2013 年 11 月 25 日
一般社団法人日本神経学会
選挙管理委員会（理事選挙）

一般社団法人日本神経学会理事選挙について（公示）

一般社団法人日本神経学会は，一般社団法人日本神経学会役員選出細則（平成 23 年 5 月 17 日制定．以下「細則」といいます．）および一般社団法人日本神経学会理事選出要項（平成 25 年 11 月 11 日改正．以下「要項」といいます．）の規定に基づき，2014 年 5 月学術大会終了後から 2016 年 5 月学術大会終了まで（2 年）を任期とする理事を選出するため，選挙を実施しますのでお知らせします．

細則および要項は，ホームページ「学会概要」の「定款・規則」のページに掲載してありますのでご確認ください．

今回の選挙は，全国を 1 選挙区として実施します．理事に選出されるためには，現職理事も含めて立候補することが必要です．立候補する者は，下記に記載の要領で手続きを行ってください．

記

1　選出定数

今回選出される理事定数は，20 名です．

2　立候補について

(1)　被選挙人（立候補）資格は，次のとおりです．

①日本神経学会の現職代議員であること．

② 2014 年 5 月末日において年齢が 65 歳未満であること．

(2)　立候補手続き

①理事選挙立候補届出書の提出

・理事選挙立候補届出書は，要項第 4 条第 1 項で定めている書式によります（別紙書式 1）．

・日本神経学会選挙管理委員会（理事選挙）あて，日本神経学会事務局に配達証明のある郵便で提出してください．

提出先は，次のとおりです．

〒 113-0034　東京都文京区湯島 2-31-21　一丸ビル
日本神経学会事務局

なお，別紙書式 1 は，学会ホームページ（会員専用ページ）掲載の様式をご利用ください．
（トップページ「理事選挙に関するお知らせ」バナーよりアクセスできます）

②推薦書の提出

・理事選挙の立候補には，現職代議員 3 名の推薦が必要です（細則第 9 条第 2 項）．

・推薦書の書式は，要項第 4 条第 1 項で定めています（別紙書式 2）．推薦書は，立候補する者が理事選挙立候補届出書に添付して提出してください．

なお，別紙書式 2 は，学会ホームページ（会員専用ページ）掲載の様式をご利用ください．
（トップページ「理事選挙に関するお知らせ」バナーよりアクセスできます）

③留意事項

提出された理事選挙立候補届出書は，記載事項不備等の理由で無効となる場合があります．具体的には，要項第 6 条に規定されていますので，ご確認ください．

(3) 理事選挙立候補届出書提出締め切り

2014 年 1 月 10 日（金）（消印有効）

(4) 立候補の取り下げ

立候補した代議員が立候補届出書を取り下げようとする場合は，別紙書式 3 により，前記（3）に記載されている理事選挙立候補届出書提出締め切り日（2014 年 1 月 10 日）までに選挙管理委員会（理事選挙）に届け出る必要があります（消印有効）．期日を過ぎた立候補の取り下げは認められません．

なお，別紙書式 3 は，学会ホームページ（会員専用ページ）掲載の様式をご利用ください．
（トップページ「理事選挙に関するお知らせ」バナーよりアクセスできます）

(5) 立候補届出書および立候補取下げ書の受理通知

選挙管理委員会（理事選挙）は，理事選挙立候補届出書または理事選挙立候補取下げ書を受理したときは，受理した旨を文書で通知（郵送）します．届出書を提出された代議員は，受理した旨の通知が来ない場合，選挙管理委員会（理事選挙）（日本神経学会事務局）にお問い合わせください．

(6) 立候補届出書提出後の所属支部変更について

立候補届出書を提出した後，勤務先の異動などによって所属支部が変更になった場合は，別紙書式 4 により速やかに選挙管理委員会に届け出してください．2014 年 3 月 1 日（土）までに学会事務局に到達した場合，所属支部の変更が認められます．

なお，別紙書式 4 は，学会ホームページ（会員専用ページ）掲載の様式をご利用ください．
（トップページ「理事選挙に関するお知らせ」バナーよりアクセスできます）

3 候補者名簿の公示

候補者名簿の公示については，次の事項が記載されます（細則第 10 条及び要項第 8 条）．

(1) 候補者の氏名，所属支部，年齢，勤務先（勤務先がない場合は住所），抱負

(2) 推薦者の氏名及び推薦理由

4 選挙権者

理事選挙において投票できる者は，現職代議員のみです．

5 投票の方法

電子投票システムにより行います．電子投票システムには，学会ホームページからアクセスすることができます（2014 年 3 月 5 日（水）から投票可能）．なお，電子投票システムの使用方法等については，別途お知らせします．

当選者は各支部に 1 名の枠が設けられていますが，投票は全国を 1 選挙区として行われます．

7 つの支部の全候補者を対象に 20 名以内を投票してください．

6 今後の選挙日程

① 2013 年 11 月 25 日（月） ・理事選挙公示

② 2014 年 1 月 10 日（金） ・理事選挙立候補届出締め切り

③ 2014 年 1 月 31 日（金） ・理事選挙候補者名簿公示

④ 2014 年 3 月 5 日（水）8：30
～ 3 月 19 日（水）18：00 まで　　・投票期間

⑤ 2014 年 3 月 23 日（日）　　・開票，理事選挙当選者決定（最終決定は，社員総会です.）

⑥ 2014 年 3 月 24 日（月）　　・理事選挙結果公示（学会ホームページの会員専用ページ）

7　選挙結果の公示

選挙結果は，得票数を含めて全ての立候補者について公示します.

8　その他

この公示に関するお問い合わせは，一般社団法人日本神経学会事務局までお願いします.

TEL の場合　03-3815-1080

メールの場合　ホームページの「お問い合わせ」から

第 54 回日本神経学会学術大会

一般演題

会　期：平成 25 年 5 月 29 日（水）～ 6 月 1 日（土）
会　場：東京国際フォーラム
大会長：東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野　水澤　英洋

AP(1)-001
PINK1/parkin過剰発現によるmitophagyとapoptosisの誘導作用について

[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科，[2]順天堂大学運動障害病態治療研究講座，[3]防衛大学応用化学科，[4]大阪工業大学情報ネットワーク科
河村美巴子[1]，斉木臣二[1]，古屋徳彦[1,2]，今道洋子[1]，天羽　拓[3]，
矢野浩二朗[4]，服部信孝[1,2]

【目的】常染色体劣性遺伝性パーキンソン病 (PD) の原因蛋白であるPINK1/parkinは相互に作用しmitophagyを誘導することにより異常なミトコンドリアを分解し細胞保護的に働いている．そのため変異型PINK1/parkinはmitophagyを誘導できず異常なミトコンドリアが蓄積しパーキンソン病の発症に関与しているとされる．しかし今回我々は野生型PINK1/parkinの過剰発現系にてmitophagy誘導後にapoptosisによる細胞死誘導作用を認め，過剰なPINK1/parkinは細胞障害的に作用することを認めたため報告する．【方法】HeLa細胞に野生型PINK1/parkinをco-overexpressionし24時間，48時間後にapoptosisによる細胞死を，Western-blot法によるcaspase活性，Flow-cytometerによるannexinV陽性細胞の比率，Immunocytochemistryによる観察にて評価した．【結果】PINK1/parkin co-overexpression 24時間後，免疫染色ではPINK1/parkinはmitochondria上に共発現し凝集体を形成しmitophagyの誘導開始を認めた．さらに48時間後にはTom20は消失しミトコンドリア欠損細胞を認め，mitophagyが完了したことを認めた．この間にapoptosisを評価したところ，flow-cytometerにてAnnexin V陽性細胞は増加し，Western blot法にてpro-caspases(3，8，9)は減少し，cleaved forms(3，8，9)は増加し，apoptosis誘導を認めた．Z-VAD(pan-caspase inhibitor)を添加したところ，apoptosis pathwayの下流であるcleaved caspase3は減少しapoptosisの抑制効果を認め，PINK1/parkin co-overexpressionによりapoptosisが誘導されることが裏付けられた．【結論】PINK1/parkin過剰発現により mitophagy が誘導されるがapoptosisも誘導された．過剰なPINK1/parkinは細胞障害性を有するため，治療応用の際に注意を要すると推察された．

AP(1)-002
Neprilysin-2遺伝子導入iPS由来マクロファージを用いたアルツハイマー病治療法の開発

[1]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，[2]熊本大学大学院生命科学研究部免疫識別学分野，[3]熊本大学生命資源研究・支援センター動物資源開発研究部門，[4]城南病院神経内科
高松孝太郎[1,2]，池田徳典[2]，森　　麗[1]，山下　賢[1]，山下太郎[1]，
前田　寧[1]，中潟直己[3]，内野　誠[4]，西村泰治[2]，安東由喜雄[1]，千住　覚[2]

【目的】中枢神経系に存在するミクログリア，および末梢血液単球に由来するマクロファージは，アミロイドβ(Aβ)を貪食，分解することがアルツハイマー病(AD)モデルマウスの研究で示されている．当施設では，iPS細胞から機能的なマクロファージを分化誘導する技術を確立している．本技術を応用してAβを除去する目的に最も適したiPS由来マクロファージを作製し，ADモデルマウスにおける治療効果について検討する．【方法】ヒトiPS細胞から分化誘導したマクロファージに，Aβの貪食，分解を促進する因子（抗Aβ抗体およびプロテアーゼ）を遺伝的改変技術により導入した．遺伝子導入したマクロファージおよび培養上清を，Aβ42，SH-SY5Y細胞と共培養して，Aβ42量，神経毒性についてELISA法，ウェスタンブロッティング法，MTS法を用いて検討した．治療実験としてADモデルマウスである5XFADマウスと重症複合免疫不全scidマウスを交配，ヒトiPS由来マクロファージを海馬に注入した．治療前後の脳間質液中Aβ42をマイクロダイアリシスにより経時的に測定した．【結果】メタロプロテアーゼの一種であるNeprilysin-2 (Nep-2) 遺伝子を導入したiPS由来マクロファージは，Aβ42を分解する機能的なNep-2タンパク質を分泌することを確認した．同培養上清は，Aβ42オリゴマーによるSH-SY5Y細胞に対する神経毒性を抑制した．ADモデルマウスによる治療実験では，コントロール群と比較してiPS由来マクロファージ治療群で脳間質液中Aβ42が有意に減少した．【結論】Nep-2遺伝子を導入したヒトiPS由来マクロファージは，アルツハイマー病におけるAβ分解を促進する新しい治療法となる可能性を示した．

AP(1)-003
AMPA受容体サブユニットGluA2のQ/R部位RNA編集率に対する薬剤の効果

[1]旭川医科大学神経内科，[2]国立病院機構東京病院神経内科，[3]東京大学神経内科，[4]東京大学疾患生命工学センター，[5]国際医療福祉大学臨床医学研究センター
澤田　潤[1]，相澤仁志[2]，浅野目明日香[1]，高橋佳恵[1]，齋藤　司[1]，
片山隆行[1]，長谷部直幸[1]，山下雄也[3,4]，郭　　伸[3,4,5]

【目的】孤発性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の脊髄運動ニューロンでは，グルタミン酸受容体のうちAMPA受容体のサブユニットであるGluA2のグルタミン (Q) /アルギニン (R) 部位のRNA編集率が疾患特異的・部位選択的に低下し，ALSの運動ニューロン細胞死の病態に深く関与している．同部位のRNA編集率を回復する薬剤はALSの治療に使用しうると考え，薬剤のスクリーニングを行った．【方法】In vitroでの薬剤負荷による GluA2 Q/R部位のRNA編集率の変化について検討するために，同部位の編集率を人為的に50%程度に調節したTet-HeLa G2m細胞にUS drug collectionに収載されている薬剤を24時間負荷した後，そのRNA編集率を測定した．【結果】現在まで約360種の薬剤をスクリーニングし，23薬剤がGlu2 Q/R部位のRNA編集率の有意に上昇させることを見出した．【結論】市販薬剤の中にはGluA2 Q/R部位の編集率を上昇させるものがあり，孤発性ALSの特異的治療に応用できる可能性が示唆された．

AP(1)-004
Nedd4はαシヌクレインのエンドソームへのターゲッティングに重要である

東北大学神経内科
菅野直人，長谷川隆文，今野昌俊，三浦永美子，菊池昭夫，青木正志，
武田　篤

【目的】胎児黒質由来神経細胞移植をうけたパーキンソン病患者におけるレビー小体出現の報告を契機として，パーキンソン病を含めた神経変性疾患における異常凝集タンパクの細胞間伝播が近年盛んに提唱されるようになった．一方，細胞外αシヌクレインの内在化機構は徐々に明らかとなりつつあるものの未だ不明な点が多い．K63ユビキチン化は標的タンパクの細胞内移動における重要なシグナルとして知られている．近年E3ユビキチンライゲースNedd4がαシヌクレインを強力にK63ユビキチン化することが報告された．本研究は細胞外αシヌクレイン内在化過程におけるNedd4の役割を明らかにする事を目的とする．【方法】Nedd4はPSモチーフを認識し標的タンパクをユビキチン化することが知られている．そこでαシヌクレインにおける既知のPSモチーフ欠損型変異dPS2 (1-119，134-140)，さらにdPS1 (1-119，129-140)，dC (1-119) を作成しリコンビナントタンパクとして精製した．さらに，これらに対するNedd4のユビキチン化能を*in vitro* assayで評価した．Nedd4発現およびコントロールのHEK293T・SH-SY5Y細胞を用い，各々の培地中に上記リコンビナントタンパク添加し，段階的遠心法により細胞分画した後ウェスタンブロット法にて細胞内局在を評価した．【結果】Nedd4は完全長αシヌクレインをK63ユビキチン化したが，すべての欠損変異体ではこれがみられなかった．さらに，完全長αシヌクレインは培地へ添加後短時間のうちに内在化し，エンドソーム分画における集積がみられたが，欠損型ではこれらが抑制されていた．Nedd4過剰発現条件ではエンドソーム分画への集積がより顕著であった．【結論】Nedd4はαシヌクレインのユビキチン化を介して，その内在化およびエンドソームへのソーティングに重要な役割を果たす事が示唆された．また，Nedd4がαシヌクレインを認識するためには120-128アミノ酸残基を必要とする事が明らかとなった．

AP(1)-005
TDP-43量はTDP-43に惹起される自己mRNAのスプライシングで制御される

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学研究推進機構超域学術院，[3]新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野
須貝章弘[1]，小山哲秀[2]，今野卓哉[1]，加藤泰介[1]，西澤正豊[1]，小野寺理[3]

【目的】ALSの病態にはTDP-43が深く関わっている．この病理の特徴は，TDP-43の核からの消失と，細胞質での封入体形成だが，その機序は不明である．一方，TDP-43の量は厳格に制御されている．このことは，TDP-43の量の異常に細胞が脆弱である可能性を示唆している．我々はTDP-43 mRNAの制御機構の破綻が本症の背景にあると考え，この制御機構を明らかにすることを目的とした．【方法】TDP-43を発現誘導しうるHEK293T細胞を用いた．核質と細胞質に分離し，total RNAを抽出し，polyAを精製し，ノザンブロッティングを行った．cDNAを構築し，TDP-43 mRNAの各アイソフォーム特異的なプライマーを用い，定量リアルタイムPCRにより発現量を解析した．【結果】外来性TDP-43の発現誘導により内在性TDP-43は消失した．このとき内在性TDP-43 mRNAは細胞質から消失し，核内には一定量のmRNAが残存することを，ノザンブロッティング，in situハイブリダイゼーション，定量PCRにより示した．消失した細胞質内mRNAは近位のpolyA認識部位を，核内に残存したmRNAは遠位のpolyA認識部位を使用したものであった．外来性TDP-43発現時において，シクロヘキサミド処理により内在性TDP-43 mRNA量が増加することを，ノザンブロッティング，定量PCRにより示した．この増加は，最終エクソン内の2カ所でスプライシングをうけ，近位のpolyA認識部位が消失した産物によることを示した．このスプライシングは，ナンセンス依存性mRNA分解機構 (NMD) を惹起する条件を満たした．【結論】TDP-43 mRNAは，TDP-43量依存性に，最終エクソン内での2カ所の部位でスプライシングが誘発され，かつpolyA認識部位の使われ方が変わる．これによりNMDが惹起されmRNA量が制御され，自己蛋白量が調節される．

AP(1)-006
球脊髄性筋萎縮症の病変分布に対するHSF-1の役割について

名古屋大学病院神経内科
近藤直英，勝野雅央，足立弘明，南山　誠，土井英樹，松本慎二郎，
宮崎　雄，飯田　円，藤内玄規，中辻秀朗，石垣診祐，藤岡祐介，
渡辺宏久，祖父江元

【目的】神経変性疾患の病変部位決定の分子機序は不明である．Heat shock factor 1 (HSF-1) はHeat shock protein (HSP) 70の発現誘導などにより神経変性過程において防御的に働く転写因子である．本研究の目的は，球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) の病変分布に対するHSF-1の役割を明らかにすることである．【方法】野生型マウス，SBMAモデルマウス (AR-97Q) およびHsf-1をヘテロで欠損させたSBMAモデルマウス (AR-97Q・Hsf-1 +/-) について，諸臓器や各部位におけるHsf-1の発現量と病変部位の指標となる変異アンドロゲン受容体 (AR) の集積頻度の比較および運動解析を行った．またレンチウイルスベクターを用いてSBMAモデルマウスの脳局所へのHSF-1高発現実験を行った．【結果】中枢神経系，一般臓器ともに核内のHsf-1発現量が多い部位ほど変異ARの集積頻度は低く，Hsf-1の発現量が少ない部位ほど変異ARの集積が多かった．Hsf-1をヘテロで欠損させると，本来，病気が進行しても変異ARが集積しない部位である視覚皮質や肝臓，下垂体などにも変異ARが集積し，その他の中枢神経系の部位においても，変異ARの集積が増加した．また生存期間の短縮と運動機能の悪化を認めた．さらにHsf-1を欠損させたSBMAマウスの脊髄や肝臓でHsf-1の発現低下に伴いHsp70の発現量低下が確認された一方で，骨格筋ではHsp70の発現量が保たれ，病理学的にも悪化は見られず，Hsf-1以外のHsp誘導因子であるNF-YAやSP1の発現量が代償性に増加していた．HSF-1の変異ARに対する局所での作用を確認するために，レンチウイルスベクターを用いてHSF-1をSBMAモデルマウスの脳局所に高発現させたところ，コントロールのベクターを投与したマウスと比較して投与部位周辺における変異ARの集積が減少し，神経細胞のサイズが改善した．【結論】以上の結果からSBMAでは中枢神経系を含む多くの部位で，Hsf-1の発現分布および発現量が病変分布に影響を与えていることが示唆された．

AP(1)-007
TGF-β1はミクログリア，T細胞の機能を修飾しALSマウスの疾患進行を加速する

理化学研究所脳科学総合研究センター運動ニューロン変性研究チーム
遠藤史人，小峯　起，山中宏二

【目的】Transforming growth factor-β1（TGF-β1）は抗炎症作用を有する多機能性サイトカインであり，ALS患者の血清や髄液で増加することから，グリア細胞による非細胞自律性運動ニューロン死の病態におけるTGF-β1の役割を解明する．【方法】変異SOD1^{G93A}マウス（G93Aマウス）とアストロサイト特異的にTGF-β1を過剰発現するGFAP-TGFβ1マウスから得られたダブルトランスジェニックマウス（G93A/TGFβ1マウス）とG93Aマウスの生存期間を比較した．末期腰髄におけるグリア細胞関連分子の遺伝子発現を解析し，免疫組織化学的に評価した．末期脊髄からミクログリア，リンパ球を単離し表面分子，サイトカイン産生能をフローサイトメトリーで解析した．BV-2ミクログリアのIGF-I発現に対するTGF-β1，IFN-γ，IL-4の効果を検討した．【結果】G93A/TGFβ1マウス（N=34）はG93Aマウス（N=36）に比べ生存期間が短縮した．G93A/TGFβ1マウス末期腰髄でCD68，IGF-I，CCL5 mRNAの発現が低下した．Mac2陽性ミクログリアは減少し，ミクログリアのCD68，CD11c，IGF-Iの発現が低下した．G93A/TGFβ1マウス脊髄に浸潤するIFN-γおよびIL-4産生T細胞は共に減少したが，IFN-γ/IL-4産生細胞比は増加した．BV-2ミクログリアのIGF-I発現はIL-4で上昇したが，IFN-γで抑制され，TGF-β1の長時間刺激でIFN-γの作用は増強した．【結論】運動ニューロンの生存に関わる脊髄内環境に重要であるミクログリアのIGF-Iによる神経保護作用は，脊髄に浸潤するT細胞が産生するサイトカインにより調節されうるが，TGF-β1の慢性的発現はミクログリア，T細胞の機能修飾を介してミクログリアのIGF-I発現低下をきたし，ALSマウスの疾患進行を加速することが示唆された．

AP(1)-008
頸部屈筋の筋力低下はALSにおける独立した予後予測指標である

[1]名古屋大学神経内科，[2]名古屋大学先端医療臨床研究支援センター，[3]徳島大学神経内科，[4]自治医科大学神経内科，[5]順天堂大学脳神経内科，[6]三重大学神経内科，[7]静岡てんかん・神経医療センター神経内科，[8]群馬大学神経内科，[9]相模原病院神経内科，[10]東北大学神経内科
中村亮一[1]，熱田直樹[1]，渡辺はづき[1]，渡辺宏久[1]，伊藤瑞規[1]，千田　譲[1]，平川晃弘[2]，和泉唯信[3]，梶　龍兒[3]，森田光哉[4]，富山弘幸[5]，谷口　彰[6]，溝口功一[7]，岡本幸市[8]，長谷川一子[9]，青木正志[10]，中野今治[4]，祖父江元[1]

【目的】ALSの運動ニューロン変性は発症部位から病変が解剖学的に隣接部位へ連続的に広がるとの仮説が提唱されているが，筋力低下出現部位と予後との関連はこれまで十分検討されていない．多施設共同ALS患者コホート（JaCALS）データを用いて，筋力低下出現部位と予後との関連を解析した．【方法】2006年2月から2011年6月までに登録された520人のALS患者のうち，孤発性でAirlie House診断基準でprobable labo-supported以上を満たす417人を解析対象とした．JaCALS登録後3ヶ月おきにCRCの電話調査にてALSFRS-R及び換気補助などの導入時期について調査した．Primary Endpoint（PE）を死亡または気管切開を伴う人工呼吸器導入，Secondary Endpointを発語不能，嚥下不能，上肢機能廃絶，寝返り不能，独立歩行不能になった時期と定義し，前向きにその時期を特定した．登録時に頸部前屈筋，両側の肩関節外転，手関節背屈，膝関節屈曲，足関節背屈の9か所の筋力を徒手筋力検査で6段階のMRCスコアで評価した．Cox比例ハザードモデルにてそれぞれの登録時筋力と各Endpoint到達時期との関連を解析した．【結果】登録からPE，発語不能，嚥下不能までの期間を最も短くする因子として頸部屈筋の筋力低下（HR0.71，p<0.001）が抽出され，上肢機能廃絶，寝返り不能，独立歩行不能までの期間に関しても有意であった．（p=0.001～0.021）さらに頸部屈筋の筋力低下は%VC，ALSFRS-R，罹病期間など既知の予後予測因子で調整して多変量解析を施行しても独立した予後予測因子であった．（HR0.72，p<0.001）【結論】ALS患者における頚部屈筋の筋力低下は，生存期間，球麻痺症状出現等の予後を予測するための独立した有用な指標の一つである．

AP(1)-009
球脊髄性筋萎縮症における舌圧測定のバイオマーカーとしての有用性

名古屋大学神経内科
眞野智生，勝野雅央，坂野晴彦，鈴木啓介，須賀徳明，橋詰　淳，荒木　周，祖父江元

【目的】球脊髄性筋萎縮症（SBMA）において，嚥下障害は患者の予後に大きく影響する．しかし，嚥下機能を簡便に定量的評価ができるツールは少なく，日常診療での評価が困難である．本研究では，診察室内で簡便に使用できる舌圧測定器にて最大舌圧を測定し，従来の嚥下機能評価などと比較し，舌圧測定の有用性を検討する．【方法】対象は，SBMA患者30名（平均年齢51.7±8.2歳），健常人38名（54.7±8.3歳）．両群にて，最大舌圧測定，SDQ日本語版（以下，SDQ），日本語版SWAL-QOL（以下，SWAL-QOL）を行い比較検討する．また，SBMA患者において，SDQとSWAL-QOLをそれぞれ，健常人の平均値を基準として正常値群と異常値群の2群に分け，最大舌圧との関連をみる．さらに，最大舌圧とADLスコア，嚥下造影検査（VF），運動機能スコア，酸化ストレスマーカーとの関連も検討する．【結果】SBMA患者は健常人に比べ，有意に最大舌圧が低値であった（SBMA 14.9±5.0；健常人 37.3±9.6；p<0.001）．SBMA患者30名中15名にtest-retestを行い，高い再現性を認めた（ICC=0.969）．単相関では，最大舌圧とSDQ（r=0.507），SWAL-QOL（r=-0.474）とは強い相関を認め，SBMAでのSDQ正常値群とSWAL-QOL正常値群の最大舌圧をそれぞれ，健常人の最大舌圧と比較したところ，両者とも有意に低下していた（SDQ；p<0.01；SWAL-QOL；p<0.01）．また，経過年数（r=-0.326），ALSFRS-R（r=0.416），Limb Norris Score（r=0.337），QMG scoreの頸部挙上時間（r=0.522），尿中8-OHdG（r=-0.346），VFにおける口腔内残留率（r=-0.318）などと相関を示した．【結論】SBMAにおいて舌圧は，再現性が高く，簡便に嚥下機能を定量的評価ができる客観的指標である．嚥下障害の自覚が乏しいSBMAにおいても舌圧は低下しており，自覚症状発現以前より舌圧低下が存在する可能性が示唆された．SBMAの嚥下障害の要因の一つとして舌圧低下があると考えられる．

AP(1)-010
Naチャネルのスプライシング異常が筋強直性ジストロフィーの心臓伝導障害に関与する

[1]大阪大学病院神経内科，[2]理化学研究所脳科学総合研究センター，[3]フロリダ大学，[4]滋賀医科大学呼吸循環器内科，[5]兵庫医科大学内科学（神経・脳卒中科），[6]国立病院機構刀根山病院神経内科，[7]順天堂大学，[8]生理学研究所神経シグナル研究部門，[9]東京大学大学院総合文化研究科生命環境科学系，[10]IGBMC
穀内洋介[1]，紀　嘉浩[2]，Moy Li[3]，伊藤英樹[4]，中森雅之[1]，木村　卓[5]，松村　剛[5]，藤村晴俊[6]，貫名信行[7]，堀江　稔[4]，石浦章一[9]，Maurice Swanson[3]，望月秀樹[1]，佐古田三郎[6]，井本敬二[8]，Nicolas Charlet-Berguerand[10]，高橋正紀[1]

【目的】筋強直性ジストロフィーに合併する心臓伝導障害は，突然死に関与する可能性がある．その病態は種々の二次的mRNA異常であることが判明してきたが，心伝導障害の分子病態は解明されていない．心筋型ナトリウムチャネル（NaV1.5）の変異はQT延長症候群，Brugada症候群などの遺伝性不整脈の原因となることに注目し検討した結果，我々は幼若型スプライス変異NaV1.5の増加が本症の心伝導障害に関与する可能性を示した．今回，遺伝性不整脈の他の原因遺伝子である電位依存性カルシウム，カリウムチャネル遺伝子（*CACNA1C, KCNAB1, KCNQ1*）のスプライシング異常について検討した．また，活性化の異常を示すNaV1.5の幼若型チャネルにおいて不活性化過程の障害も存在するかどうか検討した．【方法】剖検心筋サンプルを使用し*CACNA1C*（ex8，21-22，31-33，45），*KCNAB1*（ex2-3，11），*KCNQ1*（ex2）のスプライス様式をPCR法にて評価した．不活性化の評価について幼若型NaV1.5を培養細胞に発現させパッチクランプ法を用いて電気生理学的に解析した．また，心伝導への影響を検討するため，幼若型チャネルの機能解析データをORd（O' Hara-Rudy dynamic）のヒト心室細胞モデルに基づくシミュレーションを行った．【結果】*CACNA1C*，*KCNAB1*，*KCNQ1*にはスプライシングの異常を認めなかった．幼若型NaV1.5では活性化の異常を示し，シミュレーションにより，幼若型NaV1.5の増加が，心伝導障害を十分引き起こすことが明らかになった．【結論】心筋型Naチャネルのスプライシング異常が筋強直性ジストロフィーの心伝導障害に関与すると考えられた．

AP(1)-011
ABIと虚血性脳卒中との関連

[1]翠清会梶川病院脳神経内科，[2]翠清会梶川病院脳神経外科
今村栄次[1]，野村栄一[1]，大下智彦[1]，櫛谷聡美[1]，河野通裕[1]，太田陽子[1]，若林伸一[2]，梶川　博[2]

【目的】加齢とともにアテローム血栓性疾患のリスクは高まり，複数のアテローム血栓性疾患を有することは予後不良と関連があるとされている．急性期虚血性脳卒中患者において，足関節/上腕血圧比（ABI）との関連について検討を行なった．【方法】2011年7月1日から2012年9月15日に入院し，急性期虚血性脳卒中（発症7日以内の脳梗塞及びTIA）と診断し，発症から7日以内にABI検査を行った患者を対象として後ろ向きに調査した．病型，高血圧，糖尿病，高コレステロール血症，現在の喫煙，eGFR，ABI，退院時mRSなどについて比較検討を行なった．ABI 0.9以下をPADと定義した．【結果】対象患者は432名（男性268名）で，平均年齢71.8±12.8歳（30～97歳）であった．病型別では，ラクナ梗塞76名，アテローム血栓性脳梗塞68名，心原性脳塞栓症42名（発作性心房細動，奇異性脳塞栓，左心耳内血栓），その他の脳梗塞198名，TIA 48名であった．57名（13.2%）がPADを有しており，うち22名（38.6%）が両側性であった．PADの合併率は90歳代29.2%，80歳代18.7%，70歳代14.6%，60歳代6.5%，50歳代7.1%，40歳代以下3.4%で，60歳代以上の有病率は50歳代以下の有病率と比較して有意に高かった（14.7% vs. 5.6%，p = 0.04）．病型別のPAD合併率では，アテローム血栓性脳梗塞（26.5%）がラクナ梗塞（11.8%），その他の脳梗塞（11.1%），TIA（4.2%）に対し有意に高かった（p値はそれぞれ0.03，0.002，0.002）．PAD合併群は非合併群と比較して高血圧（84.2% vs. 15.8%，p = 0.017），糖尿病（40.4% vs. 21.9%，p = 0.02）の合併率が有意に高かった．入院前のmRS 0の患者において，退院時mRS 1以下の患者はPAD非合併群で有意に多かった（72.9% vs. 53.9%，p = 0.04）．【結論】急性期虚血性脳卒中患者においてPADの合併は，加齢に伴い高くなり，アテローム血栓性脳梗塞患者で特に注意が必要であり，予後が悪くなることが示唆された．

AP(1)-012
進行性核上性麻痺の早期病変
ー高齢者連続340剖検例における神経病理学的検討ー

[1]日本医科大学病院内科（神経内科学），[2]東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク，[3]国立精神神経医療研究センター病院臨床検査部
野上　茜[1,2]，山崎峰雄[1]，齊藤祐子[3]，伊藤慎治[2]，初田裕幸[2]，高尾昌樹[2]，片山泰朗[1]，村山繁雄[2]

【目的】連続剖検例においてRD4免疫染色で中脳に陽性所見が得られた症例に対し脳幹，基底核，小脳の神経病理学的評価を行い，PSP早期病変の抽出を試みる．【方法】2006年6月から2011年2月までの連続開頭剖検例340例のうち，中脳を4%パラホルムで固定した324例で抗RD4抗体による免疫染色を行った．RD4陽性構造物（神経原線維変化（NFT），プレタングル（PT），タウ陽性アストロサイト）を認めた症例を抽出し，同一症例の視床下核，淡蒼球，被殻，小脳歯状核，動眼神経核，黒質を抗リン酸化タウ抗体で免疫染色した．同時に，全例で老年性変化（NFT，老人斑，嗜銀顆粒，α-シヌクレイン陽性構造物）を検討した．黒質，視床下核にNFT・PTを認め，検討部位のいずれかに典型的なtufted astrocyte（TA）を認めるが，PSPの神経病理診断基準（NINDS-SPSP criteria 1994）を満たさない症例をPSP早期病変と定義した．【結果】54例において中脳にRD4陽性構造物を認め，タウオパチーとしてPSP5例，CBD1例，分類不能タウオパチー1例を認めた．（1）老年性変化の合併評価：上記7例を除いた47例において，老年性変化の合併は，嗜銀顆粒stage3が19例，Braak NFT stage 4以上が20例，老人斑stage Cは16例，Braak Lewy stage3以上は1例に認めた．一方，上記の高度な老年性変化を認めない症例は12例であった．（2）「PSP早期病変」の検討：47例中7例に「PSP早期病変」を認め，3例は高度な老年性変化を伴わなかった．【考察】高度な老年性変化を伴わない「PSP早期病変」例は340例中3例認められた．嗜銀顆粒およびNFTのステージが高度になると，二次的に脳幹や基底核にタウ病理が出現する可能性があるため，その影響を排除して「PSP早期病変」を評価する必要がある．上記3例は「PSP早期病変」が主たる病変であり，既存の老年性変化とは独立して存在する可能性があると考えられた．

AP(1)-013
A mutation in TNPO3 causes LGMD1F and characteristic nuclear pathology

Columbia University Medical Center, Department of Neurology
Akatsuki Kubota

[Purpose] Limb-girdle muscular dystrophy 1F (LGMD1F) is an autosomal dominant disease affecting a Spanish family. Using whole genome sequencing, we identified a single nucleotide deletion (c.2771del) in transportin-3 gene (*TNPO3*) in a LGMD1F patient. The mutation disrupts the termination codon of *TNPO3* and causes a reading frame shift. Transportin-3 mediates import of serine-arginine rich proteins into nuclei, which is important for mRNA splicing. This study aimed to investigate the significance of transportin-3 in the pathogenesis of LGMD1F. [Methods] We performed dideoxy-sequencing of *TNPO3* in 24 affected and 23 unaffected family members. Muscle specimens from 4 patients were analyzed by conventional stains and immunohistochemistry. [Results] Direct sequence of *TNPO3* revealed that all patients carried a heterozygous mutation, and none of the unaffected subjects had the mutation. Hematoxylin-eosin (HE) stained muscle revealed nuclei (10.7 ± 3.0%; mean ± SD) with central pallor in all patients studied. Immunohistochemistry with anti-transportin-3 antibody showed colocalization with nuclei in control subjects. In patients, transportin-3 was also observed within nuclei, but was often unevenly distributed in periphery, a staining pattern similar to that seen by HE. [Conclusion] Genetic and histological studies strongly support the hypothesis that *TNPO3* is the causative gene of LGMD1F. Pathological study also indicate that the subcellular distribution of transportin-3 is disrupted and affects the structure of nuclei.

AP(1)-014
筋萎縮性側索硬化症の診断における3T頭部MRI拡散強調画像の有用性の検討

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学医歯学総合病院医療情報部
小池佑佳[1]，金澤雅人[1]，寺島健史[1,2]，下畑享良[1]，西澤正豊[1]

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の鑑別診断の一つに頸椎症性脊髄症 (CSM) がある．T2強調画像やFLAIR画像といったconventional MRIでの変化とは異なり，MRI拡散強調画像から計算される見かけ上の拡散係数 (ADC) 値により定量的な神経変性が捉えられる可能性が報告されている．本研究では，3T頭部MRI拡散強調画像を用いた錐体路のADC値によりALSとCSM症例を鑑別することが可能か，並びに錐体路ADC値がALS症例におけるバイオマーカーになるかどうかを明らかにすることを目的とした．【方法】2009年以降に当科に入院し，3T頭部MRI拡散強調画像を撮像したALS連続症例 (改訂El Escorial分類clinically probable以上) とCSM連続症例を後方視的に検索した．各症例の臨床経過を検討し，3T頭部MRI拡散強調画像のADC値 (中心前回皮質，皮質下白質も含んだ中心前回，放線冠，内包後脚，大脳脚，脳梁膝部に関心領域を設定) を測定した．さらにADC値と罹病期間，revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R) との相関を確認した．【結果】対象はALS 10例，CSM 6例であった．ALS症例の発症からMRI撮像までの期間は13.5±8.5カ月，ALSFRS-Rは43.8±3.4であった．中心前回皮質，内包後脚，大脳脚のADC値はALS症例 (827.1±33.1，764.0±73.1，817.2±26.3 $mm^2/sec\times10^{-6}$) では，CSM症例 (645.8±28.8，677.7±37.8，651.5±27.9 $mm^2/sec\times10^{-6}$) より高値であった (各々$p<0.01$)．今回検討したALS症例ではconventional MRIにおける錐体路の異常信号は認めなかった．またALS症例の中心前回皮質において罹病期間とADC値に有意な相関は認めなかった (R=-0.458)．発症早期にADC値は高値を示す傾向を認め，さらにALSFRS-RとADC値は正の相関 (R=0.648) を示した．【結論】3T頭部MRI拡散強調画像において，conventional MRIでは錐体路の信号変化を認めない場合でも，ADC値測定がALSとCSMの鑑別に有用である可能性がある．

AP(1)-015
UDP-related brain reorganization in post-stroke hemiparetic patients

[1]京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター，[2]兵庫医科大学リハビリテーション医学教室
小金丸聡子[1,2]，澤本伸克[1]，麻生俊彦[1]，道免和久[2]，福山秀直[1]，
美馬達哉[1]

[Objectives] Recently, we have developed a new hybrid-rehabilitation protocol combining 5 Hz rTMS of the ipsilesional M1 and extensor motor training of the paretic upper-limb for hemiparetic stroke patients. We here investigated the beneficial effects of our rehabilitation protocol on brain activations using fMRI.[Methods] As a motor task during fMRI, eleven chronic stroke patients were scanned while performing the upper-limb extensors movements comprised of voluntary extension of the wrist and MCP joints of the five digits triggered by visual stimulation presented in the front-monitor. After this baseline pre-intervention scanning, patients received the 12-time repeated interventions for 6 weeks. Changes in the activation associated with the motor tasks were assessed by fMRI immediately after the end of the intervention using the same task. [Results] The behavioral results confirmed the clinical usefulness of out intervention protocol, improving the motor performance (active ROM, daily use of a paretic limb). The fMRI analysis revealed the significantly less activation of the ipsilesional sensorimotor and premotor areas when performing the extensors movement during the post-intervention compared to the pre-intervention (2nd level analysis, randomised effects model, $p<0.005$). [Conclusion] Our intervention protocol is likely to reorganize the disturbed functional network of the motor system by making it more efficiently. The present results increase our knowledge about the recovery mechanism of stroke patients.

P(1)-001
主幹動脈病変を有する脳梗塞急性期患者の急性期再発因子の検討

[1]福岡東医療センター脳血管内科，[2]九州大学大学院医学研究院病態機能内科学
中根　博[1]，北山次郎[1]，司城昌大[1]，石川ひろみ[1]，鴨打正浩[2]，北園孝成[2]

【目的】主幹動脈病変を有する脳梗塞患者は急性期の再発が多く，血圧管理を含めて，慎重な対応が必要である．そこで今回われわれは，これらの患者が急性期再発を呈する要因について検討をおこなった．【方法】対象はFukuoka Stroke Registryに2007年6月から2012年7月までに登録した6134名で，そのうち，発症24時間以内の脳梗塞患者でMRAと頚部血管エコーを施行された3006名について検討した．主幹動脈病変は頚部血管エコーで内頸動脈にECSTで70%以上もしくは面積で90%以上の狭窄がある．MRAで内頸動脈もしくはM1の描出がない，のいずれかを満たすものを病変有りと定義した．また，入院中に脳梗塞を再発したものを，急性期再発と定義した．【結果】主幹動脈病変を有する患者は483名で，内訳はアテローム血栓性脳梗塞187名，心原性脳塞栓176名，ラクナ梗塞17名，分類不能84名であった．そのうち急性期再発を生じた患者46名で平均年齢は73±13歳で非再発群76±11と有意差はなかった．入院時収縮期血圧は160±35mmHg，拡張期血圧は81±21mmHgで非再発群 (157±28，83±19) と有意差はなかった．再発群ではアテローム血栓性脳梗塞 (再発群59% vs 非再発群39%，p=0.0378)，糖尿病の合併 (46% vs 31%，p=0.0361)，脳梗塞の既往 (39% vs 25%，p=0.0376) が有意に多かった．入院後7日間の収縮期血圧は両群間に有意差はなく，入院時から各病日の収縮期血圧の降下度にも有意差はみられなかった．【結論】主幹動脈病変を有する群の脳梗塞急性期再発には脳梗塞病型や糖尿病の合併，脳梗塞の既往歴が関与していたが，入院時血圧や入院時からの血圧降下度には関与が認められず，血圧との関連は少ない可能性が示唆された．

P(1)-002
症候性アテローム性頭蓋内動脈狭窄症の臨床像の検討

京都第二赤十字病院神経内科
牧野雅弘，山本康正，永金義成，武澤秀理，小泉　崇，蒔田直輝

【背景】近年，アテローム血栓性梗塞 (AT) が増えている．特に頭蓋内動脈狭窄性病変については，従来からアジア人では多いとされるが，責任血管別の頻度や臨床像の詳細な検討はほとんどなされていない．【対象と方法】急性期虚血性脳血管障害連続1683例中にATと診断された250例の内，頭蓋内動脈に責任血管を有する症例は125例あった．その内，閉塞を除外した動脈狭窄を有する67例を対象とした．それらを責任血管毎に分類し，その頻度，危険因子 (高血圧，糖尿病，脂質異常，喫煙，多量飲酒)，入院時NIHSS (中央値)，急性期進行の割合，退院時予後不良例 (mRS＞2) の割合について検討した．【結果】全症例を，頭蓋内内頚動脈7例 (10.4%) (平均年齢;70.6±7.9歳)：I-I群，前大脳動脈5例 (7.5%) (70.0±5.7歳)：A群，中大脳動脈33例 (49.3%) (72.4±10.2歳)：M群，椎骨動脈16例 (23.9%) (69.3±10.6歳)：V群，脳底動脈4例 (6.0%) (84.3±12.4歳)：B群，後大脳動脈2例 (3.0%) (63.0±4.2歳)：P群の6群に分類した．各群の平均年齢には有意差はなかったが，B群は他群より高齢であった．危険因子については，有意差はなかった．入院時のNIHSS中央値，急性期進行例の割合，予後不良例の割合は，それぞれ，I-I群：2点，43%，71%，A群：2点，20%，0%，M群：4点，33%，34%，V群：3点，19%，38%，B群：4.5点，75%，50%，P群：6点，0%，0%であった．これらの群間での統計学的有意差はなかった．【結論】頭蓋内狭窄に起因するATは，全ATの約4分の1を占め，M群とV群の頻度が高かった．I-I群とB群では急性期進行例も多く，予後不良例が最も多かった．一方A群とP群は非常に軽症であり，最も高頻度にみられるM群が，それらの中間に位置する重症度を示した．

P(1)-003
アテローム硬化性頭蓋内脳主幹動脈閉塞性疾患における貧困灌流と脳卒中発生の関連

滋賀県立成人病センター研究所画像研究部門
山内　浩，東　達也，加川信也，岸辺喜彦，高橋昌章

【目的】アテローム硬化性頭蓋外内頸動脈閉塞症患者においては，脳循環障害と脳卒中発生との関連は多くの研究で明らかにされている．しかし，アテローム硬化性頭蓋内脳主幹動脈閉塞性疾患患者における脳循環障害と脳卒中発生との関係については明らかではない．本研究の目的は，アテローム硬化性頭蓋内脳主幹動脈閉塞性疾患患者において，PET検査上貧困灌流がある患者は，ない患者に比べて，脳卒中発生率が高いかどうか検討することである．【方法】アテローム硬化性頭蓋内脳主幹動脈閉塞性疾患 (頭蓋内内頸動脈あるいは中大脳動脈狭窄または閉塞症) 患者で，慢性期に，^{15}O gasとPETを用いた脳循環動態評価を行った，無症候性患者51例 (うち閉塞9例) と症候性患者88例 (うち閉塞34例) (mRS≦2の例) を対象とした．病変側半球大脳皮質の酸素摂取率，脳血流量および血流量/血液量比の値に基づき，貧困灌流あり群となし群に分類し，2年間の脳卒中発生率を比較検討した．治療方針は，主治医がそれぞれの患者で決定した．【結果】無症候性患者における貧困灌流の頻度 (1/51) は症候性患者 (12/88) に比べて有意に低かった ($P < 0.05$)．バイパス手術は無症候性患者2例 (うち貧困灌流あり1例) と症候性患者19例 (うち貧困灌流あり8例) に行われた．2年間に，無症候性患者では同側脳梗塞の発生はなかったが，症候性患者5例が同側脳梗塞を再発した (内訳は，内科治療群で貧困灌流あり2例，内科治療群で貧困灌流なし2例，外科治療群で貧困灌流なし1例)．Cox比例ハザードモデルを用いて，内科治療群118例を対象とした多変量解析の結果，貧困灌流のみが同側脳梗塞発生の予測因子であることが判明した ($P < 0.001$)．症候の有無は有意な予測因子ではなかった．【結論】アテローム硬化性頭蓋内脳主幹動脈閉塞性疾患患者においても，貧困灌流は同側脳梗塞発生の危険因子である．無症候性患者では貧困灌流の頻度が低い．

P(1)-004
The DASH score：Malignant MCA infarctionへの進展を評価するscore

川崎医科大学病院脳卒中科
下山　隆，植村順一，山下眞史，芝崎謙作，佐治直樹，木村和美

【目的】Malignant MCA infarction（MMI）では早期の開頭減圧術が死亡率や神経学的機能を改善することが知られており，その進展を迅速に評価することが重要である．本研究では，中大脳動脈領域に広範な梗塞巣を有する患者で，MMIへの進展を評価するscoreを検討した．【方法】発症24時間以内に，頭部MRIの拡散強調画像で中大脳動脈領域に2/3以上の梗塞巣を有する内頸動脈もしくは中大脳動脈閉塞患者を登録した．入院48時間以内に1）NIHSS score 4点以上の神経症状の増悪，2）フォローアップのCTもしくはMRIで5mm以上のmidline shift，3）脳ヘルニアのいずれかを認めたものをMMIと定義した．多変量解析を行いMMIに関連する独立因子を検討し，オッズ比を元にMMIの進展を評価するscoreを検討した．【結果】119例（男性55例，年齢中央値 78歳）が登録され，57例（47.9%）でMMIに進展した．多変量解析にて，MMIに関連した独立因子は以下のとおりであった：**D**WI ASPECTS ≦3（オッズ比，4.12；P=0.012），**A**CA領域の梗塞巣（オッズ比，7.14；P=0.001），M1 **S**usceptibility vessel sign（SVS）on T2*（オッズ比，5.07；P=0.006），**H**yperglycemia（血糖値 ≧145 mg/dl）（オッズ比，5.42；P=0.002）．これら4因子からDASH scoreを考案した（Total 4点；**D**WI ASPECTS ≦3：1点，**A**CA領域の梗塞巣：1点，M1 **S**VS：1点，**H**yperglycemia：1点）．DASH scoreとMMIへの進展の頻度は以下のとおりであった；score 0，9.1%；score 1，20.5%；score 2，63.0%；score 3，94.7%；score 4，100%．【結論】DASH scoreは容易にMMIへの進展を評価できる可能性が有り，早期の開頭減圧術の適応を判断するのに有用かもしれない．

P(1)-005
急性脳血管症候群におけるrosuvastatinとatorvastatinの比較検討

熊本市民病院神経内科
山本文夫，俵　　望，伊藤康幸，橋本洋一郎

【背景】急性脳血管症候群（ACVS: acute cerebrovascular syndrome）では，LDLコレステロール（LDL）のコントロールを行うと再発が低下するとされ，スタチンの投与で再発の抑制が期待できるが，ACVS急性期においてrosuvastatin（RSV），atorvastatin（ATR）の直接比較はなされていない．【目的】ACVS急性期症例でRSVとATRの脂質コントロールを比較すること．【対象】2010年11月～2012年11月へ入院したLDL：120mg/dl以上のACVS症例．【方法】ACVS急性期症例を無作為にRSV群，ATR群に振り分け，スタチン開始前，開始4-8週間（目標）に総コレステロール（TC），LDL，HDLコレステロール（HDL），高感度CRP（hCRP）等を測定し，RSVとATRの脂質コントロールを比較した．RSVは5mg/日（認可最大量:20mg/日），ATRは10mg/日（同:40mg/日）を使用した．【結果】対象期間中にRSV群へ18例，ATR群へ15例を振り分けたが，RSV群で3例（腎機能障害1例，経過不明2例），ATR群で2例（腎機能障害1例，経過不明1例）の脱落があり，RSV群:15例（70.3±11.4歳，男性:9例，女性:6例），ATR群:14例（69.6±12.0歳，男性:5例，女性:9例）で比較検討した．血液検査の再検時期（RSV群：57±17.2日，ATR群：47±17.8日），BMI（RSV群：23.9±3.9，ATR群：24.2±3.4），糖尿病合併率（RSV群：6例（66.7%），ATR群：5例（42.9%））などの背景因子に有意差はなかった．LDL低下はRSV群:－83.7±31.5mg/dl vs ATR群:－68.5±23.3mg/dl（P=0.076），HDL増加はRSV群:5.46±14.67mg/dl vs ATR群:0.36±10.13mg/dl（P=0.144），LDL/HDL比の変化（開始後LDL/HDL）/（開始前LDL/HDL）はRSV群:0.48±0.16 vs ATR群:0.57±0.19（P=0.093），hCRP変化はRSV群：－0.110±0.174mg/dl vs ATR群：0.002±0.149mg/dl（P=0.094）と有意差はなかったが，RSV群で優れている傾向にあった．【結論】ACVS急性期から脂質コントロールを行う場合は，ATRよりもRSVが有用である可能性がある．

P(1)-006
頸動脈狭窄症に合併する冠動脈疾患は主幹部病変や三枝病変といった重症病変が多い

熊本大学大学院生命科学研究部神経内科
渡邉聖樹，植田明彦，本田省二，平原智雄，山下　賢，山下太郎，
前田　寧，安東由喜雄

【目的】近年，頸動脈狭窄症はアテローム血栓症（ATIS）の一病型としてとらえられ，特に冠動脈疾患（CAD: coronary artery disease）との合併が臨床上問題となっている．頸動脈狭窄症例に合併するCADの実態を調査する．【方法】対象は，2004年 4月から2009年3月に入院した頸動脈狭窄症患者62例（男性53例，70.3±10.1 歳）．CADのスクリーニングは，患者の状態に応じて運動もしくは薬物負荷心電図または心筋シンチ，冠動脈CTA，冠動脈MRAを実施し，これらの検査が陽性の場合に冠動脈造影検査を実施した．CADは，冠動脈の75%以上狭窄が存在あるいは血行再建術（経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術）の適応があるものとした．CADと非CAD間で，年齢，性別，症候性頸動脈狭窄，狭窄率（NASCET法，%），糖尿病，高血圧，脂質異常症，喫煙歴について群間比較を行った．【結果】全62例（症候性52例，無症候性10例）のうち37例（59.7%）にCADを認めた．CADのうち14例（37.8%）がsevere CAD（主幹部病変もしくは三枝病変）であった．CADおよび非CAD間にて各因子に統計学的有意差はなかったが，severe CAD患者では非severe CADに比して高齢者（71.6 vs 67.1，p=0.15），症候性頸動脈狭窄（92.9% vs 70.3%，p=0.14），脂質異常症（78.3% vs 50%，p=0.07）が多い傾向にあった．【結論】頸動脈狭窄症においては高率にCADが合併し，特に高齢者，症候性頸動脈狭窄，脂質異常症では重症病変が多い傾向にあるため注意が必要である．

P(1)-007
頭蓋内血管狭窄に対するステント留置術の治療成績と問題点

[1]福岡大学脳神経外科，[2]うだクリニック，[3]国立病院機構九州医療センター脳血管神経内科
緒方利安[1]，東登志夫[1]，竹本光一郎[1]，井上　亨[1]，卯田　健[2]，矢坂正弘[3]，
岡田　靖[3]

【目的】症候性頭蓋内血管の狭窄に対する，頭蓋内ステント留置術と内科治療による再発予防効果を比較したSAMMPRISのデータは，頭蓋内血管の狭窄を有する症例に対する内科治療の可能性を切り開いたデータといえる．しかしながら内科治療抵抗性の症例も存在し，ステント留置術に頼らざるを得ない症例もある．今回我々は頭蓋内血管狭窄の症例に対し，ステント留置術を施行した症例の合併症を調べ，その特徴について検討した．【方法】2000年6月から2011年12月までにステント留置術を施行した，60%以上の頭蓋内狭窄を有する47症例（年齢65.2±7.7歳，男性43例，女性4例）が対象である．このうち，内頸動脈が29例，椎骨動脈が13例，脳底動脈が5例だった．ステントはいずれもballoon-expandable typeのcoronary stentだった．周術期合併症に関連する因子について統計学的検討を行った．【結果】全例で良好な拡張が得られた．周術期合併症として脳梗塞が2例，血管損傷に伴うクモ膜下出血が1例に認められた．年齢や性別，症候性の有無や狭窄度，施設の違いは周術期合併症の発生と有意な関連はなかった．内頸動脈狭窄の症例では周術期合併症をきたした症例はなかったものの，椎骨動脈狭窄では1例（7.7%），脳底動脈狭窄では2例（40%）と病変部位で周術期合併症の発症率に明らかな違いが見られた（P=0.009）．【結論】脳底動脈狭窄の症例にステント留置術を行う場合は，極めて慎重に適応を評価するなど，症例の選択に注意することが必要である．

P(1)-008
頸動脈ステント留置術における塞栓防止デバイスでの回収物の有無と臨床的特徴の検討

[1]京都府立医科大学神経内科，[2]京都第一赤十字病院急性期脳卒中センター脳神経・脳卒中科，[3]京都第一赤十字病院急性期脳卒中センター救急科，
[4]市立福知山市民病院病理診断科，[5]京都第二赤十字病院脳神経内科
徳田直輝[1,2]，今井啓輔[2]，濱中正嗣[2]，山﨑英一[2]，辻有希子[2]，山田丈弘[2]，
竹上徹郎[3]，永田昭博[4]，武澤秀理[5]，中川正法[1]

目的：頸動脈ステント留置術（CAS）において，塞栓防止デバイスでの回収物の有無と臨床的特徴との関連を検討した．方法：2007年4月から2012年12月までに実施し，ステント留置に成功した待機的CAS連続87例を対象とした．塞栓防止デバイスで肉眼的に異物が確認できたものを回収群（R群），確認できなかったものを非回収群（N群）と定義し，両群における背景因子と手術成績を後ろ向きに比較検討した．背景因子としては年齢，性別，既往歴・生活歴（高血圧，糖尿病，脂質異常症，陳旧性心筋梗塞，多発性ラクナ梗塞，喫煙，飲酒），術前内服薬（ARB，スタチン，シロスタゾール），症候性，頸動脈エコーでの低エコープラーク，アンギオグラフィーでの高度狭窄や石灰化，MRIプラークイメージでのT1/T2高信号，ステントの種類，手術成績としては術後のDWI高信号，術後の脳梗塞/TIA，再狭窄の有無について検討した．結果：87例においてR群38例，N群49例で回収率は44%であった．R群では脂質異常症（R群29例；N群22例；p<0.01），スタチン内服（R群30例；N群22例；p<0.01），シロスタゾール内服（R群28例；N群26例；p<0.05），術後のDWI高信号（R群13例；N群9例；p<0.01），術後の脳梗塞/TIA（R群6例；N群1例；p<0.05），再狭窄（R群4例；N群1例；p<0.05）が有意に多くみられた．結論：回収群において，背景因子としては脂質異常症，スタチン・シロスタゾール内服が多く．手術成績としては術後のDWI高信号，術後の脳梗塞/TIA，再狭窄が多かった．異物が回収された場合，術後の脳梗塞/TIAだけでなく，再狭窄にも関連する可能性が考えられた．

P(1)-009
頸動脈ステント留置術におけるflow reversal systemの役割

関西医科大学附属枚方病院神経内科
國枝武伸，三宅浩介，日下博文

【目的】頸動脈ステント留置術（CAS）において，遠位塞栓は最も注意すべき合併症の一つである．現在，遠位塞栓予防のためにいくつかのprotection system（PS）を使用することができるが，その選択は術者の裁量に委ねられており一定の見解は得られていない．そこで今回我々は，flow reversal system（FRS）がCASの合併症発生に与える影響について後方視的に検討を行った．【方法】2009年4月から2012年12月の間にCASを施行した連続57症例60病変の中で，緊急例を除く53病変を対象とした．PSは，distal protection（DP），FRS，DPとFRSの併用，のいずれかが選択されており，FRSが用いられた全症例をFRS（F）群とした．F群と非FRS（N）群において，30日以内のmajor adverse event（MAE；死亡，脳卒中，心筋梗塞）およびDWI陽性率について比較検討を行った．【結果】FRSは28例で施行された．F群とN群において，年齢，狭窄率，病変長，P/M ratioなどの背景因子に有意な差はなかった．30日以内のMAEは，F群0例（0.0%），N群2例（8.0%）（p=0.22），DWI陽性率は，F群9例（32.1%），N群8例（32.0%）であり，いずれも有意差は認めなかった．一方，DWIのmultiple high intensity spot（HIS）は，F群で1例（3.6%），N群では5例（20.0%）に存在しており，F群で少ない傾向がみられた（p=0.09）．【結論】FRSは人為的に逆行性血流を構築し遠位塞栓を予防するPSである．手技がやや複雑にはなるが，no flowや屈曲病変などに対しても柔軟な対応が可能であり，合併症を軽減させ得るPSと考えられる．本研究において，FRS群では30日以内のMAEを認めず，さらにmultiple HISの発生を抑えたことは，FRSが塞栓予防に有用であることを示唆している．FRSは，CASにおける安全装置の役割が期待できるため，合併症軽減のために導入を積極的に検討すべきと考えられた．

P(1)-010
頸動脈ステント留置術を安全に行うためのembolic protection devicesの工夫と治療成績

[1]京都第一赤十字病院急性期脳卒中センター脳神経・脳卒中科，[2]京都第一赤十字病院急性期脳卒中センター救急科，[3]京都第二赤十字病院脳神経内科，[4]京都府立医科大学附属病院神経内科
濱中正嗣[1]，今井啓輔[1]，山田丈弘[1]，辻有希子[1]，山崎英一[1]，竹上徹郎[2]，徳田直輝[4]，武澤秀理[3]，池田栄人[2]

【目的】頸動脈ステント留置術（CAS）ではプラーク診断やembolic protection devices（EPD）の導入によってCASの安全性の向上が図られてきた．今回我々はプラーク診断に基づいてEPDを工夫することで手術の安全性が向上したかを明らかにする【方法】2006年4月から2012年10月に実施した連続CAS111例中，緊急例（11例），完全閉塞例（2例），動脈解離例（1例）を除外した97例を対象．対象をAngioguard（AG）導入前（1期），AGを第一選択とした時期（2期），プラーク診断によるプロテクションを使い分けた時期（3期）の三群に分類した．手術成績と周術期合併症を三群間で比較した【結果】各群の内訳は1期（22例）：Mintcatch（MC）+Wallstent（WS）10例，GuaredWire（GW）+WS12例，2期（16例）：AG+Precise（PR），3期（59例）：AG+PR6例，AG with Double Insurance Technique（DIT）+PR8例，GW+PR1例，GW+WS1例，AG+WS1例，FilterWire（FW）+WS29例，EZ with DIT+WS6例，GW+WS4例，Parodi+WS3例であった．手術は全例で成功し，術中のin-stent protrusionに対するstent in stentを2期に1例，3期に1例で追加した．術後のMRI-DWI陽性率は1期：7例（31.8%），2期：5例（31.3%），3期：13例（22.0%）であった．脳虚血性合併症は1期：3例（14%：単麻痺2例，構音障害1例），2期：2例（13%：計算障害1例，単麻痺1例），3期：1例（1.7%：失語）であり，1期の1例でのみ単麻痺が永続した．2期に造影剤脳症1例，3期に穿刺部仮性動脈瘤2例，狭心症1例を合併した．術後再狭窄は1期1例，2期2例，3期に1例認めた．治療側の脳梗塞再発は1期の1例で認めた【結論】3期以後でMRI-DWI陽性率や虚血性合併症の減少がみられ，プラーク診断に基づいたEPDの使い分けにより，CASの安全性が向上してきている．

P(1)-011
ステント使用血管内手術における血小板凝集能評価と周術期合併症についての検討

[1]東京医科歯科大学血管内治療学，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
三木一徳[1]，吉野義一[1]，有村公一[1]，井上雅人[1]，東森俊樹[1]，水澤英洋[2]，根本　繁[1]

【目的】ステントを用いる血管内治療として，CASとステント併用下コイル塞栓術が挙げられるが，これらの週術期に血栓症を回避するため使用する抗血小板薬に関して統一された見解はなく，その効果は十分評価されていない．また抗血小板剤2剤の長期併用は重大な出血性合併症をきたす可能性が大規模臨床試験で証明されており，どの程度の期間2剤の抗血小板剤を必要とするかも明確ではない．そこで我々は抗血小板剤に対する応性測定装置（Verify Now）を用いて抗血小板薬不応症を調査し，それらと周術期合併症との関連性とを検討したので報告する．【方法】2010年よりCASとステント併用下コイル塞栓術施行し，Verify Nowにより血小板凝集能を測定した，エンタープライズVRD併用コイル塞栓術18例・CAS15例で対象とした．術前より抗血小板薬は2剤併用とし内服開始後1週間以上経過した上で測定を行った．周術期の画像所見として術直後のCT・48時間以内のMRIを使用した．【結果】ARUは422±74.0（中央値386），PRU値は136±130（中央値99）で，アスピリン不応，クロピドグレル不応の症例はそれぞれ12.5%，32.4%であった．1剤もしくは2剤の不応性の症例群（n=20）では無症候性DWI高信号，脳梗塞，ステント閉塞などの虚血性イベント発生率が69%と，2剤反応性群（n=13）の25%と比較して有意に多く認められた．有症状の脳梗塞を来した2例はいずれも後者に属していた．【結論】脳血管内治療における出血性・虚血性合併症は血小板凝集能と関連が見られた．血管内治療における最適な抗血小板療法は，単に薬剤の種類や組み合わせではなく，個人における血小板凝集能などを参考に決定されるべきであると考えられる．

P(1)-012
硬膜脳動静脈瘻と診断し血管内治療を施行した4症例の臨床的検討

[1]筑波大学医学医療系神経内科学，[2]筑波大学病院脳神経外科
山本詞子[1]，石井一弘[1]，鶴田和太郎[2]，中居康展[2]，玉岡　晃[1]

【目的】硬膜脳動静脈瘻は静脈洞閉塞などを契機として生じ，静脈圧上昇による多彩な症状を示すため，往々にして診断が困難である．本研究では，当科で経験した硬膜脳動静脈瘻の臨床像について検討する．【方法】硬膜脳動静脈瘻と診断された4症例の臨床症状，検査所見，治療経過を検討した．【結果】症例1は69歳男性．一過性失語で発症した．翌日には失語症状は消失したが，頭部MRIで左大脳半球脳溝，小脳内とテント上下にまたがる拡張したflow voidを認めた．血管内治療2回，放射線治療1回を施行した．症例2は61歳男性．15年前より多発性硬化症で治療中であった．突然，歩行時のふらつき，右上肢のしびれ，めまいを自覚した．頭部MRAでテント動脈および中硬膜動脈から上錐体静脈洞へのシャントを認めた．血管内治療を施行し，症状は消失し歩行可能となった．症例3は75歳男性．約3ヶ月前より話の辻褄が合わないことが多くなり，徐々に物忘れが目立つようになった．約1ヶ月前より尿失禁，歩行障害が出現した．頭部MRAで両側後頭動脈，テント動脈等から静脈洞交会から右S状静脈洞の広範囲にシャントを認めた．複数回に渡り血管内治療を施行したが，テント下に静脈圧上昇によるクモ膜下出血をきたした．徐々に意識障害は進行し改善を認めなかった．症例4は72歳女性．約2ヶ月前よりふらつき，めまいが出現し，頭部MRIを施行されたが異常を認めなかった．3週間前より歩行不能となり頭部MRIを再検し，左小脳半球の浮腫を認め，後頭動脈，中硬膜動脈から錐体静脈へのシャントを認めた．血管内治療を施行し，つかまり歩行可能となった．【結論】診断時に無症状であったものが1例，初回の頭部MRIで診断がつかなかったものが1例あった．硬膜脳動静脈瘻は初発症状が多彩で，自然軽快や症状の変動を認めることもあり，診断が遅れる可能性がある．従って，本疾患を鑑別に挙げ，MRAを含めたMRI画像の検索による早期診断が望まれる．

P(1)-013
A Simple Score For Paroxysmal Atrial Fibirillation in Ischemic Stroke Patients

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[2]横浜市立みなと赤十字病院
吉岡耕太郎[1]，渡邉耕介[2]，日詰正樹[2]，金澤俊郎[2]，石橋　哲[1]，田中宏明[2]，横田隆徳[1]，水澤英洋[1]

[Introduction] Paroxysmal atrial fibrillation (PAF) is an important risk factor for ischemic stroke but detecting PAF is challenging. We aimed to elucidate a clinical profile of stroke patients with PAF including those risk factors by multiple variable analyses and create a score to detect patients with PAF. [Methods] Consecutive patients with acute ischemic strokes from 2010 to 2011 were prospectively analyzed. All patients without chronic AF (CAF) had 24-hour Holter ECG and ECG monitoring on the ward within 7 days. Demographic features, clinical characteristics including arrhythmia history, and transthoracic echocardiography data were collected. [Results and Discussion] We studied 195 stroke patients and 35 (18%) patients had PAF and 43 (22%) had CAF. Univariate analyses and logistic regression analysis revealed that older age (P = 0.008), arrhythmia history (P <0.0001), higher brain natriuretic peptide (BNP) levels (P <0.0001) and left atrial dilatation (LAD) (P = 0.007) were significantly and independently associated with documented PAF more than without documented AF. CAF group had significantly more arrhythmia history and LAD than PAF group. However, BNP levels were not significantly different between CAF and PAF groups. We calculated a score (BNP [≧ 150 pg/ml:3 point, 85-149 pg/ml:2], arrhythmia history[yes:2] and LAD [≧ 40 mm:1], total: 0 to 6). The area under the ROC curve for the documented PAF group was 0.908 and a total score ≧ 3 had a sensitivity of 83% and a specificity of 87%. [Conclusion] The new score may be useful to identify individuals at high risk of PAF.

P(1)-014
多発性急性期脳塞栓症の臨床特徴の解析

藤田保健衛生大学医学部脳神経内科学
伊藤信二，石川等真，河村直樹，引地智加，福井隆男，廣田政古，宮下忠行，島さゆり，植田晃広，新美芳樹，朝倉邦彦，武藤多津郎

【目的】多発性急性期脳塞栓症は成因として心房細動以外の重大な基礎疾患，即ち悪性腫瘍や静脈血栓症などを有することが多い．成因の鑑別に有用な因子を抽出するため多数例の検討を行った．【方法】stroke care unitに入院した脳梗塞患者499例のうち，MRI拡散強調画像で同時多発性梗塞を認め，かつ脳動脈主幹部狭窄病変を有しない46例（男性24例，女性22例，年齢69.1±13.2歳）についてその病態を解析した．①基礎疾患，②発症前抗凝固剤投与，③梗塞巣の分布（左／右内頚動脈／椎骨－脳底動脈の3領域に分類），④梗塞巣の大きさ（微小：5mm未満，小：5mm以上15mm未満，中：15mm以上1/3脳葉未満，大：1/3脳葉以上），⑤PT-INR，⑥D-dimer．【結果】①基礎疾患は心房細動29例（63%），悪性腫瘍13例（28%），心房細動・悪性腫瘍合併6例（13%），下肢静脈血栓症3例，僧帽弁置換術後1例，その他6例．②発症前ワーファリン投与11例（24%），他の抗凝固剤投与例なし．③梗塞巣の分布は，複数血管領域27例（59%），単一血管領域19例（31%，うち椎骨－脳底動脈領域1例）．④梗塞巣の大きさは，微小・小もしくは両者の混合34例（74%），中以上の梗塞巣を含むもの12例（26%）．⑤PT-INRはワーファリン投与例で1.59±0.09，非投与例で1.02±0.05．他の因子との相関は認めず．⑥D-dimerは心房細動単独では1.39±1.04μg/mlだが，悪性腫瘍例では7.29±1.39と高値で優位差（p<0.005）を認めた．また4.0μg/ml以上の10例中9例，2.0μg/ml以上の23例中16例に心房細動以外の基礎疾患を認めた．【結論】心房細動のみで脳動脈主幹部狭窄を伴わない場合でも単一脳動脈領域の多発性塞栓症を来しうる．さらに，D-dimerは心房細動単独では軽度上昇にとどまり，2.0μg/ml以上では他の基礎疾患，特に悪性腫瘍の積極的な検索が必要であることが判明した．

P(1)-015
急性期虚血性脳卒中患者におけるBrain natriuretic peptide（BNP）

[1]東京女子医科大学医学部神経科，[2]東京女子医科大学医学部循環器内科
丸山健二[1]，志賀　剛[2]，飯嶋　睦[1]，内山真一郎[1]

【目的】心房細動に伴う心原性脳塞栓症患者で血清BNP値が上昇することが注目されているがBNP値上昇の機序についてはよく分かっていない．今回，急性期虚血性脳卒中患者でBNP値が上昇する因子について検討した．【方法】2010年1月から2012年12月の3年間に入院した急性期虚血性脳卒中患者連続273例について検討した．脳梗塞の病型は，TOAST分類（Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment criteria）を用いた．脳梗塞の病型別検討は，Dunnetの多重検定を用い，脳梗塞のサイズ，modified Rankin Scale score（mRS）について重回帰分析を行った．心房細動を伴う心原性脳塞栓症患者について$CHADS_2$ scoreとBNP値上昇との関連についても検討した．【結果】急性期脳梗塞患者は，273例，年齢は，71 ± 12歳であった．脳梗塞の病型間の比較では，心原性脳塞栓症患者でBNP値が有意に高かった（P=0.004）．脳梗塞のサイズが大きくなるとBNP値は高くなり（P=0.019），mRSで転帰不良なほどBNPは高値であった（P<0.0001）．$CHADS_2$ score増加とBNP値上昇には有意な正相関を認めた（P=0.01）．【結論】心房細動に伴う急性虚血性脳卒中患者における血清BNPの測定は，病型診断，重症度判定，予後の予知，脳卒中リスク評価に有用であると考えられた．

P(1)-016
脳梗塞発症前に抗凝固療法を行われていた心房細動患者の特徴

[1]横浜栄共済病院神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
三富睦美[1]，宮地洋輔[1]，田中章景[2]

【目的】非弁膜症性心房細動患者における脳梗塞一次予防には，抗凝固療法が有用である．ワルファリンの他に，煩雑さの少ない新規抗凝固薬も使用可能になった．しかし，非弁膜症性心房細動を指摘されていながら，抗凝固薬を服用しておらず脳梗塞を発症する例が後を絶たない．そこで，本研究では，非弁膜症性心房細動による心原性脳塞栓症患者の，発症前抗凝固療法の有無に影響する因子を検討することを目的とした．【方法】対象は2011年4月～2012年9月に入院した非弁膜症性心房細動による急性期心原性脳塞栓症患者連続例である．脳梗塞発症前に抗凝固療法を行っていた患者（抗凝固療法実施群）の特徴を，行っていなかった患者（抗凝固療法非実施群）と比較した．【結果】非弁膜症性心房細動による心原性脳塞栓症で入院した69例のうち，50例（年齢；中央値 79歳，男性；25例）が脳梗塞発症前から非弁膜症性心房細動を指摘されていた．抗凝固療法実施群は19人，抗凝固療法非実施群は31人であった．抗凝固療法非実施群のうち，抗血小板薬を服用していたのは18人（58.1%）であった．年齢，性別，$CHADS_2$スコア，発症前modified Rankin Scale（mRS）に関しては，2群間での差はみとめなかった．抗凝固療法実施群では，脳神経もしくは循環器専門医をかかりつけ医としている割合が高かった（$p<0.05$）．認知症の有無，介護する家族の有無（独居・入所ではない），出血性疾患の既往の有無に差はみられなかった（認知症の有無；p=0.81，介護する家族の有無；p=0.84，出血性疾患の既往の有無；p=0.58）．入院前からダビガトランを服用していた4人は，いずれも脳神経もしくは循環器専門医をかかりつけ医としていた．【結論】抗凝固療法実施群では，非実施群に比べて脳神経もしくは循環器専門医をかかりつけ医としている割合が高かった．出血性疾患の既往の有無に関しては，有無差をみとめなかった．

P(1)-017
心房細動を伴う脳梗塞患者における病前CHA2DS2-VAScスコアと閉塞血管部位の検討

[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
坂本悠記[1]，佐藤祥一郎[1]，黒沼由香[1]，長束一行[2]，峰松一夫[1]，豊田一則[1]

【背景】CHA2DS2-VAScスコアは，心房細動患者の脳梗塞発症リスクを予測するスコアである．近年，CHA2DS2-VAScスコア高値例の脳梗塞は重症かつ転帰不良であるとの報告があるが，その理由は明らかでない．我々はCHA2DS2-VAScスコア高値がより近位の血管閉塞と関連すると仮説を立て，心房細動を有する急性期脳梗塞患者の病前CHA2DS2-VAScスコアと閉塞血管の有無，閉塞部位の関連について検討した．【対象】2006年4月～2012年9月に入院した，心房細動を有し，抗凝固療法を受けていなかった発症12時間以内の中大脳動脈領域脳梗塞患者連続例．【方法】来院時にMRAを用いて閉塞血管の有無，閉塞部位を評価した．患者をCHA2DS2-VAScスコアに応じて，0または1点，2点，3点，4点，5点，6点以上の6群に分類し，閉塞血管の有無，閉塞部位について検討した．【結果】213例（女性103例，年齢78±10歳，入院時NIHSSスコア中央値16［四分位値9-22］）に関して検討した．病前CHA2DS2-VAScスコア0または1点，2点，3点，4点，5点，6点以上をそれぞれ22例（10%），27例（13%），51例（23%），46例（22%），31例（15%），36例（17%）に認めた．入院時MRA上，内頸動脈閉塞を32例（15%）に，中大脳動脈水平部近位部閉塞を24例（11%），遠位部閉塞を48例（23%），分枝閉塞を45例（21%）に認めた．入院時NIHSSはCHA2DS2-VASc高値ほど高く（p=0.026），退院時mRSスコア4～6の割合は高値ほど多かった（p=0.001）．多変量解析では，CHA2DS2-VASc高値は内頸動脈または中大脳動脈近位部閉塞に独立して関連した（1群上がる毎のOR 1.47, 95% CI 1.14-1.90, p=0.003）．【結語】CHA2DS2-VAScスコア高値の心房細動合併脳梗塞患者では，近位の血管閉塞が多かった．同スコア高値患者が重症かつ転帰不良であることの，一因と考えられた．

P(1)-018
発症前に抗凝固療法を受けていなかった心原性脳塞栓症例の特徴

東京女子医科大学病院神経内科
長尾毅彦，星野岳郎，内山真一郎

【目的】心原性脳塞栓症を発症した非弁膜症性心房細動（NVAF）症例のうち，発症前に抗凝固療法を受けていなかった症例の臨床的特徴を明らかにし，現在のガイドラインとの適合性を検証する．【方法】2009年8月から2012年7月までの3年間に，発症1週間以内に入院したNVAFに起因する心原性脳塞栓症例を後方視的に検討した．発症前の抗血栓療法の状況を調査し，発症前に抗凝固療法を受けていなかった症例を抽出，発作性，持続性の差，NVAFの既知の有無，$CAHDS_2$，CHA_2DS_2-VAScスコアの高低を検証した．【結果】3年間でNVAFに起因する心原性脳塞栓症は62例であった．そのうち発症前に抗凝固療法を実施されていた症例は16例（25.8%）であった．抗血小板療法を受けていた症例が21例（33.9%），抗血栓療法を受けていなかった症例は25例（40.3%）であった．抗凝固療法未施行の症例のうち$CHADS_2$が2点以上の症例は抗血小板療法，未治療それぞれ18例（85.7%），11例（44.0%）を占めた．また発作性で脳塞栓症発症前にNVAFが既知ではなかった症例はそれぞれ5例（23.8%），13例（52.0%）であった．無治療の症例で$CHADS_2$が1点以下の症例の7割はCHA_2DS_2-VASc2点以上であった．【結論】NVAFに起因する心原性脳塞栓症のうち，発症前に抗血小板療法を受けていた症例の大半はガイドライン上抗凝固療法の適応例であったのに対して，未治療であった症例の大半は低リスクか発症前にNVAFが検出されていない症例であった．低リスクの症例ではCHA_2DS_2-VAScによるリスク評価が有用である可能性も示唆された．

P(1)-019
当院における悪性腫瘍に伴う脳梗塞

川崎市立川崎病院神経内科
柳橋　優，北薗久雄，野崎博之

【目的】これまでTrousseau症候群とは潜在性の悪性腫瘍の遠隔効果，つまり，悪性腫瘍により凝固亢進状態を生じ，脳の動静脈血栓症を併発して，様々な神経症状を呈するという病態であり傍腫瘍性神経症候群の一つという概念として考えられてきた．特に近年この悪性腫瘍を基礎疾患に持ち，それに伴った凝固異常による脳梗塞の発症率が増加傾向であることが注目されている．そこで今回悪性腫瘍に合併した脳梗塞の実態を明らかにすることを目的とした．【方法】3次救命救急センターを併設する病床数733床を有する地域の急性期医療機関にて調査を行った．今回2007年4月から2012年9月までを調査期間として設定し，その間入院した脳梗塞の患者全1039例について，悪性腫瘍を合併する脳梗塞の発症率，悪性腫瘍の内訳，年次別推移などを検討した．【結果】悪性腫瘍を合併した脳梗塞の患者数（治癒例を除く）は全26例であり，全脳梗塞患者の2.6%を占めていた．また悪性腫瘍の内訳は膵臓癌 5例，胃癌 3例，肺癌 3例，大腸癌3例，乳癌 3例，その他の悪性腫瘍 9例であり，特に消化器系の悪性腫瘍が多く認められた．年次別では0.9%（2007年），3.5%（2008年），1.1%（2009年），2.0%（2010年），2.5%（2011年），5.5%（2012年）と漸増傾向が認められた．当院は地域拠点病院であることもあり，入院時にすでに悪性腫瘍の加療中であった患者や入院中に発症する例も認められた．また逆に脳梗塞の診断で入院した後に悪性腫瘍が判明する例も少なからず認められた．治療については血栓溶解療法を行ったが，頭蓋内出血を合併した症例が1例認められた．【結論】今回の調査においても悪性腫瘍に合併した脳梗塞の発症率は近年漸増傾向であった．このような結果を踏まえ，今後脳梗塞の診療をする際には必要に応じて悪性腫瘍の検索が必要とされることが考えられた．

P(1)-020
当院における悪性腫瘍合併脳梗塞患者の臨床像の検討－Trousseau症候群を中心として

[1]長野市民病院神経内科，[2]長野市民病院脳神経外科
渡部理恵[1]，山本寛二[1]，田澤浩一[1]，草野義和[2]

【目的】悪性腫瘍に起因する血液凝固異常により生じる血栓症であるTrousseau症候群に注目し，悪性腫瘍患者における脳梗塞の臨床像を検討した．【方法】2009年4月～2012年9月に退院した脳梗塞患者延べ726名から，悪性腫瘍患者を抽出し，診療録を基に臨床像をretrospectiveに検討した．【結果】悪性腫瘍を合併した脳梗塞症例は86名（再発含め延べ94件）で脳梗塞全体の12.9%を占めた．活動性の高い悪性腫瘍，血液凝固異常を認め，他の要因で説明しがたい脳梗塞をTrousseau症候群とした．初診時に原因不明の多発性脳塞栓症等と考えられた例も含む．患者は8名（男性3名，女性5名，平均年齢74.9歳）で，肺腺癌3名，胃癌1名，胆管癌1名，卵巣癌1名，子宮体癌1名，腎癌1名であった．FDP-DDが測定された5名では平均25.5μg/mlと高値であった．頭部画像では，5名で複数の血管支配領域にわたる脳梗塞巣を認めた．血液凝固異常による合併症として，深部静脈血栓症2名，非感染性心内膜炎1名を認めた．治療は，5名でエダラボン，2名でヘパリン持続静注，他にアルガトロバン，オザグレル点滴，抗血小板薬内服，ワーファリン内服等が行われていた．経過を追跡できた7名中6名が死亡し，脳梗塞発症からの平均生存期間は4.75カ月であった．死因は，悪性腫瘍関連3名，脳血管障害2名，肺塞栓症（疑い）1名だった．一方，脳梗塞の一般的危険因子を有することからTrousseau症候群に含めなかったが，脳梗塞発症に悪性腫瘍の関与が否定できない患者が別に16名存在した．【結論】脳梗塞患者が悪性腫瘍を合併していることは少なくなく，このうちTrousseau症候群と考えられる患者も稀ではなかった．Trousseau症候群の治療法は一定せず，主治医の経験などに基づいて各々独自に行われていた．症例を集積し，診断基準や診療ガイドラインを整備することが望まれる．

P(1)-021
担癌患者における急性期脳梗塞の臨床的特徴に関する検討

[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
徳永敬介[1]，上原敏志[1]，岡田卓也[1]，坂本悠記[1]，長束一行[2]，峰松一夫[1]，豊田一則[1]

【目的】悪性腫瘍による過凝固状態が脳梗塞の危険因子となることは古くから知られている（Trousseau's syndrome）．担癌患者における急性期脳梗塞の臨床的特徴について検討した．【方法】2011年1月から2012年9月に入院した発症7日以内の脳梗塞連続1045例（女性407例，年齢中央値74歳，入院時NIHSSスコア中央値5）を悪性腫瘍合併あり（malignancy群，以下M群）となし（非M群）の2群に分類し，臨床像の差を比較検討した．Leeらの定義（N Engl J Med 2003;349:146-53.）に従い，活動性悪性腫瘍例のみをM群に登録した．90日後のmodified Rankin Scale 3～6を転帰不良と定義した．【結果】M群は29例（2.8%，年齢中央値75歳），非M群は1016例（97.2%，74歳）であった．悪性腫瘍の原発巣は肺が最も多かった（31.0%）．M群は入院時のD-dimerが高値で（7.5±7.5対2.7±6.2 μg/ml，$p<0.001$），深部静脈血栓合併が多く（50.0%対8.3%，$p<0.001$），TOAST分類で原因不明の脳梗塞が多かった（41.4%対18.1%，p=0.002）．画像上では，M群は分水嶺梗塞（17.2%対3.4%，$p<0.001$），小脳梗塞（20.7%対8.8%，p=0.028），多発梗塞（57.1%対34.7%，p=0.014）が多かった．入院時NIHSSスコア中央値はM群7，非M群5で（p=0.568），M群は転帰不良が多かった（73.3%対40.4%，p=0.010）．多変量解析では，D-dimer高値（1 μg/ml毎のOR 1.05，95%CI 1.01-1.10，p=0.030），深部静脈血栓合併（OR 12.28，95%CI 3.41-47.82，$p<0.001$），分水嶺梗塞（OR 13.49，95%CI 2.54-68.02，p=0.003）が悪性腫瘍合併の独立した予測因子であった．また，悪性腫瘍合併は転帰不良の独立した予測因子であった（OR 5.11，95%CI 1.51-20.39，p=0.008）．【結論】担癌患者における急性期脳梗塞ではD-dimer高値，深部静脈血栓合併，分水嶺梗塞が多く，転帰は不良であった．

P(1)-022
当院における悪性腫瘍患者に合併した脳梗塞の検討

[1]福井県済生会病院神経内科，[2]福井県済生会病院脳神経外科
遠藤芳徳[1]，高畠靖志[2]，中地　亮[1]，林　浩嗣[1]，山崎法明[2]，向井裕修[2]，
若松弘一[2]，宇野英一[2]

【目的】悪性腫瘍患者には経過中に脳梗塞を発症する例がある．悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進により脳梗塞を引き起こすとされており，予後は極めて不良となっている．悪性腫瘍患者の脳梗塞の原因としては播種性血管内凝固症候群（DIC）や非細菌性血栓性心内膜炎による心原性脳塞栓症，細菌性塞栓，脳静脈および静脈洞血栓症，血管炎などが挙げられる．悪性腫瘍患者に発症した脳梗塞の特徴，予後を明らかにするために，現況を後ろ向きに調べた．【方法】2006年12月から2012年1月までに，脳梗塞を発症した症例のうち，悪性腫瘍を合併した症例を対象とした．【結果】45例（男性23例，女性22例），年齢は45歳から92歳，平均72.7歳であった．原発巣は，大腸12例，肺11例，膵臓7例，肝臓6例，胆嚢2例，悪性リンパ腫2例，その他5例であった．発症からの生存期間は1日から626日，中央値は43日だった．入院中に発症したのは22例だった．測定し得た中で，発症時，血小板減少（10万未満）は44例中15例，d-dimer高値（1.0以上）は39例中37例に認めた．発症時にヘパリンが使用されたのは19例，オザグレルナトリウムが4例，アルガトロバンが3例であった．二次予防として，ワーファリンが13例，アスピリンが3例，クロピドグレルが2例，シロスタゾールが2例に使用されていた．再発は9例に認めた．ワーファリンの4例，アスピリンが1例，クロピドグレルの1例であった．【結論】悪性腫瘍患者に合併した脳梗塞では，d-dimerなどの凝固異常を示す例が多く，また，抗凝固療法や抗血小板療法を行っても再発予防が困難で，予後も不良であることが確認された．

P(1)-023
悪性腫瘍を合併した脳梗塞の臨床的検討

横浜市立大学附属病院神経内科
窪田　瞬，高橋慶太，冨田敦子，平田順一，釘本千春，土井　宏，
上田直久，児矢野繁，鈴木ゆめ，田中章景

【目的】悪性腫瘍と脳梗塞の合併は臨床においてしばしば経験され，悪性腫瘍に伴う凝固異常に起因するNBTEなどの脳塞栓症に加え，非塞栓性機序による脳梗塞も発症することが知られている．悪性腫瘍を合併した脳梗塞における発症機序・凝固異常を中心に臨床的特徴を明らかにする．【方法】2007年から2012年の期間に入院した急性期脳梗塞患者の中で悪性腫瘍を合併している37例（男性 25例，女性12例，平均 73歳）を抽出し，原発臓器，組織型，脳梗塞発症機序，凝固異常，予後等について検討した．【結果】悪性腫瘍の種類としては消化管腫瘍，胆道系腫瘍，膵癌，肺癌が多く，組織型は腺癌が21例と非腺癌に対し多かった．脳梗塞発症機序としては塞栓症20症例，非塞栓症17症例と症例数に大きな差は認めなかったが，塞栓症では血液検査所見で凝固異常を来している症例が多く，特にD-dimerの著明な上昇がみられる症例が多い傾向があった．また，塞栓症で貧血の傾向が多くみられた．症例の中で画像所見などから臨床的にNBTEと考えられた群と悪性腫瘍の合併はあるがNBTEではないと考えられた群を比較するとNBTE群でD-dimerがより高値であり，発症時の重症度・生命予後も悪い傾向にあった．生命予後に関して発症時におけるD-dimerとの相関がうかがえた．【結論】悪性腫瘍を合併した脳梗塞において塞栓症は，非塞栓症に比べてD-dimerが高値である．その中でもNBTEは，担癌状態であってもNBTEとは異なる機序で発症したと考えられる症例と比較して予後が不良である事が示唆された．NBTE例ではD-dimerの上昇がより強い傾向がありD-dimerの高値は生命予後についても相関している可能性があると考えられた．

P(1)-024
当院におけるTrousseau症候群50例の検討
ー心原性脳塞栓症との比較を中心にー

豊田厚生病院神経内科
瀧田　亘，宇佐美恵子，池田昇平，冨田　稔，服部直樹

【目的】Trousseau症候群は傍腫瘍症候群の1つとして位置付けられ，悪性腫瘍に伴う過凝固状態による血栓形成亢進のため虚血性脳血管障害を来す病態である．前回，我々はTrousseau症候群の多数例を対象に臨床特徴の検討を報告した．今回は症例数を更に蓄積し検討すると共に，心原性脳塞栓症との比較検討を追加した．【対象・方法】2010年1月から2012年12月まで，当院神経内科に入院した脳梗塞連続950例（男性502例，女性448例）の中からTrousseau症候群を抽出し，1）臨床的特徴，2）画像検査（頭部MRI），3）凝固検査（D-dimer，TAT），4）経時的機能障害（入退院時；modified Rankin Scaleにて評価），5）3ヵ月後の生命予後，6）悪性腫瘍（原発部位，病理像）の検討を行った．また，同時期の心原性脳塞栓も50症例抽出し，Trousseau症候群と比較検討を行った．【結果】1）Trousseau症候群は50例であり，脳梗塞全体の5.3%で認められた．2）D-dimer，TATの平均値は，Trousseau症候群では各々0.8～115.2（平均値20.9μg/ml），1.8～52.9（平均値14.3ng/ml）であった．一方，心原性脳塞栓症では各々0.5～45.5（平均値5.2 μg/ml），1.9～43.1（平均値10.2 ng/ml）であった．3）機能障害（mRS）に関しては，Trousseau症候群と心原性脳塞栓症とで入院時平均は各々4.1，3.7であり退院時平均は各々4.8，3.4であった．4）3ヵ月後の生命予後では，Trousseau症候群では26人，心原性脳塞栓症では8人が死亡した．5）平均在院日数は，Trousseau症候群で39.8日であり，心原性脳塞栓症で23.8日であった．【結論】Trousseau症候群は脳梗塞の約5%であり決して稀な病態ではない．心原性脳塞栓症との比較検討では機能予後は優位に不良であり，この点に関してはTrousseau症候群が単に担癌状態という理由だけではなく凝固能異常の側面が影響を及ぼしている可能性が示唆された．今後，更に症例を蓄積して検討する必要があると思われる．

P(1)-025
大脳白質病変と血小板凝集能：動脈硬化性疾患のない60歳台における横断的検討

[1]東京医科大学病院神経内科，[2]東京医科大学八王子医療センター神経内科
田口丈士[1]，南里和紀[2]，上田優樹[1]，鈴木友里愛[1]，加藤陽久[1]，赫　寛雄[1]，
内海裕也[1]

【目的】動脈硬化性病変における血栓形成の機序に，血管内皮障害とそれに続く血小板凝集が関与している．今回我々は，動脈硬化性疾患のない集団における大脳白質病変の進展に血小板凝集能亢進が関与しているかを検討した．【方法・対象】対象は2006年3月～2007年2月に採血・頭部MRIをおこなった304例（60-79歳）のうち，60歳台で抗血小板作用を有する薬剤服用のなく高血圧・脂質異常・耐糖能障害のない42例（60-68歳・平均63.8歳，男性12例）．急性期病態・炎症性疾患・担癌患者・ADL低下・腎機能障害・高感度CRP高値（>0.80mg/dL）・高総ホモシステイン（>20μmol/L）を除外した．レーザー散乱光型血小板凝集能測定装置（興和社PA-200）を使用し，凝集惹起物質はcollagen1μg/mL・ADP2μMとした．大中小の凝集塊の割合から-2～+2の5段階のクラス分けを行い，collagen凝集クラス+2およびADP凝集クラス+1以上を凝集能亢進群とした．また吸光度法を用いた最大凝集率（%）も評価した．大脳白質病変は脳ドックガイドライン2008分類を用いて側脳室周囲病変PVH（以下P）と深部皮質下白質病変DSWMH（以下D）を5段階のgrade分けをおこなった．大脳白質病変と血小板凝集能の関係についての横断的調査をおこない，p<0.05をもって統計学的有意とした．【結果】P0:30例，P1:11例，P2:1例，D01:25例，D2:12例，D3:5例．collagen亢進27例・75±15%，ADP亢進25例・62±18%．吸光度法の凝集能においては，collagenおよびADPとD3対D0-2において各々p<0.05であった（M-W U test）．凝集塊クラス評価においては，collagenとP0対P12はp<0.05，ADPとD3対D0-2はp=0.07であった（Fisher's exact test）．【結論】動脈硬化性疾患のない60歳台において，高度DSWMH例で血小板凝集能（吸光度法）が亢進し，他においても大脳白質病変と血小板凝集能との関連性のある項目がみられた．大脳白質病変の進展に血小板凝集能亢進が関与していると考えられた．

P(1)-026
脳微小血管病と頸動脈メカニカルストレス：血圧の影響に関する考察

愛媛大学病院老年科・神経内科
岡田陽子，小原克彦，尾原麻耶，多喜田理絵，越智雅之，永井勅久，
越智博文，伊賀瀬道也，三木哲郎

【目的】血管リモデリングは，局所のメカニカルストレスに影響を与え，さらにリモデリングを進展させると考えられる．脳微小血管病と頸動脈局所伸展張力との関係，および血圧の影響について検討した．【方法】2006年2月から2008年2月までに抗加齢ドックを受診した心血管疾患の既往のない580例を対象とした．脳微小血管病は3T MRIにより脳白質病変（PVH）を評価した．頸動脈エコーにより収縮期血管径を測定し，血圧からLaplaceの法則により最大収縮期壁伸展張力（WT）を求めた．【結果】PVHグレード2以上をPVH（+）群（n=46）とし，グレード1以下のPVH（-）群と比較した．収縮期血管径（7.2±0.9 vs. 6.7±0.8 mm，p=0.0002），収縮期血圧（148±18 vs. 136±19 mmHg，p<0.0001），WT（7.1±1.5 vs. 6.1±1.3 x10^4 dyne/cm，p<0.0001）はPVH（+）群で有意に高値を示した．PVH（+）群のWTをPVH（-）群レベルにするための収縮期血圧は127mmHgであった．【結論】脳微小血管病は頸動脈拡大，血圧高値に伴い，WTの上昇を来した．PVH（+）群のWTをPVH（-）群レベルまで下げるための血圧は130mmHg未満であり，リモデリングの進展を抑制するためには，血圧を厳密に降下させる必要があると考えられた．

P(1)-027
急性期脳卒中患者の重症度と基礎代謝エネルギー量の関連について

愛知医科大学病院神経内科
藤掛彰史，丹羽淳一，田口宗太郎，湯淺知子，安本明弘，中島康自，
西川智子，角田由華，福岡敬晃，徳井啓介，泉　雅之，中尾直樹，
道勇　学

【目的】急性期脳卒中患者における，基礎代謝エネルギー量（BEE）が脳梗塞の重症度により，どのように変化するのか検討する．【方法】新規発症脳卒中患者25例について，呼気ガス分析装置（FIT-2000）を用いてBEEを実測した．同じ症例について，ハリス - ベネディクトの式（Harris-Benedict Equation，HBE）を用いたBEEの予測値も算出し，その比を検討した（%Pred）．脳卒中の重症度をNIHSS・mRSを用いて評価した．MCA領域の病変については，ASPECTS法に準じた領域の評価も行った．それらの指標と，BEE・%Predとの相関について検討を行った．【結果】%PredとmRSについてSpearmanの順位相関を用い検討した所，r=-0.732，p=0.02と相関を認めた．内訳をみると，mRS1～3の患者では，%Predが高値である例（109～136±12.2%）が多く，mRS4～5の患者では差が少ない傾向（69～112±16.2%）であった．%PredとADにおいてもr=0.559，p=0.08と相関を認めた．%PredとNIHSS，BMI，年齢についても検討を行ったが，相関は認めなかった．【結論】一日の必要エネルギー量はHBEを用いてBEEを予測し，活動係数及びストレス係数を掛けて算出される事が一般的である．今回の検討では脳卒中の重症度が低いほど%Predが高値になる（必要カロリーが増える）よる傾向を認めた．またADが高値であるほど，%Predも高値になる意向も認めた．重症度が高い脳卒中では，脳活動性の低下がBEEに影響している可能性があるのではないかと推測される．個々の症例をみるとBEEにはかなりばらつきがあり，間接熱量計を用いたBEEの実測は，脳梗塞急性期の病態把握および栄養療法に有効であると考えられた．

P(1)-028
運動遂行における荷重負荷の影響：緩徐脳磁場による検討

[1]札幌医大病院医学部神経内科，[2]札幌医大医学部神経科学，[3]北海道大学医学部小児科，[4]京都大学医学研究科脳機能総合研究センター，[5]札幌しらかば台病院
豊島貴信[1,2,5]，矢澤省吾[2]，村原貴史[2]，長峯　隆[2]，白石秀明[3]，松橋眞生[4]，下濱　俊[1]

【目的】患側運動に種々の制限が加わる脳血管障害回復期においては，健側に負荷を加えた場合の検討が必要である．身体運動に負荷がかかると筋収縮の増加が必要となり，企画段階からその実行内容に応じた準備を行う必要がある．脳波を用いた事象関連脱同期/同期の研究があるが，緩徐脳活動についての検討はない．そこで今回，自発運動に荷重負荷を加えた場合の運動制御機構を緩徐脳磁場にて検討する．【方法】右利き健常成人10名を対象として，約10秒に1回，自己のペースで素早く右示指を伸展挙上する運動課題を行った．右示指PIP関節より遠位上端に粘土を用いた荷重 50，100gを装着し，荷重負荷なしを加えた3条件間で比較検討した．荷重の有無に関わらず，運動速度，運動距離は一定になるように指示した．Neuromag社製一次勾配平面型センサー204 chの脳磁計を用い，周波数帯域0.10 - 200 Hz をサンプリング周波数600 Hzで持続記録した．1施行につき30回以上の運動を行い，各条件3施行ずつ行った．筋電図の立ち上がりを基点として，前後4秒を加算平均し，条件毎に得られた3波形の再現性を確認の上，重み付け加算を行い，3条件間で比較検討した．【結果】運動開始前の成分は10例中8例で再現性が確認され，うち6例で筋電図開始の約0.5秒前から始まる緩徐脳磁場のReadiness field成分を認めたが，条件による差はなかった．運動後の成分では，再現性が確認された7例全例で約100 ms後のMEFI (movement evoked field I) と次の成分MEFIIが認められたが，条件間で差がなかった．【結論】運動準備状態，運動後ともに，緩徐脳磁場では荷重負荷の影響を認めないことより，運動直前に活動を開始する脳電気活動の水平成分には，荷重負荷の影響に差はないと考えられる．運動負荷が既知であっても，運動直前の一次運動野の活動は変化しない．

P(1)-029
急性期脳梗塞患者における生体リズムと遷延性意識障害の関係

獨協医科大学病院神経内科
浅川洋平，竹川英宏，岡村　穏，山本真也，平田幸一

【目的】脳梗塞急性期における生体リズムの不明瞭化は，慢性期機能予後と関連することが報告されている．また，急性期の高体温は脳梗塞の予後不良因子である．そこで，脳梗塞急性期における体温および生体リズムの測定を行い，遷延性意識障害と関連するか検討した．【方法】発症48時間以内に入院した脳梗塞患者で，承諾が得られなかった例，感染症や膠原病などの炎症性疾患を有する例は除外した連続40例（平均年齢69歳）を対象とした．背景因子として年齢，性別，急性期Japan coma scale (JCS)，急性期modified Rankin scale (mRS)，病型，平均直腸温 (BT)，平均wrist motor activity (WMA)，BTおよびWMAリズムを評価した．生体リズムの測定はMini-Logger2000を使用し，BTとWMAを発症7日以内の急性期に連続48時間測定し，得られた時系列データの多重周期構造を最大エントロピー法 (MEM) でスペクトル解析した．発症3ヶ月後の遷延性意識障害と関連する要因を，Mann-Whitney Uを使用し検討した．なお本研究は，当施設の研究倫理指針に基づき行った．【結果】遷延性意識障害は6例であった．急性期意識障害例 (p＜0.01)，急性期mRS不良例 (p＜0.01)，心原性脳塞栓症例 (p＜0.01)，高体温例 (p＜0.01)，長周期BTリズム例 (p＜0.01)，短周期WMAリズム例 (p＜0.01) を呈する例は有意に遷延性意識障害例で多く認められたが，その他の要因に有意差はなかった．【結論】急性期脳梗塞における生体リズム，とくにBTリズムの不明瞭化は，遷延性意識障害となる要因の一つである可能性がある．

P(1)-030
脳出血患者における急性期生体リズムと機能予後の関係

獨協医科大学病院神経内科
竹川英宏，岡村　穏，浅川洋平，山本真也，鈴木圭輔，平田幸一

【目的】脳梗塞急性期における生体リズムの不明瞭化は，慢性期機能予後と関連する可能性が報告されている．しかし脳出血における生体リズムの不明瞭化と予後の関係については検討されていない．【方法】発症24時間以内に入院した脳出血患者，連続20例を対象にした（承諾が得られない例，感染症等の炎症性疾患合併例は除外）．生体リズムの測定はMini-Logger2000を使用し，直腸温 (BT) とwrist motor activity (WMA) を発症7日以内の急性期に連続48時間測定した．なお，生体リズムの測定期間中は，基本的にベッド上安静とし，室温および消灯時間は統一した．得られた時系列データの多重周期構造を最大エントロピー法 (MEM) でスペクトル解析した．年齢，性別，発症前modified Rankin scale (mRS)，発症時Japan coma scale (JCS)，病巣，脳室穿破の有無，発症3ヶ月後のJCSおよび生体リズムについて，発症3か月後のmRSが4以上となる要因についてマンウイットニー検定を行い，p＜0.05を有意とした．なお本研究は，当施設の研究倫理指針に基づき行った．【結果】発症3ヶ月の慢性期mRSが4以上となった例は10例であった．慢性期mRS4以上に関連する要因は高齢 (p=0.03)，女性 (p＜0.05)，急性期 (p＜0.01) および慢性期意識障害 (p＜0.01)，および短周期のWMAリズム (p=0.03) であった．【結論】急性期脳梗塞では慢性期機能予後と急性期のBTおよびWMAリズムの不良が報告されている．脳出血は脳梗塞と異なり，BTリズムの関与は少なく，WMAリズムが関係する可能性が示唆された．

P(1)-031
多血症に合併する脳梗塞の臨床的特徴：JAK2遺伝子V617F変異の有無による検討

[1]都立墨東病院神経内科，[2]都立墨東病院輸血科
桑原宏哉[1]，藤田　浩[2]，松村　謙[1]，渡邊睦房[1]，藤ヶ崎浩人[1]

【背景】多血症にはしばしば脳梗塞を合併するが，虚血をきたす機序の詳細は明らかになっていない．真性多血症では約90%の症例で*JAK2*遺伝子V617F変異を認めるのに対し，その他の多血症では変異を認めないことが近年明らかになってきている．【目的】多血症に合併する脳梗塞について，*JAK2*遺伝子V617F変異の有無による臨床的特徴の違いを明らかにする．【方法】当院で診療した多血症の*JAK2*遺伝子V617F変異を有する症例 (n=15) と有しない症例 (n=42) について，脳梗塞を発症した症例の年齢および性別，血管性危険因子（高血圧，糖尿病，高脂血症，喫煙歴），神経症候，頭部画像所見といった臨床的特徴を後方視的に検討した．【結果】*JAK2*遺伝子V617F変異を有する2症例（41歳男性と75歳女性）と変異を有しない4症例（48～64歳のいずれも男性）で脳梗塞を発症していた．*JAK2*遺伝子V617F変異を有しない症例では，変異を有する症例と比較して高血圧，高脂血症，喫煙歴の存在する症例が多かった．また，*JAK2*遺伝子V617F変異を有する2症例はともにラクナ梗塞を呈していたのに対し，変異を有しない症例では2症例でラクナ梗塞を，残りの2症例では内頸動脈および中大脳動脈を責任血管としたアテローム血栓性梗塞を呈していた．【結論】多血症の症例では，*JAK2*遺伝子V617F変異の有無に関わらず，高ヘマトクリット血症を呈するために血液粘度が上昇して，強いshear stressを受ける穿通枝で血栓形成をきたしやすいと推察した．また，*JAK2*遺伝子V617F変異を有しない多血症の症例は，喫煙習慣や生活習慣病を背景とした相対的多血症が多いと考えられ，変異を有する真性多血症の症例と比較して主幹動脈で血栓形成をきたす可能性が高くなると推察した．

P(1)-032
2型糖尿病患者におけるAPOE遺伝子型と大脳白質病変の進展および認知機能低下との関連

[1]中部ろうさい病院神経内科，[2]中部ろうさい病院糖尿病内分泌内科，[3]名古屋大学医学部老年科，[4]中部ろうさい病院放射線科，[5]名古屋大学医学部神経内科
梅村敏隆[1]，河村孝彦[2]，梅垣宏行[3]，河野直子[3]，深見祐樹[1]，下野哲典[1]，横井孝政[1]，上條美樹子[1]，亀山　隆[1]，真下伸一[4]，堀田　饒[2]，祖父江元[5]

【目的】糖尿病と認知症との関連が注目されているが，アポリポ蛋白E (APOE) 遺伝子型と大脳白質病変との関連については明らかにされていない．【方法】対象は認知症研究データベースに登録されている2型糖尿病患者のうち，脳卒中の既往がなく，APOE遺伝子検索の同意を取得できた76例（平均年齢75.6歳，男性29例）．大脳白質病変 (WML) は，Fazekas分類を用いて脳室周囲白質病変と深部皮質下白質病変の重症度をベースラインと3年後に頭部MRI 1.5Tで評価した．認知機能テストはMMSE（全般性認知機能の評価），Word Recall（言語的記銘力の評価），Digit-symbol substitution test: DSST（精神運動速度の評価）を，ベースラインと3年後に実施した．【結果】APOE遺伝子型はε3/ε2 (5例)，ε3/ε3 (59例)，ε4/ε3 (12例) であった．ε4 alleleの有無で背景因子を比較すると，ε4 (+) ではベースラインの高度白質病変の頻度が有意に高く (58.3% vs 20.3%, p=0.01)，Word Recallが有意に低値を示した（中央値5.5 vs 7.0, p=0.03）．インスリン治療は13例 (17.1%) で施行され，OHAは47例 (61.8%) で投与されていたが，ε4 alleleの有無で有意差を認めなかった．空腹時血糖，HbA1c (NGSP値) にも有意差はなかった．ε4 (+) かつベースラインの高度 WML (+) の患者は，ε4 (-) かつ高度WML (-) の患者と比較しベースラインのWord Recallが有意に低値を示した (4.9 vs 6.7, p=0.04，年齢，性，教育年数で調整)．ε4 (+) では白質病変の進展率が高く，認知機能テストの変化ではε4 (+) かつベースラインの高度 WML (+) の患者におけるDSSTのみが3年後に有意に低下した (30.7 vs 24.8 p＜0.01)．【結論】2型糖尿病のAPOEε4 allele保有者では，高度白質病変の有病率と進展率が高く，精神運動速度の低下が加速する要因となりうる可能性が示唆された．

P(1)-033
日本人脳血管内治療患者におけるCYP2C19遺伝子多型解析

[1]九州大学医学部神経内科，[2]小倉記念病院脳神経外科，[3]小倉記念病院神経内科，[4]福岡済生会総合病院神経内科，[5]久留米大学医学部脳神経外科
松本省二[1]，中原一郎[2]，Ainiding Gulibahaer[1]，本村今日子[1]，橋本哲也[2]，古田興之介[3]，渡邉定克[3]，田中悠二郎[3]，上床武史[3]，五味正憲[3]，石橋良太[3]，占部善清[3]，福島　浩[3]，太田剛史[2]，山田　猛[4]，広畑　優[5]，吉良潤一[1]

【目的】近年，肝代謝酵素であるCYP2C19の遺伝子多型の中でクロピドグレルの効果が減弱する可能性のある遺伝子変異が，欧米人に比べ日本人に多いことが報告されている．今回，脳血管内治療を受ける日本人症例でクロピドグレルの効果と関係し得るCYP2C19の遺伝子多型の頻度を評価した．【方法】2010年5月から2012月の7月に本研究参加病院で，脳血管内治療を受ける日本人患者で，同意の得られた症例を対象とし，CYP2C19の機能低下型の遺伝子多型CYP2C19 *2，*3と機能増強型遺伝子多型CYP2C19S*17の有無をApplied Biosystems 7500 Real-Time PCR systemを用いて解析した．【結果】連続256症例を解析した．CYP2C19の機能低下型の遺伝子変異（*2もしくは*3）を1つ持つintermediate metabolizerは51%，2つ以上持つpoor metabolizerは25%に及んだ．一方，機能増強型のCYP2C19 *17を持つ症例は1.2%のみであった．【結論】日本人脳血管内治療患者においては日本人での既報告と同様に，CYP2C19の機能低下型の遺伝子変異をもつ患者の割合が高く，機能増強型の遺伝子変異は低かった．日本人のこの様なCYP2C19の遺伝子多型の特徴とクロピドグレルの薬理効果発現や脳血管内治療周術期の治療成績との関連についても，今後解析予定である．

P(1)-034
もやもや病同胞家系におけるRNF213遺伝子14576多型の量的効果の検討

[1]横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学，[2]東保脳神経外科，[3]横浜市立大学大学院臨床統計学・疫学
宮武聡子[1]，東保　肇[2]，大場ちひろ[1]，土井　宏[1]，三宅紀子[1]，田栗正隆[3]，森田智視[3]，松本直通[1]

【目的】もやもや病はWillis動脈輪部の進行性動脈狭窄/閉塞をきたす．症状は多彩だが，同胞例で臨床病型は類似することが知られている．近年もやもや病の疾患感受性遺伝子として*RNF213*遺伝子が報告され，14576多型が量的効果を持つ遺伝学的効果の極めて高い多型であることが明らかになった．そこで臨床症状が異なる非典型な罹患同胞例を臨床的・遺伝学的側面から観察し，同多型の量的効果を検証する．【方法】対象もやもや病同胞例の臨床情報を収集し，本家系内の14576多型の遺伝型をサンガー法で確認した．さらに各遺伝型を持つ場合の一般的な生涯発症リスクを既報のデータを用いて統計学的に算出した．【結果】症例1（兄）：21歳男性．2歳時一過性左片麻痺で発症．両側EDAS術を施行したが進行性に経過し脳梗塞に至った．その後も数回の脳虚血症状があり，計4回の手術を行った．現在は軽度～中等度の両側性の片麻痺，視野欠損，知的機能低下があり，modified Rankin Scaleは2．萎縮を伴う両側性多発脳梗塞．両側内頸動脈，前大脳動脈，中大脳動脈，後大脳動脈は閉塞．症例2（妹）：18歳女性．17歳時咳嗽時の左手の一過性脱力で発症．頭部MRI正常．脳血管造影にて右中大脳動脈，左前大脳動脈は狭窄．右STA-MCA吻合術を行い，症状は消失．*RNF213*遺伝子14576多型は，症例1でホモ接合性，症例2，非罹患両親，非罹患同胞1名でヘテロ接合性に認めた．既報ではホモ接合性の変異を持つ場合の発症確率は二項分布を用いると少なくとも78%と算出されている．同データを用いてヘテロ接合性を持つ場合の発症確率をベイズの定理を用いて算出すると1.44-3.77%であった．【結論】ヘテロ接合性に同多型を持つ場合の発症確率は比較的低いが，ホモ接合性に有する場合の発症リスクは著明に高くなる．症例1，2は遺伝学的背景の大部分を共有すると考えられ，両者の重症度の相違は14576多型の量的効果を反映すると考えられた．

P(1)-035
CADASILのNotch3遺伝子変異型分布と臨床像との関連性について

京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学
水田依久子，水野敏樹，濱野　愛，渡邉明子，中川正法

【目的】CADASILは*Notch3*を原因遺伝子とする優性遺伝性脳血管病であり，中後年期からの再発性脳梗塞と側頭極白質病変画像を特徴とし，片頭痛・認知症を高頻度に伴う．Notch3は細胞外に34個のEGF-like repeatsを含む膜貫通型受容体である．CADASILの変異の殆どはEGF-like repeats内のCys残基数が変化することが知られている．当科で変異を同定した54例について，変異部位の分布および臨床像との関連性について報告する．【方法】血液DNAの*Notch3*遺伝子領域をlong PCRで増幅し，EGF-like repeatsをコードするexon2-24をシーケンスし，変異同定時はRFLPで確認した．【結果】我々が同定した*Notch3*変異はexon2-8，11，18に見られた．うち24例（44%）がexon4に，13例（24%）がexon3に，7例（13%）がexon11に，3例（5.6%）がexon5に存在した．Cys数の変化に注目すると，Cys数増加例が最も多く（29例，54%），次いで減少例（19例，35%），不変例（6例，11%）だった．これら3群で臨床像を比較すると，脳梗塞発症平均年令／片頭痛合併率はCys数増加群が49.7才／53.6%，減少群が51.1才／43.8%，不変群が49.7才／50%であり，殆ど差がなかった．他方，側頭極白質病変を呈する率はCys数増加群で82.7%，減少群で64.7%であるのに対し，不変群では16.7%にとどまった．Cys数不変例は全て日本人・韓国人に特異的な変異として報告されているp.R75P変異であった．【結論】自験例54症例の*Notch3*変異の分布は従来の報告と同様にexon4に集中していた．変異によるCys数の変化の有無，p.R75P変異が側頭極白質病変に関連する可能性がある．

P(1)-036
CADASILにおける抗血小板剤治療の現状

京都府立医科大学神経内科
水野敏樹，濱野　愛，水田依久子，渡邉明子，近藤正樹，中川正法

【目的】Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy（CADASIL）は若年発症の脳梗塞を繰り返すが，通常の抗血小板療法に対して抵抗性を示すこと，脳出血を合併することがあり，抗血小板治療の選択が難しい．今回CADASILに対する各施設での抗血小板治療の現状を解析したので報告する．【方法】対象は遺伝子診断依頼があり，*NOTCH3*変異を認めたCADASIL症例54名中治療歴が明らかな52名（男性23名，女性29名）．遺伝子診断依頼時の臨床情報に基づき，脳梗塞発症群と未発症群に分けて，抗血小板治療，脳卒中危険因子，臨床症状，脳出血，microbleedsの有無を比較検討した【結果】脳梗塞発症群は37例，未発症群は15例で，抗血小板薬は発症群33例，未発症群7例で投与されていた．発症群では抗血小板薬2剤が7例，単剤が23例，抗血小板作用を有する薬剤が3例，なしが4例であった．抗血小板剤の内訳はaspirin12例，clopidogrel/ticlopidine8例，cilostazole15例，その他5例であった．発症群で抗血小板薬2剤群，単剤群，なし群の3群を比較すると脳出血の頻度は0%，4.5%，50%と有意に異なっていた．microbleedsの頻度は14.3%, 42.9%, 75.0%であったが，3群間に有意差は認めなかった．脳梗塞発症年齢は2剤群＞単剤群＞なし群，発症回数は2剤群＞なし群＞単剤群の順であったが，3群間に有意差は認めなかった．脳出血群では抗血小板剤投与は有意に少なかった．【結論】CADASILに対する抗血小板剤非投与群で脳出血が多く，脳出血の合併が抗血小板剤の選択に影響を与えたことが示唆される．

