyama¹, Haruka Takeshige-amano², Taku Hatano¹, Nobutaka Hattori¹
¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University Nerima Hospital, Tokyo, Japan

Objective: Drooling is one of the important non-motor symptoms of Parkinson's Disease (PD). Despite its impact on QOL and life prognosis, drooling is often overlooked. We examined the prevalence and clinical features of drooling in Japanese PD patients. Methods: We performed a cross-sectional analysis of 362 PD patients who enrolled in PD Registry Data (2019-2021). Drooling and other variables (motor and non-motor symptoms, psychiatric problems, QOL, sleep disorders, cognitive dysfunction, autonomic dysfunction and caregiver's burden) were evaluated by neurological examination and using a self-administered questionnaire. Results: 235 PD patients (65.8%) were droolers. Severity of drooling were as follows: very mild (n=57, 15.8%), mild (n=82, 22.7%), moderate (n=68, 18.8%), severe (n=31, 8.6%). Men were more likely to be droolers (p<0.05). Droolers had longer disease duration and higher daily levodopa-equivalent dose than non-droolers (p<0.05). Droolers had higher score in MDS-UPDRS Part I, II, III, SCOPA-AUT, BDHI, GDS-J, PDQ-39, RBD-SQ, J-ESS and NPI-Q (p<0.05). MMSE and FAB scores were lower in droolers (p<0.05). Orthostatic hypotension was associated with drooling (p<0.05). Multivariable analysis showed statistically significant association between drooling and MDS-UPDRS Part II and PDQ39 Mobility (p<0.05). Conclusions: Drooling was associated with motor and non-motor symptoms, psychiatric problems, QOL, sleep disorders, cognitive dysfunction, autonomic dysfunction and caregiver's burden. Patients with drooling had relatively severe PD symptoms, especially in motor.

Pe-040-2 Analysis of visual abnormalities in synucleinopathy

○Yoshinobu Amakusa, Yohei Iguchi, Yokoi Satoshi, Yu Kawakami, Masahisa Katsuno
Department of Neurology, Nagoya University Graduate school of Medicine, Japan

[Background] Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB) are referred to as synucleinopathy. Visual abnormalities can occur along with motor symptoms in PD and DLB. However, the visual cortex does not show pathological neurodegeneration or abundant accumulation of α -synuclein (α S), and thus the pathological mechanism of visual abnormalities has not been elucidated. In this study, we created a mouse model of synucleinopathy and to analyze the pathological mechanism of visual abnormalities. [Methods] An AAV viral vector was used to express α S mutant variant A53T and injected into the right olfactory bulb (OB) of mice (α S group n=10, control group n=10). Visual Cliff test (VCT) and elevated plus maze (EPM) were performed for behavioral analysis at 12 weeks after injection. In addition, we performed pathological analysis of the mouse brain. [Results] The α S-expressing mice exhibited an altered behavior in the visual cognition in VCT, whereas there was no significant difference between α S-expressed mice and control mice in EPM. Pathological analysis of the mouse brain confirmed that α S expressed in the right OB spreading to the entorhinal cortex, piriform cortex, and perirhinal cortex. In addition, an increased number of c-fos (+) cells was found in the entorhinal cortex. [Conclusions] In rodents, information such as visual is involved in higher processing of sensory information and memory functions by communicating with the higher sensory areas through the entorhinal cortex from the perirhinal and postrhinal cortex. In our model, α S appears to affect such network, leading to visual abnormalities.

Pe-040-3 Autonomic dysfunction in a mouse model of prodromal Parkinson's disease

○Tomoyuki Taguchi, Masashi Ikuno, Hodaka Yamakado, Ryosuke Takahashi
Department of Neurology Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

Purpose and method: Along with typical motor symptoms, patients with Parkinson's disease exhibits a variety of non-motor symptoms such as constipation, frequent urination, and orthostatic hypotension as prodromal symptoms. We have previously reported a mouse model of Parkinson's disease (A53T-SNCA-BAC Tg mouse), which exhibits olfactory dysfunction and RBD-like symptom. In this study, we examined the pathologies of peripheral tissues with focus on the intestinal tract, and associated phenotypes of A53T-SNCA-BAC Tg mouse. **Results:** A53T-SNCA-BAC Tg mouse showed an increased whole gut transit time by at least 9 months old (Wild type n=6, Tg n=4). Pathological analysis showed that proteinase K (PK)-resistant phosphorylated α -synuclein (α -syn) was accumulated not only in the dorsal motor nucleus of the vagus nerve but also in the Auerbach's and Meissner's plexus of the intestinal tract (n=3). In addition to the intestinal pathology, accumulation of PK-resistant phosphorylated α -synuclein was also observed in the adrenal medulla, salivary gland, and lacrimal gland (n=3), which are under autonomic control. **Conclusion:** A53T-SNCA-BAC Tg mice showed decreased intestinal motility associated with phosphorylated α -syn accumulation. This abnormal accumulation of α -syn was also observed in glandular tissues such as salivary gland and lacrimal gland, which are now attracting attention as biomarkers of Parkinson's disease.

Pe-040-4 Handwriting impairment in patients with REM sleep behaviour disorder

○Gohei Yamada, Takanari Toyoda, Eiichi Katada
Nagoya City University West Medical Center, Department of Neurology, Japan

[Objective] Patients with REM sleep behaviour disorder have a higher conversion risk of neurodegenerative disorders. Mild motor impairment is already observed in some patients with REM sleep behaviour disorder. There have been a few studies regarding handwriting task in patients with REM sleep behavior disorder. **[Methods]** Twenty patients with REM sleep behavior disorder (71.4 \pm 4.1 year old, 9M:11F) and 22 healthy controls (70.0 \pm 3.6 year old, 13M:9F) were enrolled in the present study. Subjects were instructed to copy a standardized print of 21-letter on A4 paper in Japanese letter, three times. The 9 letters "NO" was included in the 3 sentences. The script size (mm) of the selected letters was determined by the product of height, which was outlined by the upper and lower margins of the loop in the letter. The minimal script size, the maximal script size, and its ratio (min/max) were compared between patients with REM sleep behavior disorder and healthy controls with T-test. **[Results]** The minimal script size was significantly smaller, and the ratio was significantly lower in patients with REM sleep behaviour disorder compared with healthy controls ($p<0.05$). However, there was no significant difference of the maximal script size between the two groups. **[Conclusions]** An appearance of small sized letter may reflect mild motor impairment in the prodromal stage of neurodegenerative disorders.

Pe-040-5 Chronic sleep fragmentation exacerbates the prodromal symptoms in Parkinson's disease model mice

○Masayuki Miyazaki^{1,2,3}, Hiroko Yagihara¹, Hiromi Fujita⁴, Hodaka Yamakado⁵, Keiji Wada⁴, Eiko N. Minakawa^{1,5}
¹Department of Neurophysiology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of NCNP Brain Physiology and Pathology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan, ³Research Fellow of Japan Society for the Promotion of Science, Japan Society for the Promotion of Science, Japan, ⁴Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁵Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

[Objective] Sleep fragmentation due to frequent nocturnal arousals is a key feature of insomnia, the most common sleep disorder among the elderly and the patients with Parkinson's disease (PD). While various PD-related etiologies contribute to sleep fragmentation, recent clinical studies suggested that sleep fragmentation itself could exacerbate the disease course of PD. However, the precise causal relationship between sleep fragmentation and PD remains unknown. We aimed to test whether sleep fragmentation accelerates the disease course of PD using a prodromal mouse model of PD that recapitulates non-motor symptoms. **[Methods]** A53T-SNCA bacterial artificial chromosome transgenic mice were housed in either (1) sleep disturbance (SD) cage (SW-15SD; Melquest), a running-wheel-based device that induces chronic sleep fragmentation similar to PD patients (SD group; n=19), (2) wheel cage (WC), a control cage with a running wheel but without sleep disruption (WC group; n=18), or (3) normal cage (NC), another control cage without running wheel (NC group; n=14). After 5 or 6 weeks, mice were evaluated for constipation (n=16) or hyposmia (n=35), respectively. **[Results]** The SD group showed significantly worse constipation and hyposmia compared to the WC group and a tendency towards worse constipation and hyposmia compared to the NC group. **[Conclusion]** Chronic sleep fragmentation accelerated the onset of hyposmia and exacerbated constipation in a prodromal model of PD. Our results implicate that sleep fragmentation could serve as a potential target to delay the onset or progression of PD.

Pe-040-6 Association of the disease severity among the degree of olfactory dysfunction in Parkinson's disease

○Hiroki Takatsu, Hidetomo Murakami, Masakazu Ozawa, Shiho Akiyama, Tomotaka Shiraishi, Tomomichi Kitagawa, Takeo Sato, Teppei Komatsu, Kenichiro Sakai, Tadashi Umehara, Hidetaka Mitsumura, Yasuyuki Iguchi
Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine, Japan

Introduction: Olfactory dysfunction (OD) is one of the earliest non-motor symptoms of Parkinson's disease (PD), but its association with clinicopathological progression is unclear. Our aim was to compare the association of the disease severity among the degree of OD in patients with PD. **Methods:** We retrospectively reviewed consecutive patients with *de novo* PD. All patients were divided into 3 groups based on scores of the OSIT-J; 1) severe OD = 0-4, 2) mild to moderate OD = 5-7, and 3) no OD = 8-12. Using the Bonferroni-corrected Kruskal-Wallis post hoc test, we analyzed associations of OD with clinical background and striatal uptake of ¹²³I-FP-CIT. **Results:** We enrolled 97 patients (31 female, median age of 69 years). Of them, 49 patients met severe OD, 31 patients met mild to moderate OD, and 17 patients met no OD. The degree of severity of OD differed in the age ($p<0.01$), MDS-UPDRS part III ($p<0.01$), MoCA-J score ($p=0.03$), and ¹²³I-FP-CIT uptake in the whole striatum ($p=0.01$). The pairwise test using Bonferroni correction were carried out on each pair of groups. The severe OD group was associated with older age ($p<0.01$) and lower MoCA-J score ($p=0.03$) than the no OD group, and higher MDS-UPDRS part III ($p<0.01$) than the mild to moderate OD group. The mild to moderate OD group was associated with decreased ¹²³I-FP-CIT uptake in the whole striatum ($p<0.01$) than the no OD group. **Conclusion:** Striatal dopaminergic dysfunction emerges during the mild to moderate OD. Subsequently, motor impairment emerges during the severe OD.

Pe-041-1 Nuclear pore destruction in FUS mutation-related ALS motor neurons

○Hitoshi Aizawa¹, Takuto Hideyama¹, Haruhisa Kato¹, Hiroo Terashi¹, Yasuhiro Suzuki², Takashi Kimura², Shin Kwak¹
¹Department of Neurology, Tokyo Medical University, Japan, ²Department of Neurology, Asahikawa Medical Center, National Hospital Organization

[Objective] Disruption of nucleoporins has been reported in the motor neurons of patients with sporadic and *C9orf72*-related amyotrophic lateral sclerosis (ALS). However, alteration of nucleoporins in fused in sarcoma (*FUS*) mutation-related ALS motor neurons remains unknown. **[Methods]** Paraffin-embedded sections of the lumbar spinal cord were obtained for immunofluorescence analysis from an ALS patient with FUS^{S256E} mutation. Anti-43-kDa TAR DNA-binding protein (TDP-43) antibody, anti-nucleoporin p62 (NUP62) antibody, and anti-FUS antibody were applied as primary antibodies, and then visualized using appropriate secondary antibodies. The sections were then examined under a fluorescence microscope. **[Results]** NUP62 immunoreactivity appeared as a smooth round rim bordering the nuclear margin in normal spinal motor neurons. Spinal motor neurons with apparent cytoplasmic FUS positive inclusions demonstrated disrupted nuclear staining for NUP62. There were no cytoplasmic TDP-43 positive inclusions. **[Conclusions]** Our findings suggest that disruption of nucleoporin in *FUS* mutation-related ALS motor neurons is involved in the process of motor neuronal degeneration as well as sporadic ALS.

Pe-041-2 Characterization of phosphorylated TDP-43 aggregates induced under several conditions

○Aiko Isami^{1,2}, Reiko Ohtani¹, Ryohei Watanabe^{3,4}, Takashi Nonaka¹, Shinji Higashi¹, Tetsuaki Arai³, Osamu Onodera², Masato Hasegawa¹
¹Department of Brain and Neurosciences, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japan, ²Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ³Department of Psychiatry, University of Tsukuba, ⁴Department of Mental Health, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

[Objective] TDP-43 is the major component of intracellular inclusions found in brains of patients with TDP-43 proteinopathies. TDP-43 has been reported to aggregate in cultured cells under various stresses. We analyzed the phosphorylated TDP-43 aggregates in cultured cells under several conditions. **[Methods]** SH-SY5Y cells were transiently transfected with wild-type TDP-43 or the mutants without RNA-binding ability, and subjected to microscopic and biochemical analyses. We also investigated the aggregation of TDP-43 in cells when they were placed at 42°C. **[Results]** In microscopic analyses of cells expressing TDP-43 without RNA-binding ability, intracellular TDP-43 aggregates were observed positive for anti-phosphorylated TDP-43. Similar aggregates were also observed, when TDP-43-expressing cells were placed at 42°C for 24 hours. In immunoblot analyses, phosphorylated TDP-43 was detected in sarkosyl-insoluble fractions from these cells. By electron microscopy, the aggregates of TDP-43 were observed as irregular shapes, unlike the filamentous forms in the patient's brain. Moreover, introduction of these insoluble TDP-43 into cells as seeds did not induce aggregation of TDP-43. **[Conclusions]** Aggregation of phosphorylated TDP-43 was induced under the stress of impairment of its RNA-binding or heat shock, but these aggregates were irregular in shape, unlike TDP-43 in the patient brain, suggesting that the TDP-43 aggregates formed under stresses are structurally different from TDP-43 in the patient's brain.

Pe-041-3 Praja1 E3 ligase is a common suppressor of neurodegenerative disease-associated protein aggregation

○Kazuhiko Watabe^{1,3}, Motoko Niida^{2,3}, Mari Tada¹, Yoichiro Kato³, Makiko Murata¹, Kunikazu Tanji³, Koichi Wakabayashi³, Mitsunori Yamada³, Akiyoshi Kakita¹, Noriyuki Shibata¹

¹Department of Medical Technology (Neuropathology), Faculty of Health Sciences, Kyorin University, Japan, ²Department of Clinical Psychology, Faculty of Health Sciences, Kyorin University, ³Division of Pathological Neuroscience, Department of Pathology, Tokyo Woman's Medical University, Japan, ⁴Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, ⁵Department of Neuropathology, Institute of Brain Science, Hirosaki University Graduate School of Medicine, ⁶Division of Neuropathology, Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine

Objective: Transactive response DNA-binding protein-43 (TDP-43) is the main constituent of neuronal cytoplasmic aggregates in cases of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal degeneration (FTD). We have previously demonstrated that adenovirally induced cytoplasmic TDP-43 aggregate formation in cultured neuronal cells was markedly suppressed by co-infection of adenoviruses expressing heat shock transcription factor 1 (HSF1), a master regulator of heat shock response, and Praja1 RING-finger E3 ubiquitin ligase (PJA1) located downstream of HSF1. In the present study, we examined suppressing effects of PJA1 on aggregate formation of other neurodegenerative disease-associated proteins in cultured neuronal cells. **Methods:** The 146R rat neural stem cell-derived differentiated neurons were co-infected with adenoviruses expressing PJA1 and wild type and mutated fused in sarcoma (FUS), superoxide dismutase 1 (SOD1), α -synuclein, ataxin-3 and huntingtin in the presence of proteasome inhibitor MG-132. **Results:** PJA1 was co-immunoprecipitated with FUS, SOD1 and α -synuclein. PJA1 suppressed the insoluble aggregate formation of these proteins. We also confirmed suppression of the aggregate formation of ataxin-3 and huntingtin by PJA1 as recently reported by other investigators. **Conclusion:** These results suggest that PJA1 is a common sensing factor for aggregate-prone proteins to counteract their aggregation propensity and could be a potential therapeutic target for neurodegenerative diseases that include ALS, FTD, Parkinson disease and polyglutamine diseases.

Pe-041-5 The role of dysregulated connexin 30 expression in amyotrophic lateral sclerosis model mice

○Yu Hashimoto¹, Senri Ko¹, Yuko Kobayakawa^{1,2}, Ryo Yamasaki¹, Noriko Isobe¹

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Center for Clinical and Translational Research of Kyushu University Hospital, Japan

[Objective] Connexin (Cx) 30, which forms gap junction interconnecting astrocytes, regulates cell adhesion and migration, and modulates glutamate transport. In our previous study of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) using Cx30 knock-out mice, Cx30 deficiency attenuates the chronic phase of EAE through induction of neuroprotective microglia. The evidence for mutant Cu/Zn superoxide dismutase 1 (mSOD1)-mediated amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is that the damage of astrocytes and the microglia lead to accelerating disease progression. We aimed to clarify the role of Cx30 in mSOD1-transgenic (mSOD1-Tg) mice. **[Methods]** We analyzed Cx30 expression in mSOD1-Tg mice and wild-type mice. We also evaluated the clinical phenotypes of Cx30-deficient mSOD1-Tg mice, and the glial change induced the lack of Cx30. **[Results]** Cx30 was highly expressed in the pre-clinical stage of mSOD1-Tg mice and kept up-regulated in the early and end-stage. Cx30 deficiency delayed the start of symptoms and tended to extend the survival period (log-rank, $p=0.13$). The characterization of glial cell also changed at each stage. **[Conclusions]** These findings indicate that Cx30 control the early phase of glial inflammations in the spinal cord lesion of the ALS model mice.

Pe-042-1 Ethosuximide improves clinical and pathological phenotypes of SCA42 mouse model

○Shunta Hashiguchi¹, Hiroshi Doi¹, Masaki Okubo¹, Misako Kunii¹, Keita Takahashi¹, Mikiko Tada¹, Kenichi Tanaka¹, Hideyuki Takeuchi¹, Taro Ishikawa², Fumiaki Tanaka¹

¹Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University, Japan, ²Department of Pharmacology, The Jikei University School of Medicine

Objective: Spinocerebellar ataxia 42 (SCA42) is a neurodegenerative disorder caused by c.5144G>A (p.Arg1715His) mutation in *CACNA1G*, which encodes the T-type voltage-gated calcium channel Ca_v3.1. We previously established a knock-in mouse model of SCA42 by introducing a c.5168G>A (p.Arg1723His) mutation in *Cacna1g* corresponding to the mutation identified in the SCA42 patients, and reported that the mutation directly caused progressive ataxia, Purkinje cell degeneration, and the electrophysiological abnormalities. The aim of this study is to elucidate whether a T-type calcium blocker ameliorates ataxic symptoms, neuronal dysfunction, and neurodegeneration in the SCA42 mouse model. **Methods:** Under the treatment of SCA42 mice by ethosuximide, a T-type calcium channel blocker, we performed behavioral (Rotarod test, foot print test), pathological (Purkinje cell density and area of cerebellum), and electrophysiological (whole cell patch clamp techniques) analyses. **Results:** Compared to untreated mice, ethosuximide-treated mice showed significantly improved ataxic phenotype at the age of 30-50 weeks and also decreased Purkinje cell loss at 50 weeks old in the sagittal cerebellar slice. The results of electrophysiological analysis of HEK293T cells co-expressing DsRed and wild-type or mutant Ca_v3.1 indicated that ethosuximide modulates the voltage dependence of mutant Ca_v3.1. **Conclusions:** Using the animal model of SCA42, we demonstrated that ethosuximide suppresses Purkinje cell degeneration and improves ataxic phenotype by modulating the voltage dependence of mutant Ca_v3.1.

Pe-041-4 C-C chemokine receptor 2⁺ macrophages in nerves ameliorate motor neuron disease model mice

○Ryo Yamasaki¹, Wataru Shiraishi^{1,2}, Yu Hashimoto¹, Senri Kou¹, Noriko Isobe¹

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Department of Neurology, Kokura Memorial Hospital

[Objective] Macrophages expressing C-C chemokine receptor type 2 (CCR2) infiltrate into the neural tissues of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. We reported an association between intrathecal upregulation of C-C chemokine ligand 2 (CCL2) and disease severity in ALS. We investigated the roles of CCR2⁺ macrophages in ALS using mutant Cu/Zn superoxide dismutase 1_{G93A} (mSOD1)-transgenic (Tg) mice. **[Methods]** CCR2-deficient mice and mSOD1-Tg mice were bred to obtain CCR2-deficient mSOD1-Tg mice. We compared mSOD1-Tg mice with or without CCR2 clinically, immunohistochemically, and immunocytochemically. **[Results]** In mSOD1-Tg mice, mSOD1 protein accumulated in the sciatic nerve earlier than in the spinal cord. Before disease onset, CCR2⁺ macrophages harboring mSOD1 infiltrated the sciatic nerve much earlier than in the lumbar cord. The life span of CCR2-deficient mSOD1-Tg mice was shorter than that of CCR2-positive (control) mSOD1-Tg mice (164.0 ± 148 days vs. 170.4 ± 2.06 days, $p = 0.0047$). CCR2-deficient mSOD1-Tg mice had a marked increase in deposited mSOD1 in the sciatic nerve compared with CCR2-positive mice, together with a decreased infiltration of CCR2⁺ macrophages. Flow cytometric analysis revealed immature macrophages' infiltration in the CCR2-deficient mSOD1-Tg mice sciatic nerve. **[Conclusions]** CCR2⁺ macrophages recruited into the peripheral nerves exert neuroprotective functions in mSOD1 ALS. Clearance of mSOD1 from the peripheral nerve by CCR2⁺ macrophages is a hitherto-underestimated host protective mechanism.