P(1)-037
神経学的診察における痛覚刺激法としてのtoothpick法とpinprick法の比較

東京都健康長寿医療センターリハビリテーション科
加藤貴行

【目的】神経学的所見において感覚系の診察は重要である．救急外来のような診察にあまり時間を割けない状況では，効率的かつ正確な診察法が必要とされる．日本神経学会制作「標準的な神経診察法」DVDでは痛覚診察時に爪楊枝を使用（以下toothpick法と記載）している．これは感染予防で使い捨て可能なことと傷害防止のためである．欧米の教科書・教育ビデオ（NIH stroke scaleトレーニングDVD等）ではピン針を使用することが多い（以下pinprick法と記載）．しかしこの2種類の診察法は与える感覚刺激のmodalityが異なる可能性があり，診察結果に影響を与えることも危惧される．そこでtoothpick法とpinprick法を比較するために少数例で予備的な検討を行った．【方法】健常者2名（20～40歳代男性），患者2名（70～80歳代男性，転移性脊椎腫瘍による対麻痺，近髄外側梗塞）を対象とした．未滅菌の木製爪楊枝とピン針（長さ約27mm）を使い捨てとした．前腕橈側，膝蓋骨部，顔面頬部，前胸部，腹部，背部の皮膚を痛覚刺激した．痛覚尺度はNRS（Numeric Rating Scale; 痛みなし0～これ以上ない痛み10の11段階）を使用した．検者がピン針で自分の前腕橈側を刺激してNRS:5相当となるような押し強さで，ピン針又は爪楊枝で被検者に痛覚刺激を与えた．また傷害を与えない範囲の最大の強さで爪楊枝刺激した時にどの程度に感じられるかも調べた．【結果】健常者のNRS（前腕-膝-顔-胸-腹-背）は，toothpick法: 1-2-3-2-1-2，pinprick法: 5-5-7-5-5-6，toothpick法最大刺激時は3-5-4-3-3-4．別の健常者も同様の傾向であった．患者における痛覚脱失部位の検出には，NRS:5程度のpinprick法では問題なかったが，同程度の押し強さのtoothpick法ではNRSが低いためか，痛覚脱失の判断が困難で，より強いtoothpick刺激を必要とした．【結論】痛覚診察時のtoothpick法は刺激を強くしないと，pinprick法で検出可能な痛覚障害を見落とす可能性がある．

P(1)-038
動眼神経髄内線維束における下直筋支配線維の臨床解剖学的検討

[1]がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科，[2]東京都保健医療公社豊島病院
津田浩昌[1,2]，田中こずえ[1]

【諸言】動眼神経髄内線維束（OF）において，各筋に対応する支配線維の配置は未解明である．我々は，動眼神経部分麻痺を呈した脳梗塞の自験2例を検討し，OFにおける下直筋支配線維の走行について知見を得たので報告する．【症例】症例1は72歳，男性．既往歴：糖尿病．現病歴：突然，左動眼神経部分麻痺（下直筋，内直筋，下斜筋，上直筋，上眼瞼挙筋の障害）が発症した．頭部MRIで，left paramedian thalamic artery（PTA）の梗塞が検出された．症例2は70歳，女性．既往歴：高血圧症．現病歴：突然，右動眼神経部分麻痺（内直筋，下斜筋，上直筋，上眼瞼挙筋の障害）が発症した．頭部MRIで，right superior paramedian mesencephalic artery（SPMA）の梗塞が確認された．両症例とも，瞳孔括約筋の障害はみられなかった．【考察】OFの三次元モデルとして，Ksiazek（Am J Ophthalmol 1994;118:97-103）とSchwartz（J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;59:338）が提唱したものが広く知られている．両者で，OFの傍正中部最吻側には瞳孔括約筋支配線維，その尾側に下直筋支配線維が走行している．これに対し，津田らは，動眼神経部分麻痺を呈した脳梗塞2例の検討から，傍正中部最吻側に下直筋支配線維，その尾側に瞳孔括約筋支配線維が位置すると述べた（動眼神経髄内線維束の臨床解剖学的検討-下直筋支配線維の走行について-．神経内科 2003；59：633-7）．また，OFの最吻側はPTA，その尾側をSPMAが灌流している．今回の症例1はPTAの梗塞であったが，瞳孔括約筋障害はなく，下直筋麻痺がみられた．症例2は，SPMAの梗塞で，瞳孔括約筋障害と下直筋麻痺はみられなかった．この結果は，津田らの仮説を支持するものである．【結語】OFの傍正中部最吻側には下直筋支配線維，その尾側を瞳孔括約筋支配線維が走行している．

P(1)-039
構音障害のみを呈した内包後脚梗塞の臨床的検討

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
野村　誠，渡辺武士，尾野精一

【目的】内包後脚病変では多くの症例で片麻痺を合併するため構音障害のみを呈した報告はきわめてまれである．そこで構音障害のみを呈した内包後脚梗塞2例について検討した．【結果】症例1は60歳代男性．主訴は構音障害．既往歴は高血圧，糖尿病．現病歴は平成22年10月買い物をしていると店員より構音障害を指摘されたため当院を受診，入院となった．神経学的所見では構音障害を認めるのみであり，脳神経，運動系，感覚系，協調運動に異常を認めなかった．糖尿病があるためアキレス腱反射は低下していたが，病的反射はみられなかった．頭部MRIでは拡散強調画像で右内包後脚に一致して高信号域が認められ，構音障害の原因は右内包後脚に限局した脳梗塞によるものと考えられた．症例2は60歳代男性．既往歴は高血圧，糖尿病．現病歴は平成24年2月に自宅で妻と会話中に突然呂律が回らないことを自覚．翌日に当院を受診し入院となった．神経学的所見では構音障害を認めるのみであり，脳神経，運動系，感覚系，協調運動に異常を認めず，深部腱反射は正常で病的反射もみられなかった．頭部MRIでは拡散強調画像で左内包後脚に一致して高信号域が認められ，構音障害の原因は左内包後脚に限局した脳梗塞によるものと考えられた．【結論】構音障害は皮質延髄路が障害されることにより生じることが知られており，解剖学的に皮質延髄路は内包膝部を走行するといわれている．しかし，症例1，症例2ともに内包後脚の障害により構音障害が認められており，従って本2例にみられた構音障害の発症メカニズムとして皮質延髄路は内包膝部のみならず内包後脚内も走行し，その部分の限局された障害により構音障害のみを呈したと考えられた．本2例は構音障害の解剖学的機序を考察するうえで貴重な症例であると考えられた．

P(1)-040
下肢単麻痺（感覚麻痺を含む）を呈した脳梗塞6例の臨床的検討

横須賀共済病院神経内科
入岡　隆，曽我一將，東　美和，新美祐介

【目的】MRIは脳梗塞の臨床診断精度の向上，解剖学的病巣と臨床症状の詳細な解析など，脳梗塞の臨床において必要不可欠なものである．脳梗塞症例全体において下肢単麻痺のみを呈する頻度は稀と考えられるため，実際に診療経験した6例の臨床的検討を行い，特徴を抽出する．【方法】62歳から97歳までの男性症例6例において，神経症候，脳梗塞リスク・ファクターの有無，合併症，MRI・MRAを含めた画像診断，循環器系検査を解析した．【結果】5例が下肢単麻痺，1例が一側下肢に限局した感覚障害を呈した．6例中3例で初診時に腓骨神経麻痺が疑われた．各症例において，高血圧ほか脳梗塞・動脈硬化のリスク・ファクターを複数認めた．6例中3例で，虚血性心疾患に対する冠動脈造影あるいはステント治療の既往があり，そのうちの2例が冠動脈造影検査後に脳梗塞を発症した．下肢単麻痺の責任病巣をMRIで同定したが，6例中4例で中心前回下肢領域，1例で中心前回下肢領域を含む分水嶺梗塞，1例で放線冠に急性期病変を認めた．頭頚部血管の画像検査において，6例中4例に病巣側の頸動脈狭窄症，1例で前大脳動脈起始部の狭窄病変を認めた．【結論】下肢単麻痺を呈する脳梗塞は，アテローム血栓性脳梗塞による中心前回下肢領域の小皮質梗塞の頻度が高い可能性が示唆された．腓骨神経麻痺が疑われるような下垂足患者においても，脳梗塞リスク・ファクターを複数有する高齢者においては，積極的にMRI検査を行い，脳梗塞の可能性を鑑別する必要があると思われた．

P(1)-041
小脳障害により出現する方向固定性水平性眼振と方向交代性上向性眼振

[1]平塚共済病院神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
城倉　健[1]，中江啓晴[1]，山本良央[1]，山端雄一[1]，田中章景[2]

【背景】半規管系前庭動眼反射（cVOR）は片葉と虫部により制御され，耳石器系前庭動眼反射（oVOR）は虫部のみにより制御されている．一方，小脳障害では，患側向き方向固定性水平性眼振（IHN）と方向交代性上向性眼振（AGN）が出現する．【目的】小脳障害によるIHNとAGNの機序を知る．【方法】小脳の血管障害により出現したIHN（n=8）とAGN（n=8）について，責任病変の部位と頭位による変化を検討した．【結果】病変部位はIHN，AGNともに虫部の微小出血ないし虫部を含む後下小脳動脈領域の梗塞であった．ただし，IHN病変の方が，やや外側に広がっている傾向を認めた．IHN，AGNともに健側を下にした時の患側向き（上向性）眼振が最大で，患側下頭位での眼振は，IHNとAGNで方向は異なるものの軽微であった．【結論】病変が外側に及べば，虫部とともに片葉からの経路が影響を受けてcVOR脱抑制が前景に立つのでIHNとなるが，oVOR脱抑制も存在するので健側下頭位で眼振が増強する．一方，病変が虫部のみなら，虫部により制御されているoVOR脱抑制が前景に立つのでAGNとなるが，cVOR脱抑制も多少存在すれば，やはり健側下頭位で眼振が増強する．従って，一見異なるIHNとAGNは，cVORとoVORの両者の脱抑制の割合により表現型が異なる連続した眼振と捉えることが可能である．

P(1)-042
小脳単独梗塞での眼球共同偏倚についての検討

[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
西村寿貴[1]，尾原知行[1]，長束一行[2]，峰松一夫[1]，豊田一則[1]

【目的】テント上や脳幹部梗塞での眼球共同偏倚（conjugate eye deviation: CED）はよく知られているが，小脳単独梗塞でのCEDについては一定の見解が得られていない．本研究では小脳単独梗塞でのCEDについて検討を行った．【方法】2005年1月から2012年10月までに発症7日以内に入院した片側小脳単独梗塞症例を対象とした．初診時頭部CTまたはMRIで，頭部軸位に対して両眼が10度以上偏倚しているものを，画像上のCEDと定義した．診察および画像上のCEDの頻度と，小脳梗塞の部位との関連を後方視的に検討した．【結果】解析対象となった片側小脳単独梗塞患者は46例（男性72%，年齢中央値71.5歳）であった．梗塞領域はPICA領域32例（内側18例，外側3例，内外側11例），AICA4例，SCA10例であった．発症から画像検査までの時間 の中央値は7時間（0-161時間）であった．46例中診察でCEDを認めた例はなかったが，画像上のCEDを17例（37%）に認め，健側偏倚12例（26%，PICA内側6/18例，外側1/3例，内外側3/11例，AICA0/4例，SCA2/10例），患側偏倚5例（11%，PICA内側2/18例，AICA1/4例，SCA2/10例）であった．発症12時間以内に画像検査を行った患者24例に限ると，画像上のCEDを42%に認めた．初診時CEDを認めた17例中画像のフォローが行われた15例では，全例でフォローアップ時（発症から107時間（中央値））にCEDは消失していた．【結論】小脳単独梗塞患者において急性期頭部画像上でCEDを4割の症例で認めた．

P(1)-043
脳梗塞患者における摂食・嚥下機能の予後に関する研究

[1]関東中央病院耳鼻咽喉科，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[3]関東中央病院神経内科
三谷尚子[1]，服部高明[2]，吾妻玲欧[3]，高橋　真[3]，坂本昌己[3]，稲葉　彰[3]，織茂智之[3]

【目的】急性期脳梗塞患者の摂食・嚥下機能の予後，特に経口での栄養摂取が可能になるかどうかについて，頭部画像との関連を検討した．【方法】対象は右利き初発脳梗塞患者58例（男性36例，女性22例，平均72.3±13.2歳）．テント上病変39例（男性23例，女性16例，平均73.8±11.4歳），テント下病変19例（男性13例，女性6例，平均69.2±16.1歳）．方法は，発症後7日以内に「段階的水飲み検査」「水飲みテスト」を基に嚥下機能を評価した．経口での栄養摂取が困難であると判断された場合は評価を継続し，機能の改善に応じて食事開始や食形態変更を行った．また，「摂食・嚥下状況のレベル」に沿って摂食・嚥下状況を記録し，それらと画像を比較検討した．【結果】①テント下病変では全例で発症後10日以内に経口での栄養摂取が可能となった．②テント上病変では39例中2例で発症後30日を経過しても経口での栄養摂取が確立せず，いずれも先行期（嚥下の前段階：食物を認知し，口に運ぶまでの段階）障害で，左島皮質全域の損傷がみられた．③7例は病巣に島皮質を含むにも関わらず，経口での栄養摂取が可能であったが，これらは島皮質前部の損傷が部分的か，島皮質全域であっても右側の損傷であった．【結論】初発テント上病変では殆どの症例で発症後1ケ月以内に経口による栄養摂取が可能となる．しかし，右利きの左側島皮質前部の全域損傷は先行期の障害を遷延させると推測され，長期的な代替栄養の検討を必要とする可能性がある．

P(1)-044
標準失語症検査の聴覚的「単語の理解」障害と「短文の理解」障害の責任病巣

[1]静岡済生会総合病院神経内科，[2]静岡済生会総合病院リハビリテーション科
鈴木康弘[1]，兒島辰哉[1]，高森元子[1]，吉井　仁[1]，田呂丸いずみ[2]，佐々木香苗[2]，竹原由美[2]，杉山稔子[2]

【目的】標準失語症検査には「聴く」に関する4つの課題がある．病巣部位によって4つの課題の成績は異なるかを検討した．【方法】対象は過去10年に，2葉以下に限局した病巣の脳血管障害で入院し，標準失語症検査を行なった77例．「単語の理解」対「短文の理解」，「単語の理解」対「口頭命令に従う」，「単語の理解」対「仮名の理解」というように，2課題 の成績を比較し，一方の課題の成績はよいが他方が不良という特徴のある症例の病巣を検討した．【結果】病巣に特徴があったのは「単語の理解」と「短文の理解」の成績の解離例だった．「単語の理解」の成績が満点でなく，「短文の理解」の成績+2点以下の症例（単語理解力の相対的低下例）が8例あった．その病巣は6例が前頭葉，5例が頭頂葉，2例 が側頭葉に及んでいた．一方「短文の理解」の成績が「単語の理解」の成績－5点以下，かつ5割未満の症例（短文理解力の相対的低下例）も8例あった．その病巣は1例が前頭葉，8例全例が頭頂葉，6例が側頭葉に及んでいた．これ以外の課題の組み合わせの成績解離には病巣の特徴はなかった．【結論】単語の聴覚理解力が比較的保たれ，文の聴覚理解力がめだって障害されるのは，後方領域に病巣をもつ患者である．

P(1)-045
高齢者認知症における大脳白質病変と血清アディポネクチンの関連

藤田神経内科病院神経内科
藤田祐之，豊本高史，藤田長久

【目的】認知機能の低下した高齢者における大脳白質病変の程度と血清アディポネクチン濃度との関係を明らかにする．【方法】認知機能低下を主訴に受診，または認知症に関して評価目的に受診した52名，男性20名，女性32名を対象とした．血清アディポネクチンと高分子量アディポネクチン濃度測定はエスアールエル社に委託し，大脳白質病変，年齢，性別，BMI，簡易知能評価スケール（HDS-R, MMSE）との関係について検討した．大脳白質病変は頭CTによる評価で，側脳室周囲の病変（PVL）と深部白質病変（DWML）を区別し，いずれもFazekas分類を用いた．【結果】平均年齢は男性79.2歳，女性79.8歳．血清アディポネクチン濃度は平均19.1μg/ml, 男性16.5μg/ml, 女性20.7μg/mlであり女性で有意に高かった．単相関では，血清アディポネクチン濃度と高分子量アディポネクチンの間には強い正の相関を認めた（r = 0.98，P<0.001）．血清アディポネクチン濃度と年齢の間には正の相関（r = 0.31，p = 0.024），血清アディポネクチン濃度とPVLの間には正の相関（r = 0.29，p = 0.033），血清アディポネクチン濃度とDWMLの間には正の相関（r = 0.38，p = 0.006）を認めた．【結論】本研究からはアディポネクチンがどのように大脳白質病変に関与しているか知りえないが，高アディポネクチン血症が白質病変に対して代償性に血管保護的に働いている可能性や，アディポネクチン受容体以降のシグナルが低下したアディポネクチン抵抗性といえる病態の存在，または低アディポネクチン濃度の白質病変を伴う高齢者は予後不良のため既に除外されている可能性が考えられた．

P(1)-046
地域疫学調査における大脳白質病変の運動機能，認知機能，精神機能に及ぼす意義

[1]鳥取大学医学部脳神経内科，[2]松江生協病院
山脇美香[1]，山本幹枝[1]，中下聡子[1]，植村佑介[2]，和田健二[1]，中島健二[1]

【目的】大脳白質病変に関連する日本人を対象とした疫学研究は少ない．地域疫学調査により，一般住民における大脳白質病変の評価を行い，生活習慣との関連を検討し，運動機能，認知機能および精神機能に及ぼす影響ついて検討する．【方法】島根県海士町において2009年10月1日時点で65歳以上の全住民を対象に頭部MRI，血液検査，UPDRS，MMSEおよびGDSを施行した．頭部MRIにてFazekas分類を用い，Periventricular hypertensities (PVH) (0-3点)，White matter hyperintensities (WMH) (0-3点) を評価し，0・1，2，3の3群に分類した．【結果】692名（受診率76．9%，男性　304名，女性　388名）に頭部MRIを施行した．平均PVLスコア1.25±0.92点，平均WHMスコア1.46±0.98点であった．PVH高値群では，年齢，ラクナ梗塞およびGDSは正，LDL-Cは負の相関を示した．WMH高値群では年齢，ラクナ梗塞および高血圧既往は正，アルコールおよび1，5AGは負の相関を示した．MMSEはWMHと，GDSはPVHと相関を認めた．【結論】高齢者における大脳白質病変は高血圧，血糖と関連しており，認知機能および精神機能に影響を及ぼしていることが示された．

P(1)-047
施設入居時に発症した高齢発症脳梗塞の転帰の検討

[1]福西会病院神経内科，[2]福岡大学医学部神経内科
三嶋崇靖[1]，尾畑十善[1]，坪井義夫[2]

【目的】高齢発症脳梗塞患者における脳梗塞発症場所による転帰の違いについて検討した．【方法】2010年1月から2012年3月までに入院した65歳以上の急性期脳梗塞患者で，介護老人保健施設や療養病床などで発症した症例（施設発症例）に関して，発症年齢，在院日数，退院時のmodified Rankin Scale (mRS) について検討し，自宅発症者との比較を行った．【結果】対象症例は84例（男性39例，女性45例）で，うち施設発症例は19例 (22.6%) であった．施設発症例は自宅発症例に比べ高齢 (87.3±5.9歳，自宅発症77.4±7.4歳，p<0.0001) で，在院日数（施設発症23 [15-37] 日，自宅発症19 [15-30] 日，p=0.5169）に有意差はなかったが，予後不良であった（退院時mRS 5 [4-5]，自宅発症3 [1-4]，p<0.0001）．【結論】今回，施設発症の急性期脳梗塞症例は自宅発症と比較して，発症年齢が高く予後不良であることが判明した．在院日数に有意差はなかったが，同年齢であれば，施設発症例が，自宅発症と比較して在院日数が短い可能性もあり，今後の症例の蓄積が必要である．

P(1)-048
加速度計を用いた歩行動態分析システムの開発：片麻痺およびパーキンソン病への適用

[1]東京工業大学総合理工学研究科知能システム科学専攻，[2]関東中央病院神経内科，[3]日産厚生会玉川病院リハビリテーション科
太田玲央[1]，西　辰徳[1]，磯崎保徳[1]，内富寛隆[1]，織茂智之[2]，和田義明[3]，三宅美博[1]

【目的】脳血管障害やパーキンソン病 (PD) 患者の歩行障害に対して，歩行のリハビリテーション（リハビリ）が行なわれるが，リハビリの効果判定には，臨床の現場で簡便に行う事が可能な歩行評価法が求められる．我々は腰の加速度から算出した腰軌道に基づく歩行計測法の構築行ってきた．本研究では，片麻痺患者のBrunnstrōm stage (BS) を腰軌道から分類器の構築と評価を行った．また，PD患者に対しても，腰軌道特徴量の変動に注目し健常者との比較をおこなった．【方法】対象：32名の片麻痺患者 (BS: III-VI) と，12名のPD患者 (Hoehn-Yahr の重症度分類: 2-3)，5名の健常若年者．方法：患者は腰椎L3付近に加速度計を装着し約1分間直線の廊下を歩行し，腰軌道を2組ずつ算出した．両足の接地情報を用いて，歩行周期の変動係数 (CV) が最小となる連続する10歩行周期分の前額面の腰軌道の特徴量5つを算出した．1) 片麻痺患者に対しては，この5つの特徴量を入力とするBSの分類器を構成し，クロスバリデーション法によって判別精度を推定した．2) 特徴量の一つである持ち下げ幅左右非対称性のCVを求め，PD患者群と健常者群を比較した．【結果】1) 片麻痺患者のBS判別精度は約88%であり，リハビリ改善効果の評価に用いられる事が示唆された．2) PD患者 (69±22%) と健常者群 (54±14%) では，持ち下げ幅左右非対称性のCVに差があった (t=2.37，p=0.023)．【結論】腰軌道に基づく歩行計測システムによる重症度評価への応用の有効性を確認した．片麻痺患者のリハビリ改善評価と，PD患者の歩行障害の分析に有用なツールであることが示唆された．

P(1)-049
レビー小体型認知症（DLB）に対する微小血管病変の関与－微小出血（MB）を中心に

昭和大学横浜市北部病院内科神経
福井俊哉，大湾喜行，山崎貴博，金野竜太

【目的】DLBではLBの量と血管病変 (PVH/WMH，lacuna) の量が反比例するとの説 [Ghebremedhin E 2010] があるがその臨床的意義は明らかでない．一方，アルツハイマー病 (AD) では皮質MBが高頻度でありWMHと相関するが認知との関連は低いとされる [Pettersen JA 2008]．そこで，DLBにおけるMB/血管病変の頻度・分布，それらの臨床的意義について解明することを目的とする．【方法】対象はAD 83例 (NINCDS-ADRDA診断基準)，DLB 61例 (McKeith診断基準)．方法は，血管性危険因子（高血圧・糖尿病・脂質異常症・心房細動，抗血小板薬使用）の有無をを調査．1.5T MRI T2*-weighted画像上にて，皮質/皮質下・基底核/視床・脳幹小脳のMB数を実測．FLAIR画像にてPVHとWMHの程度を半定量化 (Fazekas法)．DLB症例では発症時の主症状（認知・精神・運動）とMIBG心筋シンチ結果（早期・後期心臓縦隔比，washout rate）を追加調査．各種因子をAD-DLBの2群で比較 (t検定)．MB合併, DLB初発症状, MIBG心筋シンチ結果に対する決定因子を線形回帰/ロジスティック回帰分析にて判定．【結果】1) ADとDLBの患者背景は類似していたが，脂質異常症と心房細動がADで多い傾向があった．2) 全MB (AD18%，DLB16%) と皮質MB (AD, DLBとも10%) の頻度は両疾患で同等であったが, MB総数はDLBで多かった．3) MB分布はADでは後頭葉に多く，DLBでは深部に多かったが有意の差ではなかった．4) MB陽性AD/DLBではPVH/WMHが陰性例よりも有意に高度であり，WMHがMBの有意な決定因子であった．5) MB陽性DLBでは認知障害発症が多く，精神/運動障害発症が少なかった．6) MB陽性DLBでは陰性例に比べて早期/後期心臓縦隔比が有意に高かった．【結論】ADとDLBにおけるMBの病態は類似するが，MB部位/数からDLBでは血管性危険因子の関与がより強い．MBの存在がDLBの初期症状とMIBG心筋シンチ結果を修飾する可能性が示唆される．

P(1)-050
MRIからみたLewy小体型認知症における脳アミロイド血管症

国立病院機構宇多野病院神経内科
村井智彦，山本兼司，大封昌子，高坂雅之，林隆太郎，須藤慎治，大江田知子，小西哲郎，澤田秀幸

【目的】Lewy小体型認知症 (DLB) を病理学的に見るとLewy bodyの出現のみならず，老人斑が見られ，脳内にAβが沈着していることが報告されている．一方，アルツハイマー型認知症病理学的所見からは，Aβの沈着は脳実質のみならず，脳アミロイドアンギオパチー (CAA) としても認められ，一定の程度を超えたものはMRIでも描出可能となっている．本研究では，DLBにおけるCAAの合併頻度を脳MRI所見から検討する．【方法】対象は2012年1月1日から10月31日の期間に脳MRIT2*強調画像を撮像したパーキンソン病患者およびDLB患者132人．T2*強調水平断像で直径2mm～5mmの均一な球状低信号をmicrobleedsとみなし，CAAの指標とした．ただし，両側淡蒼球に認める低信号は石灰化とみなして除外した．DLBは第3回国際ワークショップの診断基準に従った．パーキンソン病はUK brain bank診断基準に従い，このうちDSM-IVの認知症診断基準を満たしたものをPDD，それ以外をPDとした．DLB，PDD，とPDの3群で頻度を比較した．【結果】各疾患群の背景因子を比較すると，DLBは他2群よりも，男性が多く，高齢発症で，罹病期間が短いという特徴があった．降圧剤の内服は各群で同程度であった．皮質・皮質下にmicrobleedsを認めた割合は，PD (n=94) では8例 (9%) に対して，DLB3例 (19%)，PDD2例 (18%) であった．またDLBにおけるMicrobleedsの分布に関しては側頭葉・後頭葉の皮質・皮質下に多発していた．【結論】皮質・皮質下のmicrobleedsは，PDと比較してDLB，PDDで高頻度であった．剖検例ではDLB・PDDにおけるCAAの合併率が高いことが報告されており，MRI画像上からも同様の結果が得られた．

P(1)-051
Lewy小体型認知症および認知症を伴うParkinson病における脳MRI上の脳血管病変の検討

横浜市立大学医学部神経内科
上木英人，工藤洋祐，東山雄一，中村治子，児矢野繁，田中章景

【目的】Lewy小体型認知症 (DLB) はしばしば種々の程度のAlzheimer病変を伴う．一方，Alzheimer病 (AD) の診断基準を満たしさらに脳血管病変を有する場合に，脳血管障害を有するAlzheimer病 (AD with　CVD) とする概念が広く受け入れられている．しかし，DLBの脳MRIにみられる脳血管病変についての十分な研究はこれまでに行われていない．そこで，DLBの脳MRIにどの程度脳血管病変がみられるかを明らかにし，同様に認知症を伴うParkinson病 (PDD) の脳MRIについても検討する．【方法】DLB診断基準改訂版でpossible DLBに該当し，かつ心筋MIBGシンチグラフィーでH/M比の後期相が1.5以下であるものを対象とし，PDDとDLBはone-year ruleを用いて区別した．これらDLBおよびPDD患者に対して直近で施行した脳MRIを後方視的に検討した．MRIの脳血管病変については，Shinoharaらの側脳室周囲病変 (PVH) と深部皮質下白質病変 (DSWMH) のグレード分類を用いて各々グレード0～4までの5段階に分類した．【結果】DLBは男性7例，女性5例，合計12例で，MRI撮像時の年齢は平均75.9±6.5歳．PDDは男性5例，女性1例，合計6例で，MRI撮像時の年齢は平均71.7±2.7歳．画像上のPVHについてはDLBでは12例中11例がグレード2以上，PDDでは6例中4例がグレード2以上であった．DSWMHについてはDLBでは12例中8例がグレード2以上，PDDでは6例中3例がグレード2以上であった．一方，PVHもしくはDSWMHでグレード0に相当するものはDLB，PDD共に認められなかった．また，最も高度なグレード4に相当するものは，PVHがDLBで1例，DSWMHがDLBで2例認められたが，PDDではいずれも認めなかった．【結論】DLBおよびPDDではいずれも脳血管病変による虚血性変化が高率に認められ，特にDLBの一部で高度なものもみられた．AD同様，DLBでは脳血管病変を伴うことが一般的であることが明らかになり，血管性認知症とのオーバーラップについての検討が必要になると考えられた．

P(1)-052
DLBの診断におけるドーパミントランスポーター（^{123}I-FP-CIT）の有用性

東京医科大学病院老年病科
羽生春夫，櫻井博文，清水聰一郎，金高秀和，佐藤友彦，岩本俊彦

【目的】第3回DLB国際ワークショップでは，SPECTまたはPETによる大脳基底核におけるドーパミントランスポーター（^{123}I-FP-CIT）の取り込み低下が示唆的特徴の1つに加えられている．実際に，海外では多くの^{123}I-FP-CITの臨床経験から，PDやDLBにおける診断的有用性が確認されている．今回，本邦で行われたNMA78第Ⅲ相臨床試験の自験例の成績の中から，DLBにおける補助診断としての有用性を報告する．【方法】対象はprobable DLB5例（69～82歳，すべて男性）とprobable AD3例（69～80歳，すべて男性）である．MMSE 17～25と認知症は比較的軽度である．NMA78 111MBqまたは185MBqを投与し，3時間および6時間後の2回SPECT検査を施行し，定性的及び半定量的に線条体の集積を比較した．【結果】ADの3例はすべて線条体の集積は正常であった．DLBの5例中4例は集積の低下がみられたが，1例は正常集積と判定された．この1例はパーキンソン症状がごく軽微であり，比較的線条体が保たれていたため，正常と判定されたものと考える．しかし，線条体の回りの集積（バックグラウンド）と比較することで，線条体の集積が低下していることを判定できた．【結論】DLBの症例では，NMA78の線条体における集積低下がみられ，^{123}I-FP-CITの診断的有用性が認められた．しかし，パーキンソン症状が軽微な場合には集積が低下しにくく，評価が困難な場合がある．このような場合には視覚的判定に加えて定量的な評価を行うことでより精度の高い診断が期待される．

P(1)-053
DLB患者の脳血流量のコンピュータ支援診断システムとSEE法による経時的検討

[1]国立病院機構舞鶴医療センター臨床研究部，[2]国立病院機構舞鶴医療センター神経内科
吉岡　亮[1]，大道卓摩[2]，安田　怜[2]，結城奈津子[2]

【目的】レビー小体型認知症（DLB）患者の脳血流量の経時的変化を明らかにする目的で，経時的なDLB患者のIMP-SPECT所見をコンピュータによる診断支援システムを用いて解析を行った．【方法】IMP-SPECTを2-4回以上経時的に施行した70-92歳（80.7±5.4歳）の16例のDLB患者（男性5名，女性11名）で，12-51月間の経過を評価した．MIBG（H/M）は全例で低下していた．IMP-SPECTデータを特定のROI内のZ-score合計値を複数正常例値と比較するコンピュータ支援診断システム（CADS）と3D-SSPの脳表面投射データを解剖学的部位に集計し，複数正常例値と比較するstereotactic extraction estimation（SEE）法で解析した．【結果】1）CADSによる特定部位での有意な脳血流量低下は，頭頂葉皮質：15例，楔前部+後部帯状回：11例，外側後頭葉：8例，内側後頭葉：9例で認められた．2）CADSによる経時的な後頭葉の特定部位での有意な血流量低下は，+ to +: 4例，- to +: 3例，+ to -: 3例，- to -: 6例であった．3）SEE法により脳血流量の経時的低下は後頭葉進行型: 5例，辺縁葉進行型: 2例，側頭頭頂葉進行型: 6例，非進行型: 3例に分けられた．4）CADSによる後頭葉での特定部位での血流量低下が+ to +群と- to +群は主としてSEE法での後頭葉進行型，辺縁葉進行型に相当し，+ to -群と- to -群は側頭頭頂葉進行型，非進行型に相当していた．【結論】DLBの経時的な脳血流量の低下は後頭葉進行型と側頭頭頂葉進行型に大別された．

P(1)-054
レビー小体型認知症の早期診断におけるMIBG心筋シンチグラフィの有用性

国立病院機構大牟田病院神経内科
後藤和也，藤本雄一，菅原三和，渡邉暁博，荒畑　創，笹ヶ迫直一，古谷博和，藤井直樹

【目的】レビー小体型認知症（DLB）は認知症疾患の中でアルツハイマー型認知症（AD）に次いで2番目に多い．認知症，パーキンソン症状，幻視など様々症状を呈するが，初期には診断基準を満たさず，ADなど他の認知症との鑑別が難しいこともある．一方，DLBではMIBG心筋シンチグラフィでH/M比の低下することが知られており，診断に有用とされている．しかし，DLBの罹病期間とMIBG心筋シンチグラフィのH/M比（後期相）との関係については報告が少ないため検討した．【方法】対象期間は2006年～2012年で，国際ワークショップ診断基準改訂版でprobable DLBと診断した者を抽出し，MIBG心筋シンチグラフィのH/M比と症状発現からMIBG心筋シンチグラフィ施行までの期間との関係を調べた．【結果】Probable DLBと診断した患者は19名で年齢は77.8±6.3歳，MIBG心筋シンチグラフィを施行した時期は症状発現から3ヶ月～4年9ヶ月，H/M比（後期相）は1.03～1.65といずれも低下していた．【結論】Probable DLBの症例では早期からMIBG心筋シンチグラフィのH/M比（後期相）の低下しており，早期診断に有用な検査の可能性がある．

P(1)-055
レビー小体型認知症には健忘型軽度認知障害のみの時期がありうる

東邦大学医療センター佐倉病院神経内科
榊原隆次，舘野冬樹，岸　雅彦，露崎洋平，尾形　剛，治田寛之

【目的】レヴィー小体型認知症（DLB）の核症候（認知症，自発パーキンソン症候）を欠き，MIBG低下を伴う，健忘型軽度認知障害（amMCI）症例を報告する．【方法】3年間に記憶障害を訴えて受診した254名（男性106名，女性148名，平均年齢72.5歳［48-95歳］）に対して，神経学的診察，心理検査（MMSE，FAB，ADAScog），脳MRI，脳血流SPECT，MIBG心筋シンチグラフィーを施行した．【結果】amMCIの診断基準を満たした者は44名であり，このうち13名（30%）がMIBG低下を示したが，13名の特徴として，全例が高齢者（＞65歳），性別の差なし，緩徐進行，全汎認知機能の保持（MMSE24.8/30），前頭葉機能の低下（FAB 12.5/18），5名に視覚性幻覚あり．自律神経症候（夜間頻尿，便秘，起立性低血圧），REM睡眠行動異常，後頭葉血流低下が一部にみられた．【結論】これらのamMCI症例は，初期のDLBである可能性が考えられた．amMCIにFAB低下，視覚性幻覚，自律神経・睡眠異常などを伴う場合，特にDLBの初期を疑い，MIBG心筋シンチグラフィーを施行すると良いと思われる．

P(1)-056
レビー小体型認知症の眼球運動障害に関する検討

旭川医科大学病院第一内科
片山隆行，鹿野耕平，浅野目明日香，高橋佳恵，齋藤　司，澤田　潤，長谷部直幸

【目的】眼球運動障害はParkinson-plus syndromesの重要な徴候であるが，レビー小体型認知症（DLB）に関するsystematic reviewは乏しい．そこで後方視的に初診時神経所見について検討し眼球運動障害の有無を検討した．【方法】McKeith診断基準でprobableまたはpossible DLBと診断された20名について，後方視的に初診時神経所見について検討し眼球運動障害の有無を検討した．脳MRI・心筋MIBGシンチ・脳血流シンチの結果も併せて検討した．【結果】20名のDLB自験例で8例（40%）に眼球運動障害を認めた．このうち上方注視障害5例，下方注視障害5例，側方注視障害3例であった．MIBGシンチでは10名に集積異常を認め脳血流シンチでは15名に異常を認めたが，眼所見との明らかな対応は認められなかった．【結論】DLB自験例で40%に眼球運動障害を認めた．このような症例では進行性核上性麻痺などとの鑑別が重要であり心筋MIBGシンチが診断上有用であると思われた．病理学的責任病巣については内側縦束吻側間質核（riMLF）やCajal間質核，前頭眼野などが推定されたが今後の検討が必要と思われた．

P(1)-057
レビー小体型認知症における抗パーキンソン病薬の選択

神戸大学神経内科・分子脳科学
古和久朋，苅田典生，戸田達史

【目的】レビー小体型認知症（以下DLB）は，薬剤過敏性を示すことが特徴であり，パーキンソニズムの軽減を目指した各種パーキンソン病治療薬（抗パ剤）使用により，幻視や事実誤認等の各種精神症状が出現，悪化することをしばしば経験する．本研究では，現在上市されている抗パ剤をDLB患者に用いるにあたり，その安全性を後方視的に検討することを目的とした．【方法】対象は2011年4月より2012年9月までに当科外来受診したDLB 11例，認知症を伴うパーキンソン病（PDD）13例．当科外来以前の治療歴や副作用歴も含めたすべての抗パ剤使用歴と，幻視等の認知症症状の有無について後方視的に検討した．【結果】対象24例中6例は抗パ剤の使用歴はなかった．抗パ剤を使用された18例ではいずれの薬剤でもパーキンソン症状の改善が記載されていた．6例では一過性の幻視，妄想あるいは悪心などの症状により抗パ剤（トリフェキシフェニジル，アタンタジン，プランペキソール，エンタカポン，レボドパ製剤）が中止や変更となっていた．セレギリンは1例にも投与されていなかった．処方されていた抗パ剤の中では，ゾニサミド（11例中11例），レボドパ製剤（11例中10例），エンタカポン（6例中5例）の3剤は副作用の出現がない，あるいは出現頻度が低く内服継続が可能であった．4例はレボドパ製剤単独治療であった．【結論】DLB/PDD患者のパーキンソン症状を治療する場合には，症状の改善効果のみならず，副作用，なかでも認知症症状の悪化を来さぬように配慮する必要がある．その観点に立つと，本研究からはレボドパ製剤，ゾニサミド，エンタカポンが安全性の高い薬剤といえる．今後はDLB/PDDを対象として前方視的検討が必要である．

P(1)-058
成人型Alexander病の2例

[1]国立病院機構岡山医療センター神経内科，[2]京都府立医科大学神経内科
高橋義秋[1]，香西由子[1]，奈良井恒[1]，大森信彦[1]，真邊泰宏[1]，吉田誠克[2]

【目的】Alexander病はグリア線維性酸性蛋白 (GFAP) 遺子変異によりアストロサイト内にRosenthal線維が過剰に蓄積し，その機能が障害されて生じる常染色体優性の遺伝形式をとる稀な神経変性疾患である．今回我々は，希少な成人型Alexander病を2例経験したため報告する．【方法】症例1は37歳男性で，約1年前から徐々に増悪する歩行障害を契機に入院となった．神経学的には，四肢深部腱反射亢進，両側Babinski反射など病的反射陽性，両下肢痙縮，痙性歩行，四肢体幹失調，膀胱直腸障害を認めた．頭部MRI FLAIR画像で側脳室周囲深部白質，第4脳室周囲に高信号を，頸椎MRIで延髄から上部頸髄に著明な萎縮を認めた．Alexander病を疑い遺伝子検査を施行し，GFAP遺伝子変異，p.R416W (c.1260 C>T) を認めた．症例2は32歳女性で，仕事中に突然両下肢の脱力が出現したため，入院となった．症状は約1時間で改善したが，2年前にも同様の病歴があり，低身長 (137cm)，WAIS-Ⅲ IQ 62と精神遅滞を認めた．神経学的には，両上肢深部腱反射の軽度亢進，下顎反射陽性，Hoffmann反射陽性を認め，立位でふらつきがありMann肢位は不可能であった．頭部MRIで側脳室周囲深部白質，第4脳室周囲にFLAIR画像で高信号を，延髄から上部頸髄に萎縮を認めた．Alexander病を疑い遺伝子検査を行い，GFAP遺伝子変異，p.R276L (c.827 G>T) を認めた．以上の当院で経験したAlexander病の2例の臨床的特徴をまとめた．【結果】Alexander病は発症年齢により，乳児型，幼児型，成人型と分類されており，特に成人型Alexander病は臨床的に幅広い症状を呈すると報告されている．本例は発症年齢からはいずれも成人型に分類されるが，臨床的特徴として症例1は成人型に多い延髄・脊髄優位型，症例2は乳児型に多い大脳優位型の特徴を呈していた．【結論】成人型Alexander病は，多彩な臨床症状を呈した．

P(1)-059
剖検例からみた嗜銀顆粒性認知症（AGD）の臨床像

[1]小山田記念温泉病院神経内科，[2]愛知医科大学加齢医科学研究所
森　恵子[1]，岩崎　靖[2]，伊藤益美[1]，辰己新水[2]，三室マヤ[2]，吉田眞理[2]

【目的】AGDと病理診断された症例の臨床像を明らかにする．【方法】神経病理学的にAGDと診断された4例 (男性1例，女性3例) を対象に後方視的に臨床症状を検討する．【結果】発症年齢は平均77.3歳 (71-85歳) で，初発症状は記銘力障害の他，パーキンソニズム，精神症状，不眠，被害妄想，徘徊などであった．経過中自宅介護が困難となり全例が施設入所となっていた．臨床症状で特徴的だったのは，自己中心的行動や介護への抵抗，極度の火の不始末，盗食，繰り返す抑うつ症状などであった．施設入所後に問題行動が目立たなくなった症例が1例認められた．画像は全例に両側側脳室下角の開大，海馬の萎縮がみられた．2例で海馬萎縮に軽度左右差を認め，1例は両側とも高度に萎縮していた．海馬萎縮の程度は様々で経過年数との関連は認めなかった．臨床診断は，疑いを含めたアルツハイマー型認知症3例，認知症を伴うパーキンソン病1例であった．合併症としては，心筋梗塞2例，前立腺癌1例であった．経過中1例に抗アルツハイマー病薬が投与されていたが，効果は不明であった．他の1例はパーキンソン病に伴う認知症として抗パーキンソン病薬が投与されていたが，やはり明らかな有効性は認めていなかった．周辺症状に対し，睡眠薬，抗うつ剤，抗精神病薬の投与が行なわれていた．発症から死亡までは平均12.3年で，死亡原因は肺炎2例，乳癌，心筋梗塞が各1例であった．病理所見において，嗜銀顆粒の分布はSaito stage IIIが3例，II/IIIが1例であった．NFTの程度はBraak stage IIが1例，IIIが3例であった．その他に脳挫傷を1例，多発性脳梗塞を1例認めた．【まとめ】嗜銀顆粒性認知症の臨床症状について検討した．徘徊や易怒性，介護抵抗などが目立った．嗜銀顆粒性認知症の確定診断には病理学的検索が必要となるが，病理診断された症例の臨床像をさらに蓄積していくことが重要である．

P(1)-060
成人発症エオジン好性核内封入体病の家族例・孤発例における臨床像の検討

東京大学神経内科
間野達雄，大友　亮，代田悠一郎，石浦浩之，岩田　淳，寺尾安生，
清水　潤，後藤　順，辻　省次

【目的】エオジン好性核内封入体病は稀な進行性神経変性疾患であり，臨床像が極めて多彩．自験例と既報告を比較し臨床像を明らかにする．【方法】自験例2例 (家族性1例，孤発例1例) について検討した．【結果】〈症例1〉79歳女性．40歳から振戦が出現し徐々に増悪．74歳から記銘力障害，自発性低下を中心に認知機能障害が出現．神経学的には両上肢安静時・姿勢時振戦，四肢失調，四肢遠位筋萎縮，四肢腱反射低下，網膜変性症を認めた．頭部MRIで前頭葉優位びまん性白質脳症，拡散強調画像でU-線維高信号を認めた．皮膚生検で核内封入体病と診断．家系内に4世代にわたる部分症状の多様な組み合わせを認めた．〈症例2〉70歳男性．65歳頃から軽度自発性低下，軽度認知機能障害が出現．神経学的には軽度末梢筋力低下，腱反射低下を認めた．頭部MRIでびまん性白質脳症と拡散強調画像でU-線維の高信号を認めた．皮膚生検・直腸粘膜生検で核内封入体病と診断．家系内に類症なし．〈既報告〉エオジン好性核内封入体が確認されている報告は家族性6報，孤発性22症例検索し得た．家族性では末梢神経障害が全例にみられ，認知症の報告は66%だった．いずれも常染色体優性遺伝形式が示唆された．孤発例で末梢神経障害の記載は14%であり，64%が認知症を，31%で脳炎様の症状を呈した．孤発例で白質脳症を呈した報告は8例，そのうち4症例は拡散強調画像でU-線維に強い高信号を認めた．【結論】白質脳症をともなった認知症が多いのが成人発症では特徴的であり，特に家族性の症例では末梢神経障害を認めた．孤発例では認知症・意識障害の報告が多く，末梢神経障害が評価されていない報告もみられた．小児例で多い錐体外路徴候は稀であった．自験例は特徴的な頭部MRI所見が共通，既報告とあわせ，家族性・孤発性に共通する本疾患に特異的な所見と考えた．

P(1)-061
腫大軸索を伴う遺伝性白質脳症（HDLS）の生検例・病初期剖検例の病理像と脳画像の対比

[1]信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，[2]信州大学医学部神経難病学
木下朋実[1]，木下通亨[1]，近藤恭史[1]，福島和広[1]，吉田邦広[1]，小柳清光[2]，
池田修一[1]

【目的】HDLSでは，神経病理学的に軸索および髄鞘の脱落，軸索の走行不整，腫大軸索（スフェロイド）を伴う白質病変が報告されている．しかしその多くは進行期の剖検例であり，終末像をみていると考えられる．生検例や病初期剖検例の検討は病態解明に意義があると考えた．【方法】*CSF1R*遺伝子解析によりHDLSと確定診断された2例（生検1例，剖検1例）の神経病理学的所見と脳画像を比較した．また検討時点の臨床病期をmodified Rankin Scale（mRS）により分類した．【結果】症例1は発症時51歳女性（*CSF1R* p.R782H　変異）．初診時mRS 2．MRI画像は，前頭葉から頭頂葉にかけての腦萎縮，同部位に初期は斑状，進行期はびまん性の白質病変を認め，白質病変は臨床病期の進行とともに拡大した．SPECTは進行期まで後頭葉の血流は保たれた．56歳時 (mRS5) に施行した右前頭葉生検では，白質に広範な軸索と髄鞘の脱落，軸索の走行不整，多数の腫大軸索を認めた．症例2は発症時40歳男性（*CSF1R* p.K793T変異）．初診時mRS 2．MRI画像は，前頭葉から頭頂葉にかけての脳萎縮，同部位に斑状白質病変を認めた．SPECTでは後頭葉血流は保たれていた．発症の1年2ヶ月後（mRS 3）に腸管感染症，敗血症で死亡．脳肉眼所見では前頭葉脳溝の軽度開大，側脳室拡大，脳梁体部の萎縮を認めた．前頭葉白質は軽度に萎縮，斑状の淡褐色調の病変が散在し，MRIのT2高信号病変の分布とほぼ一致した．側頭葉，後頭葉はほぼ正常にみえた．【考察・結論】画像では2例ともに前頭葉から頭頂葉の脳萎縮，同部位の白質病変を認めた．病初期剖検例の脳肉眼所見は画像上の病変分布とほぼ一致した．HDLSでは白質病変が前頭葉から頭頂葉にかけて始まり，後に他の部位に拡大するが，進行期にも後頭葉は比較的保たれると推測された．

P(1)-062
異なった臨床経過，神経病理を呈した遺伝性プリオン病（P102L）一卵性双生児例

[1]佐賀県立病院好生館脳神経内科，[2]佐賀県立病院好生館病理検査科，[3]長崎大学保健学科，[4]九州大学神経病理
高島　洋[1]，岩崎めぐみ[1]，森　大輔[2]，吉村俊朗[3]，本田裕之[4]，岩城　徹[4]

【背景】同じプリオン蛋白遺伝子変異の家族内発症でも表現型，発症年齢，経過が異なることが知られている．一卵性双生児例では遺伝的因子を排除して病因について考察できる．遺伝性プリオン病 (P102L) の一卵性双生児例で発症年齢に17歳の差がみられた剖検症例を経験したので報告する．【症例】一卵性双生児の姉は，58歳歩行失調で発症し，62歳で認知症，嚥下困難，66歳無動性無言となり，68歳で死亡した (Lancet 1998; 352:1358)．一卵性双生児の妹は，75歳歩行失調で発症し，76歳下肢異常感覚，深部腱反射消失が認められ，MMSEは30点であったが，MRI VSRADが2.83，SPECTで側頭葉から頭頂葉に血流低下があった．77歳に構音障害，認知症 (MMSE 22点) 出現し，78歳で無動性無言となり，79歳で死亡した．いずれもプリオン蛋白遺伝子P102L変異が確認されており，病理解剖された．【結果】一卵性双生児間で遺伝子プリオン病の表現型は同じであったが，妹のほうが発症年齢は17年遅く，死亡までの経過は6年早かった．病理所見は姉の脳重量は790gで，妹の方は1170gであった．ともに海綿状変化，神経細胞の脱落，Kuru斑，プリオン蛋白沈着が認められたが，妹の方には多数の老人斑，神経原線維変化があり，Alzheimer病病理 (CERAD: Frequent, Braak stage: V, NIA-RI: high likelihood) を伴っていた．妹の脳サンプルのWestern blot法ではプロテアーゼ処理でType 1 PrP^{res}に相当する3本バンドとGSSに特徴的とされる8kDa付近のバンドを認めた．【結論】この一卵性双生児例からは遺伝性プリオン病 (P102L) の発症年齢，経過には非遺伝的な要因が関与しており，表現型には遺伝的要因が強く影響していることが示唆された．妹に認められたAlzheimer病病理合併が臨床経過を早めた可能性が考えられた．

P(1)-063
リン脂質からみた顆粒空胞変性，神経原線維変化の関係

広島大学大学院脳神経内科学
中森正博，高橋哲也，西川智和，山崎　雄，倉重毅志，竹田育子，
永野義人，山脇健盛，松本昌泰

【目的】これまでの研究で，神経原線維変化 (NFT) に随伴して病理学的に観察される顆粒空胞 (GVD body) がCHMP2B陽性であり，GVD bodyがmultivesicular bodyに関連した異常な構造物であることが示されている (Yamazaki. 2010)．multivesicular bodyはエンドソームからオートファジー・リソソーム系に至る過程で形成される膜構造物であるが，この膜上に存在するイノシトールリン脂質はコンパートメント毎に異なっている．今回脂質ラフトの脂質成分であるホスファチジルイノシトール-4,5-二リン酸[PtdIns(4,5)P2]についてGVD bodyにおける染色性を検討した．【方法】AD群5例 (74.2±6歳，Braak stageⅤ-Ⅵ)，他の神経変性疾患群17例，正常対照群4例の剖検脳海馬，嗅内皮質，超皮質（ホルマリン固定パラフィン切片）を用いて検討した．一次抗体には抗PtdIns (4,5) P2抗体を用い，ABC法でDAB発色し観察した．さらにGVD body，NFT，他の脂質ラフトのマーカーを用いて二重染色を行い観察した．【結果】免疫組織学的にPtdIns (4,5) P2がGVD bodyのみならず，NFTにも高濃度に存在することが示された．PtdIns (4,5) P2はNFT内に存在するが，NFT構成要素の過リン酸化タウとは共局在しないことが二重染色により示された．他方，PtdIns (4,5) P2は脂質ラフトの蛋白成分であるflotillin-1，annexin 2とGVD body，NFT内で共局在した．【結論】リン脂質他のラフト成分の検索結果からGVD bodyとNFTの組成上の類似性が示唆された．

P(1)-064
アルツハイマー病における抗P5抗体による検討

[1]長岡京病院神経内科，[2]京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野，[3]京都大学大学院医学研究科臨床神経学，[4]和歌山県立医科大学神経内科，[5]大阪市立弘済院附属病院神経内科，[6]大阪市立大学医学部脳神経科学，[7]長浜バイオ大学バイオサイエンス学科
本城靖之[1,2,3]，堀部智久[2]，伊東秀文[4]，中西亜紀[5]，森　　啓[6]，小宮　徹[7]，高橋良輔[3]，川上浩司[2]

【目的】P5はProtein disulfide isomerase (PDI) familyの1つであり，小胞体やミトコンドリアにも局在するシャペロン蛋白質である．PDIはAlzheimer' s disease (AD) の病変部位においてS-ニトロシル化され，その機能が低下していることが既に報告されている．本研究では，ADにおけるP5の局在を免疫組織化学的に検討し，さらにその量的変化やS-ニトロシル化の有無，小胞体ストレスとの関連についても検討する．【方法】AD患者10例およびコントロール8例の剖検脳を用いて比較検討した．抗P5抗体を用いて免疫組織化学的に局在を比較検討し，さらに抗P5抗体と抗tau抗体による蛍光二重染色法にて神経原線維変化 (NFT) におけるP5の局在を検討した．またウエスタンブロット法にて，P5がADにて量的変化しているかを検討した．さらに，P5がS-ニトロシル化されているかをS-ニトロシル化システイン抗体にて確認した．また，SH-SY5Y細胞を用いて siRNAをトランスフェクションさせ，P5をノックダウンした状態で小胞体ストレスをかけて，神経細胞の生存率を比較検討した．【結果】コントロール例では神経細胞の細胞質が抗P5抗体陽性であった．ADではNFTが染色され，蛍光二重染色ではtauとその局在が一致した．さらにADではP5のタンパク量が低下しており，加えてADの2症例においてはP5がS-ニトロシル化されていた．また，P5をノックダウンした状態では，小胞体ストレス下での神経細胞の時間経過ごとの生存率が低下した．【結論】P5がAD のNFTに局在することが本研究で初めて明らかになった．またシャペロン蛋白質であるP5がADの一部にてS-ニトロシル化され，そのタンパク量が減少していたことから，NFTの形成やADの神経細胞死に関与している可能性がある．

P(1)-065
アルツハイマー病の脳幹における顆粒空胞変性の広がり

[1]群馬大学脳神経内科学，[2]群馬大学保健学研究科，[3]老年病研究所附属病院
長嶺俊[1]，山崎恒夫[2]，高玉真光[3]，岡本幸市[1]

【目的】今まで脳幹の様々な部位，特に中脳水道周囲灰白質 (PAG) や網様体の顆粒空胞変性 (GVD) が報告されてきた．一方，GVDは海馬傍回・海馬CA1領域に始まり大脳新皮質に拡大することが近年発表されたが，最終的なstageでも脳幹でGVDが出現する部位は限定的という報告であった．今回我々はPAGおよび中脳網様体におけるGVDの広がりについて多数例で検討する．【方法】関連病院で剖検された75例 (平均75.9歳，男性48例，女性26例)．内訳はアルツハイマー病 (AD) 症例14例を含む神経変性疾患症例22例，神経変性疾患を認めない症例53例．海馬，中脳のパラフィン包埋切片を抗pTDP-43抗体で免疫染色した．さらにその内AD症例14例と年齢性別をマッチさせた神経変性疾患を認めない症例13例の海馬，中脳，橋，延髄のパラフィン包埋切片を抗CHMP2B抗体，抗CK1δ抗体，抗pPERK抗体，抗pTDP-43抗体で免疫染色した．【結果】AD症例ではPAGおよび網様体でいずれの抗体でもGVDを確認した．また，一部の症例において黒質や赤核など中脳の様々な部位でGVDが染色された．75例の検討ではGVDを認めたのは海馬56例 (74.7%)，PAG25例 (33.3%)，網様体6例 (8.0%) であった．PAGにGVDを認め網様体に認めなかった例は19例 (25.3%) であったが，逆の例はなかった．両方にGVDを認めたのは6例 (8.0%) であった．AD症例14例中海馬全例，PAG9例 (64.3%)，網様体5例 (35.7%) でGVDを認めた．非AD症例61例中海馬42例 (68.9%)，PAG16例 (26.2%)，網様体1例 (1.6%) であった．PAGおよび網様体でのGVDの有無で分類したところ，海馬のGVDの程度と中脳のGVDの広がりに有意な相関を認めた (p=0.026，r=0.257)．【結論】脳幹の様々な部位でGVDを確認した．中脳では網様体よりもPAGでGVDを多く認め，海馬GVDの程度と相関した．以上から中脳のGVDはPAG，次いで網様体に出現することが示唆された．

P(1)-066
老齢サル脳の4リピート選択的タウ沈着

[1]東京都医学総合研究所脳病理形態研究室，[2]東京都医学総合研究所基盤技術，[3]医薬基盤研究所霊長類科学研究センター
内原俊記[1]，近藤ひろみ[2]，市川眞澄[2]，岡林佐知[3]，小野文子[3]，木村展之[3]

【目的】老齢サル脳にみられるタウ沈着をisoform特異的抗体を含む各種抗体を用いた免疫染色や銀染色を用いてプロフィールを検討した．【方法】死亡時7－36歳のカニクイザル21頭の脳をパラホルムアルデヒドで固定し，パラフィン包埋した．脱パラフィンした標本を過マンガン酸－蓚酸後，蟻酸－autoclaveで処理しタウisoform特異的なRD3 (1:1000) またはRD4 (1:3000) やリン酸化タウ抗PHF tau (AT8)，Gallyas法と比較した．【結果】死亡時年齢32歳以上の老齢サルで海馬，側頭葉にRD4陽性の神経細胞が見られ，一部AT8やGallyas陽性だが，RD3陽性像は認められなかった．同様の染色性を呈する多数のoligodendrogliaが側頭葉白質，大脳基底核にみられた．【結 論】老齢サル側頭葉－海馬にみられるタウ陽性細胞のisoformは4R主体で，一部Gallyas陽性であることを明らかにした．3R陽性像を呈さない点，加齢やアルツハイマー病の神経原線維変化と異なる．この染色性はpretangle neuronsに類似し，線維性が乏しく，4Rタウ陽性oligodendrogliaを伴う点でも大脳皮質基底核変性症に類似する．加齢に伴うタウ蛋白の沈着様式には動物種による違いがある．

P(1)-067
病理学的にLBDと診断された症例の臨床症状の多様性と病理変化の関連についての検討

[1]小山田記念温泉病院神経内科，[2]同内科，[3]愛知医大加齢研神経病理部門
伊藤益美[1]，森　恵子[1]，桝田道人[1]，出口　晃[2]，辰己新水[3]，三室マヤ[3]，岩崎　靖[3]，吉田眞理[3]

【目的】Lewy小体の出現に関与した神経変性を原因とする疾患Lewy小体病 (LBD) の臨床病型は，Parkinson病 (PD)，認知症を伴うPD (PDD)，Lewy小体型認知症 (DLB) 等に分類されており，病理病変の広がりに応じて，これらの病型を呈するとされている．その症状は多様であり，病理診断LBDの例の臨床症状と病理所見との関連を調べるために検討を行った．【対象と方法】病理診断LBD19例．(男：女=9:10 年齢63～88歳，罹病期間 1～23年) 各症例について臨床・検査所見と病理所見について対比を行い検討した．【結果】臨床診断は，認知症のないPD 1例以外は，認知症を伴いPDD 6，DLB 8，DLB+正常圧水頭症 (NPH) 1，アルツハイマー型認知症 (AD) 2，脳血管性認知症 (VD) 1，AD+PD 1例であった．Parkinson症状は15例で指摘されていた．特徴的な幻覚，妄想等の症状を呈さず，物忘れや徘徊で始まる例もあった．うつ症状を3例で認めた．てんかんが6例で認められ，重積も3例あった．頭部画像で，側頭葉萎縮を呈し，ADを疑われる例が多かった．H/M比は，MIBG検査施行の13例全例で低下していた．病理学的なLBDのstageは，brain stem 1，limbic 11，neocortical 7例であった．認知症のある例は，limbic以上のstageであったが，認知症への関与が考えられるAD病変，脳血管障害，NPH，嗜銀顆粒性認知症，脳挫傷等の合併が見られ，これらの病変が，症状を多様にしている可能性が推測された．てんかんと関連した病理としては，選択的神経細胞壊死が1例，海馬硬化症が1例で認められ，LBDにおけるてんかんの頻度は多く，重症化する可能性も示唆された．うつ症状を呈した3例は，AD変化をほとんど伴わない例であり，この臨床病型の病理学的特徴である可能性が示唆された．【結論】LBDと病理診断された症例の，臨床症状は多様であり，種々の合併病変の関与が考えられた．LBDとてんかん，うつ症状との関係も興味深く，今後も検討が必要と考えられた．

P(1)-068
双極性感情障害が神経変性疾患に先行する一群の存在について

[1]国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部，[2]筑波大学医学医療系神経内科学，[3]国立精神・神経医療研究センター病院精神科，[4]国立病院機構肥前精神医療センター，[5]東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
塩谷彩子[1,2]，有馬邦正[3]，杠　岳文[4]，村山繁雄[5]，玉岡　晃[2]，齊藤祐子[1]

【目的】臨床的に双極性感情障害症 (Bipolar Disorder：BD) と診断された症例の背景病理を検討した．【対象】BDと診断，剖検された9例を対象とした (以下BD群)．対照として高齢者連続剖検1，372例 (年齢：0-104歳 (平均77.4歳)，男：女=1.2：1) を用いた．【方法】脳幹，小脳，扁桃体，海馬，基底核，視床，大脳新皮質のホルマリン固定，パラフィン包埋切片について，HE染色，Klüver Barrera染色，Gallyas- Braak鍍銀染色及び各種免疫染色を施行した．またBD群で嗜銀顆粒の密度を半定量化した．同時にBD群のうち4症例に関して年齢・老年性変化がほぼ同一の症例を対照群から抽出した後，同様に半定量化を行った．臨床情報は診療録を元に後方視的に検索した．【結果】BD群の剖検時の年齢は52-90歳 (平均年齢68.4歳)，臨床経過は13-34年 (平均25.7年)，全例男性で，4例で認知機能障害を認めた．溢顎後低酸素脳症をきたした1例を除き，脳重は1，116-1，325gと保たれていた．神経病理学的診断は嗜銀顆粒性認知症 (軽度認知機能障害を含む) が2症例，嗜銀顆粒性疾患 (認知症の記載なし，BBAR stage Ⅲ) は2症例，大脳皮質基底核変性症およびLewy小体病が各々1例，特記すべき神経病理診断なしが3例であった．嗜銀顆粒は全例で認められ，BBAR stage 0.5-3 (平均2.6) と比較的高度であった．【考察・結語】対照群と比較し，BD群では嗜銀顆粒は早期かつ広範に出現していた．また壮年期に発症した症例では対照例と比較し，扁桃核やアンモン角，Edinger- Westphal核などで密度が高い傾向を示し，BDとの関与が示唆された．臨床的にBDと診断された症例の一部には背景病理としてタウオパチーやLewy小体病などの器質的疾患が関与している可能性がある．

P(1)-069
メタボリックシンドロームのタウ病理増強作用：レプチンのグリア細胞に対する影響

千葉東病院神経内科
吉山容正

【目的】メタボリックシンドロームがアルツハイマー病のリスクであることが注目されているが，その病態機序は不明である．われわれはタウオパチーモデルマウスであるPS19に高カロリーえさを投与することで類似病態を再現し，高カロリーえさによりタウ病理の増強，さらに運動によりその増強効果が消失することを報告した．この背景病態にレプチンの耐性が関与している可能性を考え，レプチンレセプター (LepR) の脳内分布，その特徴を検討した．【方法】免疫染色によるLepRのサブタイプの脳内発現を染め分けた．またマウスアストロサイト (AC) のプライマリーカルチャー (PC) を行いRT-PCRによるLepRサブタイプの発現をRT-PCRを用いて検討した．【結果】LepRのうちshort isofomesの1つであるLepRaがACに発現し，それが高カロリーえさで増強，運動で改善していた．このLepRa高発現ACはタウ病理の分布と一致しており，タウ病理の増強作用との関連が疑われた．一方，long isofomであるLepRbの発現は高カロリー，運動により大きな変化はなかった．ACのPCのRT-PCRではACには主にLepRaが発現していることが確認された．【結論】メタボリックシンドロームにおいてはレプチンの耐性が生じる．一般的にレプチンには神経保護作用があるとされるが，今回の検討では，レプチンのグリアに対する作用が脳内の病態に大きな影響を与える可能性が示唆された．LepRのshort isoformsの生理的役割はほとんど分かっていない．レプチンの主に視床下部神経細胞を介した食欲抑制システムとは別に，グリアに対するレプチンの機能の解明が重要であると思われる．

P(1)-070
積極的脳生検の有効性と安全性

[1]信州大学脳神経内科，[2]諏訪赤十字病院神経内科，[3]信州大学脳神経外科，[4]信州大学神経難病学分子病理学部門
加藤修明[1]，木下通亨[1]，安出卓司[2]，吉田拓弘[1]，木下朋実[1]，中川道隆[1]，後藤哲哉[3]，小柳清光[4]，池田修一[1]

【目的】当科では中枢神経悪性腫瘍疑い例に加え臨床的に確定診断がつかない症例に対し積極的に脳生検を施行している．その有効性と安全性について検討する．【方法】2010年12月以降2年間で当科および関連病院で脳生検を施行された症例を後方視的に検索し，生検施行前後の臨床診断を比較することで生検の有効性を検討し，同時に安全性を検討した．【結果】症例は11例．生検前後での臨床診断の変化は以下の通り．症例1，白質脳症→PML．症例2，悪性リンパ腫再発→PML-IRIS (Immune reconstitution inflammatory syndrome)．症例3, 肥厚性硬膜炎→非特異的肥厚性硬膜炎．症例4，悪性リンパ腫再発→髄膜脳炎．症例5，若年性アルツハイマー病 (AD) /CADASIL→HDLS (Hereditary diffuse leukocencephalopathy with spheroids)．症例6, 脳アミロイドアンギオパチー (CAA)）→AD+DLB+CAA．症例7，脳脊髄悪性リンパ腫→一次進行型多発性硬化症．症例8，白質脳症→慢性進行型神経Behcet病疑い．症例9，脳腫瘍→脳マンソン孤虫症．症例10，白質脳症→白質脳症．症例11，脳幹部腫瘍→神経Behcet病疑い．症例2，4，7，9，11では当初中枢神経悪性腫瘍が疑われたものの生検にて非腫瘍性疾患が判明し，以後の診療方針に決定的な影響を与え生検が非常に有効であった．症例2，5，7，9ではそれぞれPML-IRIS，HDLS，18椎体長の長大脊髄病変を伴う多発性硬化症，脳マンソン孤虫症が判明し，稀な神経疾患の診断に生検が非常に有効であって，貴重な症例を見出すことができた．症例1，3，6，8では生検前臨床診断の補強やより特異的な診断の決定に有効であった．症例10のみ脳生検を施行したものの特異的な病理診断および臨床診断を下せていない．問題となる手術合併症発例は0件だった．【結論】手術合併症は0件 (0%) で安全性に問題はなかった．生検は5/11例 (45%) で非腫瘍性疾患の診断に，4/11例 (36%) で稀な神経疾患の診断に，4/11例 (36%) で臨床診断の補強に有効であった (一部重複あり)．

P(1)-071
Hirano小体におけるSmurf1の発現について

[1]群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学，[2]群馬大学大学院保健学研究科リハビリテーション学講座，[3]老年病研究所附属病院
牧岡幸樹[1]，山崎恒夫[2]，高玉真光[3]，岡本幸市[1]

【目的】Hirano小体は好酸性で杆状または楕円形の封入体である．海馬CA1に最も多くみられ，特にアルツハイマー病 (AD) などで多数出現することが知られる．また，Hirano小体はアクチン・アクチン結合蛋白に対する抗体などにより染色され，アクチン細胞骨格の障害から生じていると考えられている．Smurf1はE3ユビキチンリガーゼの一つであるが，多様な機能が存在し，アクチン細胞骨格を調節することも知られている．今回我々は，Hirano小体におけるSmurf1の発現について，免疫組織学的，免疫細胞学的手法を用いて検討を行う．【方法】AD海馬のホルマリン固定パラフィン包埋切片 (13例) を，抗Smurf1抗体を用い，免疫組織学的検討を行った．また培養細胞にjasplakinolideを加えることでHirano小体様の封入体を作成し，免疫細胞化学的な検討も行った．【結果】AD5例においてHirano小体が観察されたが，この全例においてSmurf1陽性のHirano小体に類似した杆状または楕円形の構造物を認めた．Hirano小体のマーカーであるアクチン，APP-C末端に対する抗体と抗Smurf1抗体を用いた蛍光2重染色後の標本の共焦点顕微鏡による検討では，Smurf1とHirano小体のマーカーは共局在していた．また，培養細胞においても，Hirano小体様のアクチン凝集体にSmurf1が存在することが確認された．【結論】今回，抗Smurf1抗体により染色された構造物は免疫組織学的，形態学的特徴からHirano小体と考えられ，Hirano小体にSmurf1が存在することが確認できた．また，培養細胞におけるHirano小体様の構造物においても同様であった．

P(1)-072
老化に伴う認知・運動機能障害克服のための包括的研究リソース構築

[1]東京都健康長寿医療センターバイオリソースセンター高齢者ブレインバンク，[2]東京都健康長寿医療センター神経放射線科，[3]東京都健康長寿医療センターポジトロン研究施設，[4]東京都健康長寿医療センター神経内科，[5]東京都健康長寿医療センターリハビリテーション科，[6]東京都健康長寿医療センター精神科，[7]東京都健康長寿医療センターバイオリソースセンター，[8]国立精神・神経医療研究センター臨床検査部
村山繁雄[1,4]，金丸和富[4]，德丸阿耶[2]，石井賢二[3]，仁科裕史[4]，椎名盟子[4]，砂川昌子[4]，広吉祐子[4]，江口　桂[4]，森本　悟[4]，加藤貴行[5]，古田　光[6]，小幡真希[7]，齊藤祐子[8]

【目的】老化に伴う認知・運動機能克服のため，臨床縦断研究と病理横断研究を組み合わせる体制を構築した．【方法】認知・運動障害を主訴とする外来症例に，問診，神経学的所見，MRI (VSRAD)，脳血流シンチ (ECD-SPECT，eZis，SVA)，MIBG心筋シンチで変性型認知症が疑われる症例を抽出，パス入院で，標準神経心理検査 (MMSE，長谷川式，FAB，GDS，リバーミィード行動記憶検査，時計描画検査，trail making test)，UPDRS，髄液バイオマーカー測定 (タウ，リン酸化タウ，アミロイドβ，HVA，5HIAA) を行い，合同物忘れカンファランスで暫定診断後，治療方針を決定した．残髄液を包括研究同意の元リソース化した．問題症例については，18F-FDG (糖代謝) / 11C- PIB (アミロイド) PET，11C-CFT (DAT) / 11C- Raclopride (D2) ドーパミンPETでの確認を行った．また，ブレインバンクコーディネーターによる生前同意登録を推進した．これらの症例の死亡時，ご遺族より病理解剖とブレインバンク登録を得る努力をし，神経病理学的確認を得ると同時に，研究リソース構築を試みた．【結果】183症例がエントリーし，男性82例，女性102例，平均年齢75.3歳 SD 8.8歳．アルツハイマー病，レビー小体型認知症，高齢者タウオパチー (嗜銀顆粒性認知症等) が主要疾患である．剖検例はブレインバンク生前同意登録を含め3例と僅少だが，今後増加が期待される．【結論】当プロジェクトは，変性型認知症・パーキンソン症候群の，研究リソースとして重要となりうると考え，報告した．

P(1)-073
非認知症高齢者の前庭機能に対する生理的加齢の影響

[1]筑波大学医学医療系臨床医学域神経内科学，[2]筑波大学医学医療系生命医科学域生理学，[3]筑波大学附属病院
中馬越清隆[1]，藤塚　捺[1]，小金澤禎史[2]，清水彩音[3]，玉岡　晃[1]

【目的】認知症を合併する高齢者は，合併しない高齢者と比較して転倒しやすい報告がある．転倒骨折によるQOLの低下は，認知症の進行にも著しく悪影響を与えるため，転倒傾向の解明と対策が重要である．また高齢者では加齢による筋力の低下や前庭機能の低下の影響も考えられる．今回は認知症を合併しない高齢者の前庭機能を評価し，生理的加齢の影響について検討した．【方法】対象は高齢者群34名 (男性12名，女性22名，70.0±8.7歳)，若年者群29名 (男性17名，女性12名，22.1±3.5歳)．高齢者群は神経学的異常を認めず，MMSE，FABを施行し認知症がないことを確認した．両群ともに鼓膜に異常のないことを確認した上でエア・カロリック装置を用いて前庭刺激検査およびvisual suppression testを実施した．誘発された眼振のパラメータとして，頻度，振幅 (緩徐相および急速相)，平均速度 (緩徐相および急速相) を計測した．両群のパラメータを刺激部位，刺激温度，期間の要因について統計学的に比較した．【結果】高齢者群の温度眼振検査において，visual suppression前の緩徐相速度およびvisual suppression (%) は，刺激部位・温度の要因に関わらず若年者群との間で有意差を認めなかった ($p>0.05$)．非認知症高齢者で前庭機能低下を示唆する結果は得られなかった．【結論】非認知症高齢者では，加齢を要因とする温度眼振検査で検出される末梢および中枢性前庭の機能低下を認めなかった．この結果は温度眼振検査の感度の問題というより前庭代償や前庭の可塑性に起因するものと推測された．認知症関連疾患では温度眼振検査で前庭機能異常を認めることがあるが，生理的加齢による影響というより前庭神経回路の病的障害に由来することが示唆された．

P(1)-074
もの忘れ外来における認知症リハビリテーションの現状と効果

弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学講座
仲田　崇，瓦林　毅，若佐谷保仁，松原悦朗，東海林幹夫

【目的】現在，認知機能や生活能力，生活の質の向上を目的とする認知症リハビリテーション (認知症リハ) が行われているが，その効果のエビデンスは少なく，認知症疾患治療ガイドライン2010でもMinds推奨グレードはC1 (科学的根拠はないが，行うように勧められる) に留まっている．当科では平成20年1月から認知症リハを開始した．これまで行った当科もの忘れ外来における認知症リハの現状とその効果について報告する．【方法】対象者は平成20年1月から平成24年12月までに当科で認知症リハを施行した患者33例 (n=33)．年齢は54歳から86歳．MMSEは21点から29点であった．セラピストと患者の1対1で行う個別リハ (n=25) と数名の小集団で構成される集団リハ (n=8) を行った．リハ内容は回想法，現実見当識訓練，学習療法，外的代償法などで，心理的ケアや家族からの相談対応なども含まれた．評価は経時的なMMSE検査と参加者および家族からのアンケートで行った．【結果】集団リハ群では2年間のMMSEの低下が3点以内にとどまっていた．若年群 (54-64歳) で高齢群 (76-86歳) に比べてMMSEの低下が軽度であった．アンケート結果からは安心感や意欲など情動面の安定が図られていることがわかった．日常生活動作の変化は明らかではなかった．【結論】認知症リハは情動面の安定に有用と考えられた．また，認知機能の維持に働く可能性がある．現状では認知症リハの効果判定は困難であり，今後のエビデンス確立が必要と考えられた．

P(1)-075
認知症治療経過中に生じた身体的偶発症についての検討

山口大学大学院医学系研究科神経内科学
川井元晴，小笠原淳一，佐野泰照，古賀道明，神田　隆

【目的】認知症の治療経過中には身体的偶発症が発生することは珍しくない．偶発症は多岐にわたり認知症患者のQOLを考える上で常に留意する必要がある．我々はもの忘れ外来で加療されている認知症患者について身体的偶発症の検討を行った．【方法】2012年4月以降もの忘れ外来で診療を継続している認知症患者80名 (男性 31名，女性 49名，平均年齢 72歳，中央値 80歳．CDR 1～3，アルツハイマー型認知症が 87.5%) について，2011年1月から2012年12月までの診療期間中に生じた身体的偶発症を後方視的に検討した．【結果】80名のうち身体的偶発症は24名 (30%) にみられ，発生件数はのべ31件であった．認知症の内訳はアルツハイマー型認知症が21名26件，レビー小体型認知症が1例2件，血管性認知症が2例3件であった．偶発症としては骨折，慢性硬膜下血腫，頭部外傷など転倒による結果生じたものが10件と最も多く，心不全，脳梗塞，白内障など症例の基礎疾患に関連するものが7件，悪性腫瘍3件を含めた腫瘍性疾患が4件，感染症が2件，その他 (脱水症，低体温症，低カリウム性ミオパチーなど) が8件であった．骨折はCDR 1の症例が含まれていた．入院精査加療されたものは31件中17件と過半数を占めた．入院を要した17件のうち，全身状態やADL悪化したものは5件であり，そのうち4件では入院の継続や施設入所を余儀なくされた．【結論】偶発症は認知症に関連して生じるものに加え，老年症候群や基礎疾患に関連するものや悪性腫瘍などが少なくない．また，入院が必要なイベントの場合は認知症の治療経過に影響するため，認知症診療では全身的な変化を捉えることが重要である．

P(1)-076
Attended alone signは物忘れ診療に有用である

亀田メディカルセンター神経内科
福武敏夫

【目的】物忘れを主訴に受診してくる患者に対し，「一人で来た人は痴呆ではない」と言い続けてきたが，特に検証してこなかった．神経症候小辞典を編纂したLarnerは，一人で受診することを"Attended alone" sign (AAS) とよび，予備的な結果を2005年に発表，その後の症例で検討した結果を2009年に著して，AASは痴呆の除外のために有効で信頼に足ると述べた．しかし，軽度認知障害 (MCI) は考慮されていない．このAASの意義を自験連続例で検証する．【方法】2003.4から2010.3に，物忘れを主訴に演者の外来を受診した連続例について，年齢・性，単独受診 (AAS陽性) か家族付き添いないし医療機関からの紹介状持参 (AAS陰性) か，初診時の長谷川式試験 (一部はMMSE) 結果，画像所見，初期診断，2年以上の経過について，カルテと問診票を用いて後方視的に調査した．【結果】総数は169例で，男女比は66：103，年齢は40-92 (73±10) 歳．何らかの痴呆疾患が115例 (Alzheimer病及びその疑い [AD] 63例，血管性 16例，FTD 10例，ビタミン欠乏症 8例など)，非痴呆 54例 (正常範囲 15例，MCI 33例，抑うつ 6例)．AASの感度は0.93，特異度は0.61，陰性予測率は0.81であった．これらはLarnerによる検討よりも高かった．MCI 33例のうち後に15例 (45%) が痴呆 (AD 11例，血管性 2例，FTD 2例) に移行したが，このうちAAS陰性が80%で，非移行例の22%より有意に多かった．正常15例では1例のみが血管性に移行した (AAS陰性)．【結論】AASは物忘れ診療における診断とMCIの予後判定に有用である．注：日本神経学会として「痴呆」という名称を推奨しているわけではありません．

P(1)-077
アルツハイマー型認知症における初診時抑うつ度の検討

[1]東京女子医科大学神経内科，[2]日本赤十字社医療センター神経内科
内山由美子[1]，岩田　誠[1]，橋田秀司[2]，内山真一郎[1]

【目的】アルツハイマー型認知症 (AD) および軽度認知機能障害 (MCI) 患者の初診時の抑うつ度について，その程度や認知機能との関連の検討を行った．【方法】2010年1月1日～2012年11月30日に物忘れ外来を受診し初診時抑うつ度，認知機能評価を行った149例を検討した．認知機能評価にMMSE，HDS-Rを，抑うつ度評価にZungによるうつ状態自己評価尺度 (SDS) を，頭部画像評価は頭部MRI，^{123}I-IMP SPECTを施行した．【結果】149例中，NIA-AA診断基準でprobable AD dementiaと診断された患者は67例 (45.0%，男性21例，平均年齢78.8±6.2歳，MMSE 20.3±4.1点，HDS-R 18.1±4.7点，平均罹病期間2.4±1.7年)，MCIは22例 (14.8%，男性10例，平均年齢80.4±7.5歳，MMSE 24.1±2.5点，HDS-R 22.7±2.3点，平均罹病期間1.3±0.9年) だった．SDSはADで46.4±9.9点，MCIで42.3±10.4点と差はなく (p=0.053)，50点以上の高得点例はADで24例 (35.8%)，MCIで4例 (18.2%) だった．SDS高得点AD群は，SDS非高得点AD群と比較し，MMSE，HDS-R，罹病期間に差はなかったが，有意に高齢 (81.0±5.9歳，p=0.03) だった．SDS高得点MCI群は，SDS非高得点MCI群と比較し，MMSE，HDS-R，年齢で差はなかったが，罹病期間が長かった (p=0.049)．【結論】初診時，ADでは3割以上でSDSが高得点を示した．SDS高得点AD群では非高得点群と比較し，認知機能，罹病期間に差はなかったが有意に高齢であった．SDS高得点MCI群では非高得点群と比較し，認知機能，年齢に差はなかったが有意に罹病期間が長かった．SDSの高得点は，加齢や罹病期間の影響のほか，ADそのものの影響が考えられた．このほか社会的要因なども考慮する必要があろう．

P(1)-078
PS1遺伝子同一アリル上に隣接する新規点変異と欠失を認めた家族性AD家系

[1]札幌医科大学医学部神経内科，[2]札幌医科大学医学部神経精神科
川又　純[1]，小林清樹[2]，津田玲子[1]，鈴木秀一郎[1]，松村晃寛[1]，
津田笑子[1]，久原　真[1]，下濱　俊[1]

【目的】家族性アルツハイマー病 (AD) の原因遺伝子 (Presenilin 1:PS1) の新規遺伝子変異を検索する．【方法】当院患者の認知症患者で家族歴を有する患者について，患者もしくは代諾者から同意を得た後，これまで報告されている家族性ADの原因遺伝子について，翻訳される各エキソンとスプライシング領域のシークエンスを行い，遺伝子変異検索した．【結果】37歳発症で精神症状が強い43歳の女性認知症患者において，PS1遺伝子のエキソン8の同一アリル上に隣接する新規の点突然変異と欠失 (3塩基) を認めた．この変異によりGluArg→Glyの1アミノ酸の欠失を伴うアミノ酸置換が生じると考えられる．【結論】国内の家族性ADについては，以前より研究班などで大規模な調査がなされており，APP，PS1，PS2等の同定以降は多くの遺伝子変異が報告されてきた．今回新たに認めた変異は，我々が文献等検索した範囲では報告されておらず，未報告の突然変異と考えられる．この家系での発症者は初期より精神症状が前景に立つため，精神科医療機関で加療を受けており，発端者は，これまで「統合失調症」や「うつ病」と診断され加療を受けて，その後に認知機能の低下を認めている．発端者の母親も精神科病院に入院後43歳で死亡している．本例のように統合失調症などの精神科領域の疾患と診断された患者においても，家族歴を有し進行期に認知機能の低下を示す症例では，PS1遺伝子変異を有する例が存在すると推測された．

P(1)-079
慢性腎臓病 (CKD) と認知症発症の関連

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 (脳卒中センター)
三輪佳織，岡崎周平，古門成隆，八木田佳樹，坂口　学，望月秀樹，
北川一夫

【目的】慢性腎臓病 (CKD) は脳小血管病 (SVD) と細動脈硬化の共通する病態として，将来の心血管病と関連性を示すが，認知症発症に関連についての報告は少ない．本研究は認知症発症に，頭部MRIの画像病変 (脳萎縮やSVD) を併用して，CKDの危険寄与を明らかにすることを目的とした．【方法】2001年より40歳以上で動脈硬化危険因子を1つ以上有する症例を対象とした縦断研究で，脳MRI検査施行例のうち，登録時MMSE24点以上を有し，かつ，認知症ではないと判断された480名 (年齢68歳，男性58%，教育歴12.8年，脳卒中既往歴23%) を解析対象とした．登録時に血液検査，尿検査，MRI上のSVD (白質病変，ラクナ梗塞) と側頭葉内側萎縮を評価した．CKD重症度 (stage1～5) は推定腎糸球体濾過量 (eGFR) の評価を採用した．2011年6月までの認知症発症を評価した．【結果】追跡期間 (中央値7.5年) 中，認知症発症は40名 (Alzheimer病:21名，血管性認知症:16名，他:3名) に認めた．CKDの重症度別の認知症発症はstage 1 (57名)；4名，stage 2 (295名)；16名，stage≧3 (128名)；20名の発症を認めた．年齢，性別，教育歴，APOε4アレルの有無で調整したCox比例ハザード解析で，CKD stage，eGFR低値が認知症発症に有意な関連を各々認めた．さらに，MRI所見や危険因子で調整すると，年齢，ラクナ梗塞数，脳萎縮と共に，CKD stage，eGFR (1SD) 低値は各々独立した関連を認めた (CKD stage; HR: 1.63 [1.01-2.62]；p=0.032，eGFR; HR: 1.38 [1.02-1.86]；p=0.039)．【結論】登録時のCKD重症度やeGFR低値は動脈硬化危険因子を有する患者で，認知症発症への危険関与が示唆された．

P(1)-080
潜在性甲状腺機能低下とアルツハイマー型認知症の治療経過の関連

大分大学医学部総合内科学第三講座
石橋正人，木村成志，平野照之，熊本俊秀

【目的】甲状腺ホルモンは加齢に伴って低下し，甲状腺機能低下症は認知機能低下をきたす．これまでに我々は，潜在性甲状腺機能低下症がアルツハイマー型認知症 (AD) の脳血流に影響することを明らかにした．今回は潜在性甲状腺機能低下がADの治療経過に及ぼす影響を検討する．【方法】2006年1月から2009年12月までに物忘れ外来を受診し，甲状腺疾患の既往はなく，NINCDS-ADRDAの診断基準でprobableアルツハイマー型認知症と診断し，6ヵ月以上経過観察し，血清TSHが高値あるいは正常であった57例を対象とした．全例に塩酸ドネペジルの内服を行い，MMSEを経時的に評価した．血清TSHの異常により (+) 群と (-) 群に分け，MMSEの変化をWilcoxon signed-ranks testで検討した．【結果】全例とも血清free T3とfree T4は正常であったが，血清TSHの高値を7例 (男：女，3:4，平均年齢77.2±9.5歳) に認めた．7例とも甲状腺エコーでは異常を認めなかった．(-) 群と (+) 群で治療前の年齢，MMSEに有意差はなかった．治療6ヵ月後の評価では，(-) 群で20例 (40%) にMMSEの改善を認めたのに対して (+) 群では，5例 (72%) で悪化した．平均MMSE値は，(-) 群で19.5±5.1から19.9±5.2と僅かに増加 (p=0.42) したのに対して異常 (+) 群では，19.3±5.4から17.3±6.4に低下した (p=0.04)．【結論】今回の結果から潜在性の甲状腺機能低下症を伴うAD症例では認知機能低下の進行が早い可能性が考えられた．

P(1)-081
MRI拡散強調画像にて皮質下白質に高信号を認めた神経細胞核内封入体病の一家系

鹿児島大学病院神経内科
稲森由恵，樋口逸郎，永田龍世，崎山佑介，髙田良治，橋口昭大，
岡本裕嗣，東　桂子，白石匡史，池田賢一，髙嶋　博

【目的】神経細胞核内封入体病の一家系を経験した．本家系の臨床的特徴について明らかにする．【方法】皮膚生検にて神経細胞核内封入体病と診断確定した一家系四姉妹に関し，臨床症状，頭部MRI所見，筋病理所見についてまとめ，遺伝学的背景について検討した．【結果】本家系4姉妹 (一男五女のうち長女，三女，四女，五女) は50代以降発症の小脳失調，四肢筋力低下，軽度認知機能障害を認めた．頭部MRIのT2WI，FLAIRにて4例で広範な白質病変を認め，うち3例でDWIにて皮質下白質に特徴的な高信号を認めた．3例で筋生検を施行したところ，筋線維の大小不同と変性線維，軽度のミトコンドリア異常を認めた．3例で神経伝導検査施行し，異常所見は認めなかった．三女の孫が先天性筋強直性ジストロフィーであったことから，DMPK遺伝子検査を施行したところ，三女および五女で軽度伸長を認めた．また，白質脳症の鑑別としてNotch3遺伝子検査を施行し，四女，五女でp.R75P変異を認めた．しかしながら，DMPKおよびNotch3遺伝子の遺伝子異常では4姉妹に共通した病態を説明しえず，特徴的なMRI所見より神経細胞核内封入体病を疑い，皮膚生検を施行した．4例の皮膚生検にて (うち2例は凍結切片，2例はパラフィン包埋切片)，線維芽細胞の核内にエオジン好性ユビキチン陽性の封入体を認め，診断確定した．【結論】小脳失調，筋力低下にて発症し，MRIにて皮質下白質のDWI高信号を特徴とする高齢発症の神経細胞核内封入体病の一家系を経験した．神経細胞核内封入体病は多彩な症状を呈し，生前診断は困難であると言われているが，皮膚生検は侵襲も低く，診断に有効であると考えられた．筋生検にて軽度のミトコンドリア異常を認め，神経細胞核内封入体病との関連が疑われた．

P(1)-082
原発性進行性失語：頭頂葉型(LPA)と側頭葉型の症候・画像所見・経過

[1]北海道大学大学院保健科学研究院，[2]北海道医療大学心理科学部，[3]北海道脳神経外科記念病院神経内科，[4]勤医協伏古10条クリニック，[5]新潟県立新発田病院神経内科
大槻美佳[1]，中川賀嗣[2]，緒方昭彦[3]，古明地克英[4]，牧野邦比古[5]，福島隆男[5]，桑原武夫[5]

【目的】原発性進行性失語(PPA)は現時点で三つの亜型に分類されており，2011年に診断基準が提起された．その中で，第三の型として提唱されたLPA(ロゴペニック型)については，臨床症状・画像所見・経過などの知見は充分ではない．そこで今回，大脳後方領域(頭頂葉，側頭葉後部)に機能低下を呈する変性疾患によるPPA患者の失語症状と画像所見の関係や経過について報告する．【方法】対象はPPAの診断基準(Gorno-Tempiniら2011)を満たす患者のうち，LPAの診断基準に一致するか，あるいは頭頂葉，側頭葉後部等の後方領域の機能低下を示唆する症候・所見を持つ患者4名(男性1名，女性3名)である．方法は，対象患者にWAB失語症検査，その他の神経心理学的検査，MRI，脳血流SPECTを施行し，経過を観察した．【結果】者によって，発症後1～4年後の精査時，音韻性錯語，喚語障害などの中核症状に加えて，他の症候や脳血流低下部位の首座が異なっていた．血流低下の首座が縁上回～角回の場合，定型的なLPAを呈した．また，首座が上側頭回後部を含んでいると，語音弁別障害を合併する場合があった．首座が側頭葉の前方へ及んでいると，理解障害が重度になった．また，経過として，発症から4～5年後に，全般的な認知機能低下を呈した．【結論】後方領域の機能低下により，音韻性錯語，喚語障害に加え，その他の局在徴候である語音弁別障害，理解障害，音韻性失名辞などを認めることがあり，これらの症状を見極めることで，病巣の首座や適切なアプローチ方法を見出すことができると推測された．PPAの中で，後方領域の機能低下を呈するタイプには様々なバリエーション(局在徴候の組合せ)が存在し得ることから，後方領域の失語型はLPAのみでなく，側頭葉型，頭頂葉型など局在徴候にあわせてタイプを想定するほうが整理しやすいことが示唆された．

P(1)-083
病的泣き笑いを呈したV180I CJDの3例

[1]愛知医科大学病院加齢医科学研究所，[2]小山田記念温泉病院神経内科
岩崎　靖[1]，森　恵子[2]，伊藤益美[2]，辰己新水[1]，三室マヤ[1]，吉田眞理[1]

【目的】病的泣き笑い(Pathological laughing and crying)は神経変性疾患に伴って時に観察されるが，Creutzfeldt-Jakob病(CJD)で出現したとの報告はない．我々は病的泣き笑いを呈したプリオン蛋白(PrP)遺伝子コドン180にValからIleへの点変異を伴う遺伝性CJD(V180I CJD)を経験したので報告する．【方法】病的泣き笑いを呈した自験V180I CJD3例(症例1：78歳発症の女性，症例2：76歳発症の女性，症例3：80歳発症の男性)の臨床所見，画像所見，病理所見について後方視的に検討した．【結果】初発症状は症例1が見当識障害，症例2が異常行動，症例3が右片麻痺と失語であった．いずれの症例も病的泣き笑いは発症早期から数ヶ月間観察され，軽度の刺激(声をかける，身体に触れる，近くでの物音など)で容易に泣き笑い表情が誘発された．症例1と症例2では発症後2－15ヶ月，症例3では発症後1－9ヶ月に観察され，ほぼ同時期に驚愕反応も目立った．病的泣き笑いが見られた時期の頭部MRIでは，拡散強調画像での大脳皮質の広範な高信号や，T2強調画像での大脳皮質の腫大像が観察された．一方でミオクローヌスはいずれの症例でも軽度で，脳波上の周期性同期性放電は認めなかった．病的泣き笑いは経過と伴に次第に減弱，消失した．無動性無言状態に至ったのは症例1が発症後16ヶ月，症例2が発症後17ヶ月，症例3が発症後9ヶ月だった．症例3は全経過21ヶ月で死亡し，神経病理学的には大脳皮質の広範な海綿状変化が見られたがPrP沈着はごく軽度で，小脳や脳幹はよく保たれていた．3例のPrP遺伝子コドン129多型は症例1と2がMet/Met，症例3はMet/Val(V180I変異とVal多型は異なるアリル上)であった．【結論】頭部MRI所見や神経病理所見からV180I CJDにおける病的泣き笑いは大脳皮質の広範な障害によって出現する可能性が考えられた．またV180I CJDにおける病的泣き笑いは，比較的特徴的な臨床徴候である可能性が示唆された．

P(1)-084
PLA2G6遺伝子欠損マウス脊髄におけるユビキチン陽性構造物と軸索変性

[1]大阪大学医学部神経内科，[2]大阪大学遺伝子学，[3]鳥取大学脳神経医科学，[4]国立病院機構刀根山病院
隅　寿恵[1]，別宮豪一[1]，新沢康英[2]，加藤信介[3]，佐古田三郎[4]，辻本賀英[2]，望月秀樹[1]

【背景】乳児軸索ジストロフィーや家族性パーキンソン病のモデル動物であるPLA2G6遺伝子欠損(KO)マウス脊髄では，内膜の変性した異常ミトコンドリアが神経細胞体に出現し軸索輸送され，ミトコンドリア機能異常が軸索変性に関与すると2011年に報告した．【目的】ユビキチン陽性構造物がPLA2G6 KOマウスにおける軸索変性のどの過程で生じるかを明らかとする．【方法】PLA2G6 KOマウス(15週齢n=2，1年齢n=4，2年齢n=7)及び野生型マウス脊髄に対して，経時的に抗ユビキチン抗体を用いて免疫組織学的に解析した．【結果】1年齢未満の野生型マウス脊髄では有意な染色性を認めなかった．PLA2G6 KOマウス15週令では，後索にユビキチン陽性の顆粒を少数認めた．1年齢になると，後索のみならず後角にも多数ユビキチン陽性構造物を認め，さらに前角や他部位の脊髄白質にもユビキチン陽性の顆粒や空胞がびまん性に観察された．空胞の一部は内部に膜様物を含み，大小様々であった．末梢神経である前根にもユビキチン陽性の変性軸索を認めた．2年齢ではさらにその出現頻度が増加した．亀裂や中央部分がユビキチン陽性となるスフェロイドが多数観察されたが，ユビキチン陰性のスフェロイドも多かった．一方，前角細胞とその近位軸索内にはユビキチン陽性顆粒をほとんど認めなかった．【考察】PLA2G6 KOマウス脊髄前角細胞の近位軸索に多数存在する，変性ミトコンドリアのユビキチン化は明らかでなかった．変性軸索のユビキチン化は，ミトコンドリア機能異常に関連する軸索変性の初期過程ではないと考えられた．

P(1)-085
PLA2G6遺伝子欠損マウス脳におけるtyrosine hydroxylase陽性異常構造物の経時的変化

[1]大阪大学神経内科学，[2]大阪大学遺伝子学
別宮豪一[1]，隅　寿恵[1]，新沢康英[2]，安田　徹[1]，辻本賀英[2]，望月秀樹[1]

【背景】*PLA2G6*遺伝子のコードするカルシウム非依存性フォスフォリパーゼ$A_2\beta$は，リン脂質の*sn-2*位のアシル鎖を加水分解し脂肪酸とリゾリン脂質を生成する酵素であり，特に膜リン脂質の再構築に重要である．*PLA2G6*遺伝子欠損マウスは緩徐進行性の運動機能障害を示し，広汎なneuroaxonal dystrophyが中枢神経系・末梢神経系ともに観察される．我々は*PLA2G6*遺伝子が欠損すると細胞膜の代謝障害によって再構築不全となり，軸索終末を含めた軸索が変性することを2011年に報告した．【目的】ドーパ反応性のジストニア・パーキンソニズムを呈する家族性パーキンソン病(PARK14)の原因である*PLA2G6*遺伝子の欠損マウスにおける，ドパミン作動性神経系の変性について病理学的に明らかにする．【方法】*PLA2G6*遺伝子欠損(KO)マウス15週齢(n=2)，55週齢(n=4)，100週齢(n=7)と同年齢の野生型(WT)マウス(各n=3)の脳を用い，チロシンヒドロキシラーゼ(TH)に対する免疫組織学的染色を施行し経時的に解析した．【結果】WTマウスでは，黒質や脳幹の神経細胞体に加え，線条体のニューロピルがTHにてび漫性に染色された．KOマウスの線条体において，15週齢ではTH強陽性の異常構造物を少数のみ認めたが，55週齢になるとその数が増加し，扁桃体にも中等数のTH陽性の異常構造物を認めた．100週齢ではTH強陽性の異常構造物の数がさらに増加し大脳皮質にもTH陽性構造物を認めた．【結論】*PLA2G6*遺伝子欠損により，ドパミン作動性神経系が慢性進行性に変性することが示された．KOマウスの線条体に観察されたTH強陽性の異常構造物は，ドパミン分泌神経細胞の変性したシナプス末端が，その分泌能低下を代償するためにドパミン産生量を高めている結果なのかもしれない．

P(1)-086
レボドパ誘発ジスキネジアモデルラット運動皮質ニューロンにおけるスパインの形態変化

[1]青森県立中央病院神経内科，[2]弘前大学大学院医学研究科脳神経生理学講座
上野達哉[1,2]，西嶌春生[1,2]，新井　陽[1,2]，右田啓介[2]，山田順子[2]，馬場正之[1]，上野伸哉[2]，冨山誠彦[1,2]

【目的】線条体に投射する大脳皮質運動野の神経細胞にはIntratelencephalic-type corticostriatal neurons(以下IT-type Neuron)，およびPyramidal-tract type neurons(以下PT-type Neuron)がある．パーキンソン病モデルやジスキネジアモデルの線条体Medium spiny neuron(以下MSN)に可塑的形態変化が起きるとされ，さらに我々は前回ジスキネジアモデルラットIT-type Neuronのスパインの肥大を示した．今回，コントロール，パーキンソン病，レボドパ誘発ジスキネジアモデルで，間接路を主に形成するMSNに投射する PT-type Neuronにおけるスパインの形態を検討した．【方法】Wistar rat，生後17-20週，雄を使用．コントロール，6OHDAによるパーキンソン病モデルラット，及びレボドパ誘発ジスキネジアモデルラット(各群n=8)を作成．右橋腹側の錘体路に逆行性トレーサーのFast blueを注入．3日後潅流固定し，厚さ250μmの切片を作成．Fast blueによりラベルされた右M1 cortex第5層のPT-type Neuron細胞体に蛍光色素のLucifer yellowを注入した．共焦点顕微鏡を用い可視化された樹状突起を撮影，Image Jを使用し樹状突起上のスパイン密度，スパイン頭部の面積を計測した．統計はANOVAを用い，Post hoc検定としてTukey法による多重比較を行った．【結果】PT-type Neuronのスパイン密度は3群間で変化は認めなかった．一方，第5層のPT-type Neuronのスパイン頭部面積はコントロール・パーキンソン病モデルに比べ，ジスキネジアラットでは有意に増大していた($P < 0.01$)．【結論】レボドパ誘発ジスキネジアモデルラットM1 cotex第5層のPT-type Neuronではスパイン頭部の肥大を認め，間接路を形成する線条体MSNへ投射する大脳皮質神経細胞にも可塑的変化が生じていることを示唆している．

P(1)-087
ニコチンのドーパミン(DA)神経保護に関するオートファジーの関与の検討

[1]京都大学大学院医学研究科臨床神経学，[2]京都大学大学院薬学研究科薬品作用解析学，[3]国立病院機構宇多野病院臨床研究部，[4]名古屋大学大学院創薬科学研究科基盤創薬学，[5]札幌医科大学神経内科
竹内啓喜[1]，泉　安彦[2]，澤田秀幸[3]，赤池昭紀[4]，下濱　俊[5]，高橋良輔[1]

【目的】パーキンソン病でのDA神経細胞死に，ニコチン受容体刺激が保護的であることが報告されているが，そのメカニズムにおけるオートファジーの関与について検討した．【方法】小胞体ストレス誘導剤であるツニカマイシン，オートファジー阻害剤としてPI3K阻害剤である3ーメチルアデニン(3-MA)，またリソソーム機能阻害剤であるクロロキンを処置したラット中脳初代培養細胞にニコチンを同時投与し，チロシン水酸化酵素(TH)陽性細胞の生存率を評価した(各群n=8)．また，α7ニコチン受容体拮抗薬であるα-ブンガロトキシン(α-BuTx)の同時投与によりニコチンによる生存率のチロシン水酸化酵素(TH)陽性細胞の生存率を評価した(各群n=8)．【結果】ツニカマイシン，3-MA，クロロキンそれぞれに対しニコチン同時投与群でDA神経保護効果がみられた．

また，これらの保護効果はα-BuTxで抑制された．【結論】ニコチンは少なくともα7ニコチン受容体を介して小胞体ストレス，またオートファジー阻害毒性に対し神経保護的に作用することが示唆された．これまでの知見からはニコチンのオートファジー活性化が示唆されているが，神経保護的に作用する可能性について合わせて考察する．

P(1)-088
セロトニン1Aアゴニストによるアストロサイトを標的としたドパミン神経保護

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科神経情報学
宮崎育子，村上真樹，竹島美香，三好　耕，浅沼幹人

【目的】これまでに我々は，セロトニン1A (5-HT1A) アゴニストである8-OH-DPATがアストロサイトのNrf2の活性化およびグルタチオンやメタロチオネイン (MT) といった抗酸化分子の発現誘導をもたらし，ドパミン (DA) 神経保護にはたらくことを報告した．今回，8-OH-DPATによる神経保護効果のメカニズムについて検討した．【方法】妊娠ラット (1匹) の胎仔からの中脳神経細胞あるいは中脳神経細胞+線条体アストロサイトの共培養に8-OH-DPATを添加し，過酸化水素および6-hyodroxydopamine (6-OHDA) の神経毒性に対する効果を検討した．さらに，8-OH-DPATで24時間処置した線条体アストロサイトの培養液を中脳神経細胞に添加し，酸化ストレスに対する神経保護効果について検討した．【結果】中脳神経細胞+線条体アストロサイト共培養では8-OH-DPAT処置により過酸化水素および6-OHDAによるDA神経毒性が減弱されたが，中脳神経細胞単独培養では保護効果はみられなかった．さらに8-OH-DPATで処置したアストロサイトの培養液でも過酸化水素および6-OHDAによるDA神経毒性が減弱された．また，この培養液の神経保護効果は，5-HT1Aアンタゴニストあるいは抗MT抗体による中和反応で消失した．【結論】以上の結果より，8-OH-DPATはアストロサイトの5-HT1Aレセプターを介してDA神経保護効果を発揮し，その保護効果にはアストロサイトから放出されたMTが関与することが示唆された．

P(1)-089
パーキンソン病における髄液中キヌレニン濃度の検討

[1]岩手医科大学医学部内科学講座神経内科・老年科分野，[2]あべ神経内科クリニック
大塚千久美[1]，紺野可奈子[1]，加藤可奈子[1]，阿部隆志[2]，寺山靖夫[1]

【目的】キヌレニン経路はトリプトファンの代謝経路のひとつであり，ヒトでは必須アミノ酸であるトリプトファンの90%以上がキヌレニン経路で代謝される．キヌレニン経路の酵素や中間代謝物またはその生成物は生物活性を有するものが多く，免疫系や神経系へ相互に作用していることから，これらの酵素活性や中間代謝物および生成物の不均衡と様々な疾患（エイズ認知症，マラリア，癌，精神疾患，多発性硬化症，パーキンソン病 (PD)，筋萎縮性側索硬化症，ハンチントン病，アルツハイマー病など）との関連が報告されている．しかし，これまでPDにおいて，患者髄液を用いた検討は報告されていない．今回我々は，PD患者髄液中のキヌレニン濃度を測定し，PDの病態とキヌレニン経路との関係を検討した．【方法】PD患者10例［年齢62.0-79.0歳（中央値64.0歳），罹病期間1.3-8.0年（中央値2.0年）］および正常対照群10例［年齢42.0-75.0歳（中央値69.0歳）］を対象とし，脳脊髄液中のキヌレニン濃度を高速液体クロマトグラフィーおよびクーロケム電気化学検出器法を用いて測定した．【結果】髄液中キヌレニン濃度は，正常対照群平均76.8nMに比し，PD群平均177.7nMと有意な上昇を認めた（$p<0.05$）．【結論】PDの病態にキヌレニン経路が関与している可能性が示唆された．

P(1)-090
レトロマー障害はカテプシンD成熟障害を介し細胞内α-シヌクレイン蓄積を誘導する

東北大学病院神経内科
三浦永美子

【目的】近年家族性パーキンソン病の新たな原因遺伝子としてレトロマー構成タンパクをコードする*VPS35*が報告された．一方，レトロマーは細胞内α-シヌクレイン（αSYN）分解を司るリソソーム・オートファジー系アスパラギン酸プロテアーゼであるカテプシンD (CTSD) の成熟過程に関与することが知られている．*VPS35*発現異常によるレトロマー機能障害が，CTSD成熟過程ならびにαSYN代謝へ影響を及ぼすか検証した．【方法】αSYN発現誘導・曝露細胞 (HEK293T・SH-SY5Y細胞) を用いて，エレクトロポレーション法によるRNAi法にて内因性*VPS35*ノックダウンを行い，一定時間後細胞と培地を回収し，ウエスタンブロット法を行った．さらに細胞分画法ならびに免疫染色によりαSYN分解抑制とリソソーム内での蓄積を調べた．【結果】*VPS35*ノックダウンは活性型CTSDである成熟型CTSDを減少させ，細胞内αSYN増加を誘導した．【結論】*VPS35*遺伝子変異によるレトロマー機能異常はCTSDの成熟障害を介しαSYNの病的代謝過程に影響している可能性がある．

P(1)-091
αシヌクレインオリゴマーは大脳皮質錐体細胞の発火頻度を低下させる

[1]国立病院機構宇多野病院神経内科，[2]国立病院機構宇多野病院臨床研究部
山本兼司[1,2]，山川健太郎[1,2]，澤田秀幸[1,2]

【目的】パーキンソン病やレビー小体型認知症の病因と推察されている部分凝集したαシヌクレインが，大脳皮質錐体細胞の興奮性に与える影響を細胞電気生理学的手法によって明らかにする．【方法】マウス前頭葉皮質スライスを作成し，II/III層錐体細胞に，ドパミン (100μM)，合成αシヌクレイン (1μM)，ドパミン存在下にて37℃3日間インキュベートした合成αシヌクレイン（αシヌクレイン+ドパミン），両者を含まない，の4種類のピペット内溶液を，パッチピペットから細胞内投与した．この実験条件下で全細胞記録を取り，電流固定モードで単発スパイク，または連発スパイクを生ずる脱分極刺激を与え，静止膜電位，スパイク幅，スパイク後脱分極，スパイク後過分極，連発スパイクにおけるスパイク数を測定した．また，αシヌクレイン+ドパミン溶液とαシヌクレイン溶液の分子状態を，αシヌクレイン抗体を用いてウエスタンブロットによって解析した．【結果】4種類の内液のうち，αシヌクレイン+ドパミン溶液を細胞内投与した場合に，連発スパイクにおけるスパイク数が有意に減少した．静止膜電位，スパイク幅，スパイク後脱分極，スパイク後過分極では差を認めなかった．ウエスタンブロット解析では，αシヌクレイン+ドパミンでは，αシヌクレイン単独では認めなかった高次オリゴマーのバンドを検出した．【結論】αシヌクレインオリゴマーは大脳皮質錐体細胞の発火頻度を低下させた．

P(1)-092
ミトコンドリア障害によるα-シヌクレインSer129リン酸化促進機序の検討

山形大学医学部第三内科
荒若繁樹，福島進吾，小山信吾，加藤丈夫

【目的】パーキンソン病 (PD) は，神経病理学的に黒質ドパミン神経細胞の脱落と異常細胞質内封入体であるレビー小体 (LB) の出現によって特徴付けられる．PD脳では，LBを構成するa-シヌクレイン（αS）の約90%がSer129でリン酸化されている．正常脳では，全体の4%がリン酸化されているに過ぎない．これは，αSのSer129リン酸化反応は病的状態において亢進することを示唆している．しかし，どのような病的状態が，αSのSer129リン酸化を促進させるのか不明である．本研究は，細胞内カルシウムとαSのリン酸化に焦点をあて細胞生物学的に解析した．さらに，ミトコンドリア毒によって引き起こされるαSのSer129リン酸化反応の変化について検討を行った．【方法】実験材料として，野生型αSを安定発現させたSH-SY5Y細胞株 (wt-αS/SH) とラット大脳皮質神経細胞の初代培養を用いて検討した．【結果】wt-αS/SH 細胞株およびラット大脳皮質神経細胞初代培養をCaイオノフォアA23187で処理すると，Ser129でリン酸化されたαSが増加した．この反応は，EGTA，BAPTA-AMといったCaキレート剤によって抑制された．また，この反応はカルモジュリン阻害剤 (W-7, calmidazolium) でも抑制された．wt-αS/SH 細胞株をミトコンドリア毒であるMPP+，Rotenoneで処理するとSer129リン酸化aSの量が増加した．ラット大脳皮質神経細胞初代培養でもRotenone処理によって同様の反応が観察された．これらの反応はCaキレート剤およびカルモジュリン阻害剤によって抑制された．【結論】αSのSer129リン酸化反応は，細胞内Ca濃度の上昇によって促進されることが示唆された．MPP+，Rotenoneによって惹起されるミトコンドリア障害は，Ca濃度の上昇を介してSer129リン酸化を促進させることが示唆された．細胞内小器官の障害，細胞膜透過性の亢進といった病的状態が，細胞内Ca濃度異常を引き起こしリン酸化αSを増加させる可能性が考えられた．

P(1)-093
αシヌクレイン発現量を標的としたパーキンソン病治療薬の探索

京都大学大学院医学研究科臨床神経学
山門穂高，浅野剛史，高橋良輔

【背景と目的】α-シヌクレイン（α-syn）は孤発性パーキンソン病 (PD) におけるレビー小体の主要構成成分であり，α-syn遺伝子重複による発現量増加は，家族性PD (PARK4) を発症する．さらに近年のGWASの結果からは，α-synの発現量増加が孤発性PDの発症にも重要であると推測されている．このため，α-synの発現量を低下させる薬剤は，パーキンソン病の治療薬候補となる可能性がある．α-synの発現量を低下させる化合物の探索を目的とし，我々は細菌人工染色体 (BAC：Baterial Artificial Chromosome) を用いてα-synの発現量をモニターできるレポーター神経細胞株を作製した．【方法・結果】α-syn遺伝子とその遺伝子発現領域を含む約190kbのヒトα-syn BACに，分泌型luciferase遺伝子を挿入し，SH-SY5Y細胞にて安定株を作製した．細胞外に分泌されたluciferaseはプレートリーダーで定量可能であった．さらに同じヒトα-syn BAC constructを用いて，ヒトα-syn固有の発現パターンによりヒトα-synを過剰発現する，ヒトα-syn BACトランスジェニックマウスを作製した．このマウスは神経変性を示さず，PDモデルとはならなかったが，不安の低下という行動異常を認めた．これはin vivoにおけるα-synの遺伝子量効果を反映している可能性があることから，創薬におけるモデルとしては有用と考えられた．現在，化合物ライブラリーを用いた薬剤screeningを施行中である．今後は作製したトランスジェニックマウスにヒット化合物を投与し，in vivoでの評価を行うことを計画している．

P(1)-094
ショウジョウバエモデルを用いたVps35遺伝子異常によるParkinson病発症機構の解析

[1]東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野，
[2]国立精神・神経研究医療センター神経研究所疾病研究第四部
今野昌俊[1]，長谷川隆文[1]，鈴木マリ[2]，藤掛伸宏[2]，永井義隆[2]，三浦永美子[1]，
菅野直人[1]，菊池昭夫[1]，青木正志[1]，武田　篤[1]

【目的】VPS35機能障害によるαSYN病理発現の分子メカニズムをin vivoショウジョウバエモデルを用いて検証する．【方法】RNAi法によりVPS35ノックダウンショウジョウバエを作成した．同ショウジョウバエを複眼原基特異的プロモーター (GMR promoter) あるいは神経系プロモーター (elav promoter) 存在下にαSYNを発現させたトランスジェニックバエと交配させ，複眼形態の病理学的評価を行うとともに，運動症状の影響を評価した．【結果】VPS35 RNAiハエとαSYNトランスジェニックハエの交配によりコントロールのGFP発現ハエと比較して個眼の周囲に存在する感覚毛の配列に乱れが生じた．また，運動症状はVPS35 RNAiハエとαSYNトランスジェニックハエの交配によりコントロールのGFP発現ハエと比較して増悪を認めた．【結論】αSYNトランスジェニックハエの病態はVPS35を構成要素とするレトロマー機能により修飾を受ける可能性が示唆された．

P(1)-095
パーキンソン病モデルショウジョウバエの睡眠覚醒リズム異常の検討

[1]順天堂大学老人性疾患病態・治療研究センター，[2]岡山大学大学院自然科学研究科，[3]順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座，[4]Department of Neurobiology and Genetics, Biocenter, University of Wurzburg，[5]順天堂大学脳神経内科
梅崎勇次郎[1,2]，吉井大志[2,4]，今居　譲[3]，Charlotte Helfrich-Forster[4]，
富岡憲治[2]，服部信孝[5]