Pe-041-6 TDP isoform lacking the intrinsically disordered region alleviates TDP-43 LLPS and aggregation

○Takuma Yamagishi¹, Akihiro Sugai², Yumi Yamada¹, Osamu Onodera¹

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

[Objective] TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) aggregation, occurring via liquid-liquid phase separation (LLPS), contributes to the pathogenesis of neurodegenerative diseases, such as amyotrophic lateral sclerosis. However, little is known about the intracellular molecules that alleviate LLPS and inhibit TDP-43 aggregation. While TDP-43 oligomerization is mediated by the N-terminal domain (NTD), LLPS is largely dependent on the assembly of the C-terminal intrinsically disordered region (IDR). The IDR can be excluded by alternative splicing, generating a short TDP-isoform (sTDP). Thus, we investigated whether sTDP alleviates LLPS and inhibits aggregation by forming hetero-oligomers with TDP-43 via the NTD and reducing the proximity among IDRs. **[Methods]** We purified and analyzed maltose-binding protein (MBP)-fused TDP-43, sTDP, and NTD-deleted sTDP after cleavage of MBP by TEV protease. We investigated how sTDP affects TDP-43 LLPS, observed as droplets on differential interference contrast microscopy, and TDP-43 aggregation, defined by a time-dependent increase in turbidity. **[Results]** The number and size of TDP-43 droplets were reduced with the presence of sTDP, but not NTD-deleted sTDP. In the aggregation assay, TDP-43 turbidity increased with time, while that of sTDP and NTD-deleted sTDP did not. The increase in turbidity of TDP-43 was markedly suppressed by sTDP, but not by NTD-deleted sTDP. **[Conclusion]** sTDP derived from alternative splicing alleviates LLPS and inhibits TDP-43 aggregation, suggesting that sTDP generation is a therapeutic target for TDP-43 proteinopathy.

Pe-042-2 Genetic analysis of RFC1 gene for spinocerebellar degeneration and multiple system atrophy

○Masahiro Wakita¹, Megumi Abe¹, Azusa Nagai¹, Ikuko Iwata¹, Hiroaki Yaguchi¹, Sachiko Akimoto², Asako Takei³, Ichiro Yabe¹

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan, ²Department of Neurology, Hokkaido Medical Center, ³Hokuyukai Neurological Hospital

[Objective] Biallelic AAGGG repeat or ACAGG repeat expansions in intron 2 of the replication factor C subunit 1 (*RFC1*) gene were detected from the patients with cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). These mutations were reported in the patients with spinocerebellar degeneration (SCD) and multiple system atrophy (MSA). **[Methods]** We included the patients with undiagnosed SCD ($n=212$) and the patients with MSA ($n=361$). The flanking PCR for the repeat region of *RFC1* and gel electrophoresis were performed to determine genotype. We performed Sanger sequencing for the samples without the wild-type PCR product, followed by repeat-primed PCR as necessary. **[Results]** Three patients with SCD harbor homozygous ACAGG repeat expansion in *RFC1*. These patients had symptoms of ataxia (3/3), neuropathy (2/3) and chronic cough (1/3). The compound heterozygous AAGGG/ACAGG repeat expansion in *RFC1* was found in one patient with ataxia, neuropathy and chronic cough. The mean age at onset of ataxia in 4 patients was 66.8 ± 9.9 years (range 57-78 years). No biallelic pathogenic repeat expansions were found in patients of MSA. **[Conclusions]** We identified the biallelic pathogenic repeat expansions in *RFC1* from 4 patients (1.9%) with undiagnosed SCD. The ACAGG repeat expansion was frequent in our cohort. Our study revealed that the compound heterozygous AAGGG/ACAGG repeat expansion in *RFC1* caused the same symptoms as CANVAS.

Pe-042-3 Prion-like amplification of misfolded polyglutamine protein monomer which leads to toxicity○Daisaku Ozawa^{1,2}, Toshihide Takeuchi^{1,2}, Yoshitaka Nagai^{1,2}¹Department of Neurotherapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan

PURPOSE: Prion-like amplification and propagation of misfolded proteins in many neurodegenerative diseases are thought to occur by transmission of abnormal conformation between the disease-related proteins. The misfolded proteins are also thought to lead to neuronal toxicity and neurodegeneration. However, the mechanism by which misfolded proteins are amplified remains unclear. Moreover, whether the newly formed misfolded proteins exert toxicity is unknown. Here, we examined the amplification mechanism and toxicity of misfolded polyglutamine protein monomer. **METHODS:** We used thioredoxin-polyglutamine (thio-polyQ) which converts from normal/ α -helix to abnormal/ β -sheet structure in the monomeric state. To assess the formation of thio-polyQ β -sheet monomer, we performed native-PAGE, circular dichroism spectroscopy and ultracentrifugation analysis. We then performed cell and *C. elegans* experiments to assess the toxicity of thio-polyQ β -sheet monomer. **RESULTS:** We revealed that the amplification of thio-polyQ β -sheet monomer occurs by prion-like conformational transmission between the polyglutamine protein monomers. Moreover, we found that the newly formed thio-polyQ β -sheet monomer exerts toxicity in cell and *C. elegans*. **DISCUSSION:** We provide, for the first time, experimental evidence for the amplification of misfolded protein in the prion hypothesis proposed by Prusiner. Because the newly formed misfolded monomer is toxic, we propose that preventing the formation of toxic misfolded monomer is a promising target for treatment of the neurodegenerative diseases.

Pe-042-5 Gene analyses for spinocerebellar ataxia type 2 identify neuropathy phenotype in Japan○Rino Inada¹, Makito Hirano¹, Nobuyuki Oka², Makoto Samukawa¹, Kazumasa Saigoh¹, Hidekazu Suzuki¹, Fukashi Uda³, Akihiro Hashiguchi¹, Hiroshi Takahashi⁴, Yukihiko Hamada⁵, Yusaku Nakamura⁶, Yoshitaka Nagai¹, Susumu Kusunoki¹¹Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Kyoto-Konoe Rehabilitation Hospital, ³Department of Neurology, Sumitomo Hospital, ⁴Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University, ⁵Department of Neurology, Izumi City General Hospital, ⁶Department of Neurology, Rinku General Medical Center

[Object] We intended to clarify the phenotypic and molecular diversities of spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) in Japan. **[Method]** DNA was extracted from the peripheral blood of 446 patients, including 126 patients with chronic neuropathy, 118 with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and 202 with cerebellar ataxia. We then PCR-amplified and sequenced the *ATXN2* gene. Nerve biopsy was performed in two mutation-positive patients. Transfection experiments were performed using a Schwann cell line, IMS32. **[Result]** We found PCR-amplified products potentially corresponding to expanded CAG repeats in five patients (normal ≤ 27 , full expansion ≥ 33). Two patients in the neuropathy group had 39 or 32 (intermediate) repeats expansion, without limb ataxia. The sural nerve biopsy findings of the two patients included axonal neuropathy and mixed neuropathy. Schwann cells harbored either cytoplasmic or nuclear inclusions on electron microscopic examination. Two patients with ataxia group also had peripheral neuropathy. The third patient was found to have a novel 21-base duplication mutation near 22 CAG repeats (c432_452dup). Transfection studies have shown that the 21-base duplicate mutant ataxin-2 protein formed aggregates in IMS32, making cells more susceptible to oxidative stress, similar to the CAG expanded mutant. One with 41 repeats had typical SCA2 phenotype. One with 31 repeats had typical ALS. **[Conclusion]** Identification of a neuropathy-dominant phenotype and a novel coding mutation indicated the phenotypic and molecular diversities of SCA2.

Pe-043-2 Association between HLA subtype and efficacy of glatiramer acetate in Japanese multiple sclerosis

○Eizo Tanaka, Mitsuru Watanabe, Shoko Fukumoto, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Noriko Isobe

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

[Objectives] To identify *HLA* subtypes which characterize responder/non-responder of glatiramer acetate (GA) in Japanese multiple sclerosis (MS). **[Methods]** We retrospectively enrolled 15 patients with MS (13 relapsing-remitting MS and two secondary progressive MS) who received GA treatment in our hospital between January 2015 and December 2019. All participants were checked for *HLA-DRB1* allele subtypes. Clinical data were collected up to December 2020. We compared survival curves for clinical relapses during the observation period between *HLA* risk-allele carriers and non-carriers. **[Results]** All participants were females. Mean values of age at GA initiation, disease duration, and EDSS scores were 37.1 years, 7.4 years, and 1.8, respectively. Five patients experienced relapses during the follow-up period. *HLA-DRB1*15:01* and **04:05* allele carriers experienced more relapses than non-carriers (3/3 vs 2/12, $p = 0.022$ for *HLA-DRB1*15:01* carrying status; 3/4 vs 2/11, $p = 0.077$ for *HLA-DRB1*04:05* status). No *HLA-DRB1*09:01* allele carriers experienced any relapses (0/5 vs 5/10, $p = 0.101$). Time from GA initiation to relapse was significantly shorter in *HLA-DRB1*15:01* and **04:05* carriers than the non-carriers (Log-rank test: $p = 0.003$ and 0.001 , respectively). As for *HLA-DRB1*09:01* allele, it tended to be longer in carriers than in non-carriers ($p = 0.078$). **[Conclusions]** Although there is a limitation of small sample size, *HLA-DRB1*09:01* allele can be a marker for GA responder or MS controllable with GA, and *HLA-DRB1*15:01* and **04:05* alleles for non-responder in Japanese MS patients.

Pe-042-4 Blood biomarkers using extracellular vesicles for polyglutamine diseases○Toshihide Takeuchi¹, Eiko Minakawa², Kohji Ueda⁴, Yuji Saitoh³, Yuji Takahashi³, Kazuhiko Seki², Yoshitaka Nagai¹¹Kindai University Faculty of Medicine, Japan, ²National Institute of Neurology, NCNP, ³NCNP Hospital, ⁴Cancer Precision Medicine Center, The Cancer Institute

[Objective] Polyglutamine (PolyQ) diseases are a group of inherited neurodegenerative diseases such as Huntington's disease and several types of spinocerebellar ataxias (SCA). Biomarkers that can report the onset and severity of the diseases have not been developed. Extracellular vesicles (EVs) are one of the nano-sized particles that can be found in the extracellular fluids including blood and have attracted much attention as promising candidates of biomarker development for human diseases such as cancers and neurological diseases. To develop EV-based biomarkers for PolyQ diseases, here we performed comprehensive analysis of proteomic landscape of the blood EVs from the previously established marmoset models of SCA3, one of the PolyQ diseases, and the patient samples. **[Methods]** The EV fractions were purified from the serum of the SCA3 marmoset models (n=5) and the human SCA3 patients (n=15). The protein contents of these EV fractions were examined by quantitative LC-MS/MS analysis and Western blotting analysis. **[Results]** LC-MS/MS analysis of the serum EV fractions from the wildtype/disease marmosets identified 2,500 proteins in total, of which several proteins were significantly upregulated or downregulated in the disease models. Disease-associated alterations in the EV levels of these proteins were further validated in the patient samples. **[Conclusions]** Some EV proteins were identified that are changed in association with the disease progression, which are expected to be promising candidates for biomarkers of the PolyQ diseases.

Pe-043-1 Safety and effectiveness of dimethyl fumarate in DMD-naïve or early MS: an interim PMS analysis○Hiroyuki Ochi¹, Ichiro Nakashima², Kazumasa Yokoyama³, Ryusuke Sato⁴, Haruki Makioka⁴, Yayoi Sato⁴, Aya Tsuchiya⁴, Takashi Yamamura⁵¹Department of Neurology and Geriatric Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine, Japan, ²Division of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, ³Juntendo University School of Medicine, Department of Neurology, ⁴Biogen Japan Co., Ltd., ⁵National Center for Neurology and Psychiatry, Department of Immunology

[Objective]: To investigate the safety and effectiveness of dimethyl fumarate (DMF) in patients with multiple sclerosis (MS) in clinical setting in Japan. **[Methods]:** Of the data collected for post-marketing surveillance as of March 26, 2021, those of the following groups were analyzed: total, disease-modifying drugs (DMD)-naïve, newly diagnosed, and early MS patients. **[Results]:** Baseline characteristics of total (n = 1667), DMD-naïve (n = 452), newly diagnosed (n = 179) and early MS (n = 374) patients were as follows: mean age, 41.8, 40.5, 36.2, and 36.6 years; mean time from onset to DMF initiation, 108.7, 59.0, 5.1, and 13.2 months; and mean EDSS 2.6, 2.4, 1.9, and 1.8, respectively. Of the patients who discontinued DMF (28.9%, 21.0%, 18.4%, and 20.9%), major reasons were insufficient effectiveness/worsening of MS (10.3%, 3.3%, 5.0%, and 7.2%), adverse events (AE; 8.6%, 7.3%, 3.4%, and 4.0%), and low lymphocyte count (3.2%, 2.7%, 1.1%, and 1.1%). The incidences of AE were 70.7%, 65.3%, 57.5%, and 66.3%, and major AEs ($\geq 10\%$) were flushing, MS relapse, and lymphocyte count decreased. The annualized relapse rates at Year 1 were 0.23, 0.19, 0.18, and 0.23, with a reduction of 60.8%, 80.4%, 82.1%, and 75.4%, respectively ($p < 0.0001$). The proportions of patients who improved or maintained EDSS for ≥ 3 months were 92.7%, 94.9%, 97.0%, and 96.8% at Year 1. **[Conclusions]:** The safety profile in this interim analysis was consistent with previous clinical trials, suggesting the usefulness of DMF in each group without new safety concerns.

Pe-043-3 Anti-inflammatory effects of siponimod on astrocyte

○Akihiro Ogasawara, Hideyuki Takeuchi, Hiroyasu Komiya, Yuki Ogawa, Keita Takahashi, Shunta Hashiguchi, Misako Kunii, Mikiko Tada, Kenichi Tanaka, Hiroshi Doi, Fumiaki Tanaka

Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University, Japan

[Objectives] Siponimod is the first oral disease-modifying drug approved for active secondary progressive multiple sclerosis. It acts as a functional antagonist of sphingosine-1-phosphate (SIP) receptor 1 (SIP₁) via SIP₁ internalization and an agonist of SIP receptor 5 (SIP₅). Here, we investigated the effects of siponimod on astrocytes. **[Methods]** Mouse primary astrocytes were activated by stimulation with lipopolysaccharide following pretreatment with siponimod. To block the binding of siponimod to SIP₁ or SIP₅, astrocytes were pretreated with W146 (SIP₁ antagonist) or suramin (SIP₅ antagonist) before siponimod administration. mRNA expression levels of cytokines were examined by quantitative PCR. Protein production levels of cytokines were evaluated by ELISA. Activation of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) was assessed by nuclear translocation of NF- κ B using immunostaining. **[Results]** Siponimod significantly suppressed NF- κ B activation, and mRNA and protein levels of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in activated astrocytes. W146 interfered with the suppressive effects of siponimod on astroglial production of IL-6 and TNF- α , but not IL-1 β . In addition, treatment with W146 *per se* reduced activated astroglial production of IL-1 β and IL-6, but not TNF- α . By contrast, treatment with suramin did not alter astroglial production of these pro-inflammatory cytokines. **[Conclusions]** Siponimod might suppress disease progression of multiple sclerosis in part by direct inhibition of astroglial neuroinflammation.

Pe-043-4 Effect of CD20 antibody on leukocyte-migration through blood-brain barrier in multiple sclerosis○Miwako Fujisawa^{1,2}, Yukio Takeshita^{1,2}, Hideaki Nishihara^{2,3}, Fumitaka Shimizu², Michiaki Koga², Takashi Kanda²¹Blood-Brain Barrier Research Center, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan, ³Department of Neurotherapeutics, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

[Background] Migration of lymphocytes into central nervous system (CNS) is the trigger of CNS autoimmune disorders. Recently CD20 antibody is considered to be effective in the treatment of multiple sclerosis (MS). Pathological accumulations of B cells found in the brains of MS may suggest the important role of B cells in the pathogenesis of MS. CD20 antibody might directly act on B cells in CNS; however, CD20 antibody cannot pass through blood-brain barrier (BBB). We hypothesize that the interaction between T and B cells in the peripheral circulation is necessary to migrate into CNS. [Aim] To evaluate the effect of B cell on migration through BBB. [Methods] We prepared the blood samples from healthy controls (N=5). Incubating with/ without CD20 antibody for 24 hours, peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated. Conditionally immortalized human brain microvascular endothelial cells (hBMECs) were cultured in the insert and the chemokines (TNF- α , INF- γ , CCL2, CXCL12) were added. PBMCs were put into the inserts and were incubated for 1 hour. The numbers of PBMCs moved to the lower chambers were counted with hemocytometer. [Results] The total migrated number of PBMCs with CD20 antibody was significantly decreased compared with PBMCs without CD20 antibody. [Conclusion] We demonstrated that CD20 antibody decreased the migration of PBMCs. Our results indicated that peripheral B cells controlled the migration of leukocytes into CNS, and CD20 antibody leads to inhibition of the migration by reducing the number of B cells in the peripheral circulation.

Pe-044-1 Construct a disease muscle model system using patient-derived human iPSCs○Eri Hirasawa¹, Satoshi Nakada², Yuri Yamashita¹, Hidetoshi Sakurai³, Nobutaka Hattori¹¹Juntendo University Department of Neurology, Japan, ²Juntendo University Japanese Center for Research on woman in sports, ³Center for iPSC Cell Research and Application (CIRA), Kyoto University

[Objective] Elucidating and optimizing the mechanotransduction properties of diseased muscle will enable the tailor-made provision of rehabilitation in the treatment of muscular dystrophy. However, a method to assess the appropriate value of mechanical stress load has not yet been established. In this study, we will construct a disease model system that can evaluate mechanical stress using patient-derived human iPSCs (hiPSCs). [Methods] hiPSCs designed to differentiate into skeletal muscle by MyoD gene expression were established from Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients. The iPSCs were cultured on laminin 511 substrate and differentiated into myoblasts. The hiPSC-derived myocytes were seeded onto decellularized skeletal muscles slice attached to a stretch chamber for further differentiation. The chambers were cyclically stretched (uniaxial strain, 20%, 1 Hz) and muscle damage was assessed by measuring the fluorescent indicator FMI-43 uptake and Creatine Kinase (CK) in the culture supernatant. [Results] Control-myocytes showed no morphological muscle damage and no significant change in CK before and after stretching ($p=0.48, n=9$), while DMD-myocytes showed a significant increase in CK before and after stretching ($p<0.05, n=8$) and FMI-43 uptake. The mechanical stimulation induced damage in DMD-myocytes, resulting in CK increase. [Conclusions] Disease hiPSCs can be utilized as a model system for evaluating disease muscle, and qualitative and quantitative mechanical stimulation can be added to elucidate pathological conditions and evaluate new therapeutic agents.

Pe-044-3 Splicing defects in the grey and white matter of Myotonic Dystrophy Type 1○Kazuki Yoshizumi¹, Masamitsu Nishi¹, Tsuyoshi Matsumura², Harutoshi Fujimura², Kenji Jinnai³, Takashi Kimura¹¹Department of Internal Medicine Division of Neurology, Hyogo College of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama Hospital, ³Department of Neurology, National Hospital Organization Hyogo-Chuo Hospital

[Objective] In myotonic dystrophy type 1 (DM1), nuclear accumulation and sequestration of mutant RNA and RNA binding proteins cause abnormal splicing of many genes affecting various organs, including skeletal muscles and the brain. We found that splicing change between DM1 and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) was significantly higher in the grey matter (GM) than white matter (WM). However, imaging analyses have revealed more greater change in WM than in GM. In this study, to resolve the discrepancy between splicing and imaging changes, we comprehensively investigated splicing in GM and WM using RNA sequence (RNA-seq). [Methods] We investigated the autopsied brains samples of one patient with DM1 and one patient with ALS. We performed RNA-seq using RNA that was manually separated based on whether it was from GM and WM on slides of the frontal lobe tissue. We tested the genes, that differed between GM and WM by RNA-seq, using PCR in other samples. [Results] RNA-seq results showed more abnormal splicing events in WM than in GM. However, the results of PCR in other samples did not match the results of RNA-seq. [Conclusion] In RNA-seq for one DM1 and one ALS, we couldn't find out abnormal splicing specific to WM so far. We will increase the number of samples to find out WM specific splicing abnormalities, and we will also plan to look at the expression of the protein from each splicing isoform between WM and GM.

Pe-043-5 Igruratimod ameliorates clinical signs of the secondary progressive multiple sclerosis model mice○Satoshi Nagata¹, Ryo Yamasaki¹, Ezgi Ozdemir¹, Kaoru Kashu¹, Hiroo Yamaguchi¹, Katsuhisa Masaki¹, Jun-ichi Kira^{2,3}, Noriko Isobe¹¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, and School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, ³Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital

Objectives: We reported a novel secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) animal model; experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in oligodendroglia-specific Cx47 inducible conditional knockout (Cx47 icKO) mice. As we also reported the efficacy of igruratimod (IGU), an anti-rheumatic drug, on acute EAE by suppressing glial inflammation, we aimed to elucidate the effects of IGU on the SPMS model. Methods: Cx47 icKO mice were immunized with MOG₃₅₋₅₅ to induce EAE. IGU (50 mg/kg, twice a day) or methylcellulose (control) was orally administered from 17 days postimmunization (dpi) to 50 dpi. We prepared in vitro mixed glial cell culture from wild-type mice. We measured the cytokine levels in the culture supernatant after the administration of stimulating cytokines (IL-1 α , IL-1 β , and TNF- α) with or without IGU. In addition, we performed CD4⁺T-cell migration assay toward the mixed glial cell culture. Results: Clinical signs of EAE and demyelinated areas were ameliorated in IGU-treated mice in the chronic phase ($p < 0.0001$ and $p = 0.011$, respectively). Areas of CD3⁺ T cells, F4/80⁺ macrophages, NOS2⁺Iba1⁺ microglia, and C3⁺GFAP⁺ astroglia in the lumbar spinal cord lesions were significantly less in IGU-treated mice ($p < 0.05$ for all). CCL2, IL-1 α , and IL-6 levels in the supernatant were decreased in IGU-treated group. The migration of Th17 and Th1/Th17 cells was also reduced in the IGU-treated group ($p < 0.05$ both). Conclusions: IGU exerts an anti-inflammatory effect by suppressing Th17 and Th1/Th17 cell migration, as well as glial inflammation.

Pe-044-2 The effect of IgG from inflammatory myopathy patients on human muscle microvascular endothelial cell

○Masaya Honda, Fumitaka Shimizu, Takashi Kanda

Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan

Background: Abnormalities in the microcirculations are considered to be critical in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies (IIM). So far, there is no direct evidence that circulating autoantibodies (Ab) have any roles in the development of IIM. Objective: to clarify the effect of IgG from IIM patients on the human muscle microvascular endothelial cells (HMMECs) Method: We purified IgG from 42 sera with IIM patients, 21 non-inflammatory disease controls (DCs) and 12 healthy controls (HCs). (1) The amount of IgG-binding HMMECs was analyzed after exposure to IgG. (2) The complement-dependent cytotoxicity in HMMECs was assayed after exposure to IgGs bound to HMMECs from IIM patients or HCs. (3) The number of necrotic cells was analyzed after exposure to complement and IgG from 7 Jo-1 Ab-positive patients, 5 SRP Ab-positive patients, 4 pathologically-proven polymyositis, 7 DCs and 7 HCs. Results: (1) 13 of 42 IgG from IIM patients bound to HMMECs. (2) The IgGs from IIM patients bound to HMMECs significantly induced complement-dependent cytotoxicity in HMMECs in comparison to IgGs from HCs. (3) IgG from Jo-1 Ab-positive patients caused significantly higher number of necrosis induced by complement in HMMECs compared to that from other groups. Conclusion: We identified several IgG from IIM patients that can bind to HMMECs and IgG from Jo-1 Ab-positive patients caused cell necrosis. These results showed that autoantibodies against endothelial cells may have pathogenic effects on microvasculature in IIM via the complement-dependent cytotoxicity.

Pe-044-4 Therapeutic targeting expanded DNA in CAG and CTG triplet repeat neurological diseases○Susumu Ikenoshita¹, Kousuke Kawakubo², Kazuya Matsuo², Stefan Asamitsu², Yasushi Yabuki², Hiroshi Sugiyama³, Norifumi Shioda¹¹Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Japan, ²Department of Genomic Neurology, Institute of Molecular Embryology and Genetics (IMEG), Kumamoto University, ³Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University

[Objective] Expansion of CAG and CTG (CWG) triplet repeats are causal in a number of inherited neurological diseases. The CWG repeat expansion can be broadly classified into coding and non-coding according to the genomic location, which difference is thought to induce complex pathogenic mechanisms, such as production of aberrant polypeptides and RNAs. [Methods] We used a CWG triplet repeat DNA targeting compound, cyclic Pyrrole-Imidazole Polyamide (CWG-cPIP). We investigated whether CWG-cPIP inhibits CWG repeat-derived mRNA transcript in Neuro-2a cells transfected with CWG repeat plasmids. In addition, we examined whether CWG-cPIP reduces pathogenic polyQ accumulations and CUG RNA foci in Huntington's disease (HD) and myotonic dystrophy type-1 (DM1)-derived human cells. [Results] We found that CWG-cPIP suppresses the pathogenesis both of coding and non-coding CWG repeat diseases. CWG-cPIP bound to duplex as well as hairpin CWG DNA structures specifically, interfering with RNA polymerase II transcription elongation in a repeat length-dependent manner. CWG-cPIP inhibited the repeat-derived pathogenic mRNA transcripts, result in reduction of polyglutamine accumulations and CUG RNA foci. Treatment with CWG-cPIP ameliorated cellular dysfunction in HD and DM1 derived cells. [Conclusion] This study presents a novel candidate compound for targeting expanded CWG repeat DNA, demonstrating the concept of lowering levels of pathogenic proteins and RNAs.

Pe-045-1 HELIOS-A: Study of Vutrisiran in Patients with Hereditary transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis

○Yoshiki Sekijima¹, D Adams², Il Tourneir^{3,4}, Ms Taylor⁵, T Coelho⁶, V Planté-bordeneuve⁷, JI Berk⁸, A González-duarte⁹, Jd Gilmore¹⁰, Sc Low¹¹, L Obici¹², C Chen¹³, P Badri¹³, S Arum¹³, J Vest¹³, M Polydefkis¹⁴

¹Department of Medicine (Neurology & Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Japan, ¹⁰University College London, Royal Free Hospital, ¹¹University of Malaya, ¹²IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, Italy, ¹³Alnylam Pharmaceuticals, ¹⁴Johns Hopkins University School of Medicine, ²APHP, CHU Bicêtre, INSERM U1195, Université Paris-Saclay, ³University Hospital Aleksandrovska, Medical University - Sofia, ⁴New Bulgarian University, ⁵Westmead Hospital and Westmead Clinical School, University of Sydney, ⁶Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, ⁷Neurology - Amyloid network, CHU Henri Mondor - Assistance Publique Hôpitaux de Paris, ⁸Boston Medical Center, ⁹Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

[Objective] hATTR amyloidosis is a multisystem, fatal disease. Vutrisiran, an investigational RNA interference (RNAi) therapeutic that targets variant and wild-type TTR, was assessed in the 18-month, Phase 3, HELIOS-A study (NCT04753379). [Methods] Patients with hATTR amyloidosis with polyneuropathy were randomized (3:1) to vutrisiran (25 mg subcutaneous injection every 3 months) or patrisiran (0.3 mg/kg intravenous infusion every 3 weeks), a reference comparator. The placebo group (n=77) from the APOLLO study was the external control. The primary endpoint change from baseline in neuropathy (mNIS+7) at Month 9, versus external placebo. [Results] 164 patients enrolled (vutrisiran, n=122; patrisiran, n=42). At 9 months vutrisiran significantly improved mNIS+7 versus external placebo, with this improvement maintained to 18 months (p<0.05, secondary endpoint). Vutrisiran met all other secondary endpoints, with significant improvements in Norfolk QOL-DN and gait speed (10-meter walk test) at Months 9 and 18, and in nutritional status (mBMI) and disability (R-ODS) at Month 18, versus external placebo. Vutrisiran achieved robust, sustained TTR reduction across 18 months, which was non-inferior to patrisiran. Most adverse events with vutrisiran were mild or moderate, with no drug-related discontinuations or deaths. [Conclusion] Vutrisiran significantly improved multiple important disease-relevant endpoints, versus external placebo, and demonstrated an acceptable safety profile. Vutrisiran may provide benefit across various important hATTR amyloidosis disease manifestations.

Pe-045-3 Diagnosis of acute peripheral neuropathy in terms of early treatment

○Tatsuo Ihara¹, Kazuyoshi Shinpo²

¹Department of Neurology, Otaru General Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Hokkaido Neurosurgical Memorial Hospital

[Background and objective] We have previously reported on acute peripheral neuropathy cases at this society's annual meeting (2016). With the additional cases we have studied the problems regarding initial diagnosis in terms of early treatment. [Materials and methods] We reviewed nine admitted cases of peripheral neuropathy including Miller-Fisher syndrome (MFS), amyotrophic neuralgia, brachial plexopathy, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), and acute ataxic sensory neuropathy. [Results] Five cases were treated with intravenous globulin administration, but initial treatment for one EGPA patient was delayed. Three cases were treated with corticosteroids, and one case was treated with physical therapy alone. Patients with EGPA continued additional treatments. Gait disturbance of the ataxic sensory neuropathy case was delayed. [Discussion and conclusion] Acute neuropathy is a neurological emergency. MFS is considered self-limiting, but some patients may complain of mild limb paresis, suggestive of Guillain-Barré syndrome, for which intravenous immunoglobulin therapy or plasmapheresis is necessary. However, confirming the presence of specific antibodies may take several days; therefore, empirical treatments should be initiated without confirming the examination results. Regarding EGPA, the onset is rather rapid and an initial diagnosis of acute stroke and/or myelopathy may delay early treatment. For early and proper treatment, a prompt diagnostic procedure, in addition to neurophysiological and cerebrospinal fluid examination, is essential.

Pe-045-5 Clinical profile and Electrophysiologic features of GBS in Southern Philippines

○Mark Jenzen Trivilegio, Ty Alekzander Talamera
St. Paul's Hospital Iloilo, Philippines

Background: Guillain-Barre Syndrome is an autoimmune polyradiculoneuropathy characterized by muscle weakness and areflexia. The incidence is 1-4 per 100,000 individuals. EMG-NCV is the preferred diagnostic modality, and intravenous immunoglobulin or plasmapheresis is the standard of care. **Methods:** This is a retrospective study on 21 patients with GBS who underwent EMG-NCV from January 2015 to December 2019. Their clinical profile, electrophysiologic data, treatment, and outcomes were interpreted, and analyzed. **Results:** Males are two times more affected than females. The mean age is 53 years old. The most common initial symptoms were weakness of both upper and lower extremities (43%). Half of the patients had no antecedent history, and most patients are of AIDP variant. EMG-NCV showed that 76% had prolonged distal latencies, 71% had delayed conduction velocities, 71% had reduced motor amplitudes, 57% had absent F-wave latencies. 81% of patients received IVIG, 19% received only standard care, and none of them received plasma exchange. 95% of patients have improvement in strength and reflexes upon discharge. **Conclusion:** This study showed the distinct characteristics of GBS in Filipino patients. We found that onset is in the middle-aged group, limb weakness is the most common initial manifestation, and AIDP is the most common variant. This is the first paper to report the clinical and electrophysiologic characteristics of GBS in Western Visayas, Southern Philippines.

Pe-045-2 Deterioration after disease modifying treatments in a patient with ATTRv amyloidosis (Leu58Arg)

○Sadao Hikishima, Kenji Sakai, Hiroki Yamaguchi, Shutaro Shibata, Koji Hayashi, Hiroto Nakano, Mizuki Kanemoto, Yuta Usui, Yu Taniguchi, Junji Komatsu, Keiko Nakamura-shindo, Ichiro Nozaki, Tsuyoshi Hamaguchi, Kazuo Iwasa, Masahito Yamada, Kenjiro Ono

Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, Japan

Object: We aimed to elucidate clinical course of ATTRv amyloidosis harboring heterozygous variant of Leu58Arg (p.Leu78Arg) in transthyretin (TTR) gene. **Methods:** We had an observational study with disease modifying treatments, including liver transplantation (LT), oral TTR stabilizer (tafamidis and diflunisal) administration for nearly 9 years period after LT. We compared the clinical course of this patient with that of patients with ATTRv amyloidosis harboring Val30Met (p.Val50Met) TTR variant. **Results:** A 44-year-old man with family members of ATTRv amyloidosis developed erectile dysfunction at the age of 24 years. Slowly progressed orthostatic hypotension and hypohidrosis developed. The patient received a diagnosis of ATTRv amyloidosis at the age of 34 years. Ten months later, ABO-incompatible segmental living-donor LT was performed. Around 3 years after the LT, he showed gradual deterioration of muscle weakness of the upper and lower extremities. Fifty-seven months after the LT, prescription of tafamidis was started. At the 9-years follow-up after the LT, the patient demonstrated apparent deterioration of sensory and motor dysfunction albeit without obvious autonomic disturbance progression. The modified FAP clinical score was 38 of 96 after 107 months of the LT, while the scores in reported patients with Val30Met variant was 11.5 of 96 after 8.6 years of the LT. **Conclusions:** Although the present case showed apparent deterioration of the symptoms after disease modifying therapies in comparison to cases with Val30Met TTR variant.

Pe-045-4 Clinical, laboratory and therapeutic features of 6 patients with anti-MAG neuropathy

○Junko Ishii, Masamune Kimura, Hajime Yoshimura, Satoru Fujiwara,

Kazuma Ota, Tomohiro Takenaka, Naoshi Koizumi, Kaori Shimoyama, Satomi Hiya, Toshiyuki Yamane, Takashi Katakami, Ryoma Inui, Kota Maekawa, Junji Takasugi, Nobuyuki Ohara, Nobuo Kohara, Michi Kawamoto

Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital, Japan

[Objective] Anti-myelin-associated glycoprotein (anti-MAG) neuropathy is a demyelinating polyneuropathy characterized by slowly progressive, distal-dominant sensory deficits. Recently rituximab has been widely used though its efficacy is limited, which means anti-MAG neuropathy is heterogeneous. We aimed to investigate clinical, laboratory, and therapeutic features of patients with anti-MAG neuropathy. [Methods] We retrospectively analyzed the symptoms, comorbidities, electrophysiological tests, and response to treatment of 6 consecutive cases of anti-MAG neuropathy (4 males, mean age 73). [Results] Time from onset to diagnosis ranged from 11 to 60 months (mean 31 months). The initial symptoms were numbness in the distal lower extremities in all, and they presented gait disturbance with sensory ataxia at the initial visit. In addition to the background hematological disease, one was under treatment for granulomatosis with polyangiitis (GPA). In the one other case, lung adenocarcinoma was found, and the resection and chemotherapy were performed. Nerve conduction studies showed distal, sensory, and lower limb dominant demyelination in 4 cases, and mixed demyelination and axonal damage in one with GPA. Rituximab was effective in 3 out of 5 cases. Better response was found in the cases with shorter time to treat from onset. Serum IgM levels decreased in cases with better outcomes. [Conclusion] The earlier intervention can lead to better outcome. Serum IgM level could be a good indicator of disease activity in patients responded to rituximab.

Pe-046-1 HIV ASSOCIATED NEUROCOGNITIVE DISORDER IN A 37 YEAR OLD FILIPINO COVID PATIENT: A CASE REPORT

○Dianne P. Ducay, Jarungchai S. Vatanagul
Perpetual Succour Hospital, Cebu City, Philippines

HIV Associated Neurocognitive Disorder (HAND) occurs in 50% of HIV infected individuals. There is scarcity of literature on cases of HAND with COVID 19 infection. COVID 19 infection may present with neurologic symptoms in 36.5% of cases. This is the first documented case of HAND in a confirmed COVID 19 patient presenting as dysarthria and diplopia in our institution. **OBJECTIVE** This paper presents a case of HIV Associated Neurocognitive Disorder (HAND) in a confirmed COVID 19 patient along with its clinical presentation, diagnostics and treatment. **CASE** This is a case of a 37 year old Filipino, homosexual male and a confirmed case of COVID 19 infection who presented with episodes of dysarthria, diplopia with an initial impression of Multiple Sclerosis. Further imaging of the Brain showed no demyelination and instead, showed involuntarily changes and brain atrophy not consistent with the initial diagnosis. Interval history revealed cognitive lapses, episodes of disorientation, delayed recall which are uncommon in his age group. Neurocognitive tests to evaluate presence of HIV Associated Neurocognitive Disorder such as Mini Mental status exam (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were both abnormal and showed moderate cognitive impairment. Patient was started with antibiotics, antivirals, and anti-retroviral therapy. **CONCLUSION** This is the first documented case of HIV Associated Neurocognitive Disorder in a confirmed COVID 19 patient reported. COVID 19 infection may manifest as diplopia and dysarthria. MMSE and MoCA are diagnostic for cognitive impairment in HAND.

Pe-046-2 withdrawn

Pe-046-3 Neurological complication following COVID-19 vaccine: retrospective single center observational study

○Kimihiko Kaneko, Chihiro Namatame, Yuki Matumoto, Yoshiaki Takai, Tatsuro Misu, Masashi Aoki
Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Japan

Due to the pandemic of COVID-19, its vaccination is now in progress worldwide. Its adverse events include a certain number of neurological disorders. However, its actual situation is not still clear. [Objective] We collected and analyzed the data on patients who developed some neurological symptoms following COVID-19 vaccination and hospitalized to our hospital within 1 month in 2021. [Result] In total, nine patients were identified. They manifested as cranial nerve palsy (n=4), acute disseminated encephalomyelitis (n=3), myasthenia gravis (n=1), and Guillain-Barré syndrome (n=1). Five patients were males. The mean onset age was 68 years old (range 42-85), and mean time from vaccination to onset was 17 days (2-27). In seven cases, their symptoms developed after the second vaccination. Four patients had autoantibody: one ADEM patient had MOG antibody, one MG patient had AChR antibody, and two patients with cranial nerve palsy had GQ1b antibody. Eight patients were successfully treated with corticosteroid or intravenous immunoglobulin therapy. There was no case of MS or NMOSD recurrence after the COVID-19 vaccination in our hospital this year. One limitation was a selection bias: this is not a population-based study, not systematically evaluating vaccinated people. The other is a single center study focusing only on admitted patients, possibly selecting patients with severe symptoms. [Conclusion] Neurological symptoms following vaccination were mainly immune-mediated ones with favorable prognosis. Half of the patients had detectable autoantibody.

Pe-046-4 Chronological changes of the expression pattern of PrP in the hippocampi of CJD patients

○Kaoru Yagita¹, Hiroyuki Honda¹, Sachiko Koyama¹, Hideko Noguchi¹, Hideomi Hamasaki¹, Naokazu Sasagasako², Toru Iwaki¹
¹Department of Neuropathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Department of Neurology, National Hospital Organization Omura National Hospital

Objective: It is an enigma that Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) prion (PrP^{CJD}) less affects the hippocampus than other neocortical areas. We aimed to reveal the histological patterns of both cellular prion protein (PrP^C) and PrP^{CJD} in the hippocampi of CJD patients and normal controls. Methods: We studied the autopsy specimens taken from 10 cases of CJD with wide range of disease duration and 14 normal controls. We used two primary antibodies which recognize distinct epitopes of PrP: 3F4, proximity of hydrophobic region; EP1802Y, C-terminal region. Double-labeling immunofluorescence (IF) was performed using a combination of EP1802Y and anti-synaptophysin antibody. Results: In controls, IHC with 3F4 and EP1802Y showed thick synaptic distribution of PrP^C at the neuronal somas and proximal dendrites at CA3/4. Double IF revealed perineuronal PrP^C colocalized well with synaptophysin. Two CJD cases of about three-month history exhibited the similar pattern. Four CJD cases with relatively longer durations, EP1802Y detected the similar profiles, however IHC for 3F4 did not detect the normal pattern. It may be consistent with the fact that α -helices of PrP C-terminal are conserved through PrP^{CJD} generation. Four CJD cases of the advanced stage showed typical granular and synaptic pattern of PrP^{CJD}, but double IF often showed discrepancy between PrP^{CJD} and synaptophysin probably due to synaptic depletion. Conclusion: This study may demonstrate delayed sequential conformational changes of PrP^C to PrP^{CJD} in the hippocampi during CJD progression.

Pe-047-2 Coactivity of glia and neuron in epilepsy; Close association of ictal slow shift with "fingerprint"

○Masako Daifu-Kobayashi^{1,2}, Olesya Grinenko^{2,3}, Jian Li⁴, Dileep R Nair², Akio Ikeda⁵, Patrick Chauvel⁶
¹Department of Neurology, Kyoto University Hospital, Japan, ²Epilepsy Center, Cleveland Clinic Neurological Institute, Cleveland, OH, USA, ³Mercy Health, Grand Rapids MI, USA, ⁴Signal and Image Processing Institute, University of South California, Los Angeles, CA, USA, ⁵Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, ⁶University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, US

Objective: Successful surgical treatment of intractable focal epilepsy depends on the precise identification of the epileptogenic zone (EZ). Previous study showed that a specific time-frequency pattern in EZ with a combination of (i) sharp transients or spikes; preceding (ii) multiband fast activity concurrent; with (iii) suppression of lower frequencies is a good marker of EZ and this pattern is called "fingerprint" pattern (Grinenko et al, 2018). On the other hand, ictal direct current shifts are considered to appear in epileptic foci (Ikeda et al, 1996, 2020). The aim of this study is to clarify the relationship of slow shifts and "fingerprint" in SEEG recordings. Methods: We analyzed 10 patients who underwent SEEG evaluation at the CCF Epilepsy Center and had fingerprint pattern. We performed time-frequency analysis and measured the duration of fast activities. We also reviewed SEEG data and measured the duration of slow shifts with bandpass filter of 0.016 - 0.2 Hz. Results: 2 periods with slow shift could be distinguished. An early slow shift corresponding to fast activities was observed in 97.5% of the contacts, whereas a late slow shift in 56.5%. The early slow shifts and fast activities occurred simultaneously with similar duration (slow shift=11.2±4.0 sec, fast activities=11.0±3.8 sec). Conclusion: The early slow shift can be considered as an element of the fingerprint pattern; Suppression in the "fingerprint" is a band suppression. Coactivity of neurons (fast activity and band suppression) and glia (slow shifts) may play an important role in epileptogenicity.

Pe-047-1 Barriers to telemedicine among physicians in epilepsy care during the COVID-19 pandemic in Japan

○Takafumi Kubota, Naoto Kuroda, Toru Horinouchi, Naoki Ikegaya, Yu Kitazawa, Satoshi Kodama, Izumi Kuramochi, Teppei Matsubara, Naoto Nagino, Shuichiro Neshige, Temma Soga, Yutaro Takayama, Daichi Sone
Japan Young Epilepsy Section, Japan

[Objective] To investigate the factors affecting the unwillingness of physicians in epilepsy care to continue telemedicine during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Japan. [Method] This was a nationwide survey. We asked physicians who conducted telemedicine in patients with epilepsy during the COVID-19 pandemic at 4 clinics and 21 hospitals in Japan from March to April 2021. Statistically significant variables ($p < 0.05$) in the univariate analysis were analyzed in a multivariate logistic regression model to detect the independently associated factors with the unwillingness to continue telemedicine. [Result] Among the 115 respondents (response rate: 64%), 89 were included. Of them, 29 (32.6%) were unwilling to continue telemedicine. In the univariate logistic regression analysis, age (Odds ratio (OR) 1.84 [95% confidence interval 1.10-3.09]), psychiatrist (OR 5.88 [2.15-16.08]), hospital (OR 0.10 [0.01-0.94]), the number of COVID-19 risk factors in the participant (OR 2.88 [1.46-5.69]), the number of COVID-19 risk factors in the cohabitants (OR 2.52 [1.05-6.01]), COVID-19 epidemic area (OR 4.37 [1.18-16.20]), consultation time during telemedicine (OR 2.51 [1.32-4.76]), workload due to telemedicine (OR 4.17 [2.11-8.24]) were statistically significant. In the multivariate logistic regression analysis, workload due to telemedicine (OR 4.93 [1.96-12.35]) was independently associated with the unwillingness to continue telemedicine. [Conclusion] The workload due to telemedicine for physicians in epilepsy care prevented the continuation of telemedicine.