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者は，しばしば発症前段階で睡眠覚醒リズム障害を引き起す．本研究では，比較的短命で老化研究において実績のあるキイロショウジョウバエを用いて行動学的，組織学的解析を実施して老化によるリズム異常の原因を検討した．その結果を基にPD原因遺伝子であるα-シヌクレインおよびLeucine rich-repeat kinase 2の疾患型モデルショウジョウバエを用いてリズム異常の有無を解析した．【方法】ショウジョウバエ活動記録装置を使用して，明暗サイクルおよび全暗下で行動リズムを測定した．組織学的解析では，時計の出力に関与し機能的には血管作動性腸管ポリペプチド (VIP) と類似した機能を有する色素拡散因子 (PDF) に対する抗体を使用して，ハエ脳の免疫染色を実施した．【結果】野生型の加齢ショウジョウバエは，若齢に比べて自由継続周期が有意に延長し，活動量も有意に減少した．また，脳内のPDFレベルは加齢に伴い有意に減衰した．つぎに，PD疾患型モデルショウジョウバエを用いてリズム異常の有無を解析した結果，睡眠覚醒リズムにおいて夜間はじめの睡眠レベルが僅かながら減衰した．【考察】ショウジョウバエは哺乳類と同様にリズムの老化を示し，老化に伴いPDF発現レベルが減衰したことから，時計出力の減衰が老化によるリズム障害の原因の一として示唆された．PDと時計機構との関連については未解明な点が多いが，本研究の睡眠覚醒リズムの測定により僅かではあるがリズムの異常が認められた．

P(1)-096
当院におけるプラミペキソール徐放剤の使用経験

大阪府立急性期・総合医療センター神経内科
梶山裕太，清水幹人，廣澤太輔，松井未紗，穀内洋介，星　　拓，
深田　慶，澤田甚一，狭間敬憲

【目的】プラミペキソール徐放剤が上市され1年あまりが経過した．プラミペキソール徐放剤の使用状況について報告する．【方法】通院あるいは入院中のパーキンソン病患者において，プラミペキソール徐放剤の投与を受けた患者について，投与目的・重症度などの患者背景と，副作用発現・Clinical Global Impression (CGI) による有効度の関連を検討した【結果】79例にプラミペキソール徐放剤が投与されていた．52% (41例) がドーパミンアゴニスト新規導入，35% (28例) がプラミペキソール速効錠からの切り替えであり，残りが他のドーパミンアゴニストからの変更あるいはドーパミンアゴニストの追加であった．CGIにて有効あるいは著効と判断されたのは68% (54例)，副作用発現は33% (26例)，投薬中止は23% (18例) であった．投与目的としては，33% (26例) が抑うつ傾向・アンヘドニアなどの精神症状改善を目的に処方されており，その65% (17例) でCGIでの改善を認めた．運動症状改善目的に処方された例での平均投与量は1.8mg/日であったのに対し，精神症状改善目的に処方された例では平均投与量が1.0mg/日と少量であり，投与継続例の63% (12例) が0.75mg/日以下の極少量投与であった．【結論】プラミペキソール徐放剤のインタビューフォーム記載数値と比較して，レスポンダー率はほぼ同等，副作用発現率はやや低かった．また抑うつ傾向・アンヘドニアなどの精神症状に対しては通常よりも低用量で有効な例を多く認め，今後のドーパミンアゴニストの使い分けに際して参考になるものと考えた．

P(1)-097
Parkinson病におけるプラミペキソール速放錠から徐放錠変更後のアドヒアランスの影響

東京女子医科大学神経内科
飯嶋　睦

【目的】パーキンソン病 (PD) において，プラミペキソール (PPX) 速放錠から1日1回内服のPPX徐放錠への切り替えきりかえによるアドヒアランスへの影響を検討した．【方法】対象はPD24例 (50ー75歳) で，罹病期間が1ー11年，Hoehn & Yahr重症度が1度5例，II度14例，III度5例であった．内服状況はPPX単独9例，レボドパ等の他の抗PD薬の併用15例であった．PPXの切り替えは，速放錠を漸減せず，即時に徐放錠に切り替えた．アドヒアランスは切り替え1カ月以後にvisual analog scale式 (0点 変わらないー10点 良くなった) アンケート，すなわち質問1 (時間通りに服用できるようになりましたか？)，質問2 (服薬の負担は減りましたか？) により検討した．【結果】質問1での全例の平均回答は8.1点で，変更前にPPX速放錠単独内服患者では9.3点であった．5点以下の回答は5例で，うち4例は他剤の頻回内服をしていた．質問2は平均7点であった．【結論】PPX速放錠から徐放錠への切り替えにより服薬の負担が減り，時間アドヒアランスの改善が認められた．変更前に他剤を1日頻回内服していた患者ではアドヒアランス無効例が認められた．

P(1)-098
プラミペキソール徐放剤の日中傾眠の検討

東邦大学医療センター大橋病院神経内科
今村友美

【目的】プラミペキソール速放錠 (IR) を投与されてきたパーキンソン病 (PD) 患者のIRをプラミペキソール徐放剤 (ER) 投与に切り替え，内服している薬剤を変更せずに日中傾眠 (EDS) がうける影響を検討した．【方法】PD患者7人 (男性2人，女性5人) を対象とした．改訂Hoehn & Yahr stage (mH&Y)，UPDRS I，II，III，II+III，MMSEをIR1.5mg内服している時とER1.5mgに変更後12週間後の2回計測した．睡眠障害の指標として日中の眠気をEpworth眠気尺度 (ESS)，一般的な睡眠障害についてピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) を用いて評価した．【結果】7人中1人は，投与1か月後からジスキネジアが増悪より中止した．UPDRSIIはIR投与時7.8，ER投与12週後7.8である．UPDRSIIIはIR投与時15，ER投与12週後11.3，UPDRSII+IIIはIR投与時22.8，ER12週後19.2であった．ESSはIR投与時8，ER投与4週後7.7，8週後9.3，12週後7.6となった．PSQIはIR投与時5.4，ER投与4週後5.6，8週後5.8，12週後6.0であった．IRとERでESSとPSQIについて有意差はなかった (ESSに関してIR vs. ER 4週後P=0.47，IR vs. ER8週後P=0.17，IR vs. ER12週後P=0.89，PSQIに関してIR vs. ER4週後P=0.72，IR vs. ER8週後P=0.27，IR vs. ER12週後P=0.47)．ESSに関しては投与8週後でESSの値が上昇し，その後元の状態に戻った．【結論】ESSは11点以上を病的な過度の眠気と判定し，8週後に上昇したが，病的とは判定できなかった．さらに，投与継続にてESSは12週後に改善した．ER投与開始後，一時的だが眠気が強く現れることが予想され，投与に関しては注意が必要であると考えた．PSQIは6点以上で睡眠障害があると判定し，投与継続後も有意な上昇はなかった．PSQIは日中傾眠以外に不眠や睡眠の質も評価項目となっており睡眠障害全般の評価としても捉えることができ，ERに変更後も睡眠障害の程度は変化が少ないと考えた．ERはIRと比較しても安全に使用できる剤型と考えられた．

P(1)-099
プラミペキソール速放錠から徐放錠への切り替えにおける臨床的改善点の検討

近藤医院
近藤文雄

【目的】プラミペキソール速放錠から1 日量にて同量の徐放錠へ切り替えた例について，臨床的な改善点，悪化点また患者自身の感想・主訴の変化を明らかにすること．【方法】Hoehn-Yahr stage 3.28 ± 0.32のPD患者20例 (男性10 名，女性10名，年齢68.9 ± 8.19，罹患年月10.1 ± 5.98 年) において，プラミペキソール速放錠を同量の徐放錠へ直ちに切り替えた．MDS-UPDRS part IIIのスコアは切り替え前日の外来診察時測定し，切り替え後は服用開始後2ヵ月後の外来診察時測定した．患者アンケートは外来受診時に満足度と満足な点・不満な点を筆記で調査した．【結果】切り替え2 ヵ月後の外来診察時 (8 ～ 12時，14 ～ 18時) では切り替え症例全例において切り替え前と比べ運動症状，MDS-UPDRS part III総得点において著変を認めず，全体としても有意な差を認めなかった．またMDS-UPDRS3.11 (すくみ足) に関する得点も変化を認めなかったが，患者の満足度調査においては，大変満足とやや満足を合わせて13例 (65%) という高評価を得た．満足な点としては「すくみ足の改善」が6例であり，「夜間のトイレ歩行が改善した」3例，「off時間の短縮」4例や「off時の底上げ」2例を上回った．以下，「昼間の眠気の改善」2例，「食欲増強」2例，「GERD 症状の改善」1例，「睡眠の改善」1例と続いた．不満足な点としては「眠気が強い」が4例，以下，「幻視出現」2例，「薬が効いた気がしない」2例と続いた．姿勢異常は改善も悪化も認めなかった．ジスキネジアはもともと7例で認め，うち2例に改善がみられた．【結論】血中濃度半減期の長い薬剤を使用することでwearing offの改善するのみならず，血中濃度低下時のすくみ足を患者自身はオンタイムのすくみ足と感じており自覚症状を改善できる可能性が示唆された．

P(1)-100
パーキンソン病におけるプラミペキソール速放製剤から徐放製剤へ変更の意義

東海大学医学部内科学系神経内科
水間敦士，湯谷佐知子，高橋裕秀，瀧澤俊也

【目的】ドパミンアゴニストの徐放製剤（ER）は1日1回の服用で安定した血中濃度の推移が得られるため，ウェアリング・オフの改善とアドヒアランスの向上が期待される．しかし，速放製剤（IR）からERへ変更する意義は不明確な部分もあり，プラミペキソール（PPX）のIRからERへの変更を試みた症例で検討を行った．【方法】外来通院中のパーキンソン病（PD）患者でPPXのIRからERへ変更を試みた43症例を対象とした．変更希望の有無，変更の目的，変更時の服薬回数と服薬種類，変更後の症状の推移，ERへ変更を希望しない理由やERへ変更後に脱落した理由などを後方的に調べた．【結果】患者の希望に基づき35例（81.4%）でERへの変更を行った．変更した理由は運動症状の改善（54.3.%），利便性の向上（48.6%）であった．IR継続群（IR群）とER変更群（ER群）の比較ではIR群で服薬回数（P＜0.05）と服薬種類（P＜0.05）共に多く，IRやLドパ服薬回数に慣れているために変更を希望しないことが多かった．ER群では運動合併症を認めていなかった26例のうち16例で利便性の向上がみられたが，1例では症状の増悪を認め脱落した．一方で運動合併症を認めていた9例のうち8例でウェアリング・オフやジスキネジアの改善，5例で利便性の向上がみられた．ER群全体では74.3%で利便性の向上がみられ，運動症状や合併症の改善がみられなかった17例でも12例で利便性が増したと満足感が得られた．【結論】ERへの切り替えは早期PD患者では主に利便性の向上が期待できる．進行期PD患者では運動症状や運動合併症の改善がみられた症例があるが，治療期間が長い症例や服薬回数・服薬量が多い症例ではERへの切り替えを希望しない場合や，変更後も症状が変わらず不安感が増した症例もみられた．

P(1)-101
非麦角系ドパミンアゴニスト速放製剤から徐放製剤への切り替え
ー眠気に対する検討ー

順天堂大学医学部脳神経内科
中里朋子，久保紳一郎，下　泰司，波田野琢，大山彦光，富山弘幸，
服部信孝

【目的】持続的ドパミン刺激（Continuous Dopaminergic Stimulation: CDS）は，レボドパの長期使用に伴う運動合併症への対策として，支持されている治療概念である．現在，非麦角系ドパミンアゴニスト（DA）は，パーキンソン病の初期治療において，第一選択薬となっているが，非麦角系DAの半減期は麦角系DAのそれに対し短い．近年，非麦角系DAの徐放製剤が開発され，CDSの観点からその有効性が期待されている．非麦角系DAの速放製剤および徐放製剤のパーキンソン病への有効性が示されている一方，副作用として眠気が臨床的に問題となることが多い．本研究では，速放製剤から徐放製剤への切り替えによる眠気に対する影響ついて検討した．【方法】UK brain bank criteriaで臨床的にパーキンソン病と診断した10症例を対象とした．非麦角DA速放製剤（プラミペキソール（PPX）あるいはロピニロール（ROP））にて治療中に眠気を呈した患者10例（PRX 7例，ROP 3例）において，同薬の徐放製剤へ等量でovernight switch法により切り替えた．切り替え前後の眠気を日本語版Epworth sleepiness scale（JESS）により，パーキンソニズムをUPDRS Ⅲにて評価し，Wilcoxon signed-rank testを用いて比較検討した．【結果】パーキンソン病患者10例中7例でJESSの改善が認められ，統計学的に有意であった（$p = 0.017$）．UPDRS Ⅲは不変であった（$p = 0.109$）．【結論】非麦角系DA速放製剤から徐放製剤への切り替えは，眠気に対し有用であることが示唆された．

P(1)-102
進行期パーキンソン病患者に対するロピニロール徐放錠の使用経験

和歌山県立医科大学病院神経内科
中西一郎，伊東秀文

【目的】進行期パーキンソン病（PD）患者において，ロピニロール速放錠では治療困難な運動合併症に対し，ロピニロール徐放錠を切り替え投与し，その効果と安全性を検討した．【方法】ロピニロール速放錠内服中で，コントロール不良な運動合併症を有する進行期 PD 患者 9名（男性1名女性8名）を対象とした．平均罹病期間は8年，平均L-DOPA/DCI内服量 594 mg，平均ロピニロール速放錠内服量 8.9 mgであった．速放錠から徐放錠への切り替えは同用量でovernight switchで行い，徐放錠は朝食後1回投与とした．切り替え後2週後に来院いただき，患者から運動合併症改善に対する印象を聴取し，投与前後のUnified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）を評価した．【結果】患者の印象において9例中 4例でオフ症状改善の自覚が得られ，1例でジスキネジアの改善を認めた．オフ症状の自覚的な改善例では，いずれもUPDRS part 3においてオン時のスコアに変化を認めなかったが，オフ時のpart 2スコアにおいてADLレベルが向上し，part 4スコアにおいてオフ時間の短縮を認めた．2例で夜間早朝のオフ症状の改善を自覚した．1例でジスキネジアの程度が増悪したが，ごく軽度であり問題とならなかった．消化器症状や精神症状など他の副作用は認めなかった．【結論】ロピニロール徐放錠は，従来の速放錠ではコントロール困難な運動合併症を改善させる可能性がある．速放錠から徐放錠への切り替えは同用量で安全に施行できた．

P(1)-103
進行期パーキンソン病患者におけるropinirole通常錠から徐放錠への切り替えの有用性

トヨタ記念病院神経内科
西田　卓，小倉　礼，今井和憲，中井紀嘉，伊藤泰広，安田武司

【目的】長期間ドパミン補充療法を行い，ウェアリング・オフ現象やジスキネジアなどの運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者において，服用中のropinirole通常錠を徐放錠へ切り替えた効果を検討した．【方法】20年以上ドパミン補充療法を行いウェアリング･オフ現象やジスキネジアを認める進行期パーキンソン病2症例において，服用中のropinirole通常錠を徐放錠に変更した．ウェアリング・オフ現象は症状日誌や介護者により，オフ時間の短縮やオフ期の日常生活動作（ADL）を評価した．ジスキネジアは変更前のL-dopa製剤服用後，もっともジスキネジアが強い時刻にビデオ撮影を行い，変更後の同時刻のビデオと比較した．撮影したビデオを提示する．【結果】症例1：70歳女性治療歴20年．通常錠12mg分3を徐放錠12mg分1に変更．オフ時間が短縮し，オフ期のADLが改善し，介助量が減少した．さらにoff period painやジスキネジアも軽減した．症例2：78歳女性治療歴42年PARK2．通常錠12mg分3を徐放錠16mg分1に変更．オフ期のADLが改善し，時間を気にせず近所に出かけられるようになった．著しく出現していた二相性ジスキネジアが軽減した．【結論】2症例とも服用中のropinirole通常錠を同用量あるいは高用量の徐放錠に変更し，ウェアリング・オフ現象が改善しながらジスキネジアが軽減した．安全治療域が狭いと考えられる20年以上の治療歴がある高齢患者においても，より良い状態にコントロールできる可能性があり，ropinirole通常錠から徐放錠への切り替えは有用な薬剤調節方法であると考えられた．

P(1)-104
パーキンソン病治療に対するアポモルフィンの有効性に関する検討

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科
奥住文美，波田野琢，大山彦光，高梨雅史，下　泰司，久保紳一郎，
服部信孝

【目的】疲労を訴えるパーキンソン病（PD）患者は40%を上回り同年齢健常対象集団よりも疲労の有症率は高い．疲労は生活の質（QOL）の低下と関連するため治療的介入を検討する必要がある．今回我々はPD患者においてアポモルフィンによる疲労回復の効果があるか検討した．【方法】UK brain bank criteriaで臨床的にPDと診断した6症例（62.7±8.7歳，男性2例）を対象とした．疲労の評価としてPFS-16を用い，alternative simpler scoring methodで評価した．日常生活上の障害とQOLに関してPDQ-39，その他UPDRS part Ⅲをアポモルフィン導入前後で評価し比較検討した．【結果】アポモルフィン投与前後のPFS-16は7.3±5.7から4.7±3.3まで改善傾向をみとめた．PDQ39は94.2±14.7から90.8±15.3へ改善傾向をみとめた．UPDRS part Ⅲに関しては32.3±5.3から10.3±7.0と有意差を持って改善し，アポモルフィン投与前後で平均61%の改善率を認めた．また2症例についてtroublesome dyskinesiaの改善を認めた．【結論】アポモルフィン投与によりパーキンソン病患者のPFS-16およびPDQ39は改善する傾向にあった．またtroublesome dyskinesiaにも効果がある可能性が示唆された．

P(1)-105
パーキンソン病におけるアポモルヒネ塩酸塩の長期使用経験

旭川医療センター脳神経内科
木村　隆，吉田亘佑，油川陽子，鈴木康博，黒田健司，箭原　修

【目的】アポモルヒネは，ドパミンと類似した構造式を有し，ドパミンD1およびD2受容体に強い親和性を有する．その結果，ドパミンアゴニストとして作用し，パーキンソン病（PD）のオフ時のレスキュー治療薬として，その効果が期待されている．今回我々は，PD例にアポモルヒネ塩酸塩を使用し，2年にわたる長期使用例を経験したので報告する．【方法】対象は，PD患者8例である．男性2例，女性6例であった．罹病期間は12.4年，平均年齢は70.8歳であった．全例ウエアリングオフが認められた．文書同意の上，アポモルヒネ塩酸塩のオフ時レスキュー治療を開始した．【結果】投与は，オフ時に専用のインジェクターを用いて皮下注射を行った．7例はオフ時の自己注射が困難で，介助で注射を行った．1例が脳梗塞を発症したため中止となり，2例で介護者の病気などで注射が困難となったため中止した．2年間継続投与できた5例のアポモルヒネ塩酸塩平均投与量は3.8mg（3から5mg）であった．投与前のUPDRSpartⅢは平均46点だった．アポモルヒネ塩酸塩注射により18.2点まで改善し，その変化率は-62.2%であった．投与初期に2例で注射後の眠気を認めたが，日常生活には特に支障なく，投与を継続し得た．薬剤の持続時間は，1から2時間であった．2年後には，アポモルヒネ塩酸塩の効果は同様に継続し，薬剤の持続時間にも変化はなかった．眠気以外の有害事象はみられなかった．1例でオン時の歩行に介助を要するようになったが，ADLに大きな変化はなかった．【結論】アポモルヒネ塩酸塩のレスキュー治療は，2年後にも有効性が認められ，かつ忍容性も高い治療法である．オフ時の自己注射は困難な例が多く，投与法のさらなる工夫が必要と考えられた．

P(1)-106
パーキンソン病患者に対するアポモルヒネ塩酸塩の長期使用での有効性と安全性の検討

[1]大阪大学医学部神経内科，[2]国立病院機構刀根山病院神経内科
横江　勝[1]，佐古田三郎[2]，望月秀樹[1]

【目的】進行期パーキンソン病患者のオフ症状をレスキュー的に改善することを目的として，アポモルヒネ塩酸塩の皮下注射を導入し，およそ2年半に及ぶ長期使用によりその有効性と安全性を検討した．【方法】高度のwearing offを有する進行期パーキンソン病患者2名を対象とした．症例1は60代女性，パーキンソン病罹病期間は19年，運動合併症発現期間は5年，1日のオフ症状発現回数は約4回．症例2は60代女性，パーキンソン病罹病期間は8年，運動合併症発現期間は4年，1日のオフ症状発現回数は約6回．それぞれの症例にアポモルヒネ塩酸塩皮下注射を導入し，維持用量を決定した．Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part Ⅲ及びpart Ⅳを評価スケールとして，2年半にわたって有効性及び安全性を検討した．【結果】アポモルヒネ塩酸塩導入時の維持用量は，症例1は4mgで1日1，2回投与，症例2は3mgで1日2，3回投与，で開始した．その際，同薬投与前後でのUPDRS partⅢの変化率はそれぞれ，およそ-55%，-76%と奏功した．在宅維持期に移行しても同量投与で良好なオフ症状コントロールを行うことができた．投与開始100週時点でいずれの症例もオフ症状の増悪により投与量を1mg増加したが，再び良好なオフ症状の改善をなし得ることができた．有害事象としては，経過中，2症例ともにごく軽度のジスキネジアの増悪を認め，同薬との因果関係は否定できなかったが，日常生活上支障はなく，減量の必要性はなかった．【結論】アポモルヒネ塩酸塩の皮下注射は進行期パーキンソン病患者のオフ症状を一時的に速やかに改善することができるレスキュー療法という新たな治療選択肢となり得る．我々は約2年半にわたる同薬の長期使用経験からその有効性，有用性さらに安全性を示すことができた．

P(1)-107
Apomorphine皮下注の有効性と問題点

産業医科大学若松病院神経内科
魚住武則，武井崇展，岩中行己男

【目的】Apomorphine皮下注は通常の薬物療法で十分な効果が得られない運動合併症に対してオフ症状を速やかに改善する有用な薬剤であることが期待されている．当院で導入した26例のパーキンソン病患者を対象とし，その臨床的有用性と問題点を報告する．【方法】パーキンソン病患者26例（男19例，女7例，53-79歳，Hoehn & Yahr重症度3-5度）．全ての患者あるいは介護者は病気の理解や注射手技，注射のタイミングを十分理解したことを確認したのち導入した．【結果】26例中24例は外来で導入した．導入後の患者の満足度はとても高い10例，まあまあ良い8例，効果がもう一つでときどきしか使用しない4例，副作用などで中止した5例であった．副作用としては強い嘔気・嘔吐2例，ぼーっとする・眠気2例，血圧低下1例であった．中止の理由として効果がない2例，肺炎で死亡1例，強い嘔気のため1例，介護者の協力が得られなくなった1例であった．問題点としては注射器の操作性・携帯性が非常に悪く，説明文もわかりにくいという苦情が多かった．【結論】導入を成功させるためには本人の理解と介護者の協力が不可欠である．注射タイミングの判断が良い患者においては深部脳刺激療法と同等の満足度が得られる場合がある．医療側から見た場合には他の自己注射剤と同様に考えてしまい，受け入れにくい点が考えられる．注射器の導入前に薬剤の有効性を確認できるような試験投与ができることが望ましい．

P(1)-108
中期Parkinson病患者の症状進行に関する検討

東名古屋病院神経内科
犬飼　晃，榊原聡子，田村拓也，片山泰司，見城昌邦，横川ゆき，
後藤敦子，饗場郁子，齋藤由扶子

【目的】中期Parkinson病患者の症状進行の状態を明らかにする．【対象】観察中のUK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteriaの基準を満たしたParkinson病患者27例．男性15例，女性12例．年齢は，69.7±8.8歳．罹病期間は，79.0±37.0ヶ月．【方法】UPDRS Part2，Part3，Schellongテスト，MIBG-心筋シンンチグラフィー H/M比，dopa当量（levodopa-equivalent doses:LED）を観察期間の前と後で比較検討した．観察前後値（Δ観察値）/観察月数（M）を各観察値の進行の指標とした．平均観察期間は 20.0±4.2ヶ月．【結果】①UPDRS Part2: ΔPart2/M は年齢（r=0.238），罹病期間（r=0.056）とも相関せず．②UPDRS Part3: ΔPart3/M は年齢（r= -0.040），罹病期間（r=0.058）とも相関せず．③Schellong SBP: 前観察:下降幅（ΔSBP）16.2±18.1．後観察: ΔSBP 19.0±27.4（p=0.446）．ΔΔSBP/Mは年齢（r=0.194），罹病期間（r= -0.264）ともに相関せず．④Schellong DBP: 前観察: 下降幅（ΔDBP）6.5±10.3．後観察: ΔDBP 9.9±15.0（p=0.182）．ΔΔDBP/Mは年齢（r=0.119）とは相関せず，罹病期間（r=-0.422，p=0.0285）と逆相関した．⑤Schellong HR: 前観察: 変動幅（ΔHR）3.5±6.7．後観察: ΔHR 5.2±7.38（p=0.227）．ΔΔHR/Mは年齢（r=0.016），罹病期間（r=0.033）ともに相関せず．⑥MIBG (H/M) 初期像: ΔMIBG (H/M) 初期像/Mは年齢（r=0.495，p=0.009）と相関したが，罹病期間（r= -0.219）とは相関せず．⑦MIBG (H/M) 後期像: ΔMIBG (H/M) 後期像/Mは年齢（r=0.477，p=0.012）とは相関し，罹病期間（r= -0.062）とは相関せず．⑧LED: ΔLED/Mは年齢（r= -0.393，p=0.043）と弱い逆相関，罹病期間（r= -0.227）とは相関しなかった．【結論】中期Parkinson病では，運動症状は安定した状態にある．血管交感神経変性進行の影響はDBPでは減退する．心臓交感神経変性進行の影響は高齢者ほど強いと考えられた．

P(1)-109
パーキンソン病の夜間多尿について－概日リズム障害との関連を含めて－

[1]獨協医科大学病院排泄機能センター，[2]千葉大学医学部神経内科，[3]東邦大学医療センター佐倉病院神経内科，[4]千葉大学医学部泌尿器科，[5]千葉大学医学部脳神経外科，[6]千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部，[7]獨協医科大学泌尿器科，[8]獨協医科大学神経内科
内山智之[1,2,8]，山口千晴[1]，山本達也[2]，榊原隆次[3]，柳澤　充[4]，
樋口佳則[5]，山中義崇[6]，布施美樹[1,4]，釜井隆男[7]，市川智彦[4,5]，山西友典[1]，
平田幸一[8]，桑原　聡[2]

【目的】パーキンソン病（PD）では夜間頻尿をきたす．通常，夜間頻尿の機序には，蓄尿障害としての膀胱容量の低下と夜間多尿があげられる．しかしPDの夜間頻尿における夜間多尿の関与およびPDの夜間多尿の機序に関する報告は我々の知る限りではない．【方法】健常対象群（42例）とPD患者（46例）に対し，1）夜間頻尿の有無，2）1回排尿量（≒膀胱容量）の減少の有無，3）夜間多尿（夜間尿量/1日尿量＞33%）の有無，4）夜間頻尿と夜間多尿の関係，5）夜間の排尿問題と睡眠障害（中途覚醒とその原因など）の関係について，問診と排尿日誌を用いて観察した．またPDの夜間多尿の機序に関する検討として，Wearing Off現象を呈したPD患者26名において抗利尿ホルモン（ADH）の日内変動リズムおよびメラトニンの日中と夜間の血中濃度の差異を観察した．【結果】PD患者では，健常対象群と比較して，夜間頻尿，夜間多尿をきたしている率が有意に高かった．またWearing Off現象を呈したPD患者全例で，ADHの日内変動リズムの消失またはピーク時間の日中の時間帯へのシフト，ボトム時間の夜間の就寝時間帯へのシフトといった障害を認めた．同時にメラトニンの変動にも異常例がみられた．【結論】PDでは夜間多尿をきたし，夜間頻尿の一因となっていた．その機序として，ADHおよびメラトニンの日内変動リズムの障害（概日リズム障害）の関与が考えられた．

P(1)-110
天候の変化はパーキンソン病患者の症状変動に影響を与えるか？

和歌山県立医科大学神経内科
廣西昌也，伊東秀文

【目的】天候変化がパーキンソン病患者の症状変動に与える影響を明らかにする．**【方法】**認知症がなく，L-ドパ治療に伴うwearing off現象がみられるパーキンソン病患者16人を対象とし，全患者同時に症状日誌の記載を依頼した．症状日誌は覚醒時間を30分毎に，動きやすい，少し動きにくい，とても動きにくいの3段階自己評価とした．気象庁のホームページより入手した天候のデータと比較し，wearing off現象との関連を検討した．症状日誌とは別にパーキンソン病症状と天候変動に関するアンケートを行った．**【結果】**パーキンソン病症状と天候変動に関するアンケートでは，16人中11人がパーキンソン病症状と天候との関連が大いにある，あるいはある程度あると返答した．また雨の前日が調子悪いと答えた者が3人，雨の降る当日が悪いと答えた者が3人，前日も当日も悪いと答えた者が5人であった．症状日誌の分析において，評価日のうち3日間が雨であったが，評価したそれぞれの日における動きやすい時間／総覚醒時間およびとても動きにくい時間／総覚醒時間の患者全体の平均は，雨の降る前日，雨天日，晴天日で一定の傾向がみられなかった．また天候変動に関するアンケートにおいて自身のパーキンソン症状と天候の関係が，大いにある，ある程度あると返答した患者に絞った検討でも，動きやすい時間／総覚醒時間およびとても動きにくい時間／総覚醒時間の患者全体の平均は，雨の降る前日，雨天日，晴天日で一定の傾向がみられなかった．**【結論】**今回の検討でパーキンソン病患者の多くが，自覚的に天候と症状の変動に関連があると感じていたが，症状日誌を用いた分析で，天候とwearing off現象の間に一定の関係を見いだすことはできなかった．

P(1)-111
パーキンソン病における運動耐用能の検討（第二報）

静岡てんかん・神経医療センター神経内科
杉浦　明，荒木邦彦，八木宣泰，小尾智一，溝口功一

【目的】パーキンソン病（PD）患者では疲労を訴える症例が多く，運動耐用能が低下していることが予測されたため，PD患者における運動耐用能の評価を行った．【方法】50歳から60歳までのPD患者20人（PD群）と健常者20人（NC群）に対し，エルゴメーターを用いた運動負荷試験を実施し，最終的に到達した仕事率（最大仕事率）で運動耐用能を評価した．試験前に，両群に対して問診，身体的な診察，シェロングテスト，呼吸機能検査，心電図を実施し，運動負荷試験に支障をきたす疾患や起立性低血圧の例は除外した．PD群ではUPDRSⅢを評価し，内服薬のlevodopa equivalent dose（LED）を算出した．運動負荷試験中は，動脈血酸素飽和度，動脈血二酸化炭素分圧，血圧，脈拍数を経時的に測定した．両群の最大仕事率と運動負荷試験中の各測定値やその変化量をそれぞれ比較するとともに，各群の最大仕事率と，シェロングテストの測定値やその変化量，PD群のUPDRSⅢスコアーやLEDの相関関係を検討した．【結果】運動負荷試験の二群間の比較では，NC群よりもPD群の最大仕事率が有意に低く，その時点の脈拍数も有意に少なかった．しかし，両群において，最大仕事率と運動負荷中の脈拍数の変化量との間に正の相関関係を認めた．一方，各群で最大仕事率と相関する他の因子を検討すると，NC群では最大仕事率とシェロングテストにおける臥位と立位の間の収縮期血圧の変化量の間に正の相関関係を認めたが，PD群ではこのような相関関係を認めなかった．また，PD群では，最大仕事率とUPDRSⅢスコアーやLEDとの間に相関関係はなかった．シェロングテストでは，NC群よりもPD群の立位血圧が有意に低く，起立後の血圧低下も有意に大きかった．【結論】NC群では血圧を維持する交感神経機能が良好なほど運動耐用能が高いことを示しており，PD群では交感神経性血管収縮機構の障害が最大仕事率を低下させる主因であると考えられる．

P(1)-112
パーキンソン病における全身急性炎症後の運動症状増悪群とその関連因子

宇多野病院神経内科，臨床研究部
梅村敦史，大江田知子，小畑　馨，林隆太郎，冨田　聡，高坂雅之，
山本兼司，澤田秀幸

【目的】パーキンソン病（PD）では炎症を契機に症候が増悪することをしばしば経験し，モデル動物を用いた研究では全身炎症が神経を障害する可能性が指摘されている．本研究では，全身急性炎症後にPDの運動症状が悪化する一群があることを示し，かつ悪化に関連する因子を検討する．【方法】対象はPD患者15例．急性炎症治癒後1～3カ月にHoehn-Yahr（H-Y）重症度が1度以上増悪した群（増悪群）5例と増悪しなかった群（非増悪群）10例とに分けた．年齢，発症年齢，罹病期間，性別，急性炎症時の白血球（炎症前値との比），CRP，炎症の持続期間，せん妄の有無および急性炎症前のH-Y重症度，UPDRS3，精神症状既往の有無，認知症（DSM-IV診断基準による）の有無，レボドパ換算1日投与量（LED）について，2群を比較した．【結果】増悪群，非増悪群ともに，急性炎症前後でのLED，抗精神病薬の用量に差はなかった．増悪群では，年齢および発症年齢が有意に高値だった（それぞれMann Whitney test，p = 0.049，0.048）．増悪群の全例で認知症およびせん妄があり，非増悪群と比較して有意に多かった（それぞれFisher's exact test，p = 0.044，0.026）．急性炎症前の運動症状の程度（H-Y重症度およびUPDRS3）には有意な差はなかった（それぞれChi square test，p = 0.799，Mann Whitney test，p = 0.795）．【結論】認知症および炎症急性期のせん妄が運動症状の増悪と関連することが示された．認知症のある患者では全身急性炎症を契機に運動症状が増悪する可能性があるため，炎症出現時には早期積極的に介入する必要がある．

P(1)-113
進行期パーキンソン病患者における気圧・気温の変化と症状変動との関連性の検討

国立病院機構熊本南病院神経内科
栗崎玲一，永利聡仁，阪本徹郎，植川和利

【目的】気圧・気温の変化が進行期パーキンソン病患者に与える影響について検討する．【方法】外来通院中のwearing-off現象またはon-off現象を呈する進行期パーキンソン病患者6名（modified Hoehn and Yahr staging，on時：1.9 ± 1.1，off時：3.6 ± 1.0）に，30分刻みの症状日誌をX年9月より12月までの4ヵ月の間に1-2ヵ月間連日記載してもらい，解析を行った．解析は，一日の1）total on時間，2）total off時間，3）覚醒中のonの割合と，気圧・気温の変化（前日からの変動量，日較差）との間に相関関係があるかどうかについて統計学的検討を行った．気象データは気象庁発表の気象統計情報に依った．【結果】前日よりも1日の平均気温・最低気温が上昇した際に有意に覚醒中のonの割合が減少した患者を1名認めたが（t検定，$p < 0.05$），他の5名では有意差を認めなかった．多変量解析では気圧・気温の変化量のいずれのパラメータも1），2），3）と弱い相関しか示さず（相関係数の最大絶対値 = 0.4412），対象者によって各気象要素とon時間，off時間との関係の傾向はまちまちであった．【結論】進行期パーキンソン病患者にみられるonやoffは，気圧や気温の変化と関連している可能性はあるが，症例毎に特徴が異なり，一定の傾向は認められなかった．

P(1)-114
パーキンソン病における声の音声言語医学的解析

[1]横浜市立大学附属病院耳鼻咽喉科，[2]横浜市立大学附属病院神経内科
生井友紀子[1]，中村治子[2]，東山雄一[2]，佐野大佑[1]，廣瀬　肇[1]，田中章景[2]

【目的】神経疾患の臨床症状のひとつに話しことばの障害がある．そのうちパーキンソン病（PD）では声の障害が特徴的とされている．音声言語医学的に声には①高さ②強さ③持続性④音質の4要素があるが，PDにおける各要素についての詳細な客観的検討はほとんど行われていない．そこで，男性PD症例の声について客観的データによる検討を行う．【方法】対象は健常高齢男性8例（74.4±4.3歳）に年齢マッチさせた男性PD8例（71.9±7.2歳）．PD群は病悩期間5.6±4.2年，total UPDRS score 35.1±18.1．ファイバースコピーによる喉頭検査後，防音室内にて最長発声持続時間（MPT：秒）と，発声機能検査装置（永島医科PS-77E使用）を用いて高さ（Hz），強さ（dB SPL），呼気流率（ml/s），呼気圧（daPa）を測定し，健常群と比較した．さらに，5回大声発声を誘導・訓練した直後に，再度測定を行い，PD群内での訓練前後の声の強さを比較した．【結果】PD群の楽な発声時の声の高さ（143.3±36.7dB），呼気流率（210.8±62.8ml/s），MPT（16.1±8.1秒）は，健常群の声の高さ（138.6±24.4dB），呼気流率（150.6±40.0ml/s），MPT（21.0±8.5秒）と有意差はなかった．PD群の声の強さは楽な発声時75.0±5.1dB，大きな声発声時86.1±5.5dBと有意に強くなり（wilcoxon検定：$p<0.01$），大声訓練後も92.0±6.7dBと有意に強くなった．【考察】男性PDの声の①高さ②強さ③持続性は健常高齢者の検査値と有意差がなかった．また大声発声訓練によって有意に声の強さを強くすることができたことから，PDにおいて発声機能は障害されず，適切な誘導があれば健常高齢者と同程度の発声ができる可能性が示唆された．一般的に声の解析は持続母音発声で，かつ検査者の指示による発声で実施される．よってPDの自発話での聴覚印象評価に基づく従来指摘されている声の異常は，現在のところ客観的数値として検出し難いと考えられる．自発話の声の異常の定量化には今後さらなる検討が必要である．

P(1)-115
パーキンソン病およびパーキンソン病関連疾患における構音障害の比較

国立病院機構宇多野病院関西脳神経筋センター神経内科臨床研究部
冨田　聡，大江田知子，梅村敦史，高坂雅之，林隆太郎，澤田秀幸

【目的】パーキンソン病，およびパーキンソン病関連疾患（多系統萎縮症，進行性核上性麻痺）では，病期が進行するにつれ，運動症状とともに話し言葉の障害が出現するが，それらを比較検討した報告は少ない．各疾患の話し言葉の障害の特徴を明らかにする．【方法】2010年1月～2012年11月に音声解析を行ったパーキンソン病（PD）17例（男性3例，平均年齢65.3±15.4歳），多系統萎縮症（MSA）7例（男性2例，62.6±7.4歳），進行性核上性麻痺（PSP）8例（男性4例，71.5±6.8歳），及び健常対照6例（男性3例，68.0±5.6歳）を対象に，5秒間の反復発声課題（「pa pa pa・・・」と可能な限り速く発声するよう指示）を課した．ICレコーダーで録音したこの反復発声課題を，PC上で再生し音声解析ソフトPraatとAcoustiCore®8を用いて解析を行った．5秒間に反復発声した「pa」音の回数，それぞれの「pa」音の音圧，反復発声の間隔を計測し，各疾患での比較した．3群以上の平均値の比較には，一元配置分散分析とKruskal－Wallis testとを用いた．【結果】5秒間の反復回数の比較では，MSA群では健常群，およびPD群と比較して有意に少なかった（P=0.002）．一方，PSP群では，罹病期間の短い例で反復回数の増加を，長期経過例では反復回数の著明な減少を認めた．反復発声の間隔では，MSA群では健常群，およびPD群に比較して有意に大きかった（P=0.0002）．5秒間の音圧の経時的な変化では，健常例，PD群，MSA群の間に違いがみられなかったが，PSP群ではその他の群と比較して急速な減衰を認めた．【結論】「pa」音の反復発声課題において，MSA患者では反復回数の減少が，PSP患者では音圧の減衰が観察された．これらは疾患特異性の高い発声障害パターンであると考えられ，パーキンソン病関連疾患の鑑別診断に有用である可能性がある．

P(1)-116
Corticobasal syndromeの発語・構音の異常についての検討

[1]相模原病院神経内科，[2]相模原病院リハビリテーション科，[3]国際医療福祉大学，[4]かわしま神経内科クリニック，[5]相模原病院耳鼻咽喉科
堀内惠美子[1]，池山順子[2]，兼子絵里[1]，横山照夫[1]，川嶋乃里子[4]，
前田眞治[3]，長谷川一子[1]，牧野寛之[5]

【目的】Corticobasal syndromeでは進行性失語や発語失行などの言語障害がおこることが報告されている．口腔顔面失行・発語失行を認めた症例1と仮性球麻痺に伴う痙性による構音障害を認めた症例2について検討した．【方法】各症例の発語・発声を聴覚的に評価するとともに，標準失語症検査（SLTA）を評価した．また，安静時，発声時の喉頭．声帯の状態をファイバースコープで評価した．更に，録音された発話試料を音響分析ソフトPraatで分析した．【結果】両症例共にやや左に強い前頭・頭頂・側頭葉の萎縮を認めた．右手に強い肢節運動失行を認め，書字は不可能であったが，症例1ではSLTAの単語の理解・呼称・単語・短文の復唱・音読・動作説明などは保たれていた．重度の口腔顔面失行を認め，それに伴い，語頭音を中心とした音の探索，音の誤りの浮動性などが認められた．語頭音開始までの潜時は延長し，フォルマントのひずみも顕著であり，発語失行の状態であると考えられた．症例2では，前頭葉症状と考えられる保続，注意障害などが認められたがSLTAでは単語の理解・呼称，単語の復唱，動作説明は比較的保たれていた．口腔顔面失行の程度は症例1と比較すると軽度であった．発声は努力性であり，音圧の漸増を認める傾向にあり，時に爆発的であった．また，韻律は単調であった．しかしながら失調性構音障害に認められる同音構音時のリズムの乱れは比較的少なく，音の誤りにも一定の傾向が認められた．ファイバースコープでは安静時・発声時ともに，仮声帯の過内転が認められており，この所見による構音障害の要素が強いことが示唆された．両症例ともに，呼称や読字の際よりも，復唱時の方がフォルマントのひずみは少なかった．【結論】Corticobasal syndromeで認められる多彩な発話・構音の異常について検討した．今後，多くの症例を画像所見も併せて検討したいと考えている．

P(1)-117
パーキンソン病における歩行解析とウロダイナミクスの関連

東邦大学佐倉病院神経内科
舘野冬樹，寺山圭一朗，榊原隆次，岸　雅彦，露崎洋平

【目的】パーキンソン病（PD）の非運動症状の中で，排尿障害は最も頻度の高いものの1つである．PDの排尿障害は，大脳基底核の病変に起因すると推定されているが，運動障害との関連については，蓄尿・排出の自覚症状との関連が認められるものの，詳細な検討が行われていない．今回我々は，この点について検討した．【対象と方法】対象は，PD患者で歩行解析とウロダイナミクス（排尿機能検査）の両者を施行した41名で，男性25名，女性16名，平均年齢71歳である．歩行解析は5m歩行とtimed up and go（TUG）試験が可能なもの（およそHoehn Yahr重症度3以下）で施行し，パラメータとして5m歩行時間，5m歩数，TUG時間を抽出した．座位ウロダイナミクスでは蓄尿期パラメータとして初発尿意量，最大尿意量，排尿筋過活動，排出期パラメータとしてWatts factor（WF）を抽出した．統計学的検討はスピアマンの順位相関係数を用いた．【結果】蓄尿期パラメータと歩行パラメータの間には明らかな相関が認められなかった．一方，排出期パラメータWFと5m歩行時間（$p<0.01$，相関係数－0.43），5m歩数（$p<0.01$，相関係数－0.48），TUG時間（$p<0.01$，相関係数－0.49）の間に有意な相関が認められた．【結語】PDの排尿障害は，過活動膀胱が主体で，多系統萎縮症と異なり，多量の残尿は少ないことが知られている．一方，本検討の結果，PD患者の排出障害と歩行障害との間に相関が認められた．この結果は，大脳基底核の排尿に対する役割として，軽度ではあるが排出機能に影響することを示唆するように思われる．進行期PDでは，残尿が増える可能性もあり，膀胱機能を注意深く経過観察する必要があると思われる．

P(1)-118
パーキンソン病に対する携帯歩行計を用いた歩行分析

[1]順天堂大学附属浦安病院リハビリテーション科・脳神経内科，[2]順天堂大学附属浦安病院脳神経内科，[3]三菱化学技術研究センター，[4]東京医科大学医学教育学
林　明人[1]，志村秀樹[2]，卜部貴夫[2]，米山　満[3]，三苫　博[4]

【目的】パーキンソン病の歩行障害はADLに関わる中心的な運動症状の1つである．また，その歩行障害は日内変動があり，診察室だけで重症度を判定することは困難である．小刻み歩行やすくみ足などの特徴的な歩行障害を客観的に分析することで，歩行障害の特徴を抽出し，日内変動を含めた歩行障害に対する治療効果に用いる評価する方法を確立することを目的とする．【方法】研究1では，対象者：60歳以上の健常者130名，パーキンソン病患者（PD）22名．ビデオ撮影を行い，10m歩行にて，歩容，歩行速度，歩幅，歩行率を計測した．研究2では，60歳以上の27名の健常者，PD10名で，携帯歩行計を加えて，3次元の加速度，歩行リズムの変化も追加して調べた．【結果】研究1：PDでは，同年齢に比較して歩行速度の低下，歩幅の低下が優位に認めた．また，加齢とともさらにその傾向が強くなっていた．研究2：加速度測定の追加により，PDでは，加速度の低下も明らかであった．3次元の分析では，上下・前後の変化に比べて左右の加速度の変化が大きく，健常者と異なる点であった．すくみ足のあるPDでは，経時的な歩行リズム変化がみられた．ビデオで確認してすくみ足と判定できた際の歩行リズムが120前後（2Hz）から急速に250前後（4-5Hｚ）になることが観察され，その際には加速度も急速に変化した．【結論】パーキンソン病の歩行障害を携帯歩行計を用いた分析の精度を上げてゆくことで，1）パーキンソン病の歩行の特徴を抽出できた．2）診察室だけではない日内変動を含めた歩行分析について，より正確に評価でき，歩行の重症度や治療効果の客観的な判定に応用できる可能性がある．

P(1)-119
スマートフォンを用いた生活空間での歩行分析：パーキンソン病および片麻痺への適用

[1]東京工業大学，[2]関東中央病院神経内科，[3]日産厚生会玉川病院リハビリテーション科
磯崎保徳[1]，太田玲央[1]，織茂智之[2]，和田義明[3]，三宅美博[1]

【目的】日常生活の中での歩行分析が目的で，小型で軽量な加速度計を用いた歩行分析の研究は多くみられる．我々は，データ解析も可能な小型で軽量な加速度測定器をスマートフォンに導入し歩行分析を行ない，日常生活の中での歩行分析がより手軽に行えるかどうかを検討した．【方法】対象：パーキンソン病（PD）患者（12例）と片麻痺患者（1例）．方法：スマートフォンを腰椎L3部位に取り付け，対象患者の背面時から見た歩行時の腰の軌道（腰軌道）を計測した．PD患者をHoehn-Yahr（H-Y）重症度で2～2.5度の群5名と，3度の群7名に分け，2群間で平均値の差の検定を行った．解析方法は，腰軌道の可視化をスマートフォン上で行い，腰軌道の特徴量として歩行周期のCVが最小となる10周期分について1周期ごとにリサンプリングしたときの平均軌道に対する水平・鉛直方向の振幅比（上下左右振幅比）を求めた．【結果】1）PD患者の上下左右振幅比では，H-Y2～2.5度群（平均0.64）に対しH-Y3度群の患者（平均1.66）の方が有意に高かった（ウィルコクソン順位和検定 $p < 0.05$）．これは，H-Y3度の患者の方が姿勢反射障害が見られるため歩行が左右にふらつき，腰の上下動が小さくなったことが考えられる．2）片麻痺患者は1例のみだが，上下左右振幅比が3.44とPD患者に対して大きいことが確認できた．これは片麻痺の特徴の分回し歩行によるものと考えられる．【結論】スマートフォンを用いて腰軌道の計測が容易に行うことができた．これは，今後の生活空間における歩行分析への足掛かりとなると考えられる．またPD患者の運動重症度の判定，歩行障害の治療改善効果の評価片麻痺歩行のリハビリテーション評価へ応用が可能であることが示唆された．

P(1)-120
進行性核上性麻痺における脳MRI画像の特徴

名古屋第二赤十字病院神経内科
服部　誠，遠藤邦幸，辻河高陽，伊藤大輔，仁紫了爾，平山哲之，
川畑和也，両角佐織，安井敬三，長谷川康博

【目的】進行性核上性麻痺（PSP）の脳MRI画像の特徴を，パーキンソン病（PD），多系統萎縮症（MSA）と比較し明らかにする．【方法】PSP16例，PD17例，MSA17例，コントロール17例を対象に，MRI画像を縦断的，後方視的に比較検討した．平均年齢はPSP群が75.4（62-84）歳，PD群が73.3（64-86）歳，MSA群が74.9（56-82）歳，コントロール群が74.5（59-84）歳であった．発症からMRI撮影までの平均期間は，PSP群が39.0（6-160）ヶ月，PD群が30.6（6-120）ヶ月，MSA群が55.6（8-160）ヶ月であった．全例MRIT1強調像水平断でEvans indexを，矢状断で中脳面積，中脳・橋面積比，帯状溝後部の狭小化所見（cingulate sulcus sign）の有無を評価した．【結果】中脳面積はPSP群で77.0（43-122）mm^3と小さいのに対し，PD群で117.5（88-148）mm^3，MSA群で103.7（54-140）mm^3，コントロール群で122.5（104-158）mm^3であった．中脳・橋面積比も同様に，PSP群で0.166（0.10-0.242）と最も小さく，PD群で0.222（0.160-0.268），MSA群で0.322（0.187-0.633），コントロール群で0.241（0.206-0.334）であった．Evans indexはPSP群で0.317（0.26-0.36）と最も高く，PD群で0.272（0.24-0.36），MSA群で0.296（0.22-0.38），コントロール群で0.275（0.20-0.33）であった．正常圧水頭症に特徴的なcingulate sulcus signをPSP3例，PD1例で認めた．この4例のうち，PSPの2例でタップテストを施行し，1例は改善を認めたことから，PSPと正常圧水頭症の合併が考えられた．PSPでは発症早期から中脳が萎縮し，脳室拡大が目立つ特徴が見られた．【結論】PSPでは発症早期から中脳の萎縮が目立ち，類縁疾患との鑑別に有用であると考えられた．また，PSPで見られる脳室の拡大は，前頭葉白質の萎縮とは限らず，正常圧水頭症の合併も考えられた．

P(1)-121
進行性核上性麻痺例（PSP）の小脳歯状核のMRIによる検討

[1]貴田神経内科・呼吸器科・内科病院神経内科，[2]長崎県島原病院神経内科，[3]健康保険諫早総合病院神経内科，[4]国立病院機構長崎川棚医療センター，[5]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座感染分子解析学，[6]久留米大学内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門
貴田秀樹[1]，楠原智彦[1]，松本富枝[1]，森　正孝[2]，西浦義博[3]，長郷国彦[3]，
白石裕一[4]，中根俊成[4]，松尾秀徳[4]，佐藤克也[5]，貴田浩志[6]，野田和人[6]，
綾部光芳[6]，谷脇考恭[6]

【目的】病理学的にPSPで小脳歯状核病変が認められる．MRI画像でPSP例の小脳歯状核病変を検討し診断に寄与する．【方法】臨床的にPSPと診断された15例（81.87±7.41歳，6.93±3.09年経過，PSP-R 7例，PSP-PAGF 3例，PSP-P 2例，PSP-C 3例），臨床的にPSPが疑われ中脳被蓋の萎縮を認ない例3例（3.17年経過），純粋無動症2例（6.29年経過），大脳皮質基底核変性症（CBD）5例（74.8±9.44歳，5.17±2.74年経過），パーキンソン病（PD）12例（73.08±10.18歳，9.47±4.93年経過），健常例10例（72.7±7.72歳）について1.5T-MRIにてT2（TR=2500）SE，T2（TR=4000）FSE，T2＊，ステア，フレア，拡散強調画像を作成し，小脳歯状核をDual Voxel法で撮像し，MRS（^{1}H-MRS）スペクトロスコピー解析を行いNAA/Cr比を求め検討した．【結果】健常例，PSP，CBD，PDの小脳歯状核の描出はT2（TR=4000）FSE，ステアでは不良でT2（TR=2500）SE，拡散強調画像がすぐれていた．PSPで小脳歯状核はT2（TR=2500）SE，拡散強調画像で低信号で描出され，高信号域病変として描出された例はなく，健常例との差異は認めなかった．PSP，CBDでは健常例，PD，臨床的にPSPが疑われ中脳被蓋の萎縮を認めない例，純粋無動症例に比してNAA/Cr比は減少していた．PSP-C例では発症早期からのNAA/Cr減少が疑われた．【結論】PSP例におけるMRS（^{1}H-MRS）検索は早期診断における有用性は低いが，小脳症状の目立つPSP例では早期診断に有用となりうる．PSP例の小脳歯状核のMRS（^{1}H-MRS）検索は他疾患との鑑別に有用である可能性がある．

P(1)-122
RESOLVEを用いた進行性核上性麻痺における上小脳脚病変の検討

[1]名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学，[2]国立病院機構東名古屋病院，[3]名古屋大学大学院医学系研究科放射線医学
原　一洋[1]，伊藤瑞規[1]，坪井　崇[1]，渡辺はづき[1]，中村亮一[1]，
千田　譲[1]，熱田直樹[1]，渡辺宏久[1]，饗場郁子[2]，長縄慎二[3]，祖父江元[1]

【目的】進行性核上性麻痺（PSP）において歯状核から上小脳脚は病理学的変化の好発部位であるが，臨床的に小脳失調を捉えることは容易ではない．Readout segmentation of long variable echo-trains（RESOLVE）は歪みの無い高分解能の撮像が可能な新しいMRIの撮影方法であり，脳幹の線維や諸核の形態情報を得ることが可能で，上小脳脚交叉は明瞭な高信号として描出される．今回，RESOLVEを用いてPSPにおける上小脳脚病変を評価するとともに，パーキンソン病（PD）・多系統萎縮症（MSA）との比較検討を行った．【方法】対象はPSP（Richardson型）20例，PD 25例，MSA-P 13例，control 24例．当病院倫理委員会の承認の上で3.0T MRIを用いてT1，T2，RESOLVEを施行し，2名の医師が盲検下でRESOLVEの画像から上小脳脚交叉における信号変化を評価した．【結果】RESOLVEにおいて上小脳脚交叉の高信号はcontrol全例で確認が出来たがPSPでは20例中10例（50%）で消失していた．描出陽性例と陰性例では年齢，罹病期間，UPDRSスコア，SARAスコアに有意な差はなかった．一方，PDとMSA-Pでは全例上小脳脚交叉が高信号に描出されており，PSPとPD・MSA-Pの鑑別における感度は50%であったが特異度は100%であった．【結論】RESOLVEはPSPの上小脳脚病変を簡便に観察出来る可能性があり，PSPの小脳系の病変を臨床的に捉えうる有用な撮像法であると考えられた．また，PSPとPD・MSA-Pとの鑑別に有用である可能性が示唆された．

P(1)-123
パーキンソン病とPSP-Pの鑑別診断に向けて：頭部MRIを用いた視床下核の可視化の試み

都立神経病院脳神経内科
沖山亮一

【目的】パーキンソン病（PD）と進行性核上性麻痺のうち抗パーキンソン病薬の効果が一定程度あるタイプ（PSP-Parkinsonism:PSP-P）を臨床初期に臨床およびルーチンの画像診断で鑑別することは困難である．視床下核を画像でしっかり可視可し，視床下核の大きさまで評価できれば，両疾患を臨床初期に鑑別できる可能性がある．本研究は，3T-MRIを用いて視床下核をしっかり可視化する条件を決定することを目的とした．【方法】視床下核深部刺激前のパーキンソン病患者5例を対象に3T-MRIを用いて各種画像条件を比較し最も可視化しやすい条件を決定，定位脳手術の際に用いるソフトを使用し頭蓋内アトラスと比較した．【結果】FLAIRの3d画像を用いることにより視床下核が最も分かりやすく，頭蓋内アトラスとも良く一致し，大きさの評価も可能であった．【結論】3T頭部MRIを用いた視床下核の画像でPDとPSP-Pの鑑別診断が可能かもしれない．今後はPSP-Pにおいて同様な条件で撮像するなどのさらなる検討を予定している．

P(1)-124
進行性核上性麻痺におけるダイナミック平衡機能と脳萎縮部位との検討

[1]静岡てんかん・神経医療センター，[2]浜松医科大学第一内科
八木宣泰[1]，荒木邦彦[1]，杉浦　明[1]，山崎公也[1]，小尾智一[1]，寺田達弘[2]，
溝口功一[1]

【目的】進行性核上性麻痺(PSP)の平行機能障害と相関する脳萎縮部位を検討する．【方法】対象は自立歩行可能で，臨床的にPSPと診断した16例（64歳から83歳，平均年齢71.6歳±1.348，男5，女11例）．ダイナミック平衡機能測定装置イクイテストMPS-3102を用いて，感覚統合機能テスト（SOT）を施行した．SOTは6種類で，視覚と体性感覚に対して遮断や混乱をおこさせ，立位における視覚，前庭，体性感覚の関与を評価した．SOTにより全体的なバランスの指標であるComposite Equilibrium Score(CES)を算出した．加えて，体性感覚からの入力を使用する能力(SOM)，視覚からの感覚入力を使用する能力(VIS)，前庭からの感覚入力を使用する能力(VEST)，感覚情報が正しくない場合でも視覚からの入力に頼ろうとする度合い(PREF)の各スコアを算出した．対照群は神経学的に異常所見を認めない18名（平均年齢68.1歳±1.686，男5，女13例）．PSP群に頭部MRIを施行し，MRI全脳画像をStatistical Parametric Mapping8を用いて，位置の補正，解剖学的標準化，平滑化を行い，multiple regression (correlation) analysisにて，ボクセル単位の灰白質濃度と各バランスの指標との間に関連を認める脳部位を検討した．P<0.05を有意と判定した．【結果】PSPでは対照群と比較して，CES，SOM，VIS，VEST，PREFのスコアがいずれも有意に低下していた．各スコアと有意な正の相関を認めた脳部位は，CESで小脳と尾状核頭(P<0.005)，SOMは小脳と側頭葉下面(P<0.005)，VISでは小脳と下側頭回(P<0.012)，VESTは小脳(P<0.005)，PREFでは小脳(P<0.005)であった．【結論】PSPでは体性感覚・視覚・前庭感覚を利用する能力の全てが障害されており，これらを統合する機能の障害が示唆された．各入力を利用する能力の障害と相関する脳萎縮部位は小脳が共通していたことから，PSPの平衡機能障害には小脳障害が重要と考えた．

P(1)-125
SPMを用いた進行性核上性麻痺の血流低下の検討

[1]広島市民病院神経内科，[2]広島市民病院放射線科
田路浩正[1]，六車一樹[1]，内藤かさね[1]，上利　大[1]，原田権吾[2]，郡山達男[1]

【目的】statistical parametric mapping (SPM) は脳核医学の新しい解析法としてSPECTに応用されている．進行性核上性麻痺のMRIではhumming bird signが知られており，またSPECTでは前頭葉の血流低下を認めることがある．今回我々は進行性核上性麻痺のSPECT画像をパーキンソン病と比較して，早期から中脳被蓋部の血流低下を認めたので報告する．【方法】PD群18例（男女比4:5，平均年齢68.6歳），PSP群（男女比3:1，平均年齢71.6歳）の2群を塩酸N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン^{123}I注射液を用い，Symbia version8.1.15.3 (Simens社) にて解析した．2群間の血流低下領域の有意差をTwo-sample-t-test（群間比較）にて検定した．【結果】PD群に比べてPSP群の血流低下は中脳被蓋部に認めた．またPSP群に比べてPD群の血流低下は認めなかった．【結論】PSP群ではhumming bird signが軽度もしくは認めない段階において中脳被蓋部の血流低下を認め，早期診断に役立つ可能性が示唆された．

P(1)-126
Parkinson病における安静覚醒時脳波FFT波形と脳血流SPECTの比較検討

[1]兵庫医大神経・脳卒中科，[2]兵庫医大核医学・PETセンター
梶山幸司[1]，山崎博允[1]，山本麻未[1]，大西沙代子[1]，末永浩一[1]，笠間周平[1]，
渡邊将平[1]，高岡俊雄[1]，木村　卓[1]，武田正中[1]，芳川浩男[1]，奥　直彦[2]

【目的】第52回本学術集会において，Parkinson病の安静覚醒時脳波FFT波形がMMSEスコア低下に伴って系統的に変化することを報告した．後頭部ピーク周波数が8Hz以下になるとMMSEスコアが顕著に低下することが注目された．今回，FFT波形を^{123}I-IMP脳血流SPECTと比較検討したので報告する．【方法】対象はParkinson病30名（SPECT撮像時年齢67.8 (mean) ±10.1 (SD) 才，罹病期間8.8±5.7年）．まず対象患者を後頭部ピーク周波数の左右平均値8Hzを境としてそれ以上の群と以下の群に大別した．前者は，ピークパワー値に後頭優位性があり脳部位によるFFT波形変化を認めない13名を1群，それ以外4名を2群とした．後者は，後頭部ピークパワー値の左右平均が1500μV^{2}以上の8名（3群）と以下の5名（4群）に分けた．SPECT解析はSPM8および3D-SSP，統計解析はSPSSを用いた．【結果】MMSEスコアは，1群:28.4±1.8，2群:27.8±4.5，3群:23.4±7.2，4群:20.8±8.2．3D-SSPで脳血流低下が認められた症例は，1群0%，2群25%，3群50%，4群80%であった．Kruskal-Wallis検定でMMSEスコア(p<0.045)と3D-SSP異常(p<0.005)は群間に有意差を認めた．後頭部ピーク周波数低下に従って血流低下する脳部位をSPM解析（年齢補正あり）したところ，両側後頭頂葉から側頭葉にかけて優位に(p<0.01, uncorrected) 相関する部位が認められた．後頭極には優位な相関を認めなかった．MMSEと相関する脳部位もほぼ同様であるが，前方に広がり前頭葉も一部含んでいた．【結論】安静覚醒時脳波FFT波形変化は脳血流低下をよく反映しており，Parkinson病において認知機能の簡便なバイオマーカーになると考えられる．

P(1)-127
パーキンソン病患者に対する抗PD薬が脳血流に与える影響についての検討

愛知医科大学病院神経内科
田邉奈千，湯淺知子，安本明弘，中島康自，田口宗太郎，西川智子，
角田由華，藤掛彰史，福岡敬晃，徳井啓介，丹羽淳一，泉　雅之，
中尾直樹，道勇　学

【目的】PD患者においてL-dopaをはじめとする抗PD薬投与前後での脳血流の変化を解析し，その特徴に関して臨床像を含めて比較検討を行う．【方法】当院のPD患者10名を対象とし，抗PD薬投与前後で脳血流SPECT画像を撮影，関心領域の局所脳血流を解析し脳血流に対する抗PD薬の影響について検討した．解析方法として血流変化部位の感度をより高めるためSEE解析を利用して解剖学的分類（VOI）に基づいて対象領域内に占める異常座標の割合（Extent）を算出し定量的評価を行い，罹病期間・臨床症状と合わせて比較検討した．またVSRADを同時に施行し同様にvbSEEを利用し差分画像を作成し被験者の脳萎縮の影響を排除した．【結果】罹病期間すなわち抗PD薬投与歴の短い患者群においては大脳基底核周囲の血流改善がみられるものの罹病期間の長い患者ではこれらの変化は乏しかった．また前頭前野・辺縁系・脳梁周囲の血流に関しては抗PD薬投与後にむしろ低下する傾向がみられ，この変化は罹病期間にかかわらずみられた．また抗PD薬投与前後での症状改善の乏しい症例では大脳皮質・基底核ともに血流変化が乏しかった．【結論】抗PD薬はPD患者の黒質線条体系のdopamine作動系を賦活化すると考えられることから，同部位の血流は投与後に上昇することが予想される．しかしこの変化は必ずしも一律にみられる訳ではなく，罹病期間や症状改善の程度に応じて様々であり，SPECT所見に反映されることが予想される．また黒質線条体系のみならず，本検討では大脳皮質特に前頭葉領域において抗PD薬投与前後での血流変化がみられており，罹病期間や抗PD薬反応性に応じて様々なバリエーションを示すことが示唆された．今後さらに症例を重ねて，PD診療における脳血流SPECT検査の意義について明らかにしていくことが重要であると考えられる．

P(1)-128
パーキンソン病患者における視床下核脳深部刺激療法による脳血流変化

[1]千葉大学大学院医学研究院神経内科学，[2]放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター分子神経イメージング研究プログラム，[3]獨協医科大学病院排泄機能センター，[4]千葉大学医学部附属病院脳神経外科，[5]千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部，[6]千葉大学医学部附属病院放射線科
古川彰吾[1,2]，平野成樹[1,2]，内山智之[3]，樋口佳則[4]，山本達也[1]，
朝比奈正人[1]，山中義崇[1,5]，宇治百合子[5]，阿部　翠[5]，風間俊基[6]，
島田　斉[2]，篠遠　仁[2]，桑原　聡[1]

【目的】パーキンソン病（PD）患者に対する両側視床下核脳深部刺激療法（STN DBS）前後の脳血流分布の変化を明らかにする．【方法】対象は平成22年4月以降に両側STN DBS術を施行したPD患者11名（男性6名，女性5名，平均年齢68±6歳）．術前後に神経学的評価，高次機能評価，および画像評価をおこなった．術前と術後（6.5 ± 1.8か月後）に*N*-isopropyl-^{123}I-p-iodoamphetamine（^{123}I-IMP）SPECTをGE Infinia Hawkeye 4を用いて安静下で撮像した．撮像後，SPM8を用いてSPECT画像の空間的標準化を行い，平滑化（14mm FWHM）した．術前・術後の画像を対に灰白質マスクのもとglobal normalization法にてpaired t-testを施行した．統計学的閾値をp<0.001，uncorrected，extent threshold>80 voxelsとし，術後脳血流の相対的減少部位と増加部位を評価した．【結果】PD患者において両側STN DBS術後に，左尾状核（MNI座標［-10 0 18］，Zmax=3.82）および左島皮質下（MNI座標［-40 0 -2］，Zmax=3.48）の相対的な脳血流減少を認めた．また，右視床から右中脳にかけては（MNI座標［14 -28 -4］，Zmax=3.57）相対的な脳血流増加を認めた．【結論】STN DBS前後における脳血流の変化は，糖代謝による脳画像研究の既報告に沿った結果が得られた．今後，術後の脳血流変化と術前後の神経学的評価および高次機能評価の変化について，その関連につき検討を行う．

P(1)-129
パーキンソン病患者の特徴的な性格傾向の神経基盤

[1]京都大学医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学分野，[2]京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター，[3]京都大学医学研究科放射線医学講座画像診断・核医学分野
澤本伸克[1]，石井　徹[2]，椿　勇人[1]，小栗卓也[2]，岡田知久[3]，
富樫かおり[3]，福山秀直[2]，高橋良輔[1]

【目的】パーキンソン病（PD）患者は「慎重」「思慮深い」などで表わされる性格傾向をもつ．一方，健常者の研究から，基底核を含む神経回路が性格形成に関与するとの知見がある．したがってPD患者の特徴的な性格傾向は，基底核を含む神経回路の変調に伴って生じている可能性がある．我々は今回，PDの性格傾向の神経基盤を探る目的で，質問紙によって評価した性格傾向と，基底核を含む神経回路の解剖学的結合及びドパミン神経機能との関連を調べた．【方法】PD患者17名と健常被験者29名を対象とした．性格質問紙TCI日本語版で新奇性追求傾向，損害回避傾向を評価した．3テスラ磁気共鳴画像法による拡散強調画像を用い線条体から皮質・皮質下の複数領域に対しトラクトグラフィーによる解剖学的結合の描出を行った．また^{11}C-CFTを利用したポジトロン断層法によりドパミン神経機能を評価した．解剖学的結合の強さとドパミン神経機能を定量化し，性格質問紙スコアとの相関関係を評価した．【結果】質問紙の結果から，PD患者は健常者に比し新奇性追求が低く損害回避が高い傾向が示された．新奇性追求傾向は腹側線条体と海馬との結合の強さと，損害回避傾向は線条体と前頭眼窩野や前部帯状回との結合の強さと正の相関関係がみられた．両性格傾向とドパミン神経機能との間に有意な相関は認めなかった．【結論】PD患者の特徴的な性格傾向の神経基盤として，基底核を含む神経回路の変調が関わる可能性がある．ドパミン欠乏との関連の解明は今後の課題だが，特徴的な性格傾向は運動症状出現以前よりみられるとの報告もあり，病態を考える上で興味深い．

P(1)-130
パーキンソン病の運動技能強化の障害－ドパミン受容体PETを用いた研究－

[1]名古屋市立大学神経内科，[2]国立長寿医療研究センター
川嶋将司[1]，植木美乃[1]，加藤隆司[2]，伊藤健吾[2]，松川則之[1]

【目的】皮質-線条体回路は，運動の遂行のみならず運動学習の生理的基盤であり，ドパミン神経系との関連が動物研究で明らかにされている．運動学習の一要素である運動技能強化は，円滑な運動の制御に不可欠であるが，パーキンソン病(PD)にこの過程の障害があるか否かについては，一定した見解がない．そこで本研究では，PD患者と健常者の運動技能強化に差異があるのか，線条体におけるドパミン放出の変化に差異があるのかを明らかにする．【方法】健常対照8例，早期PD患者8例を対象とした．健常者にて確立されている，手指運動技能を強化する実験課題とラクロプライドPETを用いたプロトコール（Kawashima, et al.PLoS One 2012）により，初日の技能強化段階と別日の獲得後段階における運動加速度の経時変化を測定した．画像解析では，課題遂行中の受容体結合指数(BP)を測定し，被殻および尾状核における異なる2段階でのBPの%変化率を求め，群間で比較検討した．【結果】健常者では，運動加速度は技能強化段階でのみ有意に向上した．さらに，技能強化段階を獲得後段階と比較した結果，相対的なドパミン放出量が被殻においてのみ増加した．PD患者では，経時的な運動技能強化はみられず，健常者と異なり線条体ドパミンの有意な変化は認めなかった．【結論】パーキンソン病の運動技能強化の過程は早期から障害され，被殻のドパミン受容体機能の障害との関連が示唆される．

P(1)-131
未治療パーキンソン病における被殻アデノシンA1受容体密度

[1]日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野，[2]東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム，[3]放射線医学研究所分子イメージング研究センター，[4]東京慈恵会医科大学葛飾医療センター神経内科，[5]日本医科大学武蔵小杉病院認知症治療センター
三品雅洋[1,2]，石渡喜一[2]，石井賢二[2]，木村裕一[2,3]，鈴木正彦[2,4]，橋本昌也[2,4]，坂田宗之[2]，織田圭一[2]，豊原　潤[2]，北村　伸[1,5]，片山泰朗[1]

【目的】アデノシンは，アデノシン3リン酸を介してエネルギー代謝に関与する他，細胞表面の受容体を介して細胞機能の制御・調節する．アデノシンA_{2A}受容体（A2AR）はドパミンD_2受容体と相反する作用をもち，A2AR拮抗薬が抗パーキンソン病薬として注目を集めている．私たちは，A2ARリガンドの[^{11}C] TMSXとポジトロン断層撮影（PET）を用いて，未治療パーキンソン病（dPD）における被殻A2AR分布が重症側で軽症側より低下し，治療開始後増加すること，L-DOPAで誘発されたジスキネジアを有するときさらに増加していることを報告した．しかし，dPDにおけるアデノシンA_1受容体（A1R）の研究は少ない．本研究では，[^{11}C] MPDX PETを用いて，dPDにおける被殻A1R分布について検討した．【方法】対象はdPD 10例と健常者10例．700MBqの[^{11}C] MPDX静注後無採血60分のダイナミックスキャンで行った．小脳を参照領域としたLogan法を用いてMPDX結合能（DVR）を計算した．またdPDでは[^{11}C]CFT PET・[^{11}C]RAC PETを行い，治療前および治療後の被殻のCFT・RAC集積係数（URI）=（被殻－小脳）／小脳を算出した．【結果】CFT・RAC URIはいずれもパーキンソン病で有意に低下，dPDにおける重症側と軽症側の有意な差を認めた．DVRは健常者0.336±0.068，dPD 0.379±0.062と有意差を認めなかった（unpaired *t*-test）．dPDのパーキンソニズムの左右差に着目すると，重症側0.386±0.049，軽症側0.368±0.06と有意差を認めなかった（paired *t*-test）．【結論】過去の私たちの報告でdPDの被殻A2ARは重症側で軽症側より低下していたが，本研究ではA1Rの左右差を認めなかった．A2ARやドパミンD_2受容体と比べると，ドパミン分泌低下に対するA1Rの代償は少ないのかもしれない．

P(1)-132
脊髄小脳失調症31型の自然史 多施設共同前向き調査

[1]諏訪赤十字病院神経内科，[2]信州大学神経難病学講座分子遺伝学部門，[3]佐久総合病院神経内科，[4]伊那中央病院神経内科，[5]長野赤十字病院神経内科，[6]信州大学脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，[7]NHOまつもと医療センター中信松本病院神経内科，[8]富士見高原病院神経内科，[9]健和会病院神経内科
中村勝哉[1]，吉田邦広[2]，宮崎大吾[3]，兼子一真[1]，清水雄策[4]，佐藤俊一[5]，矢彦沢裕之[5]，森田　洋[6]，大原慎司[7]，矢澤正信[8]，牛山雅夫[9]，池田修一[6]

【目的】脊髄小脳失調症31型（SCA31）は，常染色体優性遺伝性の純粋小脳型を呈する脊髄小脳変性症（SCD）の一病型である．長野県の優性遺伝性SCD患者189家系中78家系（41%）にみられる最多の病型である．本研究では，SCA31患者の臨床像を前向きに調査し，その自然史を明らかにすることを目的とする．【方法】遺伝学的検査にて診断が確定しているSCA31患者44名を対象に，登録時（2011年9月）および1年後（2012年9月）のScale for the Assessment and Rating of Ataxia（SARA）score，およびBarthel Index（BI）を多施設共同によって前向き調査に取り組んだ．【結果】44名の登録時年齢73.6±8.5歳（mean±SD），発症年齢58.5±10.3歳，罹病期間 15.1±9.6歳であった．登録時のSARA scoreは，登録時に16.7±6.8であり，1年後には17.9±7.5と平均値で1.2ポイント増悪した．SARA scoreの下位項目の検討では，1）歩行4.5→4.7（変化率2.3%），2）立位 2.8→2.9（2.3%），3）座位 0.5→0.7（5.3%），5）指追試験 0.9→1.1（4.3%），6）指鼻試験1.2（3.4%），7）回内回外運動1.5→2.0（12.5%），8）踵脛試験2.4→2.4（2.5%）と増悪した．4）言語障害はほぼ不変だった．BIは登録時82.5±21.4であり，1年後には79.8±22.1と平均値で2.7ポイント増悪した．【結語】1年間の前向き研究により，SCA31患者では1年間に平均SARA scoreで1.2，平均BIで2.7ポイント増悪していた．下位項目の検討では，上肢と比較し体幹や下肢の失調症状により重症な傾向がみられたが，1年間の変化率は上肢の増悪がより顕著であった．今後は，5年間の経時的変化を引き続き検討していく方針である．

P(1)-133
SCA31の臨床像 －SCA6との比較検討－

[1]国立病院機構東名古屋病院神経内科，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
榊原聡子[1]，饗場郁子[1]，齋藤由扶子[1]，片山泰司[1]，横川ゆき[1]，田村拓也[1]，後藤敦子[1]，見城昌邦[1]，犬飼　晃[1]，石川欽也[2]，水澤英洋[2]

【目的】本邦に多いSpinocerebellar ataxia type 31（SCA31）の臨床像を解析し，同様に純粋小脳失調を示す遺伝性脊髄小脳変性症（ADCA type Ⅲ）に分類されるSCA6と比較検討する．【方法】SCA31と遺伝子診断された7例を対象に発症年齢，初発症候，男女比，家族歴，出身地，ADL，SARAスコア，症候，認知機能，画像の特徴を検討し，SCA6と遺伝子診断された8例と比較する．解析には年齢，罹病期間にはStudent's t検定およびMann-Whitney検定を，症候の頻度の比較にはFisher検定を用いた．【結果】平均発症年齢は62.9歳，初発症候は歩行障害が4例，言語不明瞭が1例，その両方が2例であった．男:女=5:2，家族歴は全例で認め，本人および両親とも愛知県出身が6例，岐阜県出身が1例，その他1例であった．ADLは独歩2例（ともに経過6年），杖歩行1例（経過9年），手押し車3例（経過11年，13年，22年），車いす1例（経過15年）であり，罹病期間が長いほどSARAスコアの得点が高かった．症候は純粋小脳失調を呈するが，少なくとも2家系で難聴の合併が確認された．SCA6との比較ではSCA31において発症年齢がより高く，水平性眼振の頻度が高く，腱反射異常が少なく，精神症状が少ない点で有意差を認めた．画像上は小脳に限局する萎縮を認め，虫部前葉に萎縮が目立ち，初期から第4脳室の拡大の目立つSCA6とは異なる特徴を示した．【結論】SCA31は緩徐進行性で，家族歴が明瞭，より高齢発症，精神症状が少なく，認知機能が保たれ，症候がより均一で純粋小脳失調を呈することが特徴である．これらの特徴は遺伝子診断以前のADCA type Ⅲの鑑別診断の手がかりとなる可能性がある．

P(1)-134
脊髄小脳失調症31型小脳病変の神経病理学的再検討

[1]信州大学神経難病学講座分子遺伝学部門，[2]信州大学神経難病学講座分子病理部門，[3]佐久総合病院神経内科，[4]大阪赤十字病院病理部，[5]信州大学病院脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
吉田邦広[1]，浅川美果[2]，鈴木絵美[2]，田畑賢一[3]，新宅雅幸[4]，池田修一[5]，小柳清光[2]

【目的】脊髄小脳失調症31型（SCA31）の小脳病変の特徴を明らかにする．【方法】対象は遺伝学的検査により確定されたSCA31患者剖検脳2例および年齢相応の対照4例．小脳標本を用いて，通常の組織染色に加え，各種抗体を用いた免疫染色，二重免疫染色（明視野光顕，共焦点顕微鏡観察），電子顕微鏡観察を行った．【結果】SCA31の2例では，頻度や程度には差異があるものの共通して既報の通りPurkinje細胞（PC）の脱落と残存PC周囲のsteel wool様の構造物が見られた．steel wool様構造は微細な索状物の絡まり合いからなる綿菓子状の構造で，この中にはGFAP陽性の微細な突起が混在し，多数のsynaptophysin陽性顆粒が見られた．steel wool様構造物の周囲にはBodian染色で染まる索状構造が見られ，これは抗paralbumin（PV）抗体，抗SMI-31抗体，抗SMI-32抗体陽性であり，basket細胞の軸索と考えられた．PCとsteel wool様構造，分子層のcactusは抗calbindin D28K（CaBP）およびPV陽性で，PC細胞体外縁は金平糖状の多数の突起を出し，それらは周囲のsteel wool様構造に連続していた．電子顕微鏡観察では，steel wool様構造に囲まれたPCの細胞質では，粗面小胞体の膜構造が保たれていることとは対照的に，クリステの形態異常を示すミトコンドリアが増加し，全体に暗色調を呈していた．【結論】SCA31に見られるPC周囲のsteel wool様構造は主として，PCのsomatic sproutingに少数のアストロサイトの突起が混在したものと思われる．PCのミトコンドリアの形態変化とsteel wool様構造との関連が注目される．

P(1)-135
脊髄小脳変性症の高次脳機能障害，感情障害と運動障害の関係

[1]北祐会神経内科病院神経内科・リハビリ科，[2]北海道医療大学
武井麻子[1]，田村　至[2]，石田千春[1]，濱田晋輔[1]，相馬広幸[1]，本間早苗[1]，濱田啓子[1]，森若文雄[1]，田代邦雄[1]

【目的】脊髄小脳変性症（SCD）の非運動症状のうち高次能機能障害，感情障害に関する報告は少なく，各運動症状（小脳性運動失調，痙性，パーキンソンニズム）との関連に関する報告はないため検討した．【方法】対象は2012年に当院に入院したSCD36名中60歳以下のSCD 21名（46.1±5.9歳，男性11名女性10名）で，病型はSCA1 4名，SCA2 4名，SCA3 11名，SCA6 2名．【方法】同意取得後，運動症状（小脳性運動失調，痙性，固縮）については（SARA，Ashworth scale，UPDRS Part Ⅲのrigidity score），高次脳機能障害についてはMMSE，ADAS，TMT-A，仮名拾いテスト，視覚性記憶課題WMS-R，FABを用い，感情障害については担当看護師または家族へのアンケートにより調査した結果をもとに日本脳卒中感情障害評価表（鬱：JSS-D，感情障害：JSS-E）を用い評価した．各運動症状と非運動症状の相関はスピアマンの順位相関検定を用いて評価した（p＜0.05）．【結果】各評価スケールの評価点は，SARA 21.6±5.1点，Ashworth scale 1.5±0.8点，UPDRS PART Ⅲ rigidity score 0.1±0.3点，MMSE 27.9±2.8点（正常＞27点，22-26点は軽度認知障害），ADAS 5.6±3.67点，TMT-A 98.9±76.1秒（正常＜32.1秒），仮名拾いテスト18.2±2.4（正常＞27），視覚性記憶課題WMS-R同順2.15±0.65，WMS-R逆順8.09±2.02，FAB14.7±2.9，JSS-D5.07±02.5，JSS-E6.3±6.4であった．感情障害のアンケートではJSSの易怒性，感情失禁，破壊行為，周囲への配慮不足，鬱等の項目に相当する症状を認めた．TMT-A とSARA 総スコア（p=0.0130）やSARA 歩行スコア（p-0.033），JSS-EとWMS-R（p=0.0310）に相関を認めた．【結論】CDの感情障害は運動障害より高次脳機能障害が関与し，cerebellar cognitive dysfunction にはTMT-A の意味する選択的注意機能が関与することが示唆された．

P(1)-136
新しいALS/SCA crossroad mutation Asidanの認知機能障害

岡山大学医学部神経内科
河野祥一郎，阿部康二，倉田智子，佐藤恒太，表　芳夫，出口健太郎，
山下　徹，池田佳生

【目的】ALSもSCAもそれぞれ運動神経症状や小脳失調症状以外の症状として認知機能障害を呈することがある．そこで今回は新しいALS/SCA crossroad mutation Asidanの認知機能障害の特徴を明らかにする．【方法】NOP56遺伝子の第1イントロン上に新しく発見されたnon-coding hexanucleotide GGCCTG gene expansion を示すAsidan患者12例全例について，小脳失調スコア(SARA)，全般的認知機能（MMSE，HDS-R），前頭葉認知機能（FAB，MoCA），頭部MRI画像による前頭葉萎縮解析，脳血流SPECTおよびeZIS解析を行い，それぞれの相関について検討し，併せて臨床症状の特徴と臨床脳画像との関連について検討した．また年齢性別マッチした正常94例と認知機能についてAsidan患者と比較検討した．【結果】12例のAsidan患者は発症年齢53.1 ± 3.2歳，平均臨床経過12.1 ± 5.2年で，測定時 65.1 ± 6.2歳であったが，MMSE (28.2 ± 2.7) とHDS-R (28.1 ± 3.0) で測定した全般的認知機能は正常であった．しかし前頭葉認知機能検査ではFAB (13.4 ± 3.4，*P＜0.05) およびMoCA (22.3 ±5.0，*p＜0.05) と低下していた．これらの認知機能低下はGGCCTGリピート数とは相関しないが，経過年数とSARAスコアとは相関していた．頭部MRIでは全例で前頭葉萎縮が認められ，その程度は頭蓋骨長径あたり1.2-5.5%長の萎縮であった．脳血流SPECTのeZIS解析では，小脳虫部と小脳半球での血流低下に加えて，病初期から下前頭回や外背側前頭前野の血流低下が見られ，病初期にはないが進行期になると腹側前帯状回の血流低下も有意差を以って観察された．【結論】新しいALS/SCA crossroad mutation Asidanの認知機能は通常のALSやSCAとは異なるユニークな低下パターンを示し，対応する脳血流低下も通常のALSやSCAとは異なるパターンを示すことが明らかにされた．

P(1)-137
Sjögren症候群を合併した脊髄小脳変性症における臨床神経学的検討

[1]東海大学八王子病院神経内科，[2]東海大学医学部神経内科
安田高志[1]，飯嶋一侑樹[1]，本間一成[2]，徳岡健太郎[1]，大熊壮尚[1]，北川泰久[1]，
瀧澤俊也[1,2]

【目的】脊髄小脳変性症（以下SCD）は，構音障害と小脳性運動失調を主症状とする疾患でGABA生成に関与する酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素に対する自己抗体（以下抗GAD抗体）が陽性になる場合があること知られている．一方，Sjögren症候群（以下SS）は抗SSA，SSB抗体のいずれかの抗体を有する自己免疫疾患である．SSを合併したSCDでは，小脳性運動失調および小脳萎縮に関して，何らかの自己免疫系機能が関与している可能性があると推察される．今回我々は，SSを合併し，家族歴をもたずにSCDと診断された症例と，家族歴をもち，SSの合併のないSCDについて，その神経学的所見と頭部MRI所見および抗GAD抗体についての比較検討をおこなった．【対象】家族歴がなく発症したSCDで，かつ抗SSA抗体あるいは抗SSB抗体が陽性のSSを合併した3症例を対象とした．平均年齢71歳，全例女性であった．また3症例とも他に小脳に器質的な病変は認められない．これに対して，家族歴をもつSCDをコントロール群とした．【方法】対象群およびコントロール群に対し，構音障害，眼球運動，小脳性運動失調，錐体外路症状を含めた神経学的所見をとった上で，頭部MRI所見と比較し，SSを合併したSCDの臨床所見上の特徴について検討した．また抗GAD抗体を調査し，SSを合併したSCDにおける自己免疫疾患の関与について考察した．【結果】対象群では構音障害と小脳性運動失調以外の神経学的異常所見がなく，全例で抗GAD抗体が陽性を示した．うち1例でオリゴクローナルバンドが陽性だった．また頭部MRI画像所見では，対象群とコントロール群との間に有意な差違は認められなかった．【結論】SSを合併したSCDの小脳性運動失調は，小脳GABA作動性システムに関連した自己免疫疾患も一因であることが推察された．

P(1)-138
脊髄小脳変性症における同期タッピング課題の検討

[1]東京大学医学部神経内科，[2]東北文化学園大学医療福祉学部，[3]瀬川小児神経学クリニック，[4]福島県立医科大学医学部神経内科
松田俊一[1]，古林俊晃[2]，福田秀樹[3]，花島律子[1]，高橋祐二[1]，市川弥生子[1]，
山本知孝[1]，後藤　順[1]，辻　省次[1]，宇川義一[4]，寺尾安生[1]

【目的】時間認知には小脳，基底核，前頭葉等様々な脳領域が関わっているとされる．また時間認知を評価する課題に感覚運動連関課題があり，具体的には周期的な聴覚刺激と指タッピングを同期する同期タッピング課題が知られている．本研究では感覚運動連関課題における小脳の機能を検討するため，純粋小脳型とされるSCA6，SCA31に対して，同期タッピング課題を行った．【方法】対象は脊髄小脳変性症(SCD)：15名(SCA6：9名，SCA31：6名)（62.2 ± 11.8歳），健常人：15名（62.5 ± 12.5歳）．被験者はスピーカーから提示される音刺激（刺激間隔(ISI)は200，250，333，500，600，900，1200，1800，2400，3600，4800ms）に合わせてタッピング運動を行い，反応パラメータ（タップと音刺激間間隔(SE)，タップ間間隔(ITI)等）を記録した．【結果】ISIの増加に伴ってSEの分布は1峰性から2峰性を経て，1峰性へと移行を認めた．この2峰性に移行するISI（移行帯）は，健常人と比べSCDで短い傾向を認めた．またITIの分散は健常人と比べSCDで大きく，重症度と相関する傾向を認めた．【結論】上記にて定義される移行帯は感覚運動連関課題に関連する中枢タイミング機構の限界時間を示すと考えられ，SCDでは健常人と比べこの限界時間が短いことが示された．またITIの分散がSCDで大きいこともSCDの時間認知機能異常を反映していると考えられる．

P(1)-139
渦巻き描記を用いた小脳性運動失調の他覚的評価法（第7報）

[1]横浜市立大学附属病院神経内科学，[2]済生会横浜市南部病院神経内科，[3]帝京大学医学部附属溝口病院神経内科
上田直久[1]，波木井靖人[2]，黒岩義之[3]，田中章景[1]

【目的】今後増加する小脳性運動失調症の各種臨床試験において，運動失調を他覚的かつ簡便に評価する指標は必ずしも確立していない．そこで，渦巻き描記の小脳性運動失調における特徴と有用性を明らかにする．【方法】対象は脊髄小脳変性症（SCD）15例（MSA-C，遺伝性小脳失調症，孤発性小脳失調症），パーキンソン病15例，正常対照15例．それぞれの対象に対し，検査紙上に印刷されたアルキメデス渦巻きをサインペンでなぞる作業を6回連続で繰り返し行い，渦巻きの基準線からのずれ面積を算出した．1回目のずれ面積に加え，前半3回と後半3回のずれ面積平均の変化を各グループで比較検討した．SCDではICARSも施行した．【結果】正常対照では他グループと比べてずれ面積が小さく，ほぼ全例で前半より後半でずれが改善した．パーキンソン病では正常対照に比較してずれ面積は大きかったが，前半と後半の違いは，正常対照とほぼ同程度であった．SCDでは他グループに比して明らかにずれ面積が大きく，前半から後半にかけて悪化する例が多く見られた．しかし，この悪化度はICRASとは相関しなかった．【結論】これまで我々はSCDにおいて渦巻きのずれ面積とSARAが相関する事を報告し，SCDの進行度を他覚的に評価できる可能性について検討してきた．しかしSCDにおける渦巻きのずれにどのような特徴があり，また何を反映しているのかという点は不明であった．そこで，今回渦巻き描記を6回連続で行った結果，SCDではパーキンソン病や正常対照に比して前半から後半にかけてずれ面積が悪化する傾向を認め，これは小脳障害による運動学習障害を表していると考えられた．ただしSCDの疾患障害度の指標であるICRASとの相関は有意には至らなかったことより，今後症例数を増やし渦巻きのずれ面積と連続描記による変化の両面からのさらなる検討が必要と考えられた．

P(1)-140
運動失調症のリズム解析評価の試み

鳥取大学病院脳神経内科
安井建一，中島健二

【目的】小脳失調症の評価はSARA，ICARSなどが臨床で用いられているが，定量性，短期変化量などの側面から十分な評価法とは言えない．われわれは発語，反復運動で認められる小脳失調症のリズム障害に着目し，そのリズム解析を行い，評価に用いることが出来るか検討した．【対象】健常対照者15名．遺伝性脊髄小脳失調症12名（SCA6：7名，SCA31：5名）．【方法】自己ペースでリズム，音量を一定にするよう指示し，単音節，手掌で大腿を叩く運動（左，右），足底で床を踏み鳴らす運動（左，右）の5つの課題を行わせ，発する音を録音し，筋電図解析ソフトBIMUTUS-Videoに変換入力し，運動速度（周波数），その変動係数（周波数CV），音量，その変動係数（音量CV）を算出した．疾患群では小脳失調症をSARAで評価し，結果との関連性を検討し，6ヵ月後に再検し，変化と再現性も検討した．【結果】対照群の単音節の周波数は1.6±0.3Hz，周波数CVは4.2±1.0%，音量CVは21.4±7.4%であった．5つの課題の周波数CV，音量CVの合計（total周波数CVs，total音量CVs）はそれぞれ17.0±2.5%，117.0±8.1%であった．疾患群の単音節の周波数は1.8±0.6Hz，周波数CVは8.7±3.5%，音量CVは29.4±15.3%，total周波数CVsは37.5±15.3%，total音量CVsは168.7±49.5%であった．いずれのCV値も疾患群で有意に高値であった．total周波数CVsはSARAと相関を認め，SCA31はSCA6に比して良い相関があった．6ヶ月間隔で行った2回の検査を比較すると，total周波数CVsの相関係数はSCA6，SCA31とも0.9を超えた再現性があったが，進行を示唆する変化は認めなかった．【まとめ】疾患群の周波数CVは対照群に比して高値を示した．total周波数CVsはSARAと良い相関を示し，特にSCA31で良い相関を認めた．total周波数CVsの再現性は良好であったが，その一方で病状変化を反映する検査値変化は確認できなかった．

P(1)-141
脊髄小脳変性症の画像診断におけるVoxel-based Morphometryの有用性

[1]東京医科大学八王子医療センター神経内科，[2]東京医科大学医学教育学，
[3]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
田中伸幸[1]，南里和紀[1]，田口丈士[1]，石村洋平[1]，田中紀子[1]，佐藤健治[1]，
石河朝子[1]，三苦　博[2]，水澤英洋[3]

【目的】小脳萎縮症には様々な病型があるが，治療可能な皮質性小脳萎縮症なのか，または治療困難な多系統萎縮症（MSA）などの脳幹萎縮を伴う小脳萎縮症であるのかを鑑別する必要がある．本研究では，MRI Voxel based morphometry（VBM）の小脳萎縮症病型分類における有用性を検討する．【方法】対象は2005年以降に，遺伝子検査により遺伝性脊髄小脳変性症と診断された11例（SCA3 6例，SCA6 2例，SCA31 2例，DRPLA 1例），および，Gilmanらの診断基準により診断された多系統萎縮症9例である．各疾患におけるVBM画像をsuperimposeし比較した．【結果】MSA群では，小脳半球・虫部に広範な灰白質萎縮をみとめた．特に虫部において著明であり，前葉から後葉にかけて広範な灰白質萎縮をみとめた．かつ中小脳脚，脳幹に著明な白質萎縮所見をみとめた．SCA3群では小脳半球・虫部の灰白質の萎縮は目立たず，中小脳脚，脳幹の著明な白質萎縮をみとめた．DRPLAでは，脳幹，歯状核周辺の白質萎縮所見をみとめ，小脳灰白質の萎縮は目立たなかった．SCA6，SCA31群では小脳半球・虫部の灰白質萎縮が顕著であったが，中小脳脚・脳幹の白質萎縮はみとめられず，歯状核近傍に対称性の白質萎縮をみとめた．【考察】MSA，SCA3では脳幹・中小脳脚の著明な白質萎縮，MSAでは広範な小脳虫部萎縮をみとめ，DRPLAでは脳幹・歯状核周辺の白質萎縮所見を，SCA6，SCA31では，小脳半球・虫部の灰白質萎縮，歯状核周辺の白質萎縮所見を認めるなど，各病型により特徴的な所見をとらえることができた．脊髄小脳萎縮症が疑われる患者にはVBMの利用により，早期の段階で病型分類が可能となり，治療にも寄与することが期待される．

P(1)-142
神経変性疾患患者の脳MRIにおける年間萎縮率Annual Atrophic Rate(AAR)

[1]帝京大学溝口病院神経内科，[2]熊本大学神経内科，[3]平塚共済病院神経内科，[4]横浜市大附属市民総合医療センター神経内科，[5]横浜市大附属病院神経内科・脳卒中科
黒岩義之[1]，堀　寛子[2]，川端雄一[3]，橋口俊太[4]，田中章景[5]，児矢野繁[5]，鈴木ゆめ[5]，上田直久[5]，上木英人[5]，東山雄一[5]，藤野公裕[1]，黒川隆史[1]，馬場泰尚[1]

【目的】神経変性疾患の脳MRIの年間萎縮率Annual Atrophic Rate (AAR) を求める．【方法】対象は対照群10例 (61～84歳) と神経変性疾患群19例 (MSA　6例，PD　10例，PSP　1例，CBD　1例，遺伝性脊髄小脳変性症1例) である．後頭蓋窩 (PF) または全頭蓋腔 (TS) に対するMRI断面積比を中脳比 (中脳／PF) 橋比 (橋／PF) 延髄比 (延髄／PF) 小脳比 (小脳／PF) 脳梁比 (脳梁／PF) 後頭葉比 (後頭葉／PF) 側頭葉比 (側頭葉／TS) 前頭葉比 (前頭葉／TS) 視床・基底核比 (視床・基底核／TS) 第3脳室比 (第3脳室／TS) 側脳室比 (側脳室／TS) について求めた．疾患群では2回以上の計測値から正常平均値を100と仮定したAAR (／年) を求めた．【結果】正常平均値は中脳比 (0.04) 橋比 (0.15) 延髄比 (0.08) 小脳比 (0.27) 脳梁比 (0.22) 後頭葉比 (0.33) 側頭葉比 (0.21) 前頭葉比 (0.35) 視床・基底核比 (0.14) 第3脳室比 (0.008) 側脳室比 (0.04) であった．MSAのAARは小脳比 (3.4) 橋比 (2.5) であった．PD 9例における中脳比のAARは1.1～9.1 (平均3.7) であった．PSP一例のAARは中脳比 (2.8) 延髄比 (4.7) 前頭葉比 (5.0) 第3脳室比 (8.1) であった．CBD一例のAARは中脳比 (13.3) 橋比 (4.6) 小脳比 (5.4) 視床・基底核比 (4.2) 前頭葉比 (2.1) であった．遺伝性脊髄小脳変性症一例のAARは中脳比 (3.3) 橋比 (1.7) 小脳比 (0.9) 視床・基底核比 (2.8) 前頭葉比 (1.1) であった．【結論】各種神経変性疾患におけるAARは正常平均値を100と仮定した場合，おおよそ2～5／年であった．神経変性疾患の自然史を考える上で参考となるデータである．

P(1)-143
ALSは罹病期間が長くなるほどFTLDの合併率が高まる

世田谷神経内科病院
今井壽正，菅野和彦，吉野英夫

【目的】「ALSとFTLD-U はTDP-43 proteinopathyとして臨床・病理学的なスペクトラムを形成する」との概念が有力である．そこで，ALSが，認知症に関連するFTLD型脳萎縮を合併する頻度はどの程度か，そして罹病期間が長くなるほどその頻度が高まるかについて，入院中の人工呼吸器管理下ALS患者で検討した．【方法】入院中で人工呼吸器装着中のALS患者100名で，年齢・発症時年齢・人工呼吸器装着時年齢・入院時年齢，罹病期間・人工呼吸器装着までの期間・在院期間を同定し，頭部CTを反復検査して脳萎縮の進行過程を調べた．萎縮の重症度は，正常範囲，境界, 軽度萎縮 (脳萎縮が明瞭だが軽度), 中等度萎縮, 重度萎縮の5段階に分類した．【結果】解析できた94例中，最終検査での重症度は，正常範囲が4例，境界が16例，軽度萎縮が33例，中等度萎縮が26例，重度萎縮が15例で，軽度萎縮以上が74例 (78.7%) に達した．萎縮の型は全例がFTLD型であった．入院中の最長5年8月に及ぶ頭部CTの反復検査で重症度の上昇した症例が多数認められた．すなわち，最終検査で軽度萎縮33例中の11例が入院中に正常または境界から軽度萎縮に上昇し，中等度萎縮25例中の2例が入院中に境界から中等度萎縮に上昇した．重症度別の平均罹病期間は，正常範囲が3年2月，境界が6年1月，軽度萎縮が7年4月，中等度萎縮が8年8月，重度萎縮が9年5月で，正常範囲の4例と境界の16例は軽度萎縮以上の74例に比して罹病期間が有意に短かった．罹病期間を7年未満と7年以上とに2分すると，7年以上の49例中，軽度萎縮以上が44例で89.8%に，中等度萎縮以上が27例で55.1%に達した．【結論】以上の検討結果から，ALSは人工呼吸器管理下の長期生存によって罹病期間が長くなるほどFTLD型脳萎縮の合併率が高まり，罹病期間7年以上で約90%に達することが判明した．

P(1)-144
筋萎縮性側索硬化症における前頭葉機能低下と脳萎縮部位の関連についての検討

[1]静岡てんかん・神経医療センター神経内科，[2]浜松医科大学生体機能イメージング研究室，[3]京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座(精神医学)，[4]浜松医科大学第一内科
寺田達弘[1,2]，小尾智一[1]，宮田　淳[3]，久保田学[3]，吉住美穂[3]，村井俊哉[3]，杉浦　明[1]，山崎公也[1]，坂尾万幾子[4]，細井泰志[4]，小西高志[4]，河野　智[4]，宮嶋裕明[4]，尾内康臣[2]，溝口功一[1]

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の前頭葉機能をFrontal Assessment Battery (FAB) を用いて評価し，前頭葉機能低下と脳萎縮部位との関連をVoxel-Based Morphometry (VBM) で評価する．【方法】対象はMMSEが24点以上で明らかな認知症を認めない孤発性ALS症例24名 (平均年齢66.3±10.6歳)．全例ともALS重症度分類が2度以下で日常生活がほぼ自立し，呼吸機能検査 (血液ガス分析，スパイロメトリー) が正常な症例である．対象にFABと頭部MRIを施行．MRI全脳画像をStatistical Parametric Mapping8 (SPM8) を用いて，位置の補正，解剖学的標準化，平滑化を行い，multiple regression (correlation) analysisにて，ボクセル単位の灰白質濃度とFABとの間に関連を認める脳部位を検討するとともに年齢を合致させた健常群と比較した．解剖学的位置については，Montreal Neurological Institute (MNI) 座標からTalairach座標への変換後に，Talairagh Daemonを用いてTalairagh標準脳図譜への投影を行った．【結果】FABの点数は13.3±1.8点 (平均±1SD) で，年齢を合致させた正常群の15.0±1.3点と比較して低下していた．FABの点数は右下前頭回と右海馬傍回 (BA11，36) の萎縮の程度と関連を認めた (uncorrected p<0.001) が，右下前頭回の固有変量 (eigenvariate) のみが健常群と比較して優位に低下していた．【結論】MMSEが正常であきらかな認知症を認めないALSでもFABの点数が低下しており，前頭葉機能障害が示された．FABで検出された前頭葉機能障害は前頭葉の脳萎縮と相関する．

P(1)-145
筋萎縮性側索硬化症(ALS)における病識欠如と脳萎縮：自己評価票を用いた検討

[1]昭和大学藤が丘病院脳神経内科，[2]昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門
市川博雄[1]，板谷一宏[1]，大中洋平[1]，清水裕樹[1]，正木久嗣[1]，杉江正行[1]，神谷雄己[1]，河村　満[2]

【目的】自己洞察の欠如あるいは病識欠如はALSに合併する前頭側頭型認知症 (FTD) の早期症状である．われわれは，Hunchington病における病識欠如を検出するために作成されたDeckelとMorrison (1997) によるanosognosia scale (AS) という質問票を用いたALS患者における病識欠如の評価についてこれまで報告してきた．今回，われわれは脳萎縮とASによる評価点との関連性を検討し，他の検査とも比較した．【方法】ASを施行した ALS 患者 17例 (59～87歳，男性 8例，女性 9例) において，1) 年齢，2) Mini-Mental-State Examination (MMSE)，3) Frontal Assessment Battery (FAB)，4) ASの評価点を調査し，脳CTにおける脳萎縮の指標との相関を統計学的に検討した．ASは身体機能等に関する8項目の質問からなり，AS評価点=自己評価点－他者評価点とし (－32～+32点)，他者評価は医療従事者が行った．脳CTにおける脳萎縮の指標としては，水平断像の各スライスにおける側脳室前角および下角の面積を測定し，それぞれの最大面積の左右合計を指標として用いた．【結果】1) 年齢は前角および下角面積とは有意な相関を認めなかった (p＞0.05)．2) MMSEおよび3) FABは身体機能障害による制限のため10名だけに実施され，前角および下角面積とは有意な相関を認めなかった (p＞0.05)．4) AS評価点は前角面積 (r=0.708, p=0.0010)，下角面積 (r=0.891，p＜0.0001) と有意な相関を示した．【結論】質問票であるASを用いた病識欠如の評価は，身体機能障害を有するALS患者において他の検査よりも広く実施可能であり，脳萎縮の程度を年齢によらず反映する可能性がある．

P(1)-146
筋萎縮性側索硬化症における記憶検査の成績の検討

都立神経病院脳神経内科
板東充秋，松原四郎

【目的】病因が記憶機能に及ぼす変化を探るため，今回は，脳血管障害例とALS例に，記憶検査を施行し，病因・病巣と検査成績の関係及び前頭葉機能検査と記憶検査の関係を検討した．【方法】症例は脳梗塞例 25例，前頭葉例 6例，非前頭葉例 17例 (左後頭葉例例) 視床例 2例)，ALS 27例，ALS-D.検査は (1) Auditory-Verbal Learning Test (AVLT) (言語性記憶検査)．(2) Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT) (非言語性記憶検査)【結果】1．AVLTでは，全例での，第5試行と遅延再生間，及び第5試行と遅延再生率間で正の相関があった．2．ALS例では，第1試行，第5試行，遅延再生ともに正常範囲内にある例が多かった．3．しかし，2例で，遅延再生率が低下した．4．ALS-Dでは，第1試行，第5試行，遅延再生とも低下する例が多く，評価に注意が必要だが，遅延再生のみが低下した例もあった．5．ROCFTでは，ALS 1例で遅延再生率が低下した．6．ALS-Dは一例のみ検査可能で，模写が低下したが遅延再生率は低下しなかった．7．ALS-Dでは，FABもAVLTの遅延再生率も低下した．8．ALS-D例では，FABは低下したが，ROCFTの遅延再生率は保たれた．【結論】1．ALS例では，FABは比較的保たれていた．言語性近時記憶も多くは正常範囲内だが，低下した例もあった．非言語性近時記憶が低下した例もあった．2．ALS-D例では，FABは低下していた．言語性記憶検査で，いずれの試行も低下し，近時記憶の評価は困難なことが多いが，近時記憶の低下が確認された例があった．3．ALS，ALS-Dでの近時記憶の低下例はこれらの例での左側頭葉病変を示唆する．4．ただし，非言語性近時記憶については更なる症例の蓄積を要する．

P(1)-147
認知症を合併した筋萎縮性側索硬化症10例の臨床的検討

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
浅見裕太郎，大久保卓哉，市野瀬慶子，三條伸夫，横田隆徳，水澤英洋

【目的】筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral scrlosis; ALS)は運動ニューロンが選択的に障害される神経変性疾患であり，従来は末期まで知的機能が保たれるとされてきた．一方で，しばしば認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 (ALS with dementia;ALS-D) の臨床病型が報告されている．認知症を合併したALS自験例の中で，その臨床的特徴，画像や各種検査の特徴について比較検討する．【方法】2007年から2012年の間にX病院入院したALS-D患者10例について，ALSおよび認知症の臨床型，高次脳機能検査，画像検査について検討した．【結果】10例中，男性6人，女性4人，発症平均年齢は70.4±15.6歳であった．ALSの臨床型としては上肢優位型が4例，球麻痺型が2例，呼吸筋優位型が1例，古典型が4例であった．認知症の臨床型としては前頭側頭型認知症 (Frontotemporal dementia; FTD) が4例，アルツハイマー型認知症 (AD) が4例，分類不能が2例であった．身体症状が先行した例は7例，認知症症状が先行した例は2例，同時期である例が1例，症状出現の解離期間は平均1年11か月であった．認知機能評価スコアの点数はそれぞれHDS-R: 19.2±15.2，MMSE: 20.2±7.8，FAB: 11±2であった．脳MRIで前頭葉，側頭葉優位に萎縮が認められた症例は4例，頭頂葉，頭頂葉，海馬優位に萎縮が認められた症例は3例，所見なしが2例，未施行が1例であった．脳SPECTでの血流低下部位は前頭側頭葉が4例，頭頂側頭葉が2例，所見なしが1例，未施行が3例であった．【結論】一般的にALS-DはALSの臨床型としては球麻痺型が多く，認知症の臨床型としてはFTDが多いとされているが，本研究では球麻痺型は20%で，FTDは40%であった．画像上，前頭側頭葉に萎縮を認めてもFTDの臨床型を示さない場合もあった．ALSの麻痺症状出現と認知症症状出現の時期が解離することが多く，ALSまたは認知症と診断した場合，この点を念頭において経過を追うことが重要と思われる．

P(1)-148
長期気管切開人工呼吸器管理下のALS患者の脳波について

北里大学神経内科学
金子淳太郎，荻野美恵子，浦野義章，宮川沙織，長嶋和明，永井真貴子，西山和利

【背景・目的】ALS患者は認知機能は来さないとされてきたが，近年ALS患者の19%に認知症，50%に高次脳機能障害を認めるとされる．また長期経過例ではtotally locked-in state（TLS：ここでは随意運動を介したコミュニケーションがとれない状態と定義する）となることが知られている．介護・看護するものにとって，眼の前の患者がコミュニケーションがとれなかったとしても，その患者の意識状態について疑問を持つことは当然で，その疑問を解明する一助となることを期待し，今回ALSの長期経過例の脳波について検討した．【方法】現在定期的に当院に通院している気管切開人工呼吸器管理の患者13人の中で，2012年4月から12月までに脳波が試行された症例は6例［男5人，女1人，平均年齢62.4歳（51-74歳），平均罹病期間7年（3-12年），気管切開からの平均経過期間5.2年（2-11年）］でそのうちの3例［男3人，平均年齢59.3歳（51-64歳），平均罹病期間8年（3-11年），気管切開からの平均経過期間6.3年（2-11年）］はTLSであった．病歴，脳波所見の各項目について検討した．【結果】コミュニケーションが可能な患者の脳波は基礎波が9-10Hzのα波で，開閉眼，光・音刺激に対して正常に反応した．TLS患者の脳波の基礎波は2例でslow α波（7-8Hz）を示し，窒息歴のある1例ではθ波（6-7Hz）であり，開閉眼，光・音刺激に対しての反応は見られなかった．また1例で，突発波（spike and wave）を認めた．【結論】長期の気管切開人工呼吸器管理患者であっても正常な脳波を示した症例があった．一方TLSの患者の3例中2例の脳波はα波であったが，刺激に対しての反応はなかった．症例をかさねて，様々なステージで比較するなどさらに詳細な検討が必要である．

P(1)-149
筋萎縮側索硬化症における頭部MRI画像の検討

[1]東京慈恵会医科大学病院神経内科，[2]東京慈恵会医科大学病院看護学科
河野　優[1]，坊野恵子[1]，作田健一[1]，山崎幹大[1]，鈴木可奈子[1]，
梅原　淳[1]，髙木　聡[1]，仙石錬平[1]，三村秀毅[1]，上山　勉[1]，森田昌代[1]，
持尾聰一郎[2]，井口保之[1]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する頭部MRI画像では，T2強調像にて中心前回白質や内包後脚など錐体路上の異常信号域が報告されている．しかし異常信号とALSの臨床徴候との相関に関して一定の見解は得られていない．今回我々は，後方視的にALS症例での①頭部MRI異常信号の出現頻度，②異常信号陽性者の臨床的特徴，③予後を評価し，錐体路異常信号と臨床徴候の相関を検討した．【方法】2008年6月から2012年4月まで神経内科に入院し，認知機能が保たれ，頭部MRIの撮像が可能であり，ALSと診断した連続17症例を対象とした．内訳は男性11例．年齢62歳（56-69歳）．対象症例を頭部MRIでの錐体路異常信号陽性群と信号陰性群に分類し，2群間で，年齢，性別，BMI，発症年齢，初発症状（球麻痺，四肢麻痺），診断までの期間，改訂El Escorial診断基準のグレード（definite（De），probable（Pr），probable laboratory-possible（PrL），possible（Po）），さらに予後評価として，胃瘻・人工呼吸器利用ないしは死に至るまでの期間を比較・検討した．【結果】錐体路異常信号陽性群は8例（47%）であった．陽性群では発症年齢が若い傾向があり（陽性群60歳（52-65歳），陰性群65歳（60-69歳）），改訂El Escorial診断基準に関して，陽性群はDe6例・Pr2例に対し，陰性群はDe2例・Pr4例・PrL3例と2群間で有意差を認めた．診断までの期間と予後に関しては，2群間で明らかな差は認められなかった（診断までの期間；陽性群12月（7-18月），陰性群12月（10-19月），予後；陽性群11月（9-12月；4例），陰性群11月（5-14月；7例））．【結論】異常信号の出現頻度は過去の報告と同等であった．頭部MRIにて錐体路に異常信号を認めるALS症例は，若年発症で，上下肢運動ニューロン障害所見が明瞭に認められる可能性が示唆された．診断期間短縮また予後判定には上記所見は関与しないと考えられた．

P(1)-150
T1W/T2W ratio imageの錐体路描出能に関する検討

[1]和歌山県立医科大学病院神経内科，[2]和歌山県立医科大学生理学第一講座，[3]和歌山南放射線科クリニック
高　真守[1]，村田顕也[1]，金桶吉起[2]，寺田正樹[3]，伊東秀文[1]

【背景および目的】これまで非侵襲的な方法により錐体路を同定する様々な試みがなされている．従来のmagnetic resonance imaging（MRI）において錐体路はT1 weighted imaging（T1WI）で低信号，T2 weighted imaging（T2WI）で高信号を呈することが報告されているが，臨床応用できるほど感度は高くない．一方で拡散テンソル画像によるトラクトグラフィが錐体路の描出に有用とされているが，あくまでも神経線維の走行を主眼においた構造的な情報が主であり，質的評価に関する情報は少ない．今回我々は，T1W/T2W ratio imageが健常者における錐体路の同定に有用であるかどうかを検討した．【方法】3TeslaのMRIを用いて健常者6名の頭部単純MRI（T1WI，T2WI）を撮像した．SPMを用いてT1WI，T2WIをそれぞれ標準脳に形態変換し，ずれを補正するためにT2WIをT1WIに重ね合わせ（coregister）を行った．その上でMATLABを用いてT1W/T2W ratio imageを作成した．肉眼的な定性的評価とともに，T1WI，T2WI，T1W/T2W ratio image各々のMichelsonコントラストを測定した．標準脳においてずれが少なく解剖学的に同定が容易な部位として，錐体路は大脳脚に，背景は脳梁膨大部にプロットした．それぞれのコントラストについてpaired t-testを行い，Bonferroniの方法による補正を行った．【結果】T1W/T2W ratio imageにおいて，放線冠の一部から内包後脚，大脳脚，橋上部までの錐体路の同定が全例で可能であった．T1W/T2W ratio imageのコントラストはT1WIの3.3倍，T2WIの1.3倍高く，統計学的に有意であった．【結論】錐体路の同定においてT1W/T2W ratio imageは有用であると考えられた．今後，より多数例での検討が必要であり，また筋萎縮性側索硬化症などの疾患群との比較により，その変性を検出できることが期待される．