Pe-047-3 CCEPs may help define optimal target location for closed-loop neuromodulation in epilepsy treatment

○Katsuya Kobayashi^{1,2}, Kenneth Taylor¹, Balu Krishnan¹, Anand Joshi³, Michael J. Mackow¹, Lauren Feldman¹, Juan Bulacio¹, Andreas V. Alexopoulos¹, Imad Najm¹, William Bingaman¹, Richard M. Leahy³, Akio Ikeda⁴, Dileep R. Nair¹
¹Charles Shor Epilepsy Center, Cleveland Clinic Foundation, USA, ²Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ³Department of Electrical Engineering, University of Southern California, ⁴Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine

Objective: Responsive neurostimulation (RNS) is a closed-loop neuromodulation therapy for drug-resistant focal epilepsy. There is no standard approach for determining the optimal placement of RNS electrodes. Cortico-cortical evoked potentials (CCEPs) is a measure of effective connectivity, generated by single-pulse electrical stimulation (SPES), and can be used to investigate cortico-cortical connections. We aimed to clarify the hypothesis that recording and stimulus sites closest to the RNS contacts show larger CCEPs in patients who benefit from RNS therapy. Methods: We retrospectively reviewed 12 patients in whom CCEPs were obtained during SEEG evaluation and subsequently underwent RNS therapy under the approval by the institutional ethical review board. We applied the concepts of in-degree (an area of great inward connectivity) and out-degree (greater outward connectivity) CCEPs as directional connectivity. We investigated the correlations among CCEPs, outcome of RNS therapy, and RNS contact locations. Results: SEEG electrodes closest to the eventual RNS contact site (≤ 5 mm) tended to show larger in-degree CCEPs, especially for early latency period (10-60 ms). SEEG electrodes closest to RNS contacts also had greater significant out-degree CCEPs for early latency period than those further distant (≥ 10 mm). Additionally, a significant correlation was noted between in-degree CCEP and greater seizure reduction with RNS therapy. Conclusion: Effective connectivity determined by CCEPs may provide information that could help guide the optimal placement of RNS electrodes.

Pe-047-4 A systematic review of difference in clinical features between TEA and recurrent TGA○Mizuho Sugiyama¹, Taiji Tsunemi^{1,3}, Hidenori Sugano^{2,3}, Nobutaka Hattori¹¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan,²Department of Neurosurgery Juntendo University School of Medicine,³Epilepsy Center, Juntendo University School of Medicine

[Objective] Both transient global amnesia (TGA) and transient epileptic amnesia (TEA) are clinically characterized by transient amnesic symptoms. While TEA has repeated episodes, TGA usually has only one. When TGA has more than one, it is referred to as recurrent TGA (r-TGA). Establishing a correct diagnosis is important because appropriate antiepileptic medication can cure TEA. [Methods] We retrospectively analyzed patients with sudden onset amnesia who visited our hospital outpatient office over the past 10 years. We also performed a literature search for relevant manuscripts using PubMed, Web science, and Japan Medical Abstract Society during the last 20 years. [Results] We identified 84 patients with TEA who fulfilled Zeman's criteria and 33 patients with r-TGA who fulfilled Hodges' criteria. Compared with TEA, r-TGA is more male-dominant ($P < 0.04$), shorter duration of symptoms ($P < 0.01$). The ROC curve analysis showed a cutoff time of 180 minutes has the best sensitivity and specificity. Furthermore, r-TGA has more additional symptoms ($P < 0.01$), and more DWI and EEG abnormalities ($P < 0.01$). However, in terms of each amnesic episode, clinical features were overlapped between TEA and r-TGA. [Conclusions] Our study revealed that TEA and r-TGA are clinically, radiologically, and electrophysiologically different, but that it is hard to tell which is affected by the clinical features in a single episode.

Pe-047-5 Slow and infraslow of wide-band EEG is related with transient neurological event in Moyamoya disease○Kozue Hayashi¹, Kiyohide Usami², Masaya Togo⁵, Yukihiro Yamao³, Akihiro Shimotake¹, Takeshi Funaki³, Takefumi Hitomi⁴, Takayuki Kikuchi³, Masao Matsuhashi², Kazumichi Yoshida³, Susumu Miyamoto¹, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda²¹Department of Neurology, Kyoto University, Japan, ²Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University of Epilepsy, Movement Disorder and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Department of Neurosurgery, Kyoto University, ⁴Department of Clinical Laboratory, Kyoto University, ⁵Department of Neurology, Kobe University

<Objective> Transient neurological event (TNE) is a common phenomenon occurring after direct revascularization for moyamoya disease. It appears gradually and lasts for about 15-30 minutes. Cerebral blood flow (CBF) change may be associated with TNE, but EEG in TNE has not been researched. Previously, slow activities were observed in ECoG when neurological symptom occurred with CBF change. Our objective is to clarify the relationship between TNE and the slow or infraslow activity (ISA) of scalp EEG. <Method> We recruited 24 moyamoya disease patients with age 15 years and older who underwent revascularization. Scalp-EEG and SPECT taken within 7 days after surgery were analyzed. We examined EEG about the occurrence rate (OR) of δ slow with TC 0.3 sec and ISA with TC 2.0 sec. The operational definition of ISA was made as 1) duration > 3 sec, and 2) amplitude $> 100 \mu V$. <Results> 12 of 24 patients developed TNE. 9 of 12 patients with TNE showed increased OR of δ slow, which was statistically significant compared to those without TNE ($p < 0.01$). ISA was observed in 3 of 4 patients who underwent EEG while TNE was present, and not all without TNE. <Conclusion> Our results suggest that TNE is associated with slow waves (δ and ISA) and CBF increase. These slow and infraslow waves could be sensitive and specific biomarkers for TNE with CBF change. Besides, the scalp δ and ISA may share common generator mechanism at least partly to invasively recorded cortical spreading depolarization caused by neuron and glia, since both are observed in patients with neurological symptoms with CBF change.

Pe-048-1 withdrawn**Pe-048-2** withdrawn**Pe-048-3** Clinical Profile of Idiopathic Intracranial Hypertension: a Nepalese University Hospital Study○Rajeev Ojha¹, Bikram Gajurel¹, Ragesh Karn¹, Reema Rajbhandari¹, Sanjeev Kharel¹, Sanchita Sitaula², Ashish Shrestha¹, Niraj Gautam¹¹Department of Neurology, Tribhuvan University Institute of Medicine, Nepal, ²Department of Ophthalmology, Tribhuvan University Institute of Medicine

Objective To evaluate clinical manifestations, neuroimaging findings and treatment of Idiopathic Intracranial Hypertension (IIH) in a Nepalese tertiary center. Methods We retrospectively included patients with diagnosis of IIH who were admitted to Neurology department of Tribhuvan University Teaching Hospital from 2019 June to 2021 May, and presented to Neuro-ophthalmology outpatient clinic of the hospital for follow-up. Results Total of 16 patients were included in our study, out of which 12 (75%) were female and 4 (25%) were male. Mean age of patients was 33.5 ± 10.3 years and mean BMI was 25.9 ± 1.5 kg/m². Out of 16 IIH patients, 12 (75%) patients had either headache or ocular pain. Reduced visual acuity and progressive visual loss was found in 44% of IIH patients. Normal CSF opening pressure was found in 19%, 44% had CSF opening pressure at range of 20-30 cm H₂O and more than 30 cm H₂O in 37.5%. Fifteen IIH patients (93.7%) were subtype as Typical IIH and 1 patient was diagnosed as Fulminant IIH. Acetazolamide was used for treatment in 15 patients and 1 patient needed ventriculoperitoneal (VP) shunting. Conclusion IIH is an uncommon diagnosis, but should be suspected in patients with chronic headache with visual impairment. In low resource settings, proper history along with neurological and ophthalmological examinations can even detect the early features and timely referral can save the vision and disability of IIH patients.

Pe-048-4 The burden of multiple sensory hypersensitivity symptoms in patients with migraine○Keisuke Suzuki¹, Shiho Suzuki¹, Tomohiko Shiina¹, Madoka Okamura¹, Yasuo Haruyama², Muneto Tatsumoto³, Koichi Hirata¹¹Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Japan, ²Integrated Research Faculty for Advanced Medical Science, Dokkyo Medical University School of Medicine, ³Medical Safety Management Center, Dokkyo Medical University Hospital

Objective: In patients with migraine, sensory hypersensitivities such as photo/phono/osmophobia are commonly observed. We investigated the burden of these multiple sensory hypersensitivities in migraine. Methods: In this cross-sectional study, 187 consecutive patients with migraine (26 men/161 women; age, 45.9 ± 13.2 years) were included. Sensory hypersensitivity symptoms such as photo/phono/osmophobia and accompanying symptoms were evaluated. The Migraine Disability Assessment (MIDAS) was used to assess headache-related disability. The Kessler Psychological Distress Scale (K6) was also administered. Results: Photophobia, phonophobia and osmophobia were observed in 75.4%, 76.4% and 55.1% of the patients with migraine, respectively. A significant overlap in sensory hypersensitivities (photo/phono/osmophobia) was found; the proportion of patients with 2 and 3 coexisting sensory hypersensitivities were 33.2% and 41.7%, respectively. The MIDAS score was higher in those with 3 sensory hypersensitivity symptoms than in those with 0 to 2 sensory hypersensitivity symptoms. A generalized linear model with ordinal logistic regression analysis revealed that multiple sensory hypersensitivities, younger age, more migraine days per month and a higher K6 score were significant predictors of the MIDAS score. Conclusion: Our study showed the significant burden of multiple sensory hypersensitivity symptoms in patients with migraine.

Pe-049-1 Upbeat nystagmus in medullary lesions

○Ken Johkura¹, Yosuke Kudo¹, Noriko Nara¹, Kazumitsu Amari², Fumiaki Tanaka³, Hiroya Hara⁴, Koji Takahashi⁴, Osamu Tanaka⁴
¹Department of Neurology, Yokohama Brain and Spine Center, Japan, ²Department of Neurosurgery, Yokohama Brain and Spine Center, ³Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, ⁴Division of Clinical Laboratory, Yokohama Brain and Spine Center

BACKGROUND: The proposed mechanism of upbeat nystagmus caused by medullary lesions is an imbalance of central vertical semicircular canal projections. However, an imbalance of central otolith projections may also be involved in upbeat nystagmus. **PURPOSE:** To identify the mechanism of upbeat nystagmus caused by medullary lesions. **METHODS:** We investigated changes in nystagmus direction due to head position in 4 medullary infarction patients with primary-position upbeat nystagmus. Video head impulse test (vHIT), and cervical and ocular vestibular evoked myogenic potentials (c- and o-VEMP) were also evaluated. For comparison, we also evaluated these vestibular examinations in 5 patients with medullary infarctions without upbeat nystagmus. **RESULTS:** The nystagmus direction was reversed when the head was in the upside-down position in all 4 patients who had exhibited upbeat nystagmus in the upright position. In these patients, c-VEMP amplitudes tended to be high ($p = 0.05$) and the anterior semicircular canal (AC)vHIT vestibulo-ocular reflex (VOR) gains tended to be low ($p = 0.04$). **CONCLUSION:** In upbeat nystagmus due to medullary infarction, the effect of vertical otolith projection imbalance might be stronger than that of vertical semicircular canal projection imbalance. It may be better to add "positional" to the term upbeat nystagmus when they are due to caudal medullary lesions.

Pe-049-3 Short- and middle-latency giant SEP may reflect PDS and following inhibition, respectively

○Haruka Ishibashi^{1,2}, Katsuya Kobayashi¹, Maya Tojima¹, Takefumi Hitomi³, Haruo Yamanaka¹, Masao Matsuhashi⁴, Shuichiro Neshige², Kiyohide Usami¹, Hirofumi Maruyama², Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda¹

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Japan, ³Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine

Objective: Abnormally enlarged short-latency somatosensory evoked potentials, so-called "giant SEPs" is one of the electrophysiological findings suggesting cortical hyperexcitability. Although short-latency components of giant SEP (P25 and N35) are considered activities that reflect paroxysmal depolarization shifts (PDS), the underlying pathomechanisms of the middle-latency component (P50) have not been verified. We evaluated the property of short- (P25/N35) and middle-latency (P50) components of giant SEPs. **Method:** We retrospectively analyzed giant SEPs in patients with cortical myoclonus (IRB#R0483/1625). 1) We compared SEP components before and after perampanel (PER) administration. The correlation between PER concentration and prolonged latency of SEP components was evaluated ($n=8$). 2) We performed a time-frequency analysis of SEP single trace trials and obtained time-frequency representations (TFR) by averaging them ($n=11$). **Results:** 1) Prolongation of P25, N35, and P25-N35 interpeak latencies significantly correlated with PER concentration ($p=0.004, 0.006, 0.032$). P50 and N35-P50 interpeak latencies did not show a significant correlation ($p=0.059, 0.789$). 2) TFR showed power increase (0-200 Hz) consistent with P25 and N35 latencies and another increase (400-1000 Hz) around P25. There was also power decrease (0-1000 Hz) from N35 to P50. **Conclusion:** P50 behaved differently from P25 and N35 with respect to latency changes after PER administration as well as power changes in TFR. P50, a middle-latency SEP component, may reflect inhibitory property following PDS.

Pe-049-5 Rubber Hand Illusion Revealed Parieto-motor Dysfunction in Parkinson's Disease

○Reina Isayama^{1,2,3,4}, Michael Vesja^{4,5}, Gaayathiri Jegatheeswaran^{2,4}, Kaviraja Udupa^{4,6}, Behzad Elahi^{2,4,7}, Carolyn Gunraj⁴, Lucilla Cardinali⁸, Alessandro Farnè⁹, Robert Chen^{2,3,4}

¹Department of Rehabilitation Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ²Division of Neurology, Department of Medicine, University of Toronto, ³Edmond J. Safra Program in Parkinson's disease and Morton and Gloria Shulman Movement Disorders clinic, Toronto Western Hospital, ⁴Krembil Research Institute, Division of Brain, Imaging and Behaviour - Systems Neuroscience, ⁵Brain Behavior Laboratory, School of Kinesiology, University of Michigan, ⁶Department of Neurophysiology, NIMHANS, ⁷Tufts School of Medicine, Department of Neurology, ⁸Cognition, Motion and Neuroscience Lab (CMoN), ⁹Istituto Italiano di Tecnologia, ¹⁰Integrative Multisensory Perception Action & Cognition team (ImpAct), Lyon Neuroscience Research Center

Objective: Impaired sensory processing is common in Parkinson's disease (PD), and possibly contributes to motor symptoms. Rubber hand illusion (RHI) evokes multisensory conflict, leading to an illusory rubber-hand embodiment. Recent studies reported altered RHI and irregular activation pattern of the posterior parietal cortex (PPC), which involves multisensory integration and projects to the motor areas, suggesting multisensory-integration deficit in PD patients. However, the underlying pathophysiology of PPC-motor interplay is underexplored. The aim of this study is to examine PPC-the primary motor cortex (M1) interaction during RHI in PD patients. **Methods:** We tested 12 PD patients on and off medications and 12 age-matched healthy controls (HC). We used RHI paradigm in which a participant viewed a rubber hand being stroked while their unseen real hand was synchronously or asynchronously being stroked by two paintbrushes. We examined PPC-M1 interaction using transcranial magnetic stimulation (TMS) before and after the synchronous or asynchronous RHI condition, and measured the motor-evoked-potential amplitudes of the conditioned (TMS of PPC prior to M1) to the unconditioned (TMS of M1 only) stimuli. The RHI strength was assessed by a questionnaire. **Results:** PD patients comparably experienced RHI to HC and the medications increased asynchronous RHI. The correlation between synchronous RHI strength and inhibitory PPC-M1 interaction seen in HC was lost in PD patients. **Conclusions:** Dopaminergic influence on visuo-somatosensory processing and PPC dysfunction in PD are suggested.

Pe-049-2 Motor unit firing pattern analysis using multichannel surface electromyography in myasthenia gravis

○Takama Kitaoji¹, Yu-ichi Noto¹, Kohei Watanabe², Yuta Kojima¹, Yukiko Tsuji¹, Toshiki Mizuno¹

¹Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan, ²Laboratory of Neuromuscular Biomechanics, School of Health and Sport Sciences, Chukyo University, Aichi, Japan

Objective: The aim of this study was to investigate the utility of a methodology using multi-channel high-density surface-electromyography (HD-sEMG) and decomposition analysis for revealing characteristics of motor unit (MU) firing rate in patients with myasthenia gravis (MG). **Methods:** Eleven patients with generalized MG underwent clinical assessment (QMG score) and HD-sEMG. The first step was to determine the force level of maximal voluntary contraction (MVC) of the knee extension muscles. Next, HD-sEMG signals from vastus lateralis muscle were recorded during isometric knee extension for 60 seconds at 10% of MVC. EMG signals were subjected to decomposition analysis and instantaneous firing rate (IFR) of individual identified MU was obtained. Mean IFRs of MUs in MG patients at three recording periods (0-10s, 20-30s, 50-60s) were compared to those obtained from 22 normal controls. **Results:** Age, sex, height, weight and MVC between two groups were matched. Mean IFR at 50-60s period was significantly higher in MUs of MG patients than controls (8.6 vs 8.0 Hz, $p < 0.02$). The decrease in IFR during the isometric contraction (from 0-10 to 50-60s) was significantly smaller in MUs of MG patients than controls (0.96 vs 1.30 Hz, $p < 0.03$). There was no correlation between mean IFR and QMG score in MG patients. **Conclusion:** MU firing profile during an isometric muscle contraction in MG patients is different from normal controls. MU firing rate analysis with a task of an isometric contraction using HD-sEMG is a potential diagnostic tool for MG.

Pe-049-4 Correlation of the blink reflex measured by electromyography and mechanomyography

○Borgil Bayasgalan¹, Yasushi Itoh¹, Koji Inui¹, Katsumi Mita²

¹Institute for Developmental Research, Aichi Developmental Disability Center, Japan, ²Graduate School of Health Care Studies, Seijoh University, Tokai, Japan

Abstract Paired pulse stimulation can provide information regarding function of sensory suppression that is often useful clinically. Because there are some advantages of mechanomyograms (MMG) over electromyograms (EMG), we compared MMG values with those of the EMG. **Methods** The experiment was carried out on eight healthy volunteers. Subjects received electrical stimulation to the supraorbital nerve of each side. A paired pulse paradigm was employed, with intervals ranging from 5 to 800 ms. The R1 component of the induced blink reflex was recorded by MMG and EMG simultaneously using a pair of disc electrode placed on the lower eyelid and an accelerometer placed between the electrodes, respectively. **Results** The Pearson correlation coefficient of the R1 amplitude between MMG and EMG of the grand-averaged waveform was 0.96 for the right side and 0.97 for the left. The average of r for each subject was 0.82 on the right side (range 0.72-0.98) and 0.92 on the left (0.85-0.99). Similar analyses were performed for the percent amplitude of the second response relative to the first response. **Results** showed good correlation with mean r values of 0.81 ± 0.10 and 0.81 ± 0.18 for the right and left sides, respectively. **Discussion** One problem of measuring the R1 amplitude using EMG is shock artifact particularly when the interval between the two stimuli is short. The present results indicate that MMG without electric artifact can be a useful tool for evaluation of paired pulse suppression of R1 of the electrically induced blink reflex.

Pe-050-1 Basilar artery changes in adult Japanese patients with Fabry disease

○Jun Sawada¹, Hikaru Kamiya¹, Ryokei Abe¹, Shiori Kikuchi¹, Kohei Kano¹, Tsukasa Saito¹, Takaaki Sawada², Kimotoshi Nakamura², Naoki Nakagawa¹

¹Department of Neurology, Asahikawa Medical University Hospital, Japan, ²Department of Pediatrics, Kumamoto University

[Objective] Fabry disease (FD) is a hereditary lysosomal storage disease that has been highlighted as a possible etiology of stroke at a young age, and it presents with other various neurological symptoms. Dolichoectasia of the basilar artery (BA) is a characteristic finding of FD; however, the characteristics of BA changes in FD remain unclear. Herein, we examined the characteristics of BA changes in adult Japanese patients with FD. **[Methods]** We reviewed brain MRI findings in the medical records of 14 adult Japanese patients (3 men and 11 women, mean age of all 14 patients was 49.3 ± 12.8 years) with FD diagnosed by a gene analysis of the α -galactosidase gene. BA mean diameter, curved length, 'origin-to-end' linear distance (linear length), and tortuosity index $\{(\text{curved length} \div \text{linear length}) - 1\}$ were retrospectively measured on MR angiography studies. **[Results]** The mean diameter of BA was 3.08 ± 0.50 mm. Ten out of 14 patients had a dilated BA (> 2.7 mm). The mean curved and linear lengths were 23.8 ± 3.96 mm and 26.2 ± 4.59 mm, respectively. The mean tortuosity index was 0.10 ± 0.08 . Two patients showed high tortuosity index (> 0.2). There was no significant correlation between the BA diameter and the tortuosity index ($r = 0.16$). **[Conclusions]** The diameter of the BA in more than 50% of patients with FD was dilated; however, only two patients presented with high elongation of BA. This suggests that the incidence of elongation of BA may be low in patients with FD.