P(1)-151
筋萎縮性側索硬化症の大脳病変：脳容積・拡散テンソルを用いた検討

[1]名古屋大学医学部神経内科，[2]名古屋大学医学部放射線科
千田　譲[1]，陸　雄一[1]，桝田道人[1]，坪井　崇[1]，原　一洋[1]，中村亮一[1]，
渡辺はづき[1]，伊藤瑞規[1]，熱田直樹[1]，渡辺宏久[1]，長縄慎二[2]，祖父江元[1]

【目的】Voxel Based Analysis（VBA）による脳容積（Voxel Based Morphometry：VBM）・拡散テンソル（Diffusion Tensor Imaging：DTI）を用いることで，筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する大脳の変性に対する評価を行い，臨床所見との相関も併せて検討した．【対象・方法】孤発性ALS82例と年齢・性別を一致させた健常例31例．脳容積はSPM/VBMを用い，T1強調像を標準化，灰白質・白質を抽出し平滑化した後，群間比較した．DTIはB0-map（T2強調像），Fractional Anisotropy（FA）mapを作成した後，T2強調像の標準化パラメーターを用いFA mapを標準化し平滑化した後，群間比較した．脳容積・DTIと臨床スコアの相関検討には，SPM実装のMultiple Regression Modelを使用した．【結果】ALS群で健常群に比べ，灰白質は中心前回を中心に前頭葉の一部に萎縮を認めた（$p<0.001$）．白質は錐体路部・特に大脳脚での容積低下を認めた（$p<0.001$）．拡散テンソル像では，前頭葉と錐体路周囲とともに，両側尾状核にFA値の有意な低下を認めた（$p<0.001$）．臨床スコアとの相関については，罹病期間の長い例・上位運動ニューロン障害が強い例で，灰白質の中心前回と前頭葉萎縮，前頭葉と錐体路周囲のFA値低下が強い傾向にあった（$p<0.005$）．各種パラメーターについて尾状核と錐体路の間には相関はなかった．【結論】VBAによる脳容積・DTIは，中心前回・錐体路において健常群に比しALS群で異常であった．特にFA値は両側尾状核を含んだ広範な部位においてALS群で有意に低下していた．ALSと前頭側頭葉変性症との連続性を示唆する所見と考えられた．

P(1)-152
人工呼吸器装着下ALSの頭部CT画像の追跡ー脳萎縮の多様性について

世田谷神経内科病院
菅野和彦，今井壽正，吉野英夫

【目的】ALSは認知症に関連するFTLD型脳萎縮を併発することが知られている．そこで，入院中の長期生存例で，脳萎縮の頻度・重症度とともに萎縮の型について縦断的に検討した．【方法】入院中で人工呼吸器装着中のALS患者100名で，年齢・発症時年齢・人工呼吸器装着時年齢・入院時年齢，罹病期間・人工呼吸器装着までの期間・在院期間を同定し，頭部CTを反復検査して脳萎縮の進行過程を調べた．萎縮の重症度は，正常範囲，境界，軽度萎縮（脳萎縮が明瞭だが軽度），中等度萎縮，重度萎縮とした．【結果】解析できた94例で，萎縮の型は全てがFTLD型であった．入院当初のCT画像から，脳萎縮の型を5型に分類した．その内訳は，正常2例を除き，側頭葉型25例，側頭・前頭葉型42例，前頭葉型3例，側頭葉・側脳室下角型18例，側頭・前頭葉・側脳室下角型4例であった．入院中の最長5年8月に及ぶ追跡によって，側頭葉型から側頭・前頭葉型へと7例，側頭葉型から側頭葉・側脳室下角型へと側頭・前頭葉・側脳室下角型へと各1例，側頭葉・側脳室下角型から側頭・前頭葉・側脳室下角型へと3例で進展が認められた．前頭葉型から他型へと進展した例はなかった．側頭葉型または側頭葉・側脳室下角型のうち5例でNPH様画像を呈して萎縮が進行した．側頭・前頭葉型のうち3例で前頭・側頭葉縮小shrinkageが進行した．入院中最終検査での重症度は，正常範囲が4例，境界が16例，軽度萎縮が33例，中等度萎縮が26例，重度萎縮が15例であった．【結論】頭部CT所見から，ALSのFTLD型脳萎縮には，①側頭・前頭葉皮質優位に萎縮する型，②側頭葉皮質の萎縮と側脳室下角の拡大が早期より並存する型と，少数だが③前頭葉皮質優位に萎縮する型の3亜型が存在する，更に萎縮の進行過程で，④NPH様画像を呈する型と⑤前頭・側頭葉縮小を呈する型が存在することが判明した．

P(1)-153
球脊髄性筋萎縮症の末梢神経に関する超音波測定を用いた検討

[1]茅ヶ崎市立病院神経内科，[2]国立病院機構箱根病院神経筋・難病医療センター神経内科
渡辺大祐[1,2]，阿部達哉[2]，小森哲夫[2]

【目的】球脊髄性筋萎縮症（SBMA）において末梢神経に萎縮が認められるか超音波を用いて検討する．【方法】3名のSBMA患者（67±7歳）を対象とした．正中神経と尺骨神経の手根部・肘部・上腕部において超音波画像上（TOSHIBA SSA-780A，13MHz linear-array transducer）で神経断面積を測定した．対照として健常男性7名（42±11歳）で同部位の神経断面積を測定して比較した．【結果】神経断面積はSBMA群では正中神経：手根部$8.3\pm3.1mm^2$，肘部$5.8\pm0.9mm^2$，上腕部$6.0\pm1.4mm^2$，尺骨神経：手根部$4.0\pm1.1mm^2$，肘部$7.3\pm3.7mm^2$，上腕部$4.8\pm1.0mm^2$であった．健常対照群では正中神経：手根部$9.4\pm1.0mm^2$，肘部$9.2\pm2.1mm^2$，上腕部$11\pm2.4mm^2$，尺骨神経：手根部$6.0\pm1.8mm^2$，肘部$8.2\pm2.2mm^2$，上腕部$8.0\pm1.6mm^2$であった．正中神経手根部と尺骨神経肘部においてはSBMA群と健常対照群に有意な差を認めなかったが，それ以外の部位においてSBMA群では健常対照群よりも神経断面積が縮小していた（$p<0.02$）．【考察】Cartwrightらは筋萎縮性側索硬化症において超音波画像上の神経断面積が健常対照より縮小していたことを報告し，進行性の神経軸索数減少によるものとしている．今回の検討でSBMAにおいても神経断面積の減少を認めたことは同様の病態を反映している可能性があると考えられた．また正中神経手根部や尺骨神経肘部ではSBMA群と健常対照群で差を認めなかったが，これら生理的圧迫部位での神経断面積は疾患における末梢神経萎縮の指標にはなりにくい可能性がある．この点については各種疾患も含めた症例数の蓄積・検討が必要と考えられた．【結論】SBMAにおいて上肢末梢神経には萎縮傾向がある．

P(1)-154
エコーで見る筋線維束攣縮 ー精度，正確度，病態との関連ー

[1]天理よろづ相談所病院神経内科，[2]天理よろづ相談所病院臨床病理部
田中寛大[1]，島　　淳[1]，太田奈津子[2]，奥宮太郎[1]，原田　譲[2]，和田一孝[1]，
神辺大輔[1]，新出明代[1]，景山　卓[1]，末長敏彦[1]

【目的】筋線維束攣縮(Fas)は下位運動ニューロン(LMN)障害を示唆し，針筋電図(EMG)での線維束自発電位(FP)に相当する．エコーでのFas観察の妥当性を検証する．【方法】2012年4月-11月に筋エコーを受けた8名[42-79歳，男性4名，原発性側索硬化症(PLS)1名，筋萎縮性側索硬化症(ALS)3名，球脊髄性筋萎縮症(SBMA)1名，脊髄梗塞1名，慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)2名]を対象とした．12MHzリニアプローブで観察した33筋(舌筋群7，胸鎖乳突筋1，上腕二頭筋6，腕橈骨筋1，第一背側骨間筋2，短母指外転筋3，大腿四頭筋5，前脛骨筋7，脊柱起立筋1)の，患者情報を消した20秒間のビデオを作成した．2名(神経内科医：経験3年，日本超音波医学会認定超音波検査士：経験18年)が無作為に並べたビデオを独立に観察し，Fasの有無を判定した．1名(超音波検査士)は，2週間後に再度ビデオを観察してFasの有無を判定した．2名間で判定が異なった場合，協議で最終判定した．エコーFasの精度評価のため，Fasの有無の観察者間，観察者内一致度をカッパ係数で測定した．エコーFasの正確度評価のため，EMG上のFPをゴールドスタンダードとし，エコーFasの感度と特異度を算出した．エコーFasと病態の関連は，LMN障害が推定される筋(ALS，SBMA)と，推定されない筋(PLS，脊髄梗塞の舌筋群，CIDP)の間で，Fas出現頻度を比較し評価した．【結果】観察者間，観察者内カッパ係数は各々0.75，0.87で一致度は十分であった．FPに対するエコーFasの感度，特異度は各々100%，92%であった．LMN障害が推定される24筋の50%(12筋)でエコーFasを認め，推定されない9筋でFasを認めたのは11%(1筋)であった($P<0.05$)．【結論】エコーFasの妥当性を，観察者内一致度も含めて系統的に検証した報告は無い．本研究から，エコーFasの精度と正確度は高いと考えられた．エコーFasはLMN障害に関連し，病態との矛盾は無かった．エコーでのFas観察は妥当と考えられた．

P(1)-155
筋萎縮性側索硬化症における線維束自発電位の発火パターン解析

[1]防衛医科大学校神経内科，[2]帝京大学医学部神経内科，[3]横浜国立大学経済学部，[4]防衛医科大学校抗加齢血管内科
東原真奈[1]，園生雅弘[2]，小林正人[3]，畑中裕己[2]，海田賢一[1]，池脇克則[4]

【目的】線維束自発電位(FPs)は筋萎縮性側索硬化症(ALS)に特徴的な安静時活動で，ALSの電気診断における有用性が高い．我々はFPsの発火パターンにはクラスターする傾向があり，診断に有用であることを記載してきたが，それを定量的に証明しえた報告はない．今回我々はFPsの発火パターンを定量的に解析し，クラスター性発火があるかについて検証した．【方法】針筋電図検査により豊富なFPsが観察されたALS患者8例12筋における3分間の安静時活動記録(上腕三頭筋3記録，僧帽筋3記録，内側広筋3記録，上腕二頭筋2記録，前脛骨筋1記録)を観察・記録した．次に，データレコーダに保存した3分間の筋電図信号を再度読み込み，FPsの発火タイミングを記録した．解析に際しては，個々の発火において，直前の発火からの経過時間(t)を主要パラメータとして用いた．tに対するbreakpoint(T)を様々に設定し，Tの前後におけるFPsの区間発火確率を計算した．【結果】12記録中4記録で，Tを0.6-1.2秒に設定すると，Tの前における発火確率が有意に高く，FPsのクラスター性発火を示唆すると考えられた．FP平均発火間隔の全記録での平均は3.2±2.3秒(0.3-7.8秒)で，クラスター性発火を認めた記録の平均発火間隔はすべて3秒以下であった．以上から，クラスター性発火は発火頻度の高いFPsにおいて認められると考えられた．その機序として，運動神経軸索の病的な膜興奮性を背景に，あるFPの発火に伴う筋線維の収縮が機械的な刺激となって，新たなFPの発火を誘発している可能性が示唆される．このFPsのクラスター性発火という現象が，筋を体表から叩くことで線維束性収縮を誘発するという，神経診察上の手技に対応しているかもしれない．【結論】少数例での検討であるが，高頻度に発火するFPsはクラスター性発火を示す傾向がある．

P(1)-156
演題取り下げ

P(1)-157
筋萎縮性側索硬化症における横隔神経M波振幅と生命予後との関連

都立神経病院脳神経内科
林健太郎，清水俊夫，藤巻由実，木田耕太，山崎寿洋，松原四郎

【背景】筋萎縮性側索硬化症(ALS)において呼吸筋麻痺は生命予後に直結する因子であり，肺活量は生命予後予測因子と言われている．横隔膜は呼吸機能に影響を与える最も重要な筋である．【目的】ALSにおいて横隔神経のM波が呼吸機能を反映するか，また生命予後を予測するかどうかを検討した．【方法】2010年1月以後，改訂El Escorial診断基準にて，clinically possible以上と診断されたALS患者39例(男性21例，女性18例，検査時平均年齢65歳，球麻痺発症8例，上肢発症18例，下肢発症12例)．【結果】横隔神経を胸鎖乳突筋後縁で最大上電気刺激をし，剣状突起に陰極，鎖骨中線上肋骨下縁に陽極をおいて横隔神経M波を記録した．M波の陰性・陽性頂点間の振幅を測定し，振幅と検査時の努力肺活量(%FVC)との相関を検討した．また伝導検査時からエンドポイント(死亡もしくは呼吸器装着時)までの期間との相関を，Kaplan-Meier生存曲線(log-rank test)を用いて検討し，%FVCとの交絡を多変量解析(Cox比例ハザードモデル)にて検討した．【結果】%FVCは，平均71(S.D.32)%，横隔神経M波の振幅は0.405(0.227)mVであり，M波の振幅は，%FVCと有意な正の相関を示した(p=0.0094)．M波の振幅を0.3 mVをカットオフとして2群に分けると，Kaplan-Meier生存曲線において有意な差が検出された(log-rank test；p=0.0136)．多変量解析では%FVCとM波振幅の間に交絡が確認された．【結語】横隔神経伝導検査におけるM波の振幅は呼吸機能を反映する．またその低下は，生命予後予測因子である可能性がある．M波振幅が0.3 mV以下になった場合には，早急に呼吸療法に関する方針決定が必要である．

P(1)-158
前頭側頭葉変性症患者と筋萎縮性側索硬化症患者における筋交感神経活動の比較

山梨大学医学部神経内科
新藤和雅，羽田貴礼，一瀬佑太，小野原亜希子，山城亘央，小林史和，
三輪道然，長坂高村，瀧山嘉久

目的：前頭側頭葉変性症(FTLD)と孤発性筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者における筋交感神経活動(MSNA)に類似性があるかどうかを検討する．対象と方法：FTLD患者7例(年齢65～79歳，男性2例，女性5例，MMSE16～22)と年齢を一致させたALS患者9例(年齢64～78歳，男性3例，女性6例，Jablecki's score8～29，認知症3例含む)を対象とした．方法は，患者は仰臥位とし，微小神経電図法を用いて腓骨神経から導出したMSNAと心電図，血圧を同時測定し，安静時と頭部挙上負荷時の記録を行った．安静時の心拍数，平均血圧，MSNA及び負荷時のそれぞれのパラメーターの増加反応を定量化し，両群間及び健常成人15人(年齢62～83歳，男性5人，女性10人)の値と比較した．結果：安静時心拍数と平均血圧は3群間に有意差はみられず，両疾患群ではMSNAの基礎活動は健常者群より有意に増加していた($p<0.05$)．両疾患群の頭部挙上負荷に対する反応性は，心拍数と平均血圧は軽度低下し，MSNAの増加反応は有意に低下していた($p<0.01$)．結語：FTLDと孤発性ALSは，血圧を調節する自律神経活動であるMSNAの比較においては，安静時活動及び負荷時の反応性には差がみられなかった．両疾患は，病理学的な背景が類似している報告が増えているが，自律神経機能を比較した報告は少なく貴重と思われた．

P(1)-159
筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者における自律神経障害とMIBG心筋シンチグラフィ

東京慈恵会医科大学附属病院神経内科
坊野恵子，仙石錬平，松野博優，佐々木正之，山崎幹大，作田健一，
三村秀毅，河野　優，森田昌代，井口保之

【目的】筋萎縮症性側索硬化症(以下ALS)患者で自律神経障害を合併すると報告されている．ALSにおける自律神経症状を検出する方法としてMIBGに着目し，ALSの自律神経障害とMIBGの関係を検討した．【対象と方法】2011年-2012年までに当院に入院したALS患者に対して自律神経障害(起立性低血圧，排尿障害，発汗障害)を評価し，MIBG心筋シンチグラフィを施行した．【結果】症例1 ALS経過半年の79歳女性．立ちくらみ，発汗しづらさ，頻尿を自覚している．Head up tilt test陽性．発汗障害あり．MIBG心筋シンチグラフィH/M比 early 1.28，delayed 1.16，washout rate 40.7で脱神経所見を認めた．症例2 ALS経過4年の74歳男性．立ちくらみ，夜間頻尿の訴えがあり．また，手足は汗をかかないが，顔ばかり汗をかいた．発汗障害あり．MIBG心筋シンチグラフィH/M比 eary1.34，delay 1.29，washout rate 39.1で脱神経所見を認めた．症例3 ALS経過1年の65 歳男性．以前より発汗しづらさ，頻尿を自覚していた．発汗障害あり．MIBG心筋シンチグラフィH/M比 early 1.81，delayed 1.90，washout rate 31.6と基準範囲内．症例4 ALS経過2年の62歳女性．下肢に比べて顔，上半身が発汗しやすくなった．Head up tilt test陽性．MIBG心筋シンチグラフィH/M比early 2.04，delayed 2.14，washout rate 32.4と基準範囲内．【結論】ALS4例中2例で脱神経所見を認めた．ALSとParkinson症候群の合併例は以前より報告されているが，MIBG心筋シンチグラフィはLewy小体病理の指標としてALS患者に対しても参考になる．

P(1)-160
筋萎縮性側索硬化症におけるエネルギー代謝亢進；二重標識水法を用いた総消費熱量測定

[1]東京都立神経病院脳神経内科，[2]国立健康栄養研究所栄養教育研究部，[3]国立病院機構高松医療センター神経内科，[4]国立病院機構医王病院神経内科，[5]国立病院機構南岡山医療センター神経内科
清水俊夫[1]，高田和子[2]，市原典子[3]，長岡詩子[1]，石田千穂[4]，信國圭吾[5]，松原四郎[1]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）では，低栄養が生命予後予測因子の一つであり，疾患特異的なエネルギー代謝の亢進が存在すると言われているが，本邦においてはエビデンスがなく，また病期ごとの必要エネルギー量はいまだ不明である．ALS患者の消費エネルギー量を二重標識水法により測定することにより，代謝亢進の存在を確認するとともに，今後の栄養療法について考察を行った．【対象】気管切開・呼吸器装着に至っていないALS患者15例（男性4例，女性15例，平均年齢68歳）．うち2例については間欠的非侵襲的陽圧補助呼吸療法を受けている．【方法】二重標識水（重酸素水と重水の混和物）を被検者に経口・経管投与し，その後14日間で計8回の採尿を施行した．尿中の同位体比（18O，2H）を測定することにより，二酸化炭素の排出量を求め，一日の消費エネルギー量を算出した．【結果】患者の体格指数（BMI）は平均19.4kg/cm2（14.0−24.3），除脂肪体重（FFM）は31.1kg（20.1−46.8）であった．一日消費エネルギー量（TEE）は平均1532.7kcal/day（897.9−2195.1），体重あたりの消費エネルギー量（TEE/BW）は32.9kcal/kg/day（25.7−41.5），FFMあたりの消費エネルギー量（TEE/FFM）49.6kcal/kg/day（38.9−63.4）であった．患者の活動係数は1.1−1.3であるが，ALS患者のTEE/BWは，健常人の活動係数を1.2として計算した場合のTEE/BWよりも高いことが確認された．またALSFRSや罹病期間とTEE/BWとの間には相関はなく，疾患が進行しても代謝亢進が続いていた．【結論】二重標識水法によりALSの代謝亢進が示唆された．実測値に基づく適切なエネルギー投与量の決定が望まれる．

P(1)-161
球脊髄性筋萎縮症における臨床像の多様性に関する検討

[1]名古屋大学医学部神経内科，[2]名古屋大学高等研究院
橋詰　淳[1]，勝野雅央[1]，坂野晴彦[1,2]，鈴木啓介[1]，須賀徳明[1]，眞野智生[1]，荒木　周[1]，祖父江元[1]

【目的】球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は単一遺伝子疾患であり，比較的均一な臨床像を呈すると推定されるが，臨床的には障害部位などにある程度の多様性がみられる．本研究では，SBMAの臨床的多様性の特徴を整理し，その多様性に関連する因子の同定を試みた．【方法】TAP-144-SR（3M）の球脊髄性筋萎縮症に対する第Ⅲ相二重盲検比較試験のベースラインデータ（n=199）における，患者背景データ・血液検査結果・各臨床評価指標データを解析対象とした．病型の分類には因子分析法を用い，その結果抽出された因子を参考に，対象患者の臨床像の特徴を整理した．また，重回帰分析を用いて，その臨床的特徴に関連する因子を同定した．【結果】対象患者の年齢は54.0歳（33-69歳），罹病期間は13.0年（0.3-38.9年），ALSFRS-R合計点は40.9（31-48）であった．ALSFRS-R全項目のうち，複雑な運動を必要とする「着衣」「寝床」，ほぼ全対象者が満点である呼吸関連3項目を除いた7項目に対し，探索的因子分析（最尤法，バリマックス回転）を行った．その結果，固有値の減衰状況と因子の解釈可能性から2 因子構造が妥当と判断した．その結果，第1因子5項目，第2因子2項目となり，それぞれ球上肢関連項目，下肢関連項目であった．各対象におけるALSFRS-Rの球上肢関連項目の合計得点と，下肢関連項目の合計得点の分布をもとに行った主成分分析の結果，その第一主成分は「総合的重症度」，第二主成分は「下肢症状に対する球上肢症状の優位度」と解釈できるが，第二主成分得点は，血清クレアチニン，HbA1c，尿素窒素，身長，体重と相関する事が示された（t=9.136，-1.777，-2.498，-3.431，2.512）．【結論】球脊髄性筋萎縮症の上肢症状は，下肢症状ではなく，球麻痺症状ととより強く相関し，「球上肢症状優位型」と「下肢症状優位型」がある事が判明した．また，「下肢症状優位型」は，血清クレアチニン低値，HbA1c高値，BMI高値である傾向が示唆された．

P(1)-162
球脊髄性筋萎縮症における下肢振戦の検討

東北大学神経内科
西山亜由美，菅野直人，加藤昌昭，竪山真規，青木正志

【目的】球脊髄性筋萎縮症（Spinal and bulbar muscular atrophy: SBMA）は，アンドロゲン受容体遺伝子のCAGリピート延長に関連した運動ニューロン疾患であるが，非運動ニューロン症状として，女性化乳房や上肢の姿勢時振戦を伴うのが特徴である．これまでの報告より上肢の振戦は末梢性の感覚入力変化との関連が示唆されているが，下肢の振戦に関してはほとんど検討されておらず，その性状や機序は不明である．本研究の目的は，SBMA患者を臨床電気生理学的に分析し，下肢の振戦と感覚神経経路の異常との関連を検討することである．【方法】2003年10月-2012年9月の間，当科でSBMAと遺伝学的に診断された患者12例（38-64歳）を対象とし，下肢の振戦を有する群（LT），有さない群（NLT）の2群に分け，発症年齢，罹病期間，神経学的所見，神経伝導検査，上下肢筋の表面筋電図を検討した．【結果】全体の発症年齢は46.3 ± 6.8歳，CAGリピート数は45 - 51であった．全例で上肢の姿勢時振戦が観察され，うちLT群は3例，NLT群は9例であった．発症年齢，罹病期間，下肢の筋力は2群間に差を認めなかった．腓腹神経の感覚神経誘発電位はNLT群で導出されたが（4.1±1.3μV），LT群では導出不能であった．CAGリピート数はLT群で有意に短かった（$p<0.05$）．【結論】SBMAにおける下肢の振戦出現にはより強い末梢性感覚入力の低下が必要であることが示唆された．

P(1)-163
新しいALS/SCA crossroad mutation Asidanの嚥下機能

[1]岡山大学病院神経内科，[2]岡山大学病院スペシャルニーズ歯科センター
山下　徹[1]，佐藤恒太[1]，森本展年[1]，池田佳生[1]，村田尚道[2]，阿部康二[1]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）は選択的運動ニューロン変性により四肢筋力低下，球麻痺，呼吸筋麻痺を来し死に至る致死的な疾患である．一方，脊髄小脳変性症（SCA）は小脳の神経細胞が変性・脱落することにより小脳失調を来す疾患の総称である．近年我々が報告したALS/SCA crossroad mutation Asidan（SCA36）は，脊髄小脳変性症に特徴的な小脳障害に加え，病状の進展にともない筋萎縮性側索硬化症に類似した運動ニューロン障害を呈する新たなタイプの遺伝性神経変性疾患である．原因は20番染色体上に存在するNOP56遺伝子のイントロン上にあるGGCCTGの6塩基の繰り返し配列が数千個に増えていることであることが分かっている．今回我々は，Asidan（SCA36）患者と他運動ニューロン疾患患者における嚥下障害について比較検討した．【方法】筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者20名，球脊髄性筋萎縮症（SBMA）患者6名，Asidan（SCA36）患者12名を対象として調査を行った．また比較のために年齢を一致させた健常者10名についても検査を行った．評価は舌圧測定（MTP），嚥下造影（VFS），インピーダンス咽頭図（IPG）を用いて各疾患での嚥下障害の特徴を分析した．【結果】 MTP上，ALSとSBMAで健常者群と比較し有意に低下していたが，Asidan患者では有意な低下は認めなかった．VFSでの嚥下障害はALS 70%，SBMA 50%，Asidan 33%とAsidan患者では頻度が少なかった．IPGではALS患者はIwp（咽頭期に要する時間）とNs（1回の嚥下で出現する波形の数）が延長している傾向があったが，SBMAではIwpとNsともに健常者群に近いパターンであった．Asidan はその中間程度の変化を認めた．【結論】 発症後20年を超えるAsidan患者はその多くが舌萎縮を認めるものの，嚥下機能は比較的保たれていることが臨床的特徴の一つと考えられた．

P(1)-164
緩徐に進行する家族性の運動ニューロン疾患を疑う家系について

[1]京都市立病院神経内科，[2]国立病院機構大牟田病院，神経内科，臨床研究部，[3]九州大学生体防御医学研究所，遺伝情報実験センター，ゲノム機能学分野，[4]岡山大学医学部神経内科
大井長和[1]，十川純平[1]，梶川駿介[1]，田口智之[1]，松山裕文[1]，藤田篤史[1]，宮本将和[1]，植松未帆[1]，藤竹純子[1]，古谷博和[2]，藤原敏弥[3]，柴田弘紀[3]，服巻保幸[3]，松浦　徹[4]，阿部康ニ[4]

【目的】緩徐に進行する歩行障害を示す家系の臨床的解析とその家系の遺伝子検索を行うこと．【方法】対象は，歩行障害を示す日本人成人の3世代8名（男性4名，女性4名）．発端者は，62歳男性で，主訴が歩きにくい．歩行障害が52歳から発症して以後進行性．また，50歳から下肢が不随意に動くようになり，以後停止性．神経学的には緩徐言語，両下肢筋の高度の筋力低下と筋萎縮，大腿内転筋DTR亢進とfasciculation，全般的DTR低下，両下肢のミオクローヌスを認めた．運動神経伝導速度と上下肢のF波の潜時と発現率も正常範囲で下肢のSEPは誘発できなかった．針筋電図で，前脛骨筋と大腿四頭筋で神経原性変化を認めた．頭部MRIで異常なし．大腿四頭筋の筋生検で，軽度の小グループ化萎縮を認めた．なお，患者の兄2人，姉2人にも同様の臨床徴候を認めた．父親および父方の祖母に歩行障害あり．このことから，常染色体優性遺伝と考えた．発端者と姉2人（発病者，正常者）の白血球からDNAを分離して，知られたALS関連12種類とCharcot Marie Tooth病関連18種類の遺伝子のエクソーム解析を行った【結果】歩行障害を主徴とする常染色体優性遺伝形式の家族性ALSの家系であり，下位運動ニューロン優位の障害であった．エクソーム解析で，ALS/FTDのC9ORF72，CMT4FのPRX，CMT2AのKIF1Bの各遺伝子の1か所の点変異を認めた．C9ORF72遺伝子異常によるALSに見られるイントロンの6塩基リピートの延長をみとめなかった．【結論】遺伝形式と臨床徴候およびエクソーム解析結果を考えると，本家系はCMTA2Aに類する疾患の可能性があるが，ミオクローヌス，緩徐言語について検討が必要である．

P(1)-165
IgG抗GalNAc-GD1a抗体陽性の運動ニューロン疾患の臨床的検討

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
桶田善彦，尾野精一

【目的】IgG抗GalNAc-GD1a抗体は他覚的感覚障害を伴わない純粋運動型のGuillain-Barré症候群（GBS）に出現することが知られている．我々はIgG抗GalNAc-GD1a抗体陽性の運動ニューロン疾患2例を経験したので報告する．【結果】症例1は63歳男性．主訴は四肢の筋萎縮と筋力低下．現病歴は2005年9月より右上肢末梢の筋萎縮・筋力低下が出現し，その後筋力低下は右上肢全体に及び，2ヶ月後には右下肢の筋力低下も出現し，さらに左上肢にも症状が拡がった．精査のため2006年5月入院．入院時，舌の線維束性収縮と萎縮，咽頭反射の低下がみられた．四肢の筋萎縮と筋力低下（MMTで3+〜4）がみられ，アキレス腱反射を除き両側深部腱反射は亢進し，両側病的反射は陽性であった．検査所見では尿，血液で糖尿病の所見がみられ，さらにIgG抗GalNAc-GD1a抗体陽性（++）であった．髄液検査で蛋白112mg/dlと上昇を認めた．症例2は77歳女性．主訴は四肢の筋萎縮・筋力低下と体重減少．現病歴は2009年10月より四肢の筋力低下が出現，また1年間で27kgの体重減少がみられた．筋力低下が進行性のため2012年1月入院となった．入院時脳神経は異常なく，四肢に著明な筋萎縮と四肢筋力低下（MMTで上肢4，下肢近位部4+，下肢遠位部2）が認められた．血中IgG抗GalNAc-GD1a抗体陽性（++）であった．脳脊髄液では蛋白65mg/dlと軽度上昇がみられた．症例1，2ともに感覚障害はみられず，MRI所見では脳・頸椎・胸椎・腰椎いずれも異常は認められず，針筋電図では神経原性変化，筋生検では群集萎縮を認めた．【結論】本2例は感覚障害を伴わない進行性の四肢の筋萎縮・筋力低下と検査所見より運動ニューロン疾患と考えられるが，IgG抗GalNAc-GD1a抗体陽性が特徴的であった．IgG抗GalNAc-GD1a抗体の運動ニューロン疾患は本2例以外に報告はなく，さらなる症例の蓄積が必要と考えられた．

P(1)-166
当院における筋萎縮性側索硬化症疑い症例に対する免疫グロブリン静注療法に関する検討

大阪府立急性期総合医療センター
松井未紗，狭間敬憲，澤田甚一，深田　慶，星　　拓，穀内洋介，
廣澤太輔，清水幹人，梶山裕太

【目的】筋萎縮性側索硬化症疑い症例に対する免疫グロブリン静注療法の実際を検討する【方法】2010年4月～2012年10月までに診断目的で受診し筋萎縮性側索硬化症を疑われた症例に対する免疫グロブリン静注療法の施行・効果について検討した．【結果】上記期間に筋萎縮性側索硬化症もしくはその疑いで72人が受診した．診断目的での受診は43人であり34人が運動ニューロン病もしくはその疑いと診断された．その他の診断は頸椎症5人・Kenedy-Alter-Sung病・肢体型筋ジストロフィー・脊髄性筋萎縮症・進行性核上性麻痺が各1人であった．運動ニューロン病を疑われた症例のうち上位運動ニューロン徴候を認めなかった14人に抗ガングリオシド抗体を測定し5人が陽性であった．上位運動ニューロン徴候を認めずGM1-IgM抗体陽性であった2人に免疫グロブリン静注療法を施行し症状の改善を認めたため，多巣性運動ニューロパチーと診断した．下位運動ニューロン徴候のみをしめし抗ガングリオシド抗体陰性であった2人にも同治療を行ったが効果は認めなかった．【結論】下位運動ニューロン徴候のみを示し抗ガングリオシド抗体陽性を満たした症例に免疫グロブリン静注療法を施行して症状の改善を認めた．筋萎縮性側索硬化症と多巣性運動ニューロパチーの鑑別には抗ガングリオシド抗体の測定の有用性が示されており当院でも裏付ける結果が得られた．

P(1)-167
ALSにおいて動脈血二酸化炭素分圧は死亡もしくは呼吸器装着時期を予測できるか？

都立神経病院脳神経内科
山崎寿洋，清水俊夫，川田明広，松原四郎

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）において呼吸筋麻痺の評価には努力肺活量や動脈血二酸化炭素分圧（PaCO2）が有用である．本研究では，PaCO2値と生命予後との関連を後方視的に調査し，PaCO2値から死亡，呼吸器装着時期の推定が可能かどうか検討した．【方法】人工呼吸器（TPPVまたはNPPV）装着に至ったALS患者25名を対象とし，呼吸器装着時のPaCO2，およびPaCO2が50mmHgを超えてから呼吸器を装着するまでの期間を計測した．【結果】TPPVに先行してNPPVを使用した症例が6例，NPPVを経由せずにTPPV装着となった患者が19例であった．このうちPaCO2の値が呼吸器装着前に50mmHgを超えた患者は17名，残りの8名はPaCO2が50mmHgを超える前に呼吸苦，夜間の呼吸状態の悪化，嚥下障害などから呼吸器使用が開始された．PaCO2が50mmHgを超えてから呼吸器をつけるまでの期間の中央値は4日（四分位範囲0-45日）であった．【考察と結論】呼吸器を使用しなかった場合，PaCO2が50mmHgを超えてから死亡までの推定期間は1-2カ月であると予測されることを昨年報告した．今回のデータから，PaCO2が50mmHgを迎えるまでもなく呼吸器を装着する必要があった患者が全体の24%．またNPPV，TPPVを問わず呼吸器を装着した患者で，PaCO2が50mmHgを超えてから呼吸器装着するまでの期間は最短で数日，概ね約1.5カ月以内であった．以上より，呼吸補助を行う場合はPaCO2が50mmHgを超えると早急な対応が必要であると言える．しかし，症例間のばらつきも多く，今後は症例数を増やしての解析やNPPVおよびTPPVだけを対象とした症例での検討が必要である．

P(1)-168
筋萎縮性側索硬化症における5年生存率と予測因子
－2000年以後予後は改善したか？－

大阪医科大学病院第一内科（神経内科）
木村文治，石田志門，細川隆史，山根一志，宇野田喜一，谷　裕基，
廣瀬昂彦，中嶋秀人

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）を支える医療環境は2000年以後大きく変化し，リルゾール投与（1999年3月発売開始），介護保険制度（2000年4月）導入に加え，経皮的胃ろう増設術（PEG）や 非侵襲的陽圧換気（NIPPV）が医療施設で一般的に行われるようになったが，ALS5年生存率が改善したかは定かではない．ALS病型別5年生存率と予測因子，および2000年前後のALS5年生存率を検討した．【方法】呼吸症状発現まで追跡しえたdefinite 孤発性ALS135例で，2000年以後に診断したA群（50症例）と2000年以前に診断したB群（85例）に分けて検討した．【結果】全体の5年生存率は17%で，球初発16%，上肢18%，下肢21%，混合型（2カ所同時発症）0%であった．初発から第2病変までの期間が3ヶ月以内の症例でも5年以上生存例はなかった．診断時ALS評価スケール（ALSFRS-R）から求めた進行度（ΔFRS）は5年以上生存者平均0.36，5年以下生存者では0.91と有意に低かった．球初発から下肢へスキップして進展した患者では5年以上生存例はなかった．A群，B群における平均年齢（A群61.2歳，B群60.5歳）男/女比（A群48/37，B群30/20），ΔFRS（A群0.822，B群0.805）には差がなかったが，発症から診断までの期間でA群（13.5ヶ月）はB群（15.6ヶ月）より短かった．5年生存率はB群（15.3%）に比しA群（24.2%）に増加を示した．【結論】初発から第2病変までの期間とその組み合わせ，および診断時ALSFRS-R進行度は5年以上生存の予測因子となり得る．2000年以後では，発症から診断までの期間が短縮され，5年生存率は増加を示した．診断時のALS評価スケール（ALSFRS-R）から求めた進行度（ΔFRS）は呼吸器装着までの予後を示すとされA群B群におけるΔFRSにおける診断時進行度に差がなかった事から，2000年以後の医療体制（PEG，NIPPV，介護制度など）が5年生存率を改善したと考えられる．

P(1)-169
筋萎縮性側索硬化症の既知の予後因子は症状進展速度に影響を及ぼさない

[1]順天堂大学医学部脳神経内科，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[3]千葉大学医学研究院神経内科学
藤巻基紀[1]，金井数明[1,3]，横田隆徳[2]，澁谷和幹[3]，叶内　匡[2]，大山彦光[1]，
下　泰司[1]，鏡原康裕[1]，服部信孝[1]，桑原　聡[3]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）はは上位・下位運動ニューロンが系統変性を生じる疾患であり，著明な筋力低下から呼吸障害を生じ死に至る疾患である．最近，ALSで初発部位から次の部位まで症状が進展するまでの時間（症状進展の速度）が予後因子として働くことが報告された．ALSでは発症部位や年齢などいくつかの予後因子が知られているが，これらの指標が予後因子として働くのは，肺活量の低下，呼吸筋力低下の進行や誤嚥性肺炎の発症リスクなど生命予後に影響を及ぼす局所的なイベントと関連があるからという可能性と，症状が全身に進展していく速度と関連があるからという可能性の2つがありえる．このため今回，ALSの既知の予後因子とALSの症状進展の速度との関連を調べた．【方法】臨床データを解析することが可能なALS患者99名について，ALSの既知の予後因子である発症部位，%VC，発症年齢及び性別と，初発部位から次の部位まで症状が進展するまでの時間との関連について単変量解析を行った．【結果】解析群では発症部位と%VCは予後に有意な影響を及ぼし，発症年齢は影響を及ぼす傾向を認めた．この群で発症部位，%VC，発症年齢及び性別と症状進展の速度との関連について解析を行ったが，いずれも有意な影響を認めなかった．【結論】解析を行った既知のALSの予後因子は，ALSの症状進展速度とは有意な関連を認めない．これらの因子は，ALSの予後に影響を及ぼす局所的なイベントと関連を持ち，ALSにおける病態進展というALSの全身的な病態メカニズムとは関連を持たないことが推定される．

P(1)-170
判別分析による筋萎縮性側索硬化症の予後進展状況の予測に関する研究

[1]愛知県立大学看護学部疫学，[2]関西医療大学保健医療学部，[3]名古屋文理大学健康生活学部，[4]三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学，[5]鈴鹿医療科学大学保健衛生学部
岡本和士[1]，紀平為子[2]，江上いすず[3]，小久保康昌[4]，葛原茂樹[5]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（以下，ALS）患者における重症度の程度を予測することは早期に病状の進展する可能性を持つ患者の把握に加え，病状の進展を防止するうえで非常に有用である．そこで我々は，判別分析を用いて予後進展と関連する要因の検討を行った．【方法】症例は，愛知県内に居住するALS患者のうち2009年に行った自記式のアンケート調査（以下，ベースラインデータという）と1年後に実施した病状進展に関する追跡調査ともに回答が得られた93人を解析対象とした．予後進展の指標には本人及び代理人から評価された重症度の変化を用い，0=安定（調査開始時と比べて変化なし，あるいは好転）あるいは1=悪化に分類した．重症度の進展の可能性の高い患者を選定するための予測のために線形判別分析を用いた．リスク要因の関連の強さはオッズ比と95%信頼区間の算出によって評価した．【結果】1年後の追跡が可能であった93名のうち安定が32名（34.4%），悪化が61名（65.6%）であった．ベースラインデータのうち安定群と悪化群間で有意差の認められた要因に対し，判別分析（ステップワイズ法）を用いて予測因子を抽出した結果，A型行動パターン，自覚ストレス（あり），精神不安定（増大），痛み（増大），食欲（不良）の5つの予測因子が得られた．これらはすべてALSの重症度の進展と独立して関連していた．分類の正確性は安定に対し83.3%，悪化に対しては85.3%であり，全体では85.0%であった．【結論】本研究にて得られた判別分析結果は重症度の進展の可能性を有する患者をかなり高い精度で予測できることを示した．ALSの病状の進展の可能性を早期にスクリーニングするためには，今後追跡対象の増加などモデルの信頼性と妥当性を高める必要性が認められた．

P(1)-171
地域拠点病院における筋萎縮性側索硬化症患者の自然経過

[1]横浜労災病院神経内科，[2]横浜労災病院救命救急センター救急災害医療部
北村美月[1]，中山貴博[1]，中森知毅[2]，今福一郎[1]

【目的】地域拠点病院においては，筋萎縮性側索硬化症（以下ALS）患者は在宅療養を中心に診療を行い，ほとんどの症例で初診から終診まで経過観察をしている．ALS患者の自然経過について調査を行い，病型別予後等について検討した．【方法】2009年4月から2012年11月までに通院歴のあるALS患者50例（平均発症年齢 65.0 ± 10.2［SD］歳，男性 29例/女性 21例）について以下の調査を行った．病型，生存期間中央値，呼吸管理，栄養管理，リルゾール内服の有無を調査した．SPSS20を用い，Kaplan-Meier法で生存期間を統計し，Log-Rank検定をした．【結果】病型は普通型32例，球麻痺型13例，呼吸筋麻痺型1例，ALSD1例，BAD3例．生存期間中央値は64.0ヶ月（普通型：64.0ヶ月，球麻痺型：57.0ヶ月，呼吸筋麻痺型：19.0ヶ月，ALSD：47.0ヶ月，BAD：67.0ヶ月）．呼吸管理についてはTPPV4例，NIPPV16例，酸素投与4例であった．栄養管理については胃瘻栄養15例，経鼻栄養3例，中心静脈栄養1例であった．リルゾール内服は18例であったが，そのうち5例は副作用のため内服中止となった．各群での生存期間中央値の有意差は認められなかった．【結論】ALSにおける罹病期間はおおよそ3-5年と言われており，生存期間中央値はほぼ合致した．球麻痺型で生存期間中央値が短縮する傾向にあった．

P(1)-172
ALS患者の症状進行パターン：多施設共同ALSコホートの解析から

[1]名古屋大学医学部神経内科，[2]徳島大学医学部神経内科，[3]自治医科大学神経内科，[4]順天堂大学医学部脳神経内科，[5]三重大学医学部神経内科，[6]国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター神経内科，[7]国立病院機構相模原病院神経内科，[8]東北大学医学部神経内科，[9]群馬大学医学部神経内科，[10]名古屋大学医学部先端医療・臨床研究支援センター
渡辺はづき[1]，熱田直樹[1]，中村亮一[1]，平川晃弘[10]，渡辺宏久[1]，伊藤瑞規[1]，千田　譲[1]，和泉唯信[2]，梶　龍兒[2]，森田光哉[3]，大垣光太郎[4]，谷口　彰[5]，溝口功一[6]，岡本幸市[9]，長谷川一子[7]，青木正志[8]，中野今治[3]，祖父江元[1]

【目的】ALS患者の多様な臨床経過・症状進行パターンを理解することは，診療，介護，試験デザインにおいて重要である．ALS重症度スケールALSFRS-Rのスコア低下に影響する因子と変化パターンを検討した．【方法】2006年2月から2011年9月にALS多施設共同コホートに発症5年以内に登録された孤発性ALS患者のうち，ADLに影響しうる既往・合併症を有す例を除外し369例を解析対象とした．【結果】Cox回帰分析にて，人工換気，気管切開，経管栄養，死亡のイベント発現リスク関連因子として高齢発症，頸部筋力低下発症，登録時の脳神経領域上位運動ニューロン（UMN），下位運動ニューロン（LMN）症候の4因子が抽出された．これら4因子からCox回帰モデルにてイベント発現リスクの指標Prognostic Index（PI）を算出した．変量効果モデルにてスコア低下に関連する因子を探索し，登録時のPI高値，体幹領域LMN症候が有意であった（p<0.0001，p=0.0142）．混合分布モデルにより，ALSFRS-Rスコア変化は3パターン（急降下型，緩徐進行型，維持型）に分類され（p<0.0001），内部検証で殆ど同じモデルの作製と分類が確認された．登録時のPI高値，頸部領域UMN，体幹領域LMN，腰部領域LMN症候が，急降下型への帰属に有意に関連していた（p=0.007，p=0.005，p<0.001，p=0.039）．【結論】ALSFRS-Rのスコア変化は3パターンに分類された．スコアの低下と変化パターンの背景には，登録時のPI高値，体幹領域LMN症候が共通して同定され，登録時情報からALSFRS-Rスコア変化，すなわち症状進行パターンを予測するモデルへの応用可能性が示された．

P(1)-173
ALS終末期に関するアンケート調査2012の報告

北里大学医学部神経内科学
荻野美恵子，宮川沙織，西山和利

【目的】昨年ALSに対する塩酸モルヒネ，硫酸モルヒネが保険上査定されないという，事実上保険でカバーされるようになった．2009年にモルヒネ使用についての現状調査を行ったが，変化があるかどうかを検証する．【方法】日本神経学会認定神経内科専門医全員に郵送でアンケート調査を行った．【結果】回収率は22%であった．現在まで入力した400回答（40%）について分析した．年間ALS診療数は3例以下が61%，4～10例30%，10例以上6%，ALS終末期例数3例以下83%，モルヒネ使用経験あり30%，モルヒネ使用例数5例以下56%，使用開始状況独学43%，有効性について有効55%，強すぎ14%，不十分26%であった．副作用は便秘80%，眠気52%，傾眠49%であり，呼吸抑制は28%であった．経験なしの理由としては症例がいない68%，経験がない50%があげられ今後は必要なら使用する62%，保険適用になれば使用する28%と使用しない4%を大きく上回った．鎮静については積極的に使用26%，やむを得ない時使用56%と肯定的な答えが多く，モルヒネの使用と安楽死の混同について全く異なる72%，結果的には同じ21%，安楽死と同じ3%と回答があった．終末期に困ったこととしては慢性の呼吸苦65.3%，方針決定65%，誤嚥による呼吸苦51.3%，苦痛を伴う吸引の継続36%，疼痛33.5%，うつ27%，不眠25%，NPPVマスクトラブル20%，せん妄8.5%であった．【考察】回答者のバックグラウンドはほぼ前回と同様であった．年間ALS診療数3例以下は前回よりも多くなっているにもかかわらずモルヒネ使用経験者は21%から30%と確実に増加していた．しかし，まだ経験少数の回答が多かった．終末期には様々な対処困難な症状がでるため，研修等でノウハウの共有が必要である．

P(1)-174
筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の地域医療連携導入・調整用クリティカルパスの作成

都立神経病院脳神経内科
川田明広，松原四郎

【目的】人工呼吸器等の高度の医療処置を要する筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者が，入院から在宅療養に移行し，在宅療養を維持する上で，地域医療連携が円滑にいくための「地域医療連携クリティカルパス」を作成する．また関係者と情報を共有するため，A4版「ALS患者の地域医療連携手帳」を作成し，それに綴じ込む各種情報の書式を作成する．【方法】院内クリティカルパス委員会の各部門代表者とともに，「ALS患者の地域連携導入・調整用クリティカルパス作成委員会」を結成し，パスの内容について検討した．また，患者・家族，地域支援スタッフと情報を継続的に共有していくための方法について検討した．【結果】電子カルテに「エクセルチャート」の形でパス文書を保存し，パス導入決定時から退院時までの約4週間，各職種が評価・指導内容等達成事項を順次チェックしていく方式とした．また退院して2週間後，家族や主たる介護者が入院中に指導された看護介護技術を適切に実践出来ているかを地域療養支援者がチェックし，問題点をフィードバックしていく内容とした．臨床情報提供書（医師用と退院調整担当者用），ADL・使用物品表，リハビリテーション情報提供書，関係者カンファレンスでの検討内容，医療機器・衛生材料等の一覧，介護者への各種技術指導のチェックリスト，利用制度一覧，リハビリから患者家族への連絡票，栄養指導・服薬指導内容，災害時等に初めて対応する医療関係者に伝えたい医療情報連絡票，緊急時連絡体制等の書式を統一し，これらの書式を閉じ込めるA4版の「ALS患者の地域医療連携手帳」を作成した．【結論】今回作成したパスと地域医療連携手帳の導入と適切な運用によって，退院前準備期間が短縮され，病院，患者家族，在宅療養支援スタッフとの間で双方向性の情報交換が行われることにより，円滑な地域医療連携の維持が期待できる．当院ホームページに掲載する予定である．

P(1)-175
神経難病患者診療におけるモバイル電子端末を用いた在宅チームケアシステムの有用性

[1]信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，[2]信州大学医学部附属病院難病診療センター，[3]長野県難病相談・支援センター，[4]信州大学医学部附属病院総合遠隔診療部，[5]信州大学医学部神経難病学
日根野晃代[1]，中村昭則[1,2]，松沢由美[2]，両角由里[3]，滝沢正臣[4]，吉田邦広[5]，池田修一[1]

【目的】神経難病患者の在宅医療では主治医と療養支援者との連携は必ずしも十分ではない上に，患者・家族は主治医と頻回にコミュニケーションが取れないために不安を抱え，主治医も患者の日常の状態を十分に把握できていない．在宅療養支援として訪問診療が行われるが，緊急時や24時間の対応ではなく情報把握も困難である．そこで，在宅療養中の神経難病患者・家族，在宅療養支援者，医療機関の間で情報共有を可能にしたモバイル電子端末を用いた在宅チームケアシステムを開発した．今回，その有用性と課題を明らかにすることを目的とした．【方法】多系統萎縮症1名，脊髄小脳変性症1名及び筋萎縮性側索硬化症2名の患者とその在宅療養支援者を対象に，在宅チームケアシステムを導入し利点及び問題点について検討した．【結果】介護者，訪問看護師，訪問理学療法士からほぼ毎日，患者のバイタルサインや他の状態の記録が行われ，随時主治医がコメントを入力した．状態が不安定な時には情報をもとに検査，薬剤の調整，指示を迅速に行うことができた．WEB会議システムを用いて介護者と週1回のコミュニケーションも行った．介護者からは入院しているとき以上に密に対応してもらえているとの感想を得た．問題点としては，療養支援者の電子端末と実施記録簿への入力の二度手間が挙げられた．【結論】在宅チームケアシステムは，チーム内で情報共有が容易で有機的なコミュニケーションや支援が行えるために，患者・家族に安心を与え，介護における心理的負担の軽減ができる．この結果，神経難病患者の在宅療養への促進，緊急時や災害時における双方向性のコミュニケーションに有用となり得る．今後の課題として，各部署内の記録や電子カルテとの連携，診療報酬の取得，電子処方箋の導入の検討が挙げられる．

P(1)-176
ALS支援の訪問看護ステーションは病院神経内科医ではなく在宅支援医の存在に呼応する

[1]三重大学医学部看護学科，[2]三重大学医学部附属病院神経内科，[3]三重県難病医療連絡協議会
成田有吾[1,2,3]，中井三智子[3]

【目的】平成24年4月社会福祉士及び介護福祉士法施行規則が一部改正され，介護福祉士や介護職員等も，一定の教育を受けた後，痰の吸引や経管栄養などの医療行為を在宅あるいは施設内で実施できるようになった．しかし，教育セミナー受講や具体的な手続は介護職側の負担で対応する必要がある．制度改正から半年を経過した時点で，在宅でのALS患者支援に関わる県内の訪問看護ステーションへの聞き取り調査が行われた．調査への訪問看護ステーションの回答率と患者および医療職側の県内地域分布について検討した．【方法】県難病医療専門員が県健康福祉部とともに，郵送した文書と電話による事前の説明から文書同意を得た訪問看護ステーションを対象に平成24年9月末から10月31日の間に電話による聞き取り調査を行った．半構造的面接の内容は別途，難病医療専門員が報告するが，訪問看護ステーションへの指示および訪問看護師支援に関する医療機関の情報を詳細に聞き取った．本報告では訪問看護ステーションの回答率を県内患者分布および神経内科常勤医，在宅診療医の充足度と比較した．【結果】県内9保健所管内に38訪問看護ステーションがあり，回答は13件（34.2%）で，無回答の理由は該当患者なしであった．各管内のステーション数に対する回答率は36.3±31.5（平均±SD，0～100）%であった．各管内の患者数，呼吸器装着者数や神経内科医常勤医の有無や数には関連を認めなかった．一方，訪問看護ステーションから在宅支援医師が活動していると回答された全ての管内から回答が得られた．【結論】今回の結果は，ALS患者の在宅療養を直接支える訪問看護ステーションの反応から，在宅療養の整備には地域の在宅支援医師の存在の重要性を示唆した．病院神経内科医師は在宅支援医師の確保・連携・協調が求められる．

P(1)-177
計画的レスパイト入院におけるALS患者・介護者のQOL評価と健康保険費用の実態調査

[1]村上華林堂病院神経内科，[2]村上華林堂病院，[3]九州大学医療経営管理
菊池仁志[1]，原田幸子[2]，荒木智佳[2]，宮原美佐[2]，田代博史[1]，丸山俊一郎[1]，馬場園明[3]

【目的】ALS患者に対する計画的レスパイト入院に関し，ADL，健康保険費用の側面から，患者・介護者のQOLに対する有用性を検証する．【方法】対象：計画的レスパイト入院を行っているALS患者・介護者3名（計6名），計画的レスパイト入院未施行ALS患者・介護者3例（計6名）．患者，介護者に対して自作の質問紙票によるアンケート調査ならびにSF36を用いたQOL調査を施行．患者本人に関して，ALSAQ40，介護者に対してZARIT介護負担尺度によるQOL調査を施行．在宅療養期間は約30日，レスパイト入院期間は約14日．4か月間の健康保険費用調査を施行．ALSFRSにてADL評価を施行した．【結果】質問紙票によるアンケート調査の結果では全体的には患者・介護者共に計画的レスパイト入院の有効性を実感し，患者は介護者より，介護者の介護負担感や経済的負担感を強く感じる傾向にあった．さらにALSFRSが同程度である場合，ALSAQ-40，ZARIT介護負担尺度，SF36スコアのいずれにおいても，計画的レスパイト入院施行群の方がQOLは高く，中でも特に精神機能面（情動面）で患者・介護者共にその傾向が強かった．両者の健康保険費用は同程度であった．【結論】計画的レスパイト入院は，患者・介護者のQOLの向上に有用である．中でも特に精神機能面でのQOLの向上を促しうる．さらに，同程度のADLの場合，健康保険費用は同程度であるにもかかわらず，計画的レスパイト入院を行った群の方がQOLは高く，費用効果的と考えられた．

P(1)-178
事前指示書の使用状況

[1]北里大学医学部神経内科，[2]北里大学医療衛生学部
長嶋和明[1]，荻野美恵子[1]，福田倫也[2]，永井真貴子[1]，宮川沙織[1]，北村英二[1]，
浦野義章[1]，金子淳太郎[1]，西山和利[1]

【目的】近年，事前指示概念はその必要性とともに周知されるようになってきているが，実施方法はそれぞれである．今回，10年前から「緊急時の対処方法カード」として事前指示書を使用してきた経験を報告し，今後の課題について検討する．【方法】過去10年間に作成した「緊急時の対処方法カード」（以下カード）について，基礎疾患，選定内容，書き換えの状況などについて分析した．【結果】平成14年11月から平成24年11月までにカードを作成したのは86名であった．基礎疾患は筋萎縮性側索硬化症 66名，多系統萎縮症 5名，パーキンソン病，筋ジストロフィー，多発性硬化症，脊髄性筋萎縮症 各2名，球脊髄性筋萎縮症，進行性核上性麻痺，皮質基底核変性症，脳性麻痺，ミトコンドリア脳筋症，神経線維腫，馬尾腫瘍術後が各1名ずつであった．作成する動機は他院に緊急時搬送される可能性がある，在宅療養導入時の確認，球麻痺症例など急変の可能性が高い場合が多かったが，そこまで進行していなくとも本人の意思を予め表明しておきたいという希望がもっとも多かった．侵襲的人工呼吸器装着希望者は7名，気管内挿管希望者は20名（うち8名が助かる確率が高い時だけ）で他は希望しない選択であった．更新を含め書き換えた者は10名で，3名は当初の希望内容から変更があった．急変時に指示内容を家族の希望で覆したのは1例であった．【考察】事前指示は必ずしも全例に必要なものではないが，患者自身が考えを整理するきっかけとなり，自発的に作成することで安心につながる．家族や医療者にとっても予め本人の考えを理解する助けとなり，心構えができることで急変時にも本人の意思を尊重できていた．当院の事前指示は緊急時のみに特化したものであり，現時点で実現を保証できない内容（呼吸器の取り外し）については言及していないが，今後，検討が必要と考える．

P(1)-179
帯状絞扼感（girdle sensation）の臨床的検討

帝京大学ちば総合医療センター
安井香奈子，鈴木　仁，野村　誠，三上裕嗣，渡辺武士，尾野精一

【目的・方法】帯状絞扼感（girdle sensation，以下GS）は胸部や腹部における絞めつけられるような異常感覚で，多発性硬化症（以下MS）やサルコイドーシスなど様々な疾患で報告されている．今回我々は2008年4月から2012年10月までに受診し，GSを呈した患者で原疾患や出現時期，発現部位について臨床的検討をおこなった．【結果】症例1は45歳男性，30歳時に陰部潰瘍，38歳時に脳幹脳炎を発症した神経Behcet’s病．1カ月前より胸椎（以下Th）4-10領域にGSが出現，MRIではTh6-9に陳旧性病変を認めるが，新規病変は認めなかった．Pregabaline 300mg/日の内服により症状は軽快．症例2は71歳男性，2カ月前より四肢のしびれ，1カ月前よりTh6-10領域のGSが出現，MRIで頸椎（以下C）3にT2WIで高信号をみとめた．IVIg療法，ステロイドパルス療法にて症状は軽快．症例3は50歳女性，一週間前よりTh7以下の感覚鈍麻，Th6-12レベルのGSが出現，MRIでC6-Th8にT2WI高信号を認めた．ステロイドパルス療法2クール施行，gabapentin 600mg+pregabaline 300mg /日の内服加療にて症状は消失．症例4は73歳男性，1年前より倦怠感，7カ月前より両側握力低下，1カ月前より右前腕のしびれ，Th5-L1領域にGSが出現．MRIでC6-7，大脳白質にT2WI高信号を認め，各種検査結果よりMSと診断．ステロイドパルス療法にて症状は消失．症例5は21歳女性．20歳時に右下肢しびれで発症したMS．2週間前よりTh4-12領域にGSが出現．MRIにてTh3-4にT2WI高信号を認め，ステロイドパルス療法にて症状は消失．症例6は65歳の女性，55歳時に視力低下で発症したAQP4陽性のNeuromyelitis optica（以下NMO）で通院中．一カ月前よりTh4-8領域にGSが出現，MRIでTh2-5にT2WI高信号を認めた．ステロイドパルス療法が無効であった．【結論】GSは様々な疾患で出現し，症状出現時期や治療効果は症例により異なり，また症状とMRI画像所見とが対応しない場合が多い．

P(1)-180
難治性神経障害性疼痛を呈した中枢性脱髄性疾患の2例

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
八木橋のぞみ，市野瀬慶子，大久保卓哉，石橋　哲，横田隆徳，
水澤英洋

【目的】中枢性脱髄性疾患は経過中に様々な後遺症を残すが，中枢性神経障害性疼痛もその1つである．疼痛コントロールに難渋した自験例2例につき比較検討する．【方法】視神経脊髄炎および再発寛解型多発性硬化症各1例につき，病歴，基礎疾患，血液・髄液検査，画像検査，電気生理検査，原疾患および後遺症に対する治療につき比較検討した．【結果】視神経脊髄炎例は61歳女性．右後頸部及び上肢の異常感覚・知覚鈍麻で発症．Sjögren症候群の合併を認めた．抗AQP4抗体陽性，抗SS-A抗体陽性であり，髄液検査では細胞数及びIgG indexの上昇を認め，オリゴクローナルバンド（OCB）陽性であった．頸髄MRIでC1-3椎体レベルに右側優位の髄内異常信号領域を認めた．各種免疫療法を行い，知覚鈍麻や髄液所見は改善したが，後遺症として右頚部・上肢の持続疼痛・電撃痛が残存した．内服治療が著効せず，トリガーポイント注射・星状神経節ブロックを行ったところ，持続痛や電撃痛の頻度は低下した．再発寛解型多発性硬化症例は52歳女性．右眼の視力異常・左後頸部の異常感覚で発症し，再発寛解を繰り返した．基礎疾患なし．血液検査は異常なく，髄液検査ではIgG indexの上昇を認めた．頸髄MRIでC2-3椎体レベルに中心部から左側優位の髄内異常信号域を認めた．各種免疫療法を施行し，脱落症状や髄液所見は改善したが，後遺症として左後頸部痛が残存した．内服治療が奏功せず，星状神経節ブロックを行ったところ，電撃痛の頻度は低下した．【考察】神経障害性疼痛の発症機序として脊髄後角の神経解剖学的再構築やグリア細胞の活性化などが報告されている．2例とも画像上急性期の脱髄巣が脊髄後角に及んでいたことが疼痛出現に寄与したものと考えられる．共通してカルバマゼピン，メキシレチンで限定的な効果を認めた．また，星状神経節ブロックが両者に一定の効果を示したことから，難治例に対し検討すべき治療法と考えられる．

P(1)-181
視床下部病変により二次性過眠症をきたした視神経脊髄炎（NMO）関連疾患3例の検討

[1]国立国際医療研究センター神経内科，[2]東京大学医学部附属病院神経内科，[3]済生会神奈川県病院神経内科，[4]虎の門病院神経内科
川辺美穂[1]，森本　悟[1]，安田　勉[1]，斎藤奈穂子[2]，小出百合[2]，黒野裕子[3]，
新井憲俊[1]，上坂義和[4]，竹内壯介[1]

【目的】NMO/NMO関連疾患ではAQP4が豊富に発現する視床下部に病巣を認めることがある．また，後部視床下部にはオレキシン神経が存在し，同部位の障害により過眠をきたすことが知られている．しかし，視床下部病変により二次性過眠症をきたしたNMO関連疾患の報告例は少なく，その臨床像は十分に明らかにされていない．【方法】入院時に傾眠傾向をきたし，NMO関連疾患と診断された3症例の臨床経過について検討を行った．【結果】いずれの症例も視神経炎・脊髄炎の所見を認めなかったが，血清抗AQP4抗体は1例で陽性であり，他の1例では脳生検組織でAQP4染色性の消失を認めた．3例全例で両側視床下部を中心にT2WI高信号域を認め，NMO関連疾患と考えられた．3例全例で日中の過度の眠気（EDS）を認めたが，情動脱力発作の出現は1例のみであった．その他には体温調節障害，起立性低血圧・徐脈などの自律神経障害，尿崩症といった視床下部障害による多彩な症状を認めた．検査所見では高Na血症を2例で認めた．3例全例でステロイドパルスを行い，1例ではEDS改善および視床下部病変の縮小に加え，髄液オレキシン上昇（166.7→258.3 pg/ml）を認めた．しかし，後療法を行わなかった症例では治療後約1年で症状が悪化し，発熱・痙攣発作の出現後に死亡した．また，発症6か月後にステロイドパルスを開始した症例では症状の改善は乏しく，モダフィニルによる対症療法を継続している．【結論】過眠をはじめとする多彩な臨床症状および頭部MRI所見より本疾患を疑い早期に免疫療法を行うことが重要であり，今後はより強力な免疫療法についてのエビデンスの蓄積が望まれる．また，高Na血症については浸透圧受容体障害や中枢性尿崩症によるものと考えられるが，SIADHを合併した症例の報告もあり，本疾患の障害部位とADH合成・分泌機構の関連についてはさらなる検討が必要と考えられる．

P(1)-182
特発性難治性円形脱毛症を合併した多発性硬化症患者の臨床的検討

[1]NHO医王病院神経内科，[2]NHO医王病院皮膚科
高橋和也[1]，駒井清暢[1]，石田千穂[1]，池田篤平[1]，野崎一朗[1]，本崎裕子[1]，
八田順子[2]

【目的】シクロホスファミドなど多発性硬化症（MS）治療薬の副作用として脱毛が報告されているが，特発性の円形脱毛症（AA）合併MSは極めてまれとされている．今回特発性AAを合併したMS2症例を経験したので臨床的特徴を考察した．【方法】特発性AA合併MS2症例のカルテを後方視的に検討した．【結果】2例とも男性で，MS発症がAA発症に先行しており，アクアポリン4抗体陰性，長い椎体病変のない視神経脊髄炎型であった．AA発症前にステロイドパルス療法以外の治療歴はなく，AA発症までの期間はMS発症後3年と4年であった．AA発症後1例ではMSの再発がなく，1例はインターフェロンの投与を開始され再発が抑えられているが，AAは悪化も改善もなかった．AAは両例とも汎発性（全身型）であり重症度分類S2以上，B1の難治性であり2例とも局所免疫療法を継続されていた．またAA発症後2例とも慢性蕁麻疹も発症していた．【考察】MSとAAは両者とも自己免疫性疾患と考えられているが，MSがCD4陽性T細胞を中心とした病態であるのに対しAAはCD8陽性T細胞を中心としている．またMSが15歳以上50歳代までの女性に好発するのに対しAAは15歳以下の男女に好発するとされている．そのため合併例はまれでありAAは1000人に1人の有病率であるが，欧米のデータでは，MS患者約20万人の中でAA合併はわずか8例であり，全例女性でインターフェロンやタイサブリ投与による薬剤誘発性が多かった．今回提示した2症例は，薬剤による誘発はなく，その他MS，AAの臨床上共通点も多く，偶然の合併例とは考えにくく，何らかの関連があると考える．非NMO視神経脊髄炎型日本人MSも欧米型MSと病態の異なる可能性がある．

P(1)-183
腫瘍との鑑別に苦慮した炎症性脱随疾患6例の検討

東京大学医学部附属病院神経内科
輿かがり，寺尾安生，清水　潤，後藤　順，辻　省次

【目的】炎症性脱髄疾患は頭部MRIでは悪性腫瘍と鑑別が困難なことがある．そのような場合に各種画像検査・経時的変化，生検等を診断に要する．脳生検がむしろ後遺症を残す場合もあり，非侵襲的な方法での鑑別が望まれる．腫瘍様炎症性脱髄疾患の特徴を報告する．【方法】頭部MRIで腫瘍様の画像所見を呈し，炎症性脱髄疾患と診断した2000年以降の6症例を対象とした．悪性腫瘍と鑑別を行うために，MRIの造影効果・MRS・拡散強調画像・ADCmap，^{18}[F]-FDG-PETを用いた．2症例で脳生検を行った．臨床像は様々で，経過・各種検査所見に対して比較検討し，脳生検の必要性を検討した．【結果】造影効果は病変辺縁に認める傾向があり（6例中4例），一部でopen ring enhancementを呈した．MRSは様々でCholine/NAA比は2.4±3.1と分散が大きかった．拡散強調画像/ADCmapでは，5例中4例で高信号/高信号patternであった．^{18} [F] -FDG-PETでは全例とも低集積～中集積でlow-grade gliomaとの鑑別が困難だった．OCBは5例で陽性，IgGindexは0.78±0.07と軽度上昇していた．脳生検が行われた2例の共通点は，発症時に単一の病変で，急激に増大した点であった．MRI以外の検査でも腫瘍の確実な除外は困難であり，生検を施行した．病理では血管周囲の炎症細胞浸潤・髄鞘破壊と破壊された髄鞘のマクロファージによる貪食像が認められた．6例中1例は自然軽快し，5例はステロイドパルス療法が有効であったが2例で再発した．再発症例の発症時の共通点は認めなかった．画像上の病変は大きかったが，治療は有効でEDSS1.2±0.75とADLが保たれていた（初発から3.1±3.0年）．【結論】MRIは腫瘍様病変だが，病理学的または治療反応性から炎症性脱髄疾患と診断された症例は治療が有効であり早期に診断治療を行うことが重要である．現時点では悪性腫瘍との鑑別には脳生検がやむを得ない症例もある．非侵襲的な検査を組み合わせて診断確度を高める必要があり，今後の症例蓄積における検討が不可欠と考えられる．

P(1)-184
Tumefactive demyelinating diseaseにおけるステロイド治療反応性と再発について

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[2]東京医科歯科大学大学院脳神経機能外科学
能勢裕里江[1]，三條伸夫[1]，稲次基希[2]，古木美紗子[1]，阿部圭輔[1]，
大久保卓哉[1]，石橋　哲[1]，関口輝彦[1]，横田隆徳[1]，大野喜久郎[2]，水澤英洋[1]

【目的】当院にて加療したTumefactive demyelinating diseaseにおけるステロイド治療反応性，再発頻度について比較検討する．【方法】2006年6月から2011年5月に当院にTumefactive demyelinating diseaseの診断で入院加療した全5例の発症から治療開始までの期間，ステロイド治療に対する反応性，再発予防効果を比較した．【結果】対象は男性2例，女性3例で，初発の3例全例で生検が施行された．1例は発症前に既往症に対しadalimumab治療を受けていた．髄液所見上は3例で蛋白軽度高値を認めたが，IgG index上昇例はなく，oligoclonal bandは全例陰性，myelin basic proteinは4例で陽性であった．鑑別目的の生検・画像検査や治療開始前評価のため，治療開始までの期間は56～80日と，一般的なMS症例と比較すると長かった．ステロイド治療に対する反応は3例で良好でMRI上は造影効果や浮腫が速やかに改善し症状も軽快した．他の2例は画像，症状とも改善に乏しかった．治療反応性良好例と不良例で病変の大きさ・造影効果・浮腫の程度・髄液所見・血清学的所見には差はみられず，脳機能への影響が強い部位の病変ではEDSSが長期に高値である傾向があった．5例中2例で再発予防としてIFNβが投与され，全5例で2～6年間再発は認めていない．視野障害は4例でみられたが，3椎体以上の脊髄病変を認めたのは1例のみで，全例とも特徴的な大脳病変があること，抗AQP4抗体陰性例が多いことから，Tumefactive demyelinating diseaseはNMOスペクトラム疾患では起こりにくいことが示唆された．【結論】治療開始までに時間を要する症例が多かったにも関わらずステロイド治療は概ね有効で，反応が不良な症例であっても再発予防の有無にかかわらず再発はみられなかった．治療反応性には病変の大きさや造影効果よりも病変部位が関与している可能性があると思われた．

P(1)-185
多発性硬化症，視神経脊髄炎関連疾患の季節と疾患活動性の検討

[1]順天堂大学医学部附属静岡病院脳神経内科，[2]順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科
富沢雄二[1]，横山和正[2]，服部信孝[2]

【目的】多発性硬化症（MS）の発症や疾患活動性に対して，種々の環境因子が想定されている．多発性硬化症は季節性とも関連することが報告されており，その原因として日照時間や気温などとの関連が検討されている．さらに，日照時間については血中ビタミンDとの関連が報告されている．一方視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）における検討は少ない．病因の違いが再発の季節性に反映されるかどうかについて検討する．【方法】当院において，2010年7月から2012年6月の24ヶ月間における中枢自己免疫性炎症性疾患（MS，NMOSD）に対する外来でのステロイドパルス施行症例を後方視的に分析し，季節ごとの再発頻度について検討した．【結果】当院において総計182回（97症例）のステロイドパルスが施行されていた．疾患内訳はMS169回，NMOSD13回であった．季節（春：3－5月，夏：6－8月，秋：9－11月，冬：12－2月）ごとの内訳はMSにて40－48－43－38回，NMOSDにて4－3－3－3回であった．【結論】MSにおいては，これまでの報告と同様に夏に再発が多く，冬に少ない傾向を認めた．NMOSDにおいては症例数が少なく，今回の検討では明らかな季節性は認めなかった．

P(1)-186
MSとNMOの出生月からみた違いについて

順天堂大学医学部脳神経内科
濃沼崇博

【目的】多発性硬化症（MS）の季節性の再発は暑さ，寒さの厳しい時期に多く感染要因やストレスがその背景に関係するとされる．一方誕生月に関しては春に生まれた患者が多く，EDSS悪化との関連の理由として①妊婦の日光への暴露が直接免疫を押さえる，②抑制T細胞の活動を上昇させる，③またビタミンDを介した免疫調整よるとされ，欧米での40，000人の検討報告では1月に少なく5月に多いパターンが北半球，南半球ともに対照であった．誕生間近もしくは早期の感染因子への暴露が大きく関与するとされるが，日本でも213名のMS患者（NMOが混在していたと考えられる）に検討がなされ6-8月生まれが多いこと，また男性に限定すると8，10月に多いと報告された．今回我々はMS，視神経脊髄炎（NMO・NMOSD）の誕生月の差について検討する．【方法】MS患者254名（男性71　女性183），抗AQP4抗体陽性のNMO・NMOSD患者50名（男性6，女性44）について誕生月，発症年齢，初発症状，初発部位，罹病期間，EDSSについて検討した．【結果】患者の平均年齢はMS 45.2歳（男性44.9歳，女性45.3歳），MNO 51.1歳（男性45.7歳，女性52.9歳）であり誕生月はMSとNMOで大きく異なりMSでは2月，6-10月にクラスターを形成する一方NMOでは2月にクラスターを形成した．男女の差に関してはMSにおいて誕生月の逆転傾向が認められた．NMOは女性の数が圧倒的であり解析不能だが，女性の2月誕生患者数が有意であった．発症年齢はMSで有意に低いものの，MS・NMO（SD）での誕生月と初発症状，罹病期間やEDSSとの関連は明らかではなかった．【結論】MSとNMOの誕生月クラスターは異なる．日本でのMS患者の全国調査でも高緯度地方ではMSが多く低緯度地方ではNMOが多いことが判明しており，環境要因の感受性の差を反映しているのかもしれない．今後MSのリスクとされる活性化ビタミンD，EBV抗体の有無，たばこを含めた多変量解析が必要である．

P(1)-187
Impact of latitude, ultraviolet and sunlight on multiple sclerosis in Japan

[1]宇多野病院神経内科，[2]宇多野病院MSセンター
木下真幸子[1]，小畑　馨[2]，田中正美[2]

【OBJECTIVE】Higher latitude is known to associate with higher prevalence of MS, however, it has not been established whether or not that is solely attributed to the effect of UV radiation. Japan has 47 prefectures with a variety of climates because of its wide range of latitude stretching from 24° to 46° north. We investigated the degree of impact of latitude, ultraviolet (UV) radiation and sun exposure on the prevalence of multiple sclerosis (MS) in Japan.【METHODS】MS prevalence in each prefecture was collected from database of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Latitude of each prefecture was represented by that of the capital city. Data of UV radiation level and annual sun exposure time was obtained from databases of Japan Meteorological Agency. We performed linear correlation analyses of MS prevalence against latitude, UV radiation, and sun exposure.【RESULTS】MS prevalence significantly correlated to latitude (Pearson' s correlation, $p<0.001$, $r=0.069$) and UV radiation level ($p<0.001$, $r=-0.64$) but not to annual sun exposure time ($p=0.18$). Hierarchical stepwise multiple linear regression analyses revealed significant correlation between MS prevalence and only latitude ($F<0.05$, $p<0.001$).【CONCLUSIONS】While our result showed that both latitude and the UV intensity had the relationship to MS prevalence, the stronger association of the former suggests an existence of other risk factors than UV radiation.

P(1)-188
多発性硬化症発症前のストレッサー，食生活に関するインタビュー調査

[1]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部
佐藤和貴郎[1]，村田美穂[1]，山村　隆[2]

【目的】多発性硬化症（Multiple Sclerosis:MS）では，自己免疫機序が重要である．免疫系分子の遺伝的多型性やストレスがMSの発症リスクとなることが知られている．近年，食生活やストレスが腸内細菌叢および腸管免疫系に影響を与え，疾病の発症に関与すると報告されており，食生活やストレスのMSの発症への寄与が考えられる．本研究は，MS患者の問診の中から，MS発症前の食生活の特徴やストレスについての疫学的事実の収集を目的とした．【方法】対象はMS患者61名（男性21名：40歳±10歳，女性40名：43歳±13歳）．MS発症時および発症前の食生活や生活環境について問診を行い，ストレスの有無，自己免疫疾患のリスク，腸内細菌叢および腸管免疫系に影響を及ぼしうる項目について解析を行った．【結果】多忙・睡眠不足・転職・受験など，精神的ストレスにさらされていた時期に発症したMS患者は61名中46名（女性40名中31名，男性21名中15名）であった．自己免疫疾患の既往や一親等内に自己免疫疾患の家族歴を有する患者は25名（女性16名と男性9名）であった．便秘や下痢などの便通異常や西欧諸国での生活歴など，腸内細菌叢および腸管免疫系の変化が疑われる患者は37名（女性26名と男性11名）であった．個々の患者ごとに精神的ストレス，自己免疫疾患のリスク，腸内細菌叢の変化の3つの要素のうち，いくつの要素をもつか調べたところ，0個が1名，1個が22名，2個が27名，3個が10名（女性：0個が1名，1個12名，2個20名，3個7名，男性：1個が10名，2個が7名，3個が3名）であった．【結論】MSの発症前に腸内細菌叢の変化が疑われる状況は男女ともに決して少なくない．他疾患との比較や病態や治療との関連など，さらに調査する必要がある．

P(1)-189
多発性硬化症と視神経脊髄炎の生活環境および就労状況

[1]東京女子医科大学八千代医療センター神経内科，[2]ノバルティスファーマ株式会社
大橋高志[1]，鈴江美恵子[2]，清水さおり[2]，遠井素乃[1]

【目的】多発性硬化症（MS）および視神経脊髄炎（NMO）では患者毎に症状の現れ方や程度が異なるため生活に及ぼす影響も多様である．MSとNMOでは，患者背景，再発率や重症度が異なるが，今まで行われた調査のほとんどはMSとNMOの区別がされておらず，各々の実態の違いについてはまだ十分にわかっていない．MSおよびNMO患者がどのように日々の生活と向き合っており，また，どのような支援が求められているかを把握するためにアンケート調査を実施した．【方法】2011年10月28日～11月21日，NPO法人MSキャビンと共同で郵送とインターネットによりアンケート調査を行い，MS，NMOおよびその疑いと診断された患者943人から回答を得た．【結果】MS患者に比べてNMO患者は女性が多く，年齢が高かった．女性回答者の56%が妊娠・出産を経験しており，NMOで多かった（72%）．妊娠・出産経験者の22%が診断後に妊娠・出産していたが，NMOでは5%と少なかった．症状では，視力障害で困っている人がNMOで多かった．身体障害者自立支援制度を利用している人はNMOで多く（25%），車いすを常に利用している人もNMOで多かった（15%）．ほとんどの人が体調管理に気をつけており，特に食事や体重に気をつけている人はNMOで多かった．現在フルタイムで働いている人は，診断時にフルタイムで働いていた人の44%に減少しており，診断時，現在ともにフルタイムで働いている人はNMOで少なかった．仕事上の悩み・困難の原因として，「職場への病名告知」や「同僚・上司の病気への理解」を挙げた人はMSで多かった．【結論】MSとNMO，それぞれの生活環境および就労状況を把握する上で今回の調査はたいへん有用であった．フルタイムの勤務者は診断後に大幅に減少しており，多くの人が仕事上で悩みや困難があると感じていたが，MSとNMOでは発症年齢や障害の程度が異なることから，求められる支援も異なっていることが示唆された．

P(1)-190
50歳以降に発症した多発性硬化症，視神経脊髄炎・視神経脊髄炎関連疾患の検討

[1]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科，[2]東北大学医学部神経内科，
[3]国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部
小川雅文[1]，岡本智子[1]，林　幼偉[1]，荒木　学[1]，村田美穂[1]，高橋利幸[2]，
山村　隆[3]

【目的】50歳以降に発症した多発性硬化症（MS），視神経脊髄炎（NMO），NMO関連疾患について検討した．【方法】過去1年間に受診歴がありMS，NMO又はNMO関連疾患と臨床診断された症例で発症年齢が50歳以上であった例を抽出しカルテ調査を行った．病歴等の情報が乏しい例，頭部及び脊髄MRI未撮影例や抗AQP4抗体未測定例は除外した．【結果】対象となったMS，NMO，NMO関連疾患と診断された205例のうち18例が50歳以上で発症していた．性別は女性16人，男性2人，平均年齢は，62.2±5.3（54～73）歳，平均発症年齢は55.4±4.9（50～66）歳，平均罹病期間は6.8±4.5（1～16）年だった．臨床診断はMS5例（女性4例男性1例），NMO6例（女性例のみ），NMO関連疾患7例（女性6例男性1例）だった．抗AQP4抗体陽性12例（女性11例男性1例），3椎体長以上の連続する中心部の脊髄病変を有する例9例（女性7例男性2例）．再発寛解型16例，2次進行型2例で1次進行型はなかった．MS5例のうち3例（女性のみ）は典型的な大脳白質脱髄病変がMRIでみられ通常の多発性硬化症と思われるが残り2例は3椎体長以上の脊髄病変はあるが視神経炎はなく抗AQP4抗体陰性だった．抗AQP4抗体陽性12例では，4例は脊髄炎主体で視神経炎は全くなく2例は視神経炎主体で脊髄炎は全くなかった．別の抗AQP4抗体陽性患者1例は比較的大きな大脳病変で発症していた．【考察】今回の対象では，MS，NMO，NMO関連疾患の約1割が50歳以降に発症し女性に多くMSはそのうち約28%だった．抗AQP4抗体陰性でかつ3椎体長以上の連続する中心部の脊髄病変も認めないものは3例のみで50歳以上発症例中約17%，MS，NMO，NMO関連疾患をあわせた全体の約1.5%だった．高齢発症ではMSに比較してNMO・NMO関連疾患が高頻度だった．【結論】50歳以降に発症する例ではMSに比べ，NMO・NMO関連疾患の頻度がかなり高いと推察される．

P(1)-191
組換え蛋白・ペプチドアレーによるSynapsinI抗体の反応性の検討

杏林大学医学部神経内科
千葉厚郎，内堀　歩

【目的】臨床的にPPMSと診断された患者血清中に検出されたsynapsin Iaに対するIgG抗体に関して，組換え蛋白による抗原特異性の確認と，効率的抗体測定系確立のための抗体認識エピトープの検討を行った．【方法・結果】(1) .Gene Bank登録rat *synapsin Ia*遺伝子の塩基配列をもとに，PCR法と一部区間の合成DNAを組み合わせて完全長のrat *synapsin Ia* cDNAを得た．GST融合蛋白として全長を大腸菌で発現を試みたが，完全長の分子は発現していないと考えられ，患者血清との反応も明瞭ではなかった．Synapsin IaをN末端側，中間部，C末端側にほぼ3分割しての発現では，N末端側・中間部についてはほぼ完全長の遺伝子産物の発現が得られたが，C末端側遺伝子産物は不完全長のものと考えられた．4例のPPMS患者血清で，1例ではC末端側の部分産物との反応が，またもう1名で中間部との反応が見られたが，他の2例では反応は見られなかった．(2) .Rat synapsin 1aの全領域をカバーするペプチドアレーを作製し患者血清との反応を検討した．PPMS 4例中3例で，複数のペプチドに対する明瞭な反応が見られたが，それらは特定のペプチドに対するものではなかった．RRMS 1例とNMO 1例で同一の1つのペプチドに対する反応を認めたが，PPMSで反応が見られたペプチドとは異なっていた．【考察・結論】臨床的にPPMSと診断された患者4例中3例において，synapsin 1aの構成ペプチドと反応するIgG抗体を確認したが，反応ペプチドは一定していなかった．ELISA法などによる効率的なアッセイのためには，完全長のsynapsin 1a分子のが必要であると考えた．RRMS，NMOの各1例でもsynapsin 1aの構成ペプチドとの反応が見られたが，反応ペプチドはPPMS例とは異なっていた．本抗体と病態との関連を考える上では，完全長のsynapsin 1aによる検討と共に，陽性例についてはさらに認識ペプチドを検討する必要がある．

P(1)-192
自験例におけるCLIPPERSの臨床的検討

[1]大阪赤十字病院神経内科，[2]京都大学神経内科，[3]東京都立神経病院脳神経内科
峠　理絵[1]，高橋由佳子[2]，長尾雅裕[3]，篠藤祐也[1]，永井涼子[1]，中村　毅[1]，
金田大太[1]，鈴木　聡[1]，加藤智信[1]

【目的】本邦におけるChronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids（CLIPPERS）の臨床的特徴を，自験例から考察する【方法】自験例においてCLIPPERSと診断し得る特徴的画像を呈した2例を臨床的，画像的に検討する【結果】症例は50代女性（症例1）と60代男性（症例2）の2例，症例1は1年前にリウマチ性多発筋痛症の既往あり，ステロイド加療にて完治していた．一過性複視の後，2か月の経過で四肢の異常感覚と両下肢振動覚低下，痙性歩行，こむら返りが出現した．頭部MRIにて脳幹から頭，尾側に広がる点状の造影効果を認め，脊髄MRIでは延髄から胸髄下部にかけてT2高信号域と点状造影効果を認めた．また，血中IgE高値と特異的スギIgE陽性，抗TPO抗体高値，神経伝導検査にて腓骨神経の伝導速度低下を認めた．ステロイドパルスと後療法，四肢の異常感覚に対しカルバマゼピン投与により，症状は改善した．症例2は3か月の経過で両上肢小脳失調，ふらつきと歩行障害，見当識と短期記憶障害，妄想，尿・便失禁を認めた．頭部MRIにて両側鉤部，扁桃体の腫大とFLAIR高信号域を認め，辺縁系脳炎を呈すると共に，脳幹の点状造影効果を認めた．脊髄MRIでは高位頸髄から脊髄円錐にかけてT2高信号域と点状造影効果を認めた．血中IgE高値，抗TG抗体陽性，エコーにて甲状腺のびまん性腫大を認めたが，抗NAE抗体陰性，その他既存の辺縁系脳炎関連抗体も陰性であった．ステロイドパルスと後療法にて症状は改善したが，プレドニゾロン35mg/日内服時に小脳失調が悪化，MRIにて新たに中脳から延髄，中小脳脚のFLAIR高信号域を認めた．再度ステロイドパルスを施行，再燃なく経過した．【結論】両者共に，血中IgE高値，甲状腺関連抗体陽性を認めた．症例2はCLIPPERSに辺縁系脳炎を合併した．遅延型アレルギーや未知の抗体による免疫学的機序が，本疾患の病態に関与している可能性が示唆される．

P(1)-193
Stiff-Person症候群における眼球運動障害の神経生理学的検討

[1]東京大学医学部神経内科，[2]瀬川小児神経学クリニック
小玉　聡[1]，大崎雅央[1]，寺尾安生[1]，岩田　淳[1]，福田秀樹[2]，松田俊一[1]，
大南伸也[1]，花島律子[1]，辻　省次[1]

【目的】Stiff-Person症候群において眼球運動障害の報告はきわめて稀であり，原因は不明である．電気生理学的検査をもとに，その病態生理の検討を行った．【方法】症例は40歳男性．3年前より腰部筋硬直が出現し，抗GAD抗体96，000 U/mlと著明高値にてStiff-Person症候群と診断された．筋硬直はステロイド・血漿交換により改善傾向を示したが，2年前より複視と側方注視時のdownbeat nystagmus，体幹のふらつきが出現し，いずれもステロイドや血漿交換，IVIgに対する反応は限定的で徐々に増悪傾向を示した．電気眼振計（ENG）やビデオ式アイトラッキングシステムを用いて本患者の両眼の滑動性眼球運動，衝動性眼球運動やdownbeat nystagmusの評価を行った．【結果】ENGでは滑動性眼球運動はややsaccadicな動きを示し，右側方注視時に優位に出現するdownbeat nystagmusが記録された．ビデオ式アイトラッキングシステムにおいては，ほぼ全方向性に衝動性眼球運動の開始潜時は遅延し（252.0 msec），持続時間は延長（121.5 msec），速度は振幅に比し有意に低下しており（238.7 m/sec），slow saccadeの様相を呈した．1年後のfollow upでは，これらの持続時間の延長および速度の低下は増悪していた（259.0 msec，135.0 m/sec）．本例のslow saccadeは，標的までの視線の移動が複数のhypometricなsaccadeにより構成されたり，1回のsaccadeの中で速度波形が多峰性のpeakを呈するなど，特異な所見が認められた．【結論】眼球運動障害の原因としてomnipause neuronを抑制するLatch回路や，舌下神経前位核（NPH），前庭神経内側核（MVN）など橋正中部の構造，さらに小脳片葉・傍片葉など小脳Purkinje細胞に投射する経路の障害を挙げた．Stiff-Person症候群においては，抗GAD抗体によるGABA産生低下により，これらにおけるGABAergicな神経伝達が障害され，slow saccadeを始めとする眼球運動障害をきたしている可能性がある．

P(1)-194
急性両側性内眼筋麻痺の病因と治療

相澤病院神経内科
佐藤宏巨，道傳　整，橋本隆男

【目的】急性両側性内眼筋麻痺は稀な病態である．本疾患の病因と治療の有効性について検討した．【方法】対象は自験2例と過去の文献での報告5例．神経症状，ピロカルピン点眼試験結果，血清抗ガングリオシド抗体，治療について調べた．【結果】自験例は29歳男性（症例1）と28歳男性（症例2）．2例とも先行感染数日後に両側瞳孔散大が出現．対光反射，輻輳反射，近見反射は消失し，外眼筋麻痺はなかった．腱反射は症例1は亢進し症例2は低下．頭部MRIは異常なかった．症例1は軽度の失調を認めた．症例2は0.1%ピロカルピン点眼にて縮瞳を認め，血清抗GQ1b抗体陽性であった（症例1は未検査）．ステロイドパルス療法を施行し，それぞれ18日間と3ヵ月の経過で瞳孔は正常化した．既報告5例は全て抗GQ1b抗体陽性であった．ピロカルピンに対する瞳孔反応は検査をした2例で過敏反応があった．腱反射は3例は低下，1例は亢進，1例は正常だった．3例で失調を伴っていた．2例がステロイドで治療され，症状改善までの期間は13日から3ヵ月であった．3例は治療なしで経過観察され，症状改善まで20日，22日，4ヵ月を要した．【結論】急性両側性内眼筋麻痺は自己免疫性と考えられ，抗GQ1b抗体が高率に陽性である．ピロカルピン点眼に対する過敏反応から毛様体神経節あるいは毛様体神経節節後線維が病変と考えられる．ステロイド治療例と非治療例では症状改善までの期間に差はなくステロイドは無効である．本疾患は良性経過をたどるが，瞳孔散大による視覚障害はADLを低下させるため，IVIgや血漿交換を含めた免疫療法の有効性について検討が必要である．

P(1)-195
自己免疫性中枢神経疾患患者における血清BAFF，APRIL値の検討

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野
吉倉延亮，香村彰宏，木村暁夫，原田斉子，林　祐一，犬塚　貴

【目的】自己免疫性中枢神経疾患患者，感染性脳炎患者，健常者の血清を用い，B細胞の生存・分化・抗体産生に重要な役割を担う，B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family（BAFF）とA proliferation-inducing ligand（APRIL）を測定し，それぞれ比較検討することにより，病態におけるこれらB細胞活性化因子の役割を明らかにする．【方法】自己抗体関連脳炎患者11例（Hu: 2例，Ma 2: 1例，NMDAR: 3例，VGKC: 3例，GABAB: 1例，AMPA: 1例），再発寛解型多発性硬化症患者12例，視神経脊髄炎患者10例，単純ヘルペス脳炎患者8例の疾患活動期の血清ならびに健常者17例の血清を用いてBAFF，APRIL値をELISA法により測定した．【結果】血清BAFF値に関しては，各疾患群ならびに健常者間の比較で特に有意差は認められなかった．血清APRIL値に関しては，健常者と比較して多発性硬化症，視神経脊髄炎，単純ヘルペス脳炎患者で有意に高値となった．一方，自己抗体関連脳炎患者においては，その他疾患ならびに健常者と比較し有意差は認められなかった．【結論】血清APRIL値は健常者と比較して多発性硬化症，視神経脊髄炎などの自己免疫性中枢神経疾患患者のみでなく単純ヘルペス脳炎患者の血清中でも高値であり，これら患者の血清中におけるB細胞の活性化を反影しているものと推測された．一方，自己抗体関連脳炎患者の血清中では，これらB細胞活性化因子の産生亢進を示唆する所見はみられなかった．今後は髄液で同様の検討が必要と考えられた．

P(1)-196
CAA関連炎症・血管炎に対するステロイド治療と髄液マーカーの検索

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野
木村暁夫，櫻井岳郎，吉倉延亮，原田斉子，香村彰宏，林　祐一，
犬塚　貴

【目的】脳アミロイドアンギオパチー（CAA）関連炎症・血管炎に対し副腎皮質ステロイド，免疫抑制薬の有効性が報告されている．近年，CAA関連血管炎患者の髄液中で抗Aβ40および42抗体価が高値となりステロイド治療により低下することが報告された．CAA関連炎症・血管炎患者の髄液中におけるAβ，抗Aβ42抗体，IL-8を経時的に測定し，経口ステロイド治療開始前後でのこれら値の変化を検討することにより，病態機序の解明ならびに治療メルクマールとしての有用性を検討した．【方法】病理学的にCAA関連炎症・血管炎を確認し，経口ステロイド治療が有効であった髄膜脳炎女性患者を対象とした．同患者より約8ヶ月間にわたり経時的に採取した23の髄液サンプル（プレドニゾロン内服前の12サンプル：入院0～103日，プレドニゾロン内服開始後の11サンプル：入院116日～242日）を用いてAβ40，Aβ42，抗Aβ42抗体，IL-8をELISA法により測定し，経口ステロイド治療開始前後における値の変化を比較検討した．また同時に14名のアルツハイマー型認知症患者と7名の多発性硬化症患者を対照とした比較検討も行った．【結果】CAA関連炎症・血管炎患者における経口ステロイド治療開始前の抗Aβ42抗体価とIL-8値は，対照患者と比較し上昇しており，治療開始後に有意な低下を認めた．また抗Aβ42抗体価はIL-8値と有意な相関性を認めた．一方Aβ40，Aβ42に関しては，ともに対照患者と比較し低値であったが，経口ステロイド治療開始前後で有意差はみとめなかった．【結論】CAA関連炎症・血管炎患者の治療前の髄液において，抗Aβ42抗体価とIL-8値の上昇，経口ステロイド治療によるこれらの低下を確認した．抗Aβ42抗体とIL-8の病態との関連性，並びにこれらの値の治療メルクマールとしての有用性が示唆された．

P(1)-197
過去10年間における高齢発症重症筋無力症患者の臨床像と治療法の検討

信州大学附属病院第三内科（脳神経内科リウマチ・膠原病内科）
小川有香，中川道隆，吉田拓弘，矢崎正英，池田修一

【目的】我々は2001年までの20年間に長野県内で診断された重症筋無力症（MG）患者213例の臨床像の検討を行い，高齢発症MGが年々増加していることを報告した．上記20年間の検討からさらに10年が経過し，最新の臨床像の検討が求められている．【方法】2002年1月から2012年9月までに，当科（入院/外来）でMGと診断された68症例｛65歳未満（若年）発症44名；男性17例，女性27例／65歳以上（高齢）発症24名；男性13例，女性11例｝を対象に，発症年齢，初発症状，重症度，抗アセチルコリンレセプター抗体値，胸腺腫合併の有無，胸腺摘除術施行の有無について検討した．【結果】高齢発症MGはMG全体の35.3%と，2001年までの20年の16.2%よりもさらに増加していた．高齢発症MGは，若年発症MGより胸腺腫合併率が低かった（若年27.3%，高齢20.8%）．男女比は，女性例の多い若年発症MGと違い高齢発症MGは男女ほぼ同数で，やや男性例が多かった．重症度は，Ⅱb以下の割合に差はなかったが，Ⅰ型の割合は高齢発症MG 25%，若年発症MG 9%と高齢発症MGの方が有意に高かった．治療は，PSLまたはTacによる免疫抑制療法を行った症例が若年発症20名（47.6%），高齢発症13名（65%）と，高齢発症MGでは全体の65%を占め，PSL，Tac併用療法を行った症例も1/4以上を占めていた．PSL平均投与量は若年25.6 mg，高齢12.9 mgと若年発症MGの約半分であった．胸腺腫非合併全身型への胸腺腫摘除術施行率は，高齢発症MGで有意に低かった（若年56%，高齢37.5%）．【結論】最近10年で高齢発症MGはさらに増加していた．高齢発症MGでは，少量PSL，Tacによる免疫抑制療法のみで治療可能な症例も多いことが示唆された．

P(1)-198
Nonsystemic vasculitic neuropathyの検討 ー下垂足の存在はADL予後不良を予測する

[1]熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野，[2]熊本大学大学院生命科学研究部免疫識別学分野
平原智雄[1]，山下　賢[1]，池田徳典[2]，川上賢祐[1]，堀　寛子[1]，植田明彦[1]，
本田省二[1]，渡邉聖樹[1]，山下太郎[1]，前田　寧[1]，安東由喜雄[1]

【目的】Nonsystemic vasculitic neuropathy（NSVN）は障害が末梢神経に限局する血管炎症候群である．肺や腎などの臓器障害を認めず生命予後は比較的良好であるが，後遺症として神経症状が残ることが多い．しかし治療後のADLについてはこれまで十分な検討はなされていない．当科で経験したNSVNについて総括し，ADL予後不良因子を検討した．【方法】対象は1995年から2010年までに入院し，神経生検にて血管炎症候群と診断された44例．障害が末梢神経に限局した16例について，症候，血液検査，神経伝導検査，腓腹神経病理について検討した．【結果】初発症状は痛みが5例（31%），下肢感覚障害が3例（19%）であった．発症から治療開始までの期間は平均4.1月（1-18月），多発単神経障害を呈していたのは13例（81%）であった．治療前mRSは平均3.13（2-4），最終follow時点でのmRSは平均2.69（0-6）であった．ADL良好群（mRS 0-2）8例とADL不良群（mRS 3-6）8例に分けると，予後不良群で下垂足が多く（p=0.04）と深腓骨神経のCMAPが低かった（p=0.04）．発症から治療開始までの期間，血液検査データ，腓腹神経のSNAP，浸潤リンパ球表面マーカー（CD4，CD8，CD11b，CD68，CD168）の発現について差はなかった．【結論】機能予後には治療前における下垂足の有無が強く影響している．進行したNSVNでは運動機能の改善は困難である可能性があるため，早期に治療を開始する必要がある．

P(1)-199
多様な症状と経過を示したIsaacs症候群三症例の検討

[1]飯塚病院神経内科，[2]鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座神経内科・老年病学
前田教寿[1]，迫田礼子[1]，進村光規[1]，有田行正[1]，金藤秀治[1]，立石貴久[1]，
高嶋伸幹[1]，高瀬敬一郎[1]，渡邊　修[2]，髙嶋　博[2]

【目的】後天性免疫介在性ニューロミオトニア（Isaacs症候群）は電位依存性K+チャネル（VGKC）に対する自己抗体が原因であるが，臨床症状は多岐にわたる．今回当科にて症状，治療，経過の異なる三症例を経験したのでそれらを考察・検討した．【方法】当科に入院した三症例をそれぞれ神経学的，電気生理的，画像的に検討した．【結果】症例1：54歳女性．X年1月頃より両足先からジンジン感と筋硬直が出現した．6月当科入院し，四肢遠位筋優位の筋硬直と筋痙攣，四肢の異常感覚，両手指のgrip myotoniaを認めた．針筋電図ではミオトニー放電を認め，抗VGKC抗体が強陽性であったためIsaacs症候群と診断し，血漿吸着療法を行い症状は改善した．症例2：44歳男性．Y年7月頃より両下肢の緊満感と筋痛が出現しCK 26890 U/Lと異常高値を認め当院入院．両下肢の著明な筋硬直，異常感覚，両上肢の企図振戦と失調，視覚・味覚異常と多彩な症状を認めた．針筋電図でミオトニー放電がみられ，抗VGKC抗体が強陽性でIsaacs症候群と診断．ステロイドパルス療法により速やかに症状は改善した．症例3：63歳男性．Z年から寒冷時に両下肢がこわばり歩きにくかった．Z+15年頃から幻視や被害妄想が出現．Z+20年頃からは立位も不可能となった．当科入院し，両下肢の著明な筋硬直，全身の腱反射亢進と歩行障害，幻視・被害妄想を認めた．抗VGKC抗体が陽性であったためIsaacs症候群と診断し，血漿交換療法と免疫グロブリン大量静注療法を行ったが反応性には乏しかった．【結論】三症例とも著明な筋硬直と抗VGKC抗体陽性からIsaacs症候群と診断したが，随伴症状は三者三様で治療への反応性も異なっていた．抗VGKC抗体関連疾患間ではその症状の多様性が議論されているが，同じIsaacs症候群間でも症状や経過に様々なバリエーションがあるものと考えられる．

P(1)-200
Fisher症候群における遅発性顔面神経麻痺

兵庫医科大学内科学（神経・脳卒中科）
渡邊将平，山崎博充，山本麻未，大西沙代子，笠間周平，高岡俊雄，
木村　卓，梶山幸司，武田正中，芳川浩男

【目的】Fisher症候群（FS）において，主要徴候の改善過程で新たに顔面神経麻痺が出現する症例があることが知られている．このFSにおける遅発性顔面神経麻痺について，臨床的特徴を明らかにする．【方法】過去11年間に入院したFS患者18例のうち，遅発性顔面神経麻痺をきたした症例を検討した．【結果】遅発性顔面神経麻痺は3例（男性1例女性2例）でみられ，2例が片側性，1例が両側性であった．3例とも失調の程度は強く，極期には独歩困難であり，また内眼筋麻痺を合併していた．先行感染は上気道症状が2例，消化器症状が1例であった．3例とも血清抗GQ1b-IgG抗体陽性であった．遅発性顔面神経麻痺は，それぞれ第8病日（対症療法中），9病日（免疫グロブリン静注療法終了後），12病日（免疫吸着療法3回施行後）に出現した．顔面神経麻痺出現後，1例に免疫グロブリン静注療法，2例にステロイドパルス療法をおこなったが，免疫グロブリン静注追加症例では麻痺は遷延した．【結論】遅発性顔面神経麻痺は比較的重症のFSにみられ，当初のFSへの治療内容とは無関係に出現した．免疫グロブリン治療に対する反応性は不良であり，神経浮腫による絞扼などの機序も推定され，FSの主要徴候とは異なる発症機序が考えられた．

P(1)-201
当院での神経Bechet病およびinfliximab投与例の臨床検討

長野赤十字病院神経内科
大橋信彦，佐藤俊一，星　研一，矢彦沢裕之

【目的】神経ベーチェット病（NB）には急性型と慢性型があり，経過や治療反応性が異なるとされている．また近年は難治例にinfliximabによる治療が検討されている．入院加療を行ったNB患者さらにinfliximab投与患者について臨床像を比較検討した．【方法】2005年1月～2012年11月までに当科で加療を行ったNB患者6例で，年齢，性別，喫煙歴，症状，治療前後の血液所見，髄液所見，頭部MRI所見を検討した．infliximab投与した2例（慢性型1例，難治性ぶどう膜炎を呈したベーチェット病でinfliximab投与後に中枢神経障害を来した1例）についても治療前後で比較検討を行った．【結果】6例中1例が急性型，4例が慢性型，その内2例でinfliximab投与した．平均年齢は35.8±10.3歳，全例男性，6例中4例で喫煙歴を認めた．神経症状は急性型，慢性型共に片麻痺を来す例が多かった．急性型，慢性型いずれも発症時のWBC（8260～13100/μl）とCRP（0.14～2.71mg/dl）の上昇が見られた．再発例では初回治療終了後も髄液細胞数（59～133/μl）が正常化せず高値であった．頭部MRIで異常を認めた例では視床～内包～大脳脚に一連の病変を認めた．Infliximab投与2例では，通常再発例と比較して，infliximab投与による中枢神経障害例で発症時のWBC（3410/μl）やCRP（0.01mg/dl）が低く髄液細胞数（3個/μl）も低かった．【結論】従来の報告と同様にNB発症時のWBCやCRPに軽度上昇を認めた．再発例では初回治療後も髄液細胞数増多が持続し正常化せず，髄液細胞数が治療抵抗性の指標となる可能性が示唆された．またInfliximab投与による中枢神経障害ではNBと比べ，炎症反応や髄液細胞数が低く，通常のNB再発との鑑別に有用と考えられた．

P(1)-202
Vokt-Koyanagi-Harada病における大脳病変の検討

[1]防衛医科大学校病院内科3神経・抗加齢血管内科，[2]防衛医科大学校病院眼科
尾上祐行[1]，角谷真人[1]，汐崎　祐[1]，本郷　悠[1]，北村久美子[1]，石川　聖[2]，
竹内　大[2]，東原真奈[1]，池脇克則[1]，海田賢一[1]

【目的】Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) 病 (以下VKH) は全身性の自己免疫疾患であり，両側ぶどう膜炎，耳鳴や難聴，頭痛や項部硬直，髄液細胞増多といった髄膜炎症状を伴うことがある．頭部MRIでは髄膜の造影効果を認めることがあるが脳実質の病変は稀である．我々は大脳病変を合併したVKH3例を検討しVKHが大脳病変を合併する機序を考察して報告する．【方法】大脳病変を合併した3例のVKH患者の神経所見，MRI画像，血清･髄液の免疫学的特徴を検討した．【結果】症例1は64歳女性．37才時に左下肢，体幹のしびれ，38才時に視野欠損，頭痛を発症．抗AQP4抗体陰性．頭部MRIで側脳室周囲白質病変を認めた．51才時にVKHを発症．HLAB51陽性，HLA-DR4陽性．症例2は26歳女性．22才時に視力低下，頭痛を発症．夕焼け状眼底，頭部MRIで側脳室周囲白質病変を認めた．髄液OCB陰性．IgG index 0.63．MBP陰性．HLA-DR4陽性．抗AQP4抗体陰性．症例3はVKHで加療中の44歳女性．主訴は視野の歪み，左上肢のしびれ．髄液OCB陽性，IgG index 0.85．MBP陰性．HLA-B51陽性，HLA-DR4陽性．抗AQP4抗体陰性．MRIでは側脳室周囲，脳梁，頭頂葉，側頭葉皮質下白質にT2高信号病変が出現消失し，右側頭葉と脳梁左にopen ring状の造影効果を認めた．Th1/Th2 バランスは全例でTh1に偏奇していた．【結論】VKHと多発性硬化症 (MS) はTh1/Th2バランスはともにに Th1に偏奇するなど共通の免疫機序を示す．また，HLA-B51はMSに関連したぶどう膜炎に関係するとの報告がある．我々の症例での脳MRI所見はMS脱髄巣と考えられる大脳病変の特徴に類似していた．VKHでは経過中に髄膜炎様症状だけでなくMS様の大脳病変を伴うことがあり注意が必要である．

P(1)-203
DW-MR neurographyを用いたニューロパチーの診断

[1]NHOまつもと医療センター中信松本病院神経内科，[2]NHOまつもと医療センター中信松本病院放射線部
小口賢哉[1]，腰原啓史[1]，武井洋一[1]，大原慎司[1]，石川力也[2]

【目的】近年，神経叢や末梢神経の描出法として，Diffusion-weighted magnetic resonanceneurography (DW-MR neurography) が簡便な検査法として注目されている．今回，当院のMRI装置を用いて慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)，Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) および運動ニューロン疾患について，本法の補助的診断における有用性について検討した．【方法】当院のMRI機器 (1.5T) を用いて，MRI neurographyの撮影条件の最適化を行った．外来に通院中のCMT1 (1名)，CMT2 (2名)，CIDP (2名) 運動ニューロン疾患 (3名) について，腕神経叢と腰神経叢のMR neurographyを施行し，脊髄神経根，後根神経節，末梢神経について画像所見を比較検討した．【結果】いずれの症例においても神経根から神経叢が良好に描出された．CMT1では神経根が均一，びまん性に肥厚しているのに対し，CMT2では神経根，後根神経節の描出が一様に不良であった．CIDPでは，後根神経節より遠位の神経肥厚を認めたが，肥厚の程度は一様ではなく，一部の神経が比較的遠位まで肥厚して観察された．運動ニューロン疾患では神経根の描出が不良であった．【結論】CMTとCIDPでは，描出された神経根，後根神経節，末梢神経の肥厚の部位と程度に差異を認めた．運動ニューロン疾患では神経根の肥厚は認めなかった．従来，神経叢の描出は，脂肪抑制を併用した造影T1強調画像が主であったが，本法は造影を行わずに短時間で末梢神経を描出することが可能である．今後，更に症例を集積して補助診断としての有用性について検討を行う必要がある．

P(1)-204
当科で診断したCIDP亜型のMRI画像所見

自治医科大学神経内科
中尾紘一，澤田幹雄，中野今治

【目的】過去12年間で診断したCIDP症例におけるMRI画像所見の検討．【方法】CIDP症例は55例．その中でMRI撮影を施行されていた39例について検討した．【結果】MRIを施行されていた症例の病型分類は，古典型 22例，MADSAM 14例，DADS 3例であった．頸椎MRIを施行されていた症例は，古典型 15例，MADSAM 10例，DADS 3例であった．腰椎MRIを施行されていた症例は，古典型 14例，MADSAM 8例，DADS 3例であった．Short T1 inversion recovery (STIR) 法を施行されていた症例は20例で，造影を施行されていた症例は21例であった．MRI異常を認めたのは19例 (48.7%) で，古典型 13例 (59%)，MADSAM 6例 (42.9%)，DADS 0例 (0%) であった．異常所見の内訳は，古典型では，腕神経叢の肥厚 11例 (73.3%) ＜造影効果あり 5例＞，馬尾の肥厚 10例 (66.7%) ＜造影効果あり 8例＞であった．MADSAMでは，腕神経叢の肥厚 5例 (50%) ＜造影効果あり 3例＞，馬尾の肥厚 4例 (40%) ＜造影効果あり 2例＞であった．MRI異常を認めた症例において発症から診断・治療までの期間は，古典型で平均2.6ヶ月，MADSAMで平均99.5ヶ月であった．MRI異常の有無での治療効果や末梢神経伝導検査所見での有意な違いは認めなかった．【結論】CIDPの診断においてSTIR法及び造影法でのMRI検査は有用であると思われた．特に腕神経叢の肥厚はCIDPにおいて高率に認められた．CIDPの症例ではルーチンの頸椎及び腰椎MRI撮影だけでなくSTIR法及び造影法を行うことを推奨する．

P(1)-205
著明な神経根腫大を来したCIDP：自験2例の病理組織像と治療法の検討

山口大学大学院医学系研究科神経内科学
石口絵梨，前田敏彦，小笠原淳一，尾本雅俊，川井元晴，神田　隆

【目的】慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) では十分な治療がなされていない症例で神経根腫大をきたしやすいとされているがその病態は明らかにされていない．当科で診療にあたった著明な神経根腫大を来したCIDP2例の臨床的・病理学的特徴を検討した．【対象・方法】症例1：77歳男性．ステロイドや血漿交換療法，大量免疫グロブリン静注療法 (IVIg) が施行されたが，いずれも無効と判断され中止されていた．症例2：23歳男性．二重膜濾過血漿交換療法は無効と判断され，IVIgとステロイド内服を行い筋力が維持できていた．【結果】罹病期間は症例1では12年，症例2では6年と長く，症例1では多発神経障害に加え脊髄症を呈していた．2症例ともEFNS/PNSのCIDP診断基準を満たしていた．頸椎MRIでは2症例とも造影効果を伴う著明な神経根腫大があり，症例1では腫大した神経根が脊柱管内で左右から脊髄を圧排していた．症例2では歩行障害出現6年後のMRIで造影効果を伴い馬尾が腫大していた．腓腹神経では2症例とも大径有髄神経が脱落しており，症例1では間質の浮腫とonion bulbがみられ，症例1の腫大した後根神経ではonion bulbと炎症細胞浸潤に比べ間質の開大が目立つ所見であり浮腫が主体と考えた．2症例ともIVIgとステロイド投与を反復することで筋力が改善した．【結論】CIDPでは平均1年で神経根腫大をきたすとされているが，自験2例とも神経根腫大を呈した時期が一般的な罹病期間より長かったことから治療がある程度は奏功していたものと思われた．神経根腫大の原因は脱髄と再髄鞘化を繰り返したことによるonion bulbと線維化であり，各種免疫治療に抵抗性であると考えられているが，浮腫が中心の症例が存在し，適切な治療を早期から行うとともに神経根腫大に伴う症状を呈したのちも積極的な治療介入を継続することが必要と考えた．

P(1)-206
CIDPに対する治療法の変遷に関する検討

[1]信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，[2]信州大学医学部附属病院遺伝子診療部
東城加奈[1]，福島和広[1]，関島良樹[2]，松田正之[1]，池田修一[1]

【目的】CIDPの治療法の変遷をまとめ，IVIg療法無効または再発を繰り返す難治性CIDPに有効な治療法を検討する．【方法】1993年-2012年に診断，加療を行ったEFNS/PNSガイドラインのdefiniteを満たすCIDP患者を対象とし，急性増悪期治療と寛解維持療法について検討した．急性増悪期治療はINCAT disability scaleが改善すれば有効とし，寛解維持療法は再発の有無について評価した．【結果】対象患者は32名 (typical CIDP 23名，atypical CIDP 9名：DADS 2名，MADSAM 6名，pure motor type 1名)．発症年齢は20-84歳 (平均46.45歳)，経過観察期間は2ヶ月-19年 (平均4.55年)．急性増悪期治療：1993-2000年に加療を行った4名 (全例typical CIDP) は血液浄化療法を施行，3名は症状改善，1名は症状悪化．悪化した1名はmPSLパルス療法が有効．4例とも後に再発．2001年以降32名全例がIVIg療法を1-3クール施行，有効27名，無効4名，皮疹出現1名．有効27名中3名は再発なし．無効4名はtypical CIDP 1名，DADS 1名，MADSAM 2名．寛解維持療法：IVIg療法無効またはIVIg療法後再発を認めた29名中25名がPSL，CyA，Tacの何れかを内服．PSLは14名内服，10-15mg/日で再発なし5名，30-60mg/日で再発なし6名，無効3名．PSLの副作用等を考慮し2001年以降CyA内服療法 (trough血中濃度100-150ng/ml) を開始し12名内服．再発なし6名，寛解期間延長2名，無効2名，経過不明1名，肝機能障害出現1名．CyAよりも内服管理が簡便なことから2008年以降Tac内服療法 (3mg/日) を開始し8名内服．再発なし6名，寛解期間延長2名．IVIg療法無効4名中2名はPSL内服，1名 (typical CIDP) は少量投与で明らかな悪化なし，1名 (MADSAM) は無効でその後の経過不明．また1名 (DADS) はCyA内服後明らかな悪化なし，1名 (MADSAM) はIVIg療法後の経過不明．【結論】IVIg療法無効4例中3例はatypical CIDPであった．難治性CIDPに対しCyAやTacはPSL以上の効果が期待できる．