Pe-050-2 Effect of wearing knee braces on unsteadiness on standing in a case with primary orthostatic tremor

○Jun Tashiro¹, Hiroyuki Ohtsuka², Makoto Hirotsani¹, Yuki Iida³, Shinsuke Hamada³, Michio Nonaka³, Sanae Honma³, Asako Takei³, Fumio Moriwaka³, Kunio Tashiro³

¹Department of Neurology, Sapporo Parkinson MS Neurological Clinic, Japan, ²Department of Physical Therapy, Showa university School of Nursing and Rehabilitation Sciences, ³Department of Neurology, Hokuyukai Neurological Hospital

[Objective] Primary orthostatic tremor (OT) is characterized by leg tremor with the distinctive frequency range of 13-18 Hz and subjective unsteadiness only on standing still but absent when sitting or lying, improved by walking or leaning. Some conditions of standing are known to reduce unsteadiness and OT patients tend to stand with wider stance or leaning against something like wall. Our OT case reported to us that the unsteadiness was improved by wearing knee braces (KB), and therefore we conducted this study to clarify the effect of wearing KB on unsteadiness on standing in a case with OT. [Methods] Stabilometry and surface electromyography were performed in a female case with OT in her fifties with and without wearing KB on standing with her feet together and apart. [Results] The objective unsteadiness measured by stabilometry was improved by wearing KB. The frequency of muscle discharge was about 15 Hz with and without wearing KB, and the amplitude of muscle discharge was reduced by wearing KB, and the amplitude was higher with her feet together. [Conclusions] Wearing KB was shown to be effective in reducing the unsteadiness of OT objectively and the amplitude of muscle discharge was suggested to be related to the effect. It might be a new measure to relieve OT symptoms and contribute to improving quality of life of the OT patients.

Pe-050-4 Ivermectin and Lianhua Qingwen Neurotoxicity in a Male with COVID-19 Infection : A Case Report

○Jamaica G. Dela Cruz, Jarungchai Anton S. Vatanagul
Perpetual Succour Hospital, Philippines

INTRODUCTION The current pandemic has opened many doors for pharmacological research, and medications such as Ivermectin and Lianhua Qingwen have become popular for COVID-19 despite limited data recommending its efficacy. Knowledge about the potential neurotoxicity of these two drugs in humans could provide necessary information that can be utilized for future clinical use. OBJECTIVE This paper aims to present a case of a patient manifesting with neurologic symptoms after overdosing on Ivermectin and Lianhua Qingwen. CASE We report a case of a male previously diagnosed with COVID-19 pneumonia, who presented with disorientation and behavioral changes days after being discharged. The patient manifested with an acute confusional state, associated with incoherence, disorientation, dysarthria, clumsiness, tremors and difficulty in ambulation. Full diagnostic work-up done including imaging and culture studies revealed unremarkable results. On further investigation, the patient was found to have self-medicated multiple times with Ivermectin and Lianhua Qingwen, taking doses beyond what was recommended for both drugs. A drug toxicity phenomenon was suspected, and the two drugs were stopped. Within 48 hours, resolution of the patient's neurologic manifestations, and return to pre-morbid status was observed. CONCLUSION Though neurologic side effects of Ivermectin and Lianhua Qingwen are rare, caution must still be practiced in its use as patients may manifest with symptoms in instances of overdose. Thus, more detailed clinical trials for their use in COVID-19 infection must be conducted.

Pe-050-3 A Case Series of Central Neurocytoma in Two Young Filipino Adults with Obstructive Hydrocephalus

○Jason Louie G. Lim, Jarungchai Anton S. Vatanagul, Giovanni A. Vista
Perpetual Succour Hospital, Cebu City, Philippines

INTRODUCTION: Central Neurocytoma (CN) is a rare, benign intraventricular neoplasm accounting for 0.1% - 0.5% of all brain tumors. It is located in the lateral ventricles with attachment to the septum pellucidum, occurs in young adults and has a favorable prognosis. Only 25% of all Central Neurocytoma present with visual disturbances. CN is diagnosed through CT scan or MRI, histopathological studies and immunohistochemical methods. OBJECTIVE: This paper aims to present two cases of Central Neurocytoma in two young Filipino adults presenting with obstructive hydrocephalus. CASE: A series of two cases with clinical, radiologic and pathologic features consistent with Central Neurocytoma. Both presented with long standing headache, but one case complained of blurring of vision with retinal hemorrhage on fundoscopic examination. Both MRI showed intraventricular mass located in the lateral ventricles with obstructive hydrocephalus and calcifications. Gross Total Resection (GTR) was performed through endoscopic excision on the first case and left frontal keyhole craniotomy on the second case. Immunohistochemical staining with Synaptophysin of the excised tumors showed strong positivity for both cases which confirmed the diagnosis. CONCLUSION: Central Neurocytoma is a rare CNS tumor and should be considered in patients with long standing headache as well as visual disturbances. CT scan or MRI may show an intraventricular mass closely attached to the septum pellucidum and obstructive hydrocephalus. Gross Total Resection of the mass may improve clinical symptoms.

Pe-050-5 Roles of primary care providers in caring for adults with childhood-onset neurological conditions

○Miho Osako¹, Yui Yamaoka², Chisen Takeuchi¹, Takeo Fujiwara², Yoko Mochizuki¹
¹Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Kita Medical and Rehabilitation Hospital for the Disabled, Japan, ²Department of Global Health Promotion, Tokyo Medical and Dental University

[Objective] Pediatric-to-adult health care transition for patients with childhood-onset neurological conditions includes community-based care. However, the importance of the involvement of primary care providers (PCPs) is not recognized. We studied the roles of PCPs in caring for this population in a community-based care setting. [Methods] We developed a questionnaire regarding the experience of caring for adults with childhood-onset neurological conditions and conducted a survey targeting healthcare workers of medical institutions. [Results] We sent questionnaires to 1334 institutions and collected 276 responses (response rate 20.8%). Among the respondents, 94 (75 physicians, 11 nurses, and 8 other healthcare workers) were involved in caring for this population. Most physicians (n=62, 83%) worked in clinics, and most nurses (n=7, 64%) worked at visiting nurse offices. They managed medical devices, educated patients, and coordinated care. Physicians cited the management of comorbidities outside their expertise, and difficulties in securing hospitalization during emergencies as barriers to care. For nurses, the barriers were the possibility of being overwhelmed by the requests of patients and their families. Physicians and nurses require the following systems: guaranteed hospitalization of patients when their condition deteriorates, and multidisciplinary conferences between PCPs and specialists. [Conclusions] PCPs play crucial roles in caring for adults with childhood-onset neurological conditions. We need more efforts to facilitate community-based care for this population.

Pe-051-1 Microglia regulate A1/A2 astrocytes via anti-inflammation and their EVs facilitate stroke recovery○Chikage Kijima¹, Yuji Ueno¹, Toshiki Inaba¹, Kenichiro Hira¹, Nobukazu Miyamoto¹, Kazuo Yamashiro², Takao Urabe², Nobutaka Hattori¹¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital

[Objective] The interaction between microglia and astrocytes after stroke is not fully elucidated. We explored the underlying molecular mechanisms of the crosstalk between them after stroke. [Methods] We subjected Wistar rats to middle cerebral artery occlusion (MCAO) and sacrificed at 3, 7, 14, 28 and 56 days. We compared expressions of Iba-1, GFAP, C3d, and S100A10 in the peri-infarct area. Cultured microglia and astrocytes were obtained from neonatal rats, and subjected to oxygen-glucose deprivation (OGD). We investigated the expression of Iba-1, arginase-1, iNOS, and morphological alterations of microglia. Cultured astrocytes were treated with microglia-conditioned medium (MCM) and P2Y₁ receptor antagonist (MRS2179). Extracellular vesicles (EVs) derived from OGD astrocytes treated with MRS2179 and MCM were administrated into the peri-infarct area. [Results] In the peri-infarct area, C3d⁺ astrocytes increased from day 14 to 56, while S100A10⁺ astrocytes decreased in the acute phase, increased from day 14 to 28 after MCAO (N=4, p<0.001). In vitro, microglia with resting morphology decreased, and bipolar and amoeboid shaped increased after OGD (N=4, p<0.001). MRS2179 reduced the expression of GFAP and C3d. MCM increased the expression of S100A10 in astrocytes (N=8, p<0.05) via suppression of MAPK/NF- κ β /TNF- α or IL-1 β signaling. EVs derived from OGD astrocytes treated with MRS2179 and MCM increased the expression of S100A10 and pNFH⁺ axons (N=4, p<0.05). [Conclusions] Microglia regulate astrocytes after stroke, which derived EVs are treatment candidate for stroke recovery.

Pe-051-3 A chronological study of phosphorylated tau expression in acute and chronic ischemic rat models○Yutaka Otsu, Takeshi Kanayama, Itaru Ninomiya, Masahiro Hatakeyama, Osamu Onodera, Masato Kanazawa
Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan

[Objective] Several studies have reported that tau accumulates after cerebral ischemia, but chronological tau accumulation has not yet been fully investigated. Here, we examined the accumulation of tau in acute and chronic cerebral ischemic models in rats. [Methods] Acute model: The middle cerebral artery was occluded by suture for 90 minutes. Brains were harvested at 3, 10, 28 days after reperfusion. To determine the frequency of tau expression, immunofluorescence studies using anti-phosphorylated tau (AT8) antibody was performed to examine randomly chosen, non-overlapping high-power fields in the sham-operated cerebral cortex or ischemic area (n=3; 21 fields). Chronic model: Ameroid constrictors were implanted on the bilateral common carotid arteries. Brains were harvested at 4 months post-implantation. Confocal immunofluorescence microscopy was also performed to assess localization of tau after hypoperfusion. All data are presented as mean \pm SD. The frequency of tau expression was analyzed using ANOVA, followed by Bonferroni's post hoc test. [Results] Acute model: In the border area of within ischemic core, AT8-positive cells gradually increased from 4.0 \pm 1.7% in the sham-operated group to 85.0 \pm 14.1% on day 28. Chronic model: Tau were strongly expressed in the white matter. The localization of tau in the white matter was increased in the cytoplasm and nucleus of microglia as well as in the extracellular region. [Conclusions] After cerebral ischemia, phosphorylated tau was increased in neurons and glial cells over time, and in white matter in the chronic hypoperfusion model.

Pe-051-5 withdrawn**Pe-051-2** Serum-derived exosomes treatment for functional recovery after experimental stroke○Kenichiro Hira¹, Yuji Ueno¹, Toshiki Inaba¹, Chikage Kijima¹, Nobukazu Miyamoto¹, Kazuo Yamashiro², Takao Urabe², Nobutaka Hattori¹¹Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital

[Purpose] It was shown that exosomes derived from mesenchymal stromal/stem cells exerted anti-inflammatory effects and neuroregeneration after stroke. Limited evidences have explored the profile of exosomes in serum after stroke, and the treatment effects of serum-derived exosomes after stroke were essentially unknown. [Methods] Male Wistar rats were subjected to middle cerebral artery occlusion (MCAO). Exosomes were extracted from whole blood serum in pre-operated rats, and rats at 3 and 28 days after MCAO. Serum-derived exosomes were intravenously injected from the tail vein at 7 days after MCAO, and the neurological and motor function at 28 days were examined by the mNSS and rotarod tests, respectively. [Results] In mNSS, neurologic manifestation was significantly improved in the 3-day-exo model and 28-day-exo model compared with the vehicle at 28 days after MCAO (N=9, P<0.05). In rotarod test, the 3-day-exo model and the 28-day-exo model showed a significant improvement in motor function compared to the vehicle at 28 days after MCAO (N=9, P<0.05). In the peri-infarct area, pNFH expression was significantly increased in the 3-day-exo model and the 28-day-exo model compared to the vehicle and the pre-exo model (N=5, P<0.01). GFAP⁺ cells were significantly decreased in the pre-exo, 3-day-exo and 28-day-exo model compared to the vehicle (N=5, P<0.01). [Conclusions] Serum-derived exosomes from acute and chronic phases of ischemic rats may promote the reduction of activated astrocytes and axonal regeneration in the peri-infarct area, and may improve stroke recovery.

Pe-051-4 LYMPHATIC ENDOTHELIAL CELLS AFTER ISCHEMIC STROKE○Yasuhiro Kuwata¹, Takakuni Maki¹, Naoki Takayama², Narufumi Yanagida¹, Mayuko Baba¹, Shintaro Toda¹, Ken Yasuda¹, Ryosuke Takahashi¹
¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine

[Objective] Stroke is one of the major causes of neurological disability worldwide. Ischemic stroke accounts for over 80% of all types of stroke. However, there is no beneficial treatment for ischemic stroke except thrombolytic therapy or intravascular thrombectomy. There is an urgent need to find novel therapeutic approach for ischemic stroke. It has been reported that brain to cervical lymph node signaling is involved in the pathological interactions between central brain injury and peripheral immune activation after cerebral ischemia. Lymphatic endothelial cells (LECs) constitute the structure of the lymphatic vessels and the sinuses of lymph nodes, contributing to various aspects of immune modulation. From these points of view, we focused on LECs as main players for damage and repair processes after cerebral ischemia. [Methods] We performed both transient middle cerebral artery occlusion (MCAO) and sham operation on Prox-1 GFP mice and compared the distribution of LECs between two groups in order to assess the behavior of LECs and their interaction with other cell types after ischemic stroke. [Results] Prox-1, Lyve-1 and VEGFR-3-positive LECs were significantly increased and closely localized with immune cells in MCAO group compared with sham operation group (n=5, p<0.05). [Conclusions] Our data suggest that LECs actively participate in the damage and repair processes after cerebral ischemia. Further analysis of neurovascular unit crosstalk with systemic biology via lymphatics would enable us to find novel therapeutic approach for ischemic stroke.

Pe-052-1 Identification of the amino-acid residue of tau involved in four repeat taupathy strain formation○Shotaro Shimonaka^{1,2}, Koichi Ishiguro³, Yumiko Motoi^{2,3}, Nobutaka Hattori³¹Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Japan, ²Department of Diagnosis, Prevention and ³Treatment of Dementia, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Japan, ⁴Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Juntendo University

[Background] Recent Cryo-EM study clearly revealed that different taupathies (ex. AD, CBD and PSP) show distinct structural difference of tau fibrils, termed as "tau strain". To approach the molecular mechanism behind these conformational variations, we identified the amino-acid residues of tau involved in the templated aggregation induced by different tau strain (AD, CBD and PSP) "seeds". [Methods] We designed deletion or Ala replacement sites on the C-terminal region of tau and these mutants were expressed in SH-SY5Y. Subsequently, taupathy seeds were added as aggregation template. Finally, tau aggregation level of mutants was biochemically evaluated and mutants with decreased aggregation were screened. [Results] Mutation of Ile-328 and Val-337 to Ala significantly decreased CBD seeded tau aggregation and these mutations had no effect on AD seeding. Focusing on Val-337, replacement to hydrophobic residue (Ile, Leu and Met) also decreased CBD seeding but to hydrophilic residue (Thr, Asp) showed no effects. In the case of PSP seeding, we found that Δ 348 mutation suppress aggregation and has no effect on AD seeding. But unexpectedly, I328A, V337A and Δ 348 showed decreased aggregation induced by both CBD and PSP in spite of the fact that these mutants were independently identified by CBD or PSP seeding cellular model. [Conclusions] We identified novel tau residue involved in CBD and PSP tau seeding as Ile-328, Val-337 and Asp-348, following Asn-368 for AD (Shimonaka et al., 2020, JBC). In the case of Val-337, its hydrophobicity may be important for CBD seeding.

Pe-052-2 Investigation of neuronal cytoplasmic inclusions of hippocampal dentate gyrus of Alzheimer's disease

○Hideyuki Moriyoshi^{1,2}, Takashi Ando^{1,2}, Yuichi Riku², Akio Akagi², Jun Sone², Hiroaki Miyahara², Masahisa Katsuno¹, Mari Yoshida², Yasushi Iwasaki²

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Japan

Objective: To Investigate Gallyas - Braak (GB)stained and AT-8-positive neuronal cytoplasmic inclusions (NCIs)of hippocampal dentate gyrus of Alzheimer's disease (AD). **Method:** The subjects are 26 pathologically confirmed patients with AD, who were consecutively autopsied from April 2017 to April 2020 at our institute. We Investigate GB and AT-8-positive NCI of hippocampal dentate gyrus and its relationship with Braak NFT staging. Density of NCIs were semi-quantitatively scored as follows: None, Grade1; sparse density, Grade2; Frequent density. **Result:** Median age was 82.6 years. Thirteen patients were female. Mean Brain weight was 1180.0g. Seventeen (65.4%)patients had at least sparse NCI on GB stains and 20 (77.0%)on AT-8 immunohistochemistry. In case of Braak Stage V or VI, 13 (84%)cases had at least sparse NCI on GB stains and 14 (92.3%)on AT-8 immunohistochemistry. Only one case had Grade2. **Conclusion:** Frequency of NCI in the hippocampal dentate gyrus of AD increases with Braak NFT staging. However, density of NCI rarely increases at the advanced stage of AD.

Pe-052-3 Increased CSF NFL and YKL-40 in IBMPFD with VCP R155C mutation: a case report and literature review

○Masaki Ikeda^{1,3}, Takeo Kuwabara², Yoshio Ikeda³

¹Division of General Education (Neurology), Faculty of Health & Medical Care, Saitama Medical University, Japan, ²Department of Neurology, Jobu Hospital for Respiratory Diseases, ³Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia presents with multiple symptoms and classified as the multisystem proteinopathy (MSP). Valosin-containing protein (VCP)has been identified as the main causative gene of IBMPFD. We present a case of IBMPFD with a VCP mutation and literature review. **[Methods and Results]** A 65-year-old man presented with progressive muscle atrophy and weakness of all limbs, non-fluent aphasia, and changes in personality and behavior due to fronto-temporal dysfunction. The MRI revealed bilateral frontal and temporal atrophies. ^{99m}Tc-HMDP bone scintigraphy and pelvic CT revealed remodeling changes and active osteoblastic accumulations in the right medial iliac bone. Muscle biopsy demonstrated multiple rimmed vacuoles in muscle cells with myogenic and neurogenic pathological alterations. DNA analysis revealed p.R155C VCP mutation. NFL CSF at two time points (12 years apart)were higher than controls (CTR)and Alzheimer's disease (AD); lower than those in FTD-MND; and comparable to bvFTD, PSP, and CBS. CSF YKL-40 were comparable at both time points and higher than CTR; lower than FTD-MND; and comparable to bvFTD, PSP, CBS, and AD. This is the first report that demonstrates increased NFL and YKL-40 CSF levels in an IBMPFD patient with a VCP mutation (p.R155C); CSF NFL and YKL-40 levels were comparable to those in bvFTD, PSP, CBS, and AD and higher than those in CTR. **[Conclusion]** Our results suggest that mutant VCP IBMPFD neuropathology may involve both axonal neurodegeneration and glial neuroinflammation.

Pe-052-4 Syk inhibitors reduce tau protein phosphorylation and oligomerization

○Tomohisa Yamaguchi¹, Tadanori Hamano^{1,2}, Kiyonao Sada^{3,4}, Kanaan Nicholas M¹, Hirohito Sasaki¹, Yen Shu-hui², Naoko Takaku¹, Yuki Kitazaki¹, Souichi Enomoto¹, Norimichi Shirafuji¹, Masamichi Ikawa¹, Osamu Yamamura¹

¹Department of Neurology, University of Fukui Hospital, Japan, ²Department of Aging and Dementia (DAD), Faculty of Medical Sciences, University of Fukui Hospital, ³Department of Genome Science and Microbiology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui Hospital, ⁴Michigan State University, College of Human Medicine, ⁵Mayo Clinic Jacksonville

[Objective] Spleen tyrosine kinase (Syk)is non-receptor type tyrosine kinase, and has various physiological functions, including histamine release in mast cells, phagocytosis in macrophage, and B cell differentiation. The possible relationship between Syk and Alzheimer's disease (AD)has been reported recently. We have examined the effects of Syk specific inhibitor BAY61-3606 on phosphorylation levels of tau protein and oligomeric tau by using cell culture model of tauopathy, MIC cells. **[Methods]** We utilized human neuroblastoma cell line MIC cells, which expresses wild type tau protein (4R0N)via tetracycline off induction (Tet Off induction). Reduction of phosphorylated tau protein and oligomeric tau protein by Syk inhibitor was examined by using various phospho-tau antibodies, and tau oligomer specific antibody. Influences of activity of autophagy by Syk inhibitor was also examined by western blot analysis. **[Results]** In this cell line, 72kDa of Syk protein was identified by Western blot analysis. Phosphorylated tau detected by various phospho-tau antibodies, including PHF-1, CP13, and AT270 was decreased by 1, or 10 μM of Syk inhibitor. One of the pathological forms of tau, caspase cleaved tau detected by TauC3 was also decreased by Syk inhibitor. Syk inhibitor also inactivated glycogen synthase kinase 3β (GSK3β). Syk inhibitor upregulated autophagy detected by increase of LC3-II, and reduction of P62. **[Conclusion]** Syk inhibitor may have promising for the treatment of tauopathy, including AD.

Pe-053-1 Early MRI findings in multiple system atrophy cerebellar type; focus on the first 3 years from onset

○Tatsuya Sato¹, Kota Sato¹, Kyoko Sato², Satoshi Kubo¹, Yuka Terasawa¹, Koji Takahashi¹, Kazuhiro Takamatsu¹, Yutaka Shimoe¹, Hiromitsu Kobayashi³, Akio Tanaka², Tatsuo Kohriyama¹

¹Department of Neurology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital, Japan, ²Department of Cerebrovascular Research, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital, ³Department of Radiology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital

Objective: While many multiple system atrophy cerebellar type (MSA-C)patients seek care in early phase of the disease, evidence on radiological features of MSA-C in its very early stage is lacking. Here we aimed to clarify early findings and successive changes in MRI of MSA-C within 1 to 3 years from onset. **Methods:** Based on the second consensus statement for the diagnosis of MSA, 48 patients diagnosed as probable MSA-C from 2008 to 2021 was included. We retrospectively investigated MRI findings within 3 years from onset. Hot cross bun (HCB)signs detected in pons on T2-weighted MRI were graded as 0 (no change), 1 (emerging vertical line), to 4 (clear cross bun sign). Difference of 1mm or more in MCP width on axial images was defined as asymmetric MCP atrophy. **Results:** 37 patients (77.1%)underwent their first MRI within a year from onset. 90 MRIs were conducted overall. 25% showed no signs of HCB and 62.5% had only grade 1 sign in the first year. Those with grade 2 (clear vertical line)or higher signs increased to 62.1% in the second year, 85.7% in the third year. While positivity of MCP hyperintensity increased annually from 42.5%, 69% to 81%, asymmetric MCP atrophy was a feature more found in the earlier stage (67.5% in the first year, 33.3% in the third year). **Conclusions:** No or vague vertical line may be found in the pons of MSA-C patients within a year from onset. Follow-up MRIs are useful in detecting progression of HCB sign. Atrophy of MCP with laterality may be a sign of early MSA-C, though it tends to disappear as MCP hyperintensity becomes more evident.

Pe-053-2 Pattern of brainstem atrophy in multiple system atrophy cerebellar-type and parkinsonism-type

○Yusuke Nakagawa¹, Tatsuhiro Terada^{1,2}, Hirotsugu Takashima^{1,2}, Norihiko Kawaguchi¹, Yasukiyo Araki¹, Takashi Matsudaira^{1,2}, Tomokazu Obi¹

¹Department of Neurology, NHO Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Japan, ²Department of Biofunctional Imaging, Preeminent Medical Photonics Education & Research Center, Hamamatsu University School of Medicine

[Objective] There is a paucity of information on the brainstem neurostructural changes in multiple system atrophy (MSA), especially depending on its subtypes, MSA-P and MSA-C. Purpose of this study is to investigate the abnormalities of brainstem grey matter (GM)and white matter (WM)in MSA and its association with clinical symptoms. **[Methods]** 57 patients with MSA and age-matched fifteen controls underwent structural MRI. MSA patients were clinically divided into patients with MSA-C and MSA-P. Voxel-based morphometry was performed to identify the structural changes in the brainstem and to analyze the correlation between brainstem volume and MSA-related clinical factors. Moreover, 25 patients had followed-up with MRI scan and assess the changes of brainstem volume. **[Results]** The GM and WM volume of brainstem in MSA group was significantly lower than in the control group. In the MSA group, the brainstem volume tended to decrease with disease severity but not disease duration. In the MSA-C subgroup, the total UMSARS score were negatively correlated with WM volume of the pons and medulla. In the MSA-P subgroup, the total UMSARS score were negatively correlated with GM volume of the midbrain and WM volume of the medulla. In the follow up study, MSA-C subgroup showed WM volume loss in the pons. **[Conclusions]** This in vivo imaging study demonstrated the brainstem volume loss was associated with disease progression in MSA. However, the progression pattern of brainstem atrophy was different between MSA-C and MSA-P, suggesting region-specific pattern of neurodegeneration in MSA.

Pe-053-3 Differences in neurodegeneration between dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease

○Masato Okitsu¹, Keizo Sugaya¹, Aki Murayama¹, Masako Mukai¹, Yasuhiro Nakata², Kazushi Takahashi¹

¹Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Japan, ²Department of Neuroradiology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

Background: We developed an in vivo integrative neuroimaging system to assess nigrostriatal dopaminergic neuron degeneration at the cellular level. **Methods:** We retrospectively enrolled patients with dementia with Lewy bodies (DLB; n=29)and Parkinson's disease (PD; n=52)at early disease stages. All patients underwent 3-T neuromelanin-sensitive MRI and 123I-FP-CIT dopamine transporter (DAT)SPECT at nearly the same time. Neuromelanin-related contrast (NRC)and specific binding ratio (SBR)of DAT SPECT were measured. After linear regression analyses to assess the relationship between NRC, SBR, and disease duration at MRI/SPECT image acquisition, semi-partial correlation (SPC)was determined to estimate the individual contribution of each variable to the correlation between NRC and SBR. **Results:** Compared to PD, DLB showed a marked reduction in the SBR ($P < 0.01$). Linear regression analysis of NRC and SBR on the most affected side showed a significant correlation in both DLB and PD ($P < 0.05$). After removing the effect of the correlation to disease duration as a confounder, the SPC between residual -SBR and NRC remained significant, while the SPC between residual -NRC and SBR was not significant in DLB. The SPC analysis showed nearly equal contribution of each variable to the correlation between NRC and SBR in PD. **Conclusion:** Presynaptic -terminal loss and retrograde degeneration may predominantly precede in DLB, whereas the soma and presynaptic -terminal are closely linked to the degeneration, suggesting that axon damage may predominantly precede in PD.

Pe-053-4 Advanced Diffusion MRI Depicts Pathological Alterations of Levodopa-Induced-Dyskinesia

○Takashi Ogawa¹, Taku Hatano¹, Koji Kamagata², Junichi Hata³, Wataru Uchida², Yuya Saito², Christina Andica², Haruka Takeshige-amano¹, Atsuhiko Shindo¹, Hirokazu Iwamuro⁴, Genko Oyama¹, Yasushi Shimo⁶, Atsushi Umemura⁴, Masanobu Ito⁵, Shigeki Aoki¹, Nobutaka Hattori¹

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Department of Radiology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ³Laboratory for Marmoset Neural Architecture, Brain Science Institute, RIKEN, ⁴Department of Neurosurgery, Juntendo University School of Medicine, ⁵Department of Psychiatry, Juntendo University School of Medicine, ⁶Department of Neurology, Juntendo University Nerima Hospital

[Objective] We focused on advanced diffusion MRI (neurite orientation dispersion and density imaging; NODDI), which sensitively depicts brain microstructure, and examined its effectiveness in elucidating the levodopa-induced dyskinesia (LID) pathophysiology and determining the therapeutic effect using a rat model. [Methods] To create a LID group (n=8) and control groups (control [n=6], control with levodopa [n=6], hemi-parkinson [n=7]), 6-OHDA (8 μg) or saline was stereotactically injected into a right medial forebrain bundle, and levodopa/benserazide (50mg/kg, 12.5mg/kg) or saline was intraperitoneally administered twice daily for 2 weeks. In the therapeutic-LID group (M-LID, n=6), levodopa/benserazide was administered together with MTEP (mGluR5 antagonist, 5mg/kg) after 6-OHDA injection. The brains were imaged with animal 9.4T-MRI and compared between groups after NODDI analysis. Subsequently, immunohistochemical analyses were performed for investigating the correlation between microstructural changes and histological findings. [Results] The striatum of the LID group showed a significant increase in the orientation dispersion index (ODI) (obtained from NODDI), and a significant correlation with the astrocytic GFAP was observed (r=0.80). Furthermore, in the striatum of M-LID group, the change in ODI and GFAP was improved. [Interpretation] The advanced diffusion MRI may be useful for elucidating the pathophysiology of LID and determining the therapeutic effect. In the future, a wide range of clinical applications for elucidation and treatment of neurodegenerative diseases are expected.

Pe-054-2 Alpha-synuclein repress neuronal gene expression through PRMT5 activation

○Takaaki Nakamura¹, Naoto Sugeno¹, Kensho Ikeda¹, Takafumi Hasegawa¹, Shun Ishiyama¹, Shun Yoshida¹, Michinori Ezura¹, Akio Kikuchi¹, Atsushi Takeda², Masashi Aoki¹

¹Department of Neurology, Tohoku University, Japan, ²Department of Neurology, National Hospital Organization Sendai-Nishitaga Hospital

[Background] Alpha-synuclein (αS) is known as the key molecule in the pathomechanism of Parkinson's disease. Previous studies have shown that overexpressed αS caused cytotoxic epigenetic alterations such as histone modification. However, the exact molecular mechanism and pathological significance remain elusive. Recently, we screened nuclear proteins which interacted with αS and found that αS could interact with PRMT5-BAF (protein arginine methyltransferase 5 - BRG1/BPM-associated factor) complex. This complex is known to have a role in regulating various genes through specific histone methylation. [Objective] To analyze the effects of αS on PRMT5-BAF complex. [Methods] We obtained neuronal-differentiated SH-SY5Y cells by retinoic acid and brain-derived neurotrophic factor treatment. After induction of αS, we analyzed histone modifications catalyzed by PRMT5 using SDS-PAGE. To identify αS-targeting genes, we conducted ChIP-seq. The mRNA expression levels of detected potential target genes were quantified by RT-PCR. [Results] Symmetrical dimethylation on H4R3 (H4R3me2s), which is one of the products catalyzed by PRMT5, was increased at the whole-genome level under αS induction. ChIP-seq using H4R3me2s antibody revealed that several neuronal genes were αS-inductively occupied with H4R3me2s. Indeed, αS induction transcriptionally repressed these neuronal genes, while PRMT5 inhibitors upregulated them. [Conclusion] In this study, we found αS-triggering novel epigenetic and transcriptional changes, which were associated with basal neuronal function.

Pe-054-4 Loss of MPAN-associated C19orf12 causes alteration of lipid metabolism in *Drosophila*

○Kenta Shiina¹, Akio Mori¹, Yoshimi Miki², Makoto Murakami², Noriko Ueno³, Yoshiki Miura³, Taku Hatano¹, Yuzuru Imai⁴, Nobutaka Hattori¹

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan, ³Laboratory of Proteomics and Biomolecular Science, Biomedical Research Core Facilities, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ⁴Department of Research for Parkinson's Disease, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan.

Background: *C19orf12* is one of the responsible genes for neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA), and its mutations lead to a mitochondria membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN). In addition to iron accumulation, MPAN shows Lewy body pathologies in the brain, similar to Parkinson's disease. Our previous *Drosophila* study reported that overexpression of *C19orf12* rescued acyl-chain shortening in phospholipids by loss of another NBIA gene phospholipase A2 group VI (*PLA2G6*), suggesting that *C19orf12* is involved in lipid metabolism. This study investigated the changes in phospholipid metabolism by loss of *C19orf12* in *Drosophila*. Methods: *C19orf12*-deficient fly line was generated by genome editing. Lipids from *C19orf12*-deficient fly heads were extracted by the Bligh and Dyer method, followed by the liquid chromatography-mass spectrometry. Results: In *C19orf12*-deficient fly brains, the proportion of phosphatidylethanolamine (PE) increased in phospholipids. In addition, acyl-chain composition of phospholipids altered in phosphorylcholine, phosphatidylglycerol, and PE. Some molecular species of sphingolipids and ceramide phosphoethanolamines were decreased by *C19orf12* loss. Conclusions: We revealed that gene ablation of *C19orf12* led to the disruption of phospholipid and sphingolipid metabolism. Alteration of lipid metabolism is suggested to cause α-synuclein aggregation, one of the pathological features of MPAN as well as Parkinson's disease. Our lipid studies would contribute to the understanding of risk lipids for α-synuclein aggregation.

Pe-054-1 A novel biological defense response against neurotoxic aldehyde, acrolein in PD patients

○Yukiko Sasazawa^{1,4}, Shinji Saiki^{2,4}, Sanae Souma², Ayami Suzuki², Yoshiaki Miura³, Masaya Imoto¹, Takashi Ueno³, Nobutaka Hattori^{1,2,4}

¹Research Institute for Diseases of Old Age, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, ³Research Support Center, Juntendo University Graduate School of Medicine, ⁴Division for Development of Autophagy Modulating Drugs, Juntendo University School of Medicine, Japan

[Objective] We previously identified the alternation of polyamine metabolism in PD patients, especially decrease in spermidine /spermidine ratio. (ANN NEUROL 2019; 86:251-263). In the process of spermine conversion to spermidine by spermine oxidase in mammalian cell, a neurotoxic aldehyde, acrolein is generated. In this study, we examined the levels of acrolein in serum of PD patients and analyzed the cellular response against acrolein treatment. [Methods] The levels of Acrolein-Lys adduct in the serum of healthy control (n:19) and PD (n:94) was measured by competitive enzyme-linked immunosorbent assay. The cellular response against acrolein was analyzed in neuroblastoma SH-SY5Y cells by various cell biological technique. [Results] We showed significant elevation of Acrolein-Lys adduct in PD patients compared to healthy control. Moreover, the higher content of Acrolein-Lys adduct was observed even in early stage of PD. Acrolein is known to induce autophagy, a protein degradation system, but its mechanisms has been unelucidated. We showed that acrolein changed the lysosomal distribution toward the perinuclear region mediated by JIP4, TRPML1 and ALG2, which contributes to effective autophagosome-lysosomal fusion. We also confirmed that JIP4 was phosphorylated by CaMK2, thereby changing lysosomal distribution in coordination with TRPML1 and ALG2. [Conclusion] Given that PD patients showed high acrolein levels from the early stage in their serum, lysosomal distribution change by acrolein might be one defense response against neurotoxicity caused by acrolein itself.

Pe-054-3 Comprehensive screening and identification of membrane-associated receptor for α-synuclein fibrils

○Shun Ishiyama¹, Takafumi Hasegawa¹, Junpei Kobayashi¹, Naoto Sugeno¹, Shun Yoshida², Takaaki Nakamura¹, Michinori Ezura¹, Akio Kikuchi¹, Atsushi Takeda³, Masashi Aoki¹

¹Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Japan, ²Department of Neurology, National Hospital Organization Yonezawa Hospital, ³Department of Neurology, National Hospital Organization Sendai-Nishitaga Hospital

[Background] Transcellular spreading of α-synuclein is supposed to play a key role in the pathological progression of Parkinson's disease. Accumulated evidence highlights that misfolded α-synuclein gets into neuronal and glial cells, thereby influencing physiological states of neighboring cells. However, the detailed mechanisms remain to be elucidated. [Objectives] The purpose of this study is to determine putative membrane-associated receptor for aggregated α-synuclein and establish disease-modifying therapy by blocking the interaction between α-synuclein and membrane-associated receptor. [Methods] We performed unbiased, comprehensive screening using a Membrane Receptor Library from mouse whole brain in combination with MALDI-MS (BLOTCHIP-MS[®]), and identified 6 candidates. Among them, protein A, membrane-associated protein enriched in the nervous tissue, was most efficiently immunoprecipitated by fibrillar α-synuclein. Intracellular uptake of α-synuclein were quantitated by WB using protein A overexpressing or knocking down HEK293 cells. Time-dependent internalization of α-synuclein were also evaluated by confocal microscopy. [Results] The uptake of fibrillar α-synuclein depended on the expression level of protein A. Time-dependent internalization and endosomal sorting of fibrillar α-synuclein as well as protein A were observed under confocal microscopy. [Conclusions] Protein A was identified as a specific binding partner of fibrillar α-synuclein. Protein A-associated endocytic trafficking may play a key role in the cellular uptake and accumulation of fibrillar α-synuclein.

Pe-054-5 Does homocysteine affect alpha-synuclein phosphorylation?

○Soichi Enomoto¹, Naoko Takaku¹, Yuki Kitazaki¹, Tomohisa Yamaguchi¹, Norimichi Shirafuji¹, Masamichi Ikawa¹, Osamu Yamamura¹, Youshi Fujita², Tadanori Hamano¹

¹Department of Neurology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Japan, ²Department of Neurology, Fujita Neurology Hospital

[Background] Lewy body (LB) is a hallmark of Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB), as well as multiple system atrophy (MSA). The main constituent of LB is alpha-synuclein (αSyn). Once αSyn has been hyperphosphorylated, this protein tends to form aggregate. Homocysteine (Hcy) is produced from the amino acid methionine by demethylation. Vitamin B₆, B₁₂ or folate deficiency can be the cause of hyperhomocysteinemia (HHcy). Hcy can cause synaptic dysfunction and neuronal death. Hcy is known as a risk factor of Alzheimer's disease. Plasma Hcy levels are high in PD patients treated by Levo-Dopa. We have investigated the possible influence of Hcy on αSyn phosphorylation by using cell culture model. [Methods] Inducible neuronal αSyn transfectant 3D5 cell from MI7D neuroblastoma cell line, which can express wild type αSyn by tetracycline (Tet)Off induction was used. After induction of αSyn, 3D5 cells were exposed to 100 μM of Hcy for 24 hours. Total and phosphorylated αSyn levels were examined by Western blot analysis. [Results] After Hcy treatment, morphological study showed the decrease of viable cells. Phosphorylated αSyn at Ser129 was significantly increased by Hcy treatment. Caspase activation was also observed by Hcy treatment. Toxic oligomeric αSyn was increased, too. The levels of phosphorylated αSyn was increased in brain lysates from HHcy mice, fed with vitamin B₆, B₁₂, and folate deficient chow. [Conclusions] Although the exact mechanisms should be examined, Hcy enhances the phosphorylation levels of αSyn, and oligomeric synuclein formation.

Pe-054-6 The protective effects of PRMT5 inhibition against alpha-synuclein-induced neurotoxicity

○Naoto Sugeno¹, Takaaki Nakamura¹, Kensho Ikeda¹, Takafumi Hasegawa¹, Shun Ishiyama¹, Shun Yoshida¹, Michinori Ezura¹, Akio Kikuchi¹, Atsushi Takeda², Masashi Aoki¹
¹Department of Neurology, Tohoku University, Japan, ²Department of Neurology, National Hospital Organization Sendai-Nishitagawa Hospital

[Background] Alpha-synuclein, a key molecule of Parkinson's disease, involves several pathways that initiate neurodegenerative process. We recently investigated that PRMT5 modulates neuronal gene transcription as one of the cytotoxic functions of alpha-synuclein. PRMT5 has a unique methyltransferase activity of which substrate arginine di-methylation was shaped as symmetrical appearance. [Objective] To elucidate the efficacy of PRMT5 inhibition in cytotoxic phenotype induced by alpha-synuclein. [Methods] Public available datasets that we concerned were obtained from NCBI/GEO. FASTQ was extracted from original SRA using FASTQ-dump. Quality check and trimming were performed on Trimmomatic tool. In RNA-seq data, processed sequences were mapped onto human genome GRCh38.10 using RSEM based on STAR method. The dimension reduction was achieved by Barnes-Hut t-SNE technique. In bisulfite-treated DNA samples, sequences were mapped on genome using Bismark v0.22.3, then further evaluated by DMRichR. SH-SY5Y cells were differentiated in standard RA-BDNF procedure. PRMT5 inhibitors were added directly on culture media. Histone and cellular fractions were analyzed by western blotting. [Results] PRMT5 inhibition substantially reduce the symmetric di-methyl mark of arginine in expected proteins. Transcript profiles of target genes were compatible with the data from public domain. This kind of transcriptomic alterations were independent with methylation of CpG islands. [Conclusion] PRMT5 inhibition may secure the molecular network stability which contributes to prevent neurodegeneration.

Pe-055-2 Measurement of Freezing of Gait (FoG) based on motion trend assessments

○Akira Nishida¹, Kenji Yoshimura¹, Ikko Wada¹, Haruhi Sakamaki¹, Yusuke Sakato¹, Kiyooki Takeda¹, Atsushi Shima^{1,2}, Masao Matsuhashi¹, Ryosuke Takahashi¹, Nobukatsu Sawamoto^{1,2}
¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Human Health Science, Kyoto University Graduate School of Medicine

Objective: Freezing of Gait (FoG), characterized by a collapse of rhythmic leg motions, lacks objective, quantitative measurement methodology. Previous studies proposed freeze index based on frequency analysis, though the index is difficult to discriminate FoG and quickening of stride like festinating gait. Here, we applied singular spectrum transform (SST) which enables us to perform noise reduction and to compare trends of time series data. Since locomotion is patterned movements, we hypothesized that SST can detect FoG as a continuous loss of definite motion trend. Methods: We recruited 40 patients with parkinsonism. They walked with an wearable accelerometer while video recording. Six board-certified neurologists decided the timing of FoG based on the video footage. Clinical FoG events judged by experienced neurologists were compared with FoG period estimated by SST and freeze index. We evaluated Matthews correlation coefficient (MCC). Results: The neurologists detected 704 seconds of FoG events. The cross-validation showed that SST detected FoG more accurately (sensitivity 87%, specificity 90%, MCC 0.71) than freeze index (sensitivity 80%, specificity 69%, MCC 0.41). Two patients showed festinating gait. SST classified the festinating gait as a locomotion correctly, whereas freeze index classified festinating gait as FoG event by mistake. Discussion: Our new method using SST accord with FoG detection conducted by experienced neurologists with higher accuracy than conventional freeze index methodology.

Pe-055-4 Indication for and problems with adaptive deep brain stimulation on sensing of β rhythm

○Jun Tanimura¹, Takehiro Yako², Takao Hashimoto¹
¹Department of Neurology, Aizawa Hospital, Japan, ²Department of Neurosurgery, Aizawa Hospital

Objective: To clarify indication and appropriate introduction of adaptive deep brain stimulation (aDBS) on the real-time sensing of β rhythm of the local field potential (LFP) for the treatment of Parkinson's disease (PD), we investigated problems with the introduction of aDBS of the subthalamic nucleus (STN). Methods: A man in his late 40's (Case 1) and a woman in her early 50's (Case 2) with PD were studied. Both cases showed marked wearing-off and dyskinesia. Sensing of β oscillation had started 7-10 days after bilateral STN DBS, then initial aDBS started. The correlation between the self-recorded events and β oscillation was evaluated. Results: Decrease in β oscillation during sleep was observed, but the correlation between the self-recording of On and Off and β oscillation was weak in both cases. High β oscillation was obtained in Case 1, but adverse effects by potential spread to the internal capsule disturbed raising to an effective level. Pramipexole 1.5mg per day strongly inhibited β oscillation even in the Off period in Case 1. High β oscillation was observed in the Off period in the initial sensing, but high β oscillation disappeared after the initiation of aDBS in Case 2. Conclusion: The major difficulties encountered in starting aDBS are 1) the quality of β oscillation in the Off period, 2) the stabilization of β oscillation during aDBS, 3) the effects of anti-parkinsonian medication concurrently administered. Marked wearing-off is necessary, and the position of DBS leads in the STN is critical in aDBS.