P(1)-207
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎および多巣性運動性ポリニューロパチー自験例の再発予防

岩手医科大学病院神経内科
鈴木真紗子，水野昌宣，大浦真央，大浦一雅，大平泰子，寺山靖夫

【目的】慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) および多巣性運動性ポリニューロパチー (MMN) は，慢性進行性・再発寛解の経過を辿る自己免疫性末梢神経疾患である．しかし，長期的な予防に関して十分なエビデンスはない．今回，CIDPおよびMMN自験例の再発予防状況を調査した．【方法】CIDPは，2005年の欧州神経学連合・国際末梢神経学会における臨床病型分類を用いた．当科外来通院中のCIDP患者5例 (典型的CIDP 3例，非対称型 (MADSAM型) 1例，MMN1例) における治療状況について後ろ向きに検討した．【結果】①男：女＝4：1，年齢23～73歳 (平均55.4±22.5歳)，経過17～120ヵ月，②MADSAM型 1例とMMN 1例が，ステロイドパルス療法に対する反応が不良であった．現在，3ヵ月おきにIVIG定期投与を続けているが，再発は認められない．③慢性進行の典型的CIDP 1例は，月に1度のパルス療法にて再発は認めていない．③典型的CIDP 2例は，未治療だが進行再発なく経過観察中．【結論】MADSAM，MMNに対し定期的なIVIGが再発予防に有効であった．進行性の典型的CIDPに定期的なステロイドパルスは進行予防のオプションになり得る．

P(1)-208
免疫グロブリン療法の副作用に関する検討

[1]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部
岡本智子[1]，山村　隆[2]，村田美穂[1]

【目的】免疫グロブリン療法（IVIG）は，近年適応疾患が拡大しその使用頻度が増えている．IVIGの副作用と頻度，その対処，その後の治療経過について検討する．【方法】2008年1月1日～2012年8月31日の間で当院にてIVIGを施行した患者の臨床的背景，副作用出現患者の副作用内容とその転帰，その後の治療について後方視的に検討した．【結果】IVIG施行患者は計86人（男40人，女46人），使用薬剤は献血グロベニン®（G）69人，献血ヴェノグロブリンIH®（V）19人，献血ベニロン®（B）1人で，うち3人はGとV 両方使用されていた．疾患は慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー37人，多巣性運動ニューロパチー4人，筋疾患18人，多発性硬化症18人，視神経脊髄炎 5人，脳炎2人，Churg-Strauss症候群1人，重症感染症1人だった．副作用は20人（23%）に出現しており（G 19人，V 2人，両薬剤1人），副作用症状は皮膚症状10人，発熱8人，頭痛7人，白血球減少3人，下腿静脈血栓症1人，徐脈2人，気分不快1人，息苦しさ1人 だった．IVIG初回投与で副作用が出現した患者は16人，2回目以降の投与で新たな副作用が出現した患者は7人だった．発熱，頭痛が生じた患者は全例初回投与で出現していた．1人は比較的新しい心筋梗塞を合併しており，IVIG後徐脈，気分不快といった副作用が出現した．副作用のため投与中IVIGを中止した患者は4人，IVIG投与量減量または対症療法を加えて再開，継続している患者は12人だった．汗疱のためIVIG 400mg/kg/day×5日間の投与法を用いず，400mg/kg/dayを月1回定期的に投与することにより副作用を最小限に抑制し神経機能が維持できた患者もいた．【結論】IVIGで23%の患者で副作用が出現した．徐脈などの副作用はモニタリングしないと判明しない可能性があり注意が必要である．また副作用が出現した患者でも，IVIG投与量，投与間隔の調整と対症療法の併用などで投与が継続でき良好な治療効果が得られる場合がある．

P(1)-209
慢性期ニューロパチーにおける高度軸索変性に対する超大量メチルコバラミン静注療法

[1]千葉大学病院神経内科，[2]大勝病院，[3]徳島大学医学部神経内科
澁谷和幹[1]，三澤園子[1]，関口　縁[1]，那須彩子[1]，別府美奈子[1]，三津間さつき[1]，岩井雄太[1]，金井数明[1]，有村公良[2]，梶　龍兒[3]，桑原　聡[1]

【目的】慢性期のニューロパチー患者において高度の軸索変性・筋萎縮に対する有効な治療はない．メチルコバラミンの大量投与は恐らくメチル化反応を介し，Erk 1/2，Aktを活性化させ，ラットにおいて末梢神経の軸索再生を促進するという報告がされている．高度の軸索変性を有するニューロパチー患者における，メチルコバラミン超大量療法の効果および安全性について検討する．【方法】高度の軸索変性を有する慢性期のニューロパチー患者14例（慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー［CIDP］3例，ギラン・バレー症候群［GBS］2例，シャルコー・マリー・トゥース病8例，放射線性ニューロパチー1例）を対象とした．登録時から3ヶ月間の経過観察後に，メチルコバラミン大量投与（25mg/日）を6ヵ月間行った．メチルコバラミン投与は2週間の連日投与後，月に1回の投与を5回継続した．登録時・3ヶ月後・投与開始12ヶ月後に，神経学的評価・神経伝導検査を行った．主要評価項目は20筋中2筋以上の徒手筋力テスト（MMT）の改善，副次評価項目はOverall Neuropathy Limitation Scale（ONLS）の1段階以上の改善，両側握力の合計値の50%以上の増加，神経伝導検査における上下肢計4筋の複合筋活動電位（CMAP）合計値の50%以上の増大とした．【結果】全例でメチルコバラミン投与前3ヶ月間の有意な変化はなかった．7名が主要評価項目を達成した．CIDP・GBSの全例において，評価項目のいずれかで改善を認めた．GBSの1例では，MMTの合計で12，ONLSで1の顕著な改善を認めた．有害事象により2名が脱落したが，MeCblとの積極的な因果関係は疑われなかった．【結論】今回の検討から，ヒトにおいてもメチルコバラミン大量療法は安全に施行でき，軸索再生を促進させる可能性が示された．特に疾患活動性の低い免疫介在性ニューロパチーで効果が得られやすい可能性があり，慢性期の治療オプションとなりうる可能性がある．

P(1)-210
失調性ニューロパチーモデルウサギにおける筋紡錘病変

[1]獨協医科大学神経内科，[2]獨協医科大学解剖学（マクロ），[3]シンガポール国立大学内科
駒ヶ嶺朋子[1]，松野健二郎[2]，結城伸泰[3]，船越　慶[1]，平田幸一[1]

【背景】筋紡錘は筋肉の動きと姿勢との制御に欠かせない機械受容器で，筋紡錘の赤道部にはIaおよびII群感覚神経終末が，両端の極部にはγおよびβ運動神経終末が分布する．ギラン・バレー症候群関連疾患における運動失調の機序として，筋紡錘に分布するIa群感覚神経の選択的傷害の関与が推測されている．失調性ニューロパチーのモデル動物としてGD1bガングリオシド感作によるウサギモデルが報らにより樹立されているが，筋紡錘病変に関しては検討されていない．【目的】GD1b感作ウサギにおける筋紡錘病変の有無を検討する．【方法】ウサギ12羽にGD1bを繰り返し感作した．発症を確認した個体と（18週の経過観察で）発症しなかった個体から顔面・体幹・四肢の筋肉から筋紡錘の横断面を得て，抗補体抗体とモノクローナル抗GD1b抗体とで二重染色した．【結果】12羽のうち2羽が運動失調を呈した．この2羽では発症後の血清にGD1bにのみ反応性を示す抗GD1b抗体の上昇を認めた．非発症ウサギ10羽の血清分析では，2羽で抗ガングリオシド抗体陰性，4羽で抗GM1抗体単独陽性，1羽で抗GD1b抗体単独陽性，3羽で抗GM1/GD1b抗体両陽性であった．筋病理では，筋紡錘の赤道部および極部で神経終末のGD1b抗原の分布に一致して補体の沈着を認めた．顔面筋・体幹筋・四肢筋のいずれでもGD1b抗原は筋紡錘の赤道部に多い分布を示し，補体の沈着もまたいずれの部位の筋でも同様のパターンを示した．陰性対照である非発症ウサギでは抗体のプロファイルに関わらず，筋紡錘への補体の沈着は認めなかった．【結論】筋紡錘は，失調性ニューロパチーのウサギモデルにおいて，標的組織のひとつである．

P(1)-211
実験的自己免疫性神経炎に対するedaravoneの効果

東邦大学医療センター大橋病院神経内科
井上雅史，紺野晋吾，佐々木美幸，萩原　渉，布施彰久，今村友美，北薗久雄，村田眞由美，中空浩志，野本信篤，杉本英樹，藤岡俊樹

【目的】われわれは前回の総会において実験的自己免疫性神経炎（EAN）でhydroxylradical（HR）の産生が増加することを報告した．今回はEANに対するedaravoneの効果を経時的に検討した．【方法】5-7週齢のメスLewis ratをウシP2蛋白（aa53-78）由来の合成ペプチドで免疫しEANを誘発した．edaravone群（E群）とcontrol群（C群）の2群に分け，E群にはedaravone10 mg/kg/日を連日腹腔内投与した．C群には同量の生理食塩水を投与した．免疫後9，11，14，21日目に（各群 n=3～5），sodium salicylate 300mg/kgを腹腔内投与し15分後にエーテル麻酔下に屠殺し馬尾を採取した．高速クロマトグラフィー電気化学検出器を用いたサリチル酸捕捉法により2, 3-dihydroxybenzoicacid（DHBA）およびsalicylic acid（SA）を測定した．【結果】両群ともに免疫11日後から尾の弛緩性麻痺を発症して徐々に増悪し14日後にはほぼ完全な弛緩性対麻痺となった．その後，徐々に回復したが17，18，20，21日目でE群の回復の程度が大きかった（p＜0.05）．2.3-DHBAは9日目と，増加が最大となった11日目でE群がC群より低値であった．【結論】edaravoneはEANのHR産生を抑制し，その臨床症状を改善する可能性が示唆された．さらなる検討が必要と考えられる．

P(1)-212
実験的自己免疫性神経炎に対するirbesartanの効果

東邦大学医療センター大橋病院神経内科
北薗久雄，井上雅史，紺野晋吾，萩原　渉，藤岡俊樹

【目的】免疫介在性末梢神経疾患の抑制と回復促進を誘導する治療法の探索に，炎症性伝達経路（NF-kB）抑制作用や視神経再生促進効果が示されているangiotensin II受容体拮抗薬（ARB）の一つでケモカイン受容体（CCR2）への効果も併せ持つirbesartanを実験的自己免疫性神経炎（experimental autoimmune neuritis: EAN）ラットに投与し効果を検討する．【方法】雌Lewis rat（7週齢）の足底に，ウシP2蛋白の一部（aa.53～78）の合成ペプチド150μgを完全Freund’s adjuvantとともに免疫しEANを惹起，2日目から連日irbesartan（IR; 10mg/kg/day，3mg/kg/day，LKT Lab Inc.），対照としてamlodipine（AM; 8mg/kg/day，LKT Lab Inc.）またはvehicle（carboxyl methylcellulose）のみを経口投与した（各群n=5）．症状は尾，後肢，前肢の運動障害を3段階に評価しそのスコアの総和（最大9）で表現した．また24日目に馬尾神経を取り出し組織学的検索を行った．同様に免疫した無治療のラットについて4，10，12，14，18，21，24日目にそれぞれ2匹ずつ屠殺し馬尾神経内でのangiotensin II受容体（AR）とその誘導因子の一つであるinterferon regulatory factor-1（IRF）mRNAの経時的発現をqPCR法で検討した．【結果】各群ともに免疫後11日目にEANを発症し14日目付近でピークを迎えた後に軽快した．IR10mg/kg/day投与群の重症度は軽微であり，症状悪化から極期と回復期で統計的に有意であった（Dunn’s multiple comparison test）．組織学的にも同群の馬尾神経は脱髄が軽度であった．馬尾神経内でのAR-1mRNA発現量は発病前に一過性に増加後低下し発病後に再度増加したがAR-2mRNAは大きく増加しなかった．IRF発現は回復期に一過性に増加した．【結論】IRはEANの重症度を軽減させる効果を有している．EAN活動期にはARの発現が低下しているためARを介した直接効果でなく，IRのAT1選択性により間接的に神経保護作用があるAR2が刺激された可能性がある．CCR2阻害効果も重なりIRの効果が生じたと考えられる．

P(1)-213
高血圧性末梢神経障害における細小血管症

[1]額田医学生物学研究所，[2]青森県立中央病院神経内科，[3]弘前大学分子病態学，[4]オタゴ大学内科
額田　均[1,4]，馬場正之[2]，小笠原早織[3]，水上浩哉[3]，Dennis McMorran[4]，八木橋操六[3]

【目的】糖尿病性神経障害は細小血管症であるがその発症機序は解明されておらず，ヒトで見られる末梢神経細小血管の形態学的変化は糖尿病の動物モデルで再現されていない．高血圧は糖尿病性神経障害の発症・進展の独立した危険因子であり，細小血管症の原因でもある．高血圧自然発症ラット（SHR）は高血圧性神経障害を呈するが，本研究ではSHR末梢神経の細小血管について検討した．【方法】SHR（n=24）および対照群として同週齢のWKYラットを用いた．血圧は尾動脈から非観血的に測定．運動神経伝導検査（MNCV）を坐骨・腓骨神経，感覚神経伝導速度（SNCV）を腓腹神経で測定した．病理学的には後根神経節（L4-6），坐骨・腓骨・腓腹神経の細小血管について4週齢から64週齢まで検討した．【結果】SHR群の血圧は対照群に比し有意に高い．MNCV，SNCVともに28，44週齢でSHR群に有意な遅延を認める．病理学的には，SHR群の末梢神経に軸索萎縮を示唆する有髄神経線維の変化に加え，神経内鞘細小血管に血管壁肥厚を認めた．この血管壁肥厚は，16週齢では明らかでないが，28週齢では電顕で基底膜の多層化を認める．44および64週齢では著明な基底膜多層化が見られ，光顕的にも血管壁肥厚が認められた．神経内鞘細小血管の内皮細胞周囲の基底膜多層化領域の面積はSHRで有意に増加した．この細小血管の血管壁肥厚は後根神経節（L4-6）にも認められるが，神経周膜，神経上膜の細小血管にはみられない．【結論】SHRにヒト糖尿病性神経障害と同様な神経内鞘細小血管の高度な基底膜多層化を伴う細小血管症を認めた．この細小血管症は神経伝導速度遅延と同時期に認め，加齢とともに著明になる．これらの結果は糖尿病での神経内鞘細小血管症の発症に高血圧が関与していることを示唆した．今後，糖尿病性神経障害例について高血圧合併の有無に分けての神経内鞘細小血管症の検討が必要である．

P(1)-214
アンチセンス核酸の副作用に関するマイクロアレイ解析

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[2]東京医科歯科大学疾患生命科学研究部システム情報生物学
仁科智子[1]，茂櫛　薫[2]，仁科一隆[1]，朴　文英[1]，田中規恵[1]，横田隆徳[1]，水澤英洋[1]

【目的】我々はAntisense oligo nucleotide (ASO) を用いた家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) に対する治療法を試みているが，投与するASOによっては副作用が出現することがある．副作用をきたすASOと副作用をきたさないASOの差異をMicroarray analysisを用いて検討した．【方法】hTTRをターゲットにした複数の配列のASOを作成した．これらのASOをマウス尾静脈より投与すると，特定の配列のASOを投与したマウスは投与3日目に死亡した．副作用の原因をさぐるため，生化学的・病理学的な検討をおこなった．さらに，これらのASOをマウス尾静脈より投与し，投与24時間後の肝臓からRNAを抽出し，Microarrayにて得られたRNAを解析した．【結果】血液中トランスアミナーゼの上昇が認められ，肝障害と考えられた．病理的には出血性の肝細胞壊死を認めた．Microarray analysisにてOff-target effectを確認し，またいくつかのPathwayに変化があることが確認された．【結論】ASOの全身投与により肝障害が認められることがあり，この副作用は配列依存性であった．Off-target effectを含めた特定の遺伝子群の変化を認めた．

P(1)-215
重症筋無力症における抗AchR抗体価のレベルと胸腺組織との関連

熊本大学医学部神経内科
中原圭一，森　　麗，菅　智宏，植田明彦，本田省二，平原智雄，渡邉聖樹，山下　賢，山下太郎，前田　寧，安東由喜雄

【目的】これまで抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体は，重症筋無力症（MG）の診断的意義が高く，同一患者において経時的変化を追うにあたっては有用であるものの，症例間で重症度を比較する際には有用でないとされている．今回，自験例において抗AchR抗体価が高いMG患者の臨床的特徴について解析を行った．【方法】2005年4月より2012年11月までに経験した抗AchR抗体陽性患者265例（抗AchR抗体 平均　74.7±172.8 nmol/l）について，抗AchR抗体の最高値が100 nmol/l以上の50例（18.9%）のMGFA分類，胸腺摘出術を受けた者は胸腺の病理所見等との関連を調査した．【結果】MGFA分類は，確認できた46例中，0：1例，Ⅰ：13例，Ⅱa：16例，Ⅱb：7例，Ⅲa：2例，Ⅲb：4例，Ⅳa：0例，Ⅳb：0例，Ⅴ：3例であった．また胸腺摘出術は35例で施行されており，病理所見が確認できた29例中，胸腺腫は15例（51.7%）で認められ，残り14例中，13例は濾胞過形成で1例は退縮胸腺，1例は評価不能であった．さらに，胸腺腫を認めた15例のうち6例で周囲胸腺組織も解析しており，そのうち5例で濾胞過形成，1例で退縮胸腺であった．【結論】抗AchR抗体価が100 nmol/l以上の症例で約半数が胸腺腫であり，それ以外の胸腺はほとんどが濾胞過形成であった．胸腺腫であれば胸腺摘出術の適応であり，濾胞過形成でもMGに対する胸腺摘出術の有効性が報告されている．これまで抗AchR抗体価と臨床症状の関係は様々な報告があるが，今回，抗AchR抗体価が高い症例は間接的に胸腺摘出術が有効であると考えられた．

P(1)-216
重症筋無力症通院患者における2012年上半期の抗アセチルコリン受容体抗体価の上昇現象

[1]金沢大学脳老化・神経病態学，[2]金沢大学保健管理センター，[3]金沢大学環境生態医学・公衆衛生学
岩佐和夫[1]，吉川弘明[2]，小野賢二郎[1]，浜口　毅[1]，篠原もえ子[1]，佐村木美晴[1]，中村裕之[3]，山田正仁[1]

【目的】2011年暮れから2012年初夏にかけて，通院中の重症筋無力症（MG）患者において臨床症状の増悪や抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体価が上昇する症例が増えた．この疫学研究では，この現象に関与した患者因子について検討した．【対象・方法】通院中のMG患者54例を対象とした．調査期間は2010年9月から2012年8月までとし，平均観察期間は22.6ヶ月であった．観察期間中に測定された抗AChR抗体価を調査した．胸腺腫や胸腺摘除の有無，2012年1月時点での治療薬を調査しロジスティック解析を行った．【結果】観察期間中に症状悪化のイベントは18例で29回あり，2012年上半期では11例で11回（観察期間中の37.9%）であった．2012年上半期に抗AChR抗体価が上昇していた症例は33例であった．抗体価上昇と関連する患者因子を解析したところ，ステロイド服用の有無および胸腺摘除の有無が関連していた．非胸腺腫の症例において同様の解析を行ったところ胸腺摘除の有無が抗体価上昇と関連していた．【結論】2012年上半期にMG通院患者の臨床症状悪化や抗AChR抗体価の上昇現象が認められた．この現象は，患者の治療内容と関連が認められた．また，抗体上昇現象が同時期に見られたことから感染症を含めた何らかの環境因子が背景にあることが推測された．

P(1)-217
抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の発症に関与する分子機序の解明

東京都健康長寿医療センター研究所老年病研究チーム
森　秀一，久保幸穂，重本和宏

【目的】抗MuSK抗体陽性の重症筋無力症（MuSK-MG）患者の血清中に存在する自己抗体は，IgG4サブクラスが大部分を占めている．IgG4は生体内で他のIgG4と抗原結合部位が存在するFab armを交換し，機能的に一価の抗体になることが報告されている．我々はこれまでMuSK-MGの動物モデルを作製して自己抗体の病原性を示してきたが，ヒトでの詳細な発症機序を解明するためには，一価と二価の両方の抗MuSK抗体の機能を検討する必要がある．本研究では，MuSK-MGの動物モデルの血清から精製した抗MuSK抗体がMuSKの機能に対して及ぼす影響をin vitroで検討した．【方法】MuSK-MGを発症させたウサギ血清（n=3）から二価のIgG抗体を精製し，さらにパパイン処理を行って一価のFab抗体を調製した．これらをC2C12筋管細胞の培養系に添加し，AChRの凝集，MuSKのリン酸化レベル，Dok-7のリン酸化・タンパク発現レベルを解析した．【結果】MuSK-MGウサギ由来の抗MuSK抗体は，一価と二価ともにagrinによるAChR凝集の形成を抑制した．しかし，一価のFab抗体はagrinによるMuSKとDok-7のリン酸化，Dok-7タンパクの発現減少を抑制したのに対し，二価のIgG抗体は単独でMuSKとDok-7のリン酸化を誘導し，Dok-7のタンパクレベルを減少させた．【結論】一価のFab抗体は直接的にMuSKの活性化を抑制し，二価のIgG抗体はDok-7タンパク量の減少を促進させることでAChR凝集の形成を抑制していることが示された．従って，一価と二価の抗MuSK抗体は異なる作用機序を介して最終的にMuSKの機能発現を抑制すると考えられた．

P(1)-218
日本人抗MuSK抗体陽性重症筋無力症患者のHLA解析

旭中央病院神経内科
金井哲也

【目的】抗MuSK抗体陽性重症筋無力症（MG）とHLAの関連について，欧米ではDQ5と関連するという報告があるが，本邦における解析は無い．本邦における抗Musk抗体陽性MG患者HLAについて解析した．【方法】抗MuSK抗体陽性MG患者にインフォームドコンセントを行い，11症例（男2例，女9例）が参加した．全例のHLA解析を行い，日本組織適合性学会より報告があるHLAデータバンクとの比較検討を行った．【結果】抗Musk抗体陽性MGにおいてはDRB1*14 アレイとDQB1*0502とDQB1*0503との関連が強く示唆された．ハプロタイプにおいてはHLA-DR14-DQ5との相関が認められた．【結論】欧米の報告と同様に本邦でもDQ5との関連は強く示唆され，ハプロタイプにおいてもHLA-DR14-DQ5との相関が示された．

P(1)-219
重症筋無力症におけるTリンパ球サブセットの検討

埼玉医科大学総合医療センター神経内科
久保田昭洋，石塚慶太，遠藤綾亮，鈴木理人，齋藤あかね，原　　渉，成川真也，田島孝士，伊﨑祥子，小島美紀，吉田典史，王子　聡，山里將瑞，三井隆男，深浦彦彰，野村恭一

【目的】重症筋無力症（MG）患者におけるTリンパ球サブセットの検討を通じ，病態の把握をすることを目的とする．それにより治療のための有益な知見を得る．【方法・対象】対象はMG患者全18例（男5例，女13例），コントロール群として15例を設定し比較した．また，MG中で安定期8例，急性増悪期10例においてそれぞれ検討した．測定は患者血液を用い，フローサイトメトリー（FACS CantⅡ，BD社製）法にて行った．測定項目は，Tリンパ球サブセットとして活性化CD8細胞，活性化CD4細胞，cytotoxic T細胞，suppressor T細胞，regulatory T細胞，また，NK細胞とした．それぞれ総リンパ球数における割合で検討した．【結果】MG群はコントロール群に対して，regulatory T細胞が優位に高値を示した（$p<0.003$）．活性化CD4細胞は高値，suppressor T細胞は低値の傾向を認めた（各々$p<0.1$）．安定期群の検討では，コントロール群に対しregulatory T細胞が高値を示した（$p<0.05$）．また，急性増悪期群に対して活性化CD4細胞が優位に高値であった（$p<0.05$）．【結論】MGは活性化CD4細胞やregulatory T細胞の高値を認め，自己抗体疾患としての病態との関与が示唆された．またMG安定期はregulatory T細胞，活性化CD4細胞が高値であることから，MG安定期の指標となる可能性が示された．今後は，Bリンパ球サブセットの検討も加え，さらなる病態把握に対する研究を進める予定である．

P(1)-220
重症筋無力症におけるBAFFの役割

[1]長崎川棚医療センター神経内科，[2]長崎川棚医療センター臨床研究部，[3]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科第一内科
酒井和香[1]，中根俊成[1,2]，枡田智子[3]，本村政勝[3]，松尾秀徳[1]

【目的】重症筋無力症（Myasthernia gravis: MG）は自己抗体介在性の自己免疫疾患である．MGの発症・病態と自己反応性B細胞の分化成熟，特異的自己抗体の誘導，胸腺病変との関係について詳細な検討が必要である．B細胞の分化・成熟に重要な役割を果たす物質としてBAFF（B cell activating factor belonging to the TNF family）が知られている．BAFFはB細胞上の受容体と結合し，B細胞の生存・分化・増殖に関わり，自己反応性B細胞の生存を制御している．自己免疫疾患患者血清BAFF濃度の上昇が報告されている．MG患者においても血清BAFF濃度の上昇や胸腺におけるBAFFの発現が報告されつつあることから，その検証を行うことを目的とする．【方法】抗AChR抗体陽性MG眼筋型13例・全身型28例と抗筋特異的チロシンキナーゼ（muscle specific kinase: MuSK）抗体陽性MG25例のMG発症時の血清を用いて血清BAFF値をELISAにて測定した．またこれらのMG患者の臨床症状評価として発症年齢，性別，MGFA分類，抗AChR抗体価，胸腺病変の種類と有無，クリーゼの有無，MGFA PI status等を検討した．【結果】上記3群において血清BAFF値は抗MuSK抗体陽性MG（568.1±36.3pg/mL）で最も低く，つづいて抗AChR抗体陽性眼筋型MG（773.2±231.8pg/mL），全身型MG（1514.6±143.6pg/mL）の順であった．【結論】BAFFはMG症状の全身化・重篤化に影響していることが推測され，その相関を考え得る．今回の検討では抗AChR抗体価，胸腺組織分類との相関は見出さなかった．今後はほかのB cell markerの検討，MGにおけるB細胞の役割の検討を行うことを計画している．

P(1)-221
Myofibrillar myopathyの大家系での次世代シークエンサーを用いた原因遺伝子の同定

[1]東北大学病院神経内科，[2]東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野，[3]国立病院機構西多賀病院神経内科，[4]東北大学大学院医学系研究科細胞増殖制御分野
井泉瑠美子[1,2]，新堀哲也[2]，青木洋子[2]，鈴木直輝[1]，加藤昌昭[1]，
割田　仁[1]，高橋俊明[3]，竪山真規[1]，長嶋剛史[4]，舟山　亮[4]，中山啓子[4]，
松原洋一[2]，青木正志[1]

【目的】Myofibrillar myopathy（MFM）の原因遺伝子およびその表現型は現在まで国外を中心として幾つかが報告されているが，これらの既知の原因遺伝子に変異を見出すことが出来ない群も多く，依然詳細な病態は明らかとなっていない．常染色体優性遺伝形式をとるMFMの本家系では，現在まで5世代に渡り約20名の罹患者が出ている（Abe K et al 1993）．下垂足を初発症状とし，遠位筋，胸郭，肩甲帯を主体とした慢性進行性の筋萎縮と筋力低下を呈するが，比較的早期（発症から平均3.8年）に呼吸不全を合併する点に特徴がある．本家系の原因遺伝子は未だ不明であることから，本研究に着手した．【方法】次世代シークエンサー（Illumina社 Hiseq2000）による全エクソンの遺伝子配列解析（エクソーム解析）で罹患者のみに共通した遺伝子変化の抽出を行う．また，全ゲノムSNP チップを用いた連鎖解析によって連鎖領域を明らかとし，これらの結果を照合することで，原因遺伝子同定を行う．【結果】連鎖罹患者5名，非罹患者5名の計10名について行った結果，LOD score＞2の領域を5箇所に同定した．また，エクソーム解析を罹患者4名，非罹患者3名の計7名について行った結果，罹患者のみに共通する新規の機能的変化を起こし得る遺伝子変異は2個にまで絞り込まれ，その内1個が上記の連鎖領域内に存在した．この変異を，解析可能な10名全てについてサンガーシークエンスした結果，segregationに矛盾なく，本変異が原因変異であると結論づけた．健常コントロール191例では本変異を認めなかった．【結論】エクソーム解析と連鎖解析を併用することで，MFMの大家系で新規の原因変異を同定することに成功した．変異と臨床症状の特徴を合わせて報告する．

P(1)-222
ネマリンミオパチーの臨床遺伝学的解析

[1]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，[2]国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディカルセンター臨床開発部
林由起子[1,2]，本村和嗣[2]，後藤加奈子[1,2]，野口　悟[1,2]，埜中征哉[1]，西野一三[1,2]

【目的】ネマリンミオパチーは先天性ミオパチーの1つで，筋病理学的にネマリン小体と呼ばれる細胞内構造物の存在を特徴とする筋疾患である．臨床的には，乳児期早期に発症し，運動発達遅滞や呼吸障害を認める乳児重症型から成人期以降に発症するものまで様々である．これまでに原因遺伝子7つが同定されているが，183エクソンからなる*NEB*などの超巨大遺伝子も含まれており，原因の明らかでない例が多い．また，自己免疫疾患などに合併する場合も知られている．我々は，本邦におけるネマリンミオパチーの頻度ならびに臨床遺伝学的特徴を明らかにすることを目的として研究を行った．【方法】筋病理学的にネマリンミオパチーと診断された例を抽出した．ターゲットリシークエンス法や直接シークエンス法を用いて原因遺伝子の同定を試みた．また，原因遺伝子を同定しえた症例について，臨床・病理学的特徴を解析した．【結果】ネマリンミオパチー130例について変異スクリーニングを行った．その結果，*ACTA1*変異は約16%に認められ，そのほとんどが孤発例の乳児期発症型であったが，まれに常染色体優性の遺伝形式をとる軽症家系も認められた．常染色体劣性の遺伝形式をとるネマリンミオパチーの原因遺伝子*NEB*には，フレームシフト変異が多く認められたが，片方のアリルのみの変化も多く，さらなる解析が必要であった．一方．それ以外の既知5遺伝子の変異例は1例も見いだされなかったが，*RYR1*変異による例が複数例見いだされた．また，新規疾患関連遺伝子のスクリーニングも行い，その臨床病理学的特徴を明らかにした．【結論】ネマリンミオパチーは臨床遺伝学的に多彩であり，次世代シークエンサーによる解析がきわめて有用である．

P(1)-223
網羅的遺伝子発現解析による炎症筋疾患の病態の解明

名古屋大学病院神経内科
野田智子，前嶋伸哉，中西浩隆，木村正剛，飯島正博，小池春樹，
祖父江元

【目的】炎症性筋疾患のうち多発筋炎（polymyositis，PM）は筋組織を標的とした細胞性免疫の関与が推定されるのに対し，皮膚筋炎（dermatomyositis，DM）には液性免疫の重要性が指摘されている．さらに近年は悪性腫瘍関連筋炎（cancer-associated myositis，CAM）の概念も形成されつつある．これらについて病変部筋組織における網羅的な遺伝子発現プロファイルを作成し病態を抽出した．【方法】対象はPM 3例，DM 4例，CAM 6例と，組織病理学的変化のない対照5例．生検凍結筋組織よりRNAを抽出し，SurePrint G3 Human GE 8×60K Microarray (Agilent) をプローブアレイとしてmRNA，lincRNAの発現をGeneSpring GXを用いて網羅的に解析した．【結果】炎症性筋疾患には，対象と比較してサイトカインや抗原提示反応などに関連する遺伝子群の有意な高発現が確認された（T-test，corrected p value cut off=0.001，fold change＞=5.0，GO analysis p＜0.00001）．PMとDMの比較では，PMでT細胞活性化をはじめとする細胞性免疫に関連する遺伝子群が亢進していたのに対し，DMで亢進する特異的な遺伝子は少ない傾向を示した（fold change＞=5.0のentity; PM=119，DM=13）．PMとCAMの比較も同様の傾向であった（fold change＞=5.0のentity; PM=210，CAM=16）．またDMとCAMの間に顕著な発現差異を示す遺伝子群や病態は認められなかった．【結論】PMには病変部筋組織における細胞性免疫主体の広範な免疫機序の関与が示唆された．一方，DMとCAMの免疫関連プロファイルはPMにマスクされ，特異的な要素が認められなかったことから，これらに細胞性免疫の関与は小さく，systemicな液性免疫の関与する病態が推測された．DMとCAMの遺伝子発現プロファイルの類似性は，病変部筋組織に限定した組織病理や遺伝子発現解析では両者の鑑別が困難であることが示された．

P(1)-224
常染色体優性遺伝を示すも免疫学的機序も示したRippling Muscle diseaseの一家系

国立病院機構大牟田病院神経内科
荒畑　創，藤本雄一，菅原三和，後藤和也，渡邉暁博，笹ヶ迫直一，
古谷博和，藤井直樹

【目的】Rippling muscle disease（RMD）は，percussion-induced rapid muscle contraction（PIRC），運動時筋痛，運動時に骨格筋を横断するrippling現象（RP）といった筋の過活動性を特徴とする疾患群で，病因として遺伝性（常染色体優性）もしくは免疫学的異常が示唆されている．遺伝性RMD（AD-RMD）は，caveolin-3遺伝子（*CAV3*）もしくはRNA Polymerase I and Transcript Release Factor遺伝子（*PTRF*）の変異による間接的CAV3蛋白発現低下が原因とされているが，これ以外に後天的孤発性のRMDとして重症筋無力症を合併する免疫学的RMD（iRMD）の報告も散見されている．【方法】今回3世代8人の発症者を認めるAD-RMD家系を経験したので，それらの症例の臨床像，筋病理所見，原因遺伝子検索，治療薬の反応性等について検討した．【結果】発端者は56歳女性.思春期に運動時脱力発作で発症，その後RPに加えて，運動時筋痛のため車椅子生活となった．遺伝子検査で*CAV3, PTRF*に異常は認められなかった．胸腺腫はなく，抗AChR抗体陰性．軽度CK上昇．筋病理所見でCAV3の発現低下を認めた．発端者及び娘に低頻度反復神経刺激試験では漸減現象はみられないものの，アンチレックスおよびピリドスチグミン臭化物投与では，その有効性を認め，iRMDの特徴を呈した（抗Musk抗体は測定中）．【結論】常染色体優性遺伝形式を示したRMD一家系の臨床病型，原因遺伝子検索，治療薬の効果について報告した．これまでの報告ではAD-RMDとiRMDは異なる疾患群とされているが，本症例はRMDの3徴に加えて家族歴があるものの，コリンエステラーゼ阻害剤に対する反応性が見られることより，AD-RMDとiRMDの双方の特徴を認める新たな疾患群で，*CAV3*，*PTRF*以外の遺伝子が原因である可能性が示唆された．

P(1)-225
Myotonic dystrophy type 1（DM1）のCTGリピート長と筋力低下，白内障の関連

[1]首都大学東京健康福祉学部，[2]名古屋大学大学院医学系研究科神経遺伝情報学
木下正信[1]，大野欽司[2]，廣瀬和彦[1]

【目的】DM1のCTGリピート長（(CTG)n）と筋力低下，白内障の関連を検討した．【方法】対象はDM1 90例（年齢41.3±11.0）とその中の34例（年齢37.4±9.6）で白内障の程度を検討した．筋障害はmuscle disability rating scale（MDRS）の5段階評価で白内障はEmery-Little（E）分類で6段階評価で判定した．（CTG）nは，末梢白血球から抽出したgenomic DNAsを制限酵素EcoR Iで消化後，cDNA25 probeを用いてハイブリダイズしSouthern blotした．【結果】90例のMDRSと（CTG）nは有意な正相関（p＜0.0001）を示した．白内障はE0度10例，E1度20例，E2度6例であった．E0度，1度，2度のMDRSは各2，63±0.52，3.15±0.67，3.67±0.52を示し（E0 vs E1: p=0.032，E0 vs E2: p=0.004，E1 vs E2 p＜0.001），（CTG）nは各11.7±0.7（kb），12.3±1.1，12.5±1.5でいずれも明らかな有意差は認めなかった．【結論】DM1の筋力低下は明らかな（CTG）nと関連し，白内障と筋力低下も関連を有したが，白内障と（CTG）nの関連は明らかではなかった．

P(1)-226
筋強直性ジストロフィー症における中枢神経スプライシング異常の局在性の検討

[1]兵庫医科大学病院内科神経・脳卒中科，[2]ロチェスター大学メディカルセンター神経内科，[3]大阪大学大学院医学研究科神経内科学，[4]国立病院機構刀根山病院神経内科，[5]国立病院機構兵庫中央病院神経内科
末永浩一[1]，木村　卓[1]，中森雅之[2]，高橋正紀[3]，松村　剛[4]，藤村晴俊[4]，陣内研二[5]，芳川浩男[1]

【目的】筋強直性ジストロフィー症（DM1）での中枢神経症状（性格変化，認知症など）は，スプライシング調節蛋白であるMBNL1・MBNL2の関与が指摘されており，そのうちMBNL2の関与の方が大きいと考えられている．DM1の中枢神経症状には，認知機能低下はみられるが小脳症状に乏しいなど局在性もあり，MBNL1・2蛋白に起因する中枢神経スプライシング異常が各部位（海馬や小脳など）でどのような差があるかについて検討する．【方法】剖検脳18例（DM12例，disease control9例（MSA1例，ALS7例，PD1例））及びcontrol成人脳RNA4例，胎児脳RNA1例を用いた．各部位毎の脳組織（海馬・前頭葉・側頭葉・小脳）よりRNAを抽出し，RT-PCR法によって増幅したDNA断片を電気泳動によって解析した．またMBNL1及びMBNL2の局在について免疫組織化学的に検討した．【結果】中枢神経スプライシング異常は脳の各部位により，その程度に差がみられた．最も異常の乏しかった部位は小脳であった．前頭葉と海馬では多数の遺伝子でスプライシング異常がみられた．頭頂葉でのDM1でのスプライシング変化は胎児脳でみられる変化と同一のパターンを呈するものが多かった．免疫組織化学では，MBNL1・MBNL2共に海馬で良好な発現が認められた．【結論】中枢神経スプライシング異常は，部位により種類や程度の差があることを見いだした．

P(1)-227
本邦における封入体筋炎の臨床像：自験例18例の検討

熊本大学神経内科
堀　寛子，山下　賢，本田省二，平原智雄，渡邉聖樹，山下太郎，前田　寧，安東由喜雄

【目的】国内での封入体筋炎（IBM）の臨床像を検討した報告は極めて少ない．自験例のIBMの臨床像と病理所見を検討し，その特徴から病態に迫る．【方法】①過去6年間に施行した筋生検のうち，病理学的にIBMと多発筋炎（PM）と診断された症例の割合を比較した．②過去22年間の症例で，本邦の難治性疾患克服研究事業IBM研究班作成の診断基準（暫定版）でpossible 以上となる18症例の性差・発症年齢等を既報告と比較した．また，発症年齢で40歳以下，40歳から70歳，70歳以上の3群に分類し，それらの臨床症候の進行速度を比較した．進行速度はIBMFRSの項目の一部を二時点で点数化して算出した．【結果】①137例中，IBMは13例（9.5%），PMは30例（21.9%），IBM：PM比は3：7であった．これはIBM研究班の報告とほぼ同じ割合で，日本は海外と比べてIBMの有病率が低いと推測された．②男性患者が83.3%を占め，平均発症年齢は59.8歳，初発症状は全例四肢筋力低下であった．これらは既報告とほぼ同様であった．高齢群ほどCK値が高く（若年群より順に平均値は233 IU，317.7 IU，1537.8 IU），若年群では縁取り空胞・非壊死線維への細胞浸潤所見がやや少ない傾向（若年群より順に所見陽性例は66.7%，81.8%，75%）であった．各群1例ずつの検討ではあるが，加齢群ほど進行が速い傾向を認めた．【結論】臨床像は国内・海外報告で大差はなく，IBMは地域差のない疾患と推察された．病理所見や進行速度は高齢群で著明な傾向があり，加齢がIBMの病態進展に大きく関わる因子であることが示唆された．今後，性差や加齢がどのように病態に影響を及ぼすかについて，筋内蓄積物の解析をはじめ，さらに検討する必要があると考える．

P(1)-228
封入体筋炎の臨床的特徴

名古屋大学医学部神経内科
中西浩隆，前嶋伸哉，野田智子，木村正剛，祖父江元

【目的】封入体筋炎（Inclusion Body Myositis:IBM）は，近年患者数が増加している疾患だが，日本人における臨床像や経過，病理像と臨床像との関連については十分に検討されていない．今回，我々が診断したIBMの臨床像を解析することを目的とした．【方法】1995年から2011年までの間に当院および関連施設で，経過，筋生検からIBMと診断した73例について臨床像，経過，検査結果等を解析した．診断基準にはGriggsらの基準を用い，全例診療録や検査結果を後方視的に調査した．【結果】全73例中，男性は54例，女性は19例だった．平均発症年齢は63.5歳，平均診断年齢は67.6歳であった．初発症状は80%で下肢近位筋の筋力低下であった．全例筋病理で，筋束内への炎症細胞浸潤，縁どり空胞，MHC class Ⅰ，class Ⅱの発現亢進を認めた．6例は筋生検前の診断が運動ニューロン疾患であった．平均血清CK値は504±349であり，22%の患者では正常だった．平均68.1歳で階段昇降に介助を要し，76.4歳で車いすが必要となっていた．また，平均69.8歳で嚥下障害を生じていた．炎症細胞浸潤の程度，縁どり空胞の出現頻度や，萎縮細胞の出現頻度は重症度や罹病期間と相関しなかった．【結論】IBMは高齢男性に多く，緩徐進行性の疾患である．初発症状は下肢筋力低下が多く，経過平均約5年で歩行に介助が必要になっていた．病理像と臨床像については明らかな相関を認めなかった．今後，高齢化に伴い，IBMの患者数が増加することが予想され，臨床像，経過を把握することは他疾患と鑑別するうえでも重要と考えた．

P(1)-229
封入体筋炎とC型肝炎ウイルス感染に関する多数例解析

[1]国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター臨床開発部，[2]国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部
漆葉章典[1,2]，米川貴博[2]，鈴木理恵[2]，野口　悟[2]，林由起子[2]，西野一三[1,2]

【目的】封入体筋炎（IBM）がC型肝炎ウイルス（HCV）感染症に合併することは知られているが，詳細は明らかでない．本研究でHCV既感染IBM症例の頻度および臨床・病理学的特徴を明らかにする．【方法】2002年5月～2012年4月に国立精神・神経医療研究センター凍結生検筋レポジトリーに登録された症例から，単核球による非壊死線維への侵入と縁取り空胞を呈するものをIBM症例として抽出する．そこからHCV既感染例を選別し，発症年齢，男女比，CK値，縁取り空胞，赤色ぼろ線維などの臨床・病理像を非感染例と比較する．【結果】IBMと筋病理学的に診断された症例は137例（平均生検時年齢69.1歳）であり，うち33例（24.1%）がHCV既感染例であった．これは本邦一般人口のHCV既感染率（60代：3.4%，2000年）および多発筋炎同齢患者のHCV既感染率（3.7%，2/54例）より高頻度であった（p＜0.01）．解析した限りにおいてHCV既感染群と非感染群との間に臨床・病理学的な差異は認められなかった．【結論】IBM患者におけるHCV既感染率は24.1%と高い．HCV既感染例と非感染例との間に臨床・病理学的な違いはない．HCV感染がIBMの病態に何らかの形で関与している可能性がある．

P(1)-230
封入体筋炎患者における骨格筋に対する自己抗体の検討

筑波大学医学医療系神経内科学
寺田　真，石井亜紀子，中馬越清隆，詫間　浩，冨所康志，石井一弘，渡邊雅彦，玉岡　晃

【目的】封入体筋炎には他の炎症性筋疾患と異なり，これまで特異的な自己抗体は存在しないとされてきた．近年，封入体筋炎患者の血清中にCytosolic 5'-nucleotidase 1A：NT5C1Aを標的とする抗Mup44抗体が高率に存在することが報告され，診断に応用可能と考えられ注目されている．今回我々は，当科で経験した封入体筋炎患者における血清中の骨格筋に対する自己抗体の有無を検討し，既報告の抗Mup44抗体との関連を検討した．【方法】対象は封入体筋炎患者10例，多発筋炎患者13例，健常者2例．マウス骨格筋に封入体筋炎患者の血清を作用させ，血清中に存在する骨格筋に対する自己抗体を検討した．陽性コントロールとして市販の抗NT5C1A抗体を用いた．次に，対象の筋生検材料を市販の抗NT5C1A抗体を用いて免疫染色を行い，各群の骨格筋におけるNT5C1Aの発現を検討した．【結果】血清中の骨格筋に対する自己抗体の検討では，封入体筋炎の83%で陽性であった．陽性コントロールの抗NT5C1A抗体を用いた染色パターンと同様に筋線維内部に顆粒状に濃染する構造物を認めた．一部の症例では筋線維周囲に強い染色が認められた．封入体筋炎患者および多発筋炎患者の筋標本では抗NT5C1A抗体による筋線維の染色性が健常人に比して強い傾向があり，封入体筋炎では筋線維内部に濃染する部分が認められた．【考察】既報告では65%の封入体筋炎患者で血清中に抗Mup44抗体が検出されたと報告されているが，今回は約80%の症例で骨格筋に対する自己抗体の存在が示唆された．これらの症例はいずれも大量免疫グロブリン療法などの免疫療法が奏功しており，患者血清中の自己抗体の有無を検討することが免疫療法の効果予測につながる可能性がある．NT5C1Aは骨格筋に広く発現している分子であるが，今回の検討では封入体筋炎患者の骨格筋で発現が亢進しており，NT5C1A自体が封入体筋炎の病態形成に関与している可能性が示唆された．

P(1)-231
封入体筋炎における筋病変についてのMRIを用いた検討

大阪医科大学内科学Ⅰ神経内科
石田志門，廣瀬昂彦，宇野田喜一，細川隆史，土居芳充，中嶋秀人，木村文治

【目的】封入体筋炎（sIBM）の下肢MRI横断像を観察し，筋萎縮，脂肪浸潤，筋浮腫について，構成筋別に障害の程度と筋障害の分布を検討した．【方法】対象はsIBM6例（男性3女性3例）．Definite IBM 4例，possible IBM 2例．平均年齢72.1歳（68－75歳）．MRI撮影時の平均罹病期間 7.8年（3－21年），平均血清CK値 507.1IU/L（204－1，078IU/L）．大腿および下腿筋MRIを撮影し，T1強調画像により脂肪浸潤と筋萎縮について，STIR法による脂肪抑制により筋浮腫・炎症について観察した．【結果】①大腿筋では，大腿四頭筋とハムストリングスのうち半膜様筋と大腿二頭筋で高度な筋萎縮が認められた．脂肪浸潤は，外側広筋，内側広筋，中間広筋，長内転筋，大内転筋，半膜様筋，大腿二頭筋で高度にみられ，大腿直筋，縫工筋，薄筋では脂肪沈着がほとんど認められなかった．STIR法では，大腿四頭筋において高信号が認められた．②下腿筋は3例でMRIを撮影し，2例でびまん性な筋萎縮が認められた．脂肪浸潤は，腓腹筋（内側部・外側部）とヒラメ筋で高度にみられ，同部位でSTIR法にて高信号が認められた．【結論】sIBMの下肢筋病変については，大腿前面（大腿四頭筋）と下腿後面（ヒラメ筋，腓腹筋）を主体とした不均一な障害分布が示された．また，大腿直筋，縫工筋，薄筋では，他の部位と比較して脂肪沈着から免れていた．MRIは，sIBMにおける筋病変の評価に対して有用な検査法である．

P(1)-232
骨格筋MRIおよび嚥下造影検査による封入体筋炎の病態把握の有用性

[1]和歌山県立医科大学神経内科学講座，[2]リハビリテーション花の舎病院
村田顕也[1]，高　真守[1]，近藤智善[2]，伊東秀文[1]

【目的】孤発性封入体筋炎（s-IBM）の補助診断検査として骨格筋MRI（mMRI）や嚥下造影検査（VF）が用いられているが，臨床症状との対比や経時的変化の検討はほとんどなされていない．s-IBMにおけるmMRIやVFの有用性を検討した．【方法】対象は，厚労省封入体筋炎班会議の暫定版封入体筋炎診断基準のDefinite IBMを満たす男5名，女4名（平均年齢：70.8±8.8歳）．平均罹病期間：14±5.4年，診断時平均年齢：64.8 ±7.8歳．mMRIは，1.5TMRIにてT1，T2，FST2（脂肪抑制）画像を大腿中央部と前腕中央1/3部で撮像した．T1，T2強調像で共に高信号を，FST2強調像で低信号を呈する部分が各筋群の断面積の75%以上を占めていた場合を脂肪置換と定義した．VFは，坐位にて模擬食品（ゼリー・液体）を用い施行．食道入口部での食道前後径に占める咽頭後壁の隆起（Web）の割合が50%以上の場合をWebによる狭窄と定義した．【結果】初発症状は，全例とも下肢近位部筋力低下であった．下肢症状出現後，5.6±3.8年で深指屈筋の筋力低下を，9.2±5.8年で嚥下障害を自覚した．大腿四頭筋の脂肪置換は，発症後3年頃には，まず中間・外側・内側広筋で，7年目頃には大腿直筋で確認された．内転筋群の脂肪置換は発症5年目頃から大・短内転筋で，7年目頃から長内転筋で確認された．深指屈筋の脂肪置換は，発症7年目から顕著になった．Webによる食道入口部の狭窄は，嚥下障害の自覚の有無にかかわらず発症7年目から確認された．【結論】s-IBMでは，骨格筋の脂肪置換は下肢大腿四頭筋から始まり，内転筋や前腕深指屈筋に進行する．経過7年以降の症例では，大多数の症例で大腿・前腕の脂肪変性や，輪状咽頭筋の拡大障害が確認される．mMRIやVFは，本症の病変部位の進行パターンを反映しており，補助診断として有用である．

P(1)-233
DMD診療ネットワークの基盤となるDMD患者の臨床遺伝学的背景の検討

[1]信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，[2]信州大学医学部小児科，[3]信州大学医学部附属病院遺伝子診療部，[4]長野県立こども病院リハビリテーション科，[5]信濃医療福祉センター小児科，[6]国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究一部
中村昭則[1]，柴　直子[2]，稲葉雄二[2]，古庄知己[3]，鳴海洋子[3]，笛木　昇[4]，八木芳雄[5]，林由起子[6]，西野一三[6]，池田修一[1]

【目的】小児科から成人までのDMD患者に対して包括的に診療を行うことを目的に，多施設，多診療科からなるDMD診療ネットワークを立ち上げた．本研究では，その診療基盤となるジストロフィン異常症患者の臨床遺伝学的背景を把握することを目的とした．【方法】本ネットワーク内を通じてジストロフィン異常症患者の臨床病型，年齢，遺伝子変異の同定率，ステロイド治療歴，診断時期ときっかけについての情報収集を行った．【結果】75名のジストロフィン異常症患者（DMD 41名，BMD 27名，保因者7名）が存在し，20歳未満が70%を占め，遺伝子変異の同定率は60%であった．5〜20歳のDMD患者の31%にステロイド治療歴があった．20歳以上のDMD患者では90%が3歳以降で症状から，20歳未満では52%が3歳未満で高CK血症の存在を契機に診断されていた．その中に，幼児期に筋生検からDMDと診断されたものの症状の進行が遅いために遺伝子検査を行ったところexon 13にナンセンス変異が同定されたが，生検筋を用いたRT-PCR 法からexon 31のスキッピングが起こり，インフレーム化した短縮型ジストロフィンが産生されていたことからBMDと診断を改めた症例があった．【考察】乳幼児期に高CK血症が偶然に発見され，遺伝子検査でDMDと診断される患者が増加しているが，筋生検や遺伝子検査のみでは表現型の予測が難しい症例が存在しており，他の分子生物学的手法も併せた慎重な診断が求められる．DMD診療ネットワークでは，早期診断例に対して保護者の疾患に対する正しい理解と受容に向けた配慮，リハビリテーションの指導，ステロイド治療や治験参加に向けた準備を念頭において活動を推進していきたいと考えている．

P(1)-234
四国・中国の筋ジストロフィー患者データベースの構築
ー中国四国神経筋協議会からー

[1]国立病院機構徳島病院内科，[2]国立病院機構徳島病院神経内科，[3]国立病院機構徳島病院小児科，[4]国立病院機構南岡山医療センター神経内科
足立克仁[1]，柏木節子[1]，齋藤美穂[1]，川井尚臣[1]，橋口修二[2]，宮崎達志[3]，東田栄子[3]，井原雄悦[4]

【目的】筋ジストロフィー患者のデータベースの構築は今後開発が期待される分子治療の適応の面から重要と考えられる．昨年に引き続き筋ジストロフィー患者のデータベース登録促進活動について述べる．【方法】当院入院・外来例と四国4県の施設入所例の中で，とくにDuchenne/Becker型についてジストロフィン遺伝子のエクソン欠失/重複部位をMLPA法で解析し検討した．さらに，施設入所例については，Remudy登録を知っているかまた希望の有無を調べるため，昨年に引き続き二次調査を行った．加えて，中国四国ブロック神経筋ネットワーク協議会にて中国地区のこの促進活動も行った．【結果】四国の本症患者数は，191例であり，病型別ではDuchenne型が68例（3〜37歳）と最も多く，Becker型は18例（16〜83歳）などであった．　このうちRemudy患者登録に向けて，ジストロフィン遺伝子を検索できた症例はDuchenne/Becker型が45例であり，登録完了例は14例だった．　その内訳はDuchenne型（17〜39歳）では，エクソンの複数欠失17例，単独欠失7例，複数重複1例，単独重複1例，判定不能3例，変異なしが9例であった．Becker型（33〜77歳）7例では，複数欠失5例，複数重複2例であった．現在，四国の施設入所例には二次調査が進行中であり，さらに登録例を増やしたい．加えて中国四国ブロック神経筋ネットワーク協議会をとおして中国地区にもこの活動を広げたい．【結論】四国・中国地区における本症のデータベースの構築は，四国・中国における国立病院機構が果たすべき重要な役割と考えている．

P(1)-235
筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク（MDCTN）の設立と構築

[1]国立病院機構東埼玉病院臨床研究部，[2]国立精神・神経医療研究センター，[3]筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク
尾方克久[1,3]，清水玲子[2,3]，玉浦明美[2,3]，木村　円[2,3]，小牧宏文[2,3]

【目的】希少疾患を対象とする臨床試験の遂行には困難が伴うため，その推進には体系的な取組が必要である．平成24年に文部科学省および厚生労働省より発出された「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」には，開発が進みにくい分野として希少・難治性疾患への取組強化が謳われている．海外ではTREAT-NMD（欧州），CINRG（米国），ANN（オセアニア）といった神経筋疾患の臨床研究ネットワークが設立され，活動を広げている．【方法】筋ジストロフィーを対象とする治験等臨床試験の推進を目的とする「筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク（MDCTN）」を設立し，筋ジストロフィー医療の向上と治療開発の促進に資する．このネットワークでは，臨床試験基盤整備，症例集積性の向上，臨床試験の運営支援，試験依頼者への情報提供と治験実施支援を活動の柱とし，基礎研究者，開発企業，規制当局，患者・家族と連携する．加盟施設間では，臨床試験を統括する医師，試験の実務を担う臨床研究コーディネーター，有効性評価を担う理学療法士がそれぞれサブネットワークを構成し，臨床試験に必要な評価法の確立といった基盤整備を多施設共同研究として行う．【結果】24施設の参加を得てMDCTNが発足した．発足に先立ち開催した研修会において「希少疾患の臨床試験運営に向けた課題」について討議したところ，医療機関からは「人員・人材の不足」「関連診療科間の連携」「日常業務の多忙」が，開発企業からは「試験デザインの複雑さ」「事業の採算性」「試験実施可能施設の選定と被験者組入れの難しさ」が挙げられた．【結論】定期的な臨床試験実施体制に関する加盟施設調査，臨床試験事務局機能の構築と治験業務の効率化，有効性・安全性の評価法の標準化，患者レジストリとの連携，施設間の情報交換および外部への情報発信を進める．

P(1)-236
Remudy・DMD/BMD患者情報登録の現状

[1]国立精神・神経医療研究センター，[2]東京女子医大小児科，[3]国立病院機構東埼玉病院
木村　円[1]，林由起子[1]，中村治雅[1]，竹内芙実[1]，米本直裕[1]，森まどか[1]，清水玲子[1,2]，小牧宏文[1]，西野一三[1]，川井　充[3]，武田伸一[1]

【目的】欧州発のTREAT-NMD allianceを中心に，神経・筋疾患の診断や患者ケアの均てん化と新たな治療法開発のための研究基盤として患者情報登録が推進されている．本患者登録は日本における臨床研究の基盤整備と開発研究促進を目的とする．【方法】2009年7月よりTREAT-NMD global patient registryの一員として，日本におけるnational registryとして神経・筋疾患患者登録（Remudy）を運用している．登録データの解析結果を報告する．【結果】2012年11月30日現在，全国251の臨床医（160施設）の協力を得，1,016名の登録依頼を受けている．診断のための遺伝子解析サービスを提供し，国内外の研究者・臨床開発企業に対してTREAT-NMDなども通じて情報開示を行い，登録者に対して臨床開発研究や医療等にかかる情報提供を継続的におこなっている．全国規模の登録データの解析から診療の均てん化につながるデータを提供しつつある．また筋ジストロフィー臨床試験ネットワークを通じ臨床研究の基礎的なデータを提供する準備をすすめている．【結論】稀少疾患の治療開発を促進するためには国際的な観点から患者・支援団体・医療者・研究者・開発企業・規制当局等の関係者の協調を行っていく必要がある．Remudyはこのモデルとなるプロトタイプを提供している．

P(1)-237
ミオパチー骨格筋画像データベースの構築

[1]鈴鹿病院神経内科，[2]横浜労災病院，[3]国立精神・神経医療研究センター
久留　聡[1]，中山貴博[2]，大矢　寧[3]，小牧宏文[3]，佐藤典子[3]

【目的】CTやMRIなどの骨格筋画像検査は神経・筋疾患の診断のための補助検査，病状の経過観察，生検部位の決定などを目的に施行され臨床において欠くべからざるものとなっている．研究面では，各疾患における特徴的な時間的・空間的筋障害パターンの解析や，骨格筋の定量的評価方法の開発などが検討されつつあるが，未だ充分とは言い難い．ミオパチーの多くは稀少疾患であり，一施設での症例数は限定されているため，研究の阻害要因のひとつとなっている．このような現状を踏まえ，新たに開発されたオンラインサポートシステムであるIBISSを用いて，ミオパチーの骨格筋画像データベース作成を平成24年より開始した．【方法】IBISSはオンラインサポートシステムであり，ID・パスワード認証された研究参加施設から連結可能匿名化された骨格筋画像・臨床情報をHTTPS通信を通して収集することが可能である．参加者は，それらの情報を統合的にWeb上で閲覧することができる．このデータベースを活用することにより，ミオパチーの画像診断精度を高めるとともに，遺伝性筋疾患における遺伝子変異と画像所見との関係の解析や，疾患の進行に伴う画像所見の経年的変化の追跡を行う．【結果】現時点で全国から9施設の参加が得られ，118例の症例が登録されている．内訳はデュシェンヌ型筋ジストロフィー10例，ベッカー型筋ジストロフィー3例，筋強直性ジストロフィー7例（DM1，DM2，先天型を含む），肢帯型筋ジストロフィー9例（1C，1B，2A，2B，2D），GNEミオパチー9例，顔面肩甲上腕型6例，他にネマリンミオパチー，三好遠位型ミオパチー，眼咽頭型筋ジストロフィー，ポンペ病，SPR陽性ミオパチー，封入体筋炎である．【結論】ミオパチーの骨格筋画像データベースの構築は，筋疾患の臨床・研究両面の発展に寄与しうると考える．

P(1)-238
当院における成人てんかん患者の外来通院の現況

[1]近江八幡市立総合医療センター神経内科，[2]近江八幡市立総合医療センター脳神経外科
松尾宏俊[1]，森井芙貴子[1]，藤井ちひろ[1]，田原美喜[1]，孫　明子[1]，初田直樹[2]，中島正之[2]

【目的】一般外来における成人のてんかん診療の全体像を把握し，現状の評価と課題を検討する．【対象・方法】2011年1月から12月までの1年間にてんかんという病名のもとで，少なくとも1回，時間内に外来を受診した成人の患者のうち，過去に一度も発作を起こしたことのない者を除いた連続181例（男性 101例，女性80例，2011年12月末時点での平均年齢 46.2歳）を対象として，臨床的背景や外来診療の状況を後ろ向きに解析した．【結果】てんかん患者は，どの年代にも分布し，比較的高齢でも新規に発症していた．症候性てんかんは，約4割であり，その原疾患としては，脳血管障害が最も多かった．1年間で一度も発作を起こさなかった症例が約7割ある一方で，10回以上の発作を生じたのが，約3%あった．抗てんかん薬の使用状況としては，単剤投与が約7割あり，その内訳ではバルプロ酸Naが最も多く，多剤投与でも同剤を含めることが多かった．この1年間に脳波検査を実施したのは約3割で，過去に一度も実施していないのもほぼ同数であった．【考察・結論】成人のてんかん診療について，患者の分布や増減，背景となる基礎疾患，発作の頻度，通院回数，抗てんかん薬の投与内容やその変化は正確に追跡できたが，発作の分類が困難であったことや脳波検査の実施が不充分であったことが問題点だった．全体として比較的良好に管理できているが，不良な症例に対しては，日常生活や服薬指導のあり方，治療の妥当性についての更なる検討が必要である．

P(1)-239
当科におけるてんかん治療の現状

大分県立病院神経内科
法化図陽一，高畑　克徳，日野　天佑，安藤　匡宏，牧　美充

【目的】2012年11月現在，当科にかかっているてんかん患者の特性，治療薬，治療反応性などに検討を加えることにより，特に，難治例の治療に資することにある．【対象と方法】対象は，2012年11月現在，当科にかかっているてんかん患者187名（男性92名，女性95名，15歳から91歳まで，平均年齢47.0歳）の年齢分布，治療薬，治療反応性について検討を加える．【結果】年齢分布では，10代8名，20代33名，30代33名，40代27名，50代34名，60代28名，70代15名，80代8名，90代1名であった．てんかん分類では，全般てんかん93名，部分てんかん89名，分類不能7名．発作のコントロールでは，過去1年以内に全く発作を認めないコントロール良好群146名（78.1%），発作（-）も発作波を認める群10名（5.3%），コントロール不良群31名（16.6%）であった．治療は，単剤投与群が116名（62%），併用群が71名（38%）で，治療薬としては，バルプロ酸Na（100名），フェニトイン（50名），カルバマゼピン（44名），レベチラセタム（33名）が繁用されていた．コントロール不良群は，全般てんかん11名，部分てんかん18名，分類不能2名であった．【結論】年齢分布では，当科患者では，従来言われているような高齢になるほど患者が増加するという傾向は，認めなかった．てんかんのコントロールは，78.1%がコントロール良好であるが，コントロール不良群では，部分てんかん患者群に多い傾向があり，今後の治療経過で，外科治療も検討する必要があるかもしれない．

P(1)-240
てんかんで入院加療をおこなった患者の臨床的特徴

[1]国立病院機構横浜医療センター神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
齊藤麻美[1]，菅原恵梨子[1]，岡本光生[1]，田中章景[2]，髙橋竜哉[1]

【目的】てんかん重積状態は，発作がある程度の長さ以上続くか，または短い発作でも反復しその間の意識の回復がないものと定義され，さまざまな原因から起こり得る．今回我々は，入院加療したてんかん重積・非重積患者における臨床像の傾向について検討した．【方法】2007年4月から2012年10月までの期間で，てんかんと診断され入院加療した205症例をてんかん重積・非重積の2群に分類した．てんかん重積状態の発作持続時間は5分以上と定義した．この2群において，原因疾患や患者背景，入院後経過等について比較検討し，統計学的考察を加えた．【結果】てんかんで入院加療となった205症例のうち，てんかん重積は111症例，非重積は94症例であった．重積群ではより高齢発症で入院期間が長い傾向があった．随伴疾患は，脳梗塞，脳出血，頭部外傷後，脳炎・脳症，精神疾患，代謝性疾患，感染症，開頭術後，脳腫瘍，その他であった．このうち急性の病態に関連して起こった症候性てんかん発作は，非重積群で有意に多かった．また同群では初発の発作が有意に多かった．【結論】てんかん重積は，高齢，慢性の病態で起こりやすく，入院が長期化し再発が多い傾向にあることが示唆された．

P(1)-241
東京都心部におけるけいれん発作・てんかん入院症例の特徴

東京都済生会中央病院神経内科
足立智英，星野晴彦，関根真悠，深谷純子，荒川千晶，大木宏一，小林洋和，髙木　誠

【目的】本邦では成人てんかん症例の実態についての報告が少ない．そこで，最近2年間にけいれん発作・てんかんにて入院した症例についてその特徴を検討した．【方法】対象は2011年1月から2012年12月までの2年間に入院時または退院時にけいれん発作・てんかんの診断で入院した症例を後方視的に集積した．診療録から入院時診断，退院時診断，てんかん分類，初発・再発，原因疾患についてデータを集積し，それらの関連について検討した．【結果】2年間でのべ182例のけいれん発作・てんかん症例が入院していた．平均年齢51.5±20.4才，40才代34例19%，70才代30例16%と二峰性の分布を認めた．20才代以下：若年群，30-50才代：壮年群，60才代以上：高齢群の3群に分けるとそれぞれ30例：16.5%，87例：47.8%，65例35.7%だった．入院時，けいれん発作・てんかんと診断した症例のうち，最終的に失神，精神科的疾患など他疾患と診断した症例を13%認めた．てんかん病型では若年群は特発性全般てんかんが53%と多く，壮年群は特発性全般てんかん，局在関連てんかんが30%前後でほぼ同数，高齢群では局在関連てんかんが67%と有意に多かった．また，若年群では再発例が76%と多いのに対して，高齢群では初発例が64%と有意に多かった．原因疾患では若年群は原因不明が93%と高率であり，壮年群で68%，高齢群でも41%の症例で原因疾患が特定できなかった．高齢群では脳卒中が41%を占めていた．全般性てんかんと診断した症例のうち壮年群32%，高齢群13%，局在関連てんかんと診断した症例でも壮年群で21%，高齢群で13%の症例で原因が特定できなかった．【結論】若年例では特発性てんかんが多く，高齢者ほど局在関連てんかんが多く既報告と一致した．高齢群では初発例が多く，原因が特定できない症例も稀ではないことが示唆された．

P(1)-242
てんかんのキャリーオーバー診療への神経内科での取り組み

大津赤十字病院神経内科
三枝隆博，中奥由里子，萩原麻衣，真部建郎，長谷佳樹，松井　大

【目的】小児期発症したてんかん患者が成人後も小児専門の診療科で治療を継続する「キャリーオーバー患者」についての議論が高まってきている．神経内科での小児期発症てんかん症例の治療実態について報告する．【方法】2008年4月から2012年11月までの期間，神経内科てんかん専門医外来を受診した患者のうち，小児期に発症し治療を始めた症例の発症時年齢，症候群分類，発作頻度，治療経過等の臨床的情報を検討した．【結果】対象は20名（男性9名，平均年齢31±7.8歳）．発症時年齢は平均8.9±4.8歳．症候群分類は局在関連性てんかんが16名（80%），全般てんかんが1名（5%），その他3名（15%）であった．発作頻度は週単位以上の難治例も4名（20%）あり，月単位が2名（10%），年単位が5名（25%）で，2年以上の発作消失例が9名（45%）に上った．治療薬は平均1.4±0.9剤を用い，内訳はカルバマゼピン（11名・55%），バルプロ酸（5名・25%），レベチラセタム（4名・20%）の順で多かった．神経内科へ移行するきっかけは，院内紹介が7名（35%），結婚・進学等に伴う転居が5名（25%），その他8名（40%）であった．治療経過では，12名（60%）で途切れなく移行し，4名（20%）は医師との相談の上休薬したが，他の4名（20%）では成人後抗てんかん薬を自己中断し，発作再発で成年対象科を受診された．【結論】患者側では同じ担当医から継続して診療を受けたい需要が高く，患者または医師の転出が移行の契機となりやすい．生涯同じ医師が診療を継続することは難しく，患者個別の治療過程が継ぎ目なく引き継がれるべきである．また，抗てんかん薬の減量・中止は医師と相談し行う必要があり，断薬困難だが発作コントロールが良好な症例では，成人後早期の成年診療科への移行を考慮してよい．今後患者側・医療者側双方が受益可能な，てんかん診療ネットワークの更なる活用が必要であり，一次から三次の治療機関相互の往来が容易となる臨床情報共有手段の充実が望まれる．

P(1)-243
日本神経学会認定教育施設におけるてんかん診療実態のアンケート調査

[1]京都大学病院呼吸管理睡眠制御学講座，[2]京都大学病院神経内科
人見健文[1,2]，松本理器[2]，小林勝哉[2]，高橋良輔[2]，池田昭夫[2]

【目的】日本神経学会が認定する認定施設における神経内科医のてんかん診療状況の現状を明らかにする．【方法】日本神経学会認定759施設（教育施設322施設，准教育施設327施設，教育関連施設121施設）に対して，てんかん診療実態アンケート調査を郵送にて施行し，414施設（54.5%）から回答をえた．【結果】日本神経学会会員医師が1924名（4.7±5.6人/施設），専門医が1432名（3.5±3.9人/施設）であった．1）地域診療における役割は，一次診療（てんかんプライマリ診療）が106施設，二次診療（脳波とMRI所見に基づく診断・薬物治療）が353施設，三次診療（発作時ビデオ脳波モニタリングによる診断・外科治療）が27施設と，85%以上の施設で二次診療を行っていた．2）患者の受け入れ条件は，発作抑制（薬剤調整せず）が15施設，薬剤調整まで可能が31施設，外来での診療全般が88施設，外来・入院での診療全般が276施設だった．88%の施設で外来，67%の施設で外来・入院診療全般が可能だった．3）患者の受け入れ年齢は，75%の施設で15才以上，95%以上の施設で20才以上の患者を受け入れていた．4）1日の外来てんかん患者数は，1人未満が22施設，1人－10人未満が348施設，10人以上が42施設と，85%の施設で1日1－9名の患者を診療していた．5）現在の診療設備は，脳波381施設，CT397施設，MRI378施設，SPECT281施設，FDG PET64施設，長時間ビデオ脳波モニター47施設，脳磁図12施設で稼働していた．90%以上の施設が脳波，MRIを保有した．【結論】日本神経学会認定専門施設のうち85%で二次診療以上，また67%で入院での診療全般が可能であった．今後は，神経内科診療施設間および他診療科との連携強化が期待される．

P(1)-244
外来てんかん患者診療におけるアンケート用紙の有用性

慶應義塾大学病院神経内科
柴田　護，鈴木則宏

【目的】神経内科外来において，てんかん患者の診療機会は非常に多いが，てんかんの発作パターンと抗てんかん薬（AED）による副作用は多彩であり，限られた診療時間の中で発作状況と副作用発現を正確に把握することは困難である．本研究では，外来てんかん患者の病状把握におけるアンケート用紙の併用の有用性を検討した．【方法】当科外来通院中のてんかん患者95名（平均年齢52.4 ±15.6歳，男50名・女45名）を対象とした．当医学部倫理委員会の承認を得たうえで（承認番号：2011-323），患者の文書による同意取得後にアンケート記入を依頼した．【結果】てんかんの発作型は，複雑部分発作が37.9%と最多で，以下全般性発作30.5%，二次性全般性発作21.1%であった．使用されていたAEDはバルプロ酸が50例と最多であり，新規AEDとしては，レベチラセタムが11例で使用されており最多であった．25%の症例で調査直近の半年間に発作を認めたが，アンケートによって問診で得られたよりも詳細な発作内容が明らかとなった．一方，問診では半年間発作がないと75%の患者が答えていたが，そのうちの5%の患者はアンケート用紙でその期間に発作ありと答えていた．副作用に関しては，アンケートによって眠気が33%の患者に認められ，以下忘れやすい23%，言葉が出にくい19%と続いた．年齢別にみると，40歳未満の若年者では眠気・考えがまとまらない・座瘡が高頻度に認められ，60歳以上では忘れやすいという自覚症状が多かった．また，眠気・忘れやすい・考えがまとまらないといった症状は，AEDを単剤に使用しているよりも複数併用の患者で頻度が高かった．【結論】外来アンケートは，問診だけでは得られないてんかん患者の発作状況や副作用発現状況の把握に有効であり，すべての患者に共通の項目を用いて調査を行うため，AED副作用の年齢層別発現頻度などを明確にすることが可能であった．

P(1)-245
内側側頭葉てんかん患者における発作時心拍・心拍変動

[1]東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野，[2]東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野，[3]東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野
加藤量広[1,2]，神　一敬[2]，板橋　尚[2]，岩崎真樹[3]，青木正志[1]，中里信和[2]

【目的】てんかん患者の発作時心拍変化は，二次性全般化発作だけでなく複雑部分発作においてもしばしば生じる．近年，SUDEP（てんかん患者における原因不明の突然死）の要因の一つとして，発作時心拍・心拍変動が注目されている．脳血管障害では病変の側方性が自律神経障害の程度に関係すると報告されているが，てんかん発作起始の側方性と心拍変化の関連は明らかでない．本研究では局在関連てんかんの代表例である内側側頭葉てんかん（mTLE）患者において，発作起始の側方性が発作時心拍・心拍変動に関連するか否か検討した．【方法】対象はビデオ脳波モニタリングと脳MRI・FDG-PETを施行し，海馬病変を伴うmTLEと診断した患者19例である．アーチファクトで解析不能であった5例と両側に焦点が疑われた1例を除いた13例（男2例，女11例，13-47歳）を解析した．発作起始は右mTLE 6例（9発作），左mTLE 7例（23発作）であった．モニタリング中の各発作時の心電図記録からRR間隔の時系列データを抽出した．心拍の推移を観察し，さらに心臓迷走神経活動の指標とされる心拍変動高周波成分（HF: 0.15-0.4Hz）のパワー推移を調べた．心拍は急に増加した後に比較的緩徐に発作前レベルに戻る型を確認し，上昇部を直線，後続下行部をシグモイドで近似，各パラメータを比較した．心拍変動HFパワーは発作時に低下した後で発作前値に回復する型を確認し，回復に要した時間やその間のパワー平均を含め比較した．【結果】［発作時心拍変化］発作時にみられる心拍上昇のピーク後の下行部が右mTLE群において左mTLE群より急であった．［発作時心拍変動HF］発作時にみられるHFパワーの低下が右mTLE群において左mTLE群より目立っていた．【結論】左右mTLE群で心拍と心拍変動HFの推移に明らかな差を認めた．発作時心拍変化に関する優位半球の存在が示唆される．発作検出や発作起始の側方性決定に有用である可能性がある．

P(1)-246
高齢患者に対するレベチラセタム投与の経験

荒尾市民病院脳神経外科
不破　功

【目的】神経救急をあつかう救急病院においては，最近，高齢者のけいれん性疾患が少なくない．我々は高齢患者の抗けいれん剤（AED）として，主としてレベチラセタム（以下LVT）を使用したので，その結果につき検討を加え報告する．【方法】70歳以上の入院患者25名を対象とした．意識障害のある患者では，LVTを粉砕し胃管より投与した．【結果】投与症例は男性15名，女性10名であった．年齢は71歳-96歳（平均80.4歳）であった．症候性てんかん13名，急性症候性発作5名，予防投与が7名であった．原因疾患は，脳血管障害13名，頭部外傷4名，脳腫瘍4名などであった．投与した薬剤数は，LVT単剤が9名，2剤投与が15名，3剤が1名であった．併用薬剤は，VPAが11名，ZNSが3名，PHTが2名，CBZとCLBが各1名であった．静注AEDとして，PBを4名に，fosphenytoinを3名に，phenytonおよびxylocaineを各1名で併用し，平均投与期間は3日であった．LVTの1日投与量は250mgが2名，500mgが16名，1000mgが7名であった．非重積症13名の発作コントロールは良好であった．けいれん重積症は4名でみられ，発作の完全停止までの平均日数は3日間であった．入院中のLVT中止は2名であり，それぞれ肝障害，精神症状を呈した症例であった．死亡は2名で，いずれも原疾患に起因する肺合併症であった．【結論】LVTは副作用が少なく，高齢者においても比較的安全に使用できるAEDである．血中濃度上昇が速く，また粉砕が可能な薬剤である．意識障害を伴うけいれん重積症患者に，胃管から投与できるため，静注用AEDの投与期間を短縮するメリットがある．高齢者の多い神経救急の現場において，使いやすいAEDのひとつである．

P(1)-247
新規抗てんかん薬レベチラセタムの有効性・安全性に関する市販後臨床調査

静岡てんかん・神経医療センター
小出泰道，池田　仁，山崎悦子，荒木邦彦，松平敬史，荒木保清，
小尾智一，溝口功一，寺田清人，井上有史

【目的】レベチラセタム（LEV）の市販後調査による有効性，安全性についての検討．【方法】2010年10月から2012年2月にLEVが導入された症例での調査票を用いた後方視的調査．【結果】対象は125例（男性54例，女性71例），平均年齢23.8歳．局在関連てんかん103例（前頭葉38例，側頭葉18例，後頭葉4例，局在不明43例），症候性全般てんかん13例，特発性全般てんかん2例，未決定てんかん2例．発作頻度は日単位あるいは群発が66例，週・月単位53例，年単位3例，不明3例．併用抗てんかん薬はバルプロ酸が57例と最も多く，併用抗てんかん薬は平均2.8±1.3剤．全体では5例（4.0%）に発作消失が認められた．総合効果判定では有効/不変/悪化/不明・判定不能=53/46/21/5であり，発作頻度以外の効果は報告されなかった．有害事象は28例（22.4%）に認められ，眠気，発作の悪化，気分の変調や攻撃性といった精神面への影響などがみられた．【結論】LEVは難治てんかん患者にも有効性を認めた．また有害事象の報告も他の新規抗てんかん薬での同様の調査と比較しても多くはなかった．しかし一部精神症状など注意すべき副作用もあるものと思われた．

P(1)-248
当院におけるLevetiracetam使用経験
ー一般臨床における有効性と忍容性ー

名古屋医療センター神経内科
小林　麗，中根美和，林　直毅，林祐三子，久保あゆ香，横井大知，
島田史生，岡田　久，奥田　聡，向井榮一郎

【目的】Levetiracetam（LEV）は特徴的な作用機序を有する新規抗てんかん薬で，臨床試験では難治性てんかんにおける高い有効性が証明されている．しかし，承認時の臨床試験と一般臨床とでは患者背景などが異なる場合があり，市販後2年あまりに蓄積した使用経験を検討した．【方法】2010年10月から2012年11月までにLEVを使用したてんかん患者のうち，入院患者では1か月，外来患者では3か月以上経過を追跡している症例を対象として診療録を調査し，患者背景，併用薬，LEVの効果，副作用について評価した．【結果】この期間のLEV処方は91例で，副作用その他のために処方中止した症例は12例（13%）であった．治療効果の評価対象となる症例は66例（男性32例，女性34例，27-84歳）で，単純部分発作・複雑部分発作27例，二次性全般化発作39例．LEV処方は500-3000mg（平均1507mg，中央値1000mg），併用抗てんかん薬は1-3剤（中央値1剤）で，このうち10例は事実上の単剤治療であった．全体の効果は，発作消失または50%以下に減少の著効が33例（50%），その他の有効が17例（26%），無効が15例（23%），発作増悪が1例（2%）であった．また，外来・入院別では，外来患者47例で著効が21例（45%），その他の有効が14例（30%），無効・増悪が12例（25%），入院患者19例では著効が12例（63%），その他の有効3例（16%），無効4例（21%）で，外傷や脳血管障害などによる症候性てんかんで入院中に使用される機会も多かった．副作用は22例に28事象が認められ，眠気が10例で最も多く，ついで易怒性・精神症状が7例で，精神症状の対処に難渋する例があった．【考察・まとめ】LEVは実臨床では幅広い症例に使用され，臨床試験成績よりもさらに高い有効率であった．2剤目として処方されている例が多く，治療の早い段階にも選択される傾向が認められた．副作用のうち，易怒性・精神症状が多い点が特徴的であった．

P(1)-249
新規抗てんかん薬の有効性の検討
～新規抗てんかん薬間の移行例の検討を含めて～

[1]掛川市立総合病院神経内科，[2]名古屋大学医学部附属病院神経内科
原　敬史[1,2]，中村友彦[2]，須賀徳明[2]，平山正昭[2]，祖父江元[2]

【目的】新規抗てんかん薬（ラモチリジン，トピラマート，レベチラセタム）の有効性，治療継続率を分析し，さらにラモトリジンからレベチラセタムへの切り替えなど新規抗てんかん薬間の移行例を分析し，その差違について考察する．【方法】新規抗てんかん薬使用開始可能となってから2012年9月までに上記3剤を開始して，3ヶ月以上内服継続している例を分析した．内訳はラモトリジン27例（年齢22-79才），トピラマート28例（年齢28-85才），レベチラセタム52例（年齢20-85才）であった．【結果】ラモトリジンは発作50%以上減少7例，副作用により中止4例，継続率は35%，トピラマートは発作消失1例，50%以上減少6例，副作用により中止4例，継続率は29%，レベチラセタムは発作消失11例，50%以上減少18例，副作用により中止7例，継続率は73%であった．ラモトリジンやトピラマートが効果不十分もしくは副作用のためレベチラセタムに移行，またadd-onした例は21例であった．この21例は発作消失1例，50%以上減少8例で合わせて43%に効果を示し，副作用のためレベチラセタムに移行した6例中4例で50%以上の発作減少を認め，副作用も生じていない．中止は6例で，無効3例，副作用のためが3例（易怒性，倦怠感，息苦しさ）であった．同様にラモトリジンへの移行は4例で，2例は50%以上減少，2例は無効であった．トピラマートへの移行はレベチラセタムからの移行の1例のみだが，50%以上減少の発作減少であった．【結論】全体としてレベチラセタムの継続率が高かった．例数に隔たりがあり一概には言えないが，新規抗てんかん薬は1剤が無効でも他剤が有効なことが多いことが判明した．とくにレベチラセタムで多数例での有効性，安全性の検証ができたが，これは他の薬剤と作用機序が異なることが関連しているかもしれない．今後は効果無効例の分析により，難治性てんかんに対する発作コントロールの更なる改善が期待される．

P(1)-250
非けいれん性てんかん重積状態における頭部MRI，脳波及びSPECT所見の検討

社会保険神戸中央病院神経内科
清家尚彦，小別所博

【目的】非けいれん性てんかん重積状態は診断されないままであることが少なくないとの指摘があり，適切な診断を下すことが重要である．複数の報告で，頭部MRI，脳波及び脳血流シンチ（以下SPECT）で特徴的な所見を認め，診断に有用であるとされている．自験例でこれらの所見について検討した．【方法】2012年4月から同年9月までに経験した非けいれん性てんかん重積状態の連続4症例について，頭部MRI，脳波及びSPECTを施行し比較検討した．【結果】症例①は76歳男性，頭部外傷の既往があり，左半側空間無視・軽度意識障害で受診した．頭部MRIではDWIで右側頭葉皮質及び視床枕の淡い高信号，MRAで右主幹動脈の描出亢進を認めた．脳波では右頭頂部中心のPLEDsを認め，SPECTで右頭頂・後頭・側頭葉の血流亢進を認めた．症例②は92歳女性，脳梗塞の既往があり，失語・右半側空間無視で受診した．頭部MRIではDWIで左後頭・頭頂葉及び視床枕の淡い高信号，MRAで左主幹動脈描出の亢進を認めた．脳波では左頭頂部中心のPLEDsを認め，SPECTで左側頭・頭頂葉の血流亢進を認めた．症例③は63歳女性，精神発達遅滞の既往があり，意識障害で受診した．頭部MRIではDWIで右後頭・頭頂葉皮質及び視床枕の淡い高信号，MRAで右主幹動脈の描出亢進を認めた．脳波では右中心部中心のPLEDsを認め，SPECTで右頭頂・側頭葉の血流亢進を認めた．症例④は85歳女性，糖尿病・脳血管障害の既往があり，意識障害で受診した．頭部MRIではDWIで左頭頂・側頭葉・海馬及び視床枕の淡い高信号，MRAで左主幹動脈の描出亢進を認めた．脳波では左側のPLEDsを認め，SPECTで左前頭・頭頂葉の血流亢進を認めた．【結論】頭部MRI，脳波及びSPECTで全例に共通する所見を認めた．これらをできるだけ早期に組み合わせることにより，非けいれん性てんかん重積状態の早期診断が可能になるかもしれない．

P(1)-251
発作に伴い，複数の灰白質に一過性MR画像異常を呈した症例の検討

倉敷中央病院神経内科
吉永健二，木村友香，松谷恵美子，木村公俊，南波明子，藤井大樹，
桝田宏彰，森　　仁，北口浩史，山尾房枝，進藤克郎

【目的】誘発発作あるいはてんかん発作に伴い，灰白質に一過性にMR画像にて異常所見が出現することが知られている．こうした画像変化は複数の離れた領域に及ぶことがあり，大脳皮質のみならず，深部灰白質（基底核・間脳）にも及ぶことがある．今回我々は，こうしたMR異常信号を複数の領域にわたって呈した症例の中で，数例において前障に異常信号を認めた．こうしたMR画像異常が前障にみられることを言及した報告はなく，こうした症例を中心に画像異常の分布の検討を行った．【方法】2007年1月から2012年11月までに誘発発作あるいはてんかん発作にて入院した成人患者において，拡散強調画像にて異常信号を認めた症例を検討した．【結果】一過性のMR画像異常を認めたのは42症例で，そのうち25症例において2つ以上の領域に画像変化がみられた．前障に画像変化を認めた症例は7症例であった．全例で病変は同側のみに分布しており，また島皮質に異常信号を伴っていた．5例では扁桃体・海馬・海馬傍回に異常信号を認めた．その他，4例で前部帯状回に異常信号を認めた．【結論】解剖学的な観点から，前障は広範な皮質と線維連絡をもっており，その投射はほとんどが相互的であり，かつ線維連絡のほとんどは同側皮質と営まれているとされている．また島皮質との類似性も示唆されている．本結果はこうした解剖学的な知見に矛盾しない結果であると考えられた．発作に伴うMR画像異常の病変分布は，異常放電の線維連絡を介した伝播をある程度反映していると考えられ，灰白質間の線維連絡を知る上で有用であると思われた．

P(1)-252
側頭葉底部前方の意味処理機構:類義語判断を用いた機能的MRI・事象関連電位による研究

[1]京都大学大学院医学研究科臨床神経学，[2]Neuroscience and Aphasia Research Unit, School of Psychological Sciences, University of Manchester，[3]京都大学大学院医学研究科脳神経外科，[4]京都大学大学院医学研究科脳機能総合研究センター
下竹昭寛[1]，松本理器[1]，上野泰治[2]，Paul Hoffman[2]，澤本伸克[1]，
國枝武治[3]，宮本　享[3]，福山秀直[4]，高橋良輔[1]，
Matthew A. Lambon Ralph[2]，池田昭夫[1]

【目的】前部側頭葉は意味処理（semantic processing）に関わることが知られる．底部前方領域はsusceptibility artifactのため従来は機能的MRI（fMRI）での評価が困難であったが，近年ゆがみ補正の手法を用いたfMRIによりその機能評価が可能となった．今回，fMRIと皮質事象関連電位（ERP）記録の手法を用いて側頭葉底部前方領域の意味処理機構を検討した．【方法】対象は，術前評価のため優位半球側頭葉底面を含む領域に硬膜下電極を留置した患者2名（難治てんかん患者，脳腫瘍患者）．電極留置前に，数量判断課題を比較対照とし類義語判断課題下でのfMRIを施行した．次に電極留置中に類義語判断課題・数量判断課題を用い事象関連電位を大脳皮質から記録し，両課題での事象関連電位を比較した．両検査とも患者の同意を得て施行した．（倫理委員会承認C533，C570）【結果】fMRIでは2例ともに，左下前頭回周囲，左上側頭回後方，両側後頭葉に加えて，左側頭葉紡錘状回周囲に賦活が見られた（SPM8，uncorrected $p<0.001$（症例1），$p<0.005$（症例2））．事象関連電位では，左前部紡錘状回および周囲の電極から類義語判断課題においてのみ，200-300 msを起始とし，420-550 msで陽性に最大となる電位が記録され，これら電極位置はfMRIの賦活部位と概ね合致していた．【結論】類義語判断課題を用いたfMRI・事象関連電位の結果は，側頭葉底部前方領域の意味処理機能の存在を示唆し，その詳細な領域の同定に有用であった．同課題を用いたfMRIは，優位半球側頭葉底部の意味処理の中枢を非侵襲的に同定でき，機能的脳外科手術における術前の言語機能評価および術後の機能温存において有用である可能性が示唆された．

P(1)-253
扁桃体病変を認める側頭葉てんかんにおける高次脳機能障害の特徴

[1]静岡てんかん・神経医療センター神経内科，[2]静岡てんかん・神経医療センター脳神経外科，[3]静岡てんかん・神経医療センター精神神経科
臼井桂子[1]，寺田清人[1]，臼井直敬[2]，松田一己[2]，荒木邦彦[1]，荒木保清[1]，
鳥取孝安[2]，馬場好一[2]，井上有史[3]

【背景】辺縁系に属する扁桃体は，てんかん焦点となりうることが知られているが，海馬硬化をともなう内側側頭葉てんかんと比較すると実態が十分に解明されていない．【目的】扁桃体病変を認める側頭葉てんかんにおける高次脳機能障害の特徴を明らかにする．【方法】難治てんかんで，長時間ビデオ脳波検査，解剖学的画像検査，機能画像検査を含む術前検査を実施して手術適応と判定された症例のうち，MRIで右扁桃体に腫大性病変を認め，同部位をてんかん原性領域と同定して外科治療を行った19名と，コントロール群として右海馬硬化をてんかん原性領域と同定して外科治療を行った33名を対象とし，術前の神経心理検査成績（WAIS-R/III，WMS-R）を下位検査項目も含めて検討した．なお，術式は全例で選択的扁桃体海馬切除術であった．【結果】扁桃体病変群の手術時年齢は15～42歳，発症年齢は0～41歳であった．神経心理検査項目のうち，WAIS-R/IIIにおいては下位検査項目の「符号」の得点，WMS-Rにおいては「注意・集中力指数」が他の項目と比較して低い傾向が認められた．【結論】扁桃体は，情動，特に恐怖，の発現と，情動を伴う学習に関与するとされるが，てんかんとの関連においては，情動よりも，照合力，記銘力，注意力といった，作業遂行能力に関与する高次脳機能への影響を持つ可能性が示唆された．

P(1)-254
特発性全般てんかんにおける表情認知機能の検討

[1]産業医科大学神経内科，[2]京都府立医科大学神経内科，[3]昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門
田中章浩[1,2]，赤松直樹[1]，山野光彦[1]，中川正法[2]，河村　満[3]，辻　貞俊[1]

【目的】てんかん発作が十分にコントロールされ，知能や記憶機能に問題がないにも関わらず，正常な日常生活の営みや職場復帰を果たすことができない患者が存在する．原因として，他者の表情や言動を推測し，自己生存に必要な意思決定を行いながら，円満な対人関係を形成・維持していく社会的認知機能の低下が推測される．そこで，社会的認知機能の一つである表情認知機能を評価することを目的とする．【方法】対象は外来治療中の特発性全般てんかん（IGE）の患者26名（年齢36.5（±15.1）（mean±SD）），正常対象群26名（年齢37.0（±12.9）（mean±SD））を設定した．方法は表情認知の評価方法である動画表情刺激課題を用いて表情認知機能の評価を行った．動画表情刺激課題は俳優男女各1名が基本6表情（「喜び」，「怒り」，「悲しみ」，「嫌悪」，「恐怖」，「驚き」）を行い，それぞれの表情を正面と斜めから撮影した表情ビデオを12.1インチ型モニターで提示し，各表情がどの表情を呈しているのか，被験者が選択肢により回答するという課題である．【結果】動画表情刺激課題の正解率は正常対象群92.8%，IGE群85.4%でありIGE群で有意な低下を認めた．表情別でみると，「嫌悪」，「恐怖」，「悲しみ」の表情認知スコアがIGE群で低下していた．【結論】IGE患者では「嫌悪」，「恐怖」，「悲しみ」の認知が困難であった．特発性全般てんかんでは表情認知が困難となり，社会的認知機能に影響することが示唆された．

P(1)-255
てんかん性高次脳機能障害（E-HBD）の症候と病巣

昭和大学病院神経内科
杉本あずさ，二村明徳，石垣征一郎，河村　満

【目的】てんかん性高次脳機能障害（Epilepsy with higher brain dysfunction; E-HBD）は，てんかん重積の有無や，症状の一過性・持続性を問わない．可逆性であり，疑い症例に対して抗てんかん薬の適応が積極的に考慮されるべきである．本研究では，E-HBDの症候と，画像検査を補助として推定される病巣の関連について検討する．【方法】対象は，E-HBD7例である（男性4例・女性3例，平均71歳，全て右利き）．症候の神経心理学的検討を行い，MRI・脳波・脳血流SPECT・イオマゼニルSPECTを用いた病巣解析と比較した．【結果】症候は，健忘4例・注意障害を主徴とした認知症様1例・失語2例だった．脳波では，健忘の2症例で側頭部に，認知症様の症例では前頭部に，てんかん焦点が推定された．一方で，脳波で異常所見を認めない症例が2例あった（健忘1例，失語1例）．MRIでは，健忘の2症例で海馬硬化症を認めた．脳血流SPECTは健忘4例で有症状時に施行したが，症候と関連する血流亢進域はなかった．全7例で抗てんかん薬内服による症状改善後に脳血流SPECTを施行し，いずれも側頭葉を含む血流低下域を認めた．イオマゼニルSPECTでは，健忘1例で右前頭葉から頭頂葉に，他の健忘1例で右大脳半球全体および左前頭葉に，認知症様1例で左側頭葉に集積低下を認めた．【結論】1）症候に一致して，脳波および間欠期の脳血流SPECTで，側頭葉起源のE-HBDが推定される症例が2例だった．2）一方で，有症状（健忘）時の脳血流SPECTや，抗てんかん薬により症状消失した後のイオマゼニルSPECTでは，てんかん焦点を特異的に検出することは困難だった．3）E-HBDは，病巣の同定には今後多数例を検討することが必要であり，臨床上は症候から積極的な抗てんかん薬の導入が重要であることが確認された．

P(1)-256
重症心身障害児施設における難治てんかん

東京都立北療育医療センター神経内科
竹内千仙，望月葉子

【目的】重症心身障害児（者）病棟に長期入所中の患者の，てんかんの特徴について検討する．【方法】対象は，家庭での養育困難などの理由から重症心身障害児（者）病棟に長期入所中の患者37名．基礎疾患，合併症，てんかん合併の頻度，併用薬などについて検討した．【結果】患者は男性20名，女性17名，平均年齢は41.9歳．基礎疾患は，脳性麻痺 19例，脳炎・脳症後遺症 4例，Lennox-Gastaut症候群 3例，頭部外傷後遺症 2例，染色体異常症 2例（うち，パリスタ・キリアン症候群 1例），レット症候群 1例，脆弱X症候群 1例，歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 1例，家族性痙性対麻痺 1例，ペリツェウス・メルツバッハー病 1例，先天性リジン尿症 1例，滑脳症 1例であった．全例に重度の精神遅滞の合併があり，日常生活動作は寝たきりで全介助のものが17例であった．経管栄養が10例あり，うち8例は胃瘻造設後で，気管切開が7例，3例は夜間に人工呼吸器を使用していた．てんかんの合併は28例（75.6%）あり，全例が症候性てんかんで，難治てんかんが9例あった．抗てんかん薬は平均2.5（1～5）剤併用していた．IQ20未満の重度精神遅滞ではてんかんの合併率が96.0%であるのに対し，IQ20以上のものでは33.3%であった．日常生活動作の程度とてんかん合併率との関連では，寝たきりで全介助のものではてんかんの合併が95.1%であり，座位獲得例では65.0%であった．【結論】重症心身障害児（者）病棟には，様々な疾患の患者が入所しているが，てんかんの合併が多く，難治てんかんが多い．症候性てんかんが多く，精神遅滞および四肢の麻痺が重度のものほど，てんかんの合併が多い傾向にあった．

P(1)-257
ウンベルリヒト・ルンドボルグ病と良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんの全国調査

[1]京都大学医学部神経内科，[2]京都大学呼吸管理睡眠制御学講座，[3]札幌医科大学神経内科
小林勝哉[1]，人見健文[1,2]，近藤孝之[1]，松本理器[1]，川又　純[1,3]，高橋良輔[1]，池田昭夫[1]

【目的】進行性ミオクローヌスてんかん（progressive myoclonus epilepsy: PME）と類縁疾患である良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん（benign adult familial myoclonus epilepsy: BAFME）は神経内科領域の重要なてんかん症候群だが，本邦における臨床像は不明な点が多い．我々は本邦におけるこれらの疾患頻度に関する一次調査を行った．その結果頻度の高かったPMEの一疾患であるウンベルリヒト・ルンドボルグ病（Unverricht-Lundborg disease: ULD）とBAFMEに関して，病態および欧州例との異同有無を明らかにする目的で臨床情報の二次アンケート調査を行った．【方法】調査協力がえられた医師35名に，ULDとBAFMEの確定例・疑い例に関する調査票を送付した．患者背景，臨床症状，電気生理学的検査・画像検査，遺伝子検査（ULDのみ），治療を調査項目とした．【結果】1）ULD:19例の回答をえた（遺伝子診断確定12例）．症状の平均発症年齢は，ミオクローヌス14.6歳，てんかん発作13.5歳であった．5例で成人以降病状の進行が比較的緩徐になった．脳波上全般性てんかん性放電は73.7%で出現し，巨大SEPを施行例の73.3%で認めた．2）BAFME:105例の回答をえた．平均発症年齢は，皮質振戦31.3歳，てんかん発作34.7歳で，皮質振戦の発症が約3.4年先行した．5.4%で皮質振戦によりADL障害をきたした．小脳失調は3.0%，認知機能障害は7.9%，性格変化・精神症状は12.9%でみられた．脳波上てんかん性放電は68.1%で出現し，巨大SEPを施行例の77.6%で認めた．治療薬はVPA，CZPの使用が多く，その他皮質振戦に対するLEV著効例がみられた．【結論】ULDの臨床像は欧州例と概ね一致し，また約1/4で成人以降病状進行が緩徐になった．ULD疑いのPME症例では遺伝子診断が長期的な治療方針の決定に有用と考える．BAFMEでは病態の多様性を認め，今後疾患の周知と適切な治療薬選択のために，確固たる臨床診断基準確立が必要と考える．

P(1)-258
辺縁系脳炎類似の症状で初発した複合ヘテロ接合性に新規変異を有する有棘赤血球舞踏病

[1]国立精神・神経医療研究センター病院精神科，[2]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科，[3]鹿児島大学大学院医歯学総合研究科精神機能病学分野
村田佳子[1]，冨岡　悠[1]，渡辺雅子[1]，有馬邦正[1]，佐野　輝[3]，坂本　崇[2]，村田美穂[2]

【目的・方法】有棘赤血球舞踏病（ChAc）では，てんかん発作で初発する症例が報告されているが，てんかん以外の精神・神経症状が出現するまでChAcとの診断は困難である．辺縁系脳炎後てんかんとして治療されていたChAcの臨床経過を検討した．【結果】症例は37歳女性．既往歴，家族歴に特記事項なし．26歳全身けいれんが出現し入院．髄液細胞数7/mm3，脳波上両側広汎性徐波，頭部MRI拡散強調画像で海馬内側高信号変化と腫大を認めた．各種ウイルス抗体価は陰性で，非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断された．同時期に深部腱反射低下，CK上昇，ECD-SPECTで両側基底核の血流低下を認めた．抗てんかん薬を開始し，以後てんかん発作は年数回程度だったが，28歳情動の不安定さが出現，30歳頃発作回数が月単位に増加した．万引きを繰り返すため精査入院した．記銘力低下に加え盗食，内服薬の破棄などの行動がみられた．発作の増悪が原因と考え，抗てんかん薬調整と生活指導を行い上記行動は改善した．退院後徐々に構音障害が増悪し転倒しやすくなった．36歳こだわりや脱抑制を認め精査入院．前頭葉機能障害，記銘力低下，舌不随意運動，末梢神経障害，頭部MRIで両側尾状核萎縮を認め神経変性疾患を疑った．有棘赤血球16%，VPS13A のexon60-61の欠失と新規変異であるexon3の欠失を複合ヘテロ接合性に認め，ChAcと確定診断された．【考察】本例は辺縁系脳炎急性期以降に記銘力低下が進行し，前頭葉機能障害，舌の不随意運動が出現した．また，病初期より腱反射低下，CK上昇を認めていたことから，辺縁系脳炎の後遺症とされていた症状は，ChAcが原因と考えられた．本例以外に，発症初期に辺縁系脳炎と診断されたChAcの一例が報告されており，辺縁系脳炎類似の症状で発症するChAcの存在が示唆された．

P(1)-259
良性家族性新生児てんかん2家系で認めたKv7.2，Kv7.3新規遺伝子変異の機能解析

[1]福島県立医科大学医学部神経内科学講座，[2]福岡大学医学部小児科
杉浦嘉泰[1]，井原由紀子[2]，石井敦士[2]，宇川義一[1]，廣瀬伸一[2]

【目的】良性家族性新生児てんかん（benign familial neonatal epilepsy; BFNE）の原因として，中枢神経系に発現する電位依存性K^+チャネル $K_v7.2$，$K_v7.3$の遺伝子変異が報告された．我々は以前本学会で，本疾患で認めた変異$K_v7.3$の機能障害を報告したが，今回，新たに本疾患2家系で各々$K_v7.2$をコードする*KCNQ2 (R581X)*および$K_v7.3$をコードする*KCNQ3 (S337Y)*の遺伝子変異を同定した．本疾患の発症機序を明らかにするために，これらについて電気生理学的に機能解析を施行した．【方法】ヒト*KCNQ2*と*KCNQ3* の野生型cDNAを作製した．*KCNQ2*にR581X変異を，*KCNQ3*にS337Y変異を導入した．野生型および変異型*KCNQ2*，*KCNQ3*を各々HEK293細胞に遺伝子導入し，$K_v7.2$あるいは$K_v7.3$を発現させた．これらのHEK293細胞からパッチクランプ法によりK^+電流を記録した．【結果】野生型ではいずれも正常なK^+電流を認めた（*KCNQ2* n=7，*KCNQ3* n=12）が，*KCNQ2 (R581X)* n=3，*KCNQ3 (S337Y)* n=5ではK^+電流を認めなかった．【結論】変異チャネルではK^+透過性が消失し，興奮により脱分極した神経細胞膜の再分極が障害されるため，神経細胞の興奮閾値が低下すると考えられた．

P(1)-260
モデルラットを用いた実験的局所皮質異形成の形成に関する組織学的検討

[1]飯塚病院神経内科，[2]九州大学大学院医学研究院神経内科学
高瀬敬一郎[1]，重藤寛史[2]，進村光規[2]，鎌田崇嗣[2]，吉良潤一[2]

【目的】難治性てんかんの原因の一つに局所皮質異形成があるが，その成因やてんかん原性については明らかではない．我々は以前の報告でラット胎児脳へ局所的に寒冷傷害を与えることによりヒトの局所皮質異形成類似の皮質構造を有するモデルを作製し，この異形成がてんかん原性の獲得を加速させることを報告した．しかしこの局所皮質異形成の成立機序は不明である．今回前回の報告に加え，胎児脳の組織学的変化を経時的に長期間観察し，異形成の成立機序を検討した．【方法】胎生17日にSprague-Dawleyラットの左頭蓋部に凍結プローブを子宮壁の外から接触させて脳に局所傷害を作製した．作成後，Embryonic Day 17（E17; n=7），E19（n=7），E21（n=7），Postnatal Day 28（P28; n=7），P78（n=7）に胎児ラット脳を摘出し，形態学的・組織学的な検討を行った．【結果】E17の組織では脳表直下にくも膜下出血を，E19では刺激部直下の皮質組織の広汎な壊死を認めた．E21では経時的に皮質組織の修復を認めたが，層構造は形成されず，皮質下に遊走障害を来した神経細胞（実験的皮質異形性）を確認した．また免疫染色ではradial griaの形態異常が認められ，神経細胞の遊走障害の原因と考えられた．一方局所的な損傷部位以外の皮質層構造は保たれていた．P28，P78の成熟ラットの脳でもそのまま皮質異形性は存在しており，胎児期の傷害が吸収されず残存することが示唆された．【結論】胎児期ラット脳への寒冷傷害後の修復は急速に行われ，出生時点での層構造の形成不全と皮質下の細胞群が，そのまま残存し，てんかん原性を持った皮質異形成・異所性灰白質に成長すると考えられた．

P(1)-261
自発てんかん発作を有する皮質異形成ラットモデルでのコネキシン群蛋白の役割の検討

[1]九州大学大学院医学研究院神経内科学，[2]九州大学大学院医学研究院神経病理学
鎌田崇嗣[1]，高瀬敬一郎[1]，重藤寛史[1]，鈴木　論[2]，真崎勝久[1]，吉良潤一[1]

【目的】胎児期の大脳半球皮質に冷却損傷を加え，両側に皮質異形成を作製した皮質異形成モデルラットでは，生後6週目以降に発作波が海馬に限局する自発てんかん発作を確認，側頭葉てんかん類似の発作症状がみられることを私達は以前報告した．また，近年グリア細胞間でgap junctionを形成し，細胞間情報伝達や恒常性維持に重要な役割を果たすコネキシン群蛋白（Cx）であるCx43の発現の増加がヒトの海馬硬化切除標本にてみられており，興奮性の異常神経ネットワークの形成に寄与している可能性が指摘されている．今回，このモデルにおいて海馬自発てんかん発作発症に対するコネキシン群蛋白の役割を検討した．【方法】妊娠18日目の母ラットの腹腔より取り出した子宮壁の外側から胎児ラットの両頭蓋部に，冷却損傷を片側2ヶ所ずつ（計4ヶ所）加え，両側半球性に皮質異形成を作成した．生後3週目（n=5），10週目（n=5）に潅流固定を行い脳組織標本を作製した．また，冷却損傷を加えないシャム手術ラットにおいても同様に脳組織標本を作製した．脳組織標本に対して，Cx43の免疫染色を行い，さらにdensitometryによる半定量的解析にて皮質異形成ラットモデルとシャム手術ラットの海馬でのCx43の発現を比較した．【結果】生後3週目の脳組織標本のCx43免疫染色でのdensitometryによる半定量的解析では，シャム手術ラットと比較して皮質異形成モデルラットの海馬にてCx43の染色強度の有意な上昇はみられなかった（21.67vs 23.93）．生後10週目では，シャム手術ラットと比較して皮質異形成モデルラットの海馬にてCx43の染色強度の有意な上昇がみられた（36.34 vs 20.78；$p<0.001$）．【結論】皮質異形成モデルラットの海馬自発てんかん発作の発症の機序として，海馬におけるCx43の発現の上昇に関連した興奮性の異常神経ネットワークの形成が背景にあることが示唆された．

P(1)-262
2012年6月・メチル水銀汚染地域住民健康調査

[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
高岡　滋[1]，板井陽平[2]，川上義信[2]，藤野　糺[2]

【目的】2009年9月にひきつづき，2012年6月，不知火海沿岸一円の住民健康調査をおこない，メチル水銀による健康影響の可能性のある住民の症候を調査した．【方法】2012年6月24日，メディア，一部地元自治体の広報誌，水俣病患者団体等を通じて，不知火海沿岸一円の住民に検診受診をよびかけた．問診のほか，診察方法の研修を行った130余名の医師により神経所見がとられた．検診場所は，水俣市内2ヶ所，出水市内1ヶ所，天草地域3ヶ所の合計6ヶ所．自覚症状と神経所見の比較検討をおこなった．検診受診者にデータ収集と研究発表に関する告知をおこない，受診者全員に研究協力についての承諾を得た．【結果】1,396名（男/女=708/688，平均年齢64.1±12.4歳）が受診した．うち，過去に水俣病検診の受診歴があるもの85名（6%），ないもの1272名（91%），不明39名（3%）であった．6会場の受診者の平均年齢はいずれも60代であった．両手のしびれ（常時あるもの50%），身体のふらつき（同30%），味覚低下（同18%）などの，水俣病に特異的・非特異的症状の出現傾向は各会場で高く傾向は類似していた．また，四肢末梢の触覚障害（73%），痛覚障害（82%），両視野狭窄（26%），開眼片足立ち不能（25%），ジアドコキネーシスの異常（13%）などの神経所見が認められ，その出現傾向は各会場で類似していた．自覚症状，神経所見の出現傾向は，2009年の検診結果と類似していた．受診者を，①1969年11月30日以前の出生者でありかつ水俣病特措法の対象地域に居住歴のあるもの，②同じ条件で対処地域居住歴のないもの，③1969年12月1日以降の出生者の3群に分けた時，①～③各群の症候の出現傾向は類似していた．【結論】2012年6月の段階での検診受診者も2009年受診者と同様の症候が認められており，受診住民がメチル水銀による健康影響を受けていることを示している．不知火海沿岸には，まだ数多くの同様の住民が残されていることを示している．

P(1)-263
ラットメチル水銀亜急性中毒モデルにおける血管内皮細胞成長因子（VEGF）抑制療法の検討

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]国立水俣病総合研究センター基礎研究部病理室，[3]国立水俣病総合研究センター臨床部
高橋哲哉[1]，藤村成剛[2]，臼杵扶佐子[3]，西澤正豊[1]，下畑享良[1]

【目的】メチル水銀中毒による中枢神経障害の病態メカニズムは明らかでない．水俣病患者剖検脳において浮腫や点状出血が神経障害の強い部位で見られており，メチル水銀による血液脳関門（BBB）の破綻が神経障害に関連する可能性がある．我々は昨年の本学会において，ラットへのメチル水銀投与が血管内皮細胞成長因子（VEGF）を小脳アストロサイトに誘導し，BBBの破綻を引き起こす可能性を報告した．今回，このラットメチル水銀亜急性中毒モデルに抗VEGF抗体を投与し，VEGF抑制による治療効果を検討した．【方法】6週齢の雄性Wister ratを対照群とメチル水銀投与群に分け，後者は抗VEGF抗体非投与群，低用量投与群，高用量投与群に分類した（各群n=8）．メチル水銀投与群は20 ppmメチル水銀水に4週間曝露した．Evans Blue（EB）を腹腔内に投与し1時間後に経心臓的に冷生食で潅流後，摘出した脳組織中のEBの吸光度を測定しBBB機能を評価した．運動機能評価は後脚交叉現象を用いた．【結果】EBの血管外漏出に，4群間で有意な変化を認めなかった．運動機能は抗VEGF抗体非投与群で低下し，高容量投与群で保たれる傾向を認めたが有意差は見られなかった．【結論】本モデルにおいて，抗VEGF抗体の投与によってEBの血管外漏出に有意な変化は見られなかったが，運動機能については抗VEGF抗体が機能低下を抑制する可能性が示唆された．今後，BBB構成蛋白の定量によるBBB機能の更なる検討，また抗VEGF抗体の投与量や抗VEGF抗体以外のVEGF抑制薬の検討が必要と考えられた．

P(1)-264
有機ヒ素化合物曝露による脳容積変化の検討

[1]筑波大学医学医療系神経内科学，[2]筑波大学医学医療系精神医学，[3]筑波大学医学医療系放射線診断学
石井一弘[1]，根本清貴[2]，増本智彦[3]，玉岡　晃[1]

【目的】中枢神経系へのDPAA残留は数年に亘ることがモデル動物や実際のDPAA曝露者の機能画像などで証明されているが，DPAAが脳形態にどのような影響を与えるかは調べられてない．高濃度DPAAに曝露された住民，低濃度DPAAに曝露された住民と健常者ボランティアの脳構造MRI解析（VBM）を行うことでDPAAの脳容積に及ぼす影響を明らかにする．【方法】頭部MRIは筑波大学附属病院のMRI装置（Gyroscan NT-Intera 1.5T）を使用し，T1強調（3次元fast field echo法）で撮像した．対象者は高濃度DPAA曝露群（A地区群:19名，男8名，女11名，平均38.8歳），低濃度DPAA曝露群（非A地区群:24名，男15名，女9名，平均38.9歳），健常者群（16名，男4名，女12名，平均38.9歳）とし，DPAA曝露者は曝露中止から約5年後に撮像したMRIデータを解析に使用した．3次元T1強調画像のdicomデータをNIfTI画像データに変換して MatlabとSPM8にて解析した．SPM8でMRIの灰白質を抽出し，DARTEL法にて解剖学的標準化を行い，Voxel to Voxelで比較し，ANOVAにてp<0.05の確率で有意に容積低下している脳部位を脳座標上に描画した．さらに容積低下部位，飲水中止からMRI撮像までの日数，血算，生化学検査値を群間検定した．【結果】高濃度DPAA曝露群，低濃度DPAA曝露群，健常群の3群間で年齢構成に有意差を認めなかった．高濃度曝露群と低濃度曝露群は共に健常群と比べて両側被殻で有意な脳容積低下を認めた．高濃度曝露群と低濃度曝露群での被殻容積の差は見られなかった．飲水中止からMRI撮像までの日数，血算および生化学検査値は3群間で有意差を認めなかった．【結論】DPAA慢性曝露で線状体dopamine受容体の機能低下が惹起されることがマウスにて報告されている．（宮川ら，2007）DPAA曝露により両側被殻が障害され萎縮したと考えるが，本研究のDPAA曝露者にパーキンソン症候が認められなかったことから，モデル動物を用いた更なる検討が必要である．

P(1)-265
宮崎県土呂久地区における慢性ヒ素中毒後遺症患者の臨床症状と神経生理学的検査

[1]宮崎大学病院神経呼吸内分泌代謝学分野，[2]潤和会記念病院臨床検査部，[3]国立病院機構宮崎東病院神経内科，[4]潤和会記念病院脳神経センター
望月仁志[1]，八木和広[2]，石井信之[1]，松崎崇史[2]，谷口晶俊[1]，塩見一剛[1]，塩屋敬一[3]，鶴田和仁[4]，中里雅光[1]

【目的】宮崎県高千穂町土呂久鉱山では，1920年から1962年までの間，亜ヒ素酸ガスの飛散により慢性ヒ素中毒患者が生じ，1973年公害病に指定された．2002年の同地区における川崎らの報告では，全身の表在・深部覚の高度障害例があったが，神経伝導検査と神経生検による病理学的検討では軽度の軸索変性を認めるのみであった．今回はこのような高度の感覚障害を呈する患者の臨床症状の分析，および末梢神経伝導検査，体性感覚誘発電位を記録し，その特徴を分析した．【方法】対象は，左右差のない高度の感覚障害を認めるが，それ以外には明らかな神経学的異常を呈さない慢性ヒ素中毒後遺症患者5名（男性2人，女性3人；平均年齢 80歳）．神経学的診察，末梢神経伝導検査（右正中神経，脛骨神経，腓腹神経），左右正中神経体性感覚誘発電位を分析した．【結果】全例において，顔面を含む全身の表在・深部覚の脱失もしくは高度障害を呈した．この感覚障害は四肢末端で特に強い障害を示す傾向があった．腱反射は正常からやや減弱，明らかな筋力低下は認めず，Romberg徴候は陽性であった．末梢神経伝導検査は全例で正常範囲内であった．体性感覚誘発電位では末梢成分であるN9 onsetは1例で遅延していた．後索成分であるN11 onsetは全例，延髄成分であるP13/14 onsetは4例で消失していた．大脳皮質成分であるN20 onsetは全例で導出され，中枢感覚伝導時間N9-N20 onset間潜時は全例で軽度遅延していた．【結論】慢性ヒ素中毒後遺症患者における感覚障害は末梢神経障害のみならず，中枢神経障害も関連することが示唆された．

P(1)-266
Glufosinate，除草剤の有効成分の一つ，による逆行性健忘

自治医科大学神経内科
池口邦彦，静間奈美

【目的】Glufosinateを含有する除草剤の中毒で，逆行性健忘が惹起されたと考えられる症例報告がある．Glufosinateのみの投与で逆行性健忘が惹起されうるかについて動物実験の報告はない．Glufosinateによりマウスに前向性健忘および逆行性健忘が惹起されうるかについて検討した．【方法】53匹のC57BL6マウスを使用．前向性健忘の評価：まず生食に溶解した50mg/kgのglufosinate ammonium salt，又は生食を腹腔内投与し，その2週後にcontextual および cued fear conditioningを行った．その約24時間後にそれらの記憶について評価した．逆行性健忘の評価：まずcontextual および cued fear conditioningを行い，その約24時間後に生食に溶解した50mg/kgのglufosinate ammonium salt，又は生食を腹腔内投与した．その2週後に上記の記憶について評価した．記憶保持評価はfreezing時間の%で行った．【結果】前向性健忘の評価：平均freezing responses（%）で評価されたcontext-dependentな記憶保持は，学習前glufosinate投与群と生食投与群では差を認めなかった（33.5±16.1 and 34.4±19.0）．平均freezing responses（%）で評価されたcue-dependentな記憶保持は，学習前glufosinate投与群と生食投与群では差を認めなかった（49.5±19.1 and 52.3±22.9）．逆行性健忘の評価：学習後にglufosinate投与された群では，生食投与群と比べ有意にcontext-dependent freezing responses（%）の記憶保持が低下していた（2.8±5.3 and 43.3±25.9，p<0.001）．学習後にglufosinateを投与された群では生食投与群と比べて有意にcue-dependent freezing responses（%）の記憶保持が低下していた（12.2±9.8 and 46.1±23.9，p<0.001）．【結論】Glufosinateは，マウスで前向性健忘を伴わない逆行性健忘を惹起することが確認された．

P(1)-267
クリオキノールの神経細胞に対する毒性発現のメカニズム

[1]国立病院機構徳島病院神経内科，[2]国立病院機構徳島病院臨床研究部
川村和之[1]，十河正子[2]，藤本美希[2]，牧田紀子[2]，三ツ井貴夫[2]

【目的】亜急性脊髄視神経症（SMON）は消化器症状に加えて，種々の中枢・末梢神経症状をきたす薬物中毒である．原因物質であるクリオキノール（CQ）は二価金属イオンのキレート作用を有する脂溶性化合物であるものの，その神経細胞に対する障害機序は現在なお明らかではない．本研究では，CQの神経細胞毒性について，活性酸素ならびにスカベンジャーの観点から検討した．【方法】培養神経細胞（SH-SY5Y）の細胞内ROS産生とcell viabilityに対するCQの影響を調べた．ウシ赤血球由来のSODとSH-SY5Y細胞の細胞質分画のSOD活性に対するCQの影響を，チトロームC法を用いて調べた．また，亜鉛・鉄・銅イオンの添加がCQ存在下のSH-SY5Y細胞のcell viabilityに及ぼす影響について調べた．【結果】CQはSH-SY5Y細胞の細胞内ROS産生を増強し，かつ濃度依存性にcell viabilityを減少させた．CQによるcell viabilityの減少はSODを添加することでレスキューされた．CQは，ウシ赤血球とSH-SY5Y細胞質分画のSOD活性を濃度依存性に阻害した．SOD特異的阻害剤diethylthiocarbamate（DDC）も同様にSH-SY5Y細胞のcell viabilityを減少させた．神経細胞毒性を示す高濃度のCQ存在下では，低濃度の亜鉛・鉄・銅イオンを添加することによってSH-SY5Y細胞のcell viabilityは減少した．一方，細胞毒性を示さない低濃度のCQ存在下では，高濃度の銅イオンのみSH-SY5Y細胞のcell viabilityを減少させた．【結論】培養神経細胞に対して，CQはROSの産生を増大させることで細胞障害をきたすことが示唆された．また，その機序としてCQによるSOD1活性の抑制が関与している可能性がある．

P(1)-268
The role of ephrinA5-EphA4/EphA5 systems in cocaine-induced responses

大阪バイオサイエンス研究所システムズ生物学部門
木村健介，疋田貴俊，矢和多智，山口隆司，中西重忠

【目的】In the basal ganglia, the nucleus accumbens (NAc) controls acute and adaptive behavioral responses to cocaine administration. Inputs from the NAc are transmitted through two parallel pathways, named the direct and indirect pathways, and converge at the substantia nigra pars reticulata (SNr). Our previous study revealed that the dual stimulation of the SNr by both pathways is necessary for the acute response to cocaine administration, but that the direct pathway predominantly controls the adaptive response to repeated cocaine administration.This study aimed at exploring the molecular and signaling mechanisms that underlie these different adaptive reactions.【方法】We examined a genome-wide expression profile of the SNr of three types of experimental mice: the direct pathway-blocked D-RNB mice, the indirect pathway-blocked I-RNB mice, and wild-type mice.【結果】We identified the up-regulation of ephrinA5, EphA4, and EphA5 specific to D-RNB mice during both acute and adaptive responses to cocaine administration. The activation by EphA4 and EphA5 in the SNr of wild-type mice by use of the immunoadhesin technique suppressed the adaptive response to repeated cocaine administration. Furthermore, cocaine exposure stimulated the phosphorylation of Erk1/2 in ephrinA5-expressing SNr cells in a direct pathway-dependent manner.【結論】The results have demonstrated the importance of ephrinA5-EphA4/EphA5 system in the direct pathway-dependent regulation of the SNr in cocaine-induced responses and would provide valuable therapeutic targets of cocaine addiction.