Pe-055-1 Gait problems and motor complications in Parkinson's disease

○Yukari Morita, Yasushi Osaki, Sho Ohtsuru, Tomohiro Shogase, Tomomi Terada, Daiji Yoshimoto, Hirokazu Furuya
 Department of Neurology, Kochi Medical School Hospital, Japan

[Aim] Patients with Parkinson's disease (PD) suffers gait problems like falls, necessity for gait assistance or freezing of gait (FoG) and motor complications (MC) namely ON/OFF fluctuations (ON/OFF) or dyskinesia, after medical treatment introduction. The aims of the study are to observe frequencies and latencies with these symptoms, and to seek the optimal medical treatments. [Patients and methods] We included 99 patients with PD. We calculated the frequency and latency with the gait problems and the MC. We calculated levodopa equivalent dose at the medical treatment initiation (sLED) and one year after (LED1). [Results] 34 patients suffered falls after 34 months (on average), 37 patients needed for gait assistance after 37 months, and 8 patients had FoG after 30 months. 53 patients suffered any of the gait problems after 31 months. 29 patients suffered ON/OFF after 46 months, and 10 patients had dyskinesia after 64 months. 31 patients suffered any of the MC after 47 months. In comparison, 47 patients had the gait problems before the MC with their sLED and LED1 were 119mg and 266mg. 15 patients had the MC before the gait problems, with their sLED and LED1 were 149 mg and 304 mg. 44 patients did not have the gait problems or the MC, with their sLED and LED1 were 137 mg and 226 mg. [Conclusions] Approximately the half patients had the gait problems before the MC. The optimal medical treatment will be with higher doses than that causes the gait problems before the MC, with the lower frequency and the longer latency of the gait problems and the MC.

Pe-055-3 Pregnancy in patients with Segawa disease

○Kyoko Hoshino, Masako Kamihigashi, Maki Nozaki, Yasuko Kojima, Yuri Nagao, Michio Fukumizu, Kazue Kimura, Masaharu Hayashi
 Segawa Memorial Neurological Clinic for Children, Japan

[Background] Segawa disease (SD DYT5 OMIN 128230) caused by mutation of *GCHI* depends on levodopa whole their life. Only few reports reviewed the clinical course of pregnancy progress of SD. [Methods] Clinical records of 15 pregnancies (age:30.7±5.0 years) in 11 patients with SD were analyzed retrospectively from 2000 to 2021. Four patients experienced two pregnancies each. Ten patients were identified with *GCHI* mutation. This research was approved by the Ethics Committee of SMNCC. [Results] Nine out of 15 pregnancies aggravated neurological symptoms, dystonia in seven pregnancies in four patients, tremor in one, restless legs syndrome in one. One case worsened dystonia with oculogyric crisis in two pregnancies. Tremor in first pregnancy disappeared in second in other case. Two cases were diagnosed with as SD because of aggravation of dystonia during pregnancy. An atypical case revealed truncal hypotonia during pregnancy which improved after delivery. In 11 out of 15 pregnancies, the treatment with levodopa or levodopa/carbidopa were continued, whereas no medication was given in 4 pregnancies in 3 patients. Fourteen pregnancies led to uncomplicated birth except one case aborted spontaneously at 14 gestational week due to unknown etiology. Ten children out of 11 under medication did not show any malformation changes. [Conclusions] Tetrahydrobiopterin and dopamine activities are suggested as to decrease under hormonal modifications during pregnancy. Although levodopa is not recommended officially during pregnancy, it may have the possibility of treatment of SD in pregnancy.

Pe-055-5 Impact and characterization of focal task-specific dystonia among professional Japanese golfers

○Gajanan S. Revankar¹, Issei Ogasawara¹, Noriaki Hattori¹, Yuta Kajiyama¹, Yasufumi Gon¹, Shingo Shimoda³, Alvaro Costa Garcia³, Yuki Uno¹, Nakano Tomohito¹, Kawamura Sadahito¹, Yoshikazu Ugawa², Ken Nakata¹, Hideki Mochizuki¹
¹Osaka University, Japan, ²Fukushima Medical University, ³RIKEN Nagoya

Objective: Focal task-specific dystonia (FTSD) are movement-disorders characterized by sustained abnormal muscular contractions in well-learned tasks. Here, we studied a specific FTSD among pro-golfers known as the 'yips' and characterized the burden and biomechanics of this problem in Japan. Methods: We surveyed 1356 Japanese pro-golfers on their golfing habits, anxiety, musculoskeletal, kinematic problems, and their outcomes. Statistics included multiple logistic regression and network analysis. Fifteen golfers, with mild-yips symptoms, underwent a task-based, multimodal evaluation via EMG and Motion-capture. Muscle synergy and angular velocities of the golf-club were measured and analyzed via temporal statistical methodologies. Results: 35% of pro-golfers in Japan had experienced yips, with 57% of yips-golfers attributing their symptoms to psychological causes. Putting shots were frequently affected with slowing, forceful or freezing of movement. Golfers' self-administered strategies to relieve yips were inconsequential. Detailed biomechanics revealed in a subset of golfers, significant differences in angular velocities of putter-club rotation and altered synergy neural coefficients during the downswing phase. Conclusion: Most golfers perceive yips as a psychological phenomenon despite evidence of a movement-disorder. Establishing mild-yips require sensitive motion-capture and synergy estimation tools wherein movement instabilities and dystonic features become evident. It is crucial to sensitize golfers from a movement-disorder perspective for early management of yips.

Pe-056-1 Motor neuron TDP-43 proteinopathy in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration○Yuichi Riku^{1,2}, Mari Yoshida¹, Masato Hasegawa⁴, Kenya Nishioka³, Akio Akagi¹, Shinsuke Ishigaki², Masahisa Katsuno², Gen Sobue⁵, Yasushi Iwasaki¹¹Inst. for Med. Sci. of Aging, Aichi Medical University, Japan, ²dept. of Neurol., Nagoya University, Japan, ³dept. of Neurol., Juntendo University, ⁴Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, ⁵Aichi Med. Univ.

[Objective] To assess TDP-43 pathology in the spinal cord motor neurons of tauopathies. [Methods] We examined 106 spinal cords from consecutively autopsied cases with progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD), globular glial tauopathy (GGT), Alzheimer's disease (AD), or Pick disease (PiD) and controls. [Results] We found mislocalization and cytoplasmic aggregation of TDP-43 in spinal cord motor neurons in 38% of PSP cases and 58% of CBD cases. The TDP-43 aggregates were morphologically similar to those of ALS and contained insoluble C-terminal fragments. The spinal cord TDP-43 pathology was often associated with TDP-43 pathology of the primary motor cortex. The severity of TDP-43 and 4-repeat tau pathologies in the cervical cord showed positive correlation, and these aggregates synergistically facilitated microgliosis. Spinal cord TDP-43 pathology did not develop in an age-dependent manner. We also assessed splicing factor proline/glutamine rich (SFPQ) expression, a recently-identified regulator of ALS/FTLD pathogenesis, in spinal cord motor neurons. Immunofluorescent and proximity-ligation assays revealed altered interactions between SFPQ and fused-in-sarcoma (FUS) in the neuronal nuclei of PSP, CBD, and ALS-TDP cases. Moreover, SFPQ expression was depleted in neurons containing TDP-43 or 4R-tau aggregates. [Conclusion] PSP and CBD may have properties of systematic motor neuron TDP-43 proteinopathy, suggesting mechanistic links with ALS-TDP. SFPQ dysfunction, arising from altered interaction with FUS, may be a candidate of the common pathway.

Pe-056-3 Long term observation of the cytosolic TDP-43 conformations in the phenotypes of FTL/ALS in mice○Hideki Wada, Ryota Hikiyama, Makiko Kusui, Sumio Minamiyama, Megumi Asada, Akemi Shodai, Makoto Urushitani
Department of Neurology, Shiga University of Medical Science, Japan

Purpose: Cytoplasmic aggregates of TAR DNA-binding protein of 43kD (TDP-43) are a hallmark of frontotemporal lobar degeneration (FTLD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). However, it is unclear whether these aggregates directly cause neuronodegeneration in FTL/ALS. This study aims to elucidate the role of mislocalized TDP-43 and cytosolic aggregates in phenotypes and the pathophysiology of FTL/ALS *in vivo*. Methods: We generated transgenic mice expressing human TDP-43 (hTDP-43) with defective nuclear localizing signals in neurons with (mNLS-DCS) or without (mNLS) aggregate-prone mutation in the RNA recognition motif (RMI1), under control of rat synapsin-miniCMV tandem promoter. The motor and cognitive functions and histopathology were investigated in two phases at 20 and 80 weeks of age. Results: Aggregate-prone TDP-43 in mNLS-DCS mice was much lower than mNLS alone at 20wks but clearly elevated to comparable levels at 80 wks in both mice. Notably, phosphorylated species was evident only at 80wks in both mice, more prominent in mNLS-DCS mice. Histopathological TDP-43 aggregates were observed only in old mNLS-DCS mice. Locomotor functions were unremarkable in both mice until 80 wks. However, the exploratory behavior was increased in both cytoplasmic and cytosolic mice to the same extent in the open field test. Conclusions: Our mice study has documented that perpetual aggregates impaired proteolysis and aggregate formation underlies the phosphorylation than mislocalization alone. However, aggregate is not fundamental machinery for FTL/ALS.

Pe-057-1 Lower urinary tract symptoms in myasthenia gravis○Ryuji Sakakibara^{1,2}, Setsu Sawai^{1,2}, Fuyuki Taten¹, Yosuke Aiba¹
¹Neurology, Internal Medicine, Sakura Medical Center, Toho University, Japan, ²Neurology, Chiba University, Japan

Objective: It remains uncertain to what extent lower urinary tract (LUT) symptom (LUTS) is a comorbidity of myasthenia gravis (MG). We prospectively administered a LUTS questionnaire devised for detecting neurogenic pelvic organ dysfunction (not validated) in an MG group and healthy control group and compared the results. Methods: The MG group comprised 21 patients: 15 women, 6 men, age range 22-73 (mean 47) years, illness duration range 0.2-8 (mean 3.5) years, median MGFA grade 2, all walking independently. Therapies included thymectomy in 17, prednisolone 5-20 mg/day in 10, and pyridostigmine bromide 60-180 mg/day in 9. The control group, who were undergoing an annual health survey, comprised 235 consecutive subjects: 120 women, 115 men, age range 30-69 (mean 48) years. The questionnaire had 9 questions. Each question was scored from 0 (none) to 3 (severe) with an additional quality of life (QOL) index scored from 0 (satisfied) to 3 (extremely dissatisfied). Statistical analysis was made using Student's t-test. Results: Compared with the control subjects, the frequency of LUTS in the MG patients was significantly higher for daytime frequency (43%; $p < 0.01$), nocturia (24%; $p < 0.01$) and urinary incontinence (43%; $p < 0.05$). The LUTS-related QOL index for the MG patients was significantly higher for MG patients as a whole than for all control patients (29%) ($p < 0.05$). Conclusions: Our study results showed that MG patients had significantly more LUTS (overactive bladder) than healthy control subjects and had worse LUTS-related QOL; therefore amelioration of LUTS in MG is important.

Pe-056-2 PCBP2 is downregulated in degenerating neurons and rarely observed in skein-like inclusions in ALS○Motoi Yoshimura^{1,2}, Hiroyuki Honda¹, Naokazu Sasagasaki³, Shinichiro Mori^{1,4,5}, Takashi Ishii⁶, Toshiharu Ninomiya⁷, Noriko Isobe², Toru Iwaki¹¹Department of Neuropathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, ²Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, ³Department of Neurology, National Hospital Organization Omuta National Hospital, Omuta, Japan, ⁴Department of Neurology, Saiseikai Futsukaichi Hospital, Chikushino, Japan, ⁵Department of Neurology, Division of Respiratory, Neurology and Rheumatology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan, ⁶Department of Nutrition and Dietetics, School of Family and Consumer Sciences, Kamakura Women's University, Kamakura, Japan, ⁷Department of Epidemiology and Public Health and Center for Cohort Studies, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Objective: Various heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNPs) are deposited in pathological inclusions of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and related diseases such as frontotemporal lobar degeneration (FTLD). Recently, poly (rC)-binding protein 2 (PCBP2, hnRNP-E2), a member of the hnRNP family, was reported to be colocalized with transactivation-responsive DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43)-immunopositive inclusions in cases of FTLD-TDP. Here, we used immunohistochemical methods to investigate PCBP1 and PCBP2 expression in the spinal cords of sporadic ALS patients, with special reference to TDP-43-positive inclusions. Methods: Thirty autopsy cases of sporadic ALS were examined by immunohistochemistry using antibodies against PCBP1, PCBP2, sequestosome 1 (p62), and TDP-43. Results: In control subjects without neurological disorders, neurons predominantly expressed PCBP2 rather than PCBP1, in their cytoplasm and nuclei. Anterior horn cells of sporadic ALS patients often had various levels of PCBP2 expression, and motor neurons with skein-like inclusions often had reduced or lost cytoplasmic and nuclear PCBP2 staining. Notably, one case with FTLD-TDP subtype B pathology had marked colocalization of TDP-43 and PCBP2 in the cytoplasmic inclusions and dystrophic neurites of the cerebral cortex, hippocampus, and spinal cord. Conclusions: PCBP2 was reduced in anterior horn cells of sporadic ALS, but its occurrence in TDP-43 inclusions was a rare phenomenon.

Pe-056-4 Liquid to solid phase transition of full-length TDP-43 in vitro○Jiangkun Lu¹, Daisaku Ozawa^{1,2}, Yoshitaka Nagai^{1,2}¹Department of Neurotherapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine

Purpose: Cytoplasmic TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) aggregates are the pathological hallmark in several neurodegenerative disorders including amyotrophic lateral sclerosis. However, the mechanism of formation of TDP-43 cytoplasmic aggregates remains unclear. Recently, TDP-43 is found to be physiologically involved in formation of stress granules (SGs) via phase separation. Moreover, it has been implicated that dysregulation of SGs formation leads to formation of abnormal pathological aggregates, but its molecular mechanisms remain largely elusive yet. Here, using full-length TDP-43, we examined the TDP-43 assembly process in vitro. Methods: We purified TDP-43-MBP as a model protein. Then, we performed turbidity assay to monitor the time course of TDP-43-MBP assembly. Furthermore, we used light and electron microscopies to characterize liquid droplet and fibrillar aggregates. Results: We successfully isolated TDP-43-MBP. We found that TDP-43-MBP forms liquid droplet in various dextran and NaCl concentrations. We observed fusion events to confirm the liquid property. Moreover, we revealed the liquid to solid phase transition of TDP-43-MBP. Finally, we observed fibrillar aggregate formation of TDP-43-MBP. Discussion: In this study, our results suggest that liquid droplet of TDP-43 linked to formation of abnormal aggregates in vitro, implying that dysregulation of SGs may associate with TDP-43 cytoplasmic aggregates in vivo. We will investigate the molecular mechanisms by which TDP-43 converts from liquid droplet to abnormal aggregates in further studies.

Pe-057-2 Efgartigimod Demonstrates Consistent Improvements in Myasthenia Gravis Across Patient Populations○Masanori Takahashi¹, James Howard², Vera Briil³, Tuan Vu⁴, Chafic Karam⁵, Tomihiro Imai⁶, Kimiaki Utsugisawa⁷, Akiyuki Uzawa⁸, Antonio Guglietta⁹, Peter Ulrichs⁹, Caroline T'joen⁹, Renato Mantegazza¹⁰, Hiroyuki Murai¹¹, ADAPT Investigator Study Group¹²¹Department of Neurology, Osaka University Hospital, Suita, Japan, ²Department of Neuroimmunology and Neuromuscular Diseases, Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, ³Department of Neurology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, Tokyo, Japan, ⁴ADAPT Investigator Study Group, ⁵Department of Neurology, The University of North Carolina, ⁶Kremling Neuroscience Centre, University Health Network, ⁷Department of Neurology, University of South Florida, Morsani College of Medicine, ⁸Penn Neuroscience Center-Neurology, Hospital of the University of Pennsylvania, ⁹National Hospital Organization Hakone Hospital, ¹⁰Department of Neurology, Hanamaki General Hospital, ¹¹Department of Neurology Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan, ¹²argenx

Objective: To assess the efficacy of efgartigimod, a human IgG1 antibody Fc-fragment, across patient populations. Methods: The phase 3 ADAPT study randomized patients with mMG to receive cycles consisting of four weekly infusions of 10 mg/kg efgartigimod (EFG) or placebo (PBO); subsequent treatment cycles were initiated according to clinical response. MG-ADL and QMG responder status (≥2-point and ≥3-point improvement for ≥4 consecutive weeks respectively) were assessed across disease duration, prior thymectomy, baseline disease activity, concomitant acetylcholinesterase inhibitors (AChEi), steroids and non-steroidal immunosuppressive (NSIST) use, and refractory vs non-refractory status. Results: 129 AChEi+ patients were randomized. MG-ADL responder rates in patients taking any steroid, NSIST or AChEi only were 63.0%, 60.0%, and 84.6% respectively in the EFG arm, and 29.4%, 29.7%, and 16.7% respectively in the PBO arm. Responder rates by prior vs no prior thymectomy were 60.0% EFG vs 26.7% PBO, and 85% EFG vs 24.4% PBO respectively. In patients with <3, 3-6, and >6 years disease duration, responder rates in EFG vs PBO were 78.6% vs 23.5%, 85.7% vs 53.3%, and 56.8% vs 21.9% respectively. Consistent responses were also noted in baseline disease activity and refractory vs non-refractory status and similar QMG responses were noted across all subgroups. Efgartigimod was well tolerated with the majority of adverse events being mild or moderate in severity. Conclusion: Efgartigimod demonstrated consistent improvements across patient populations in both MG-ADL and QMG.

Pe-057-3 Real-world effectiveness of eculizumab in generalized myasthenia gravis in Japan: 1-year PMS data○Hiroyuki Murai¹, Shigeaki Suzuki², Yuji Fukamizu³, Takehiko Osawa³, Hidekazu Kikui³, Kimiaki Utsugisawa⁴¹Department of Neurology, International University of Health and Welfare, Narita, Japan, ²Department of Neurology, Keio University School of Medicine, ³Alexion Pharma GK, AstraZeneca Rare Disease, ⁴Department of Neurology, Hanamaki General Hospital

Objective To evaluate real-world effectiveness of eculizumab for treating anti-acetylcholine receptor antibody-positive (AChR Ab+) generalized myasthenia gravis (gMG) in Japan. Methods Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) scores, Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) scores, and adverse events (AEs) for all adults with AChR Ab+ gMG treated with eculizumab in Japan were analyzed (interim analysis; data cutoff, April 2021). Treatment response was defined as ≥ 3 -point reduction in MG-ADL total score. Results In total, 134 patients were included in the safety analysis set and 126 in the effectiveness analysis set. Improvements with eculizumab were observed through 1 year: mean (standard deviation) changes from baseline in MG-ADL total score were -4.1 (3.5) at week 12 (n=93) and -5.0 (4.2) at 1 year (n=46). In the effectiveness analysis set, MG-ADL responder rates were 66.7% (62/93) at week 12 and 76.1% (35/46) at 1 year; in patients with Myasthenia Gravis Foundation of America class V gMG at baseline, MG-ADL responder rates were 71.4% (5/7) at week 12 and 100% (6/6) at week 26. Results for QMG were similar to those for MG-ADL. Of patients receiving corticosteroids, the proportion receiving a mean daily oral corticosteroid dose of ≤ 5 mg increased from 7.0% before eculizumab (week -4) to 26.4% at 1 year. No new AEs were reported. One patient died during treatment (considered to be unrelated to eculizumab). **Conclusions** The effectiveness of eculizumab in treating AChR Ab+ gMG was confirmed to be rapid and sustained through 1 year in real-world clinical practice in Japan.

Pe-057-4 withdrawn**Pe-058-1** Glycolipid OCH-NCNP1: Protocol of Phase II Clinical Trial for Patients with Multiple Sclerosis○Tomoko Okamoto¹, Wakiro Sato², Youwei Lin¹, Yuko Shimizu³, Yoichiro Nishida⁴, Takanori Yokota⁴, Takami Ishizuka⁵, Harumasa Nakamura⁵, Yuji Takahashi¹, Takashi Yamamura²¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, ³Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, ⁴Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, ⁵Department of Clinical Research Support, Clinical Research & Education Promotion Division, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

[Purpose] To investigate the efficacy and safety of the immunomodulator, OCH, in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS). [Methods] In an ongoing double-blind, multi-center, placebo-controlled, randomized, physician-led, Phase II clinical trial (since September 2019), participants with RMS were randomly assigned to placebo group (n=15) or OCH-NCNP1 group (n=15). Granules of the investigational drug OCH-NCNP1 (3.0 mg strength; 0.3 g of granules) or placebo (0.3 g) were orally administered once weekly for the 24-week trial duration. The primary outcomes were magnetic resonance imaging changes. Secondary outcomes were annual relapse rate, relapse-free period, sustained reduction in disability (SRD) occurrence rate, period until SRD, no evidence of disease activity, and exploratory biomarkers from phase I trial. [Results] From December 2019 to November 2021, 35 patients consented and underwent screening tests. Of the 30 patients (10 males/20 females; relapsing-remitting MS, 18 patients; secondary progressive MS, 12 patients; average age, 45 years; average disease period, 13.5 years; average EDSS, 4.2) enrolled, 23 completed the trial, while 5 discontinued and 2 are undergoing trial. Discontinuation was because of the requirement of aggressive treatment that exceeds the exclusion criteria for the recurrence of MS (3 patients), or the lymphocyte count test value was out of the standard range (2 patients). [Conclusion] We herein report the current status and issues of the physician-led phase II clinical trial of OCH-NCNP1 and strive to complete this clinical trial safely.