P(1)-269
筋萎縮性側索硬化症の下位運動ニューロン障害の腰仙髄における進展形式の検討

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[2]東京医科歯科大学医学部附属病院検査部，[3]千葉大学大学院医学研究院神経内科，[4]京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科，[5]武蔵野赤十字病院神経内科，[6]関東中央病院神経内科，[7]中野総合病院神経内科
関口輝彦[1]，叶内　匡[2]，澁谷和幹[3]，能登祐一[4]，八木洋輔[5]，稲葉　彰[6]，阿部圭輔[7]，三澤園子[3]，織茂智之[6]，小林高義[7]，鎌田智幸[5]，中川正法[4]，桑原　聡[3]，水澤英洋[1]，横田隆徳[1]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）の臨床症状について，身体の一部位に初発して連続した部位に順々に拡大すると近年指摘されている．しかし我々は，胸腰仙髄の各髄節レベルの針筋電図所見を用いて検討し，脳神経・頸髄領域発症のALSにおいても，中間髄節をスキップしたままL5やS1髄節に非連続的に障害を来たすことを昨年報告した．今回我々はL5やS1髄節の非連続的な障害がどのように進展するのか，針筋電図所見から再検討を加えた．【方法】球・呼吸症状ないし上肢筋力低下で初発し孤発性ALSを疑われた患者で，改訂El Escorial基準で最終的に診断確定した32名を対象とした．腰椎症の合併は除外した．初発側の第一背側骨間筋（FDI），T10・L5傍脊柱筋（PS），内側広筋（VM），大腿直筋（RF），前脛骨筋（TA），大腿二頭筋（BF），腓腹筋（GC）で安静時針筋電図検査を施行，脱神経電位（DP；線維自発電位，陽性鋸波）および線維束電位（FP）の出現率を検索した．【結果】FDIでは94%でDP，63%でFPを認めた．L3支配筋であるVM，RFではそれぞれDPが16%，13%，FPが41%，44%に出現した．L5支配のL5PS，TAではそれぞれDPが72%，47%，FPが38%，53%に出現した．S1支配のBF，GCではそれぞれDPが38%，25%，FPが56%，59%で認められた．【結論】ALSの経過中，FPはDPより早期に出現するとされ，初発部位ではDP，それ以外ではFPが出やすいとされている．上半身に初発したALSの腰仙髄領域においても，L5髄節のみはDPが主体であるという結果から，L5髄節とそれ以外では障害時期に時間差があると考えられる．腰仙髄領域ではまずL5髄節に異常をきたし，そこから周囲の髄節に異常が広がっていく可能性が示唆された．

P(1)-270
頸椎症を伴った筋萎縮性側索硬化症での短母指外転筋・小指外転筋CMAP振幅の比較検討

山口大学大学院医学系研究科神経内科学
小笠原淳一，大石真莉子，清水文崇，尾本雅俊，古賀道明，川井元晴，神田　隆

【目的】頸椎症を伴った筋萎縮性側索硬化症（ALS）で短母指外転筋（APB）と小指外転筋（ADM）の複合筋活動電位（CMAP）振幅を比較し，APBのADMに対する有意な萎縮が頸椎症を伴ったALSで出現することを明らかにする．【方法】対象は2003年から2012年に入院し，El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準でpossible ALS以上と診断され，かつMRIで画像的な頸椎症の所見を有した患者24例（女性7例，男性17例，年齢65.5±9.5歳．経過12.5±4.9ヶ月，possible ALS 3例，probable ALS 11例，definite ALS 10例，球麻痺型ALSは除外した．）APBとADMのCMAP振幅は基線からnegative peakまでを計測した．手内在筋の筋力低下が優位な側を測定対象筋とした．糖尿病，末梢神経障害，手根管症候群の合併例は除外した．【結果】APBのCMAP振幅は3.7±2.7mV，ADMでは5.3±4.1mVであり，APBのCMAP振幅はADMより有意に振幅が低下していた（P＜0.05）．APBのCMAP振幅がADMより低下していた症例は71%であった．【結論】ALS患者の母指球の小指球に対する顕著な萎縮はsplit hand と呼ばれ臨床的に重要な所見である．ALS患者ではAPBのCMAP振幅はADMよりも有意に低振幅であることが報告され，頸椎症性筋萎縮症ではADMのCMAP振幅がより低下していると報告されている．頸椎病変を伴うALSと頸椎症性筋萎縮の鑑別はしばしば困難なであるが，APBのCMAP振幅のADMに対する低下は頸椎症を合併したALSの診断に有用なマーカーとなると考える．

P(1)-271
神経伝導検査における筋萎縮性側索硬化症のsplit handの検討

広島西医療センター神経内科
牧野恭子，檜垣雅裕，渡辺千種

【目的】筋萎縮側索硬化症（ALS）では，短拇指外転筋（APB），第一背側骨間筋（FDI）などの拇指球筋が早期より萎縮し，小指外転筋（ADM）などの小指球筋は保たれるsplit handという現象が高頻度にみられることが知られており，支配神経や支配髄節に一致しない神経変性進行の差が存在することが示唆されている．この病態を明らかにし，頚髄症やそのほかの運動ニューロパチーとの鑑別に有用かどうかを検証するために，神経伝導検査（NCS）におけるALSのAPB，FDI，ADMでの複合活動電位振幅（CMAP）を他疾患と比較検討した．【方法】対象は発症早期のALS患者4例（男性3例，女性1例．平均年齢57.0歳．平均罹患期間6.7ヶ月）．比較対照の頚髄症2例（男性2例，平均年齢63.7歳）と多巣性運動ニューロパチー（MMN）1例（男性，58歳）とともにNCSを施行，正中神経，尺骨神経で運動神経の遠位潜時（DL），CMAP，伝導速度（MCV）をAPB，FDI，ADMで測定し，検討した．【結果】ALS群ではAPBの平均DLは3.94ms，CMAP10.3mV，平均MCV53m/s，FDIの平均DLは4.17ms，CMAP4.50mV，平均MCV57m/sで，ADMの平均DLは3.74ms，CMAP4.76mV，平均MCV51m/sだった．一方，頚椎症ではAPBの平均DLは3.36ms，CMAP13.21mV，平均MCV58m/s，FDIの平均DLは4.59ms，CMAP6.90mV，平均MCV58m/s，ADMの平均DLは2.79ms，CMAP8.37mV，平均MCV61m/sで，MMNではAPBのDLは3.93ms，CMAP11.5mV，MCV59m/s，FDIのDLは4.68ms，CMAP7.03mV，MCV52m/s，ADMのDLは2.91ms，CMAP11.3mV，平均MCV58m/sであった．ALS4例中3例ではAPBのCMAPは正常で，FDI，ADMのCMAPはいずれも正常下限から軽度低下で差はなく，対照群同様に明らかなsplit handはみられなかった．ALS1例のみAPB，FDIに比べてADMのCMAPが保たれており，NCS所見上split handが認められた．【結論】ALSではNCSでsplit handを認めない症例も少なからずあり，これのみで他疾患と鑑別を行うことは困難かもしれない．

P(1)-272
筋萎縮性側索硬化症における反復刺激試験を用いたCMAP漸減現象の検討

[1]熊本大学病院神経内科，[2]熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野
森　　麗[1]，山下　賢[2]，坂口秀哉[2]，木村　円[2]，前田　寧[2]，平野照之[2]，内野　誠[2]，安東由喜雄[2]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者において，反復刺激試験でのcompound muscle action potentials（CMAP）が有意な漸減を示すと報告されている．また，ALSの短母指外転筋（APB）が，小指外転筋（ADM）よりも優先的に萎縮することに関与していると考えられており，split handと呼ばれている．本現象を電気生理学的に明らかにすることを目的とする．【方法】我々は，反復刺激試験におけるAPBを支配する正中神経とADMを支配する尺骨神経の違いをみるために，32人のALS患者におけるAPB，ADMで施行した．【結果】反復刺激試験でのCMAP漸減は，尺骨神経より正中神経において有意に大かった．また，正中神経におけるCMAP漸減は，CMAPの振幅に逆相関するものであり，尺骨神経ではその傾向はみられなかった．【結論】正中神経のCMAP漸減は，ALSでのsplit handを来す病態において，APBが優先的に関与する，あるいは，それら二つの筋／神経の生物学的な根底にある相違を示すものであると考えられた．現在，ALSと疾患コントロールとの相違について，さらなる検討を行っているところである．

P(1)-273
筋萎縮性側索硬化症の利き手発症における末梢運動神経軸索興奮性の関与

千葉大学大学院医学研究院神経内科学
岩井雄太，澁谷和幹，三澤園子，関口　縁，那須彩子，別府美奈子，三津間さつき，金井数明，桑原　聡

【目的】上肢型の筋萎縮性側索硬化症（ALS）では利き手側発症が有意に多いことが知られ，そのメカニズムとして，日常生活動作における利き手の使用頻度の高さとグルタミン酸の興奮毒性の関与が想定されている．一方，末梢運動神経の軸索興奮性の上昇はALSに特異的な線維束性攣縮・解離性小手筋萎縮の病態に関与し，過剰な興奮性増大が運動神経細胞死を加速させている可能性がある．日常の使用頻度は軸索興奮性にも影響し，ALSの利き手側発症の病態に関与する可能性がある．ALS・正常対照における利き手・非利き手の運動神経軸索興奮特性について比較検討する．【方法】ALS12名および正常対照10名を対象とした．正中神経手首部で運動神経軸索興奮特性を測定した．評価項目は強さ-時間曲線時定数（SDTC），threshold electrotonus（TE），recovery cycle（RC）とし，利き手と非利き手で比較した．【結果】ALSおいて，利き手側のSDTCが非利き手に比べ高い傾向を認めたが，有意な差には至らなかった．TE，RCに関しても，正常対照・ALSのいずれにおいても，利き手・非利き手間の有意な差は認められなかった．【結論】今回の検討では，ALSの利き手側発症の病態基盤として，末梢運動神経の軸索興奮特性の利き手・非利き手の差の関与を支持する結果は得られなかった．ALSの利き手発症の病態には末梢運動神経の軸索興奮性ではなく，中枢性の興奮性増大などのメカニズムが関与している可能性がある．経頭蓋磁気刺激法を用いた研究により，利き手側の運動皮質でより刺激閾値が低く，皮質脊髄路が優位であり，cortical silent periodが短縮していること等が明らかとなっており，これらが利き手側発症の病態に関与している可能性がある．今後，経頭蓋磁気刺激による検討を含めた症例の蓄積が必要と考えられる．

P(1)-274
針筋電図で証明されたL5 far-out syndromeの3症例

[1]杏林大学病院第一内科（神経内科），[2]帝京大学病院神経内科，[3]横浜労災病院神経内科，[4]横浜労災病院整形外科
大石知瑞子[1]，園生雅弘[2]，今福一郎[3]，三好光太[4]，千葉厚郎[1]

【目的】一般的に，L5神経根症は，L4/5椎間板ヘルニアが原因となり，L5/S1椎間板ヘルニアはS1神経根症を引き起こす．しかし，far-out syndromeは，腰部神経根が通常より外側で圧迫される病態であり，L5/S1椎間板ヘルニアが，L5神経根症の原因となる．far-out syndromeは，高位診断の常識から外れ，CT，MRIなどの画像での病変同定が難しいことから，診断に苦慮することが多いとされる．また，整形外科医には外側ヘルニアとして，知られた概念であるが，神経内科医や電気診断医には一般的な疾患とは言えず，far-out syndromeを電気生理学的に診断した報告はない．その診断における針筋電図の有用性を，3症例の経験に基づいて報告する．【対象・方法】症例1は右下垂足を来たし，MRI画像でL5/S1の椎間板ヘルニアを認めるが症状と高位が一致しないため紹介された62歳男性．腓骨神経伝導検査でも伝導ブロックはなかった．症例2は腰痛と間歇性破行あり，梨状筋症候群の手術をするが症状改善せず，MRI画像で有意所見がないとして紹介された72歳女性．症例3は重たいものを持った後から左下肢全体のしびれが出現，ブロック注射で症状改善せず，MRI画像で異常所見がないとして紹介された53歳女性．3症例について臨床症状と針筋電図所見を検討した．【結果】臨床所見では，症例1と3では，前脛骨筋（TA）だけでなく腓骨神経支配以外のL5筋に筋力低下を認めた．症例2では筋力低下はなかったが，L5領域に感覚異常があった．針筋電図で症例1は長趾屈筋（FDL），TA，半腱様筋，大腿筋膜張筋（TFL），症例2はFDL，TFL，症例3はFDL，TA，TFLと，全例L5支配筋のみで脱神経電位を認めた．画像所見の再検討でL5/S1椎間孔外側に変化（2例では軽微）があり，全例L5 far-out syndromeと診断した．【結論】L5/S1椎間病変によってL5神経根症を呈するfar-out syndromeは，しばしば画像所見は軽微だが，針筋電図が診断に有用である．

P(1)-275
軸索型Guillain-Barré症候群における感覚神経障害

[1]獨協医科大学病院神経内科，[2]Departments of Microbiology and Medicine, National University of Singapore
永島隆秀[1]，國分則人[1]，平田幸一[1]，結城伸泰[2]

【目的】Guillain-Barré症候群（GBS）は，電気生理学的に脱髄型と軸索型とに分類される．実際の臨床では軸索型のacute motor axonal neuropathy（AMAN）症例に軽いしびれ感などの症状をみることは稀ではないが，acute motor and sensory axonal neuropathy（AMSAN）の基準を満たす例は少ない．また，AMSANはAMANと同様に抗ガングリオシド抗体との関連が示されているが，それぞれが独立した疾患群であるのか，連続性を持つ病態なのかはわかっていない．われわれは，電気生理学的に軸索型GBSの感覚神経伝導所見を検討した．【対象と方法】軸索型GBSと診断した37例の臨床像と抗ガングリオシド抗体，正中神経，尺骨神経，腓腹神経の感覚神経活動電位（SNAP）所見を分析した．SNAP振幅は正常下限値を下回るものを異常として，発症4週以内での最低値と，経時検査における回復後の最低値からの増大率（回復率）を評価した．【結果】下痢の先行が65%でみられ，全例で四肢脱力を呈した．極期のHughes機能尺度は平均値3.4だった．IgG抗GM1，GM1b，GD1a，GalNAc-GD1a抗体のいずれかは84%で陽性であった．SNAP振幅は，正中神経の8例（22%），尺骨神経7例（19%），腓腹神経5例（14%）で異常値を示したが，AMSANの診断基準（2本以上の神経でSNAP振幅＜50%LLN）を満たすものは4例（11%）であった．回復後に200%を超えて振幅が増大する症例はそれぞれ11%，19%，24%であった．AMSAN4例のうち上記4抗体は3例で陽性であり，全例がHughes機能尺度4以上と重症であった．【結論】軸索型GBSは感覚神経障害を呈することがあり，重症例でよりその傾向が強い．感覚障害を持つ例とそうでない例において血清学的な差異はなく，AMANとAMSANとの連続性が示唆された．

P(1)-276
抗MAG抗体陽性ニューロパチーにおける臨床経過と電気生理学的評価の対応

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[2]東京医科歯科大学医学部附属病院検査部
板谷早希子[1]，岩澤絵梨[1]，堀　　匠[1]，叶内　匡[2]，横田隆徳[1]，水澤英洋[1]

【背景と目的】抗MAG抗体陽性ニューロパチーは，末梢神経遠位の脱随をきたし，神経伝導検査でも遠位潜時の延長，遠位に強い伝導速度の低下，CMAP，SNAPの振幅低下をきたすと知られているが，電気生理学的評価の経時的変化についての報告は少ない．今回，抗MAG抗体陽性ニューロパチーにおける臨床経過と電気生理学的パラメーターの推移を検討した．【方法】抗MAG抗体陽性ニューロパチー3例について，臨床経過と電気生理学的評価の関連を解析した．電気生理検査については，SNAPはしばしば早期に導出不能となることから，正中神経および尺骨神経のCMAPの遠位潜時と振幅について，後方視的に検討した．【結果】症例は全て男性で，平均57歳で発症していた．症例1：両下肢遠位の異常感覚で発症し7年後に初診，その後2.5年間無治療で経過を見ていたが歩行困難が悪化し，cyclophosphamide（CPA）大量静注療法を3回施行した．その後内服を1年間行ったが歩行障害が悪化し，Rituximabに変更した．症例2：両足底の異常感覚，下肢遠位筋筋力低下で発症し1年後に初診，大量免疫グロブリン静注療法（IVIg）を施行したが歩行困難が進行し，4か月後よりCPA大量静注療法を12か月で8回施行し，独歩が可能になるなどの改善を認めた．症例3：他疾患で入院中に抗MAG抗体陽性が判明したが無症状だった．約1.5年後に両足底の異常感覚で発症し，さらに3.5年後，両足底の疼痛が出現しIVIgを施行した．3例とも，経過中明らかな電気生理学的改善はなかった．【考察・結論】本疾患の治療についてはIVIg，CPA，Rituximabで機能スケールや筋力，感覚スケール改善の報告はあるが軽微であり，今回一時的に自覚症状の改善を認めた症例においても設定した電気生理学的パラメーターでは明らかな改善は認めなかった．病状の推移や治療の効果を鋭敏に反映する他覚的マーカーについて更なる検討が必要である．

P(1)-277
抗MAG/SGPG抗体陽性ニューロパチーにおける遠位CMAP持続時間に関する検討

[1]東京大学医学部附属病院神経内科，[2]福島県立医科大学神経内科
清水崇宏[1]，花島律子[1]，堤　涼介[1]，代田悠一郎[1]，大南伸也[1]，田中信行[1]，松田俊一[1]，岩田　淳[1]，後藤　順[1]，宇川義一[2]，辻　省次[1]，寺尾安生[1]

【目的】遠位複合筋活動電位（CMAP）持続時間延長は，神経遠位における脱髄の指標として近年注目されており，EFNS/PNSのCIDP電気診断基準にも採用されている．後天性脱髄性末梢神経障害である抗MAG/SGPG抗体陽性ニューロパチーにおいては，遠位CMAP持続時間延長を認めにくいとするGondimらの報告があるのみであり，十分な検討がなされていない．そのため，今回，自験例での検討を行った．【方法】対象は2007年～2012年に当科で経験した抗MAG/SGPG抗体陽性ニューロパチー連続5症例（平均年齢64.2歳．男性3例，女性2例）．正中神経，尺骨神経，腓骨神経運動神経伝導検査における遠位CMAP持続時間延長の有無につき検討を行った．遠位CMAP持続時間延長のcut off値はIsoseらの報告に従い，正中神経6.6ms，尺骨神経6.7ms，腓骨神経8.8msとした．また，他の脱髄の指標である神経伝導速度，遠位潜時と遠位CMAP持続時間の関係についても解析した．【結果】5例中4例で遠位CMAP持続時間延長を認めた．神経毎にみるとCMAP導出可能な神経のうち，正中神経 2/4（50%），尺骨神経4/5（80%），腓骨神経 3/4（75%）で遠位CMAP持続時間が延長していた．また，遠位CMAP持続時間と神経伝導速度の間には負の相関（R^2=0.63，p=0.0012），遠位CMAP持続時間と遠位潜時の間には正の相関（R^2=0.75，，p=0.0001）を認めた．【結論】我々の検討では既報告と比較して遠位CMAPの持続時間の延長を認める症例が多かった．遠位CMAP持続時間と伝導速度，遠位潜時の間に相関関係を認めた点から，抗MAG/SGPG抗体陽性ニューロパチーでは，重症例で遠位CMAP持続時間延長を認めると考えられる．

P(1)-278
CIDP，GBSにおける免疫グロブリン大量静注療法前後での電流知覚閾値（CPT）測定の有用性

[1]横浜市立大学附属市民総合医療センター神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
橋口俊太[1]，室橋洋子[1]，遠藤雅直[1]，桃尾隆之[1]，島村めぐみ[1]，田中章景[2]

【目的】慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（以下CIDP），ギラン・バレー症候群（以下GBS）は脱髄あるいは軸索障害を来し，免疫グロブリン大量静注療法（以下IVIg）が共通した治療法のひとつである．治療効果の客観的な評価法として，通常神経伝導検査（以下NCS）を用いるが，改善には時間を要し，臨床症状と相関しない事も多い．このため，新たな治療効果判定法の開発が求められている．今回CIDP，GBS患者のIVIg治療前後に上下肢の電流知覚閾値（以下CPT，Current Perception Threshold）を測定し，知覚障害の他覚的，定量的な評価を試みた．【方法】2012年4月以降に当科入院し，IVIg加療を施行した計5症例（CIDP患者4症例，GBS患者1症例）を対象とし，Neurometer（Neurotron社製 CPT/C）を用いて2000Hz（Aβ線維），250Hz（Aδ線維），5Hz（C線維）の電流サイン波刺激におけるCPTを治療前後で各々測定した．Neurotoron社が提示する標準値と比較し，検討を加えた．【結果】CIDP 4症例中3症例で治療前に下肢優位に2000HzでCPTの上昇を認め，脱髄による大径有髄線維の障害に基づく知覚神経障害として矛盾しない結果であった．CIDPの4症例の下肢ではいずれも，NCSの改善に先行する治療直後から治療3日以内の極早期に2000HzのCPT値で知覚閾値の改善を認め，さらに自覚症状の改善に先行する例がみられた．2症例では，3周波のいずれでも下肢優位にCPT値の改善を認め，有髄神経のみならず無髄神経の改善を示唆する結果であった．一方，GBSの1症例では治療前後での知覚閾値の改善は認めなかった．【結論】CIDPにおけるIVIg治療前および治療後数日以内のCPT測定は，感覚神経障害の客観的治療効果を超早期に判定する上で有用である可能性が示唆された．今後の更なる結果の蓄積と検討が必要である．

P(1)-279
ARSACSにおける神経伝導検査の特徴

福岡大学病院神経内科
津川　潤，樋口正晃，合馬慎二，深江治郎，坪井義夫

【目的】Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay（ARSACS）は，痙性失調症を主症状とし，足変形や網膜有髄線維の増生を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患で，近年本邦においても報告が散見される．本症は末梢神経障害を合併することが知られているが，これまでにその詳細を検討したものは少ない．【方法】2011年4月1日～2012年3月31日に当科を受診したARSACS3症例（男性：1例，女性：2例）について末梢神経伝導検査（上肢：正中神経，尺骨神経，橈骨神経，下肢：腓骨神経，脛骨神経，腓腹神経）を行いその特徴を検討した．【結果】上肢は，運動神経伝導検査のMCVが軽度低下していたが，CMAPは保たれていた．下肢は，MCVが上肢と比べさらに低下し，F波潜時の延長もみられた．また，上下肢とも感覚神経伝導検査ではSNAPが導出されなかった．【結論】今回の検討ではARSACSにおける末梢神経障害の特徴は，軸索障害を主体とした病態で，特に感覚神経優位の多発神経障害と考えられる．本症は劣性遺伝で家族歴が明らかでない場合や，下肢痙性や網膜異常を伴わない不全型もあることから，今回検討した電気生理学的特徴は，本症鑑別の補助的検査所見となる可能性がある．

P(1)-280

bortezomib週1回投与法における神経軸索興奮性変化に関する検討

京都府立医科大学病院神経内科
滋賀健介，能登祐一，藤井ちひろ，中川正法

【背景】20Sプロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブは現在多発性骨髄腫の主要な治療薬であるが，投与された患者の37～55％に感覚優位軸索障害性ニューロパチーを合併し，その神経毒性が問題となっている．近年，従来の週2回投与法に代って週1回投与法が用いられるようになっている．【目的】今回，ボルテゾミブ週1回投与法での神経軸索興奮性の変化に関して，軸索興奮性測定法を用いて前向きに検討する．【方法】多発性骨髄腫9名を対象とし，ボルテゾミブ治療前と各クール施行後に，神経学的評価（Total Neuropathy Score）と正中神経（運動/感覚）の神経伝導検査と軸索興奮性測定を評価した．軸索興奮性測定はQtrac-Trond NFプログラムを用い，SDTC（strength-duration time constant），閾値電気緊張法（TE），回復曲線（RC）を測定した．【結果】3クール目まで追跡しえた6名について解析した．臨床的にニューロパチーを発症したのは1例（17％）で，6例はニューロパチーを発症しなかった．総投与量は21.4±3.4mg，治療成績は3クール終了時点でCR2名，VGPR2名，PR2名であった．治療前と3クール終了後で，SDTC，RC，TEにて，治療前・各クール後で，軸索興奮性の各パラメータに有意な変化を認めなかった．【結論】最近那須らは，ボルテゾミブ週2回投与法ではTEにおいてfanning inを認め，脱分極性の軸索膜興奮性の変化がみられたと報告している．今回の結果は，週1回投与法において，3クール終了時においも軸索興奮性の有意な変化は認めなかった．ボルテゾミブの投与間隔をあけることで神経毒性が低下する可能性が示唆された．

AO(2)-1-1
miR-196aはCELF2の発現抑制を介しSBMAの表現型を有意に改善する

[1]名古屋大学医学部神経内科，[2]自治医科大学神経内科
宮崎　雄[1]，足立弘明[1]，勝野雅央[1]，村松慎一[2]，祖父江元[1]

【目的】microRNA（miRNA）はターゲットとなるmRNAの3’ UTRに相補的に結合し，その発現レベルを抑制する．近年，数々のmiRNAが神経変性疾患の病態形成において重要な役割を果たすことが注目されている．今回，我々は球脊髄性筋萎縮症（SBMA）のモデルマウスを用いて，miRNAを標的とした神経変性疾患に対する新規治療法を開発した．【方法】SBMAモデルマウスの脊髄において高発現を認めるmiRNAをマイクロアレイ解析により同定した（n = 2）．培養細胞の実験において，これらのmiRNAがSBMAの病因遺伝子であるアンドロゲン受容体（AR）mRNAの発現に与える影響を検討した．さらに，これらのmiRNAを発現するアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを作成しモデルマウスに投与することで，SBMAの表現型に与える効果を解析した．【結果】SBMAモデルマウスの脊髄において高発現を認めたmiRNAの中でmiR-196aとmiR-196bは，培養細胞の実験においてAR mRNAの発現レベルを減少させた．miR-196aとmiR-196bは，それらの共通のターゲットであるCUGBP，Elav-like family member 2（CELF2）の発現抑制を介し，AR mRNAの安定性を減弱させる機序を明らかにした．また，miR-196aを発現するAAVを作製しモデルマウスに投与すると効率よく脊髄や筋肉に感染し遺伝子導入され，これらの組織における異常AR mRNAや異常AR蛋白の発現を減少させた．これによりモデルマウスの表現型も有意に改善した（n = 19）．さらに，SBMA患者の皮膚線維芽細胞を用いた検討においても上記と同様の治療効果を確認した（n = 3）．【結論】AAVの遺伝子導入技術を用いたmiRNAによる新規治療法が，神経変性疾患に対し有効であることを示した．

AO(2)-1-2
EAEマウス脊髄における単球とミクログリアの形態的特徴と病態形成への関与

[1]九州大学大学院医学研究院神経治療学講座，[2]クリーブランドクリニックラーナー研究所
山崎　亮[1,2]，呂　海燕[2]，大野伸彦[2]，Richard Ransohoff[2]

【目的】多発性硬化症の急性期病変ではマクロファージの活性化がみられる．これまで，中枢神経炎症性病変における中枢由来（ミクログリア）マクロファージと末梢由来（単球）マクロファージが，どのように活性化し病態に関与しているのか，形態学的に類似しているため個々の解析が困難であった．今回我々は，GFP/RFP標識マウスを用いて両者を区別し，中枢神経炎症性病変における形態学的特徴およびそれらが病態形成に及ぼす影響を明らかにした．【方法】実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルマウスにおいて，ミクログリアをGFP，単球をRFPで標識し，疾患急性期における両者の役割を，フローサイトメトリー，免疫組織学的手法および電子顕微鏡を用いて解析した．【結果】EAE急性期病変では，まず単球が末梢から浸潤し，続いてミクログリアが増加していた．ミクログリアはその後も活性化を続けるのに対し，単球は急速に減少した（平均細胞数（疾患極期）：単球 vs ミクログリア = 25205 vs 63795，n=15）．ミクログリアは，単球と比較し，より大きなミエリン残渣を貪食していた．免疫電顕では，GFP陽性のミクログリアは表面平滑な核を持ち，細長い針のような“needle-like”ミトコンドリアを細胞質に含有していたのに対し，RFP陽性の単球は表面不正で複雑な核を持ち，球形に近いミトコンドリアを含有していた．単球はランヴィエ絞輪に接して存在し，一部はミエリン鞘と軸索との間に単球の細胞質を挿入している像も観察されたことから，ランヴィエ絞輪が脱髄のイニシャルターゲットとなっている可能性も考えられた．【結論】今回の研究で，EAE急性病変ではまず単球の流入と脱髄が起こり，続いてミクログリアが活性化しミエリン残渣の除去に寄与している可能性が示唆された．また，初めて電子顕微鏡による単球とミクログリアの判別法を見出し，これらの細胞がEAEに及ぼす影響について形態学的に解析した．

AO(2)-1-3
院内感染による細菌性髄膜炎本邦成人例における起因菌と転帰影響要因

日本大学医学部内科学系神経内科学分野
高橋恵子，石川晴美，森田昭彦，原　　誠，寺本紘子，亀井　聡

【目的】成人の細菌性髄膜炎市中感染の多変量解析による転帰影響要因が英国・スペイン・オランダ・本邦から報告されているが，院内感染例の報告はない．今回，我々は自施設の院内感染92例について検討した．【方法】1984～2012年の自施設にて院内感染と定義した16歳以上の細菌性髄膜炎92例について後方視的検討を行った．院内感染の定義は，①3カ月以内に外科的侵襲治療を行った例②慢性消耗性疾患を有する例とした．解析方法は転帰を従属要因とし，性別，年齢，発症から治療開始までの日数，治療開始時の意識障害の程度，発症前の抗菌薬使用，急性期のステロイド投与，経過中の血小板の最小値，初回髄液中の細胞数・蛋白・糖，同時血糖，経過中の髄液糖の著明な低下，血清CRP，収縮期血圧90mmHg未満，痙攣，敗血症，DIC，複数菌感染，耐性菌，肺炎球菌例数を独立要因とし，転帰影響要因の多変量解析を行い，また起因菌の種類についても検討した．【結果】ステップワイズ多変量ロジスティック回帰分析では，②において痙攣の出現が予後不良因子として有意であった（p=0.047）．我々が行った市中感染の報告では，治療開始時の意識障害の程度と血小板の減少が有意な要因であった．市中感染と院内感染における起因菌の比較では，*Streptococcus*属と*Staphylococcus*属の各群で耐性菌の割合を含め，出現頻度に有意差はなかった．市中感染に多くみられた*H. influenzae*や*H. parainfluenzae*は認めなかった．院内感染にのみ検出された菌には弱毒菌が多く，脳室ドレーン留置例に多数みられた．また，複数菌感染例は市中感染の2例に対し，院内感染では7例であった．【結論】細菌性髄膜炎院内感染例の起因菌と転帰影響要因を初めて報告した．市中感染と院内感染では予後不良因子は異なった．院内感染にのみ検出された弱毒菌や，複数菌感染例の存在は，脳室ドレーン留置や免疫能低下などの患者背景が関与している可能性が示唆された．

AO(2)-1-4
脳梗塞患者における急性期尿酸高値と脳卒中再発の関係 ーFukuoka Stroke Registryー

[1]九州労災病院脳血管内科，[2]九州大学大学院医学研究院病態機能内科学，[3]白十字病院脳血管内科
古田芳彦[1]，桑城貴弘[2]，松尾　龍[2]，脇坂佳世[1]，金澤有華[1]，熊井康敬[3]，吾郷哲朗[2]，荒川修治[1]，鴨打正浩[2]，北園孝成[2]

【目的】高尿酸血症と虚血性心疾患の関係については多くの報告があるが，脳血管疾患との関係については少ない．急性期脳梗塞患者の尿酸高値と脳卒中再発の関係について検討する．【方法】2007年6月から2012年8月までにFukuoka Stroke Registry（FSR）に登録された発症7日以内の脳梗塞4413症例（男性2669例，女性1744例，平均72±12歳）を対象とした．急性期尿酸値に加え，臨床背景因子，脳卒中再発の頻度について調査を行った．高尿酸血症（UA＞7.0mg/dL）症例を尿酸値により I群（7.0＜UA≦8.0mg/dL），II群（8.0＜UA≦9.0mg/dL），III群（UA＞9.0mg/dL）に分け，非高尿酸血症群（UA≦7.0mg/dL）に対する脳卒中再発の危険度を，Cox比例ハザードモデル法を用いて男女別に検討した．【結果】4413症例の観察期間は603±389日，脳卒中再発は604例（13.7%）に認められた．男性2669症例はI群；330例（12.4%），II群；135例（5.0%），III群；80例（3.0%），非高尿酸血症群；2124例（79.6%）であり，女性1744症例はI群；109例（6.3%），II群；46例（2.6%），III群；31例（1.8%），非高尿酸血症群；1558例（89.3%）であった．年齢調整を行ったCox比例ハザードモデルでは，各群での非高尿酸血症群に対する脳卒中再発の危険度において男性では有意な結果を認めなかった．女性ではI群；Hazard ratio［HR］1.06，95% confidence interval［CI］0.60-1.74（p=0.819），II群；［HR］0.95，95%［CI］0.37-1.95（p=0.892），III群；［HR］2.69，95%［CI］1.28-4.93（p=0.012）であり，III群（UA＞9.0mg/dL）で有意に脳卒中再発の危険度が高まった．年齢と臨床背景危険因子により調整を行った検討でも同様の傾向，結果を認め，女性III群；［HR］2.62，95%［CI］1.24-4.84（p=0.014）とやはり女性III群（UA＞9.0mg/dL）で脳卒中再発の危険度が高かった．【結論】脳梗塞症例において，女性の急性期尿酸高値症例（UA＞9.0mg/dL）では脳卒中再発の危険度が高まる．

AO(2)-1-5
炎症性脱髄性疾患の診断・予後における脳脊髄液中GFAP 濃度有用性の多施設横断的検討

[1]東北大学医学部神経内科，[2]東北大学医学部多発性硬化症治療学，[3]東京女子医大神経内科，[4]順天堂大学医学部脳神経内科，[5]天理よろづ相談所病院神経内科，[6]米沢病院神経内科，[7]東北厚生年金病院神経内科，[8]広南病院神経内科，[9]国立精神・神経センター病院
西山修平[1]，三須建郎[1,2]，清水優子[3]，横山和正[4]，景山　卓[5]，高井良樹[1]，高野里菜[1]，高橋利幸[6]，藤盛寿一[7]，佐藤　滋[8]，中島一郎[1]，糸山泰人[9]，藤原一男[2]，青木正志[1]

【目的】炎症性脱髄性疾患を初めとした中枢神経疾患の診断や予後において，脳脊髄液（以下，髄液）中GFAP 値の有用性を多施設共同で検討する．【方法】炎症性脱髄性疾患と診断され髄液を採取された129例（抗アクアポリン4抗体（AQP4Ab）陽性視神経脊髄炎（NMO）64例，AQP4Ab陰性NMO 8例，多発性硬化症（MS）38例，腫瘍様脱髄疾患（TDD）13例，神経ベーチェット病5例）と正常対照12例を対象とした．GFAP値はSPI-Bio社製GFAPキットを用い測定し各臨床パラメータと疾患毎に比較検討した．【結果】GFAP値はAQP4Ab陽性NMO群 19413±17954 ng/mL，AQP4Ab陰性NMO群1313±1279 ng/mLであった．推定再発日と髄液採取日とが近い程GFAPは高値であった．再発部位別のGFAP陽性率は脊髄89%，大脳100%，視神経47%であった（カットオフ値：正常対照最大値1.8ng/mL）．GFAP高値群では，症状の回復が遅く後遺症を残しやすい傾向を認めた．AQP4Ab陰性NMO群のうち3例で高値を示したが，1例では後にAQP4Abが陽転化した．MSやTDD，神経ベーチェット病ではGFAP値がそれぞれ0.70±0.08，0.03±0.02，0.44±0.12 ng/mLと低値であった．【結論】髄液中GFAPは，NMOを代表とする急性にアストロサイト破壊を来す疾患では高値を示す．NMOでは疾患活動性の指標や予後推定因子としても有用と思われたが，視神経炎での再発はGFAP高値とならない例が多く，診断上注意が必要と思われた．AQP4Ab陰性でもGFAP値が検出される例があり，MSとの鑑別の一助となることが示唆された．NMOの大脳病変と異なりTDDでは全例GFAPが検出されず鑑別上有用と思われた．GFAP値は炎症性脱髄性疾患において単に病変の大きさではなく，急性期のアストロサイト傷害を反映すると考えられた．

AO(2)-1-6
家族性アルツハイマー病患者由来iPS細胞の樹立と解析

[1]京都大学医学部医学研究科臨床神経学，[2]京都大学iPS細胞研究所，[3]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科薬品生物工学研究室，[4]山形大学医学部医学科精神医学講座，[5]徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野，[6]筑波大学附属病院精神神経科
近藤孝之[1,2]，八幡直樹[2]，舟山美里[2]，月田香代子[2]，浅井　将[3]，岩田修永[3]，川勝　忍[4]，和泉唯信[5]，梶　龍兒[5]，朝田　隆[6]，高橋良輔[1]，井上治久[2]

【目的】アルツハイマー病（AD）は，認知症を呈する進行性の神経変性疾患である．ADの多くは家族歴のない孤発例であるが，少数ながら家族性AD家系（FAD）が存在する．FAD原因遺伝子の一つにプレセニリン1（PS1）遺伝子があり，PS1変異により優性遺伝性・若年発症の認知機能低下を呈する．また，近年急速に進歩したiPS細胞関連技術は，ヒト組織を用いた解析が困難であった神経変性系疾患の解析と創薬研究に新たな展開をもたらしている．今回我々は，PS1遺伝子変異を有するFAD患者のiPS細胞を樹立，さらにiPS細胞から大脳皮質神経細胞を分化誘導させ，疾患解析を行った．【方法】健常人3名およびPS1変異を有するFAD患者2名から皮膚線維芽細胞を採取，エピソーマルプラスミドベクターを用いてOCT3/4，SOX2，KLF4，LIN28，L-MYC，p53shRNAの6遺伝子の導入し，ES細胞様コロニーを単離，外来遺伝子挿入のないヒトiPS細胞を樹立した．さらにiPS細胞から大脳皮質神経細胞を分化誘導し，培養上清中のアミロイドベータ（Aβ）蛋白量を計測した．【結果】健常人3名およびFAD患者2名から樹立したヒトiPS細胞は，未分化細胞マーカー（NANOG，TRA1-60）を発現し，三胚葉への分化能を有することを確認した．iPS細胞から分化誘導した神経細胞は，大脳皮質神経細胞のマーカーを呈した．iPS細胞由来大脳皮質神経細胞の培養上清中のAβ蛋白を測定したところ，PS1変異を有するFAD患者由来の神経細胞でAβ42/40比が健常人由来神経細胞と比較して上昇していた．【結論】FAD患者の疾患特異的ヒトiPS細胞の樹立および神経分化誘導をすることで，AD病態の解析ならびに創薬研究に役立つことが期待される．

AO(2)-1-7
中枢神経系炎症性脱髄疾患の大脳皮質病変の検討

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所神経病理
荒川武蔵[1]，河内　泉[1]，豊島靖子[2]，佐治越爾[1]，横関明子[1]，穂苅万李子[1]，
柿田明美[2]，高橋　均[2]，西澤正豊[1]

【目的】中枢神経系炎症性脱髄疾患である多発性硬化症（MS）と視神経脊髄炎（NMO）では発症早期から認知機能障害が存在する．MSでは大脳白質だけではなく大脳皮質や深部灰白質においても脱髄病変が存在しており，灰白質における神経変性機転が認知機能障害に大きな役割を果たしているとされる．一方，NMOにおける認知機能障害の詳細な病態は明らかにされていない．そこで中枢神経系炎症性脱髄疾患における神経変性機構の存在を明らかにするため，NMOとMSの剖検脳を用いて大脳皮質の神経細胞変化，アクアポリン分子を含めたアストロサイト，ミクログリア，オリゴデンドロサイトの動態とその分布を検討した．【対象・方法】脊髄や視神経に典型的なNMO病変を認めたNMO6症例と，MS4症例，対照4症例の剖検例を解析した．ヘマトキシリンエオジン染色，Klüver-Barrera染色に加え，pan-neuronal marker，glial fibrillary acidic protein，aquaporin-4（AQP4），Iba-1，CD68，ミエリン塩基性蛋白，Nogo-A，CD4，CD8，CD20，CD45RO，C9neoに対する免疫組織学的検索を行った．【結果】NMO群の全例で大脳皮質II，III，IV層に神経細胞の脱落と，I層にAQP4陰性アストロサイト，II層にミクログリアの増加，髄膜への炎症細胞浸潤を認めたが，皮質性脱髄や血管中心性の補体沈着，髄膜のリンパ節類似構造を認めなかった．一方，MS群では全例で大脳皮質に脱髄を認めたが，AQP4動態の変化は認めなかった．【考察】NMOではmagnetization transferおよびdiffusion tensor MRI法による“normal-appearing gray matter”の信号異常が存在すること，病理学的にMSとは異なる形式で進展する大脳皮質病変が存在することから，NMOに独自の神経変性機構が存在する可能性が示唆された．

O(2)-1-1
パーキンソン病で早期に低下し易い認知機能領域は何か？多施設共同研究

[1]国家公務員共済組合連合会立川病院神経内科，[2]慶應義塾大学医学部神経内科，[3]国立病院機構東京医療センター神経内科，[4]足利赤十字病院神経内科，[5]済生会横浜市東部病院神経内科，[6]東京都立神経病院神経内科，[7]一宮西病院神経内科，[8]さいたま市立病院神経内科，[9]慶應パーキンソン病データベース，[10]慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学
太田晃一[1]，長田高志[1]，篠原幸人[1]，鈴木則宏[2]，小張昌宏[9]，美原　盤[9]，
森田陽子[3]，五十棲一男[4]，村松和浩[5]，白井俊孝[9]，高橋一司[6]，野崎博之[9]，
後藤　淳[5]，山口啓二[7]，冨田　裕[9]，佐藤秀樹[8]，安富大祐[3]，服部英典[8]，
関　守信[2]，二瓶義廣[2]，岩澤聡子[10]

【目的】Montreal Cognitive Assessment（MoCA）はMMSEに比べてより多くの認知機能領域を評価することができ，Parkinson病（PD）の軽度認知機能障害のスクリーニング法として最適とされている（Chou KL, Mov Disord 25:2501, 2010）．MoCAで評価される認知機能領域の何れが早期から障害され易いのかを多数例のPD患者で検討した．【方法】13施設の多施設共同研究，横断研究．対象はPD患者．臨床情報，神経症状，認知機能（MMSE, MoCA）を調査した．【結果】対象304例は年齢70.6±8.3歳（m±SD），PD罹病期間6.6±5.1年，Hoehn-Yahr 2.7±0.7度，L-dopa内服期間4.8±7.6年，L-dopa1日服用量359±225mg．MMSEは26.3±3.6（12-30）点，MoCAは20.9±5.0（5-30）点．対象患者をMoCA得点順に3群に分けると，高得点群（24-30点，n=108）ではmemory領域（short-term recall）の得点が最低（満点の平均63%）であった．Visuospatial（copy cube，draw clock；74%）とexecutive領域（trail making，phonemic fluency，verbal abstraction；80%）は比較的保たれていたが，このうちcopy cube（45%）とphonemic fluency（51%）は低得点であった．Attention領域（serial 7s，target tapping，digit span；94%）とorientation領域（98%）の得点は良好であった．低得点群（5-18点，n=98）ではattention領域（55%）は障害されていたが，orientation 領域（82%）は保たれていた．【結論】PD患者の認知機能をMoCAで評価すると，早期からmemoryの障害が目立つ．しかしvisuospatial/executive領域の評価項目の中にはmemoryよりも障害されや易いものがある．

O(2)-1-2
病初期から明らかな小脳症状を呈した進行性核上性麻痺5症例の検討

愛媛大学附属病院薬物療法・神経内科
辻井智明，永井将弘，西川典子，岩城寛尚，野元正弘

【目的】進行性核上性麻痺（PSP）は垂直性核上性眼球運動障害，姿勢反射障害，頸部後屈ジストニア，認知機能障害などを中核症状とする神経変性疾患であるが，病理学的にPSPと診断された症例の中に非典型的な症状を呈する症例が存在する．近年，本邦において病理学的にPSPと診断された中に，発症時より小脳症状が目立つ症例が報告されており，この一群はPSP with cerebellar ataxia（PSP-C）と提唱されている．今回，臨床的にPSP-Cと診断した5症例を経験したので臨床像について報告する．【症例】各症例の発症年齢及び性別は，症例1：63歳，男性，症例2：70歳，女性，症例3：67歳，男性，症例4：63歳，男性，症例5：74歳，男性であった．初発症状は症例1，2，4では歩行時のふらつき，症例3，5では失調性構音障害であった．全例で左右差のある四肢の運動失調を認め，症例1，5は右優位で，症例2，3，4は左優位であった．経過中，全例で失調性歩行，失調性構音障害，垂直性眼球運動障害を認めるようになった．また，アプローズサインも陽性であった．頭部MRIでは中脳被蓋部の萎縮，第三・第四脳室の拡大，小脳萎縮を認めた．家族歴は全例で認めなかった．【考察】全ての症例において，病初期より小脳症状を認め，左右差のある四肢運動失調症状を認めたことが特徴的であった．そして，経過中徐々に前頭葉症状，姿勢反射障害，眼球運動障害などがはっきりと見られるようになり，画像と併せて診断に至った．PSP-Cは臨床的には孤発性脊髄小脳変性症や多系統萎縮症などとの鑑別が問題となるが，左右差のある四肢運動失調を呈した変性疾患では注意深く経過観察を行い，PSP-Cを鑑別する必要がある．

O(2)-1-3
パーキンソン病における幻視の視覚誘発電位を用いた検討

[1]宇多野病院神経内科，[2]宇多野病院臨床研究部
高坂雅之[1,2]，大江田知子[1,2]，梅村敦史[1,2]，冨田　聡[1,2]，林隆太郎[1,2]，
山本兼司[1,2]，澤田秀幸[1,2]

【目的】幻視を有するパーキンソン病（PD）患者における脳機能画像では，後頭葉視覚野の異常が報告されている．本研究では，パターン反復視覚誘発電位（PR-VEP）のP100を用いて，幻視が合併したPD患者における視覚処理機能の異常が検出できるかどうかを明らかにする．VEPは繰り返し簡便に行える検査であるため，臨床的有用性が期待できる．【方法】対象は，認知症および明らかな視力障害を伴わないPD患者 32例．幻視を4週間以内に認めたものを幻視ありと定義し，幻視あり群と幻視なし群に分けた．PR-VEPでの，単眼全視野刺激時，後頭部正中線電極（MO）で導出される誘発電位の頂点潜時をP100潜時（左右平均値）とした．ただしP100潜時の左右差が8 ms以上，振幅差が7 μV以上あったものについては除外した．P100潜時および振幅を2群間で比較した．また両群の^{123}I-IMP脳血流SPECTを，画像統計ソフトiSSP35®を用いて比較検討した．【結果】幻視あり群 8例，幻視なし群 24例．各群のP100潜時はそれぞれ118.0±2.818 ms，108.4±1.508 msであり，幻視あり群で有意な延長を認めた（$p<0.05$）．P100の振幅では，2群間に有意差を認めなかった．^{123}I-IMP脳血流SPECTでは，幻覚あり群は，幻視なし群と比較して，両側後頭葉視覚野および頭頂連合野のup-take低下を認めた．【結論】幻視を有する群は，P100潜時の有意な延長があり，^{123}I-IMP脳血流SPECTでは両側後頭葉視覚野の血流低下を認めた．これらよりPR-VEPのP100潜時は，PDにおける幻視の他覚的評価方法となりうることが示された．

O(2)-1-4
パーキンソン病のすくみ足と転倒：携帯歩行計記録とすくみ足インデックス算出の試み

[1]順天堂大学医学部附属静岡病院脳神経内科，[2]東京医科大学医学教育学，[3]三菱化学科学技術研究センター
大熊泰之[1]，三苫　博[2]，米山　満[3]

【目的】我々は数年来，パーキンソン病（PD）のすくみ足と転倒を研究してきた．進行期PD患者における6ヶ月間の前方視的検討を行ない，転倒原因ではオンオフ移行期とオフ時にはすくみ足が多く，オン時にはすくみ足とその他のバランス障害があることを明らかにした．しかし，この結果は患者の自己申告に基づくもので，客観性に乏しい面もある．そこで携帯歩行計による計測を併用し，転倒の原因をより正確にとらえる試みを行った．とくにすくみ足インデックスを算出して，転倒のリスク状態であるすくみ足を記録できるかを検討した．【方法】（1）新たに開発した携帯歩行計（3軸加速度計）を用いて健康人が模擬転倒を行い，すくみ足転倒による加速度変化，体位の変化を計測した．（2）転倒が頻回にみられるPD患者5名において，携帯歩行計による日常生活における40時間連続記録を行い，患者レポート（プラス症状日誌）による転倒状況と上記パラメーターの対比を行った．1例ではホームビデオ撮影も行った．（3）病院にて歩行とターンを行い，ビデオ記録によるすくみ足とすくみ足インデックスが合致するか検討した．【結果】（1）模擬転倒ですくみ足による転倒を模倣すると，転倒の前に特徴的な加速度変化が観察され，転倒による体幹角度の変化も記録できた．Knee tremblingに対応してすくみ足インデックスの上昇が観察できた．（2）PD患者の日常生活中の転倒を分析したところ，すくみ足転倒では，knee tremblingによる加速度変化を検出することが可能であった．（3）Turning hesitation時にすくみ足インデックスが上昇した．【結論】携帯歩行計はPD患者の日常生活におけるすくみ足と転倒の検出に有用であり，すくみ足インデックスの併用でさらに精度が上がることが期待される．

O(2)-2-1
パーキンソン病における随意運動中の微小ステップ状運動（microsteps）

[1]東京都医学総合研究所運動失調プロジェクト，[2]関東中央病院神経内科
筧　慎治[1]，李　鍾昊[1]，吾妻玲欧[2]，高橋　真[2]，坂本昌己[2]，稲葉　彰[2]，
織茂智之[2]

【目的】パーキンソン病（PD）の随意運動中の病態を定量的に評価出来る指標を探索した．【方法】PD患者10名（55-74歳，平均67.3歳；Yahr分類2-4，平均2.5；発症後1-11年，平均5.1年）および神経学的既往の無いコントロール被検者6名（60-71歳，平均65.3歳）で，手関節マニピュランダムにより手関節の視覚誘導性追跡運動を記録した．本実験系は，目標の動きに手関節の動きを連動させる予測運動成分（0-0.5Hz）と，目標位置と実際の手関節位置の誤差を修正するフィードバック運動成分（0.5-3.0Hz）を周波数の違いで分離できるようデザインされている．【結果】1）手関節運動の精度を追跡率（1試行で手関節位置を目標内に保持できた時間の%）で評価したところ，PD患者では平均56%，コントロールでは平均95%とPDで顕著な低下が見られた（$p<0.01$）．2）予測運動成分とフィードバック運動成分を分析したところ，PD患者ではフィードバック運動成分の若干の増加が見られた．しかし以上の変化は他の神経疾患にも見られ，PDに特異的とは言えない．3）PD患者の随意運動に最も特異的な変化は予測やフィードバック運動成分より高い第3の周波数帯域（4-8Hz）の動き成分の顕著な増加で，10人中9人に認められた．この周波数成分は微小な階段状の手関節の動き（microsteps）に対応し，振動現象とは区別された．【結論】今回我々が記載したmicrosteps現象は，PD患者の随意的な目標到達運動中に見られる階段状の（振動とは異なる）動きであり，静止時振戦が認められない場合にも高率に観察されることから，PDの静止時振戦とは異なる現象であり，PDの潜在的病態の検出・評価に有用であることが示唆された．

O(2)-2-2
反復4連続磁気刺激法による皮質興奮性変化に抗パーキンソン病薬が与える影響の検討

[1]福島県立医科大学病院神経内科，[2]東京大学神経内科
榎本博之[1]，門脇　傑[1]，守谷　新[1]，村上丈伸[1]，中村耕一郎[1]，
榎本(中谷)雪[1]，小林俊輔[1]，花島律子[2]，寺尾安生[2]，宇川義一[1]

【目的】反復経頭蓋磁気刺激法(rTMS)による，ヒトの皮質興奮性変化の検討が広く行われ，治療応用も試みられている．また，我々は従来のrTMSに比べてより効果的な刺激法として反復単相性4連続磁気刺激法(Quadripuls stimulation: QPS) を用いた検討をパーキンソン病について行い，本学会においても報告してきた．今回，抗パーキンソン病薬による皮質興奮性変化に対する影響を健常人において検討した．【方法】健常者8名を対象として文書による同意を得た．皮質興奮性の指標としては右第一背側骨間筋の運動誘発電位の振幅 (MEP) を測定した，その後 placebo，levodopa，dopamine agonistのいずれかを服用し，1時間後に再びMEPを測定した．その後，QPSを刺激直下運動野に促通性効果をもたらす磁激間隔を5msecの刺激 (QPS-5)，抑圧性効果をもたらす刺激間隔50msecの刺激 (QPS-50) のいずれかを30分間行った後，再びMEPを経時的に測定した．各々刺激前との振幅比を計算し，運動野皮質興奮性の評価とした．【結果】いずれの被検者においてもQPSによる促通，抑圧ともlevodopa群では増強した．一方，dopamine agonist群はplacebo群との間に有意な変化は認められなかった．【結論】QPSによる促通効果，抑圧効果はlevodopaによって増強することが示された一方，この効果はdopamine agonistでは検出されなかった．これは，作用点としての運動野皮質興奮性に与える変化の両者での違い，ドーパミン受容体選択性の違いなどによる可能性が示唆された．

O(2)-2-3
未治療早期パーキンソン病50例における心循環および発汗自律神経機能

千葉大学医学研究院神経内科学
朝比奈正人，片桐　明，藤沼好克，山中義崇，桑原　聡

【目的】パーキンソン病 (PD) では自律神経病変が黒質病変に先行する可能性が指摘されており，早期に自律神経病変による機能障害を検出できればMIBG心筋シンチグラフィと同様に診断に有用と考えられる．我々は未治療早期PDの心循環および発汗機能を評価した．【方法】対象は未治療PD50例 (年齢64.3±8.8歳，罹病期間1.8±1.4年) と健常対照20例．自律神経機能評価として，head-up tilt試験，心拍変動解析 ($CV_{R\text{-}R}$およびスペクトル解析)，皮膚血管運動反射の測定，精神性発汗の指標である交感神経発汗反応の測定を施行した．【結果】Head-up tilt試験では5例 (10%) で起立性低血圧を認めた．起立時の収縮期血圧低下は健常群 (5.9±7.8mmHg) に比べPD群 (-5.4±11.7mmHg) で軽度であるが有意に大きかった (p=0.001)．$CV_{R\text{-}R}$は2群で有意差はなかった．心拍スペクトル解析では呼吸性変動の指標であるhigh frequency power (HF) と圧受容器反射を反映するlow frequency power (LF) は2群で差を認めなかったが，交感神経/副交感神経バランスの指標であるLF/HF比は健常群 (3.4±2.4) に比べPD群 (2.2±2.1) で有意に低値であった (p=0.03)．皮膚血管運動反射の振幅は2群で差はなかったが，交感神経発汗反応の振幅は健常群 (0.35±0.33 ml/cm^2/分) に比べPD群 (0.15±0.21 ml/cm^2/分) では有意に低値であり (p=0.004)，PD群において交感神経発汗反応振幅は重症度と有意な相関を示した．【結論】PDでは未治療早期から心循環系自律神経障害が認められ，交感神経機能が副交感神経機能より早期から障害される可能性が示された．しかし，障害の程度は軽微で診断における有用性は低いかもしれない．一方，精神性発汗は明瞭に障害されていたが，これは主に黒質病変を反映している可能性がある．

O(2)-2-4
レボドパ誘発ジスキネジアモデル運動皮質神経細胞の電気生理学的検討

[1]青森県立中央病院神経内科，[2]弘前大学大学院医学研究科脳神経生理講座
冨山誠彦[1,2]，上野達哉[1,2]，山田順子[2]，西嶌春生[1,2]，上野伸哉[2]，馬場正之[1]

【目的】経頭蓋磁気刺激法によりレボドパ誘発ジスキネジア (LID) を呈するパーキンソン病 (PD) 患者の運動皮質で，長期増強の過剰維持といった可塑性異常が示されている．神経可塑性はスパインの形態変化に基づくが，私たちはLIDモデルラットで，運動皮質のintratelencephalic-type neuron (ITN) のスパイン肥大を示している．スパイン肥大はグルタミン酸に対する後シナプスの感受性を上げ，長期増強の維持・強化に関連する．本研究ではLIDモデルにおいて，スパイン肥大という形態異常に一致する運動皮質ITNの易興奮性を細胞レベルで明らかにしたい．【方法】6-OHDAでドパミン脱神経しPDモデルを，PDモデルにレボドパを1日2回14日間投与しLIDモデルを作成．反対側線条体にFast Blueを微量注入し3日後，運動野を含む冠状切片を作成.Fast Blueで標識された皮質V層ITNからpatch-clump法を用いてminiature excitatory synaptic current (mEPSC) を記録．対照9匹，PDモデル6匹，LIDモデル12匹の，それぞれ32細胞，26細胞，41細胞から記録した．【結果】mEPSCのinterevent interval (短ければ発火頻度が高い) は正常，PDモデル，LIDモデルでそれぞれ4.73±0.47 ms (mean±SEM)，3.69±0.35，3.10±0.18であり，LIDモデルで正常に比べ有意に発火頻度が高かった．mEPSC振幅は正常，PDモデル，LIDモデルでそれぞれ10.0±0.23 pA，10.9±0.31，11.3±0.29であり，LIDモデルで正常に比べ有意に振幅が大きかった．【結論】LIDモデルのITNは発火頻度と電流の振幅が大きく，グルタミン酸への感受性が高まっており，スパイン肥大という形態異常と合致する所見であった．これらの形態および電気生理学的異常がLID発現に関わる運動皮質細胞の異常可塑性に関与していることが示唆される．

O(2)-3-1
アルツハイマー病の新たなアミロイドマーカー[18F]-FlutemetamolによるPET imaging

[1]湘南厚木病院神経内科，[2]湘南厚木病院放射線科，[3]湘南厚木病院PETセンター
畑下鎮男[1]，山崎英智[1]，鈴木　豊[2]，田中久美子[3]，分部大地[3]，
早川英樹[3]，谷口慶太[3]

【目的】[11C]-PIBより半減期が長く，[11C]-PIBと同じ誘導化合物で，デリバリー用の放射性医薬品として，新たなアミロイドマーカー[18F]-Flutemetamol (FMM) が開発きてきた．我々は[18F]-FMM PETイメージングを用いて，アルツハイマー病 (AD) の発症前・後における大脳皮質のアミロイド蛋白について検討し，さらに [11C]-PIB PETと比較した．【方法】AD 28例，軽度認知障害 (MCI) 44例，健常者 (HC) 32例の104例を対象とした．認知機能検査はMMSEとCDRを用いた．アミロイドPET検査はPIC/S GMPに準拠して製造・品質管理された [18F]-FMMを投与 (196.5 ± 6.6 MBq)，その85分後から30分間のscanを行った．前日には [11C]-PIBを投与，60分間のdynamic収集を行った．定量値はMRIで大脳皮質に各関心領域を設定し，FMM SUVRとPIB DVRを算出し，画像を作成し検討した．【結果】[18F]-FMM SUVR画像でADでは28例中26例とHC32例中3例に，[18F]-FMM集積が大脳皮質の前頭葉，外側側頭葉，頭頂葉，楔前部，帯状回に顕著にみられ，typical AD patternを示した．3名の読影による平均sensitivityは90.1%，specificityは91.6%であった．[18F]-FMM SUVR画像所見は [11C]-PIB DVR画像と一致した．ADのFMM SUVR値は1.88 ± 0.23 (n=26) でFMM陰性HC群 (1.24 ± 0.10，n=29) より有意に増加した．MCIではFMM陽性は44例中12例にみられた．FMM SUVR値はMCI陽性群で1.90 ± 0.25 (n=12) と，陰性群 (1.21 ± 0.11，n=32) に比べ有意に増加し，AD群と同程度であった．全症例ではFMM SUVRはPIB DVRとの有意な相関関係が認められた (r=0.94，n=104，p<0.001)．またFMM SUVRはMMSEやCDR SBの認知機能とも有意な相関を認めた．【結論】[18F]-FMM PETは[11C]-PIB PETと同様にAD発症前・後にアミロイド蛋白の蓄積を認め，[18F]-Flutemetamol PETイメージングはアミロイドバイオマーカーとして有用で，今後広く一般的に臨床使用 され得ると思われる．

O(2)-3-2
アルツハイマー病における脳内ニコチン性α4β2受容体の変化

[1]浜松医科大学メディカルフォトニクス研究センター生体機能イメージング，
[2]浜松ホトニクス中央研究所，[3]浜松医療センター神経内科
尾内康臣[1]，寺田達弘[1]，吉川悦次[2]，大星有美[1]，坂本政信[3]

【目的】脳内アセチルコリン神経のα4β2ニコチン性受容体は脳内に広く分布し，意欲や遂行など認知機能に重要であるとされている．前回，α4β2サブタイプに高親和性を有する2-[18F] F-A-85380 ([18F] 2FA) を用いた結合能の今回は簡便定量法を報告した．今回は，その簡便法を用いて，アルツハイマー病 (AD) と高齢者の脳内 [18F] 2FA結合を測定し，α4β2ニコチン性受容体系機能を比較検討した．【方法】高齢者25人とAD患者20人に対して，複数の神経心理学的評価(MMSE，FAB，RVMT，WMS遅延記憶，SDS)で評価するとともに，前回確立した [18F] 2FA結合能のPET測定簡便法を用いて，脳内α4β2ニコチン性受容体結合を非侵襲Logan plot法 によるBPndとして計測した．臨床パラメーターとα4β2ニコチン性受容体結合との関連や，AD群での低下領域とその機能的意義について，関心領域法と統計画像解析法を用いて検討した．【結果】正常高齢者の前頭前野と上頭頂小葉の [18F] 2FA結合がFABスコアと有意な相関を示し，その他の認知スコアとの間には有意な関連は見られなかった．2群間比較では，ADで視床，マイネルト基底核領域 (NBM)，前頭葉，側頭葉で有意な低下を示し，特にNBMと前頭葉での[18F]2FA結合がFABスコアと相関していた．【結論】α4β2ニコチン性受容体系機能は前頭葉機能と関連することが示唆され，ADでは広範にその機能障害が生じていることが示唆された．また，ADのNBM投射系は病態に重要であることが再確認され，ADの病態初期にα4β2ニコチン受容体機能低下より高次遂行機能障害が進行する可能性が示唆された．

O(2)-3-3
18F-AV45 (Florbetapir) を用いた認知症における脳アミロイドイメージング

[1]岩手医科大学病院神経内科・老年科，[2]岩手医大サイクロトロンセンター
米澤久司[1]，柴田俊秀[1]，高橋純子[1]，工藤雅子[1]，小原智子[1]，寺山靖夫[1]，
佐々木敏秋[2]，寺崎一典[2]，世良耕一郎[2]，鈴木真紗子[1]

【目的】脳内に蓄積したアミロイドの描出を^{18}F-AV45 (Florbetapir) を用い，Positron emission tomography (PET) で評価し，Alzheimer病 (AD)，前頭側頭葉型認知症 (FTLD)，mild cognitive impairment (MCI)，正常対照 (NC) に対し比較検討を行い，その有用性，意義につき検討する．【方法】対象は，AD 11例 (男6名，女5名)，MCI 7例 (男4名，女3名)，NC 4例 (男2名，女2名)，FTLD 4例 (男3名，女1名)．各症例に対し^{18}F-AV45 を約370MBqを静脈投与し，PET (日立製) により，dynamic scanを80分間行った．小脳を対照とした撮像50分から60分での脳内の Standardized uptake value ratio (SUVR) を用い，前頭葉，側頭葉，頭頂葉，後頭葉などの皮質，また被殻，視床，橋に関心領域 (ROI) を設定し比較検討した．【結果】1) AD，MCI，FTLDのSUVRsは大脳皮質全般でADで最も高く，MCIも高値であった．一方FTLDは最も低値であった．2) AD群では前頭葉，側頭葉，後頭葉で他群に比しSUVRsは有意 (p<0.05) に高値であった．MCI群ではSUVRsは前頭葉，頭頂葉，後頭葉でFTLD群に比し有意差 (p<0.05) に高値であった．3) NCのなかに，大脳皮質全般でSUVRsが高値な症例が1例あった．またAD群のなかに，SUVRsが大脳皮質全般で上昇を認めない症例が1例あった．4) SUVR値を統一したカラーバー表示で画像化を行うと，視覚的にも比較検討ができることが分かった．【結論】症例数が少なく，統計学的にはまだ不十分な点もあるが，AD，MCIとFTLD，NCの鑑別にSUVRsを用いた脳内アミロイド沈着の評価は有用であると考えられる．今後症例の蓄積が必要であり，一例一例の詳細な検討も必要であると考えられた．

O(2)-3-4
Preclinical ADにおける脳FDG-PET所見

[1]東京都健康長寿医療センター研究所神経画像，[2]東京健康長寿医療センター研究所社会参加，[3]東京健康長寿医療センター研究所自立促進
石井賢二[1]，織田圭一[1]，坂田宗之[1]，豊原　潤[1]，石渡喜一[1]，桜井良太[2]，佐久間尚子[3]，藤原佳典[2]

【目的】アルツハイマー病（AD）の新しい臨床診断基準（NIA-AA2011）において，脳FDG-PETは神経障害マーカーとして位置づけられ，臨床症状の発現以前から画像上の変化が捉えられることが想定されている．認知機能障害発現以前の画像を有する症例の特徴を検討し，FDG-PETによるAD発症予測の可能性を検討する．【方法】認知機能正常の健常老年者として登録し，縦断的追跡を行っている被験者のうち5年以上追跡できた111名（登録時平均年齢68.1歳，男性17名，女性94名）を対象とした．全被検者に対し登録時以降12-18ヶ月間隔で延べ608回の脳FDG-PET検査を実施している．FDG-PETと同日にMRI撮影，MMSEの評価および問診を行った．これらの被験者のうち，経過中に認知機能障害が現れ，NIA-AA2011にもとづいてMCI due to ADまたはADdementiaと診断された症例を抽出し，その発症前のFDG-PETの特徴と，変化の出現時期について検討した．FDG-PETの判定は全検査に対してMRIとの重ねあわせの上，視覚的読影と統計画像（SPM8）による評価を参照して行った．【結果】追跡中に認知機能障害が発症し，その背景としてADが疑われたのは5例であった．平均すると，MCI dueto AD発症の約3年前，AD dementia発症の約5年前からFDG-PETにおいて後部帯状回や側頭頭頂用の代謝低下が検出される．FDG-PETで変化が最初に出現した時期には，まだMMSEの変化は見られないが，軽微な自覚症状が出現していた．【結論】Preclinical ADのステージにおいてで代謝低下が検出可能であることが確認された．FDG-PETの変化は軽微な自覚症状とほぼ同時期に出現し，MMSEの変化よりもやや先行する．縦断的データがあれば，MCI due to AD発症の3年前程度にFDG-PETによる発症予測が可能と考えられた．単回の検査で予測するには，軽微な変化を捉える診断精度の向上が必要である．

O(2)-4-1
アルツハイマー病遺伝子改変マウスの鼻粘膜Aβ42量は脳内Aβ42の蓄積量に比例する

[1]滋賀医科大学分子神経科学研究センター神経難病診断学分野，[2]パナソニックヘルスケア(株)R&Dセンター
遠山育夫[1]，亀島直子[1,2]，南條俊文[1,2]，福原崇臣[2]，柳沢大治郎[1]

【目的】アルツハイマー病（AD）診断のバイオマーカー確立が急務となっている．我々はより簡便に測定できるバイオマーカーの開発を目指し，アルツハイマー病遺伝子改変マウス(Tg2576)の鼻粘膜Aβ42の測定を行い，脳内Aβ42蓄積量との相関を検討した．【方法】4.7-28ヶ月齢のTg2576マウス14匹およびWildマウス3匹を用いた．深麻酔下に大槽から髄液を採取し，次いで心臓から採血した．10mMリン酸緩衝液（PB）にて脱血後，脳と鼻中隔を含む鼻粘膜を骨ごと採取した．その後，既報の方法にて組織からAβを抽出し，ELISA法にて各組織中のAβ42量を測定した．一部のマウスは，4%パラホルムアルデヒドを含むPBで灌流固定した後，脳と鼻腔組織を採取して組織化学的に検索した．【結果】Tg2576マウスの脳および鼻粘膜のギ酸抽出画分におけるAβ42は，月齢に伴い増加傾向を示した（P < 0.001，P = 0.029）．更に，12ヶ月齢以降では脳と鼻粘膜のAβ42量の間に，強い正の相関が認められた（P = 0.015）．一方，髄液と脳または鼻粘膜との間ではAβ量に相関は認められなかった（P = 0.701，P = 0.704）．28ヶ月齢のTg2576マウス鼻腔組織における免疫組織化学的解析の結果，嗅上皮と気道上皮にAβの沈着が認められた．一方，10および18ヶ月齢ではAβの沈着は認められなかった．脳組織では，18および28ヶ月齢において，大脳皮質および海馬，嗅球にAβの沈着が認められた．【結論】Tg2576マウスの鼻粘膜Aβ量は，脳でのAβの蓄積に伴い増加し，嗅上皮および気道上皮に存在していた．これらの結果は，鼻粘膜Aβの測定量から脳内のAβ蓄積量を推察することで，AD診断の簡便なツールになる可能性を示唆している．

O(2)-4-2
正常圧水頭症における髄液マーカー：Tau，Amyloidβ，AQP1，LRGの比較検討

[1]京都大学医学部臨床神経学，[2]京都大学医学部腎臓内科学，[3]京都大学医学部人間健康科学，[4]済生会中津病院神経内科，[5]田附興風会北野病院神経内科，[6]洛和会みささぎ病院神経内科，[7]天理よろづ相談所病院神経内科
陣上直人[1]，植村健吾[1]，能登理央[2]，浅田めぐみ[3]，高橋牧郎[4]，尾崎彰彦[5]，木原武士[6]，景山　卓[7]，木下彩栄[3]，高橋良輔[1]

【目的】正常圧水頭症（NPH）は認知症や歩行障害を呈するがAlzheimer病（AD）やParkinson症候群などの病態を合併し，その症状が修飾される可能性が示唆されている．NPHにおける認知機能やタップテストの反応性について，神経変性疾患の髄液マーカーである総タウ（Tau），Amyloidβ（Aβ）との相関について検討した．またNPHの特異的なマーカーの候補として既報告にあるleucine-rich α-2 glycoprotein（LRG）や脈絡叢に発現するAquaporin1（AQP1）を測定しその有効性を検討した．【方法】NPH47例（タップテスト陽性：歩行速度改善38例，陰性9例），AD12例，その他の神経変性疾患17例（Parkinson症候群10例，脊髄小脳変性症7例）の髄液を対象とした．髄液中のTau，Aβ，AQP1，LRGをELISAで測定し解析した．【結果】NPHではADと比較して，Tauの低値（p<0.001），$Aβ_{42/40}$の高値（p<0.001），AQP1の低値（p=0.002）を示した．LRGは有意差を認めなかった．NPHにおいてタップテスト陽性群では陰性群と比較してTauは低値であった（p=0.031）．NPHにおける認知機能は$Aβ_{42}$と相関した（R^2=0.24）．【考察】NPHでAQP1が低値であったのは髄液過剰により髄液産生に関与するAQP1の発現が低下することを示唆する．NPHタップテスト陰性群では陽性群と比較してTauが高値であったのはパーキンソン症候群などの神経変性疾患の合併を示唆する．NPHの認知機能と$Aβ_{42}$が相関したことはADの病態を合併を示唆する．【結論】NPHでのTau，Aβ，AQP1の測定は，ADやパーキンソン症候群との鑑別もしくはそれらとの合併の程度を評価するのに有効である．NPHの臨床症状は合併する神経変性疾患の病態を反映している場合があり，これらの髄液マーカーはその程度を評価する生化学的な指標となり，治療方針の決定・患者予後の推定に役立つことが期待される．

O(2)-4-3
アルツハイマー病におけるCSF sAPPβの検討ーAβ42，tau，ptauとの関連

[1]東京都健康長寿医療センター神経内科，[2]東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
金丸和富[1]，小宮　正[1]，仁科裕史[1]，村山繁雄[2]

【目的】アルツハイマー病（AD）における脳脊髄液中（CSF）のsAPPβ（soluble amyloid precursor protein β），および，Aβ42，tau，ptauを測定し，その診断的意義，関連性について検討した．【方法】対象は，臨床的に診断されたAD 37例（男性 18例，女性 19例．75.7±8.8歳．MMSE 20.6±5.6），および，レビー小体型認知症 11例（DLB，男性 7例，女性 4例．79.7±7.5歳．MMSE 12.4±12.1），その他の神経疾患（N）32例（パーキンソン病 5例，進行性核上性麻痺 4例，など．男性 16例，女性 16例．74.6±9.0歳．MMSE 22.1±7.1）．CSF sAPPβ濃度は，ELISA（IBL，Gunma，Japan）によって測定した．また，CSF Aβ42，tau，ptau-181は，ELISA（Innogenetics，Gent，Belgium）により測定した．【結果】CSF sAPPβは，AD群：560.7.±195.2 ng/ml，DLB群：495.5±165.7 ng /ml，N群：460.2±146.5 ng/mlと，AD群でN群に比して有意に高値であった（ANOVA，Tukey，p<0.05）．DLB群は，有意差を認めなかった．CSF Aβ42は，AD群：469.9±133.9 pg/ml，DLB群：427.1±188.2 pg /ml，N群：624.4±238.9 pg/mlであり，AD群，DLB群でN群に比して有意に低値であった（ANOVA，Tukey，DLB p<0.05，AD p<0.005）．CSF tau，ptau-181は，ADで有意に高値であった（ANOVA，Tukey，p<0.005）．CSF APPβとAβ42は，関連がなかったが，tau，ptauと有意な相関を認めた（p<0.05）．【結論】CSF sAPPβは，ADで高値であった．CSF sAPPβは，tau，ptauと有意に相関したことより，tau pathologyとの関連が示唆された．

O(2)-4-4
髄液中における抗酸化能の動態と診断利用に関する検討

[1]東邦大学医療センター佐倉病院研究開発部，[2]東邦大学医療センター佐倉病院神経内科
河井貴行[1]，村野武義[1]，榊原隆次[2]，岸　雅彦[2]，舘野冬樹[2]，露崎洋平[2]

【目的】アルツハイマー病やレビー小体型認知症などの神経変性疾患の原因のひとつとして，フリーラジカルによる神経細胞の障害が考えられている．脳内の病態については，生検による病理学的診断は非常に困難であり，また，血液・脳関門の存在により血液中にはほとんど反映されないため，血液検査では有用な診断マーカーはほとんどない．我々は髄液を用いて，髄液中の抗酸化能（BAP）を測定し，神経変性疾患との関連性について検討したので報告する．【対象と方法】対象は当院で髄液検査を行った患者52例（男性 27例，女性 25例，平均年齢 63.2±20.0歳）である．これらの患者を臨床症状，画像診断，認知機能検査などからアルツハイマー病（AD）群13例，Lewy小体型認知症（DLB）群8例，パーキンソン病（PD）群8例，多系統萎縮症（MSA）群10例，筋萎縮性側索硬化症（ALS）群5例，対照群8例に群別した．対照群は当初，髄膜炎や脳炎を疑ったが，その後否定された神経変性疾患のない患者とした．髄液中のBAPはフリーラジカル分析装置FREE（ウイスマー研究所）で測定し，対象群や各疾患群との比較検討を行った．【結果】神経変性疾患群および認知症群では，対照群と比較してBAPが有意に高かった（p<0.001）．AD群ではDLB群よりもBAPが有意に高かった（p<0.05）．AD群ではFABといった認知機能検査との間に負の相関傾向がみられた．【結論】髄液中のBAPの測定は，神経変性疾患の有用な診断マーカーになることが示唆された．特に二大変性型認知症として重要なAD群とDLB群の間で有意差があったことは，認知症の鑑別診断に有用であると考えられる．しかし，髄液中のBAPが変動するメカニズムについては不明な点が多く，今後，追加検討が必要である．

O(2)-5-1
高次脳機能障害諸症状の発現頻度およびそれらの相互関係について

[1]七沢リハビリテーション病院脳血管センター神経内科，[2]新潟リハ大学医療学部，[3]七沢脳血管センター臨床心理科
高橋邦丕[1,2]，山岸すみ子[3]，永山千恵子[3]，白川太平[3]，高橋　健[2]，高橋ヴァルトラウト[2]

【目的】高次脳機能障害の諸症状のうち，失語症を除く注意障害・無視・病識不全・pacing障害・情緒障害等は右半球損傷において認められることが多いため，左半球損傷においても認められるにも拘らず，右半球症状という用語が現在でも使用され続けている．私達は1988年の右半側無視症例の報告以来，無視は左脳損傷においても少なからず認められることを報告し，いわゆる右半球症状という用語の不適切なことを示してきた．このような経緯から今回，高次脳機能障害諸症状の出現率を各半球毎に検索し，各症状間の連関を調べた．【方法】連続的に入院した脳血管障害患者（脳梗塞・脳出血・くも膜下出血）のみを対象とし，その病巣は単一で片側に限局，初発例で発症から2ケ月以内の症例に限定した．小脳病変や神経疾患を合併するものは除外した．全症例に頭部CT・MRI検査を行い，高次脳機能障害に関して臨床心理士および言語聴覚士が検査を行いデータベースに登録した．【結果】左脳損傷の28.9%に右無視が，右脳損傷の57.2%に左無視が認められた．失語症を呈した左脳損傷832例のうち336例（40.4%）に右無視を認め，失語症を呈した右脳損傷59例のうち42例（71.2%）に左無視を認めた．失語症，失行症，保続等の出現率は左脳損傷に有意に高く，一方右無視に関連する，注意障害，病識不全，Pacing障害，情緒障害等の出現率は右脳損傷に有意に高いが，左脳損傷にも少なからず認められた．従来から言われてきた左無視をはじめとするいわゆる右半球症状は，左脳損傷にも右無視と共存して少なからず認められる．これらの症状群は互いに密接に関連していることは確かだが右脳損傷に特異的なものではなく，右半球症状という用語は適切ではない．【結論】外界からの刺激に対して無関心，また外界に対する無配慮を中核とした症状群を右半球症状という解剖学的局在部位を症状名として用いることは適切でない．

O(2)-5-2
半側空間無視における脳梁の役割

横浜労災病院神経内科
今福一郎，中山貴博

【目的】脳血管障害に伴い出現する半側空間無視は，必ずしも病変の大きさによらず，一過性であることが多い．しかし，長期観察症例において半側空間無視が改善しない症例もある．特に模写における半側空間無視が改善しにくい症例の責任病巣についてはよくわかっていない．そこで，半側空間無視が長期にわたり改善しない症例の責任病巣について検討した．【方法】脳血管障害発症時，半側空間無視を認めた22症例について，CT，MRI，脳血流SPECT所見と半側空間無視の経過と特徴を観察した．半側空間無視の検査として線分二等分テスト，線分末梢テスト，花の絵の模写（武田），家の絵の模写を施行した．両上肢の運動麻痺がない，あるいは運動麻痺が軽症の症例に関しては，両上肢で半側空間無視の検査を施行し，比較した．MRI施行例においては，①急性期に拡散強調画像（DWI）で脳梁後部（膨大）に高信号を認めなかった．急性期にDWIで脳梁後部（膨大）に高信号，慢性期にFLAIR法で②軽度高信号（軽度損傷），③中等度高信号（中等度損傷），④低信号（高度損傷）に分類した．①<②<③<④と脳梁損傷の程度が強い．【結果】脳血管障害発症後3ヶ月以上経過しても模写における半側空間無視を常に認めた5症例，時に認めた3症例のうち2症例は，すべて中等度から高度の脳梁後部（膨大）損傷を伴っていた．右上肢の検査で半側空間無視を認めた症例は，左上肢でも半側空間無視を認めた．また，発症早期から模写における半側空間無視を認めた22症例のうち，15例は脳梁損傷（軽度4例，中等度7例，高度4例）を伴っていた．【結論】脳血管障害急性期の半側空間無視の発現しやすさ，その後の半側空間無視の残存しやすさを予測する因子として，脳梁のはたす役割は大きい．半側空間無視のメカニズムを考えるうえでも，脳梁後部（膨大）は重要な部位である．

O(2)-5-3
Thalamic Volume is Related to Stroke Side and Location, Volume, and Cognition

[1]Sunnybrook HSC, [2]Univ. of Illinois, [3]Rush Univ. Medical Center, [4]Baycrest
本浄貴絵[1], David Nyenhuis[2], Christopher Scott[1], Fu-Qiang Gao[1], Erin Gibson[4], Anoop Ganda[1], Nancy Lobaugh[1], Simon Graham[1], Novena Rangwala[2], Zhou Xiaohong[2], Jennifer Marola[2], Glenn Stebbins[3], Donald Stuss[4], Sandra Black[1,4]

Aim: Previous works showed post-stroke cognitive impairment related to thalamic volume and thalamic hyperintensities. This study examined relationships between side and location of stroke, stroke and thalamic volume, and cognitive functions. **Method:** Thalamic and stroke volumes were obtained by hand-tracing for 43 ischemic patients 6-24 months post-stroke, using MRI. Subjects were divided into anterior (AS) and posterior stroke (PS) groups to analyze localization effect. **Results:** 1) Thalamic volumes were smaller ipsilateral to stroke compared to the contralateral side (4.9 vs 5.6cc, p<0.0001). A similar result was obtained in the AS group (n=25, 4.7 vs 5.6cc, p < 0.001) but not in the PS group (n=16, 5.3 vs 5.5cc,). 2) Ipsilateral thalamic volume correlated with stroke volume in the AS group (r= -0.476, p=0.019), but not the PS or total stroke groups; this finding remained when thalamic stroke patients (n=5) were removed. 3) For left-side (LS) stroke patients (n=25), LS thalamic volume correlated with MoCA (r= 0.616), language (r=0.505) and apraxia test scores (r= 0.465); no relationship was seen in right-side thalamic volume. **Conclusion:** This study shows thalamic vulnerability especially to anterior ischemia, even when the thalamus is not the primary stroke location. This may be due to a lack of innervation downstream from infarcted tissue. Left hemisphere thalamic integrity may be a key to understanding post-stroke cognitive impairment.

O(2)-5-4
同一症状を繰り返す一過性脳虚血発作の臨床像と画像所見

富山大学附属病院神経内科
高嶋修太郎，田口芳治，道具伸浩，温井孝昌，平野恒治，小西宏史，吉田幸司，林　智宏，山本真守，田中耕太郎

【目的】Capsular warning syndromeのように，同一症状を繰り返す一過性脳虚血発作（TIA）の臨床像と画像所見を解析し，TIAの病型診断や発症機序を検討する．【方法】同一症状を繰り返すTIA症例10例を対象とし，臨床像（TIAの症状，発作回数，治療経過，予後），画像所見（MRI；DWI・FLAIR，MRA，脳血管撮影，脳血流SPECT）を解析した．【結果】TIAの病巣は，ICA領域が3例，MCA領域が5例，穿通枝領域が2例であった．いずれも発作回数は頻回であり，複数日に渡ってTIAを繰り返した．穿通枝領域のTIAは，MCA主幹部に狭窄がなく，BADの病態が疑われた．ICA領域およびMCA領域のTIAでは，ICAおよびMCAに明らかな狭窄病変が確認され，脳血流SPECTでは，狭窄部より末梢の灌流域に脳血流低下が確認され，TIA症状と一致していた．DWIで狭窄部より末梢の灌流域に微小梗塞を認める症例もあったが，微小梗塞病巣のみではTIA症状の説明は困難であった．また，血圧低下による血行力学的な誘因が確認された症例は1例のみであり，その他の症例では血圧の変動は確認されなかった．【結論】同一症状を繰り返すTIAでは，当該動脈に狭窄病変が認められた．TIAの発現機序は微小塞栓に起因するのではなく，狭窄部より末梢の脳血流低下に起因すると考えられた．ただし，血行力学的誘因がない場合が大半であり，狭窄部での血栓形成の亢進と線溶による血管内腔の変化に起因して，同一症状を繰り返すと推察された．以上より，同一症状を繰り返すTIAの多くは，アテローム血栓性の臨床病型で，血栓性機序により発症すると考えられる．また，DWIで認められる微小梗塞はTIA症状に一致する病巣ではない．

O(2)-6-1
IV-IA併用療法導入後のrtPA静注療法自体の成績改善効果

[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急性期脳卒中センター救急部，[3]京都府立医科大学附属病院神経内科，[4]京都第二赤十字病院脳神経内科
山﨑英一[1]，今井啓輔[1]，濱中正嗣[1]，山田丈弘[1]，辻有希子[1]，徳田直輝[3]，武澤秀理[4]，竹上徹郎[2]，池田栄人[2]

【目的】超急性期脳梗塞の再開通治療として，rtPA静注療法（以下IV t PA）と緊急脳血管内血行再建術（ENER）を分けて実施してきた．しかし2010年10月に血栓除去器具が本邦で承認されたため，倫理委員会の承認を得て，IV-IA併用療法を開始した．今回我々はIV-IA併用療法導入によりIV t PA自体の成績が向上したかどうかを明らかにする．【方法】2006年4月から2012年8月に当施設で実施したIV t PA連続87例を対象とした．2010年10月以前（併用療法導入前：PR群）と以後（PO群）の二群に分け，両群で背景因子と成績を比較した．PO群では原則MRI/MRAで適応を決定した．【結果】PR群は50例，PO群は37例であり，後者中9例でIV-IA併用療法が実施された．PR/PO群にて，年齢中央値は74.5 (56-95) /73.6 (31-97) 歳，投与前NIHSS中央値は13 (5-29) /11 (3-26) 点，ASPECT中央値は10 (7-10) /9 (6-10) 点，閉塞機序（心原性，アテローム血栓性，ラクナ，その他）は43，3，1，3/25，2，4，5例であり，両群で差はなかった．PR/PO群にて，onset to door time中央値は47 (23-125) /54 (25-131) 分，door to needle time中央値は66.5 (25-123) /80 (40-148) 分であり，いずれもPO群で若干延長していた．PR/PO群にて，24時間後 NIHSS改善例は（4点以上改善）29 (58%) /27 (72%)，3か月後予後良好（mRS≦2）は34 (68%) /30 (81%)，症候性頭蓋内出血（1週間以内）は2 (4%) /0 (0%) であり，PO群で臨床成績が改善していた（IV-IA9例では，それぞれ6例 (66%)，3例 (33%)，0例であった）．【結論】IV-IA併用療法導入により，IVtPA開始までの時間は若干延長するも，治療成績は改善した．

O(2)-6-2
rt-PA静注療法における入院時高血糖と機能予後との関係 ーFukuoka Stroke Registryー

[1]謙仁会山元記念病院，[2]九州大学大学院医学研究院病態機能内科学
山元由美[1]，桑城貴弘[2]，吾郷哲朗[2]，松尾　龍[2]，黒田淳哉[2]，杉森　宏[2]，鴨打正浩[2]，北園孝成[2]

【目的】rt-PA静注療法施行患者における入院時高血糖と3ヶ月後の機能予後について検討する．【方法】2007年6月から2012年8月にかけて登録された発症7日以内の脳梗塞連続5589症例のうち，rt-PA静注療法を施行した350症例（男性184例，女性166例，73±13歳）を対象とした．臨床背景，入院時血糖値と3ヶ月後のmRS（modified Rankin Scale）の関連について検討を行った．【結果】rt-PA静注療法を施行した350症例のうち，3ヶ月後の予後良好群（mRS≦1）は126人(36%，男性85例，女性41例，68±13歳)，予後不良群（mRS≧2）は224人(64%，男性99例，女性125例，77±12歳）であった．入院時血糖値により登録症例を4群，Ⅰ群（血糖値＜126 (mg/dL)，179例 (51%)，男性98例，女性81例，73±14歳)，Ⅱ群（126≦血糖値＜140，49例(14%)，男性28例，女性21例，73±11歳)，Ⅲ群(140≦血糖値＜200，96例(27%)，男性43例，女性53例，74±11歳)，Ⅳ群(200≦血糖値，26例(8%)，男性15例，女性11例，73±14歳）に分け，3ヶ月後予後不良（mRS≧2）との関連を，4群間における危険度で検討した．年齢および性別での調節を行った多変量解析において，Ⅰ群に対してⅡ群では，Odds ratio [OR] 1.11，95% confidence interval [CI] 0.56-2.25 (p=0.766)，Ⅲ群では，[OR] 1.56，95% [CI] 0.89-2.77 (p=0.119)，Ⅳ群では，[OR] 2.95，95% [CI] 1.08-9.21 (p=0.034) の結果であった．年齢および性別に，背景因子，入院時重症度（NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale）を加えた解析においても，同様の結果，傾向を得た（Ⅱ群 [OR] 1.18 95% [CI] 0.55-2.57 (p=0.667)，Ⅲ群 [OR] 1.67 95% [CI] 0.89-3.20 (p=0.108)，Ⅳ群 [OR] 4.15 95% [CI] 1.24-15.9 (p=0.020)）．【結論】脳梗塞超急性期のrt-PA静注療法において，急性期血糖値200mg/dL以上の高血糖症例では，機能予後不良の危険度が高まる．

O(2)-6-3
脳動脈再開通療法の成否に関る因子：再開通群と非再開通群の検討より

[1]伊勢赤十字病院脳血管内治療科，[2]伊勢赤十字病院脳神経外科，[3]伊勢赤十字病院神経内科
柴田益成[1]，佐藤　裕[2]，谷岡　悟[2]，中塚慶徳[2]，島田拓弥[3]，山﨑正禎[3]，石垣共基[2]，清水重利[2]，内藤　寛[3]，宮　史卓[2]

【目的】MERCI/Penumbra以前より急性脳主幹動脈閉塞（ALVO）に対する血管内治療（EVT）を施行してきた当施設では，これらデバイス導入により早く高い再開通率を達成することが可能となり，転帰向上につながっている．EVTの成否に関る因子として「再開通の有無」が決定的に重要であるが，再開通を得ても転帰良好を得られない例も多い．本研究では，EVTの成否に関与する「再開通以外の因子」を明らかとする．【方法】2010年7月～2012年9月まで当施設のEVT施行34例中，「TIMI≧2の再開通」を得た31例（平均年齢72.2歳，女11例）を抽出．「退院時mRS≦3の転帰良好群14例」と「mRS≧5の転帰不良群11例」の背景につき比較検討した．【結果】搬送時NIHSS（平均）は，転帰良好19.1，不良26.7，部位はMCAが良好83%，不良30%であり，転帰不良群はより重症かつ非MCA閉塞が多く（p<0.05），IC閉塞が多い傾向にあった（p=0.07）．Pial collateralスコア（平均）は，良好3.2，不良5と転帰不良群で高く（p<0.01），tPA先行は，良好62%，不良20%と転帰良好群に高い結果であった（p<0.05）．再開通グレードは，TICI2aが良好0%，不良50%と転帰不良群に多く（p<0.01），TICI2bは，良好77%，不良40%と転帰良好群に多い傾向にあった（p=0.07）．両群の年齢，病側，病型，合併疾患，ASPECT，再開通時間等には差は認められなかった．【結論】TIMI≧2の再開通例において，搬送時重症（NIHSS≧21），非MCA閉塞（特にIC），Pial collateral不良（スコア5点），tPA先行なし，再開通グレードTICI2aは，転帰不良に関与しており，これら例では適応を十分吟味し，治療決定したなら可及的早期にTICI2B以上を目指すべきである．

O(2)-6-4
アルテプラーゼ静注による血中MMP-9濃度増加と出血性梗塞との関連

聖マリアンナ医科大学病院神経内科
鶴岡　淳，熱海千尋，水上平祐，今井　健，萩原悠太，長谷川泰弘

【目的】急性期脳梗塞の治療薬として用いられるtissue plasminogen activator（tPA）は，虚血脳組織におけるmatrix metalloproteinase（MMP）の活性化及び，upregulateに関与し，血液脳関門（BBB）の破綻，ひいては出血性梗塞や脳浮腫の増悪に関与すると言われている．本研究の目的は，急性期脳梗塞患者の血中MMP-9濃度を経時的に測定し，tPA静注により末梢血中MMP-9濃度は増加するのか，またそれは出血性梗塞と関連するのかを明らかにする事にある．【方法】2008年4月から2012年8月までに，脳梗塞発症12時間以内に来院した症例（4＜NIHSS＜23）を対象とした．全例に入院時，24時間後，入院第7病日に採血を行い，高感度CRP，IL-10，IL-6，MMP-2，MMP-9を経時的に測定し，tPA静注の有無によるこれら末梢血バイオマーカー濃度の変化をrepeated measure ANOVAにより検討した．【結果】対象患者は85例（男54例，女31例），平均年齢70.9±14.3歳（17-94歳）で，この内29例にtPA静注療法が施行された（tPA群）．tPA静注療法の93.1%，tPA非施行例（非tPA群）の69.6%にエダラボン常用量が少なくとも1週間以上使用されていた．非tPA施行群の入院時24時間後7日目のMMP-9血中濃度平均値は6.11±3.52, 6.29±3.70, 6.49±4.24, tPA施行群のそれは6.07±4.19，7.37±4.56，7.81±4.36と漸次増加していた．その他のバイオマーカーは高感度CRPを除き有意差は見られなかった．出血性梗塞の有無はtPA施行の有無のみが有意に関連し，どの時点のMMP-9濃度にも関連は見られなかった．【結論】tPA静注により末梢血MMP-9の増加が見られた．しかし，末梢血MMP-9濃度による出血性梗塞の予測は困難と考えられた．

O(2)-7-1
HMGB1を用いた脊髄小脳変性症1型モデルマウス治療への試み

東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理
伊藤日加瑠，田川一彦，岡澤　均

【目的】私たちは，これまでに異常アタキシン1および異常ハンチンチン蛋白質を発現させた初代培養神経細胞を対象にしたプロテオーム解析から，核内可溶性分画におけるHMGB1蛋白質の減少と，これに伴うDNA損傷シグナルの活性化を示した．また，免疫染色および免疫沈降の結果からHMGB1と異常ポリグルタミンタンパク質が結合すること，さらには，HGMB1の補充が初代培養神経細胞のviabilityを改善することを報告した（Qi et al.,*Nat. Cell Biol.*, 2007）．しかし，このようなin vitro実験を中心とした成果が哺乳動物のin vivoにおける治療に結びつくかは不明であった．そこで，HMGB1量補正が脊髄小脳変性症1型モデルマウスに治療効果をもたらすかを検討した．【方法】初めに，私たちは神経細胞特異的にHMGB1を過剰発現するマウスを作製し，脊髄小脳変性症1型のモデルマウスであるAtaxin1ノックインマウスと交配した．得られたHMGB1過剰発現Ataxin1ノックインマウスを解析した．また，発症初期である5週齢のAtaxin1ノックインマウスの小脳にAAVベクターを用いてHMGB1を発現させ，解析を行った．【結果】HMGB1過剰発現Ataxin1ノックインマウスを解析したところ，運動機能の改善と生存日数の有意な延長が認められた．また，小脳の病理形態学的な解析についても有意な改善を認めた．さらに，発症初期段階にAAVベクターを用いてHMGB1を発現させた場合においても，運動機能は改善し，小脳分子層の菲薄化も改善した．これらの結果から，マウスレベルにおいてHMGB1の量的な改善が脊髄小脳変性症1型の病態を改善することを明らかにした．【結論】以上の結果は，HMGB1の量的な補充が脊髄小脳変性症1型の治療へとつながりうることを示唆している．

O(2)-7-2
SCA31（UGGAA）nリピートはショウジョウバエで複眼変性を引き起こす

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（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研究第四部
石黒太郎[1]，石川欽也[1]，藤掛伸宏[2]，永井義隆[2]，佐藤　望[1]，和田圭司[2]，水澤英洋[1]

【目的】我々は脊髄小脳失調症31型（SCA31）の病態解明と治療法開発を目的としてin vivoモデル作製を試みている．これまで培養細胞系においてSCA31の原因である（UGGAA）nリピートが毒性を持つことを明らかにしている．今回，（UGGAA）nリピートを発現するショウジョウバエモデルを作製し，（UGGAA）nリピートのin vivoでの毒性を検証した．【方法】SCA31モデルにはpUASTベクター（ショウジョウバエ発現用ベクター）にSCA31患者由来の（UGGAA）nを含む挿入配列を，コントロールモデルには健常人由来の（UAGAA）n（UAAAAUAGAA）nを含む挿入配列をそれぞれ導入した．これらのトランスジェニックショウジョウバエでは挿入配列を複眼で発現させるためGMR-Gal4ショウジョウバエと交配し，複眼変性を解析した．また三齢幼虫からRNAを抽出し発現量を定量RT-PCRで評価し，RNA foci確認のため複眼原基を用いたFISHを行った．【結果】SCA31が6系統，コントロールが9系統得られた．これらをGMR-Gal4系統と交配した結果，SCA31では2系統が致死（Pupa lethal）であり，2系統が高度変性，1系統がrough eye，色素脱落を示した．またリピート長が短縮していた系統及びコントロール9系統では複眼は正常であった．また変性は発現量依存性に強く，複眼原基でのFISHにてRNA fociを認めた．【結論】SCA31（UGGAA）n発現ショウジョウバエにおいて複眼変性が生じ，ヒト疾患脳と同様にRNA fociを認めたことにより，SCA31の病態において（UGGAA）nが毒性を持つ可能性がin vivoモデルで示唆された．

O(2)-7-3
患者ゲノム由来BACクローンを用いた脊髄小脳失調症31型モデルマウス作製の試み

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
佐藤　望，石川欽也，水澤英洋

【目的】脊髄小脳失調症31型（SCA31）は常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症であり，緩徐進行性のほぼ純粋な小脳性失調を呈する疾患である．SCA31患者では16番染色体長腕の非翻訳領域と考えられている部位に（TGGAA）$_n$を含む複雑な5塩基リピートが存在し，この存在が原因と考えられている．しかし同変異が来す発症への機序は未だ不明である．そこで我々はモデルマウス作製とその解析によりSCA31の病態を明らかにすることを目指した．【方法】SCA31ホモ接合体患者のゲノムDNAから作製したBACライブラリーをスクリーニングし，SCA31変異が存在する*BEAN1*遺伝子全長を包含するクローンを選定した．これを用いてトランスジェニック・マウスを作製し，遺伝子発現解析，行動解析，病理組織学的解析を行った．【結果】4ラインの変異型*BEAN1* BACトランスジェニック・マウスを樹立することができた．これらの小脳組織では，導入したヒト*BEAN1*遺伝子の発現をRT-PCRで確認した．すなわち，変異部分がRNAレベルで発現したことも示唆される．ロータロッド・テストでは12ヶ月齢程度で若干の運動機能低下の傾向を疑う所見が得られた．さらに18ヶ月齢マウスの小脳組織のFISH解析では，（UGGAA）$_n$を含むRNA fociが一部のプルキンエ細胞核内に検出された．【結論】小脳において変異型*BEAN1*遺伝子の発現とRNA fociを認める変異型*BEAN1* BACトランスジェニック・マウスの作製に成功した．このマウスは，SCA31の動物モデル候補の一つと言うことができる．今後このモデルを用いてSCA31の発症機序の解明をさらに進める．

O(2)-8-1
運動機能障害を認めない多系統萎縮症の臨床病理学的検討

[1]名古屋大学医学系研究科神経内科学，[2]愛知医科大学加齢医科学研究所
土方靖浩[1]，渡辺宏久[1]，陸　雄一[1]，伊藤瑞規[1]，熱田直樹[1]，千田　譲[1]，原　一洋[1]，坪井　崇[1]，岩崎　靖[2]，三室マヤ[2]，辰己新水[2]，吉田眞理[2]，祖父江元[1]

【目的】多系統萎縮症（MSA）の臨床診断基準では，小脳失調やパーキンソニズムなどの運動機能障害に加え，自律神経機能障害を認めることが必要である．しかしながら，特に病初期に自律神経障害のみを呈し，運動機能障害を認めない段階で死亡する症例の存在は十分に検討されていない．そこで今回，我々は運動機能障害を認めないまま死亡したMSA患者の臨床病理学的検討を行うこととした．【方法】対象は，病理学的に診断されたMSA連続102剖検例（男性54例，女性48例．平均死亡時年齢：65.6±7.4歳．平均罹病期間：6.9±4.0年）．MSAの病理学的診断基準はα-synucleinとGallyas染色で陽性を示すglial cytoplasmic inclusions（GCIs）を認めることとした．さらに，オリーブ小脳系と線条体黒質系の病理学的変化をグレード分類し，両系統で病変がない，もしくは軽度の症例で，かつ臨床的に運動機能障害を認めなかった症例を選択した．【結果および考察】対象は，MSAの連続102剖検例で，OPC系とSN系の細胞脱落やグリオーシスが無い，もしくは極めて軽微な症例は6例に見られた．6例中1例は軽微な小脳失調で初発し，1例は合併する脳動脈硬化性変化に伴う歩行障害を認めたが，残りの4例は自律神経不全で発症し，運動症状は無い，もしくは死亡直前に軽度認めたのみであった．4例の生前診断は全例Shy Drager症候群で，排尿障害を全例に認め，起立性低血圧や呼吸障害を伴い，発症2年以内に突然死していた．病理学的には，Glial cytoplasmic inclusionを認め，脊髄中間外側核，Onuf核，延髄自律神経諸核とその周囲の細胞脱落やグリオーシスが明瞭であった．【結論】MSAには自律神経障害のみで運動機能障害を認めないpremotor MSAと呼ぶ病型が存在し，しかも臨床診断基準を満たす前に突然死する症例のあることが確認された．

O(2)-8-2
多系統萎縮症における症状評価スケールの比較（中間報告）

[1]北海道大学神経内科，[2]北海道大学病院高度先進医療支援センター，[3]市立札幌病院神経内科，[4]北祐会神経内科病院，[5]帯広厚生病院神経内科，[6]釧路労災病院神経内科，[7]旭川赤十字病院神経内科，[8]市立函館病院神経内科
松島理明[1]，矢部一郎[1]，佐久嶋研[1]，大庭幸治[2]，水戸泰紀[3]，武井麻子[4]，保前英希[5]，津坂和文[6]，吉田一人[7]，丸尾泰則[8]，佐々木秀直[1]

【目的】多系統萎縮症（MSA）の臨床試験を念頭においた際に，症状の変化を鋭敏にとらえることができる評価指標が必要である．その候補であるUMSARSやSARA，BBSに自記式調査票であるMSA-QoLとSCOPA-AUTも加えて比較検討し，臨床試験において最も有用な評価スケールを明らかにすることを本研究の目的とした．【方法】北海道の複数病院でMSAと診断された患者を登録し，評価者が対象患者を約6ヶ月毎に繰り返し診察し，各種症状評価スケール（UMSARS，SARA，BBS）を用いて評価するとともに，MSA-QoLおよびSCOPA-AUTを対象者またはその家族に記入してもらった．各スケール点数の変化をStandardized Response Mean（SRM）で評価し，罹病期間と各スケール点数の相関や各スケール点数間の相関も評価した．SRMは0.8以上を大，0.5以上0.8未満を中，0.5未満を小とした．【結果】初回評価は81名（平均年齢63.8±8.02歳，男性37名，女性44名，MSA-C 58名，MSA-P 23名）で行い，そのうち40名で2回目の評価（1回目との間隔は平均181.3日）を行うことができた．2回の評価を行った患者全体においてSRMは，UMSARS part1で0.015，part2で0.375，part4で0.861，SARAで0.596，BBSで-0.682，MSA-QoLで0.076，SCOPA-AUTで-0.125であり，UMSARS part4が大と最も変化し，BBSとSARAは中に相当した．これは，性別，病型別，罹病期間別で分けても概ね同様の結果であったが，男性ではBBSがSRM=-1.119で最も変化が大きかった．MSA-PとMSA-Cでは，MSA-Pで全般的にSRMが大きかった．罹病期間4年未満の群では4年以上の群よりも大部分のスケールにおいてSRMが大きかった．【結論】UMSARS part4やBBSはMSAの症状変化を鋭敏に反映する指標である可能性がある．今後は症例数を多くするとともに各スケールの項目毎に詳細な検討を加える必要がある．

O(2)-8-3
プリズム適応を用いた小脳運動学習の定量化

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)，[2]理化学研究所脳科学総合研究センター運動学習制御研究チーム
橋本祐二[1]，石川欽也[1]，本多武尊[2]，中尾　誠[2]，永雄総一[2]，水澤英洋[1]

【目的】日常生活での運動は脳が学習し記憶することで行われ，小脳が必要不可欠な働きを担っているとされる．日常診療の小脳評価は平衡・筋緊張の保持，随意運動の協調を主とし，検者の主観が入り客観性を欠く．またヒト小脳機能を客観的かつ定量的に評価する実用化された検査は知られていない．我々はプリズムを用いて小脳運動学習を定量化し，小脳患者の重症度評価および小脳以外の疾患との鑑別を行った．【方法】プリズムにより水平方向の注視を偏倚させ，示指でタッチパネル上にランダムに表示される標的をタッチするタスクおよびシステムを開発した(特許申請済)．タッチ位置と標的との水平誤差を誤差信号とし，試行を繰り返すことで学習により標的との誤差が減少するプリズム適応，および学習記憶を反映するプリズムを外した後の反対方向へのずれ(後効果)を観察した．タッチ位置のずれはリアルタイムに記録され，新たに設定した適応指数(適応なし0，最適応1)を算出し定量的に評価した．被験者は健常者30名，臨床的に診断された脊髄小脳変性症(SCD)患者45名，パーキンソン病(PD)患者3名で比較し解析を行った．【結果】従来のプリズムを用いたダーツなどと同様の運動学習カーブが得られた．適応指数は，健常者で0.5以上(0.7434 ± 0.044)，SCD群(0.2096±0.027)とで有意差(p<0.0001)を示した．PD群では正常範囲内の適応を示した．また，適応指数と罹病期間に負の相関を認めた(r=-0.4635)．【結論】小脳機能の一つである運動学習を定量的に評価するシステムを確立した．健常者と小脳疾患患者，また運動障害を来すPDとの鑑別も可能であり重要なマーカーとなる可能性が示唆された．

O(2)-8-4
等速反復運動の速度変動に着目した小脳性運動失調の新たな定量評価法

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野
徳永　純[1]，他田正義[2]，永井貴大[1]，小野寺理[2]，西澤正豊[1]

【目的】SARA等従来の小脳性運動失調の評価法は，験者内，験者間変動が混入し，データは非連続変数となる．治療介入試験に用いても鋭敏性を欠き，多くの被験者が必要になる．稀少疾患の治験のためには，連続変数データが記録できる客観的な評価法の開発が欠かせない．我々は等速反復運動の速度変動に着目し，これを多機能携帯端末で測定する検査プログラムを開発，有用性を検証した．【方法】**検査法；[Ex1] タッピング試験：**被検者が1秒間隔でパネルをタッピングする間隔の変動係数(CV)を測定．**[Ex2] 視標追跡法による等速直線反復運動試験：**直線上(15 cm)を等速(5 cm/秒)で反復移動する視標を指で1分間追跡し，視標と指の距離，速度のCVを測定．**[Ex3] 視標追跡法による等速曲線反復運動試験：**直径10 cmの円周上を等速(1周/6秒)で反復移動する視標を追跡し，同様の項目を測定．**対象；**健常者10例，小脳失調症患者30例(MSA 5例，CCA 7例，SCA3 8例，SCA6 2例，SCA31 1例，その他7例)．同時にSARA他を測定．【結果】**SARAとの相関**：Ex1のタッピング間隔の変動係数(CV)はSARAと有意に相関し，Ex2およびEx3の速度のCVもSARA(Ex2，r=0.845，P<0.001；Ex3，r=0.766，P<0.001)およびSARA上肢機能(指追い，指-鼻，手回内回外試験の合計，Ex2，r=0.831，P<0.001；Ex3，r=0.814，P<0.001)と強い相関を示した．**SCA3罹病期間との相関：**伸長CAGリピート数71のSCA3患者4例において，Ex2の速度のCVは罹病期間と強い相関を示した(r=0.944，P<0.016)．ここから計算されるEx2の速度のCVの年間悪化率は4.0%だった．**経時変化率：**同一例におけるEx2の速度のCVの経時的悪化率は，MSA，SCA3，CCAの順で高く，SARAでは捉えきれない悪化も捉えられた．【結論】本検査法はSARAと非常に高い相関を示し，簡便性，安定性，鋭敏性で優れ，理論上評価者内・評価者間誤差はない．治療介入試験での実用性も高いと考えた．

O(2)-8-5
小脳性運動失調を伴う進行性核上性麻痺の病初期臨床像の検討

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所病理学分野，[3]新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター
金澤雅人[1]，下畑享良[1]，他田真理[1,2]，小野寺理[3]，高橋　均[2]，西澤正豊[1]

【目的】進行性核上性麻痺(PSP)は，垂直性核上性眼筋麻痺，姿勢保持障害と後方への転倒，認知症を主徴とするRichardson症候群と，振戦，左右差を有する発症，L-ドーパの反応性を認めるPSP-parkinsonsimなどいくつかの臨床病型が存在する．さらに我々を含めて小脳性運動失調を伴う進行性核上性麻痺(小脳型PSP；PSP-C)の報告がされている．PSP-Cは初発および主要症状が小脳性運動失調のため，小脳失調型多系統萎縮症(MSA-C)との鑑別が問題となる．PSPに特異的な診断バイオマーカーは見つかっておらず，両者の鑑別には各々に特徴的な症候が重要である．今回，発症早期の診断に有用な症候を明らかにすることを目的とし，PSP-CとMSA-Cの症候の相違点を検討した．【方法】病理学的に診断が確定した連続PSP-C 4例とMSA-C 11例の診療録を後方視的に検索し，発症早期(発症から2年までと定義)の臨床症候について比較を行った．【結果】PSP-Cは全例，発症早期において小脳性運動失調と転倒を認めた(4/4，100%)．また3例で垂直性核上性眼筋麻痺と姿勢保持障害を認め(3/4，75%)，全期間においては，全例で垂直性核上性眼筋麻痺と姿勢保持障害，4例中3例で認知症を呈し，PSPの特徴的な徴候を呈していた．一方，MSA-Cは発症早期に小脳性運動失調を10名(10/10，100%)，転倒を3例で認めたが(3/11，27.3%)，垂直性核上性眼筋麻痺を呈した症例はなかった．両者の比較では，発症年齢はPSP-C 68.8±4.4歳，MSA-C 58.3±7.4歳とPSP-Cが高齢であった(p=0.009)．発症早期において，転倒と垂直性核上性眼筋麻痺はPSP-Cで高率であった(各々p=0.026，p=0.011)．【結論】PSP-Cの特徴として，高齢発症であること，発症早期に転倒と垂直性核上性眼筋麻痺を認めることが挙げられ，MSA-Cとの鑑別に有用である可能性が示唆された．

O(2)-9-1
ヒト異型トランスサイレチン遺伝子を発現する不死化シュワン培養細胞の確立

[1]川崎医科大学病院神経内科，[2]東京都医学総合研究所，[3]熊本大学生命資源研究・支援センター動物資源開発研究部門
村上龍文[1]，三五一憲[2]，渡部和彦[2]，大澤　裕[1]，李　正花[3]，山村研一[3]，砂田芳秀[1]

【目的】家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)はトランスサイレチン(*TTR*)遺伝子の変異が原因で，感覚優位の多発神経炎で発症することが多いがその機序は不明である．我々は後根神経節(DRG)の末梢グリアに*TTR*遺伝子が発現しているのを見いだし，DRGで分泌された異型TTRがオリゴマーを形成し，神経毒性に働き感覚神経障害を生じさせているのではないか，との仮説を立て実験をすすめている．今回は内在性マウス*Ttr*ノックアウト-ヒト異型*TTR*ノックイン(Ttr^{hTTR})マウスDRG由来のシュワン細胞を長期培養し不死化細胞を作成した．【方法】Ttr^{hTTR}マウスよりDRGを採取しシュワン細胞をDMEM/F12無血清培地で1年以上培養し，自然不死化シュワン細胞株TgS1を単離した．次にこの細胞の特徴を明らかにするために各種mRNAやヒトTTR蛋白の発現を検討した．【結果】TgS1はspindleやtriangularの形態を呈していた．RT-PCRではS100，p75NTR，L1，P0，PMP22，GAP43，GDNFのシュワン細胞のマーカーは陽性であった．またヒト異型TTR mRNAが検出され，ウエスタンブロット法ではCell lysatesと培養液からヒトTTR蛋白が検出された．Elisa法ではTgS1を無血清培地で72時間培養するとヒトTTR濃度は23ng/mlまで上昇した．【結論】FAPモデルマウスDRG由来の不死化シュワン培養細胞株TgS1を確立した．TgS1は感覚神経細胞との共培養の実験により，ヒト異型TTRの感覚神経細胞障害機序の解明に有用と予想される．またこの細胞では5′上流6 kbを有するヒト*TTR*遺伝子を発現しており，シュワン細胞でのヒト*TTR*遺伝子の発現調節の解析にも有用であると思われる．

O(2)-9-2
家族性アミロイドポリニューロパチーにおける加齢に伴うアミロイド沈着パターンの変化

[1]熊本大学大学院生命科学研究部保健学系生体情報解析学分野，[2]熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野，[3]熊本大学附属病院中央検査部アミロイドーシス診断体制構築事業
田崎雅義[1,2]，植田光晴[2]，大鳴俊範[2]，荻　泰裕[2]，北川敬資[2]，三隅洋平[2]，山下太郎[2]，大林光念[3]，安東由喜雄[2]

【目的】トランスサイレチン(TTR)関連アミロイドーシスにはTTRの遺伝子変異によって発症する家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)と，加齢によって発症する老人性全身性アミロイドーシス(SSA)があ る．前者は，発症年齢によって，若年発症と高齢発症とに分けられる．TTRアミロイドーシスは，発症時期によって，臨床症状やアミロイド沈着パターンが異なることが知られているが，そのメカニズムはほとんど明らかとなっていない．本研究ではFAP患者の組織沈着アミロイドの解析を行い，加齢にともなうアミロイドの構成成分の変化を明らかにする．【方法】① ヘテロ接合体のFAP剖検患者の心臓(心筋)，神経，腎臓(糸球体)ホルマリン固定組織切片をコンゴレッド染色し，アミロイド沈着部位をレーザーマイクロダイセクションにより採取した．抽出したペプチドをLC- MS/ MSで測定し，組織に沈着している異型TTRおよび野生型TTRの存在比を解析した．② LC-MS/ MSを用いて心筋におけるアミロイドの沈着量を評価した．③ 若年発症と高齢発症患者組織から抽出したペプチドの構成成分をLC-MS/ MS により比較した．【結果】① 心筋において，高齢になるにつれ野生型TTRの割合が優位に増加していた．一方，神経と腎臓においては年齢との間に相関はなく，異型TTR が高い割合で沈着していた．② 男性において，高齢になるにつれ心筋に沈着したアミロイドの量が増加していた．③ 若年発症例と高齢発症例のアミロイド構成成分を比較検討した結果，ビトロネクチンが共存しており，その量は加齢により増加していた．【結論】FAPの心臓において，加齢に伴い野生型TTRの沈着の割合が増加することが明らかとなった．今後は,野生型TTRの沈着をターゲットとした新規治療法の開発が必要である．

O(2)-9-3
新規核酸医薬を用いた家族性アミロイドポリニューロパチーの治療法の確立

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
仁科一隆，朴　文英，田中規恵，仁科智子，桑原宏哉，横田隆徳，水澤英洋

【目的】強力な遺伝子発現抑制効果を持つ核酸医薬を用いた遺伝子治療は，各種難治性疾患における新しい治療法として期待されている．我々は過去にsiRNAに脂質であるビタミンE(Toc)を結合させた(Toc-siRNA)ことで肝への有効な核酸デリバリー技術を開発したが，遺伝子発現抑制効果が不十分であったため実際の臨床応用に際して困難があった．そこでこの核酸デリバリー技術を新規核酸医薬に導入することで，より効果的で臨床応用の期待できる遺伝子発現抑制法を確立し，この方法を用いて家族性アミロイドポリニューロパチーの治療法を検討した．【方法】標的遺伝子であるヒトトランスサイレチン(hTTR)に対して，Locked Nucleic Acid(LNA)を用いた新規の構造を有する核酸(ON)を設計し，これにTocを導入したもの(Toc-ON)を化学合成した．Toc-ON静注時の肝へのデリバリーを共焦点顕微鏡や*in vivo*イメージング法(IVIS)にて確認した．各群3匹以上のhTTR(V30M)トランスジェニックマウスに対してToc-ASOを単回若しくは複数回静注して，肝におけるhTTRのmRNA発現量を定量的RT-PCR法で測定し，同時に血清hTTR値が低下するかどうか調べた．【結果】肝における共焦点顕微鏡やIVISの結果から，Toc-ONが効率的かつ肝特異的にデリバリーされたことを確認した．またhTTRトランスジェニックマウスに対するToc-ONの単回投与では，肝におけるhTTRのmRNA発現抑制及び血清中のhTTR値減少を用量依存的に認めた．この方法によって通常のアンチセンス核酸やToc-siRNAの100倍以上の有効性が確認された．さらにToc-ONの週1回投与を1カ月以上継続したところ，投与期間中の血清hTTR値の持続的かつ顕著な抑制に成功した．【結論】有効性の極めて高い新規核酸医薬の開発に成功した．この方法を用いた家族性アミロイドポリニューロパチーに対する臨床応用が期待される．

O(2)-9-4
高齢発症ATTR Val30Met FAP患者の末梢神経機能に対するジフルニサルの有効性の検討

[1]信州大学病院遺伝子診療部，[2]信州大学脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，[3]名古屋大学神経内科
関島良樹[1,2]，東城加奈[2]，森田　洋[2]，小池春樹[3]，祖父江元[3]，池田修一[2]

【目的】本邦のFAP患者の約80%はATTR Val30Met typeであり，その多くが50歳以降に発症する高齢発症である．これらの高齢発症ATTR Val30Met FAP患者は，通常肝移植の適応とならず，現在のところ有効な原因療法は存在しない．本研究の目的は，TTR四量体を安定化する薬剤であるジフルニサルの高齢発症ATTR Val30Met FAP患者の末梢神経機能に対する有効性を明らかにすることである．【方法】肝移植の適応のない18名の高齢発症ATTR Val30Met FAP患者（男性15名，女性3名，平均年齢66.3 ± 7.3歳）に対し，ジフルニサル500mg／日を投与し，尺骨神経および脛骨神経の複合筋活動電位（CMAP）を経時的に評価した．比較対象として，ジフルニサルの投与を受けていない27 名の高齢発症ATTR Val30Met FAP患者（男性23名，女性4名，67.6 ± 6.4）の検討を行った．Baselineにおける尺骨神経CMAPの振幅は，ジフルニサル群が4.6 ± 3.1 mV，対照群が4.5 ± 2.1 mV．脛骨神経CMAPの検出率はジフルニサル群が12/14（85.7%），対照群が10/13（76.9%）．平均観察期間はジフルニサル群が43.3 ± 19.7ヶ月，対照群が32.0 ± 20.9ヶ月．【結果】尺骨神経のCMAPの振幅の低下率は，ジフルニサル投与群で6.6% ± 14.7%／年，対照群で30.5% ± 15.2%／年であり，ジフルニサル投与群で優位に低下率が小さかった（$p = 0.0003$）．また，対照群ではBaselineで脛骨神経のCMAPが検出可能であった10名全員が32.0ヶ月間の経過観察期間中にCMAP検出不能となったが，ジフルニサル投与群では，平均43.3ヶ月間の経過観察期間中に脛骨神経のCMAPが検出不能となったのは，12名中4名（33.3%）であった（$p = 0.002$）．【結論】ジフルニサルは高齢発症ATTR Val30Met FAP患者における末梢神経機能の悪化を抑制する可能性が示唆された．

O(2)-10-1
FAP患者の胃内Cajal細胞及び胃粘膜内小径線維の密度とアミロイド沈着パターンとの関連

[1]熊本大学医学部附属病院中央検査部アミロイドーシス診療体制構築事業，[2]熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野
大林光念[1]，大嶋俊範[2]，田崎雅義[2]，山下太郎[2]，三隅洋平[2]，植田光晴[2]，安東由喜雄[2]

【目的】家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）患者において，胃のペースメーカーとしての機能や胃内での神経－平滑筋の伝達調節機能を持つCajal細胞，および胃粘膜内神経の密度とアミロイド沈着パターンとの関連について検討すること．【方法】日本人FAP ATTR V30M患者 11名（36 ～ 63歳，男性 5名，女性 6名），および日本人非FAP患者 10名（42 ～ 68歳，男性 5名，女性5名）の剖検胃組織について，c-KitやTMEM16Aに対する抗体，および抗PGP 9.5抗体を用いた免疫組織学的染色を施行し，胃平滑筋層に分布するCajal細胞，及び胃粘膜内小径線維の密度について比較解析するとともに，FAP患者における胃内へのアミロイド沈着パターンとこれらの密度との関係について検討した．【結果】(1) FAP患者では，非FAP患者と比べ胃内におけるc-KitやTMEM16A陽性像を呈するCajal細胞の密度が有意に低かった（いずれも$p < 0.01$）．(2) 一方，PGP 9.5陽性の胃粘膜内小径線維の密度に関しては，FAP患者，非FAP患者両群で有意な差は認めなかった（$p = 0.17$）．(3)アミロイド沈着部位とc-Kit，あるいはTMEM16A 陽性のCajal細胞との間に組織内での位置的な関係性は見いだせなかったが，アミロイド沈着量が多い部位ほどこれらのCajal細胞の密度が低い傾向にあった．【結論】FAP患者においては，胃粘膜内における小径線維密度の減少より，むしろアミロイド沈着に伴う間接的な影響による胃内のCajal細胞密度の低下が原因となって消化器症状を引き起こしている可能性がある．

O(2)-10-2
家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）に対する肝移植50例の予後の検討

信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
池田修一，鈴木彩子

［目的］当科で過去19年間に施行されたFAP患者に対する肝移植の治療効果，特に長期成績を明らかにする．［対象・方法］1993年11月-2012年4月までの19年間に当科で検索を受けて，その後肝移植を受けたFAP患者50例の術後経過を分析した．［結果］生体部分肝移植が39例，脳死体からの全肝移植が11例であった．前者は全て日本国内で行われ，後者については1例が国内，残り10例は海外で手術を受けた．性別では男性24名，女性26名，FAP発症年齢は34.2±7.5歳（23-58歳），移植時年齢は37.5±7.9歳（25-58歳），移植までの罹病期間は3.5±2.0年（0.5-10年）であった．TTR遺伝子変異はVal30Met ATTRが47名，その他Val30Leu，Glu42Gly，Ser50Arg が各1名であった．予後については5年生存率が83.1%，10年生存率が78.0%であった．術後5年以上生存した32患者の検討では末梢神経障害の改善が34.4%，不変87.5%，悪化6.3%，自律神経障害の改善が68.8%，不変18.8%，悪化12.5%であった．術後3年以上経過した43患者の中で生存している36名中28名が社会復帰をしており，残り8名は長期入院または自宅療養中である．［考察］FAP患者の自然経過では発症後7-8年で四肢の機能障害のため車椅子生活となり，10-15年でアミロイド沈着による多臓器不全で死亡する．現在可能な治療法として肝移植，薬物療法，近い将来遺伝子治療も検討されている．FAPは治療可能な疾患となった．［結論］過去19年間に当科で経験したFAP50例に対する肝移植の長期的治療効果の検討を行って，i) 移植術後の神経症状は原則悪化がない，ii) FAP患者に対する肝移植は生存率の延長のみでなく，患者のQOL改善に大きく貢献している，との結論を得た．

O(2)-10-3
アンジオテンシン2受容体拮抗薬による脱神経化筋の線維化予防

[1]市立豊中病院整形外科，[2]大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学，[3]星ヶ丘厚生年金病院整形外科
岡本道雄[1]，田中啓之[2]，西本俊介[2]，黒田有佑[3]，岡田　潔[2]，村瀬　剛[2]，吉川秀樹[2]

【目的】筋は長時間脱神経化されると線維化を生じ，たとえ再神経化されたとしてもその成績は不良となる．筋損傷後の線維化にはTGFβ活性化が関与しており，アンジオテンシン2受容体拮抗薬（以下ロサルタン）はTGFβを抑制することで筋損傷後の線維化を抑制することが知られている．脱神経後の繊維化においてもTGFβの関与が報告されているが，ロサルタンが脱神経後の筋組織にどのような影響を与えるかは不明である．本研究はロサルタンが脱神経後の筋組織に与える影響について検討することを目的とする．【方法】Wistar ratの左腓骨神経を切断し前脛骨筋を脱神経化したモデルを作製した．飲料水にロサルタンを0.5g/lの濃度で混合し経口持続投与を行った．損傷後1，3，6，10週時に，通常の飲料水を投与したコントロール群およびロサルタン群の健側と患側の前脛骨筋をそれぞれ採取し，湿重量の測定，組織標本のMasson trichrome染色による線維化した面積の測定を行った．またRT-PCR法によるTGFβ，CTGF, Collagen type 1，3（以下Col 1，3）のmRNA発現量についても比較検討を行った．【結果】両群間で前脛骨筋の湿重量に明らかな差を認めなかった．前脛骨筋の線維化面積は，脱神経後10週時でロサルタン群はコントロール群と比べて有意に小さかった．(P=0.012)．両群で脱神経後にTGFβ，CTGF，Col 1，3のmRNA発現量は健側と比較して上昇していた．脱神経後1週時のTGFβ2発現量はロサルタン群で有意に抑制されていた（P=0.002）．また脱神経後10週時のCTGF，Col 1，3発現量もロサルタン群で有意に抑制されていた（P=0.023，0.029，0.047）．【考察】脱神経後の筋組織変性予防は末梢神経損傷後の再生過程において重要なステップであるが，ロサルタンはラット脱神経化モデルにおいて，TGFβ2，CTGFを抑制することで脱神経後の筋の線維化を抑制することが示された．

O(2)-10-4
IgG4-relataed neuropathyの臨床病理学的特徴

[1]名古屋大学医学部神経内科，[2]名古屋大学医学部附属病院病理部
大山　健[1]，小池春樹[1]，飯島正博[1]，橋本里奈[1]，川頭祐一[1]，佐藤　啓[2]，中村栄男[2]，祖父江元[1]

【目的】IgG4関連疾患（IgG4-related disease: IgG4-RD）は，組織おけるIgG4陽性形質細胞浸潤および線維化像と血清IgG4高値を持つ疾患群である．この病態は，2001年に自己免疫性膵炎においてはじめて報告され，現在では，涙腺・唾液腺，腎，胆管等のさまざまな臓器で認められることが知られている．しかしながら，現在までのところ末梢神経障害に関する報告はない．今回，IgG4-RDにおける末梢神経障害（IgG4-relataed neuropathy）についての検討を行った．【方法】血清IgG4高値を伴う末梢神経障害を呈した5症例の臨床経過，検査・病理所見，予後を検討した．【結果】平均年齢は65.6歳（54-86），男性が4名，女性が1名であった．数か月から数年の経過で進行し，運動感覚障害を呈する多発単神経炎で発症する傾向があった．筋力低下および感覚障害は下肢の遠位に強く，温痛覚，振動覚の低下が主体であった．血液検査上は，血清IgG4値の上昇に加え，IgG，IgA，CRPの上昇や血沈の遅延を認めた．神経伝導速度では，CMAP，SNAPの低下が下肢優位にみられた．腓腹神経生検では，有髄線維の低下とともに軸索変性像の出現を認め，神経上膜の炎症細胞およびIgG4陽性形質細胞の浸潤像，線維化，血管の閉塞ならびに血管壁の破壊像がみられた．ステロイドの投与により神経症状の改善が得られた．【結論】血清IgG4高値およびIgG4陽性形質細胞の浸潤を認め，他の臓器にて報告されてきたIgG4-RDの特徴と合致していた．多発単神経炎の臨床症状を呈する症例が多くみられ，IgG4-relataed neuropathyの機序は，炎症細胞浸潤による血管の閉塞や線維化による絞扼が考えられた．IgG4-relataed neuropathyは，他のIgG4-RDと同様にステロイドへの反応性も良好であり，血清IgG4値および臨床症状の改善も得られているため，ステロイドを用いた治療を行う必要があると考える．IgG4-RDは末梢神経障害をきたす疾患の鑑別の一つとして考慮すべきである．

O(2)-11-1
次世代シーケンサーを用いたミトコンドリア遺伝子の全塩基配列解析

東京大学医学部神経内科
田中真生，石浦浩之，三井　純，Ahsan Budrul，高橋祐二，後藤　順，辻　省次

【目的】次世代シーケンサーを用いたミトコンドリア遺伝子解析の臨床応用について検討する．【方法】臨床的にミトコンドリア異常症が疑われ，当科へミトコンドリア遺伝子解析の依頼があった症例4例について，次世代シーケンサーを用いたミトコンドア遺伝子の全塩基配列解析を行った．【結果】デスクトップ型の次世代シーケンサーであるMiseqを使用し，リード長150bpのペアエンドで解析を行った．いずれの症例も平均カバレッジは1000回以上であった．ストランドバイアスやベースコールのクオリティなどを考慮した上で，ヘテロプラスミーの割合が2%以上を占める変異を有意と考えた．結果，rCRS（revised Cambridge Reference Sequence）を参照配列として，一症例あたり約50個の変異が検出された．また，以前にマイクロアレイ法による遺伝子解析を施行済みであった一例での比較検討では，マイクロアレイ法では指摘されなかった変異が新たに8個同定され，3243A＞G変異が4%と低い割合ながら存在することが明らかとなった．同症例は難聴・糖尿病・歩行障害などを合併しており，同変異が症状に寄与している可能性があると考えられた．【結論】次世代シーケンサーによるミトコンドリア遺伝子解析は，これまでの他の遺伝子解析方法（直接塩基配列決定法，マイクロアレイ法など）と比較して非常に強力であり，一度の解析で全塩基配列にわたる情報が得られ，これまでの解析方法では困難であった低頻度で存在する一塩基変異や，挿入・欠失変異の検出が同時に可能である．上記の例のように，以前の検査で変異なしと判断されていた症例においても，新たな変異を検出できる可能性があると考えられる．多数の検体を同時に処理することにより費用面でも他の検査方法と比べ劣らず，今後の臨床応用が期待される．

O(2)-11-2
Tubular aggregatesを伴う遺伝型筋疾患の原因遺伝子

[1]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，[2]名古屋大学大学院医学系研究科神経遺伝情報学
西野一三[1]，遠藤ゆかり[1]，林由起子[1]，木村和嗣[1]，野口　悟[1]，
大野欽司[2]，埜中征哉[1]

【目的】Tubular aggregates (TA) を伴う遺伝性筋疾患の原因遺伝子を決定する．【方法】臨床病理学的に「TAを伴う肢帯型筋ジストロフィー」と診断されたサウジアラビア人患者の一家系を対象とした．発端者は筋生検時24歳の男性．10年来の緩徐進行性で左右非対称の近位筋優位筋力低下・筋萎縮を呈する．筋生検ではタイプ1線維萎縮に加えて，多くのタイプ2線維にTAを認めた．両親は近親婚．発症者3名(発端者ならびに同胞2名)，未発症者6名 (発端者の同胞および母) の血液よりゲノムDNAを抽出後ヒト全エクソームを濃縮し，DNAライブラリーを作製した．次世代シークエンサー (HiSeq 1000) で配列情報を取得し，Burrows-Wheeler Aligner (BWA)，Genome Analysis Toolkit (GATK)，annovar を用いて，疾患関連候補遺伝子ならびに変異情報を抽出した．【結果】家系情報より，常染色体劣性遺伝形式をとるものと仮定し，発症群 (3名)：homo，母 (未発症)：hetero，未発症同胞5名：heteroか変異なし，という条件で，*de novo*変異を選択したところ，2つの候補遺伝子が抽出された．そのうちの一つは，Glutamine: Fructose-6-phosphtate amidotransferase 1をコードする *GFPT1* 遺伝子exon 2に存在するc.41G>A (p.Arg14Gln) であった．SIFT，Phylop，PolyPhen2，LRTを用いた解析で，この変化は，*GFPT1* の機能に影響を与えることが予想される変化であった．*GFPT1* は，tubular aggregatesを伴う遺伝性筋疾患の原因遺伝子として近年報告されているが[1] (Senderek J et al. Am J Hum Genet 2011，Guergueltcheva V et al. J Neurol 2011)，今回同定された変異は，過去に報告のないものであった．【結論】TAを伴う筋疾患家系において新たな*GFPT1*変異を見出した．*GFPT1*のglutaminase domainのN末端に位置していることから，glutaminase酵素活性が損なわれ発症に至った可能性がある．更なる症例のスクリーニング結果を併せて報告する．

O(2)-11-3
リピート・プライムドPCR法による筋強直性ジストロフィー遺伝子検査の有用性の検討

国立病院機構松江医療センター神経内科
足立芳樹，下山良二

【目的】筋強直性ジストロフィー1型 (DM1) は，DMPK遺伝子3' 非翻訳領域のCTGリピートの異常伸長が原因である筋疾患である．DM1患者のCTGリピート数は100から2，000リピート以上になることもあり，通常のPCRではリピート部分を含む領域の遺伝子増幅はできない．従来，遺伝子検査としてサザン法が用いられてきたが，大量の長鎖DNAと煩雑な操作が必要であり，正常に近いリピート数の正確な評価も困難である．我々は，数塩基リピート異常伸長の同定方法として最近注目されているリピート・プライムドPCR法 (RP-PCR法) を用いたDM1遺伝子検査法を開発した．今回，DM1疾患群，中間長群，正常対照群を対象として本検査の有用性を検討した．【方法】DMPK遺伝子CTGリピート部分を含む領域を対象として蛍光ラベルしたプライマー，リピート+アンカープライマー，アンカープライマーを設計した．これらのプライマーを用いてPCRをおこない，フラグメント長についてシークエンサーを用いて解析した．このRP-PCR法と従来のPCR連鎖解析法，PCRサザン解析法を比較した．対象患者はDM1患者4人，中間長CTGリピートを有する2人，正常対照者3人である．【結果】RP-PCR法では，PCRサザン解析法で異常および中間長伸長が確認できた6人すべてにスメア様異常伸長を示す多数のピークを認めた．正常対象者ではこのピークは認めなかった．PCR連鎖解析で確認した正常あるいは中間長アレルのピークは，RP-PCR法でも推測される位置に認めることができた．【結論】従来，DM1異常伸長はサザン法あるいはPCR法で検査を行い，正常および中間長リピート数はPCR連鎖解析法で解析していた．RP-PCR法のみで，簡便かつ正確にDM1遺伝子CTGリピートの解析を行うことができる．

O(2)-11-4
眼咽頭型筋ジストロフィーの表現型とGCNリピート数

[1]国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部，[2]国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディカルセンター臨床開発部，[3]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，[4]国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科
南　成祐[1,2,3]，島田綾子[2]，相生優子[1]，埜中征哉[3,4]，西野一三[2,3]

【目的】眼咽頭型筋ジストロフィー (OPMD) はpoly (A)-binding protein nuclear 1 (PABPN1) 遺伝子のGCG/GCAリピート配列の伸長を原因とする，通常は常染色体優性の遺伝性筋疾患である．これまでに我々は，リピート数と発症年令の間に負の相関傾向を示唆したが有意差は得られていなかった．また最長リピート数の患者では遠位筋の罹患を伴うことも示唆している．今回，症例数を増やし，再検討を行った．【方法】遺伝学的検査によってGCNリピート数の伸長が認められた99名 (84家系) を対象に，検査依頼時の臨床所見サマリーをもとに，発症年令および症状別の初発年令 (眼瞼下垂，嚥下障害，四肢筋力低下) を検討した．【結果】優性アレルのリピート数は，12回から17回まで分布し，そのうち13回が39家系 (46%) と約半数を占めた．また，11回のホモ接合による常染色体劣性型OPMDも4家系 (5%) 4名存在した．リピート数が大きい患者ほど病気の発症が早い傾向が有意に認められた．症状別の解析では，その傾向は眼症状に明瞭で，咽頭症状では弱かった．四肢筋力低下については17回での早発化が顕著だった．17回の患者7名は概ね共通して50歳頃から下肢の筋力低下があり，遠位筋も侵される傾向が認められた．そのうち4名は遠位筋優位な筋力低下から臨床的に眼咽頭遠位型ミオパチーが疑われていた．【結論】GCNリピート数と発症年令は逆相関する．17回の患者は病初期から遠位筋罹患を伴う四肢の障害があり，しばしば眼咽頭遠位型ミオパチーの病型をとる．

O(2)-12-1
トリプレットリピート病におけるリピート長の制御

[1]大阪大学神経内科，[2]ロチェスター大学
中森雅之[1]，Charles Thornton[2]，高橋正紀[1]，望月秀樹[1]

【目的】トリプレットリピート病の多くは，そのリピート長と重症度が相関する．また年齢とともにリピート長が伸長して，症状の進行につながる．本研究では，トリプレットリピート病のリピート伸長のメカニズムを解明するとともに，リピートの伸長を防いで安定化させる手法を確立する．【方法】ヒト由来細胞に800リピートの (CTG)・(CAG) 配列を導入し，トリプレットリピート病モデル細胞を構築した．リピート長の変化はsmall pool PCRおよびサザンブロット法にて解析した．R-loop (DNA:RNAハイブリッド) 形成は重亜硫酸塩法を用いて解析した．リピート長制御に際しては，gapmer型アンチセンス核酸をモデル細胞，モデルマウスに投与した．【結果】従来はリピート長の変動はDNA複製の際におこるとされていた．今回細胞モデルの結果から，リピートDNAからRNAが転写される際にむしろリピート長が大きく変化することが判明した．また転写によるリピート不安定化には，R-loop形成が重要な役割を果たしていることがわかった．R-loopの形成を抑制するgapmer型アンチセンス核酸を投与すると，細胞モデル，マウスモデルともにリピート安定化作用が認められた．【結論】トリプレットリピート病におけるリピート長の伸長は，DNAからRNAに転写される際に誘発されるが[5]，アンチセンス核酸によりリピート長を安定化することができる．本研究の結果は，リピートの伸長を防いで症状の進行を抑制するという，リピート病の新規治療法の可能性を示している．

O(2)-12-2
常染色体劣性遺伝を呈するAndersen-Tawil症候群の発症メカニズム

[1]広島大学大学院脳神経内科学，[2]広島大学大学院神経生理学
竹田育子[1]，高橋哲也[1]，上野弘貴[1]，永野義人[1]，越智一秀[1]，中村　毅[1]，
細見直永[1]，山脇健盛[1]，橋本浩一[2]，松本昌泰[1]

【目的】Andersen-Tawil症候群 (ATS) は内向き整流カリウムチャネルKir2.1のdominant negative変異を原因とする疾患であり，通常は常染色体優性遺伝形式を示す．我々は常染色体劣性遺伝が示唆されるL94Pの変異を有するATSの家系を見出し，Kir2.1の機能解析を通じてその発症機序を解析したので報告する．【方法】患者試料よりサブクローンしたKir2.1を各種培養細胞にトランスフェクトし以下の実験を行った．細胞内局在に関してはHEK293細胞を用いて蛍光染色・ウエスタンブロット法で検討し，CHO細胞を用いたパッチクランプ法にてKチャネルの活動を評価した．【結果】Wild type (WT) のKir2.1チャネルは細胞膜表面に高い発現が認められるが，L94Pを有する変異型Kir2.1チャネル (L94P) は主に細胞内に局在し，細胞膜表面ではわずかに発現しているのみであった．一方，L94PとWTを共発現させた細胞 (L94P+WT) ではL94Pも膜へ移行した．パッチクランプ法では，L94P (-332.9 ± 47.9 pA，n=16) はL94P+WT (-1482.6 ± 304.1 pA，n=16) やWT (-2217.4 ± 337.4 pA，n=16) と比べ，有意に内向き電流が低下していた (ANOVA，$p<0.001$)．【結論】今回新規に見出したKir2.1チャネルの変異L94Pでは，チャネルの機能は保たれていると推定されるが，L94P単独では膜移行の障害を認めた．一方L94Pのヘテロ接合体ではチャネルの機能を維持した状態でKir2.1の膜移行が可能であり，我々が見出した家系が常染色体劣性遺伝形式を呈した理由と考えられる．

O(2)-12-3
受動免疫性重症筋無力症ラットの神経筋接合部分子病態

[1]長崎大学病院第一内科，[2]長崎大学保健学科，[3]化血研，[4]長崎川棚医療センター，[5]長崎北病院
本村政勝[1]，吉村俊祐[1]，吉村俊朗[2]，枡田智子[1]，中田るか[1]，向野晃弘[1]，
宮崎禎一郎[1]，中嶋秀樹[1]，福田　卓[1]，川上　純[1]，江口円俊[3]，樋口　理[4]，
辻畑光宏[5]

【目的】正常ラットに実験的自己免疫性重症筋無力症 (experimental autoimmune myasthenia gravis: EAMG) ラット血清を静注し，その神経筋接合部の分子病態を解析した．【方法】シビレエイの発電器官から精製したアセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor: AChR) 蛋白質を雌ルイスラットに免疫し，EAMGラット (n=10) を作出した．次に，EAMGラットの血清50μlと250μlをそれぞれ正常ラット (n=12) の尾静脈から静注することで受動免疫性MGラットモデルを作出し，その臨床症状と神経筋接合部に関連する各種蛋白質である筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) やLDL受容体関連蛋白質4 (Lrp4) などの免疫組織学的染色像を解析した．【結果】EAMGラット血清250μl静注群では，12時間後に全のラット (n=6) に四肢麻痺が生じ，48時間後には最も激しい四肢麻痺が観察された．この時，神経筋接合部においては，AChR，MuSK，Lrp4といった後シナプス蛋白質群の免疫染色シグナルは殆ど検出されず，補体介在性の膜破壊による各種蛋白質群の膜表面上の発現量の低下が強く示唆された．一方，EAMGラット血清50μl静注群 (n=6) では顕著な四肢麻痺は認められず，神経筋接合部では補体 (C3) の沈着が認められるにもかかわらずAChRの免疫染色シグナルの低下は軽度であった．興味深いことに，これらのラットの神経筋接合部においては，Lrp4およびMuSK蛋白質の免疫染色シグナルの著明な増加が認められた．以上の結果より，軽症受動免疫性MGラットにおいては，神経筋接合部のAChR減少による神経筋伝達機能低下に対処するために，Agrin/Lrp4-MuSK シグナル経路の構成分子群の発現量を上昇させることで，そのシグナル経路を活性化している可能性が示唆された．【結論】MGの分子病態におけるAgrin/Lrp4-MuSK pathwayの果たす役割を解析する上で，軽症受動免疫性MGラットモデルの利用は非常に有効である．

O(2)-12-4
不整脈を伴う低カリウム性周期性四肢麻痺の新規原因遺伝子同定とチャネル機能解析

[1]大阪大神経内科学，[2]名古屋大神経遺伝情報学，[3]大阪大統合生理学，[4]倉敷中央病院神経内科，[5]滋賀医大呼吸循環器内科学
高橋正紀[1]，穀内洋介[1]，中田智彦[2]，坂田宗平[3]，大崎裕亮[4]，中森雅之[1]，
木村紘美[5]，伊藤英樹[5]，久保田智哉[1]，進藤克郎[4]，望月秀樹[1]，堀江　稔[5]，
岡村康司[3]，大野欽司[2]

【目的】周期性四肢麻痺の原因遺伝子として，骨格筋型NaおよびCaチャネルのほかに，内向き整流性Kチャネル（Kir2.1，Kir2.6）をコードする*KCNJ2*や*KCNJ18*が同定されている．なかでも*KCNJ2*の変異は，周期性四肢麻痺に加え，不整脈・骨格奇形を示すAndersen-Tawil症候群の原因となる．しかしながらこれら遺伝子に変異を認めない症例が本邦には少なからず存在する．そこで，不整脈を伴う周期性四肢麻痺の1症例について，次世代シークエンスを用いたエクソーム解析を用いて新たな原因遺伝子を同定し，その機能異常がどのように病態に関与するかを明らかにすることとした．【方法・結果】年数回1週間強続く低カリウム性周期性四肢麻痺発作に加え，心電図上QT延長，U波を発端者に認めた．父方に優性遺伝性と思われる不整脈の家族歴を認めた．同意取得後，遺伝子検索したが既知の疾患変異を認めなかった．SureSelect Human All Exon v.2（Agilent）でゲノムDNAから全エクソームを濃縮し，ライブラリを調整した後，SOLiD4システムで配列情報を取得した．163のイオンチャネル遺伝子を疾患原因候補として解析したところ，Xチャネル遺伝子にミスセンス変異を同定した．ウエスタンブロットでXチャネルタンパクがヒト心筋，骨格筋に存在することを確認した．Xチャネルをツメガエル卵母細胞へRNAを注入し発現させ，チャネル電流を二電極膜電位固定法にて解析した．XチャネルをKir2.1チャネルと共発現させるとヘテロマーを形成し，Kir2.1電流の抑制が認められるが，変異チャネルではより強い抑制が観察された．【結論】Xチャネル遺伝子は，Andersen-Tawil症候群のあらたな原因遺伝子であると考えられた．Xチャネル電流そのものの低下に加え，Kir2.1チャネルに対する抑制作用も病態に関連していることが示唆された．

O(2)-13-1
HTLV-1関連脊髄症発症関連因子としてのHTLV-1ウイルス型の解析

[1]川崎医科大学微生物学，[2]京都大学ウイルス研究所ウイルス制御研究領域，
[3]鹿児島大学大学院神経病学
齊藤峰輝[1]，安間恵子[2]，後川　潤[1]，松﨑敏男[3]，髙嶋　博[3]，松岡雅雄[2]

【目的】HTLV-1には転写調節因子Taxの遺伝子配列に2つのサブタイプが存在し，サブタイプA（TaxA）を持つ感染者はサブタイプB（TaxB）を持つ感染者と比較して，HLAの影響とは独立してHTLV-1関連脊髄症（HAM）発症のOddsが約2倍高いことが報告されている．ウイルスサブタイプのHAM発症における病因的意義解明のため以下の検討を行った．【方法】HAM患者77例の末梢血単核球（PBMC）からゲノムDNAとcDNAを抽出し，末梢血単核球中のプロウイルス量（PVL），Tax，HBZ mRNA発現量とHTLV-1標的宿主因子であるFoxP3 mRNA発現量を測定した．また，TaxまたはHBZの標的配列を持つプロモーターの下流にルシフェラーゼ遺伝子を連結した各種レポーターベクターとともにTaxまたはHBZの発現ベクターを培養細胞に共導入し，ルシフェラーゼ活性を比較した．【結果】TaxA，TaxB感染HAM患者（TaxA+，TaxB+ HAM）いずれの群においてもPBMC中のHBZ mRNA発現量とPVLに有意な正の相関が認められた．TaxB+ HAMの感染細胞あたりのHBZ mRNA発現量はTaxA+ HAMより有意に高かった．TaxB+ HAMでは，PBMC中のHBZ mRNA発現量とFoxP3 mRNA発現量との間に有意な正の相関関係が認められたが，TaxA+ HAMでは認められなかった．レポーターアッセイでは，TaxおよびHBZの活性に両株間で有意差は認められなかった．【結論】HTLV-1 Taxサブタイプが異なる感染者において，ウイルス遺伝子，細胞遺伝子の制御が異なり，HAM発症に関与する可能性が示唆された．TaxA，TaxBに特異的な塩基置換は，p12，p30，envのアミノ酸置換を伴う塩基置換とも対応しているため，これら構造遺伝子，アクセサリー遺伝子の機能変化が発症感受性に関連している可能性も考えられる．

O(2)-13-2
HAMの疾患活動性バイオマーカーとしてのTSLC1の検討

[1]関西医科大学附属滝井病院神経内科，[2]関西医科大学微生物学講座，[3]長浜バイオ大学，[4]宮崎大学医学部，[5]京都府立医科大学
竹之内徳憧[1,2]，佐藤輝明[2,3]，手塚健太[2]，森下和広[4]，中川正法[5]，
日下博文[1]，藤澤順一[2]

【目的】HTLV-1関連脊髄症（HAM）は症状軽減のためにIFNやステロイドが用いられるが，長期使用による副作用が問題となる．このため，至適な投薬時期の評価に有用な疾患活動性のバイオマーカーが待たれている．近年，ATL患者のCD4陽性T細胞においてTSLC1の特異的な発現亢進が報告され，疾患進行度との相関も報告された．そこで今回HAMの疾患活動性とPBMCにおけるTSLC1発現の関連について解析した．【方法】HAM患者16名および無徴候性HTLV-1感染者（キャリア）6名のPBMCを対象とし，FACS解析，HTLV-1プロウイルス定量，mRNA発現（HTLV-1 *tax*，HTLV-1 *hbz*，*tslc1*）定量を行い，臨床症状と比較検討を行った．【結果】CD4陽性T細胞において，HAM患者ではキャリアと比べて*tslc1*が高値であった．疾患活動性の高いHAM患者ではこの傾向はより強かった．TAXやHBZはtrans activatorとしても知られており，*tslc1*に直接の影響を与えている可能性があるため，*tslc1*と*tax*或いは*hbz*との間に相関関係があるかどうかの検討を行ったが，いずれにおいても有意な相関は認められなかった．TSLC1の疾患活動性のバイオマーカーとしての有用性をさらに確かめるために，HAM患者を経時的に観察し，同一個体における疾患活動性の高い時期と低い時期の*tslc1*の測定とFACSによる細胞表面TSLC1分子の発現解析を行った．CD4陽性T細胞において，*tslc1*も細胞表面TSLC1分子も共に疾患活動性の高い時期に上昇する傾向にあり，疾患活動性の低い時期は安定していた．【結論】*tslc1*の変化は*tax*或いは*hbz*と独立しており，*tslc1*やTSLC1は独立したHAMの疾患活動性のバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された．

O(2)-13-3
家族性HAMの臨床的解析

[1]鹿児島大学大学院神経病学講座神経内科・老年病学，[2]鹿児島大学大学院難治ウイルス病態制御研究センター分子病理病態研究分野
野妻智嗣[1]，松浦英治[1]，松﨑敏男[2]，渡邊　修[1]，久保田龍二[2]，出雲周二[2]，
髙嶋　博[1]

【目的】HAM患者では末梢血中のHTLV-1プロウイルス量がHTLV-1キャリアに比して優位に高いが，その患者の家族においてもプロウイルス量が優位に高いことが知られている．また，いくつかのHLAがHAMの発症因子や抑制因子として知られており，HAMの発症には遺伝的背景があることを示唆している．しかし，HAMを発症しやすい遺伝的背景を持つ家系の存在が推定されてきたにも関わらず，家族性に発症したHAM症例（家族性HAM）のみを集めて解析した報告はない．今回われわれは家族内に複数のHAMを発症した家系を調査し，臨床的解析を行った．【方法】2012年6月までに登録されたHAM患者で，家族内に複数例HAMを発症した40例について臨床症状・検査データを集積した．これらのデータを，2002年から2012年6月までの10年間に入院した連続孤発例124症例の解析結果と比較検討した．【結果】HAM784例中に家族性HAMは40例（5.1%）存在した．40例の内訳は兄弟例が67.5%で親子例が25.0%であった．孤発例と比較して，①発症年齢が低く，②急速進行例が少なく，③観察期間が長いにもかかわらず納の運動機能障害度（OMDS）が低く，④発症から車いす使用に至った期間が長く，⑤髄液蛋白が優位に低かった．一方，血清・髄液HTLV-1抗体価（PA法）や末梢血HTLV-1プロウイルス量，髄液細胞数・ネオプテリン値に優位差はなかった．【結論】孤発例と比較した家族性のHAMの臨床的特徴として，発症年齢が低いものの緩徐に進行する，ということが明らかとなったが，家族性HAMに特徴的な検査所見は得られず，家族内発症を促進する遺伝的背景はプロウイルス量以外の因子であることが考えられた．

O(2)-13-4
HTLV-I関連脊髄症（HAM）に対する経口プロスルチアミン療法の有効性

[1]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学，[2]同腎泌尿器病態学，[3]同展開医療科学
中村龍文[1]，松尾朋博[2]，福田　卓[3]，酒井英樹[2]，佐藤克也[1]，川上　純[3]

【目的】HAM患者に対する新規治療の試みとして，HTLV-I感染細胞のアポトーシスを惹起し得るプロスルチアミン（アリナミン®）経口薬を投与し，その有効性・安全性について検証した．【方法】1）対象：HAM患者24例（女性17例：男性7例，年齢：31～80歳，罹病期間：3～51年（平均：20.8年））．2）薬剤投与：カプセル化経口プロスルチアミン300mgを1日1回，連日12週間投与した．3）評価項目：以下の項目について投与前，4週，8週，12週目において評価した．
（神経内科学的評価）a）Osame運動機能障害度　b）神経学的所見　c）歩行・階段降時間
（泌尿器科学的評価）a）夜間頻尿QOL質問表　b）尿流動態検査（UDS）
（ウイルス学的評価）a）末梢血HTLV-Iプロウイルス量
【結果】1）運動機能障害度では3例で1段階の改善がみられた．Modified Ashworth scale（MAS）による下肢痙縮の評価では，投与前19例で認められた痙縮は15例で1段階以上の改善を示した．2）歩行・階段降時間は施行可能な症例で測定したが，10m歩行では18例中11例で，30m歩行では15例中12例で，階段降では12例中9例で改善を認めた．3）夜間頻尿QOL質問表において有意な改善が得られたと共に，UDSにおける膀胱容量，排尿筋圧及び最大尿流率において著明な改善がみられた．さらに，排尿筋括約筋協調不全及び排尿筋過活動はそれぞれ治療前に認められていた11例中5例及び16例中11例で消失した．4）末梢血HTLV-Iプロウイルス量は約15.4%の減少しか得られなかったが，統計学的には有意な減少であった．5）安全性について：3例で軽度の上腹部不快感を認めた以外，副作用の発現は認められなかった．【結論】今回の治療プロトコールにおいて，末梢血HTLV-Iプロウイルス量の著明な減少は得られなかったものの，下肢運動機能・排尿機能において明らかな改善が得られた．プロスルチアミン経口薬はHAMに対する有望な新規治療薬となり得る可能性がある．

O(2)-14-1
Bickerstaff型脳幹脳炎とFisher症候群の臨床病型の違いに血液脳関門の破綻が関与する

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[2]山口大学大学院医学系研究科神経内科学，[3]近畿大学医学部神経内科学教室
齋藤和幸[1,2]，清水文崇[2]，古賀道明[2]，佐野泰照[2]，安部真彰[2]，田﨑彩子[2]，
前田敏彦[2]，春木明代[2]，鈴木聖子[3]，楠　　進[3]，水澤英洋[1]，神田　隆[2]

【目的】Bickerstaff型脳幹脳炎（BBE）とFisher症候群（FS）は共に抗GQ1b-IgG抗体を頻出し，共通の病態機序が背景にあるとされているが，症状は大きく異なる．この差異に両疾患患者血清の血液脳関門（BBB）と血液神経関門（BNB）に対する透過性の違いが関与すると考え，BBBとBNBに及ぼす影響を解析した．【方法】BBE患者11例，FS患者10例と健常者8例を対象とし，BBE 8例とFS 9例で抗GQ1b-IgG抗体が陽性であった．ヒト脳由来微小血管内皮細胞株（TY10）及びヒト末梢神経由来微小血管内皮細胞株（FH-BNBs）に血清を作用させた．(1) 盲検性を確保し，電気抵抗（TEER）値を測定した．(2) tight junction関連蛋白分子（claudin-5とoccludin）蛋白量変化をWestern-blot（WB）法で検討した．同時に患者血清からIgGを精製し同実験を行った．(3) Matrix Metalloproteinase（MMP）-9とMMP-2の蛋白量変化をWB法で解析した．(4) TNF-α中和抗体と共に作用させ，claudin-5蛋白量変化をWB法で検討した．(2)-(4)は両疾患患者3例ずつを使用した．(5) 健常者及び患者血清中MMP-9濃度をELISA法で測定した．【結果】BBE患者血清がTY10の (1) TEER値を低下し，(2) claudin-5蛋白量を低下し，(3) MMP-9蛋白量を増加した．(2) IgG精製後の患者血清にTY10は影響しなかった．(4) TNF-α中和抗体作用後のTY10のclaudin-5蛋白量に変化はなかった．(5) 血清中のMMP-9濃度に差はなかった．全ての実験においてFS患者血清の影響はなかった．【考察・結論】BBEの患者血清は，BBB機能を破綻させ，その機序として脳微小血管内皮細胞からautocrine性に分泌されるMMP-9が関与する可能性が考えられる．

O(2)-14-2
抗GAD抗体陽性側頭葉てんかんの臨床的特徴

[1]東北大学神経内科学分野，[2]東北大学てんかん学分野，[3]東北大学高次機能障害学分野，[4]東北大学脳神経外科学分野
赤石哲也[1]，神　一敬[2]，加藤量広[1]，板橋　尚[2]，高木正仁[3]，三須建郎[1]，
竪山真規[1]，岩崎真樹[4]，青木正志[1]，中里信和[2]

【目的】抗GAD抗体はStiff-person症候群をはじめ，てんかん，ミオクローヌス，小脳失調症など神経疾患との関連が報告されている自己抗体である．抗GAD抗体が陽性であった側頭葉てんかん患者4例を経験したので，その臨床的特徴を報告する．【方法】側頭葉てんかん患者のうち，血清・髄液中の抗GAD抗体が陽性であった4例（男1例）の臨床経過（神経徴候を含む），発作症状，脳波・画像所見，治療経過，血清・髄液抗GAD抗体価につき，後方視的に調査した．【結果】てんかん発症は19，41，42，52歳で，このうち脳炎を疑わせる急性発症は2例であった．全例で認知機能障害，3例で小脳失調の合併を認めたが，いずれもてんかん発症が先行していた．糖尿病の合併は2例でみられた．発作症状は2例で複雑部分発作，2例で二次性全般化発作が主体であった．脳波はいずれも発作間欠時に側頭部鋭波を認めた．MRIでは3例で海馬に内部構造不明瞭化を伴う萎縮を認めた．2例で片側優位の側頭葉萎縮を認め，うち1例では片側大脳半球の広範な萎縮が進行していた．また全例で前頭・頭頂葉の皮質下白質に，微小なFLAIR高信号域が散在していた．側頭極の皮質下病変も1例で認めた．抗てんかん薬に関しては，単剤・2剤が1例ずつで，残りの2例は3剤併用療法であった．3例で発作消失していたが，罹病期間の短い1例では発作が残存していた．小脳失調に対する免疫療法（ステロイドパルス，免疫グロブリン大量静注療法）が2例に施行され，軽度改善を認めた．抗GAD抗体価は血清で145-166，000U/mL，髄液で1.7-1910U/mLと上昇の程度は様々であった．【結論】原因不明の側頭葉てんかんでは，脳炎を疑わせる急性発症でない場合にも抗GAD抗体の関与を疑う必要がある．臨床経過，画像所見，抗体価は様々であったが，他の神経徴候に先行して，てんかんを発症している点は興味深く，早期診断がその後の神経徴候の発症予防に結びつく可能性がある．

O(2)-14-3
慢性進行型神経ベーチェット病早期診断のためのMRIによる脳幹部定量解析

[1]帝京大学病院微生物学講座，[2]帝京大学病院内科，[3]北里大学医学部膠原病感染内科
菊地弘敏[1,2]，髙山真希[2]，広畑俊成[3]

【目的】これまで我々は，MRIによる脳幹部面積の定量解析により，慢性進行型神経ベーチェット病（CPNB）と急性型NB（ANB）を比較し，CPNBの脳幹部は有意な萎縮が存在することを示してきた．今回我々は，MRI脳幹部定量解析がCPNBの早期診断とその疾患活動性評価に有効かどうかについて検討した．【方法】対象はANB（n=10），CPNB（n=10），NB以外の神経症状でMRIを施行したベーチェット病（non-NB）（n=8），ループス精神病（NPSLE）（n=8）．さらにCPNBのコントロール群として年齢・性別をCPNBと一致させたベーチェット病ではない非炎症性神経病変を有する患者（NID）（n=10）を対象とした．また，脳幹部面積はT1強調正中矢状断像を用い，画像解析ソフトImage J（ver.1.46，National Institutes of Health: NIH，U.S. [http://rsbweb.nih.gov/ij/index.html]）を用いて測定した．【結果】神経症状発症時のMRIにおいてもCPNBは他の4群と比較し，脳幹部（中脳被蓋橋+橋）面積の有意な低下を示した．CPNBとnon-CPNB（ANB+non-NB）を対象に，中脳被蓋，橋および脳幹部面積のROC解析を行った．特に脳幹部ではcut-off値を614.9 mm^2とすると感度70.0%，特異度94.4%であった．更に，CPNB診断後，初めの2年間で最も脳幹部萎縮が進行していた．また，さまざまな治療に抵抗性で脳脊髄液（CSF）IL-6が持続的に上昇している群では，そうでない群（CSF IL-6; 20 pg/mL以下）と比べ，脳幹部萎縮は有意に進行していた．【結論】脳MRIによる脳幹部面積の定量的測定は，CPNBの発症早期から診断に役立ち，その後のCPNB疾患活動性の評価にも役立つと考えられる．更に，治療抵抗性のCPNBではCSF IL-6の持続高値が続き，脳内の慢性炎症により脳幹部萎縮の進行する可能性が示唆された．

O(2)-14-4
抗NAE抗体陽性橋本脳症
－免疫療法の有効例と難治例との臨床的特徴の比較－

福井大学医学部附属病院神経内科
松永晶子，井川正道，岸谷　融，村松倫子，山村　修，濱野忠則，
米田　誠

【目的】多数例の抗N末端α-enolase（NAE）抗体陽性患者の解析から，免疫療法の有効例と難治例での差異について臨床的特徴を明らかにする．【方法】対象は，2003年から2011年までに橋本脳症が疑われ，当施設に抗NAE抗体解析の依頼があった中より，精神・神経症状を有し，抗甲状腺抗体陽性，抗NAE抗体陽性，免疫療法を施行された多施設101例とした．男性 25例，女性 76例，平均年齢 62.3歳．抗NAE抗体の検出は，組換えNAE蛋白を用い免疫ブロット法を行った．発症様式，臨床徴候，検査・画像所見，免疫療法の反応性等を後方視的に評価した．免疫治療の有効例と難治例とで比較検討を行った．【結果】101例中81例は免疫治療が奏功し（有効群），20例は難治であった（難治群）．経過：急性49%/38%（以下，有効群/難治群），亜急性 35%/19%，慢性 16%/43%，臨床病型：急性脳症型 59%/29%，精神病型 18%/19%，小脳失調型 16%/19%，CJD様型 3%/9%，臨床症状：意識障害 66%/38%，精神症状 54%/14%，認知機能低下 38%/38%，小脳失調 28%/24%，不随意運動 38%/14%，痙攣 29%/14%．検査・画像：髄液蛋白上昇 45%/50%，脳波異常 80%/58%，頭部MRI異常 36%/80%．意識障害，精神症状が有効群で有意に多かった（$p = 0.01$, $p < 0.001$）．逆に，慢性経過，脳MRI異常の割合が有意に無効群で高かった（$p = 0.02$, $p = 0.001$）．【結論】抗NAE抗体陽性橋本脳症患者で免疫治療有効群は，急性，亜急性経過で意識障害や精神症状を伴う例が多く，頭部MRI異常所見に乏しいという特徴がある．また，抗NAE抗体は橋本脳症の診断に有用だけでなく，治療反応性を示すマーカーとなりうる．

O(2)-15-1
急性期脳内出血患者に対する抗血栓薬服用と血腫増大に関する検討：SAMURAI-ICH研究

[1]聖マリアンナ医科大学神経内科，[2]国立循環器病研究センター脳血管内科/脳卒中集中治療科，[3]神戸市立医療センター中央市民病院神経内科，[4]名古屋医療センター神経内科，[5]九州医療センター脳血管内科，[6]川崎医科大学脳卒中科，[7]杏林大学脳神経外科，[8]中村記念病院脳神経外科，[9]広南病院脳卒中科，[10]自治医大循環器内科
秋山久尚[1]，熱海千尋[1]，水上平祐[1]，長谷川泰弘[1]，古賀政利[2]，
山上　宏[3]，奥田　聡[4]，岡田　靖[5]，木村和美[6]，塩川芳昭[7]，中川原譲二[8]，
古井英介[9]，苅尾七臣[10]，豊田一則[2]

【目的】厳重に血圧コントロールされた急性期脳内出血患者において，抗血栓薬の服用が，その後の血腫増大に与える影響についての報告は少ない．【方法】国内参加10施設において，発症3時間以内に降圧治療が開始され，SAMURAI-ICH研究に登録された急性期天幕上の脳内出血患者211例を対象とした．ニカルジピン持続静注を用い収縮期血圧120～160mmHgを目標に，発症早期より厳重にコントロールされた対象例における，発症時の抗血栓薬の服用有無と入院24時間までの血腫増大量・増大率，転帰との関連を検討した．【結果】211例（女性81例，平均年齢65.6±12.0歳，入院時NIHSS中央値13）に関して検討を行った．発症時に抗血栓薬を服用していたのは24例で，アスピリン単独14例，アスピリン+ジピリダモール1例，アスピリン+シロスタゾール2例，アスピリン+クロピドグレル1例，チクロピジン単独2例，シロスタゾール単独2例，ワルファリン2例であった．全患者を抗血栓薬の服用症例の入院時血腫量で3分位（≦3.0ml，≦11.9ml，11.9ml＜）とし，抗血栓薬の服用有無と入院24時間までの血腫増大量・増大率との関連を検討すると，入院時血腫量が11.9mlを超えていると抗血栓薬の服用が，24時間後の血腫増大量（平均血腫増大量0.41ml，0.85ml，12.15ml；p=0.008）・増大率と有意に関連した．転帰については，3か月後死亡が4例で，抗血栓薬の服用有無とは関連しなかった．【結論】厳重に血圧コントロールされた急性期脳内出血患者においては，入院時血腫量が11.9mlを超えていると抗血栓薬の服用が，その後の血腫増大に関連すると考えられた．

O(2)-15-2
急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究

[1]国立循環器病研究センター脳血管内科，[2]聖マリアンナ医科大学神経内科，[3]中村記念病院脳神経外科，[4]広南病院脳血管内科，[5]神戸市立医療センター中央市民病院神経内科，[6]川崎医科大学脳卒中医学，[7]杏林大学脳神経外科，[8]国立病院機構九州医療センター脳血管内科，[9]国立病院機構名古屋医療センター神経内科，[10]自治医科大学循環器内科
大崎正登[1]，古賀政利[1]，前田亘一郎[1]，長谷川泰弘[2]，中川原譲二[3]，
古井英介[4]，藤堂謙一[5]，木村和美[6]，塩川芳昭[7]，岡田　靖[8]，奥田　聡[9]，
苅尾七臣[10]，山上　宏[1]，峰松一夫[1]，豊田一則[1]

【目的】ワルファリン内服中発症の脳出血（WF関連ICH）に対する抗凝固療法（AC）補正および再開の実態と患者転帰を調べる．【方法】10施設で前向き観察研究を行った．2010年4月から2011年6月に，WF関連ICH患者を登録し，INR補正の有無と方法，AC再開の有無と発症1年以内の合併症，1年後mRSとの関連を調べた．【結果】53例（男性64%，73±9歳）を登録し，入院時血腫量は中央値8.4ml，INRは中央値2.02であった．45例（85%）で，Vit K単独（24例），Vit Kと血液製剤（PCCもしくはFFP）併用（19例），血液製剤単独（2例）によりINRが補正された．38例（72%）で中央値4日後にACが再開された．1年後まで追跡できた50例では，出血性合併症が5例（脳出血3例，消化管出血2例）に生じ，うち4例はAC再開後であった．血栓・塞栓性合併症は症候性を6例（脳梗塞4例，肺塞栓症1例，末梢動脈塞栓症1例），無症候性を5例（下肢静脈血栓症3例，心内血栓2例）に生じ，うち8例はAC中断中であった．1年後の転帰不良（mRS5-6）は15例（30%）で，多変量解析では，入院時NIHSS（1点毎，OR 1.14，95%CI 1.04-1.29，P=0.002），症候性血栓・塞栓性合併症（OR 9.82，95%CI 1.11-128.6，P=0.039）が転帰不良に独立して関連したが，出血性合併症（OR 2.40，95%CI 0.13-54.6，P=0.549）は関連なかった．【結論】WF関連ICH発症時に血液製剤によるINR補正は必ずしも多くなかった．全体の3割でWFは再開されなかった．発症1年間に出血性合併症は10%に，血栓・塞栓性合併症は22%に発生した．経過中の症候性血栓・塞栓性合併症は転帰不良に独立して関連した．

O(2)-15-3
脳出血急性期の腎機能障害の検討

[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高血圧・腎臓科，[3]国立循環器病研究センター神経内科
鈴木理恵子[1]，豊田一則[1]，吉原史樹[2]，長束一行[3]，峰松一夫[1]

【目的】脳出血急性期は血腫増大を防ぐ目的で適度な降圧が推奨されているが，急速な降圧は，腎血流の低下をもたらし，腎機能障害（worsening renal function: WRF）発症の高リスクになり得る．脳出血急性期のWRF発症と，関連する因子について検討した．【方法】対象は2011年1月から2012年3月までに当院に入院した，発症48時間以内の脳出血患者連続例．WRFは，Acute Kidney Injury Networkの血清クレアチニン（Cr）分類に準じて，入院後48時間以内にCrが基礎値から0.3mg/dl以上，または1.5倍≦Cre≦2倍の上昇をstage1，Cr値が2倍＜Cre≦3倍の上昇をstage2，Cr値が3倍＜Creの上昇をstage3と定義した．Cr再検前の外科的手術施行例および死亡例，透析中の患者は除外した．WRFの有無を患者背景，臨床症状，検査所見などと比較検討した．【結果】患者は263例であり，除外27例を除く236例を検討した．平均年齢は72±13歳，男性が130例（55%）であった．WRFは19例（8%）に認められ，stage1は16例，stage 2は1例，stage 3は2例であった．WRF群は，非WRF群と比較して，Cr高値（1.22 vs 0.76，p＜0.001），eGFR低値（53.4 vs 76.2，p＜0.001），末梢動脈疾患の合併（p=0.034），6時間後の収縮期血圧75mmHg（ROC解析でのカットオフ値）以上の降圧（p=0.041）を認めた．WRFの患者は入院時NIHSSが高値の傾向があり（20 vs 13，p=0.078），退院時のNIHSSが高値であった（15 vs 7，p=0.039）．死亡は21例に認められ，WRF群5例（うちstage2，3各1例），非WRF群16例であった．多変量解析でWRFと関係したのは，来院時eGFR 1ml/minの低下（OR，1.04; 95%CI，1.00-1.09:p=0.043），糖尿病（OR，7.77; 95%CI，1.85-33.41，p=0.006），6時間後の収縮期血圧75mmHg以上の降圧（OR，5.02; 95%CI，1.49-18.05，p=0.009）であった．【結論】急性期脳出血患者の8%に入院後48時間以内のWRFを認めた．入院時のeGFR低値，糖尿病，入院早期の高度降圧が，WRF発現の危険を高めた．

O(2)-15-4
脳葉型微小出血を伴う皮質微小梗塞と脳表ヘモジデリン沈着症の関連：3T-MRIによる検討

[1]三重大学医学部神経内科，[2]三重大学医学部放射線科
伊井裕一郎[1]，前田正幸[2]，伊藤　愛[1]，新堂晃大[1]，谷口　彰[1]，冨本秀和[1]

【目的】多発性の脳葉型微小出血や限局性の脳表ヘモジデリン沈着症は，脳アミロイドアンギオパチー関連病変の画像所見として認識されつつある．一方，皮質微小梗塞も病理学的に認められる脳アミロイドアンギオパチー関連病変ではあるが，従来のMRI撮像法での描出は困難であった．われわれは，昨年の本学会で，3T-MRI装置での3D-FLAIR，double inversion-recovery（DIR）画像による皮質微小梗塞の描出の可能性について報告した．これらの撮像法を用いて，脳アミロイドアンギオパチーを示唆する多発性の脳葉型微小出血を認める症例における皮質微小梗塞と脳表ヘモジデリン沈着症との関連性を検討した．**【方法】**認知機能障害を有し，3T-MRI装置のsusceptibility-weighted images（SWI）で2個以上の脳葉型微小出血を認めた40例の患者を対象とし，3D-FLAIRおよびDIR画像での皮質微小梗塞とSWIでの限局性脳表ヘモジデリン沈着症とを比較検討した．**【結果】**40例中9例（22.5%）に皮質微小梗塞を認め，その多くは脳葉型微小出血に近接して認められた．一方，40例中5例（12.5%）に脳表ヘモジデリン沈着症を認め，そのうちの4例（80.0%）では皮質微小梗塞を同時に認めた．また，症候性の皮質下出血を呈した5例中3例（60%）に，皮質微小梗塞と脳表ヘモジデリン沈着症の両者を認めた．**【結論】**3D-FLAIRおよびDIR画像で検出される皮質微小梗塞は，限局性の脳表ヘモジデリン沈着症と強い相関があり，脳アミロイドアンギオパチーの有用な画像診断マーカーとなる．

O(2)-16-1
多発性硬化症（MS）患者における認知機能低下とMRIでの白質萎縮の相関

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[2]国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター
馬嶋貴正[1]，三條伸夫[1]，松田博史[2]，横田隆徳[1]，水澤英洋[1]

【目的】多発性硬化症（MS）の認知機能障害は，高頻度に認められ患者の自立を妨げる原因となる重要な症状である．認知機能低下と皮質の萎縮や第三脳室腔の拡大などが関連するとされている（Ralph H. B. Benedict et al. 2011）．【方法】2010年1月から2012年12月までに当院に入院した発症時40歳未満のMS患者（2010 McDonald Criteria）のうち，脳MRI，およびそのVoxel-based Specific Regional Analysis system for Alzheimr' s Disease Advance®（VSRAD Advance）解析と神経心理検査Wechsler Memory Scale-Revised（WMS-R）・Mini-Mental State Examination（MMSE）を施行した14例の患者の結果を解析した．【結果】男性5例，女性9例で，平均年齢は35.2歳，平均罹患期間は11.2年（2-22年）であった．1例が二次進行性，13例が再発寛解型であった．VSRAD-Advance®による脳MRIの解析では，健常者（30-49歳）と比較して，全灰白質の萎縮領域の割合は5.3%であり，全白質の萎縮領域の割合は7.4%であった．WMS-Rでは，年齢別平均値-1.5×標準偏差未満の成績を示した患者は，言語性記憶で2例，視覚性記憶で3例，一般的記憶で4例，注意・集中力で1例，遅延再生で5例であった．MMSEは，いずれの患者でも27点以上とMMSEで検知できない認知機能低下が，WMS-Rにて検知された．また，全白質の萎縮領域の割合と言語性記憶，一般的記憶，遅延再生には負の相関があった．認知機能低下群は非低下群と比べて，有意に前者で全白質萎縮領域の割合が高かった．全灰白質の萎縮領域の割合と全白質の萎縮領域の割合には，相関関係が認められなかった．【結論】多発性硬化症における認知機能障害の程度は，白質萎縮と相関があった．灰白質と白質の萎縮には相関関係がなく，従来指摘されてきた灰白質萎縮による認知機能低下に先行して，白質萎縮によるsubclinicalな認知機能障害がおこっている可能性が示唆された．

O(2)-16-2
本邦の多発性硬化症における大脳皮質病変の放射線学的検討

新潟大学病院脳研究所神経内科学分野
河内　泉，荒川武蔵，佐治越爾，穂苅万李子，横関明子，西澤正豊

【目的】多発性硬化症（MS）では発症早期より認知機能障害が存在し，その背景病理には大脳白質だけではなく大脳皮質や深部灰白質における脱髄と神経細胞変性の関与が指摘されている．MSの大脳皮質性脱髄病変はfluid-attenuated inversion recovery（FLAIR）法を含めたconventional MRI撮像では描出が困難だが，double inversion recovery（DIR）法を用いることで検出感度が改善されることが，近年の欧米MS症例を対象とした研究で明らかにされている．一方，本邦のMSにおける大脳皮質病変の放射線学的特徴の詳細は明らかにされていない．そこで本邦のMSにおける大脳皮質病変の特徴をDIR法を用い解析し，認知機能を含めた臨床徴候との関連を検討した．【方法】寛解期MS17例（男4，女14）を対象に，1.5T MRIで3D-DIR，3D-FALIR，3D-T1強調像を撮像し，Geurtsらによるコンセンサスガイドライン（Neurology 2011）に準拠し，大脳皮質病変を解析した．また認知機能をBrief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests（BRB-N）を用い評価し，大脳皮質病変数との関連を検討した．【結果】3D-DIR法を用いた撮像では，対象MS症例の全例に大脳皮質病変を認め，その数は疾患罹病期間と相関を認めた．さらに対象MS症例では数字符号モダリティー試験と連続聞き取り加算試験および選択想起試験が低下しており，MSの認知機能障害の中核は注意障害・情報処理速度低下であると考えられた．さらに認知機能評価スコアの低下している症例は大脳皮質病変数が多い傾向を認めた．【結論】本邦MSにおいても欧米と同様にDIR法にて大脳皮質病変の描出は可能であり，MSの認知機能障害の中核をなす注意障害・情報処理速度低下との関連が示唆された．

O(2)-16-3
多発性硬化症における高次脳機能検査，並びにアパシー，疲労，うつとの関連

[1]北海道医療センター臨床研究部，[2]日本学術振興会神戸大学，[3]近畿大学神経内科，[4]北海道医療センター神経内科
新野正明[1]，三船恒裕[2]，楠　　進[3]，宮崎雄生[4]，菊地誠志[4]

【目的】全国規模でMS患者における高次脳機能の評価を行い，あわせて，疲労，アパシー，うつの状態も調査し，それらによる高次脳機能との相関も調査する．【方法】対象はMS患者184名並びに健常者163名．高次脳機能評価のバッテリーとしてBrief Repeatable Battery of Neuopsychological Tests in Multiple Sclerosis（BRB-N）を用い，他に疲労，アパシー，うつもそれぞれFatigue Scale，Apathy Score，BDI-IIといったバッテリーを用いて評価した．【結果】BRB-Nの9項目の検討では，信頼性係数αは標準化後で，患者群：0.93，健常群：0.82，患者+健常者：0.93とかなり一貫性が高かった．患者群と健常者群での比較では，BRB-Nすべての項目で患者群が健常者群に比べて低下していた（いずれも$p < 0.0001$）．Apathy score，Fatigue scale，BDI-IIの影響を除いてもBRB-Nの9項目すべての得点で患者群と健常者群の差は有意なまま残った．患者群と健常者群の差の大きさを比較するため効果量を算出したところ，BRB-N9項目全てが中程度以上の効果量を示していたが，なかでも符号数字モダリティー検査（効果量：1.34）における効果量が大きいことが判明した．また，連続聞き取り加算検査の効果量もそれぞれ0.95と0.96と他の項目より高く，4因子にまとめて比較した場合には“注意・集中”の効果量が他の因子よりも高かった．【考察】今回のデータは，日本人MSでも高次脳機能が障害されていることを示しているが，それは疲労，アパシー，うつといった要因を除いても高次脳機能そのものが障害されている可能性が考えられた．また，MSにおける高次脳機能障害の種類としては，通常の認知症検査ではあらわれない“注意・集中”が特に影響を受けている可能性が示された．（本研究は免疫性神経疾患班会議に参加している多くの施設のご協力をいただきました．発表の際にご協力いただいた研究協力施設の紹介をさせていただきます．）

O(2)-16-4
ヒトパピローマウイルスワクチン接種に伴う急性散在性脳脊髄炎が疑われた2症例の検討

神戸大学医学部神経内科
関口兼司，赤谷　律，遠藤浩信，井元万紀子，上中　健，本岡里英子，立花久嗣，千原典夫，鷲田和夫，安井直子，久我　敦，濱口浩敏，古和久朋，苅田典生，戸田達史

【目的】本邦で定期接種化が検討されている子宮頸癌予防のためのヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンの投与により，急性散在性脳脊髄炎（ADEM）を発症したと考えられる症例について報告する．【症例1】10代女性．X-14日に第2回目の2価HPVワクチン（サーバリックス®）0.5 mlの筋肉内投与を受けた．X日眼の見えにくさが出現．X+1日複視，眼振，めまい感が出現．X+4日歩行障害が出現しX+6日当科紹介された．神経学的に両側MLF症候群を認め，頭部MRIでは橋被蓋部にFLAIR画像にて高信号域を認めた．髄液タンパクは正常，オリゴクローナルバンドは陰性，ミエリン塩基性蛋白は440 pg/mlと高値であった．メチルプレドニゾロン1g×3日の投与で症状，所見とも消失し，以後再発なく経過している．【症例2】10代女性．X-10日に第2回目の4価HPVワクチン（ガーダシル®）0.5 mlの筋肉内投与を受けた．X日38.5度の発熱，頭痛，四肢の腫脹，異常感覚，関節痛が出現．一週間後解熱したが頭痛，四肢異常感覚は持続しX日前医受診．頭部MRIにて橋正中部にT2強調画像，拡散強調画像で高信号を呈する病変を認めた．X+7日症状消失し頭部MRI再検ではT2強調画像での高信号はやや縮小，拡散強調画像での異常信号は消失した．X+51日の頭部MRIではすべての病変は消失し，以後再発なく経過している．【考察】2例とも比較的軽症で脳幹正中に孤発性の病変を認めワクチン接種に伴うADEMが疑われた．ワクチン接種後ADEMの発症率は一般的に10万人あたり0.1～0.2人とされているが，HPVワクチン接種の関与が疑われた報告は本邦では見あたらず，諸外国においても特に多くはなかった．安全性評価のためにも，因果関係が検証可能な正確な症例記録の蓄積が重要と考えられた．

P(2)-001
抗甲状腺抗体と頭蓋内脳血管病変の関連

[1]星ヶ丘厚生年金病院脳卒中内科，[2]大阪大学大学院神経内科学（脳卒中センター）
田中真希子[1]，坂口　学[2]，望月秀樹[2]，福永隆三[1]，北川一夫[2]

【目的】甲状腺疾患，特にバセドウ病はもやもや病類似の頭蓋内血管異常を合併することがあるが，その機序は不明である．また，もやもや病では抗甲状腺抗体陽性率が健常群と比べ有意に高いという報告がある．本研究は若・中年の頭蓋内脳血管狭窄・閉塞例を対象に，甲状腺機能異常や抗甲状腺抗体陽性例の脳血管所見の特徴について明らかにすることを目的とした．【方法】脳主幹動脈精査を目的に脳血管造影検査を施行し，中大脳動脈または頭蓋内内頸動脈に50%以上の狭窄・閉塞を認めた60歳未満の患者（N = 41）のうち，甲状腺機能検査（free T3，free T4，TSH測定）と抗甲状腺抗体（抗サイログロブリン抗体：TgAb，抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体：TPOAb）測定をしている患者（N = 23）を対象とした．このうち両側内頸動脈終末部閉塞症例・もやもや病確診例（N = 4）は除外し，19例（男性10例，女性9例，年齢28－58歳）について，脳血管閉塞・狭窄（≧50%）の部位，もやもや血管の有無と抗甲状腺抗体，甲状腺機能（亢進，正常，低下）との関連を調べた．【結果】19例のうち，血管病変の原因や基礎疾患は動脈硬化（N = 8），バセドウ病（N = 3），動脈解離（N = 1），Fabry病（N = 1），原因不明（N = 6）だった．甲状腺機能は亢進4例，正常15例，低下0例だった．またTgAb陽性3例，TPOAb陽性3例だった．もやもや血管と甲状腺機能，抗甲状腺抗体について有意な関連はみられなかったが，内頸動脈終末部（C1）に病変が及んでいる患者で甲状腺機能亢進の割合が高く（P = 0.02），TPOAb陽性例が有意に多かった（P = 0.004）．【結論】若，中年の頭蓋内血管狭窄・閉塞患者において，内頸動脈終末部病変は甲状腺機能亢進，抗甲状腺抗体陽性例に多く見られた．内頸動脈終末部の狭窄に甲状腺機能や免疫学的機序が関与している可能性が示唆された．

P(2)-002
脳動脈解離における治療法の検討

[1]東京都済生会中央病院神経内科，[2]東京都済生会中央病院脳血管内治療科
荒川千晶[1]，関根真悠[1]，深谷純子[1]，大木宏一[1]，小林洋和[1]，足立智英[1]，
星野晴彦[1]，高木　誠[1]，泉本　一[2]

【目的】脳動脈解離に関する適切な治療法に関しては明確なエビデンスは存在しない．脳動脈解離症例に対する治療とその転帰について検討した．【方法】2006年1月から2012年11月まで，2009年にSCADS-Japanが提唱した脳動脈解離の画像診断基準における確実もしくはほぼ確実の条件を満たした脳動脈解離24例について検討した．【結果】平均年齢は43.2歳．男性19例，女性5例．椎骨動脈（VA）解離13例，内頚動脈（ICA）解離8例，前大脳動脈解離1例，中大脳動脈解離1例，後大脳動脈解離1例であった．VA解離においては頭蓋外解離1例，頭蓋内解離12例であり，ICA解離においては頭蓋外解離6例，頭蓋内解離2例であった．発症病型は，VA解離において脳梗塞10例，くも膜下出血1例，頭痛のみが2例であり，ICA解離においては脳梗塞7例，脳梗塞+くも膜下出血1例であった．くも膜下出血症例と画像検査にて動脈瘤形成が疑われた10症例では，急性期に抗血栓薬は使用しなかった．t-PAはICA解離の1例に投与したが，症状の改善は認めなかった．その他の症例に対しては，他院より既に抗血小板剤が開始されていた3例を除くと，急性期にはヘパリンが5例，アルガトロバンが2例，アスピリンが2例に投与された．抗血栓薬を使用した全症例で出血性合併症は認めなかった．ICA解離の2症例においては，1例は症状増悪のため緊急で，1例は血行動態改善のために待機的に頚動脈ステント留置術（CAS）を施行した．VA解離の退院時mRS 0-2は11例，3-4は2例であるのに対し，ICA解離では退院時mRS 0-2は5例，3-4は3例であり，ICA解離で重症の傾向であった．急性期の治療内容による明確な差はなかった．【結論】画像検査で動脈瘤形成を除外できれば，脳動脈解離の抗血栓療法は安全に行うことが可能であった．治療内容における明確な転帰の差は認められず，適切な治療の確立には更なる症例の蓄積が必要である．虚血病変の進行例においてはCASも有効な治療法となりうる．

P(2)-003
急性期非心原性脳梗塞患者におけるABI及びCAVIと入院時NIHSSとの関連性

近森病院神経内科
葛目大輔

【目的】急性期非心原性脳梗塞患者を対象として，入院時NIHSSとの関連について検討した．【対象】2009年10月1日から2011年5月31日の間に入院した脳梗塞患者258人（平均年齢73.7± 11.5 歳，男性 153人）．【方法】脳梗塞はNINDS分類に準拠した．NIHSS　4点以下を「軽症群」，5点以上を「非軽症群」に分類した．入院時にCRP, T-Cho, TG, HDL, LDL, 血糖（BS），HbA1c（JDS），BNP，フィブリノーゲン（Fib），FDP，D-dimerを評価．入院72時間以内に，FUKUDA DENSHI VaSera VS-1000 or VS-1500でABIとCAVIを測定．ABI＜0.9を「ABI低値」，ABI＞0.9を「ABI正常」に分類した．【結果】軽症群は172人，非軽症群は86人であった．非軽症群と比べて，軽症群では年齢（71.8 ± 11.5歳 vs 77.5 ± 10.4歳 p<0.001），TG（140.8 ± 92.6 vs 105.0 ± 68.2 mg/Dl p<0.001），Fib（256.6 ± 169.3 vs 257.8 ± 54.1 mg/dL p=0.03），FDP（3.1 ± 1.9 vs 4.7 ± 4.8 μg/dL p<0.001），D-dimer（1.2 ± 1.4 vs 2.2 ± 3.3 μg/dL p=0.003），CRP（0.3 ± 0.9 vs 0.5 ± 0.8 mg/dL P<0.001），BNP（60.5 ± 135.5 vs 115.9 ± 227.5 pg/mL p<0.001）．また軽症群でABI低値の割合が多かった（14人 vs 26人 p<0.001）．上述の項目でロジスティック解析を実施した結果，ABI低値（OR 2.995 95%CI 1.388-6.703 p=0.008）が脳梗塞悪化の因子であった．【結語】急性期非心原性脳梗塞患者において，ABI低値は神経所見増悪因子であった．

P(2)-004
椎骨動脈平均血流速度の低下と脳底動脈狭窄との検討

[1]獨協医科大学病院神経内科，[2]公立阿伎留医療センター内科
岡村　穏[1]，岡部龍太[1,2]，竹川英宏[1]，浅川洋平[1]，山本真也[1]，平田幸一[1]

【目的】頸動脈エコー図における椎骨動脈（vertebral artery：VA）の閉塞，狭窄診断は，血流速度や血管径を使用した診断基準が多用されており，VAの平均血流速度が18cm/s未満では，閉塞の可能性が示唆されている．しかし，両側VA平均血流速度の低下を認める例の詳細な検討は報告されていない．今回われわれは，ドプラ法で両側VAの平均血流速度が18cm/s未満となった症例を対象に，脳底動脈（basilar artery：BA）狭窄および閉塞の有無について検証したので報告する．【方法】頸動脈エコー図およびMRI，MR angiography（MRA）を施行され，パルスドプラー法で両側VAの平均血流速度が18cm/s未満であった60例を対象とした．平均年齢74.7歳，患者背景は，脳梗塞34例，脳出血3例，その他はスクリーニング目的であった．BA狭窄および閉塞診断はMRAで診断し，脳血管撮像（cerebral digital subtraction angiography：DSA）を施行した例では，その結果も比較した．【結果】MRAでは60症例中，19症例にBAの狭窄や閉塞を認めた（31.6%）．DSAを施行した13例では7例にBA狭窄を認め（53%），1例は閉塞していた．MRAで明らかな狭窄を認めなかったものの，DSAで狭窄が確認された例が1例あり，全体では60例のうち20例（33.3%）に狭窄，閉塞が存在した．【結論】脳底動脈閉塞とVA血流波形に相関がないとする報告もあるが，本検討結果ではBA狭窄などの症例も存在した．このため，両側VAの平均血流速度の低下が脳底動脈狭窄診断の一助となる可能性について再検討すべきであると推察された．

P(2)-005
CADASILの頭蓋内主幹動脈狭窄病変の検討

熊本大学病院神経内科
植田明彦

【目的】CADASILは頭蓋内の小血管病であるが，頭蓋内の主幹動脈に狭窄性病変が生じることがある．本検討ではCADASILの頭蓋内の主幹動脈病変の頻度と好発部位を明らかにする．【方法】CADASILと診断された38例（年齢52±11歳，男性18例）を対象として，頭蓋内主幹動脈病変について，その頻度と好発部位について調査した．【結果】CADASILの38例のうち，3例（8%）に頭蓋内の主幹動脈病変を認めた．1例目は左前大脳動脈A3に高度狭窄を認め，経過中に進行し，閉塞に至った．2例目は着衣失行で発症し，中大脳動脈M2前方枝の起始部に高度狭窄病変および同領域に多発性梗塞を認めた．3例目は，右中大脳動脈M2後方枝に高度狭窄病変を認め，脳血流シンチでは，同領域に血管反応性の低下を認めた．好発部位はM1-M2移行部および前大脳動脈のA3領域であり，主幹動脈でも脳表に近い部位であった．【結論】CADASILではまれに主幹動脈病変を認めることがある．抗血栓療法や血圧管理目標を決定するためには，MRAによる主幹動脈病変の評価が必要である．

P(2)-006
総頸動脈の拡張は脳梗塞の危険因子である（第2報）

獨協医科大学病院神経内科
山本真也，竹川英宏，岡村　穏，浅川洋平，平田幸一

【目的】近年上腕動脈の血管径（BAD）と冠動脈疾患の関係が注目されており，BADは動脈硬化の評価として期待が持たれている．前回の報告では，総頚動脈径の拡張と脳梗塞の関連が示唆されたが，今回症例数を増やし脳梗塞の病型とBAD，CADの関係について検討した．【方法】アテローム血栓性梗塞（ATBI群）27例，心原性脳塞栓症（CE群）27例，血管障害非合併41例（NC群）を対象とした．BADおよびCADの計測は，中心周波数7.5MHzのリニア型探触子を使用し，拡張末期に外膜間の血管径を測定した．ATBI群，CE群，NC群におけるBADとCADの差について，Kruskal-Wallis検定およびpost hocとしてScheffe法を用いて検討した．なお本研究は，当施設の研究倫理指針に基づき行った．【結果】年齢（中央値）はATBI群74歳，CE群77歳，NC群51歳とNC群で若かったが，統計学的な差は認めなかった．BAD（中央値）はATBI群5.3mm，CE群4.4mm，NC群4.3mmとATBI群はCE群，NC群よりも有意に高値であった（p<0.05，Scheffe）．一方，CAD（中央値）はATBI群8.6mm，CE群8mm，NC群6.5mmと，ATBI群，CE群はNC群よりも有意に高値を示したが，脳梗塞病型に差は認めなかった．【結論】総頚動脈の拡張は脳梗塞との関連があり，さらに上腕動脈の拡張はアテローム血栓性脳梗塞との関係が考えられた．

P(2)-007
急性期虚血性脳血管障害患者へのクロピドグレルローディング治療

秋田県立脳血管研究センター脳卒中診療部
池田靖子，中瀬泰然，佐々木正弘，吉岡正太郎

【目的】急性期脳梗塞患者に対するクロピドグレルローディング治療の有効性と安全性を検討する．【方法】2009年1月～2012年10月の間に発症より7日以内に入院となった脳梗塞症例のうち，画像検査にて頭蓋外内頚動脈・頭蓋内主幹血管に狭窄性/閉塞性変化を認め，初回時にクロピドグレル300mgをローディング投与した症例を後視的に検討した．【結果】対象となった44例は平均年齢72.2歳，男性29例/女性15例であった．病型はTIA4例，大血管アテローム硬化33例，心原性脳塞栓3例，原因不明の脳梗塞4例で，平均在院日数は44.7日，平均観察期間は318.8日であった．入院中に神経症状の増悪を認めなかったのは34例(77.3%)で，進行性脳梗塞は10例(22.7%)であった．入院中の脳梗塞再発はなく，退院後の観察期間中に3例 (6.8%) で脳梗塞再発を認めた．9例 (20.5%) で有害事象を認め，内容は白血球減少1例(2.3%)，赤血球減少/貧血4例(9.1%)，肝機能障害4例 (9.1%)，腎機能障害1例 (2.3%)，治療を要する出血性事象1例(2.3%)であった．出血性事象はクロピドグレル開始47日目の出血性膀胱炎による出血性ショックであり，クロピドグレルを中止した．これを含む4例 (9.1%) で副作用のためクロピドグレルを変更/中止した．クロピドグレル初回投与日から7日以内の出血性有害事象はなかった．4例で出血性脳梗塞を認めたが，いずれも治療は要さなかった．【結論】クロピドグレルローディング治療は進行性脳梗塞の抑制に有効な可能性があり，また長期の脳梗塞再発予防効果を妨げることはないと思われた．ローディング後早期の出血性有害事象は認めなかったものの，入院時より尿潜血陽性であった症例で慢性期に出血性膀胱炎の増悪を認め，ローディング治療適応の厳密な選別や治療開始後の定期検査が必要と考えた．

P(2)-008
抗血小板薬3剤併用が有効であった進行性症候性内頸動脈狭窄症の3例

[1]さいたま市立病院神経内科，[2]さいたま市立病院脳神経外科
服部英典[1]，吉川文生[1]，佐藤秀樹[1]，小嶋篤浩[2]

【目的】症候性内頸動脈狭窄症について本邦ではNASCETで50%以上の狭窄が認められた場合，頸動脈ステント留置術 (CAS) 及び頸動脈内膜剥離術 (CEA) の適応となる．しかしながら，狭窄部位の長さや部位・全身状態など様々な理由で外科的治療が困難なため，再発・進行を内科的治療のみで阻止しなければならない場合もある．外科的治療の適応外となり，その後同側に再発・進行を来した3例について抗血小板薬併用の効果について検討する．【方法】症候性内頚動脈狭窄が頸動脈エコー及び血管造影検査にて確認され，外科的治療の適応外とされ，その後同側に脳梗塞の再発・進行を来し，抗血小板治療により進行を阻止することに成功した3例について後ろ向きに検討した．【結果】症例①ではクロピドグレルのみにて内科的に治療が行われていたが，3週間かけて左麻痺が進行し着衣失行が出現したため入院となった．点滴治療とアスピリン・シロスタゾール内服を追加し翌日より麻痺が改善し100m杖歩行が可能となった．症例②ではシロスタゾール・ダビガトランにて内服加療されていたが，左麻痺が進行し外来受診．ダビガトランを中止し，アスピリン・クロピドグレルを追加したところ麻痺が改善し独歩可能となった．症例③では初発の脳梗塞でクロピドグレルの内服のみで入院中で独歩可能であったが，右麻痺が進行し立位困難となった．点滴治療とアスピリン・クロピドグレルを追加したところ麻痺が改善し片手摺で歩行可能となった．3例ともアスピリン100mg/day，クロピドグレル75mg/day，シロスタゾール200mg/dayの併用により立位・歩行が可能となった．【結論】アスピリン・クロピドグレル・シロスタゾール3剤併用療法は症候性内頸動脈狭窄症例の同側脳梗塞の再発・進行を阻止し，症状の早期改善をもたらす．長期の再発予防効果・合併症については更なる検討が必要と考えた．

P(2)-009
虚血性脳卒中患者における糖尿病合併とクロピドグレルの抗血小板作用の関係

埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科
丸山　元，福岡卓也，出口一郎，大江康子，堀内陽介，加藤裕司，
名古屋春満，林　　健，棚橋紀夫

【目的】糖尿病合併虚血性脳卒中患者は非合併患者よりも再発率が高いことが知られているが，クロピドグレルは糖尿病合併患者に対してアスピリンよりも優れた再発抑制効果を示す．今回我々は，虚血性脳卒中患者における糖尿病合併の有無とクロピドグレルによる抗血小板作用の関係について検討した．【方法】2009年10月から2012年11月の間に受診した非心原性虚血性脳卒中患者の中で，クロピドグレル75mg/日を1週間以上内服した129名(男性98名，女性31名，年齢66.7±9.6歳，アテローム血栓性脳梗塞84名，ラクナ梗塞34名，一過性脳虚血発作11名) を対象とした．VerifyNow P2Y12 Assayを用いてADP20μMによる血小板凝集能を測定し，糖尿病群52名と非糖尿病群77名の血小板凝集能とクロピドグレル不応性の頻度を比較した．P2Y12 Reaction Units (PRU) > 230，%inhibition <20%をクロピドグレル不応性と定義した．【結果】糖尿病群のPRUは177.2±100.5，%inhibitionは39.4±30.1%，PRU>230の頻度は32.7%，%inhibition <20%の頻度は36.5%であった．また，非糖尿病群のPRUは171.1±81.0，%inhibitionは37.3±27.3%，PRU>230の頻度は19.5%，%inhibition <20%の頻度は31.2%であった．いずれの項目においても，糖尿病群と非糖尿病群の間に有意差は認めなかった．【結論】クロピドグレルは糖尿病の有無に関わらず抗血小板作用を発揮する可能性が示唆された．

P(2)-010
シロスタゾール投与患者に対するアセトアミノフェン併用の有効性

[1]平塚共済病院神経内科，[2]横浜市大神経内科
山本良央[1]，川端雄一[1]，中江啓晴[1]，田中章景[2]，城倉　健[1]

【背景】近年脳梗塞の二次予防において，シロスタゾールの高い有効性が確立されつつある．一方，シロスタゾールは頭痛の副作用発現率が高いため，服薬アドヒアランスが悪い点が懸念されている．頭痛軽減のため，漸増投与法も工夫されているが，十分量に到達するまで有効な抗血小板効果が得られない欠点がある．【目的】アセトアミノフェン併用により積極的に頭痛を予防することで，シロスタゾールの服薬アドヒアランスを維持できるかどうかを検討した．【方法】試験デザインはPROBE法を用いた．文書により同意を得た非心原性脳梗塞患者連続80例を対象とし，封筒法により無作為にシロスタゾール単剤群およびアセトアミノフェン併用シロスタゾール群に割り付けた．両群において，内服開始から3か月間の頭痛出現率と頭痛による内服中断率を比較検討した．【結果】両群の背景に差は認めなかった．頭痛の訴えは単剤群で47.4%，併用群で38.5%と有意差はなかったが (p=0.4936)，頭痛による内服中止は単剤群で17.9%，併用群で2.4%と有意差を認めた (p=0.0272)．一方，動悸や頻脈による内服中断率は，単剤群4.9%，併用群5.1%と有意差を認めなかった (p=1.00)．アセトアミノフェンによる有害事象は認めなかった．【結論】頭痛の程度が軽減されることで，アセトアミノフェン併用によりシロスタゾールの服薬アドヒアランスが安全に維持できる可能性が高い．(CTR：UMIN000008255)

P(2)-011
Branch atheromatous diseaseの治療法の検討

[1]横浜南共済病院神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
田中健一[1]，城村裕司[1]，林　紀子[1]，田中章景[2]，岡田雅仁[1]

【目的】Branch atheromatous disease (BAD) は，脳血管穿通枝入口部の微小アテロームによる閉塞から穿通枝領域全体が梗塞に陥る分枝粥腫病で，治療抵抗性を示す進行性増悪の経過をとる場合が多い．BADの治療は一定の見解が得られていないものの，多剤併用カクテル療法が進行増悪を抑制できないが，機能予後改善は期待できるという報告がある．今回，我々は当院におけるBADの治療法について考察した．【方法】2011年3月から2012年11月までに当院に入院したBADの患者のカルテを参照し，シロスタゾールの影響の検討，レンズ核線条体動脈 (LSA) 領域梗塞と傍正中橋動脈 (PPA) 領域梗塞の比較を行った．BADの定義は，LSA領域梗塞ではMR水平断で3スライス以上 (頭尾方向で20mm以上) の梗塞巣，PPA領域梗塞では橋腹側に接する特徴的な梗塞巣を呈し，病側の主幹動脈狭窄や心房細動を合併しないものとした．【結果】脳梗塞で入院した全患者数は197人で24人 (12%) がBADであった．そのうち14人がLSA領域梗塞，10人がPPA領域梗塞だった．LSA領域梗塞では入院日数やリハビリ後のmRSにシロスタゾールの影響は見られなかったが，PPA領域梗塞ではシロスタゾールにより入院日数の短縮，リハビリ後のmRSの改善の傾向を認めた．【結論】BADでは急性期増悪を抑制する薬剤はないが，シロスタゾールによって3ヵ月後の機能予後を改善することや，シロスタゾールの効果はLSA領域梗塞よりもPPA領域梗塞でみられるという報告がある．今回の我々の結果もPPA領域梗塞でシロスタゾールが影響を与えることが示唆された．LSAでは中大脳動脈から共通管で分岐するものが少なくなく，中大脳動脈の主幹部のアテローム硬化に関わらず共通管のレベルで閉塞が起こることもあり，シロスタゾールの効果がみられなかった可能性を考えた．

P(2)-012
一過性脳虚血発作の可能性が小さいにもかかわらず抗血小板薬が中止できない症例の検討

[1]横浜南共済病院神経内科，[2]横浜医療センター神経内科，[3]自治医科大学神経内科，[4]横浜市立大学神経内科，[5]平塚共済病院神経内科
城村裕司[1]，林　紀子[1]，田中健一[1]，岡本光生[2]，亀田知明[3]，木村活生[4]，
中江啓晴[5]，上田直久[4]，田中章景[4]，岡田雅仁[1]

【目的】一過性脳虚血発作 (TIA) は脳梗塞と同様に扱われるべき疾患群であり，治療も同じようにすべきである．しかしながら，脳卒中非専門医の正確なTIA診断率は2-3割と低く，TIAと診断されて抗血小板薬を内服している患者の中にも，実際にはTIAではなかったのではと推測できるものも多い．今回われわれは，そのような患者に対し内服中止を薦めてみた結果，中止できなかった症例の特徴を検討した．【方法】当科外来通院中で，TIAと診断されて再発予防のために抗血小板薬を長期内服しているが，脳MRIでは抗血小板薬を継続すべきと考える異常がない，発症時の症状がめまいや失神などでありTIAと診断する積極的な根拠に乏しい，の2点を満たす連続10症例に対し，TIAではなかったと考える根拠と，無症候であったなら抗血小板薬の内服を続けることは望ましくないことを説明し，中止を薦めた．出血のエピソードを機に中止した症例は除いた．心疾患などがあり，抗血小板薬を内服する必要があるものも除いた．ABCD2スコア値が高い症例であっても，臨床症状が異なればTIAではなかった可能性が大きいと判断した．説明を行なった後，本人や家族に服薬継続の希望が強ければ，そのまま継続とした．【結果】中止を了承した症例が5例，了承しなかった症例が5例．抗血小板薬以外の内服薬の有無とは関連がなかった．中止を了承しなかった症例は50-75歳 (男3，女2)．抗血小板薬は内服開始から6-15年が経過しており，「特に副作用がなかったから」，「これまでの担当医に中止すべきではないと言われている」ということが中止に拒否的な主な理由だった．【結論】いったん開始し長期間に渡り内服している薬は，後から必要性がない旨を説明しても，中止の同意が得られないことが多い．

P(2)-013
Trousseau症候群についての臨床的検討

東京大学病院神経内科
上田順子，成瀬紘也，間野達雄，大崎雅央，波多野敬子，花島律子，
寺尾安生，清水　潤，後藤　順，辻　省次

【目的】Trousseau症候群は悪性腫瘍による凝固異常のために起こる予後不良な脳血管障害である．担癌患者の治療全体を大きく左右する合併症であり，本症候群の臓器別発症リスク，発症後の生存期間・治療について検討した．【方法】2004年から2012年に経験したTrousseau症候群33例を比較検討した．【結果】33例のうち男性20例，女性13例であった．原疾患は血液悪性腫瘍が18% (6例) と最も多く，続いて肺癌15% (5例)，胃癌4例 (12%)，肝細胞癌4例 (12%) であった．病理組織別には腺癌が48% (16例) と最も多く，扁平上皮癌が12% (4例) であった．口腔底癌や子宮頚癌も1例ずつみられた．治療は17例 (52%) でヘパリン投与が行われたが，うち3例で再発を認めた．生命予後については生存期間の中央値は一ヶ月程度であった．他の臓器での塞栓症合併は，脾梗塞12% (4例)，腎梗塞10% (3例)，肺塞栓6% (2例)，心筋梗塞3% (1例)，深部静脈血栓症3% (1例) であった．出血転化を来たしたものが4例 (うち1例がクモ膜下出血) であった．検査値ではD-dimerが40μg/ml以上の場合の平均予後が23日，40μg/ml以下の場合69日であった．FDPが50μg/ml以上の場合の平均予後が23日，50μg/ml以下の場合67日であった．【結論】Trousseau症候群患者では腺癌が最も多く，D-dimer，FDPは予後との相関性を認めた．最近本症候群に対しフラグミン皮下注などの有効性も報告されており，今後の検討課題と考えた．また，腺癌の中でもムチン産生腫瘍がTrousseau症候群を起こしやすいとされており，CA125をはじめとした腫瘍マーカーによる予測因子の検索を行っていきたい．

P(2)-014
順天堂練馬病院における担癌患者の脳梗塞の検討

順天堂大学附属練馬病院脳神経内科
和田圭一郎，池田　彩，平健一郎，町田　裕，三輪英人

【目的】担癌患者では，凝固線溶系の異常が起こり，脳梗塞を合併しやすいことが報告されている．さらに，心房細動や生活習慣病などを合併していることが多く，脳梗塞の発症様式には複数の要素が絡む．今回，入院加療を行った脳梗塞患者のなかで，担癌患者の臨床的特徴や経過などについて後ろ向き検討を行った．【方法】2005年から2012年までに脳梗塞にて入院した1475名の中から，58名 (男性38名，女性20名 平均77.9歳) の担癌患者を抽出し，脳梗塞の分類，発症様式，画像所見，原発巣，血液所見，心房細動の有無，予後の評価を行った．【結果】担癌患者は全脳梗塞患者の4%を占め，発症様式は塞栓機序が52%と最も多く，血栓性機序23%ラクナ梗塞が7%と続いた．塞栓発症 (30名) のなかで，心房細動を有するものは11名，有さないものは19名であり，悪性腫瘍に伴う凝固異常は脳梗塞発症に大きな影響を及ぼすと考えられた．塞栓機序で発症したものは，血栓性機序に比べ悪性腫瘍の進展度が高い傾向があった．塞栓発症のなかで，入院中の死亡は，心房細動を合併しないものが10% (2/19例) であったのに比べ，心房細動を合併したものは45% (5/11例) と高率で，心房細動合併例では広範な脳梗塞を呈する傾向があった．【結論】高齢脳梗塞患者における担癌患者の割合は決して稀なものではなく，典型的な心房細動に伴う心原性脳塞栓症であっても，常に悪性腫瘍の合併の可能性についても念頭におかなければならない．

P(2)-015
上部消化管悪性腫瘍を合併した脳血管障害の臨床的検討

[1]横浜南共済病院神経内科，[2]横浜市立大学附属病院神経内科
林　紀子[1]，田中健一[1]，城村裕司[1]，田中章景[2]，岡田雅仁[1]

【目的】脳血管障害と上部消化管悪性腫瘍を合併した症例について，腫瘍診断や治療経過に関わる臨床的特徴を検討する．【方法】内視鏡検査で上部消化管悪性腫瘍を指摘された脳血管障害に関し，臨床像，画像，検査所見について後方視的に検討する．【結果】2012年4月から10月に入院加療を行った脳血管障害患者のうち，発症直前・発症後に上部消化管内視鏡を施行したのは15例 (脳梗塞13例，脳出血2例) であった．施行目的は消化管出血・貧血精査8例，胃瘻造設目的7例であった．消化管出血・貧血精査8症例のうち，5例に上部消化管悪性腫瘍 (胃癌3例，食道癌1例，胃食道接合部癌1例) を認めた．上部消化管悪性腫瘍合併はいずれも脳梗塞症例であり，男性2例，女性3例，入院時平均年齢77.6±7.5歳，入院時平均NIHSS 6.8±10点であった．入院時平均Hb値7.7±0.45g/dlと低値であり，5例中3例では急性期に抗凝固療法は施行せず，輸血を行った．また5例中1例のみ入院時D-dimer 32.4μg/mlと異常高値を認め，Trousseau症候群を疑った．他4例では入院時D-dimer1.56±0.25μg/mlであり，上部消化管悪性腫瘍非合併脳梗塞76例のD-dimer平均2.09±3.75μg/mlと比較して低値であり，腫瘍に伴う凝固異常は明らかでなかった．脳MRIでは両側または片側大脳半球に多発する小梗塞を認めたが，精査の結果，全例で心原性塞栓症は否定的であった．【結論】悪性腫瘍合併脳梗塞では，凝固異常のためD-dimerは高い傾向にあるとの報告があるが，本結果では必ずしも高値ではなかった．上部消化管悪性腫瘍合併の脳梗塞では貧血が発症の一因と考えられ，入院時貧血を伴う多発脳梗塞では，積極的に内視鏡などの精査を行う必要がある．

P(2)-016
Trousseau症候群における患者背景と凝固・画像検査の関連について

福岡大学病院神経内科
福原康介，合馬慎二，津川　潤，深江治郎，坪井義夫

【目的】潜在性の悪性腫瘍に伴う血液凝固能異常により生じる脳血栓症はTrousseau症候群と呼ばれる．今回我々は，Trousseau症候群における患者背景と凝固検査，画像検査について検討した．【方法】2004年～11年に入院加療を行ったTrousseau症候群8例を対象とし，患者背景 (悪性腫瘍の原発，病期，後遺症)，凝固検査 (Dダイマー，TAT，FDP) とMRI画像を検討した．【結果】原発は卵巣癌，膵臓癌がそれぞれ2例．肺癌，胆のう癌，大腸癌，原発不明が1例ずつであった．病期は8例中7例がステージⅣと末期の状態であり，2例が脳梗塞を機にはじめて悪性腫瘍が発見された．また，発症後5例に運動麻痺，3例に失語の後遺症がみられた．凝固検査では8例中全例に亢進を認めた．MRI上8例中6例でほぼ同時に両側多発性に梗塞巣がみられた．【結論】末期悪性腫瘍患者で，その種類に関わらず，凝固亢進を認める場合，Trousseau症候群発症のリスクを念頭に，症例により抗凝固療法を検討するべきである．また，原因不明の脳梗塞でMRI画像上，両側多発性に梗塞巣がみられた場合は本症を考慮すべきである．

P(2)-017
D-dimer値とTrousseau症候群の関係について

JAとりで総合医療センター神経内科
冨滿弘之，沼沢祥行，赤座実穂，小林　禅，新谷周三

【目的】Trousseau症候群は，脳梗塞発症後に進行性の経過をとり，抗凝固薬によるコントロールが困難な疾患である．この検討の目的は本病態を早期に検出する方法を確立することである．【対象・方法】神経内科・呼吸器内科病棟に入院してD-dimer (正常値1.0μg/dl以下) を測定した126例 (男性80例) を対象とした．D-dimerが異常値を呈した症例の診療録を解析して，異常値となる原因とその臨床経過について検討した．【結果】経過中に悪性腫瘍の合併を認めてTrousseau症候群と診断した症例は4例 (男性3例) であった．D-dimer値を検索した結果，20μg/dl以上の異常高値を呈した症例は9例であった．この9例の内訳は，Trousseau症候群4例の他，心房細動による主幹動脈の出血性梗塞2例 (女性2例)，感染症による播種性血管内凝固症候群2例 (男性1例)，血液透析中の下大静脈血栓症1例 (女性) であった．2週以上にわたり20μg/dl以上の値を呈した症例は5例 (男性3例) で，Trousseau症候群は4例とも含まれていた．予後に関しては，5例中4例は抗凝固薬治療にもかかわらず死亡した．【考察・結論】Trousseau症候群のD-dimer値は異常高値であり，腫瘍が治療されない限り予後不良である．今回の検討から，抗凝固薬治療にもかかわらず複数週にわたり異常高値を呈する脳梗塞症例は，本病態を考慮して積極的に悪性腫瘍の全身検索を行い，腫瘍に対する治療を検討すべきと考えられた．

P(2)-018
脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血の診断におけるmicrobleedsの検討

[1]脳神経センター大田記念病院脳神経内科，[2]広島大学病院脳神経内科，[3]大分大学医学部総合内科学第3講座，[4]脳神経センター大田記念病院脳神経外科
高松和弘[1]，久保智司[1,2]，原　直之[1]，竹島慎一[1]，姫野隆洋[1,3]，音成秀一郎[1]，
高橋幸治[1]，岡本美由紀[1]，大田慎三[4]，佐藤倫由[4]，大田泰正[1]，栗山　勝[1]

【目的】脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血 (CAA-ICH) 診断基準 (Boston診断基準) および厚生労働省研究班案 (2003年) を勘案し，55歳以上の脳皮質下出血症例で高血圧有無の2群において，MRI・T_2starでのmicrobleeds (MB) の意義を明らかにする．【方法】対象は，2004年以後の8年間の脳皮質下出血入院患者連続417例のうち55歳以上の332例を対象とし，高血圧症を認めないA群 (59例) と高血圧症を認めるB群 (59例を抽出) とした．2群における頭部MRI・T_2starでのMBの局在，数，クラスター形成，再発，多発性などの分析を行なった．【結果】MBの局在はA群では皮質～皮質下分布･クラスター形成:28例 (再発:14例)，基底核・テント下分布：10例 (再発：3例)，MBなし：16例 (再発：1例)，不明 (判定不可)：14例．B群では皮質～皮質下分布･クラスター形成:28例 (再発:11例)，基底核・テント下分布：18例 (再発：8例)，MBなし：16例 (再発：3例)，不明 (判定不可)：12例．脳出血再発に関しては皮質～皮質下にMBが局在する例では高血圧症の有無に関わらず再発が多く，基底核・テント下にMBが局在する例では高血圧がある例でより再発が多い傾向であった．【考察および結論】高血圧合併を考慮した臨床的probableあるいはpossible CAA-ICHの診断基準を検証したが，MBの画像上の特徴を高血圧合併有無の2群間で明確には分離できなかった．高血圧は脳皮質下出血においても危険因子の一つであり，CAAは両群に重複するものと推測された．55歳以上の高齢者皮質下出血で皮質～皮質下に複数のMBを認める例では，再発予防において血圧管理は重要である．

P(2)-019
CAAにおけるT2＊強調像の有用性：病理所見およびアミロイドイメージのと対比

[1]諏訪赤十字病院神経内科，[2]信州大学医学部附属病院脳神経内科，[3]長野市民病院神経内科，[4]岡谷市民病院神経内科，[5]信州大学医学部神経難病学，[6]南東北病院放射線科
安出卓司[1]，町田香津子[2]，田澤浩一[3]，立花直子[4]，小栁清光[5]，
鷺野谷利幸[6]，池田修一[2]

【目的】脳アミロイドアンギオパチー（CAA）における侵襲を伴う脳生検による診断方法に代わり，非侵襲的なT2＊強調像は診断に有用である．我々はCAAと診断した症例のT2＊強調像について，病理所見およびアミロイドイメージと対比して検討した．【方法】症例数は9例，年齢平均75歳（男性2名，女性7名），ボストン診断基準ではG1（剖検例）1名，G2（生検例）3名，G3（多発出血例）2名，G4（単発出血例）3名であった．検討項目はT2＊強調像で微小出血の最多分布領域，分布密度（高，中，低の3段階に分類），CT画像での皮質下出血の分布領域と出血数とした．また，剖検例（1例）の肉眼的病理所見およびアミロイドイメージング（BF-227PET）症例（4例）でのアミロイド集積について，T2＊強調像の微小出血と比較検討した．【結果】微小出血の最多分布領域は，後頭葉6例，側頭葉2例，頭頂葉1例であった．微小出血の分布密度は，高密度3例，中密度1例，低密度5例であった．CT画像での皮質下出血の分布領域は前頭葉6例，側頭葉3例，後頭葉2例，頭頂葉1例，出血数は多発3例，単発6例であった．CT画像における多発出血例は，全てT2強調像における微小出血の高密度症例であった．剖検症例では微小出血が病理所見およびT2＊強調像でも後頭葉に多発し，分布領域は一致した．アミロイドイメージングでは4症例共に後頭・側頭葉にアミロイドの集積が多く，T2＊強調像での微小出血の分布領域と一致した．【結論】T2＊強調像での微小出血の分布領域は後頭葉であるのに対して，CT画像での出血領域は前頭葉に多く，出血のサイズによって出血領域が異なっていた．微小出血領域については，T2＊強調像と病理所見およびアミロイドイメージングのアミロイド集積領域とで一致しており，CAAにおけるT2＊強調像の診断的価値は非常に高いと考える．

P(2)-020
炎症性脳アミロイドアンギオパチー2症例の臨床経過・画像所見・病理像についての検討

[1]日本赤十字社医療センター神経内科，[2]東京大学医学部附属病院神経内科，
[3]東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
坂内太郎[1,2]，大友　亮[2]，松本英之[1]，宮川統爾[2]，伊藤慎治[3]，井桁之総[1]，
橋田秀司[1]，清水　潤[2]，村山繁雄[3]，辻　省次[2]

【目的】炎症性脳アミロイドアンギオパチー（CAA-I）は，急性・亜急性の経過で認知機能低下や片麻痺，痙攣等の症状を来し，皮質・皮質下の微小出血，浮腫を伴う広汎な非対称性の白質病変を呈する．今回，自験例2例の報告と，CAA-Iの臨床像について検討する．【症例1】80歳女性．アルツハイマー病の経過中，亜急性の意識障害，左不全片麻痺を来し，頭部MRIで右大脳半球に浮腫を伴う広汎な白質病変，T2*強調像で両側後頭葉皮質優位の微小出血の増加を認めた．mPSLパルス療法3コース施行後，症状・画像所見は著明に改善した．後療法としてPSL内服継続とし，再燃を認めなかった．*APOE*遺伝子多型はε4/ε4であった．【症例2】85歳女性．痙攣，右不全片麻痺，意識障害を来したため入院．1ヶ月の経過で頭部MRIでの左大脳半球白質病変が増大し，T2*強調像で皮質・皮質下の微小出血を認めた．左頭頂葉からの脳生検では，髄膜・皮質表層の多くの血管壁にAβの沈着がみられ，CAA-Iと確定診断した．mPSLパルス療法5コース施行後，症状・画像所見は著明に改善し，後療法としてPSL内服を継続し，再燃は認めなかった．*APOE*遺伝子多型はε3/ε3であった．【考察】症例1，2の共通点として，急性・亜急性に意識障害，片麻痺を来した経過，非対称性の浮腫を伴う広汎な大脳白質病変，皮質・皮質下の微小出血，ステロイド治療へ良好な反応性が挙げられ，いずれも過去報告例でのCAA-Iの特徴と合致した．【結論】CAA-Iは，ステロイドによる治療反応性が良好である場合が多いため，脳生検による病理診断が不可能な場合でも，鑑別の上位に挙げ，積極的な治療介入を検討すべきである．