Pe-058-2 Differences of MRI enhancement patterns between patients with multiple sclerosis and MOGAD○Hiroshi Kuroda^{1,2}, Yoshiki Takai¹, Kimihiko Kaneko¹, Yuki Matsumoto¹, Chihiro Namatame¹, Toshiyuki Takahashi¹, Tatsuro Mitsu¹, Kazuo Fujihara^{1,3,4}, Masashi Aoki¹¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, South Miyagi Medical Center, Japan, ³Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University School of Medicine, ⁴Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience

[Objective] To elucidate differences of MRI enhancement patterns between patients with multiple sclerosis (MS) and MOG antibody-associated disease (MOGAD). [Methods] We retrospectively reviewed findings of enhanced-MRI during acute phase in patients with MS and MOGAD. The enhanced patterns were categorized into open ring, linear, punctate, pia-arachnoid, or perivascular enhancement. [Results] A total of 26 patients [11 RRMS patients and 15 MOGAD patients, median age 37 years, 77% female] were enrolled. The total number of enhanced lesions was 64 (42 in MS and 22 in MOGAD). The number of each pattern [MS, MOGAD] was open ring [14, 3], linear [5, 3], punctate [23, 3, P < 0.01], pia-arachnoid [0, 7, P < 0.001], and perivascular [0, 6, P = 0.001], respectively. [Conclusion] Although the positivity rates are relatively low, the pia-arachnoid enhancement and perivascular enhancement on MRI are characteristic for MOGAD, compared to MS.

Pe-058-3 Safety and effectiveness of natalizumab: result from 7th year of the post-marketing surveillance○Kazumasa Yokoyama¹, Ryusuke Sato², Haruki Makioka², Yuri Al-badri², Michihiro Kanda³, Takahiko Saida³¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Biogen Japan Ltd., ³Kansai Multiple Sclerosis Center, Kyoto Min-iren Central Hospital

[Objective] To evaluate the effectiveness and safety of natalizumab (NTZ) in Japanese patients with multiple sclerosis (MS) in a real-world setting. [Methods] The interim report is 7th year of the post-marketing surveillance in all-case patients treated with NTZ (as of August, 2021). The safety was assessed by the incidence of adverse drug reactions (ADR). Regarding the effectiveness, annual relapse rate (ARR), expanded disability status scale (EDSS) over time and disability progression over 2 years were evaluated in NTZ-naïve (excluding the patients who were treated with NTZ in clinical trial) relapsing remitting (RR) MS patients and the patients stratified by baseline EDSS as a sub-analysis. ARR were analyzed using a negative binomial regression model. EDSS over time and the disability worsening/improvement were analyzed using Wilcoxon signed-rank test and Kaplan-Meier method. [Results] The safety analysis comprised 597 patients. The incidence of ADR and severe ADR events were 22.6% and 7.0%, respectively. There are 381 NTZ-naïve RRMS patients. ARR prior to NTZ was 1.23, and ARR at 1 and 2 years after NTZ were significantly decreased to 0.13 and 0.08 (p < 0.001). Mean EDSS was decreased 0.31 (p < 0.001) from baseline (2.8) to the last observation (2.5). The percentages of patients who showed improvement and worsening in EDSS for at least 12 weeks were 21.2% and 7.5%, respectively. [Conclusions] The interim analysis showed no new safety concerns of NTZ, and the effectiveness is consistent with previous reports.

Pe-058-4 Randomized controlled study of the efficacy of natalizumab 6-week vs continued 4-week dosing for MS○Foley John¹, Gilles Defer², Lana Zhovtis Ryerson³, Jeffrey A. Cohen⁴, Doug L. Arnold⁵, Helmut Butzkueven⁶, Gary Cutter⁷, Gavin Giovannoni⁸, Joep Killestein⁹, Heinz Wiendl¹⁰, Karen Smirnakis¹¹, Shan Xiao¹¹, George Kong¹¹, Robert Kuhel¹¹, Nolan Campbell¹¹¹Rocky Mountain MS Clinic, USA, ²Institute of Translational Neurology, University of Münster, ³Biogen, ⁴Centre Hospitalier Universitaire de Caen, ⁵NYU Langone Health, New York University, ⁶Cleveland Clinic, ⁷Montreal Neurological Institute, McGill University, and NeuroRx Research, ⁸Central Clinical School, Monash University, ⁹University of Alabama School of Public Health, ¹⁰Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, ¹¹MS Centre Amsterdam, VU University Medical Centres

Purpose: Retrospective analyses show a lower progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) risk for natalizumab dosing of approximately 6 weeks (Q6W) compared with 4-week dosing (Q4W). NOVA is the first randomized trial to assess Q6W efficacy. We evaluated efficacy of natalizumab Q6W in patients previously treated with natalizumab Q4W for ≥ 12 months compared with continuation of Q4W. Methods: NOVA is a randomized, controlled, rater-blinded phase 3b trial. Included patients had natalizumab Q4W treatment without relapse for ≥ 12 months and no enhancing lesions at screening. The primary endpoint was new/newly enlarging T2 (N/NET2) lesions at 72 weeks. Secondary endpoints included relapses and confirmed disability worsening. Missing data were handled with prespecified primary and secondary estimands. Results: 195/248 (79%) Q4W and 207/251 (82%) Q6W patients completed NOVA. Proportions of patients with N/NET2 lesions were low in both arms (Q4W: 4.1%; Q6W: 4.3%). Mean N/NET2 lesions for Q4W and Q6W with the primary estimand were 0.05 and 0.20 (P=0.0735) and 0.06 and 0.31 (P=0.0437) with the secondary estimand. Two Q6W patients had high values (≥ 25 lesions); otherwise lesion distributions were similar with no other patient having > 2 . Secondary outcomes and safety profile were similar between groups. Subgroup analyses suggest higher body weight does not increase the risk of breakthrough disease for patients who switch to Q6W. Conclusion: NOVA data suggest the majority of patients stable on Q4W dosing can switch to Q6W dosing with no clinically meaningful loss of efficacy.

Pe-058-5 Long-term Efficacy of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)

○Kazuo Fujihara¹, Ingo Kleiter², Anthony Traboulsee³, Jacqueline Palace⁴, Albert Saiz⁵, H-christian Von Büdingen⁶, Daniela Stokmaier⁷, Gaele Klingelschmitt⁸, Jeffrey L Bennett⁷, Takashi Yamamura⁸

¹Fukushima Medical University School of Medicine, Japan, ²Ruhr University Bochum, ³University of British Columbia, ⁴John Radcliffe Hospital, ⁵Hospital Clinic and Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, ⁶F. Hoffmann-La Roche Ltd, ⁷University of Colorado School of Medicine, ⁸National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

Objective Assess the long-term efficacy of satralizumab in pts with aquaporin-4-immunoglobulin-G-seropositive (AQP4-IgG+)NMOSD. **Methods** We included all AQP4-IgG+ pts who received ≥ 1 dose of satralizumab in the double-blind periods (DBP) and/or open-label extensions (OLE) of the Sakura studies (cut-off 22 Feb 2021). Protocol-defined relapses in OLE were determined by the investigator, without adjudication (iPDRs). We evaluated the annualized iPDR rate (ARR), time to first iPDR, severe iPDR (≥ 2 point increase in the Expanded Disability Status Scale [EDSS] score), and sustained EDSS worsening (EDSS increase of ≥ 2 , ≥ 1 , or ≥ 0.5 points for pts with baseline scores of 0, 1-5, or ≥ 5.5 , respectively, confirmed ≥ 24 weeks post-initial-worsening). **Results** 111 pts were included (SakuraSky: 49; SakuraStar: 62). The median (range) duration of satralizumab exposure was 4.4 (0.1-7.0) years in SakuraSky and 4.0 (0.1-6.0) years in SakuraStar. The mean (SD) ARR from first satralizumab dose to the cut-off was 0.21 (0.57) in SakuraSky and 0.20 (0.64) in SakuraStar; the ARR remained stable over the course of the studies. At Week 192(3.7 years), 71%(SakuraSky) and 73%(SakuraStar) of satralizumab-treated pts were free from iPDR, 91%(SakuraSky) and 90%(SakuraStar) were free from severe iPDR, and 90%(SakuraSky) and 86%(SakuraStar) had no sustained worsening of EDSS. **Conclusions** Long-term results show that the efficacy of satralizumab is sustained during the OLE. High proportions of pts remained free from relapse, severe relapse, or worsening disability over more than 3.5 years of treatment.

Pe-059-2 Metabolome and RNA-sequencing analysis in sporadic inclusion body myositis

○Ayuka Murakami^{1,2}, Satoko Hirano^{1,2}, Tomoyuki Kazuta^{1,2}, Seiya Noda^{1,2}, Seigo Kimura², Haruki Koike¹, Kazuma Sakamoto^{3,4}, Kenji Kadomatsu^{3,4}, Tomoo Ogi⁵, Masahisa Katsuno¹

¹Department of Neurology, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan, ²Department of Neurology, National Hospital Organization Suzuka National Hospital, Suzuka, Japan, ³Department of Biochemistry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ⁴Institute for Glyco-Core Research (iGCORE), Nagoya University, Nagoya, Japan, ⁵Division of Systems Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Sporadic inclusion body myositis (sIBM) is the most commonly acquired myopathy in patients older than 50 years of age. sIBM is often steroid-resistant, and its pathophysiology remains elusive. This study aims to explore pathogenic pathways underlying sIBM and identify novel therapeutic targets using metabolomic and RNA-sequencing analyses. **[Methods]** In this retrospective observational study, we analyzed biopsied muscle samples from 14 sIBM patients and six healthy control subjects to identify metabolic profiles. Frozen muscle samples were used to measure metabolites with cation and anion modes of capillary electrophoresis time of flight mass spectrometry (CE-TOFMS). We validated the metabolic pathway altered in muscles of sIBM patients through RNA-sequencing and histopathological studies. **[Results]** A total of 198 metabolites were identified. The pathways of histamine biosynthesis and certain glycosaminoglycan biosynthesis were upregulated in sIBM patients, whereas those of carnitine metabolism and creatine metabolism were downregulated. Histopathological examination showed infiltration of mast cells and deposition of chondroitin sulfate in skeletal muscle samples, supporting the results of metabolomic and transcriptomic analyses. **[Conclusions]** We identified alterations of several metabolic pathways in muscle samples of sIBM patients. These results suggest that mast cells, chondroitin sulfate biosynthesis, carnitine, and creatine play important roles in sIBM pathophysiology.

Pe-059-4 Hemifacial Spasm in a 66-year-old Filipino Male caused by Vertebral Artery Dolichoectasia

○Mary Kemberly S. Trinidad, Jarungchai Anton S. Vatanagul
Perpetual Succour Hospital, Cebu City, Philippines

Background: Hemifacial spasm (HFS), characterized by unilateral, intermittent contractions of the muscles of facial expression occurs due to vascular compression of the facial nerve at the root exit zone. Few studies demonstrated its total prevalence of 9.8 to 11 per 100,000 in the total population with very limited knowledge on its prevalence in Asia, most specifically in the Philippines. Direct compression of the facial nerve by Vertebral Artery dolichoectasia (VBD) is an even rarer cause, representing 0.7% of cases. **Objective:** To present a rare case of HFS caused by VBD with multiple cranial nerve compression in a 66-year-old Filipino male presenting with involuntary twitching of the left side of the face, its clinical manifestation, diagnosis and management. **Case:** A 66-year-old Filipino male presented with a 6-year history of progressive involuntary twitching of the left side of the face. Initial cranial MRI was unremarkable. During subsequent clinic visits, more prominent and sustained contractions were noted despite more frequent injections of Botulinum Toxin (BTX) with lesser interval. Repeat cranial MRI revealed a tortuous and ectatic vertebral artery, compressing and dorsally displacing the left Cranial Nerves V, VII and VIII. **Conclusion:** VBD can rarely compress the facial nerve leading to hemifacial spasm. MRI is a useful imaging technique for demonstrating the nerve compression. Widely accepted treatment modalities include BTX injections as less invasive procedure and Microvascular Decompression (MVD) as the more definite treatment.

Pe-059-1 withdrawn**Pe-059-3** Transversospinalis involvement in inclusion body myositis

○Satoko Ota¹, Akinori Uruha¹, Rui Shimazaki¹, Masako Mukai¹, Tomoya Kawazoe¹, Daisuke Nakashima¹, Yasuhiro Nakata¹, Ichizo Nishino^{2,3}, Kazushi Takahashi¹

¹Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Japan, ²Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, ³Department of Genome Medicine Development, Medical Genome Center, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁴Department of Neuroradiology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

[Objective] To clarify the sensitivity and specificity of selective involvement of transversospinalis (TS) in paraspinal muscles for a diagnosis of inclusion body myositis (IBM). **[Methods]** We retrospectively evaluated skeletal muscle CT images of 112 histologically-diagnosed IBM patients from 2006 to 2021 and 832 non-IBM patients including various neuromuscular diseases from 2016 to 2021. **[Results]** Selective fatty replacement of TS in paraspinal muscles was observed in 20% (22/112) of IBM patients, significantly higher than that of non-IBM patients (1.6%, 14/832, $p < 0.01$). The sensitivity was 20%. The specificity was 98%; 97% when the control was limited to myositis other than IBM. Non-IBM patients with this finding included individuals with amyotrophic lateral sclerosis, myotonic dystrophy, and other idiopathic inflammatory myopathies. **[Conclusions]** Selective TS involvement yielded a high specificity despite a low sensitivity. It is one of the characteristic imaging features and can be a diagnostic clue for IBM.

Pe-059-5 Dynamic changes in sulfation induced by mechanical stress in skeletal muscle

○Yuri Yamashita^{1,2}, Satoshi Nakada³, Aurelien Kerever¹, Nobutaka Hattori², Eri Hirasawa^{1,2,3}

¹Aging Biology in Health and Disease, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Japan, ²Department of Neurology, Faculty of Medicine, Juntendo University, Japan, ³Japanese Center for Research on Women in Sport, Graduate School of Health and Sports Science, Juntendo University

[Objective] Skeletal muscle highly adapts to mechanical stress, and the sulfation patterns of heparan sulfate proteoglycans may be involved in pathomechanism in sarcopenia or in neuromuscular diseases via various molecules including growth factors. The aim of this study is to investigate the heparan sulfate modifications associated with the adaptation of skeletal muscle to mechanical stress. **[Methods]** To analyze the effect of mechanical overload, tail suspension was performed for two weeks. To analyze the effect of mechanical overload, mice run on a treadmill at a speed from 10 to 20 cm/s for 55min/day, for a day or two weeks. All studies used 14-16 weeks old C57BL/6J male mice (n=3 in each group, total n=15), and the RNA expression levels of heparan sulfate biosynthetic enzyme; *Hs6st1*, and desulfation enzymes; *Sulf1*, *Sulf2* in quadriceps were analyzed by qPCR. **[Results]** Tail suspension induced the increase of all expression levels for *Hs6st1*, *Sulf1*, and *Sulf2*. On the other hand, *Sulf1* expression level increased three hours after a single exercise, while *Sulf2* was not significantly changed. Furthermore, *Hs6st1* expression decreased after 2 weeks of exercise. **[Conclusion]** It was previously reported that the increased 6-O sulfation caused age-related sarcopenia. Our study showed that mechanical stress impacted the expression levels of heparan sulfate modification enzymes, and suggested the possibility of decreased 6-O sulfation levels following mechanical overload. Hence, these findings might reveal the mechanism underlying how exercise protect the age-associated diseases.

Pe-060-1 Diabetic Striatopathy in Pediatric Patient:
A reversible and acquired movement disorder
Case Report

Pe-060-2 withdrawn

○Annfel Jave S. Navarro¹, Maela P. Palisoc^{1,2}, Wilson C. Cua^{1,3}

¹National Children's Hospital, Philippines, ²San Beda University, ³University of the East Ramon Magsaysay Memorial Medical Center

Diabetic Striatopathy (DS) a rare condition that presents a variety of movement disorders associated in patient with poor blood glucose control and striatal abnormalities on imaging. Chorea, hemichorea and hemiballismus may be the presenting symptoms of DS. In adult, DS is linked with non-ketotic hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus (DM) but cases in the pediatric age group with DM type 1 were rarely observed. The exact pathophysiologic mechanism is not well understood, but hypotheses lead to ischemic versus metabolic insult. The management is a combination of controlling glucose levels and anti-chorea medications. T1W imaging is resolved along with the movement symptoms as hyperglycemia is corrected. We report a rare case of an adolescent who presented with involuntary movement of her right arm, leg and foot for three weeks with difficulty controlling blood glucose level in DM type 1. Cranial MRI showed hyperintense signals on the T1W and T2W images on both basal ganglia. The patient was managed with insulin and risperidone. The blood glyceimic level started to decrease after 15 days of insulin administration, the chorea was noted with improvement. The patient was initially managed as a case of brain calcinosis syndrome, DM Type 1 and pediatric hemorrhagic stroke. With all this history, neurologic examination, imaging findings, and response to treatment we arrived at the final diagnosis of DS. This case is reported to increase awareness and index of suspicion on pediatric patients with chorea combined with hyperglycemia and striatal abnormalities on imaging studies.

Pe-060-3 withdrawn

Pe-060-4 withdrawn

Pe-060-5 withdrawn

Pe-061-1 withdrawn

21
日

一般演題
ポスター
(英語)

Pe-061-2 withdrawn

Pe-061-3 Presence of focal delta/subdelta activity in migraineurs by wide-band scalp EEG

○Kyoko Hosokawa¹, Kiyohide Usami², Yu Tatsuoka¹, Masayuki Honda³, Takefumi Hitomi³, Akihiro Shimotake¹, Masao Matsuhashi², Daisuke Danno⁴, Takao Takeshima⁴, Yoshihisa Tatsuoka⁵, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda²

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Epilepsy, Movement disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Neurology, Headache Center, Social Medical Corporation Kotobukikai Tominaga Hospital, ⁵Tatsuoka Neurology Clinic

[Purpose] A possible underlying pathogenesis of migraine is cortical spreading depolarization (CSD). Because CSD is a large infraslow EEG shift, it is hard to record by conventional EEG setting. In migraineurs, previous reports of EEG varied, and thus clinical utility of EEG was limited. We reappraised features of EEG in migraineurs, including subdelta-band EEG changes by wide-band EEG and assessed the correlation of clinical information. [Methods] We recruited 145 patients who were diagnosed with migraine by IHS criteria (#IRB 2167-2). Scalp EEG was recorded with low frequency filter (LFF) of 0.08 Hz. We evaluated focal delta slow (FDS) (1-4 Hz, $\geq 50 \mu V$) by LFF of 0.53 Hz and subdelta activity (<1 Hz, $\geq 50 \mu V$) by LFF of 0.08 Hz. The correlation of clinical information and EEG findings were evaluated. [Results] Out of 145, patients with and without aura (MA and MO) were 39 and 106, respectively. FDS and subdelta activity were seen in 58 and 37, respectively. 1) For FDS, patients younger than 40 years tended to have FDS in the posterior area, whereas patients with age 40 and older tended to have temporal FDS. 2) Subdelta activity tended to be seen in under 40 years. Subdelta activity was more frequently seen in symptomatic phase of migraine than in interictal phase ($p=0.0209$) and in patients with positive family history than those without it ($p=0.0141$). [Conclusion] The location of FDS in migraineurs shifts by age. This may suggest a change of pathomechanism by aging or disease duration. Subdelta activity may depend on each migraine phase and may reflect some genetic factors.

21日

一般演題
ポスター
(英語)**Pe-061-4** Effect of blue and white light on KCl-induced cortical spreading depression

○Eiji Kitamura, Naomi Kanazawa, Takahiro Iizuka, Kazutoshi Nishiyama

Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, Japan

Objectives: To examine the effect of blue and white light on KCl-induced cortical spreading depression (CSD) in Sprague-Dawley (SD) rat. Backgrounds: Tiredness, psychiatric stress, sleep deprivation, and changes in atmospheric pressure are well known as a trigger of migraine. Lighting, including light-emitting diode (LED) and computer or mobile phone screens, also provokes migraine attacks. In particular, blue light is thought to cause photophobia in a migraineur. Methods: We used 12 male SD rats. Under anesthetizing condition, three bone fenestrations were opened to measure the cerebral blood flow (CBF) and direct current (DC) potential, and drop KCl solution. 1.0M KCl solution was applied through the bone fenestration onto the cortical surface to induce CSD. In each rat, CSD was twice induced by KCl solution first in a dark room without photic stimulation (as a control) and secondarily under photic stimulation using a headset of blue or white LED (1000Lx) (respectively n=6). Statistical analysis was performed using two-way ANOVA. Results: Compared with a control condition, KCl-induced CSD was more frequently provoked by photic stimulation ($F(1,20)=7.861, p<0.05$), but there was no significant difference between blue and white LED in the frequency of KCl-induced CSD ($F(1,20)=0.920, p=0.349$). Conclusion: CSD was more frequently induced under light stimulation than in a dark room but there was no significant difference between blue and white light LED. Further study will be required to elucidate the mechanism by which photic stimulation increases the cortical susceptibility.