P(2)-021
脳表ヘモジデリン沈着症の出血部位の検討

和歌山県立医科大学病院神経内科
中谷公美子，井澤眞沙江，檜皮谷泰寛，村田顕也，伊東秀文

【目的】脳表ヘモジデリン沈着症の出血部位をMRIを用いて検討する．【対象】症例1は60歳代女性．2年前より両側難聴，1年前より歩行時ふらつきが出現．症例2は30歳代男性．18年前に頸椎前方固定術の既往があり，その後左難聴と歩行時ふらつきが緩徐に進行．1年前より体位変換時に頭痛を自覚．症例3は70歳代女性．4年前より歩行時のふらつき，3年前より両側難聴が出現し，徐々に増悪．【結果】症例1はHDS-R 23点，左優位の感音性難聴，小脳失調を認めた．髄液検査では蛋白のみ軽度上昇．症例2はHDS-R 24点，左感音性難聴，小脳失調，錐体路徴候を認めた．髄液検査でキサントクロミーに加え蛋白軽度上昇．症例3は認知症を認めず，両側感音性難聴，小脳失調，錐体路徴候を認めた．髄液検査で蛋白が上昇．3症例ともその他の神経症状には特記すべきことはなかった．T2強調MRI検査では脳幹周囲，大脳・小脳溝，聴神経表面，脊髄表面に低信号が確認され，脳表ヘモジデリン沈着症と診断した．また，症例1では硬膜前部がTh 2-6にかけて後方に偏位し，椎体後面との間に髄液貯留を認めた．症例2では偽性髄膜瘤を硬膜上腔に認め，Th 1にて硬膜欠損を確認した．症例3では，硬膜欠損や硬膜外への髄液貯留等の異常所見を認めなかった．脳内病変除外のため，症例1では脳血管撮影，症例3では頭部MRAを施行したが，異常所見は検出されなかった．【結論】症例1，2では，圧変動により，髄液が硬膜欠損あるいは損傷部付近より硬膜上腔に流出し，脆弱血管を損傷して慢性的な出血が生じ，血液が混在した髄液がくも膜下腔に逆流したと考えられた．脳表ヘモジデリン沈着症は続発性が7割を占め，原因として，大脳の動脈瘤・動静脈奇形・腫瘍が多い．しかし，本例のように硬膜病変が出血の原因となっていることもあり，脊髄硬膜上腔の髄液貯留の検索が重要である．

P(2)-022
発作中または発症直後から経過観察を行った一過性全健忘の2症例

[1]長崎北病院神経内科，[2]長崎北病院放射線科
湯淺隆行[1]，六倉和生[1]，中尾洋子[1]，一瀬克浩[1]，佐藤秀代[1]，冨田逸郎[1]，
瀬戸牧子[1]，佐藤　聡[1]，辻畑光宏[1]，越智　誠[2]

【目的】近年，一過性全健忘（Transient global amnesia: TGA）の原因として海馬及び近傍の微小病変（微小梗塞）の関与が報告されているが，脳波異常が原因との報告もある．今回，TGA発作中または発症直後から経過観察した2症例について，MRI及び脳波所見の検討を行ったので報告する．【方法】TGAを呈した2症例について，症状の経過を観察するとともに，継時的にMRI検査，脳波検査を実施した．【結果】症例1は50歳代女性．胃内視鏡検査（GIF）のため受診し，約5分間でGIF終了．結果説明の時点では通常に会話し異常なかった．GIF終了15分後，GIF検査や結果説明の記憶がなく，病院受診の記憶もないと訴えた．神経学的には異常なし．2時間後の脳波検査でslow wave burstが頻出しており，てんかん発作（nonconvulsive status epileptics）を疑った．3時間後のMRIでは異常を認めなかった．同日夕方には記憶が回復し，臨床的にTGAと診断した．48時間後のMRI拡散強調画像で左海馬に微小な高信号域を認めたが，この高信号は21病日には消失した．脳波所見も当初みられたslow burstを認めなくなった．症例2は60歳代男性．朝から出勤後，同じ事を何度も聞くなど仕事が出来ず来院．MRI拡散強調画像にて右海馬に微小高信号域を認めた．脳波ではrt-frontalからcentralにslow wave&spike complexがあり，high voltage θwave trainも認めた．翌日には応答を含め正常となったが，前日の記憶はなく，臨床的にTGAと診断した．脳波では前日の異常所見は認めなかった．【結論】2症例とも臨床的にTGAと診断し，発作中に脳波異常を認め，MRIでは海馬の微小病変が捉えられた．TGAの原因として，海馬の微小病変（微小梗塞）とそれに伴う脳波異常が生じている可能性が考えられた．

P(2)-023
一過性全健忘における臨床症候と酸化ストレス（d-ROM）・抗酸化力（BAP）の検討

埼玉医科大学総合医療センター神経内科
鈴木理人，石塚慶太，遠藤綾亮，久保田昭洋，成川真也，田島孝士，
小島美紀，伊崎祥子，吉田典史，王子　聡，三井隆男，山里將瑞，
深浦彦彰，野村恭一

【目的】一過性全健忘（TGA）の臨床症候とd-ROM・BAPを検討する．【方法】TGA患者25症例（男7例，女18例，年齢47～73歳）を対象とし，d-ROM・BAP・潜在的抗酸化能（BAP/d-ROM/7.235）を健常対照（HC）16例と比較検討した．TGAの臨床症候として，①経過，②精神的ストレス，③持続時間，④脳血管障害リスク（DM，HT，HL），⑤MRI異常（DWIでの海馬病変）についてd-ROM・BAPを検討した．なお，d-ROM・BAPの測定はFREE（Free Radical Elective Evaluator）を用いた．【結果】d-ROM（U.CARR）はTGA群においてHCに比べ有意に高値であった（$p<0.01$）．BAP（μmol/l）はTGA群においてHCに比べ有意な差を認めなかった．潜在的抗酸化能はTGA群においてHCに比べ有意に低値であった（$p<0.01$）．TGAの臨床症候に対する検討では，MRI異常の有無に関して比較すると，MRI異常のない群でd-ROMが高値であった（$p<0.05$）．【結論】TGAにおける潜在的抗酸化能の低値はBAPに有意差がないことから，d-ROM高値のためと考えた．MRI異常のない群でd-ROMが高値であることから，MRI異常の有無により発症原因が異なる可能性があると思われた．

P(2)-024
一過性全健忘（TGA）の海馬微小病変の検出におけるMRI volume diffusion法の有用性

[1]長崎北病院神経内科，[2]長崎北病院放射線科
中尾洋子[1]，湯淺隆行[1]，六倉和生[1]，一瀬克浩[1]，冨田逸郎[1]，佐藤秀代[1]，
瀬戸牧子[1]，佐藤　聡[1]，越智　誠[2]，辻畑光宏[1]

【目的】近年，一過性全健忘（TGA）の原因の一つとして海馬の微小病変（梗塞）が示唆されている．海馬の微小病変の検出には拡散強調画像（DWI）が有用であり，高磁場MRIで検出率が高くなることや，発症48-72時間後に検出率が高くなる事が報告されている．著者らはさらに海馬微小病変の検出率を高めるためMRI volume diffusion法を同時に撮像し通常のDWI法と比較した．【方法】神経内科外来を受診し臨床的にTGAと診断された連続8症例にMRIを施行した．MRIはGE signa HDx3.0Tを用い，T1，T2，FLAIR，拡散強調画像（DWI）の他にMRI volume diffusion法も撮像した．一部症例では経時的に複数回撮像した．【結果】通常のDWIでは，2回目の撮像で確認できた症例を含め海馬微小病変を確認できたのは8症例中6症例であり陰性2例．volume diffusion法では7症例で陽性であった．1例はいずれの方法でも陰性であった．DWIでは陽性6例のうち1回目の撮像で明瞭に描出されたのは4症例であり2症例は2回目撮像（48時間後以降）に陽性となった．volume diffusion法では7症例とも1回目撮像から描出できた．また海馬病変が確認できた症例でもDWIでは淡く，痕跡程度であり注意しないと見落としやすい症例がみられるが，volume diffusion法では明瞭に描出されていた．【結論】TGA8症例中，3.0TのMRIを用いても通常のDWIの1回撮影のみでは海馬病変を描出出来たのは4症例（50%）であり見逃される可能性が高い．48時間以降に経時的撮影を追加し注意深く観察することにより陽性率は向上する．これに対しvolume diffusion法は早期から高率かつ明瞭に海馬病変を描出できる．臨床的にTGAが疑われる場合は高磁場MRIで経時的に観察するかvolume diffusion法を併用することにより海馬病変を確実に捉えることが出来る．TGAの原因としては海馬の微小病変が大きく関与していると考えられる．

P(2)-025
ラット脳梗塞のtPAならびにedaravone投与におけるpericyteの関与

岡山大学病院神経内科
出口健太郎，表　芳夫，河野祥一郎，柚木太淳，劉　　檸，劉　文涛，
翟　　蘊，山下　徹，阿部康二

【目的】血液脳関門の構成に関わるpericyteは，脳虚血後の血管新生，脳組織保護において，重要な役割を演じている．今回，ラット脳梗塞モデルにおいて，tPA投与後のpericyteならびに血管内皮，アストロサイトとの関係をedaravone投与も含めて検討した．【方法】ラット中大脳動脈90分間閉塞モデルを用い，Vehicle群，再灌流直後にtPA 10mg/kgを経静脈的に投与したtPA群，閉塞後ならびに再灌流直後にedaravone 3mg/kgを経静脈的に投与したedaravone群（E群），tPAとedaravoneを両方投与したtPA+E群で，再灌流4日後にpericyteのマーカーであるPDGFRβの発現を免疫染色とウエスタンブロットで検討した．【結果】梗塞巣はE群でVehicle群より有意に縮小し，梗塞巣周囲におけるPDGFRβ陽性細胞の血管内皮細胞を被覆する割合は，Vehicle群と比較してtPA群で低下し，edaravone群で増加していた．ウエスタンブロットでは，Vehicle群と比較しE群でその発現が有意に亢進，tPA群で低下し，tPA+E群でその低下が軽減していた．【結論】脳梗塞急性期において，PDGFRβ陽性細胞はtPA投与により減少し，edaravone投与により増加していると推定された．pericyteは，梗塞後組織保護への関与が示唆された．

P(2)-026
高血糖，糖尿病におけるリン酸化eNOSの発現と虚血性神経細胞死の関係について

順天堂大学医学部附属順天堂医院
黒木卓馬

【目的】高血糖状態における血管内皮細胞のeNOSの発現，酸化ストレスなどを測定し，虚血負荷にたいする内皮細胞の予備能を検証する．同時に高血糖状態での脳虚血の病態におけるeNOSの影響について解析する．【方法】Normal Human Aortic Endothelial Cells（HAEC）を用いて，5mM，30mM，55mMの糖負荷環境下で培養を行った後，細胞を回収してWester Blottingを用いてeNOS，peNOSの発現量を比較．同様の方法で培養したものを1時間の低酸素環境下にさらした後，24時間後に細胞を回収，同様にeNOS，peNOSの発現量を比較．また，週齢10週のレプチン遺伝子のpoint mutationによる糖尿病モデルマウス，db/db（C57BLKS/J Iar -+Lepr^{db}/+Lepr^{db}）に中大脳動脈閉塞術（MCAO）を施行し，人為的に脳梗塞モデルを作成し，虚血負荷の前後で大脳におけるeNOS，peNOSの発現量を比較する．対象として，同遺伝子のヘテロ体であるdb/+を用いて同様の手技を行った．【結果】培養細胞では，糖負荷の有無でeNOSの発現量に差違は認めなかった．peNOSについては，糖負荷の濃度依存性に発現量の低下を認めた．この傾向は虚血負荷により顕著となった．マウスでの実験でも同様に，db/dbではdb/+と比較してeNOSの発現量に明らかな差違を認めなかったが，peNOSはdb/dbで発現が低下していた．【結論】糖負荷状態では血管内皮細胞障害によりpeNOSの発現量が低下していた．虚血負荷によりこの傾向がより顕著となることから，糖尿病状態での脳梗塞の病態とpeNOS発現量の間に相関が認められた．

P(2)-027
ラット局所脳虚血モデルにおけるatorvastatin投与時期による脳保護効果の検討－第2報－

日本医科大学附属病院内科神経内科
齊藤智成，仁藤智香子，上田雅之，稲葉俊東，神谷文雄，片山泰朗

【目的】前回我々は，ラット一過性局所脳虚血モデルを用いて，atorvastatin（AT）の投与時期の違いが脳保護効果に及ぼす影響について検討し，虚血後の継続経口投与が著明に虚血性障害を軽減することを示し，スタチンの虚血後継続投与の重要性を報告した．今回は，そのメカニズムについてより詳細な検討を行った．【方法】脳虚血はsutureモデルを用い，ラット中大脳動脈を90分間閉塞後に再灌流させた．実験群は，Vehicle群，AT前投与群，AT後投与群，AT前後投与群の4群（n=8）に分けた．AT（20mg/kg/日）は，前投与および後投与を各々7日間の連続経口投与とした．再灌流24時間後および7日後に脳切片を作成し，皮質梗塞境界領域におけるIba-1，TNF-α，8OHdG，4HNEの発現について免疫組織学的検討を行った．【結果】虚血再灌流24時間後において，AT前投与群では，Vehicle群に比して8OHdGおよび4HNEの有意な発現低下を認めた（各々p＜0.01）が，Iba-1およびTNF-αの発現抑制は認めなかった．また，AT後投与および前後投与群ではVehicle群に比してこれら全ての蛋白発現の有意な低下を認めた（各々p＜0.01）．再灌流7日後では，これらの蛋白発現は後投与および前後投与群ではVehicle群に比し全て有意に抑制されていた（各々p＜0.01）が，前投与群ではどれも抑制効果を認めなかった．【結論】スタチン前投与のみでは炎症抑制効果に乏しく，一時的な抗酸化作用は認められたが，虚血後に投与を中止することでその効果は低下し，結果的に虚血障害が増悪したと考えられた．スタチンの虚血後継続経口投与は，抗炎症作用に加えて酸化抑制作用が持続することによって梗塞進展を抑制する可能性が示唆された．

P(2)-028
HSP27蛋白質の経静脈的投与はマウス脳梗塞モデルにおいて虚血巣を縮小する

[1]順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科，[2]順天堂大学医学部脳神経内科，[3]順天堂大学医学部脳神経外科
志村秀樹[1]，寺本紳一郎[3]，田中亮太[2]，宮元伸和[2]，島田佳明[2]，新井　一[3]，
卜部貴夫[1]，服部信孝[2]

【目的】HSP27はsmall heat shock protein に属しATP非依存性の分子シャペロンとして機能するとともに，抗アポトーシス作用，ラジカルスカベンジャー，抗炎症作用を有し，細胞保護効果を有する蛋白質である．今回演者らは経静脈的に投与したHSP27が脳梗塞モデル動物において脳虚血障害を軽減させるか検討した．【方法】脳梗塞モデル動物は8週齢雄性 C57BL/6マウス（20-25g）を用い，60分間中大脳動脈閉塞/再灌流（MCAO）モデルを作製．再還流0，1，3，6時間後リンパ球より精製したHSP27 50ug を経静脈的に投与．再灌流24 h後に脳を摘出し 脳梗塞体積，神経学的所見の評価を行った．対照群はBovine Serum Albumin（BSA）を投与した．HSP27局在解析のためにFITC-HSP27を投与し迅速凍結切片を作成し検討した．【結果】リンパ球より精製したHSP27はリン酸化，多量体形成において大腸菌に過剰発現させ精製した合成HSP27とは異なっていた．脳梗塞巣体積は0時間後 BSA投与対照群（32.62 ± 0.64 mm^3 n=5）に比べHSP27投与群では0時間投与群で（13.47 ± 0.20 mm^3 n=5，P＜0.001）1時間投与群で（12.84 ± 0.43 mm^3 n=5 P＜0.001）と抑制させた．Neurological deficits scoreも有意に改善した．FITC-HSP27は虚血側血管内皮細胞を中心に局在していた．【結論】経静脈投与したHSP27は脳梗塞モデル動物において脳保護効果が認められた．HSP27は脳梗塞急性期脳保護薬として有望な治療薬となる可能性が示唆された．

P(2)-029
ラット局所脳虚血モデルにおけるEPA-Eの脳保護効果－血管内皮に対する効果－

日本医科大学神経内科
上田雅之，稲葉俊東，仁藤智香子，齊藤智成，神谷文雄，村賀香奈子，
神谷信雄，片山泰朗

【目的】我々は，ラット一過性局所脳虚血モデルにおけるeicosapentaenoic acid ethyl（EPA-E）前投与の脳梗塞縮小効果を報告してきた．今回の実験では，EPA-E前投与の脳保護効果について，Rho-キナーゼの基質であるadducinのリン酸化状態に注目して脳虚血後の血管内皮に対する影響の観点から検討した．【方法】雄性SDラット（各群n=10）にEPA-E（100mg/kg/日）またはvehicleを7日間投与し，suture法にて90分間の一過性中大脳動脈閉塞を行った．再灌流直前にMRIを用いてbregmaレベル冠状断のCBF画像・ADC画像を作成，対側半球平均の60%未満のCBF低下領域，対側半球平均の80%未満のADC低下領域を求めた．再灌流24時間後にgrading scaleで神経徴候を評価，TTC染色で脳梗塞体積を測定（各群n=5），さらにRho-キナーゼ活性化の指標として抗p-adducin抗体，血管内皮の指標として抗von Willebrand factor（vWF）抗体を用いた免疫組織化学を行った（各群n=5）．【結果】再灌流直前のADC低下領域は，EPA-E群においてvehicle群と比較して有意に減少していたが（12.7±7.4 vs 30.2±6.0 mm^2），CBF低下領域には両群間に有意差は認められなかった（49.9±9.1 vs 48.1±4.0 mm^2）．EPA-E群ではvehicle群と比較して，再灌流24時間後の皮質梗塞体積の有意な縮小（72.6±39.2 vs 144.2±33.4 mm^3）と神経徴候の有意な改善を認め，大脳皮質梗塞周囲におけるp-adducin陽性血管密度（86.2±33.4 vs 237.1±82.0 /0.86mm^2）・vWF陽性血管密度（158.5±60.8 vs 305.9±100.4 /0.86mm^2）の有意な減少を認めた．【結論】EPA-E前投与は，脳虚血による血管内皮障害を軽減，血管内皮におけるRho-キナーゼ活性化を抑制し，梗塞体積を縮小させる．

P(2)-030
周皮細胞被覆率の解析による脳小血管障害評価法の検討

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所動物資源解析学分野，[3]新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野
関根有美[1]，加藤泰介[1]，野崎洋明[1]，廣川祥子[2]，佐藤俊哉[2]，志賀　篤[1]，
横山峯介[2]，西澤正豊[1]，小野寺理[3]

【目的】脳小血管障害の病態解析の為に，その形態学的変化の定量的評価法の確立が必要である．近年，脳小血管障害の病態の首座として周皮細胞が注目され，周皮細胞の小血管に対する被覆率による障害の定量的評価方法が提唱されている．しかし，その評価方法を広く脳小血管障害をきたす病態にも適応しうるかは明らかでない．我々は，脳小血管内皮細胞の機能障害と，周皮細胞の脱落をきたすことが知られる糖尿病モデルマウスで本法の有用性を検討することとした．【方法】2ヶ月齢マウスに対しstreptozotocinの腹腔内投与により1型糖尿病モデルマウスを作成した．streptozotocin投与後1ヶ月と3ヵ月の時点で固定脳サンプルを採取した．活性化ミクログリアマーカーのIba-1，血漿成分のfibrinogenを用い，血液成分の漏出と炎症反応の惹起という観点から脳小血管機能異常について検討した．毛細血管の形態的変化，血管密度，周皮細胞被覆率（CD13陽性領域/ lectin or PECAM1陽性領域）は，40μmの脳切片を用い，血管内皮細胞マーカー（lectin/PECAM1）と，周皮細胞マーカー（CD13）による蛍光2重染色を行い，レーザー共焦点顕微鏡と画像解析ソフトを用い3D画像を取得し測定した．【結果】糖尿病モデルマウスの脳内では活性型ミクログリアの増加，Fibrinogenの脳小血管壁への沈着，脳小血管の内皮細胞の先細りや途絶を認めた．更に大脳皮質の血管密度が対照0.20%と比べ0.09%（p=0.018）と低下していた．大脳皮質での毛細血管の周皮細胞被覆率は対照0.81と比べ0.54（p=0.019）と低下していた．【結論】Fibrinogenの血管壁への沈着は血液脳関門の機能喪失を示唆する．活性型microgliaの増加はそれにより惹起された炎症を示す．更に内皮細胞の形態異常を認め，本マウスでは脳小血管障害が惹起されていた．このマウスでは周皮細胞被覆率は有意に低下し，本方法は脳小血管障害を定量的に評価する上で有用と結論した．

P(2)-031
地域高齢者における脳小血管病変，バイオマーカーおよび脳卒中発症

山形大学病院第三内科
和田　学，高橋賛美，伊関千書，川並　透，加藤丈夫

【目的】地域住民を対象として，脳小血管病変，各種バイオマーカー，頸部血管動脈硬化性病変および脳卒中発症との関係について前向き研究を行った．【対象および方法】山形県の2自治体に在住の61-72歳の高齢者（N=731）に脳MRI，頸部血管エコーを含む検診事業を行い，初回検診の4（5）年後および8（9）年後にMRIによる検診事業を継続し，脳卒中発症の有無を調査した（平均観察期間89カ月）．受診者の背景因子，各種バイオマーカー（thrombomodulin，von Willebrand factor，fibrinogen，高感度CRP，尿中微量アルブミン），脳小血管病変および頸部動脈硬化性病変と脳卒中発症との関係を検討した．【結果】初回検診時における年齢，ラクナ，白質病変，アルブミン尿，性（男性），高血圧症およびmax-IMTは脳卒中発症と関係し，このうち，性とアルブミン尿は重回帰分析で独立した危険因子であった．また，初回検診時にアルブミン尿と白質病変（Fazekas grade 2&3）の両方を持たない受診者の脳卒中発症は少なく，比例ハザードモデルで統計学的有意差を認めた．【考察】地域高齢者の脳卒中発症を考える上で，白質病変およびアルブミン尿の両方を検討することは脳卒中発症リスクの階層化に寄与する可能性がある．

P(2)-032
脳梗塞と白質病変に関連する脂質代謝の臨床的検討：血栓症と穿通枝梗塞の差異とLp(a)

碧南市民病院神経内科
伊藤慶太，土井英樹，鈴木　究

【目的】脳梗塞や白質病変を脂質代謝，糖代謝との関連で比較検討する．【方法】脳梗塞初発患者のうち，脳MRI画像，発症時の脂質代謝及び糖代謝を検査した302人（男性186人　女性116人 35～91歳平均70.0±11.1歳）に関して後ろ向きに検討を行った．内訳は，脳塞栓38症例，脳血栓173例，穿通枝梗塞101例であり，特に血栓症（A群）と穿通枝（L群）の差異について注目した．BADはA群に分類した．白質病変はManoliosら（Stroke 1994）に従い，0～9に分類し，0～3を白質病変軽度群，4～6を白質病変中等度群，7～9を白質病変高度群と分類した．脂質代謝は，LDL，HDL，中性脂肪，Lp（a），リポ蛋白を，一部の症例では脂肪酸及びEPA/アラキドン酸の比の検討も行った．【結果】白質病変と脳梗塞との関連は，A群では，軽症群と中等度群（P＜0.01），中等度群と重度群（P＜0.05）で加齢が関与することが統計学的有意に認められたのに対し，L群では白質病変の中等度以上の悪化は年齢と相関しなかった（P=0.096）．脂質代謝と脳梗塞，白質病変に関し，HDL LDL中性脂肪は，白質病変の程度とは相関せずA群L群間でも有意な差は認めなかった．Lp（a）は，A群で29.6±28.2 L群は18.9±17.3であり，A群で有意に高値（P＜0.01）であった．両群とも白質病変の程度とLp（a）とは関連を認めなかった．糖尿病の有無は，白質病変の程度，A群L群間で有意な相関は認められなかった．リポ蛋白，EPA/アラキドン酸の比に関しても，白質病変の程度，およびA群L群間で，有意な差異を認めなかった．【結論】2003年の脳ドックガイドラインでは無症候性多発ラクナ梗塞は高Lp（a）と関連しているとされていたが，2008年のガイドラインでは独立した危険因子であるという一致した結果が得られていないと記されている．今回，Lp（a）は穿通枝梗塞ではなく，脳血栓症の危険因子である可能性を示唆する結果となった．

P(2)-033
急性期脳卒中患者におけるEPA/AA比と臨床病型の関連

[1]伊那中央病院神経内科，[2]伊那中央病院脳神経外科
佐藤充人[1]，上野賢一[1]，清水雄策[1]，花岡吉亀[2]，小山淳一[2]，佐藤　篤[2]

【目的】JELISのサブ解析から慢性期脳卒中患者におけるEPA/AA比改善への治療介入が脳卒中再発を予防する可能性が示唆されている．しかし急性期脳卒中患者におけるEPA/AA比の意義については明らかにされていない．今回，急性期脳卒中におけるEPA/AA比を測定し，虚血性脳卒中と出血性脳卒中の各臨床病型での比較検討を行った．【方法】対象は2012年2月から11月末までに入院した脳卒中患者で，入院時にEPA製剤を内服しておらず，EPA/AA比を測定できた228例．脳梗塞154例（アテローム血栓性脳梗塞44例，心原性脳塞栓症48例，ラクナ梗塞62例），一過性脳虚血発作16例，脳出血39例，クモ膜下出血19例の各脳卒中病型においてEPA/AA比を測定し，また他の危険因子との関連について検討した．【結果】全228例におけるEPA/AA比は0.38±0.22．各病型におけるEPA/AA比はそれぞれ，アテローム血栓性脳梗塞0.43±0.21，心原性脳塞栓症0.38±0.20，ラクナ梗塞0.35±0.25，一過性脳虚血発作0.43±0.20，脳出血0.38±0.23，くも膜下出血0.32±0.22であった．脳梗塞では3病型間では有意差は認めなかったが，ラクナ梗塞でアテローム血栓性脳梗塞よりも低い傾向を認めた．また出血性脳卒中では低値である傾向を認めた．EPA/AA比はHDL-Cと相関を認めたが他の血液検査との有意差はなく，入院経過中のNIHSSの変化，退院時のmRSとも相関はなかった．【結論】脳卒中急性期患者のEPA/AA比は，いずれの病型でも低い傾向があった．特にラクナ梗塞，出血性脳卒中で低い傾向が認められた．EPA/AA比の低下が脳卒中発症に寄与している可能性がある．

P(2)-034
脳梗塞，脳出血既往患者におけるEPA/AA比に関する検討

[1]伊那中央病院神経内科，[2]伊那中央病院脳神経外科
清水雄策[1]，佐藤充人[1]，上野賢一[1]，佐藤　篤[2]，小山淳一[2]，花岡吉亀[2]，
栢沼勝彦[1]

【目的】EPAはスタチン投与可で脳卒中患者の再発を抑制することが知られている．現在は，脂肪酸分画を計測することができ，EPA/AA比が指標として利用され，低値が残存リスクとして検討されている．今回，我々は脳梗塞，脳出血既往患者のEPA/AA比に関して検討した．【対象・方法】2011年4月～2012年8月までに計測した脳梗塞，脳出血既往患者のEPA/AA比を分析した．脳梗塞，脳出血既往患者は142例であった．2例は両者の既往があった．脳梗塞，脳出血の疾患別の内訳は，脳梗塞124例，脳出血20例であった．一方，脳梗塞患者の内訳は，ラクナ梗塞81例，アテローム血栓性脳梗塞は16例，心原性脳梗塞27例であった．【結果】EPA/AA比は，脳梗塞既往全体で平均0.54，ラクナ梗塞0.56，アテローム血栓性脳梗塞0.48，心原性脳塞栓症0.52とアテローム血栓性脳梗塞で一番低かったが，有意差はなかった．一方，脳出血の既往患者は0.39と更に低く，脳梗塞との間に有意差があった．【考察】EPA/AA比が，脳梗塞の病型間で差は見られなかった．EPAが動脈硬化の進行抑制のみならず，n-3脂肪酸の心房細動再発抑制作用など，どの病型にも絡んでいる可能性があるためと考えられる．脳出血患者に関しては，高値における脳出血のリスクは心配されているが，低値も危険因子の可能性がある．これはEPAが細胞膜の構造に関与していることも一因かもしれない．【結論】脳梗塞，脳出血既往患者において，EPA/AA比は脳出血既往患者で有意に低かった．今後，症例数を増やすとともに再発に関して検討していきたい．

P(2)-035
脳梗塞患者におけるEPA/AA比と白質病変，microbleedsとの関連

[1]藤沢市民病院神経内科，[2]横浜市大神経内科・脳卒中科
仲野　達[1]，川本裕子[1]，田中章景[2]，小山主夫[1]

【目的】近年，エイコサペンタエン酸（EPA）/アラキドン酸（AA）比が冠動脈イベントや脳梗塞再発予防に関連しているとの報告があり，症例の蓄積が進んでいる．我々は過去に内頸動脈狭窄症例では有意にEPA/AA比が低値であることを報告した．今回，脳梗塞患者におけるEPA/AA比と白質病変，microbleedsとの関連について検討を行った．【方法】対象は2011年1月から2012年3月に入院した脳梗塞患者225例（アテローム血栓性：69，ラクナ梗塞：24，心原性脳塞栓症：83，その他（BAD含む）：49例）．MRI FLAIR画像で白質病変（側脳室周囲病変：PVH，深部皮質下白質病変：DSWMH）を，T2*WIでmicrobleedsの有無を評価した．入院時血液検査で脂肪酸4分画の測定を行った．【結果】PVH grade I以上は154例でEPA/AA比は0.44±0.35，grade 0では0.37±0.27であった．DSWMH grade 1以上は177例でEPA/AA比は0.43±0.33，grade 0では0.39±0.26であった．microbleedsが認められたのは56例でEPA/AA比は0.40±0.34，認められない例では0.43±0.31であった（有意差なし）．【結論】白質病変を認めた例ではEPA/AA比は低値ではなく，microbleedsが認められた例では認められなかった例に比べてわずかに低値であったが，有意差はなかった．small vessel diseaseとの関連が言われている白質病変，microbleeds とEPA/AA比との関連は見いだせなかった．

P(2)-036
アンチエイジングマーカーと脈波伝播速度（PWV），頸動脈IMT，無症候性脳虚血との関連

[1]島根大学医学部神経内科，[2]島根大学医学部臨床検査医学
小黒浩明[1]，三瀧真悟[1]，中川知憲[1]，高吉宏幸[1]，長井　篤[2]，山口修平[1]

【目的】血管が硬くなるとその速度が上昇する脈波伝播速度（Pulse Wave velocity：PWV）はアテローム硬化症の指標と考えられている．今回，脳ドック受診者においてアンチエイジングの指標とされる酸化ストレス度，動脈硬化症の危険因子ホモシステイン（HC）が，PWV，頸動脈内膜中膜複合体厚（IMT）および無症候性脳虚血病変と関連するか脳ドック受診者について検討した．【方法】脳ドックを受診し，脳疾患の既往のない健常成人355例（年齢65±9歳）を対象とした．アンチエイジングの指標として酸化ストレス度（d-ROM），血清ホモシステイン（HC）を測定した．PWVを両側四肢において，両側頸動脈分岐部の最大IMT（mm）を頸動脈超音波でそれぞれ測定した．頭部MRIで無症候性脳梗塞（SBI）の有無および脳室周囲高信号域（PVH：0～3度）を評価した．【結果】d-ROMはPWVと正相関する傾向がみられた（p=0.05，r=0.104）．HCはPWVと強い正相関を示し（p＜0.0001，r=0.233），IMTとも正相関した（p＜0.05，r=0.110）．SBI有り群はSBI無し群に比較して有意にPWVが速く（p＜0.001），HCが高値であった（p＜0.01）．またPVH2～3度はPVH0度に比して有意にPWVが速く（p＜0.01），HCが高値であった（p＜0.05）．d-ROMとIMT，SBI，PVHは関連が見られなかった．【結論】酸化ストレス度は末梢動脈硬化を促進し，血清ホモシステインは脳を含めた全身動脈硬化の促進に関与する可能性がある．またPWVの測定は末梢動脈硬化の評価に加え，無症候性脳虚血病変の推定にも有用である．

P(2)-037
脳梗塞急性期に冠状断の拡散強調像(DWI)を追加すると，初回DWI陰性例を減らせるか

名古屋第二赤十字病院神経内科
安井敬三，伊藤大輔，服部　誠，遠藤邦幸，辻河高陽，平山哲之，
仁紫了爾，川畑和也，両角佐織，長谷川康博

【目的】脳梗塞急性期に拡散強調像（DWI）を2方向撮像することで脳梗塞所見の初回DWI陰性例が減るかどうかを検討．【対象・方法】2011年に急性発症の脳梗塞で入院精査した症例のうち，MRIで梗塞巣が確認できた312例．男性は60.8%，平均年齢は72.7(19-98)歳．MRIは，DWI軸位断像と冠状断像，T_2強調像, T2*強調像, FLAIR像, 頭部MRAを，発症から24時間以内にすべて撮像し，全例入院第2-5病日にMRIを再検し，いずれかのMRIで梗塞巣が確認された．DWI読影は症例の情報を一切与えられない神経内科医2名で行い，DWI横断像を，次に冠状断像を見て各々陰性，陽性，不明瞭の3つに分類し，いずれかで陽性と判定されるか，不明瞭であっても2方向で同一部位に異常影を疑った場合，DWI陽性と定義した．【結果】初回DWI軸位断が陰性であった21例（6.7%）の冠状断像は，14例が陰性，6例（1.9%）が陽性，1例が不明瞭であった．2方向とも陰性であった14例の特徴は，10例がNIHSS1点以下の軽症，6例が発症からMRIまで3時間以内の超急性期例，12例が再検時DWIで梗塞部位がテント上梗塞，2例が脳幹梗塞であった．冠状断のみで梗塞がみられた6例の特徴は，4例がNIHSS1点以下の軽症，2例が発症からMRI まで3時間以内の超急性期例，5例が脳幹梗塞であった．脳幹梗塞36例でみると，初回DWIで軸位断陰性例が7例，冠状断陰性例が4例みられたが，2方向とも陰性であったのは2例にすぎなかった．【結論】急性期脳梗塞の診断にDWI冠状断像を加えて2方向で評価することで，初回DWI陰性例を減らすことができた．この結果は，すみやかな診断・治療開始につながる重要な知見と考える．

P(2)-038
脳幹梗塞における頭部MRI拡散強調画像・ADCmapの変化

東邦大学医療センター佐倉病院神経内科
露崎洋平，榊原隆次，岸　雅彦，舘野冬樹

【目的】拡散強調画像（DWI）・ADCmapは超急性期梗塞の画像診断法として広く知られ，超急性期ではDWIは高信号，ADCは低信号を示す．これが急性期治療の決定因子のひとつとなっている．一方で脳幹梗塞において超急性期にDWI・ADCともに画像として捉えられないことがある．この点について我々は検討した．【方法】2008年～2011年における脳幹梗塞患者35例中超急性期にDWI・ADCの信号変化を認めなかった6例について検討した．【結果】症状はめまい・感覚障害を主訴とする例が多く，構音障害は認めなかった．6例中5例は延髄梗塞であり，DWI・ADCmapは発症後約3・4日で視覚的にわかる変化を認めることが多いと考えられた．【結論】特にめまい・感覚障害が持続する例では超急性期にDWI・ADC mapに変化を認めていなくても脳幹梗塞の可能性も考慮する必要があると考えられた．

P(2)-039
Onset seizureを呈した急性期脳梗塞の脳MRI拡散強調画像の検討

[1]済生会松阪総合病院神経内科，[2]三重大学神経内科
坂井利行[1]，近藤昌秀[1]，由井進太郎[1]，冨本秀和[2]

【目的】Onset seizureを呈した急性期脳梗塞の脳MRI拡散強調画像所見を検討すること．【方法】対象は，突然のけいれん発作で発症し脳MRI拡散強調画像（DWI）において急性期脳梗塞と診断された8例である．男性/女性=4例/4例．年齢 60～85歳．方法：急性期脳梗塞の病型診断は脳卒中データバンクとTOAST分類に準じた．脳波は7例，Holter心電図は6例において施行された．急性期脳梗塞はDWIから脳動脈支配域分布，病変の局在，多発病変（梗塞が2個以上）あるいは孤発病変，および大脳半球広範梗塞（中大脳動脈領域の2/3以上の梗塞）を評価した．陳旧性脳梗塞の有無は既往歴とT1・T2強調画像とFLAIR画像で評価し，痙攣発作の既往歴を検討した．発作型は，部分発作，全般発作（意識消失を伴う痙攣）の2型に分類した．【結果】病型診断の内訳はアテローム血栓性塞栓が2例，心原性脳塞栓が2例およびその他が4例であった．DWIから両側病変が4例で一側病変が4例であり，多発病変が8例で孤発病変はなかった．脳梗塞の動脈支配域分布は前大脳動脈領域1例，中大脳動脈領域5例，後大脳動脈領域1例，前大脳+中大脳動脈領域1例であり，脳梗塞の局在は大脳皮質表層2例，大脳皮質・皮質下5例，大脳深部1例であり，大脳半球広範梗塞はなかった．陳旧性脳梗塞は8例すべてに，痙攣発作の既往歴は7例にみられた．脳波所見は，棘波0例，棘徐波1例，鋭波4例，徐波7例に認められた．発作型は，部分発作が1例，全般発作が7例であった．【結論】Onset seizureを呈する急性期脳梗塞は中大脳動脈領域の大脳皮質・皮質下の多発病変において頻度が高いが，大脳皮質表層や大脳深部領域にもみられた．全例に陳旧性脳梗塞を認め，発症に何らかの関与を及ぼしている可能性がある．

P(2)-040
急性期脳梗塞におけるthin section DWIの有用性

静岡県立総合病院神経内科
澤村正典，中西悦郎，丸濱伸一朗，金　　剛，山田　浩，原田　清

【目的】急性期脳梗塞診断におけるMRI拡散強調像（DWI）の有用性は既に確立されており広く使用されているが，臨床的に急性期脳梗塞が疑われながら画像上は梗塞を指摘しえず，偽陰性と考えられる症例に遭遇する．今回，我々は脳梗塞の検出率の改善を目的にconventional DWI（6mmスライス・1mmギャップ）に加えて，thin section DWI（3mmスライス・0mmギャップ）を施行し有用性を検討した．【方法】2012年4月から2012年12月までに受診した急性期脳梗塞が疑われた症例を対象にconventional DWIに加えてthin section DWIを追加し，脳梗塞診断に与えた影響を検討した．【結果】対象症例は男性49例，女性41例で合計90例であり，平均年齢は68.7歳であった．最終診断は急性期脳梗塞36例，一過性脳虚血発作10例，その他44例であった．conventional DWIで異常を認めず，thin section DWIで梗塞巣を指摘できた症例が2例あり，脳梗塞の検出率はconventional DWIでは88.9%（32/36），thin section DWIでは94.4%（34/36）であった．また，conventional DWIでは指摘しえなかった部位にthin section DWIで別の梗塞巣を認めた症例は4例であった．conventional DWIではequivocalな所見であったがthin section DWIで病変と確診できたものが5例，病型判断に有用であったものが1例あった．artifactと考えた高信号域は，conventional DWIよりthin section DWIで7例において多く認め，そのうちの5例はテント下に存在した．【結論】thin section DWIではconventional DWIと比較して脳梗塞の検出率が改善し病変がより明確となることで確定診断と病型分類に役立った．thin section DWIの撮影時間は2分程度であり，脳梗塞急性期において治療の妨げとなることなく，より正確な診断に貢献するものと考えた．ただしartifactはthin section DWIで多くなる傾向にあり，特にテント下部位の評価に関しては慎重に行う必要があると考えた．

P(2)-041
中大脳動脈領域梗塞の数週間後に視床や大脳脚に認められる二次性変化の検討

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所脳神経外科
鳥谷部真史[1]，赤岩靖久[1]，石原彩子[1]，二宮　格[1]，佐藤朋江[1]，上村昌寛[1]，
岡本浩一郎[2]，下畑享良[1]，西澤正豊[1]

【目的】中大脳動脈領域の脳梗塞は広範囲に及び，強い浮腫を伴い，結果的に生命予後や機能予後が不良となる場合も少なくない．さらに，中大脳動脈とは支配血管の異なる視床に，発症の数週間後においてワーラー変性と考えられている，二次性変化を伴う場合がある．今回我々は，中大脳動脈領域に広範囲脳梗塞が起き，その数週間後に視床や大脳脚に二次的変性変化を伴った6症例について，その画像所見や所見の出現時期について検討する．【方法】2010年から2012年までに入院した脳梗塞患者239例のうち，頭部MRIが検査され，中大脳動脈領域に脳梗塞がみられ，かつ後大脳動脈領域（PCA）などの椎骨脳底動脈系領域の脳梗塞がみられなかった81例を対象とした．そのうち，頭部MRIの拡散強調画像（DWI）にて視床や大脳脚にも信号変化を認めた例について，その所見および出現時期などについて検討した．【結果】視床や大脳脚にDWIでの高信号がみられたのは，発症後2～8週であった．81例中，広範囲脳梗塞であったのは15例であり，視床に病変がみられたのは7例，大脳脚に病変がみられたのは12例であった．【結論】視床や大脳脚にみられるDWIでの高信号は，再発としての急性脳梗塞の可能性もある．しかし，画像上は脳底動脈からPCAにかけての閉塞や狭窄がみられず，視床や大脳脚以外での椎骨脳底動脈系領域にDWI高信号がみられないため，時間的経過も考慮して，脳梗塞とは異なる二次的変性変化と判断した．中大脳動脈領域における広範囲梗塞の数週間後にみられる視床や大脳脚のDWI信号変化は二次的変性変化の可能性があり，脳梗塞の再発とは異なることに注意が必要である．

P(2)-042
脳梗塞急性期のMRI-CASL画像における高信号域の検討

[1]福井大学医学部附属病院神経内科，[2]福井大学医学部放射線科
山村　修[1]，榎本崇一[1]，神澤朋子[1]，岸谷　融[1]，白藤法道[1]，村松倫子[1]，
上野亜佐子[1]，松永晶子[1]，井川正道[1]，濱野忠則[1]，米田　誠[1]，木村浩彦[2]

【目的】Continuous arterial spin labeling（MRI-CASL）画像は磁化ラベルした血流を内因性トレーサーとし，ラベル画像とコントラクション画像をサブトラクションして作成されるMRI灌流画像である．我々は，脳梗塞急性期において梗塞巣及び周辺で認めるMRI - CASL画像の高信号域（hyperintensity area: HIA）について検討したので報告する．【対象と方法】2011年11月から2012年11月の間で発症1週間以内にMRI-CASL画像を撮像した急性期MCA領域梗塞連続29例（男性22例，女性7例，年齢73.5±9.2歳）を対象とした．全例をHIA陽性群と陰性群に分類し，臨床病型と危険因子，入院時NIHSS，入院2週間後のFunctional Independence Measure（FIM）を比較した．【結果】29例中9例（31.0%）にHIAを認めた．病型分類別のHIA陽性例は心原性脳塞栓症で3例（50%），アテローム血栓性脳梗塞で3例（33.3%）と多いが，ラクナ梗塞でも1例（20%），Branch atheromatous diseaseでも1例（11.1%）に認めた．また，HIA陽性例は全例高血圧の既往を有していた．一方，HIA陽性群とHIA陰性群の間では年齢（76.8±7.5歳 vs 72.0±9.6歳），入院時NIHSS（2.7±1.7 vs 3.6±4.6），入院2週間FIM（106.9±14.5 vs 99.9±32.3）に有意差はなかった．HIA陽性群における発症から撮像までの平均時間は97.4時間（2時間～379時間）であった．HIA陽性群9例中3例は梗塞巣周辺にHIAを認めた．【結語】脳梗塞急性期におけるMRI-CASL画像のHIA像は，梗塞巣と周辺における再開通・再疎通後の過潅流状態を示す可能性がある．

P(2)-043
大動脈壁肥厚および潰瘍形成と脳梗塞危険因子との関連

日本医科大学内科神経・腎臓・膠原病リウマチ部門
原田未那，阿部　新，片野雄大，吉田知史，大久保誠二，三品雅洋，
上田雅之，桂研一郎，片山泰朗

【目的】大動脈弓IMT肥厚および潰瘍は脳梗塞の危険因子のひとつである．我々は脳梗塞症例における大動脈IMT肥厚や潰瘍形成と，その他の脳梗塞危険因子との関連について検討した．【方法】入院時にTOAST分類でアテローム血栓性脳梗塞，心原性脳塞栓，ラクナ梗塞のいずれにも分類されない「その他」に分類された症例のうち，経食道心エコーを施行しえた連続150例に対して，矢坂らの大動脈原性脳塞栓症の診断基準に基づき大動脈のIMT肥厚群（4mm以上）と非肥厚群（4mm未満）に分け，さらにIMT肥厚群を潰瘍形成群と非潰瘍形成群に分けた．これら3群間で，年齢，性別，脳梗塞病型，脳血管障害のリスクファクター，右左シャントなどの経食道心エコー所見，入院時の凝固線溶因子および血小板活性化因子について解析した．【結果】非肥厚群と比較し，IMT肥厚群では有意に高齢，卵円孔開存を認めず，退院時mRSが高く，高血圧，糖尿病，慢性腎臓病などの動脈硬化リスクファクターを数多く合併し，DダイマーやFDPが有意に高値であった．エコー所見では大動脈の潰瘍形成や頚動脈IMTの肥厚とも関連した．潰瘍形成群でも同様の結果となり，各因子にて調整した結果，IMT肥厚の独立危険因子は年齢，糖尿病であった．また潰瘍形成の独立危険因子としては，高脂血症，閉塞性動脈硬化症が挙げられた．【結論】大動脈弓IMT肥厚と潰瘍形成はどちらも脳梗塞のリスクファクターであり，密接に関連しているが，危険因子は異なっていた．症例を増やし，さらなる検討をおこなっていく必要がある．

P(2)-044
ソナゾイドを用いた造影頸部超音波検査で造影されるプラークの臨床的特徴について

川崎医科大学脳卒中医学
坂井健一郎

【目的】造影頸動脈超音波検査で頸動脈プラークの新生血管のような微小血管が評価できると報告されている．本研究の目的は急性期虚血性脳血管障害患者において，造影されるプラークの頻度や臨床的特徴について明らかにすることである．【方法】対象は2011年7月から2012年5月までの間で発症から48時間以内の急性期虚血性脳血管障害を来院から72時間以内に造影頸動脈超音波を施行し，1.5mm以上のプラークを有する症例について検討した．造影剤はソナゾイド（ペルフロブタンバブル，第一三共）を使用した．造影超音波検査はソナゾイド1.5mlを静脈からボーラス投与した後に生理食塩水でフラッシュし，両側総頸動脈・内頸動脈を評価した．プラークを有する症例についてenhance群とnon-enhance群の2群に分け，臨床背景，動脈硬化のリスクファクター，採血検査による評価を行った．【結果】160例が造影頸動脈超音波検査を施行し，プラークを有する症例は73例であった．Enhance群は41例（56.2%），non-enhance群は32例（43.8%）であった．糖尿病の有病率（41.5% vs. 15.6%，p＜0.037）とWBC（6884.6±2354.3 mg/ml vs. 5914.3±1589.3 mg/ml，p=0.047）は有意差を持ってenhance群の方が高かった．対照的に心房細動の有病率（2.4% vs. 28.1% p=0.003）とD-dimer（1.6±2.7mg/dl vs. 3.7±7.3mg/dl，p=0.011）は有意差をもってenhance群で低かった．年齢，性別，高血圧，脂質異常症，RBC，CRP，LDL-CHO，TG は2群間で差はなかった．多変量解析を行うと，糖尿病のみが独立した関連因子であった（OR3.7，95%CI 1.02-13.0，p=0.046）．【結論】急性期虚血性脳血管障害患者において，糖尿病は造影頸動脈超音波検査で造影されるプラークと関連がある．

P(2)-045
経頭蓋カラードプラ法による脳機能計測の試み

[1]天理よろづ相談所病院神経内科，[2]天理よろづ相談所病院臨床病理部
奥宮太郎[1]，吉岡明治[2]，北川孝道[2]，和田一孝[1]，田中寛大[1]，島　　淳[1]，
神辺大輔[1]，新出明代[1]，景山　卓[1]，末長敏彦[1]

【目的】経頭蓋ドプラ法を用いた研究で，中大脳動脈（MCA）の血流速度は，運動課題では運動と反対側のMCAで増加し，右利き被験者の言語課題では左MCAで増加することが報告されている．しかし，経頭蓋ドプラ法は入射角補正ができず，MCAの血流速度の絶対値を評価できない．今回我々は，血流速度の絶対値を評価可能な経頭蓋カラードプラ法を用いて，運動課題と言語課題に伴うMCAの血流速度変化を計測し，その信頼性と妥当性を検討した．【方法】右利き健常男性6名（21-46歳）を対象に，GE社製LOGIC7と2MHzセクタ型プローベを用いて側頭骨窓から経頭蓋カラードプラ法を実施した．プローベを固定して，30秒間の片側の指タップと1分間の語流暢性課題を施行した．課題中のMCA平均血流速度（MFV）の，直前安静時のMFVに対する増加量（ΔMFV）を計測した．指タップ中の対側と同側のΔMFVおよび，語流暢性課題における左側と右側のΔMFVを比較した．信頼性については，同一被験者に対して2人の検者がΔMFVを計測（検者間信頼性）したのち，同じ検者が期間をおいて再度計測（検者内信頼性）し，それぞれピアソンの相関係数を用いて検討した．【結果】6例中5例で両側のMCAを評価可能であった．指タップ中のΔMFVは対側で2.8cm/秒，同側で1.6cm/秒であったが，両者に有意差はなかった（p = 0.25）．語流暢性課題中のΔMFVは左側で3.0cm/秒，右側で2.6cm/秒であったが両者に有意差はなかった（p = 0.82）．信頼性に関しては，指タップでは弱い検者間相関（r = 0.48，p = 0.025）および，弱い検者内相関（r = 0.48，p = 0.024）を認めた．語流暢性課題では検者間相関（r = -0.01，p = 0.96）も，検者内相関（r = -0.11，p = 0.72）も無かった．【結論】経頭蓋カラードプラ法を用いて，脳機能計測を試みたが，その信頼性と妥当性は十分ではなかった．脳機能計測法として実用化するためには，血流速度測定方法と，課題内容を再検討すべきであると考えられた．

P(2)-046
MRI-CASL法と頸部血管エコーを施行し得た急性期脳梗塞の4例

[1]福井大学医学部附属病院神経内科，[2]福井大学医学部放射線科
榎本崇一[1]，山村　修[1]，神澤朋子[1]，岸谷　融[1]，白藤法道[1]，村松倫子[1]，
上野亜佐子[1]，松永晶子[1]，井川正道[1]，濱野忠則[1]，米田　誠[1]，木村浩彦[2]

【目的】Continuous arterial spin labeling（CASL）法は磁化ラベルした血流を内因性トレーサーとして作成するMRI脳灌流画像であり，急性期脳梗塞におけるペナンブラ評価に用いられている．我々は2011年11月から2012年11月までにMRI-CASL画像と頸部血管エコー（US）を施行し得た急性期脳梗塞の29例を経験し，両検査の所見を比較した．このうち代表的な4例を報告する．【症例1】70歳代男性．心原性脳塞栓症．発症6時間で撮像したMRI-CASL画像では右中大脳動脈（MCA）領域に広範な灌流低下領域を，拡散強調画像（DWI）では同範囲に重なる広範な虚血領域を認めた．USパルスドプラ法では右総頸動脈（CCA）で閉塞パターン（拡張末期血流速度の消失）を認めた．【症例2】70歳代男性．アテローム血栓性脳梗塞．正確な時期は不明ながら，撮像したMRI-CASL画像では左MCA領域に広範な灌流低下領域を，DWIでは同範囲に重なる点状の虚血領域を認めた．USでは左内頸動脈（ICA）起始部に最大収縮期血流速度が280cm/sに達する高度狭窄を認めた．【症例3】70歳代男性．アテローム血栓性脳梗塞．発症108時間で撮像したMRI-CASL画像では右MCA領域に広範な灌流低下領域を，DWIでは同範囲に重なる広範な虚血領域を認めた．MRAでは右MCA-M2で閉塞所見を認めたものの，USでは特に異常所見を認めなかった．【症例4】70歳代男性．ラクナ梗塞．発症21時間で撮像したMRI-CASL画像では灌流低下領域はなく，DWIでは左放線冠に小虚血領域を認めた．USでは特に異常所見を認めなかった．【結語】US所見では頭蓋外主幹脳動脈病変に伴う脳灌流の低下は反映されるものの，頭蓋内脳動脈病変に伴う脳灌流の低下は反映困難と考えられた．

P(2)-047
経胸壁心エコーにおける左心房拡張機能低下は脳梗塞患者の病態形成の危険因子である

名古屋第一赤十字病院神経内科
満間典雅，蛭薙智紀，安藤孝志，北村久美子，櫻井秀幸，中野智伸，
後藤洋二，真野和夫

【目的】脳梗塞患者の急性期においては心機能の低下が予想され，特に左心房機能の低下が脳梗塞発症に関連している可能性が考えられている．昨年我々は経胸壁心エコーで計測される左心房拡張機能の低下が凝固活性化の予測因子となることを示し，これが血栓性脳梗塞の病態形成に関与している可能性を示した．今回我々は経胸壁心エコーでルーチンとして計測される左心房機能と凝固系活性化，および頸動脈エコーで計測されるプラークスコアとの関係を脳梗塞急性期患者で検討した．【方法】2012年4月から2012年11月の間に脳梗塞急性期にて入院した患者のうち，血栓性脳梗塞と確定診断された患者で，急性期に経胸壁心エコー検査を施行された158名について検討を行った．経胸壁心エコーの計測値一般との検討の他に，左心房機能および拡張機能の評価の指標として拡張早期波速度（E），心房収縮期波速度（A），拡張早期僧帽弁輪運動速度（e'）の計測値およびE/A値，左心機能の指標として左室駆出率（EF），拡張機能の指標としてE/e'値を対象とし，これらを入院時の頸動脈エコーのプラークスコア，及び入院時採血のトロンビン・アンチトロンビンIII複合体（TAT）値，D-dimer値と比較検討した．【結果】左心房弛緩の指標であるe'値は脳梗塞急性期のプラークスコアと負の相関を示した．TATは同じくe'と正の相関を示す傾向にあったが，今回症例数不足により統計学的には有意ではなかった．【結論】左心房弛緩能が低下することが脳梗塞患者における頸動脈硬化の悪化および血栓易形成性につながり，脳梗塞発症の危険因子となる可能性が考えられる．経胸壁心エコーで計測される左心房拡張機能低下は，脳梗塞急性期患者の病態形成における危険因子である．

P(2)-048
物忘れを主訴としSPECTにて定量的脳血流低下を示さなかった群の検討

国際医療研究センター国府台病院神経内科
本田和弘

【目的】臨床的に認知症が示唆されたため施行したSPECTにて，脳血流分布に異常を認めるが，定量的には脳血流低下を示さない群が存在する．この群が脳血流低下を示した群に対して脳萎縮，脳血流分布に相違を示すか比較検討した．【方法】物忘れを主訴に当科外来を受診し，臨床的にAlzheimer型認知症が疑われ，脳MRI及びECD-SPECTを施行した患者のうち，脳MRIにて明らかな脳血管障害を除外した残りの患者をPatlak法/3D-SRTによる脳血流定量にて低下を示さなかった群（平均脳血流量45.3±3.50ml/min/100g, n=18）と示した群（平均脳血流量35.6±2.02ml/min/100g, n=19）に分けた．両群間で患者背景，MRIによる脳萎縮部位およびe-ZISによる相対的脳血流低下部位を比較した．MRIによる脳萎縮部位はVSRADにてZ score 2以上を示す部位を，相対的脳血流部位はe-ZISにてZ score -1.5以下を示す部位をそれぞれ前頭葉，側頭葉，頭頂葉，後頭葉，楔前部および前脳基底部について視覚的に4段階評価した．患者背景比率の違いはFisherの直接確率計算法を，脳萎縮部位および脳血流低下部位の有意差の検討にはMann-Whitney検定を用いた．【結果】年齢，発症からSPECTまでの期間，高血圧症および糖尿病罹患，MMSE（22.9±3.14，21.9±3.42），脳萎縮部位および相対的脳血流部位について2群間に有意差を認めなかった．【結論】臨床的にAlzheimer型認知症が疑われ，定量的に脳血流低下を示さない群は脳血流低下を示す群に比較して，脳萎縮部位および相対的脳血流低下部位については同様である．定量的脳血流低下より相対的局所脳血流低下の方が診断に優れていることが明らかであった．

P(2)-049
コンピュータ支援診断システム，SEE解析を用いたSDAT患者の脳血流の検討

[1]NHO舞鶴医療センター神経内科，[2]NHO舞鶴医療センター臨床研究部
結城奈津子[1]，大道卓摩[1]，安田　怜[1]，吉岡　亮[2]

【目的】65歳未満で発症するアルツハイマー病（AD）患者では，後部帯状回，頭頂連合野の血流低下が特徴とされているが，65歳以上で発症するアルツハイマー型認知症（SDAT）患者では詳細な検討はなされていない．そこで今回われわれは，IMP-SPECTを用いてSDAT患者の脳血流を評価し，得られた脳血流データをコンピュータ支援診断システム，stereotactic extraction estimation（SEE）を用いて解析し，経時的な変化を検討した．【方法】3～5年間のフォローアップ期間のあるSDAT患者20例（76.5±4.8歳，男性：5例，女性：15例，MMSE平均値：21.4点，VSRADのz-score平均値：2.42，脳全体で萎縮している領域の割合平均値：5.82 %）でIMP-SPECTを行った．3D-SSP解析後にコンピュータ支援診断システム（症例のROI内Z-score合計値を複数正常例から作成した正常閾値と比較し，血流低下の判定に利用する）を用いて頭頂葉，後部帯状回，楔前部の血流が有意に低下している群（ADパターン群）としていない群（非ADパターン群）に分け，SEE解析を用いて血流低下領域の広がりと重症度を評価し，比較した．初回の検査後，ドネペジル内服を開始し，1年ごとにIMP-SPECT，MMSE，VSRADの経時的変化を評価した．【結果】1）13例がADパターン群，7例が非ADパターン群であった．2）非ADパターン群のうち4例が観察期間内にADパターンへと移行した．3）非ADパターンのままであった3例ではSEE解析で眼窩回，直回，梁下野，前方帯状回の血流低下が認められた．4）ADパターン群では，MMSE，VSRADのz-score，全脳萎縮の割合が進行したが，非ADパターン群では，MMSE，z-scoreの進行は軽度で全脳萎縮の割合が進行した．【結論】後部帯状回，頭頂連合野の血流低下を示さないSDAT患者では，眼窩回，直回，梁下野，前方帯状回の血流低下が特徴であり，病態との関連が推察された．

P(2)-050
アルツハイマー型認知症におけるMMSE，MoCA，ADAS-cogと脳機能画像の関連

国家公務員共済組合連合会立川病院神経内科
長田高志，太田晃一，原　　渉，篠原幸人

【目的】アルツハイマー型認知症（以下AD）の大脳皮質血流低下を解剖学的・定量的に解析し，MMSE，Montreal Cognitive Assessment（MoCA），ADAS-cogで評価した認知機能障害との関連を比較した．【方法】NIA/AAの診断基準（McKhann，2011）に基づきprobable ADの症例を対象とした．対象患者40例（男17例，女23例，78±7歳（m±SD））．認知機能を日本語版MMSE，MoCA（Fujiwara Y, 2010），ADAS-cog（Honma A, 1992）で評価した．脳血流はIMP-SPECTで測定，3D-SSP（Minoshima S, 1995）により脳表データの正常脳からの減少度をZ-scoreで定量化し，大脳皮質を脳回単位に片側31分画し各脳回でZ-score≧2のピクセルが占める割合（E（Z≧2））をSEE（Mizumura S, 2003）により算出した．E（Z≧2）には左右差があり，左右を比較し大きい方のE（Z≧2）で解析した．【結果】MMSEは17.6±4.4（9-27）点．MoCAは13.0±5.6（3-24）点，ADAS-cogは23.6±9.6（6-43）点でMMSEと良好な相関（各々R^2=0.71，0.63）を示した．脳血流は，下前頭回，眼窩回，直回，梁下回，角回，上側頭回，中側頭回，下側頭回，紡錘状回，傍海馬回，前方帯状回，後方帯状回，鉤，上後頭回で低下（E（Z≧2）30%以上）を認めた．角回，上・中・下側頭回のE（Z≧2）がMMSEおよびADAS-cogスコアと相関関係（R^2=0.21-0.45）を認めた．MoCAスコアは上・中・下側頭回で同様に相関関係（R^2=0.23-0.26）を認めたが，角回では認めなかった．ADAS-cogが側頭葉の機能低下と最も強い相関関係（R^2=0.38-0.45）を示した．【結論】AD患者のSPECTにおける側頭葉機能低下と最も強く関連するのはADAS-cogであった．軽度認知機能障害のスクリーニング感度がMMSEより高いとされるMoCAは，側頭葉機能低下をMMSEと同程度に反映すると考えられた．

P(2)-051
Computer支援診断システムを用いたIMP-SPECTによるアルツハイマー病（AD）の検出感度

日本医科大学武蔵小杉病院神経内科
北村　伸，濱本　真，山室　学，神谷信雄，高山洋平

【目的】IMP-SPECT の3D-SSP解析Z-score画像の読影補助として開発されたコンピュータ支援診断システム（Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36, pp831-840）によるADの検出感度を求め，ブラインド読影の結果と比較する．【方法】コンピュータ支援診断システムは症例のZ-score画像に設定した左右の頭頂葉，後部帯状回・楔前部テンプレートROI（計4個）内のZ-score合計値（Z-sum）を複数正常例から作成したZ-sum正常閾値（正常平均+1.64SD）と比較し，症例のROI内のZ-sumが正常閾値を超えている場合，血流低下と判定する．後部帯状回・楔前部ROIに1個以上の低下があるか，頭頂葉，後部帯状回・楔前部のROI中2個以上の低下があった場合，ADあるいはDLBの血流低下タイプと判定した．ブラインド読影には横断断層画像とZ-score画像を使用し，頭頂側頭連合野，後部帯状回・楔前部の血流低下の有無を判定した．AD 37例（79.4±7.4歳 MMSE 18.1±4.6点）を対象とした．【結果】本解析法でAD/DLBの血流低下タイプと判定された症例は35例（94.6%）だった．ブラインド読影で頭頂側頭連合野の低下は33例，後部帯状回・楔前部の低下が33例だった．本解析法では頭頂葉の低下は36例，後部帯状回・楔前部の低下が33例だった．ブラインド読影で両部位に低下を認めなかった例は1例で，この1例は本解析法でも血流低下と判定されなかった．【結論】脳血流SPECTではADおよびDLBで頭頂葉，後部帯状回・楔前部の血流が低下することが知られている．コンピュータ支援診断システムによる評価は横断断層画像とZ-score画像のブラインド読影の結果とよく一致しており，頭頂葉，後部帯状回・楔前部の血流低下を捉えることができた．本解析法は脳血流SPECT画像の読影補助として利用できる．

P(2)-052
海馬傍回の萎縮を伴わないアルツハイマー型認知症早期例における脳血流低下領域の解析

[1]NTT東日本関東病院神経内科，[2]東京都医学総合研究所，[3]富士フィルムRIファーマ，[4]NTT東日本関東病院放射線科，[5]国立精神・神経センター
吉澤利弘[1]，遠藤典子[2]，相馬　努[3]，齋藤正明[1]，白水一郎[4]，町田　徹[4]，
松田博史[5]，芝崎　太[2]

【目的】本邦においても各種コリンエステラーゼ阻害薬が使用可能となり，アルツハイマー型認知症（AD）早期診断の重要性が一層増している．現在までに髄液中のアミロイドβタンパク（Aβ42）およびリン酸化タウ（ptau181）がAD早期において脳内AD病変を推測する上で有用とされているが，髄液検査の必要性などから臨床診断に広く応用されるには至っていない．そのような中で脳MRIの統計画像解析（VSRAD）による海馬傍回の萎縮程度の評価はADの早期症例における補助診断に多用されてきた．我々は昨年の総会で，髄液バイオマーカー上ADに合致するもののVSRADで海馬傍回に萎縮を示さない症例の存在とそれら個々の脳血流SPECT像を報告した．本年はこれらの症例に共通の血流低下領域を脳血流SPECTの統計解析の手法を用いて明らかにすることを目的とした．【方法】髄液中のAβ42，ptau181の測定からAD病変の存在が示唆されるにも関わらず脳MRIのVSRAD解析にて海馬傍回の萎縮が明らかではないADの早期症例8例（男性2例，女性6例，年齢75.1±3.4歳，MMSE22.4±3.6）について，^{99m}Tc-ECDを用いた脳血流SPECTを施行し，画像をeZISにより変換後，SPM8により40例からなる正常対象群との群間比較を行った．【結果】これら8例に共通の血流低下領域として，両側のprecuneus，右angular gyrus，左insula領域が同定された．中でもprecuneusが統計学的に有意差を示す最も広い領域であった．一方，従来よりADにおける血流低下領域と報告されている後部帯状回には共通の血流低下は同定されなかった．【結論】脳MRにて海馬傍回に明らかな萎縮を示さないADの早期症例では脳血流SPECTにおけるprecuneusの血流低下が早期診断に有用な可能性がある．

P(2)-053
VSRAD advanceとSPECT eZIS解析のアルツハイマー病診断における有用性の比較検討

前橋赤十字病院神経内科
針谷康夫，関根彰子，水島和幸

【目的】アルツハイマー病（AD）の画像診断ツールとして，MRIでのVSRAD plusとSPECTでのeZIS解析が広く用いられている．VSRAD advanceが使用可能になり，plusとの違いを検証するとともに，AD患者でMRI，SPECT双方の画像解析を行い，診断的有用性を比較検討した．【方法】NINCDS-ADRDAの診断基準でprobable ADと診断した205例（男性72例，女性133例，平均年齢76.6歳）に，MRIと^{99m}Tc-ECD-SPECTを施行．MRI画像をVSRAD advanceとplus両方で解析し，それぞれ海馬・扁桃・嗅内野の大部分の萎縮度Z（VOI），扁桃を含む両側海馬傍回付近の萎縮度Z（ROI）を求めた．SPECT画像では後部帯状回，楔前部，頭頂での血流低下の程度（Severity），割合（Extent），割合の対全脳比（Ratio）を求めた．以上の結果と年齢，MMSE，FASTとの相関を検討した．【結果】1）Z（VOI）2<：112例（55%），1<：185例（90%）で，Z（ROI）2<：115例（56%），1<：177例（86%）．2）advanceでは異常高値例が減少し，若年例での海馬萎縮を検出し易く，経時的変化追跡にも有用．3）Z（VOI）はMMSEと負の相関（+）だが，FASTと相関（-）．4）Severity1.19<：134例（65%），Extent14.2%<：112例（55%），Ratio2.2倍<：109例（53%）．5）Severity，ExtentはMMSEと負の相関（+）だが，FASTと相関（-）．6）若年例ではSPECTの方が異常を検出し易い．7）VSRAD，SPECT双方の異常74例（36%），一方の異常170例（83%）．【結論】VSRAD advanceは AD診断に有用だが，さらなる精度向上にはSPECTの併用が必要である．

P(2)-054
日本人の軽度認知機能障害患者の転化予測におけるSPECTでの楔前部血流低下の有用性

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
堀　　匠，三條伸夫，水澤英洋

【目的】脳血流SPECT（single photon emission computed tomography）を用いた軽度認知機能障害（MCI）からアルツハイマー型認知症（AD）への転化予測因子として，楔前部の脳血流低下が報告されている．我々は日本人MCI患者において，改訂版ウェクスラーメモリースケール（WMS-R）の視覚性遅延再生（VR-II）が有意な転化予測因子であることを昨年の本学会で報告した．SPECTでの楔前部血流低下とVR-IIとの関連性について検討した．【方法】2007年4月からの4年間に物忘れ専門外来を受診したMCI患者のうち，SPECTが施行され2年以上のフォローアップがあった21名（72.5±4.8歳，男性52.4%）について，3D-SSPまたはe-ZISを用いた脳血流統計画像を元に，楔前部，後部帯状回，内側前頭回について，少なくとも一側の血流低下がある場合の2年以内の転化予測における感度，特異度，および血流低下とVR-IIとの相関について解析した．【結果】9人がADに転化し，2年以内の転化率は42.9%であった．楔前部の血流低下は感度66.7%，特異度83.3%で有意な転化予測因子であり，年齢，性別，教育年数を独立変数として加えた多重ロジスティック解析でも有意であった．さらにVR-IIを加えた場合には感度，特異度とも100%であった．楔前部の血流低下とVR-II得点の相関係数は-0.411と中等度で，p=0.0638と有意ではなかった．【考察】楔前部は視覚性記憶との関連が指摘されているが，認知機能低下時における視覚性記憶と脳血流との関連性については明らかではない．本研究でVR-IIの低下に対応すると思われた楔前部のSPECT所見が転化予測において有意であったことは関連性を支持する所見であるが，VR-IIと楔前部の血流低下との相関は中等度であり，他の要素も関与している可能性が示された．【結論】日本人MCI患者の脳血流SPECTでは，楔前部の血流低下が有意な転化予測因子であり，VR-IIの低下と併せて用いることで感度，特異度がさらに改善する．

P(2)-055
アルツハイマー病におけるSPECTの横断的評価の再現性の検討

[1]日本医科大学神経内科，[2]東邦大学放射線科
石渡明子[1]，水村　直[2]，片山泰朗[1]

【目的】我々はこれまでに最大値参照法のアルゴリズムで，アルツハイマー病（AD）のSPECT統計画像の縦断的および横断的評価の再現性の検討を行い，従来法と比較して再現性に優れていることを報告した．ADでは病期の進行に伴い集積低下がびまん性に進行すると，従来法で全脳を参照部位とした場合には，障害部位は過小評価される一方，見かけ上の高集積部位も描出される可能性がある．最大値参照法は，3D-SSP（3-dimensional stereotactic surface projection）で得られた脳表画像で最大集積値を示す領域が正常脳組織であることを前提として，これを参照集積値として全脳集積を標準化する処理を実行している．今回我々は，アルツハイマー病を対象として，個々の症例で最新の検査時の最大値を参照集積値とし，これを各検査の参照値に採用することによる再現性を検討した．【方法】^{123}I-IMP SPECTを3回以上施行したAD10例を対象とした．3D-SSPで得られた脳表画像の全座標データの上限値を正常血流と仮定し，解剖学的な部位によらず上限20%の座標データの平均値を参照し標準化した．個々の症例で，参照とするのは最も病期が進行している最新の検査時のデータを採用した．SPECT施行時のMini-Mental State Examinationにより病期が同一と考えられる症例間で，従来法（小脳，全脳，一次感覚運動野をそれぞれ参照）と最大値参照法の比較をし，領域ごとの再現性を検討した．【結果】従来法および最大値参照法において，各領域で変動係数を算出したところ，ADで障害される後方連合野で最大値参照法の変動係数が最小値を示すことが示された．【結論】ADのSPECTの横断的評価では再現性の高い参照部位は最大値参照であった．これは縦断的評価においても応用可能であると考えられた．

P(2)-056
アルツハイマー型認知症，脳アミロイドアンギオパチー患者の11C-PIB-PET所見の違い

[1]岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野，[2]自動車事故対策機構中部療護センター，[3]岐阜大学大学院医学系研究科脳病態解析学分野
林　祐一[1]，篠田　淳[2,3]，吉倉延亮[1]，浅野好孝[2,3]，犬塚　貴[1]

【目的】日本人例におけるアルツハイマー型認知症（AD），脳アミロイドアンギオパチー（CAA）患者の^{11}C-PIB-PETイメージングパターンの違いについて検討する．【方法】DSM-IVの診断基準を満たしたAD患者9名（平均年齢 69.7±12.3歳，男性2名，女性7名，MMSEスコア 18.4±6.7点）およびBoston診断基準によりprobable CAAとされた5名ならびに年齢が55歳未満であるが，年齢以外の項目がprobable CAAに合致する患者1名を加えた6名のCAA患者（平均年齢 69.2±11.9歳，男性2名，女性4名，MMSEスコア 15.0±11.6点）に対し，同意を得た上で^{11}C-PIB-PET検査を実施した．撮像条件はJ-ADNIの条件に準拠し，リガンド静注後50～70分に撮影した．小脳皮質を対照としたSUV-R値を計算し，標準化脳をベースとするECD3Mテンプレートソフトウエアーを用いてSUV-R平均値を算出した．このソフトを活用し，脳を左右合計24に分割し，PIBの集積パターンの違いについて検討した．統計学的には，$p<0.05$を有意差ありと判定することとした．【結果】SUV-R平均値で比較すると，CAA患者群に比べAD群では左右の前頭，中心前回，中心回，頭頂葉，角回，側頭葉で集積が高かった（$p<0.05$）が，後頭葉のSUV-R平均値は両群で同等であった．【結論】日本人例においてもADとCAAの^{11}C-PIB-PETイメージングパターンは異なることが明らかとなった．このイメージングパターンの違いはADとCAAの病態の違いを反映したものと考えられる．

P(2)-057
脳血管性認知症における脳アミロイド病変の合併についての検討

[1]国立長寿医療研究センター神経内科，[2]国立長寿医療研究センター物忘れセンター，[3]国立長寿医療研究センター脳神経外科，[4]国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部
新畑　豊[1]，鷲見幸彦[1]，武田章敬[1]，山岡朗子[1]，辻本昌史[1]，川合圭成[1]，
櫻井　孝[2]，加藤隆司[4]，伊藤健吾[4]，文堂昌彦[3]，梅村　想[1]

【目的】臨床的に血管性認知症（VaD）と診断される多くの例にアルツハイマー病（AD）病変の合併が存在する可能性がありPure VaDがどの程度存在するかは明らかではない．VaDの診断に広く用いられているNINDS-AIRENの診断基準のProbableもしくはPossible VaDと診断される例についてアミロイド病変の合併頻度を明らかとするとともに，アミロイド病変合併例と非合併例の臨床的特徴の検討を行う．【方法】臨床的にVaDと診断された16例を対象としてPIB-PETによるβアミロイド蓄積の評価，脳血流SPECT，脳MRI実施し，これらと臨床経過・認知機能との関連につき解析を行った．【結果】VaDの10例（63%）にアミロイド蓄積陽性例の存在がみられた．PIB陽性群と陰性郡の間で，Hachinski虚血スコア得点，突然発症の病歴の有無，MMSE，ADAS，FAB得点の差は見られなかった．MRI白質病変はPIB陰性群にやや強い傾向が見られた．脳血流SPECTで非ADパターンと判断された例の44%にアミロイド蓄積が見られ，逆にSPECTでADパターンまたはその疑いがあるとされた例の83%がアミロイド蓄積陽性であった．【結論】臨床的VaDにおいてアミロイド蓄積は高率に見られ，今回の検討例ではPure VaDと考えられる例は40%程度であった．病歴とMRI所見のみからPIB集積陽性，陰性の推定をすることは困難であると考えられた．SPECTでADパターンがあると判断された場合は実際にアミロイド病変をあわせ持つ確率が高いが，SPECTで非ADとパターンと判断された場合にも，アミロイド病変を併せ持つ可能性が半数くらいの確率でありうる．さらに多数例での検討を今後継続予定である．

P(2)-058
脳アミロイドアンギオパチー関連炎症におけるアミロイドβ蓄積ダイナミクス

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]東京都健康長寿医療センターPETセンター，[3]新潟大学研究推進機構超域学術院，[4]白根健生病院神経内科
池内　健[1,3]，石井賢二[2]，赤岩靖久[1]，本間　篤[4]，徳武孝允[1]，豊原　潤[2]，
石渡喜一[2]，西澤正豊[1]

【目的】脳アミロイドアンギオパチー関連炎症（cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: CAA-Ⅰ）は，脳血管に蓄積するアミロイドβ（Aβ）を基盤に血管炎が生じ，非対称性の白質病変を呈する．本研究では，脳血管Aβに対する炎症がアミロイド代謝に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする．【方法】頭部MRIで非対称性の白質病変を呈し，T2＊/磁化率強調（SWI）画像で皮質型多発微小出血を認め，CAA-Ⅰと臨床診断した3例（症例1：71歳男性，MMSE 22，*APOE* 4*4；症例2：71歳男性，MMSE 19，*APOE* 2*4，症例3：76歳男性，MMSE 0，*APOE* 3*3）．70分の3次元ダイナミック収集により［^{11}C］PIB-PET解析を行い，アミロイド沈着を検討した．脳灰白質を参照部位としてPIB蓄積の定量を行った．また，［^{18}F］FDGによるブドウ糖代謝の検討，［^{11}C］PK11195を用いた活性型ミクログリアの検討を行った．【結果】T2＊/SWI画像により皮質型多発微小出血を検出し，FLAIR画像にて微小出血部に一致して非対称性の白質病変を認めた．3例とも［^{11}C］PIB-PETの集積陽性．症例1は後頭葉優位，症例2は前頭・頭頂葉優位，症例3は前頭葉優位の分布を示した．FLAIR画像で白質病変を呈した領域においてPIB集積は減弱していた．症例2では活性型ミクログリア集積の指標である［^{11}C］（R）PK11195-PET解析を行い，白質病変部位でPK11195の集積を認めた．【結論】CAA-Iにおけるアミロイド集積の分布は多様である．血管Aβに対する炎症が生じる白質病変部位においてアミロイド沈着が減弱し，また同部位でミクログリア活性化が認められたことから，CAAに対する免疫学的炎症機転がAβ除去に働いている可能性が示唆される．

P(2)-059
レヴィ小体病におけるアミロイド沈着はアルツハイマー病様脳萎縮と関連する

[1]放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター，[2]千葉大学フロンティアメディカル工学研究開発センター脳機能計測解析研究部門，[3]千葉大学大学院医学研究院神経内科学，[4]神経内科千葉
島田　斉[1,2]，平野成樹[1,3]，篠遠　仁[1,4]，古川彰吾[1,3]，江口洋子[1]，高畑圭輔[1]，
小高文聰[1]，藤原広臨[1]，木村泰之[1]，山田真希子[1]，高野晴成[1]，伊藤　浩[1]，
樋口真人[1]，桑原　聡[3]，須原哲也[1]

【目的】認知症を伴うレヴィ小体病（LBD）において，脳内β-アミロイド（Aβ）沈着がAlzheimer病（AD）様の脳萎縮と関連するか否かを検討する．【方法】全被験者に口頭と書面による説明を行い，本人ないしは家族から研究に参加する旨の同意書を書面で得た．LBD15例（レヴィ小体型認知症8例，認知症を伴うParkinson病7例）および晩発性AD13例を対象とした．健常対照に関しては，神経疾患の既往が無く，身体診察で明らかな異常を認めない22例を対象とし，そのうち［^{11}C］PIB PETの分布容積比画像を用いて視覚的にAβ沈着陽性（Aβ（+））と判断した5例を除いた17例を対象にして，以下の解析を行った．［^{11}C］PIB PETを用いて脳内Aβ沈着を測定し，Aβ沈着の有無でLBDを二群に分けた．PET検査と同日に3D-T1強調MRI画像の撮像も行い，voxel-based morphometryにより灰白質容積の推定を行った．灰白質容積に関し各群間のボクセル統計解析及び関心領域解析を行い，各群間における脳萎縮を比較した．脳萎縮の比較には，総頭蓋内容積と年齢を共変量としたANCOVAによる統計検定を行った．【結果】LBD15例中40%の症例とAD群全例でAβ沈着を認めた．健常対照と比較し，Aβ沈着陰性（Aβ（-））LBD群では有意な脳萎縮を認めず，一方Aβ（+）LBD群では傍海馬領域，側頭頭頂葉等にAD様の軽度脳萎縮を認め，その分布の95%はAD群の脳萎縮と一致した．健常対照と比較し，傍海馬領域の灰白質容積は，AD群およびAβ（+）LBD群では26%（$p < 0.001$，$p = 0.002$），Aβ（-）LBD群では10%（$p = 1.000$）減少していた．【結論】LBD患者において，脳内Aβ沈着は傍海馬領域の萎縮を含むAD様の脳萎縮と関連していた．

P(2)-060
Aβはどこからくるのか?

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]カリフォルニア大学サンディエゴ校神経科学科
春日健作[1,2]，西澤正豊[1]，池内　健[1]，Edward Koo[2]

【目的】近年，認知症の最大の原因であるアルツハイマー病（Alzheimer's disease; AD）の早期病態として可溶性のβアミロイド蛋白（Aβ）によるシナプス障害が注目されているが，いまだ不明な点が多い．我々は部位選択的APP発現ADモデルマウスを作成し，Aβがシナプス前軸索終末およびシナプス後樹状突起のいずれから放出され，シナプス機能に影響をおよぼすかについて検討を行った．【方法】げっ歯類の海馬ではCA3ニューロンはその軸索をCA1ニューロンに伸ばすことで情報をリレーする．我々は遺伝子組換えマウスを3重に交配させることにより，海馬CA3ニューロン選択的にAβを発現するpre-synaptic Aβモデルマウス（Preマウス）もしくはCA1ニューロン選択的にAβを発現するpost-synaptic Aβモデルマウス（Postマウス）を作成した．これらのマウスはDox-offシステムにより遺伝子発現を調節できるため，空間的のみでなく時間的にもAβの発現が制御可能である．これらのモデルマウスをもちいて抗Aβ抗体により老人斑の蓄積部位を評価し，さらに行動解析を行った．またCA3-CA1シナプス機能を電気生理学的に評価した．【結果】PreマウスおよびPostマウスともに老人斑の蓄積を軸索終末に認め，行動解析により，ともに空間記憶障害を呈した．さらに，PreマウスにおいてCA3-CA1シナプスでの長期増強は著しく障害されており，この障害はDox-offによるAPP転写抑制およびγセクレターゼ阻害剤によるAβ産生抑制により改善を認めた．一方，PostマウスにおいてはCA3-CA1シナプスでの長期増強は保たれていた．【結論】Aβはシナプス前ニューロンの軸索終末より放出され，シナプス機能を減弱させることで記憶障害を引き起こすと考えられる．

P(2)-061
アルツハイマー病トランスジェニックモデルマウスにおける脳内グリア細胞の動態解析

[1]札幌医科大学医学部神経内科，[2]札幌医科大学医学部神経再生医療学部門，[3]札幌医科大学医学部脳神経外科，[4]京都薬科大学病態生理学分野
松村晃寛[1]，鈴木紘美[1]，大橋乃理子[1]，鈴木秀一郎[1]，山内理香[1]，
林　貴士[1]，齊藤正樹[1]，久原　真[1]，川又　純[1]，今井富裕[1]，下濱　俊[1]，
佐々木祐典[2]，本望　修[2]，三國信啓[3]，高田和幸[4]，北村佳久[4]

【目的】アルツハイマー病(AD)の病態と生体防御反応の関連を示す知見として，AD剖検脳の老人斑におけるmicrogliaの集積や培養microgliaによるAβ貪食能が報告されている．以前我々が検証した海馬へのAβ局注モデルマウスにおけるglia細胞の経時的動態解析においても，Aβ注入部におけるmicrogliaの早期からの集積・重なり像とAβの経時的縮小像がみられ，microgliaによるAβクリアランス作用の可能性が考えられた．しかしこのモデルは経時的にAβ蓄積が進行する実際のADとはかけ離れたものであるという問題点もあった．そこで今回，我々はADトランスジェニックモデルマウス (AD-Tg mice) を用いてglia細胞の経時的推移について解析した．【方法】生後3ヶ月，6ヶ月，9ヶ月，12ヶ月のAD-Tg mice (APPswe/PS1dE9) 各5匹の脳を摘出し，脳組織標本におけるAβおよびmicroglia，astrocyteなどの脳内glia細胞の経時的推移について免疫組織学的方法などにより解析した．【結果】生後3ヶ月のAD-Tg miceではAβ蓄積はほぼ認められず，以後経時的にAβ蓄積が増加していく様子が確認された．astrocyteはAβ蓄積部周囲に集積が確認され，Aβ蓄積の増加に併行してastrocyteの集積面積も増大していた．microgliaもAβ周囲に集積が確認され，生後9ヶ月まではAβ増加とともに集積面積増大が確認されたが以降は横ばいとなっていた．【結論】ADにおけるmicrogliaの機能には神経傷害的・保護的など諸説あるが，今回のモデルにおいてはAβ蓄積が経時的に増大しているにも関わらず免疫組織学的評価上はmicroglia集積・活性化はある時期以降頭打ちになっていることから，microgliaによるAβクリアランス・神経保護的作用の限界とAβ蓄積増悪に何らかの因果関係があるのではないかと疑った．文献的考察も含めて検証する．

P(2)-062
脳移行性CpGのアルツハイマー病モデルマウスの認知機能障害に対する有用性の検討

名古屋大学環境医学研究所神経免疫分野
水野哲也，土井由紀子，竹内英之，錫村明生

【目的】自然免疫の活性化に関与するトル様受容体9リガンドである機能性核酸CpG-DNAは，ミクログリアのアミロイドβ蛋白オリゴマー（oAβ）処理能を増強し，抗酸化酵素HO-1を誘導することによりアルツハイマー病モデルマウスの認知機能障害およびその病理所見を改善する．本研究において，脳移行性ペプチドRVGをCpGに付与し，脳移行性CpGとして末梢投与による有用性を検討した．【方法】C57BL/6マウス大脳皮質神経細胞，ミクログリアの共培養系において，脳移行性CpGを加え，oAβによる神経細胞傷害を誘導し，免疫染色にて残存神経細胞数を定量するとともに，脳移行性CpG活性化ミクログリアのoAβ貪食能，抗酸化能を検討した．さらに，アルツハイマー病モデルマウス (APP/PS1) の腹腔内にRVG-CpG 1μgを，隔日3回投与し，恐怖条件付け試験による認知機能障害を検討した．【結果】脳移行性CpGにより，培養細胞中のoAβ量の低下，抗酸化酵素HO-1産生の増強，共培養下における神経細胞死の抑制が認められた．恐怖条件付け試験において，APP/PS1ではすくみ行動が22%に低下したが脳移行性CpG投与群では，すくみ行動は36% と有意に増加した．【結論】脳移行性CpGの末梢投与はアルツハイマー病モデルマウスの認知機能障害に有用であることが示された．

P(2)-063
認知障害モデルラットに対するインスリンアナログ脳室内投与の影響

[1]茅ヶ崎徳洲会クリニック内科，[2]沖中記念成人病研究所研究部神経科学部門
鬼頭昭三[1]，新郷明子[2]，村勢敏郎[2]

【目的】ストレプトゾトシン脳室内投与ラット（STZ-3Vラット）について，行動科学的にみた空間認知機能の低下と海馬の免疫組織化学的検討の結果を受け，STZ-3Vラットの脳室内に持効性インスリンアナログを投与した効果を検討することを目的とした．【方法】STZ-3Vラット（n=8）の第三脳室に持効型インスリンアナログのデテミル0.5unitsを投与し，モリス水迷路による行動科学的検査を行い，後，海馬歯状回について免疫組織化学とGolgi-Coxi染色による検討を行った．【結果】デテミルの投与は学習能力に有意の改善をもたらした．免疫組織化学では脳室内STZ投与によって発現低下していたIDE，インスリン受容体，AKT，ソマトスタチン免疫活性の上昇，増加していたAb蛋白発現の抑制を来し，Golgi-Cox染色では顆粒細胞樹状突起の伸長の回復がみられた．【結論】STZ-3Vラットは「脳の糖尿病」とも呼ぶべき病態にある．持効型インスリンの注射によって認知機能の改善と免疫組織学的所見，海馬顆粒細胞の樹状突起の形態での回復がみられた．

P(2)-064
Alzheimerモデルマウスに対する骨髄単核球移植の認知機能改善効果

[1]日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野，[2]日本医科大学大学院医学研究科加齢科学系専攻細胞生物学分野，[3]アステラス製薬株式会社薬理研究所
金丸拓也[1,2]，上村尚美[2]，井内勝哉[2]，西槇貴代美[2]，横田　隆[2]，
高見新也[3]，赤芝洋紀[3]，志鷹義嗣[3]，桂研一郎[1]，太田成男[2]，片山泰朗[1]

【目的】骨髄細胞移植によって，骨髄細胞自体が失われた組織に生着し分化増殖したり，細胞増殖因子を分泌したりする事で損傷した組織の再生を促すことが知られている．心筋梗塞や脳梗塞，閉塞性動脈硬化症等の血管疾患においては，心筋や血管が新生し，心機能や神経機能の改善がみられる等，再生医療の分野では骨髄細胞投与の効果が多く報告されており，臨床での応用も進められつつある．Alzheimer病に関しては，骨髄細胞の頭蓋内直接投与による脳へのβ-amyloid沈着の減少効果や認知機能の改善効果等が言われているが，血管内投与による認知機能改善や神経細胞脱落予防に関しての報告は少ない．そこで我々は，骨髄単核球の静脈投与がAlzheimerモデルマウスの認知機能に及ぼす効果について検討した．【方法】Alzheimerモデルマウスとして，APPトランスジェニックマウス(Tg2576マウス)および酸化ストレスが亢進したアルデヒド脱水素酵素2(ALDH2)活性欠損マウス(DALマウス)を用いた．4週齢のEGFPマウスの大腿骨と脛骨から骨髄単核球を取り出して精製し，認知機能障害発症直前と考えられる6ヶ月齢Tg2576マウスおよび9ヶ月齢DALマウスに眼窩静脈叢より静脈投与した．投与3ヶ月後にY迷路試験を行い認知機能を評価した．【結果】9ヶ月齢のTg2576マウスおよび12ヶ月齢のDALマウスは，どちらのモデルにおいても骨髄単核球を投与した群の方が，Vehicleのみを投与した群よりもY迷路試験において認知機能は良い成績を示した．【結論】骨髄単核球の静脈投与は，Alzheimerモデルマウスの認知機能を改善させる可能性があり，臨床応用されればAlzheimer病の発症予防や症状改善につながる画期的な治療法となりうるだろう．今後は，脳組織でのamyloid減少効果や神経細胞脱落予防効果等も評価する等，更なる検討を進めていく予定である．

P(2)-065
NVU保護作用を介したスタチンのアルツハイマー病に対する予防効果

岡山大学病院神経内科
倉田智子，宮崎一徳，森本展年，太田康之，表　芳夫，池田佳生，
松浦　徹，阿部康二

【目的】アルツハイマー病 (AD) でneurovascular unit (NVU) の構造と機能の異常が注目され，スタチンは血管へ有益な作用を示し，認知機能を改善する可能性がある．我々はADモデルマウスを用いてNVU障害に対するスタチンの効果を検討した．【方法】APPマウス (Tg2576)，対照群として同齢のnontransgenic (Tg) マウス(B6.SJL Hybrid, n=20)を使用し，APPマウスは0.5%methylcellulose(MC)のみ (APP-Vehicle群; APP-Ve群，n=17)，APP-At群 (Atorvastatin; 30mg/kg/day，n=19)，APP-Pi群(Pitavastatin; 3mg/kg/day，n=18)の3群に分け，non-TgマウスはMCのみ，5月齢から毎日5-15ヶ月間投与した．10，15，20月齢で*N*-acetyl glucosamine oligomer (NAGO)，collagenⅣ，glial fibrillary acidic protein (GFAP)，matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) の免疫染色を行った．すべての実験の手順は岡山大学動物実験委員会に準じた．【結果】スタチン群でNAGOやcollagenⅣの染色性が維持され，老人斑周辺のGFAP陽性astrocyte数やMMP-9陽性神経細胞数の増加が抑制されていた．蛍光二重染色では20月齢において対照群でastrocyteのendfeetが血管内皮から乖離いるのに対し，スタチン群ではこの乖離は認められなかった．【結論】ADモデルマウスでは血管数の減少や微小血管構造の障害が疑われたが，スタチンはNVUの保護，構造維持に関与し，AD予防の可能性を秘めていることが示唆された．

P(2)-066
山形コホートにおける正常圧水頭症者(VIM)のSFMBT1およびCES1P1遺伝子のCNV解析

山形大学医学部第３内科
佐藤秀則，伊関千書，高橋賛美，和田　学，川並　透，加藤丈夫

【目的】特発性正常圧水頭症 (iNPH) の山形コホート疫学において，特徴的な脳MRI所見を呈し，明らかな神経症状を認めないVIM (Ventriculomegary with features of iNPH on MRI) と定義した8名 (/790名) について，SFMBT1遺伝子のイントロン2を含む領域のCNVが関連している可能性について報告してきた．しかしながら，SFMBT1遺伝子のCNVによるゲノム異常のみでは説明出来ない例もあり，さらなる候補遺伝子の探索を行った．【方法】VIM8名および対照健常者10名について，インフォームドコンセント取得の後，末梢血よりキアゲンカラムによりゲノムDNAを抽出し，Agilent 400K aCGHによるCNV解析を行った．数理統計解析にはRプログラムを用いた．また，日本人CNVとして山形コホート100名のイルミナCNV370Kチップによる CNV情報も活用して本症例の病態と関係するゲノム構造変化を探索した．【結果】aCGHによるCNV解析の結果，VIMにおいて最も頻度を高く認めたのは，3p21.1に位置するSFMBT1遺伝子のイントロン2を含む領域のCNVで，4名において分節欠失を認め，対照健常者ではCNVを認めなかった．さらに，16q12.2に位置するCEC1P1遺伝子のエキソン2-3を含めた領域のCNVについても，3名で分節重複を認め，この2つの遺伝子のCNVにより，VIM8名中の5名において健常者では認めないVIMに特徴的なCNVが得られた．SFMBT1およびCES1P1遺伝子の両遺伝子にCNVを認めたのが2名SFMBT1のみは2名，CES1P1のみは1名であった．【結論】SFMBT1遺伝子およびCES1P1遺伝子のCNVがVIMと関連している可能性が示唆された．今後，検体数を増やして検証を行うのと同時に病態の解明が期待される．

P(2)-067
地域拠点型認知症疾患医療センターの現状と課題

[1]篠塚病院北関東神経疾患センター，[2]篠塚病院
相原優子[1]，池田祥恵[1]，金子由夏[1]，相原芳昭[2]，田中　眞[1]

【目的】平成22年9月から始動した地域拠点型認知症疾患医療センターの現状と課題について検討する．【方法】センターを初診した症例を調査対象とし，その内訳を年齢階層別，臨床診断別，受診目的および認知症の重症度別などに分類し，MMSEや頭部MRIの経時的変化についても検討した．また，センター運営の課題について検討した．【結果】689人（男性261例，女性428名）が初診し，平均年齢は76歳で，アルツハイマー病（AD）が42%と一番多く，レビー小体型認知症（DLB）が12%，前頭側頭葉型変性症（FTD）が6%，脳血管性認知症が11%，正常圧水頭症（NPH）が12%みられた．AD症例は，どの程度の認知症なのか，またより良い治療法を求めて受診する症例が多かった．DLB症例はADよりは高齢の年齢分布であり，具体的に困っている症状があり，対応法や治療法を求めての受診が多かった．FTDは80歳未満で，在宅生活に行き詰まって受診する症例が多かった．紹介状を持って受診したのは約30%であった．初診時より約1年の経過で，MMSEで5-10点の改善がみられたのはDLBやシャント術を行ったNPHであった．センター開設以前は，日常生活に支障のあるBPSDに対する治療を目的とする受診がほとんどであったのに対し，現状では全体の約15%である．地域との連携においては研修会などの開催でかかりつけ医や市の包括，ケアマネと顔のみえる関係構築が順調に進む一方で，受診拒否があるような重度の認知症症例に対する家族からの往診要望には応じられていない．関係者が共有する認知症連携パスの導入も各方面から要望があるが，実際の導入には至っていない．【結論】センター活動として，認知症に関する啓蒙活動，早期発見・早期治療の導入，関係機関との連携に関しては一定の成果が得られているが，より重度な症例への個別対応や，地域で情報を共有する認知症連携パスシステムの構築が今後の課題である．

P(2)-068
千葉県認知症連携パスの活用による地域支援体制構築モデル事業

旭神経内科リハビリテーション病院
旭　俊臣，畠山治子，溝渕敬子，木檜　晃，山賀亮之介

【目的】認知症患者は，BPSD，身体合併症，運動機能障害が進行すると，精神科病院，救急病院，リハビリ病院への入院が必要となる．しかし上記病院への入院が困難となる場合がある．さらに，退院後の治療ケアも困難となることがある．平成23年千葉県では認知症連携パスが作成され，平成24年よりこの連携パスを活用して地域支援体制構築モデル事業が開始されたので，報告する．【方法】千葉県では，平成21年より認知症対策推進協議会が発足して，①救急病院・精神科病院・リハビリ病院との連携，②かかりつけ医と専門医の連携，③医療と介護福祉の連携，④県・市町村・医師会の連携などについて協議を重ねてきた．その結果，①認知症初期における早期発見と治療，②認知症中期におけるBPSDへの対応，③認知症後期における身体合併症及び運動障害に対する対応，④認知症終末期における看取りへの対応，⑤認知症コーディネーター（認知症に関する知識を有し，認知症の人やその介護・支援のあり方を理解し，地域の社会資源の情報をもち，関係者と連携しあいながら，認知症の人と家族に寄り添って支援していく職種）の育成，⑤認知症にかかわる医療・介護職の研修等が必要であると提案された．【結果】認知症連携パスが作成され，県内4ヶ所（松戸市，佐倉市，旭市，袖ヶ浦市）で，モデル事業が開始された．当院の所在する松戸市では医師会が中心となり，この連携パスが円滑に活用されるために，認知症コーディネーターの育成と松戸市認知症研究会での活動を開始した．

P(2)-069
全国各地の認知症連携パスについての定性的検討と課題

[1]三重大学大学院医学系研究科認知症医療学講座，[2]三重中央医療センター，
[3]三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学講座
木田博隆[1]，佐藤正之[1]，川北澄枝[1]，吉丸公子[2]，冨本秀和[1,3]

【目的】認知症連携パスの特徴を検討し定性的評価を行い，連携構築に必要な因子を抽出する．【方法】対象：書籍やWEBから検索しえた入手可能な全国で利用されている9つの認知症連携パス．方法：次の7項目について定性的に検討；1）記入する使用者2）形態（シート/手帳式，記載形式）3）運営方法（使用場面と使用方法など）4）診断と病状（診断，中核症状，BPSD，使用薬剤など）5）療養環境と生活（介護・福祉のサービス利用とADL・生活状況など）6）患者・家族の生活（家族構成，経済状況，困りごとなど）7）運営主体【結果】9つの認知症連携パスのうち，病診連携を目的としたものが2つ，医療・介護連携が6つ，介護連携のみが1つであった．記載形式は，いずれもチェック式と自由記載を併用していた．病診連携は，少なくとも家族の情報やその他の関連職種からの情報も取り入れられていた．医療・介護連携パスでは，既往歴や病歴，家族構成などの項目は共通していたが，心理検査や日常生活状況，服薬，身体の状態などの情報は質・量ともにそれぞれのパスで大幅に異なっていた．また運営主体は基幹病院を巻き込みつつも医師会主導の有志の組織が5つで，精神科単科主導のものが2つ，大学の研究室主導が1つ，社会福祉協議会主導が1つであった．円滑なパス運用のための連携組織がある地域は6箇所あった．パスの導入前後での認知症患者のバリアンスを評価した結果が示されているものはなかった．【結論】運用されているパスは，病診連携もしくは医療・介護連携のいずれかに特化したものがほとんどである．記載項目は多様であるが，医療上必要な情報，介護・福祉の環境整備や療養状況は認知症関連多職種で共有すべきである．既知のパスを参考にして，本人・家族からも情報を頂き，顔の見える関係を運営主体とした認知症地域連携を進めるツールとして連携パスの作成と運用が急がれる．

P(2)-070
地域における認知症の医療と介護の連携に関する実態調査

[1]国立長寿医療研究センター脳機能診療部，[2]認知症の人と家族の会愛知県支部
武田章敬[1]，尾之内直美[2]，鈴木亮子[2]，清家　理[1]，梅村　想[1]，辻本昌史[1]，
川合圭成[1]，山岡朗子[1]，新畑　豊[1]，鷲見幸彦[1]

【目的】地域の居宅介護支援事業所・地域包括支援センターが認知症に関して医療機関とどのように連携しているかにつき，現状と課題を明らかにする．【方法】①居宅介護支援事業所を対象とした認知症の介護と医療の連携に関する調査：A県の居宅介護支援事業所1，512ヶ所を対象に医療機関との連携に関するアンケート調査を実施した．②地域包括支援センターを対象とした医療機関との連携等に関する調査：A県における地域包括支援センター185ヶ所を対象に医療機関との連携に関するアンケート調査を実施した．【結果】①居宅介護支援事業所を対象とした調査：回答率は46.4%であった．医療機関との連携の状況に関して診療所と病院では差がなかった．連携に関する業務としては退院カンファレンスへの参加が最も多かった．ケアプランを作成する際に主治医意見書を「常に」「ほぼ」「時に」参考にしている事業所は94.7%であった．また，医療機関に求める情報としては，「認知症の診断名」「治療内容」「今後想定される困難や危険性」が上位に挙がっていた．医療機関との連携を必要と感じる状況は「周辺症状が強いとき」が最も多かった．②地域包括支援センターを対象とした調査：回答率は50.8%であった．医療機関との連携の状況に関して病院との連携がうまくいっているとの答えが多かった．医療機関から地域包括支援センターへの問い合わせや情報提供の内容としては「軽度者」「独居の認知症高齢者」「老老介護」「介護保険サービス」に関するものが多く，地域包括支援センターから医療機関への問い合わせや相談では「身体疾患」「認知症の受診」に関するものが多かった．【結論】認知症に関して，居宅介護支援事業所・地域包括支援センターと医療機関の連携の現状が明らかになり，主治医意見書の重要性や地域包括支援センターの役割の周知の必要性等の課題も示された．

P(2)-071
認知症介護者教室における介護負担に関連する因子

[1]東京医科大学病院老年病，[2]東京医科大学病院看護部，[3]東京医科大学病院総合相談・支援センター
○櫻井博文[1]，羽生春夫[1]，荒木麻友[1]，福田香織[1]，岩本俊彦[1,2]，
金野さち絵[2]，谷地哲之[2]，原田なな子[3]，鈴木　豊[3]，永田美恵[3]

【目的】我々は，認知症およびそのケアに対する理解を深め，介護者の精神的負担を軽減する目的で認知症介護者教室を開催している．参加した認知症介護者を対象に介護負担に関連する要因を検討した．【方法】認知症介護者教室の参加者のうち，協力の得られた33名を対象とした．患者の認知機能（MMSE），ADL（今井らのADL評価），BPSD（NPI-Q），QOL（EuroQolの5項目法：EQ-5D）を評価，介護状況調査を行って，Zaritによる介護負担（Zarit Burden Interview：ZBI）との関連を調べた．【結果】1．患者のMMSEは18.8±5.2，NPI-Qは5.6±4.9，EQ-5Dは0.700，介護者のZBIは27.3±17.8であった．2．介護者の年齢，続柄，患者との同居の有無，患者との接触時間，患者のMMSE得点，患者のADL評価とZBIに有意な関連はみられなかったが，介護者の人数によるZBIに有意な差を認めた（$p<0.05$）．3．NPI-Q得点とZBI（$R=0.51$，$p<0.01$），患者EQ-5DとZBI（$R=-0.44$，$p<0.05$）には有意な相関を認めた．【結論】患者のBPSDやQOL，介護者の人数は，認知症介護者の介護負担感に強く影響しており，認知症診療では患者のBPSDやQOLへの対応が重要である．

P(2)-072
地域在住高齢者の認知機能スクリーニングのための時計描画テスト

[1]認知症介護研究・研修大府センター，[2]愛知学院大学，[3]国立病院機構鈴鹿病院
小長谷陽子[1]，渡邉智之[1,2]，小長谷正明[3]，柳　　務[1]

【目的】地域在住高齢者の認知機能低下者を把握し，認知症の早期発見，早期診断に導くことは，高齢社会において，今後増加が見込まれる認知症の対策として重要であり，効果的な認知機能チェック法により，軽度の認知機能低下者を把握することが求められる．時計描画テスト（CDT）は，従来は視空間機能の評価法とされたが，認知機能のスクリーニングとしても用いられるようになった．地域在住の高齢者に対して，郵送法でCDTを施行し，認知機能スクリーニングとしての有用性を検討した．【方法】A県O市の65歳以上の全住民14，949人に対し，郵送法でCDTを行った．回答率は58.1%であった．定量的評価はFreedmanらの方法（15点満点）を用い，明らかに異常と考えられるものには定性的評価を行った．さらに時計の中心点が垂直方向に偏倚している度合を測定した．【結果】CDTの各項目の正答率は，項目ごとにばらつきがあった．総得点の平均値は，男性全体では14.16±1.67点，女性全体では14.40±1.36点であり，13点以下の低得点者は男性で16.09%，女性で11.70%であった．年齢と総得点との間には有意な負の相関がみられた（$p=0.019$）が，教育年数と総得点の間には相関はみられなかった．認知機能障害の可能性があると考えられる異常を示した240例（全体の3.24%）の平均総得点は8.61±3.13点で，それ以外の7，164例の平均総得点（14.47±0.98点）より有意に低かった（$p<0.001$）．全体の50.2%では中心点偏倚はみられず，36.4%では上方偏倚，13.4%では下方偏倚がみられた．総得点が13点以下の群では，上方偏倚39.8%，下方偏倚14.0%，合計53.8%と，総得点14～15点の群に比べて，偏倚を示した人の割合が有意に高かった（$p=0.025$）．【結論】今回の検討では，地域在住高齢者のなかに一定の割合で存在する認知機能障害の可能性のある対象者を，CDTによって把握できることが示唆され，認知機能スクリーニングとして有用であると考えられた．

P(2)-073
構成障害の評価法：Mie Constructional Ability Scale（MCAS）

三重大学大学院医学系研究科認知症医療学講座
佐藤正之，森　知加，上田有紀人，田部井賢一，木田博隆，冨本秀和

【目的】ネッカー立方体（NC）の模写過程を反映した評価法を作成し，妥当性を検討する．【対象】平成23年10月から1年間に物忘れ外来を受診した患者85名．コントロール群として20～32歳の健康成人53名．【方法】＜MCASの作成＞全員のNC模写の様子をビデオに記録した．無作為に抽出した患者10名のビデオについて構成障害を評価し，問題点の抽出，改変，評価を繰り返した．続いて30名の患者について同様の作業を行いMie Constitutional Ability Scale（MCAS）を策定した．MCASは全12項目からなり，高得点ほど障害が強く，施行に要した時間も記録する．＜MCASの妥当性の評価＞完成した模写図形を判定するStrub & Black（2000）による評価法（S&B法）（0-3の4段階．0は形をなしていない，3は良好な模写）で対象者の模写完成型を評価し，MCASの結果と比較した．またMCASと以下の神経心理検査との相関について調べた：年齢，教育年数，MMSE，レーブン色彩マトリシス検査（RCPM），語想起（動物名，語頭音），TMT-A/B．【結果】S&B法では患者群2.36，コントロール群2.85点で差はなかったが，MCASでは得点はそれぞれ3.09，0.96点，施行時間は57.3，19.9秒と患者群で有意に不良であった（ともに$p<0.001$）．S&B法で3点を示した患者とコントロール群各45名で比べたところ，MCAS得点は患者1.38，コントロール群0.71，施行時間はそれぞれ38.7，19.6秒と，患者群で有意に不良であった（得点 $p<0.001$，施行時間 $p<0.001$）．またMCASの得点はRCPMの総得点と有意な負の相関がみられた（r=-0.55，$p<0.01$）．【結論】①完成型が良好な軽度な構成障害を，MCASは検出できる．②RCPMの得点は構成障害の影響を受ける．

P(2)-074
高度海馬萎縮を認めない高齢者におけるMMSEとMOCA-Jの認知機能低下検出力の比較検討

[1]琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学（第3内科），[2]琉球大学大学院医学研究科放射線診断治療学
西平淳子[1]，渡嘉敷崇[1]，東上里康司[1]，飯田　行[2]，千葉　至[2]，與儀　彰[2]，大屋祐輔[1]

【目的】CDR≦0.5かつ頭部MRIで海馬および海馬傍回の萎縮が目立たず，非認知症と判断される高齢者の認知機能評価でMMSEおよびMOCA-Jを使用した場合に認知機能低下の検出力に差があるかを検討した．【方法】沖縄県G市在住の80歳以上高齢者45名（平均年齢84.07±3.14歳）を対象とし，面接調査（CDR評価），画像検査（VSRAD），および神経心理検査（MMSE，MOCA-J）を実施し，結果を検討した．対象者を頭部MRIのVSRAD解析による海馬および海馬傍回萎縮比（Z-score）を用いてA群；0≦Z-score＜1，B群；1≦Z-score＜2，C群；Z-score≦2の各群に分類した．各神経心理検査のCut off値は一般的に用いられているMMSE 24点未満，MOCA-J 26点未満とした．【結果】対象45名のうちCDR≦0.5は44名（CDR=0，0.5は各々15名，29名）で，1名はCDR=1であったためCDR≦0.5の44名を解析対象とした．CDR=0，0.5における各々のMMSEとMOCA-Jの結果解析では，A，B，Cの全群でMOCA-JはMMSEに比べ認知機能低下の検出率が高かった（$p<0.05$）．CDR=0のグループでよりその傾向は強かった．【結論】従来，臨床の場面ではCDR=0かつ頭部MRIで海馬萎縮が目立たず，MMSEがcut off値以上の場合は健常として判断されることが多い．Fujiwaraらの報告によると，Cut off値を26点未満とした場合，MOCA-JのMCIにおける陽性的中率と陰性的中率は各々88%，94%とされる．今回の結果から，CDR≦0.5かつVSRADで海馬および海馬傍回萎縮のない高齢者で，MMSEで認知機能正常と判断される場合でも，MOCA-Jでは認知機能低下を検出できる可能性が示唆された．

P(2)-075
ACE-Rを用いたパーキンソン病患者の軽度認知障害のスクリーニングについての検討

群馬大学病院神経内科
田代裕一，池田将樹，岡本幸市

【目的】Mini Mental State Examination（MMSE）は認知症のスクリーニング検査に頻用される．しかし，パーキンソン病（PD）の認知症スクリーニングにおいてはMMSEは天井効果が知られており，また遂行機能障害検出に適さないなど限界が指摘されている．今回はPDの軽度認知機能障害のスクリーニングについてAddenbrooke's Cognitive Examination-revised（ACE-R）日本語版（岡山大学方式）を用いて，本検査法の有用性を検討する．またPDの軽度認知機能障害における認知機能の特徴を合わせて検討する．【方法】当科に2011年10月から2012年3月の半年間に通院したPD患者及びPD以外の軽度認知障害患者（MCI）についてMMSEを施行し，24点以上の場合について，同意を得てACE-Rを施行した．MMSE24点未満は認知症として除外した．ACE-R総得点と下位項目（注意見当識・記憶・流暢性・言語・視空間）の得点を．PD-軽度認知障害群とPD-正常群，及びPD-軽度認知障害群とPD以外の軽度認知障害群とで比較した．更に，初回検査から1年後において通院が継続されている症例では可能な限り再度の検査を順次実施し，得点の変化について検討する．【結果】ACE-R を測定した症例はPD患者が35名（うち軽度認知機能障害ありが20名，なしが15名）及びPD以外の軽度認知障害患者が20名であった．PD-軽度認知障害群とPD-正常群のACE-Rとの比較では，総得点・全ての下位項目で有意差が認められた．PD-軽度認知障害群とPD以外の軽度認知障害群との比較では記憶・言語・視空間で有意差がみられ，記憶は後者が，言語・視空間では前者が低得点の傾向があった．【結論】MMSE24点以上のPDでもACE-Rで異常を検出できる場合がある．また下位項目のいずれが低下しているかにも留意して評価すべきである．

P(2)-076
リバーミード行動記憶検査（RBMT）を用いた軽度認知障害の診断：認知機能の経時変化

静岡赤十字病院神経内科
田﨑麻美，小張昌宏，佐藤真梨子，鈴木淳子，黒田　龍，今井　昇，芹澤正博

【目的】リバーミード行動記憶検査（RBMT）は軽度認知障害（amnestic MCI）の診断に有用で，MMSEやHDS-Rが比較的高値であってもRBMT標準プロフィール点14点以下またはスクリーニング点5点以下ではamnestic MCIの可能性が高いことを報告した．そこで，このような症例において，実際に認知機能の経時的低下が認められるかを検討した．**【方法】**対象は健忘症を訴えて受診し，MMSE24点以上かつHDS-R21点以上であるにもかかわらず，RBMTが低値（標準プロフィール点14点以下またはスクリーニング点5点以下）でamnestic MCIと診断した20例（平均年齢75.4±7.5歳）である．初回と，その後に検査したMMSE，HDS-R，RBMT（スクリーニング点および標準プロフィール点）の変化を比較した．なお，頭部MRI，血液検査等により変性疾患以外の可能性は否定した．**【結果】**対象患者の初回MMSEは26.3±1.8，HDS-Rは24.7±1.9と比較的高値であるが，RBMTスクリーニング点は2.9±1.7，標準プロフィール点は8.8±3.1と低値であった．その後（平均1.8±1.1年）の検査では，MMSE 22.5±3.3（$p<0.001$），HDS-R 18.8±5.1（$p<0.001$）と認知症レベルへの認知機能の有意な低下を認めた．RBMTもスクリーニング点1.9±2.1（$p<0.05$），標準プロフィール点5.9±4.6（$p<0.01$）と有意に低下した．**【結論】**健忘症を訴える高齢者では，MMSEやHDS-Rが比較的高値であっても，RBMT低値（標準プロフィール点14点以下またはスクリーニング点5点以下）の場合はamnestic MCIの可能性が高い．このような症例において，平均1.8年後には認知機能が認知症レベルへ低下することを確認した．RBMTはamnestic MCIを早期診断する際の補助的記憶検査法として有用である．

P(2)-077
リバーミード行動記憶検査（RBMT）を用いた軽度認知障害の診断：カットオフ値の検討

静岡赤十字病院神経内科
小張昌宏，田﨑麻美，佐藤真梨子，鈴木淳子，黒田　龍，今井　昇，芹澤正博

【目的】軽度認知障害（MCI）の診断には客観的な認知障害の確認が必要であるが，その評価法は一定していない．日本版リバーミード行動記憶検査（RBMT）がamnestic MCIの診断に有用かを検討した．**【方法】**対象は健忘症および他の主訴で受診し，高次脳機能検査を施行した症例である．CDR（Clinical Dementia Rating）0，0.5および1と判定した110名につき，MMSE，HDS-R，RBMT（スクリーニング点および標準プロフィール点）の結果を比較した．なお，頭部MRI，血液検査等により変性疾患以外の可能性は否定した．**【結果】**全例の内訳は，CDR0群41例（75.1±5.2歳），CDR0.5群32例（74.0±9.7歳），CDR1群 37例（79.4±5.1歳）である．CDR0群，CDR0.5群，CDR1群のMMSEはそれぞれ29.2±0.8，25.7±1.9，20.5±2.3，HDS-Rは28.8±1.1，24.1±3.3，16.1±3.9と，いずれも各群間で有意差（$p<0.01$）を認めた．各群のRBMTスクリーニング点は7.8±2.1，3.6±1.6，1.1±1.4，標準プロフィール点は18.2±3.2，9.9±3.7，3.3±2.9と，いずれも各群間で有意差（$p<0.01$）を認めた．すなわち，amnestic MCIに相当すると考えられるCDR0.5群では，MMSEやHDS-Rが比較的高値であるにもかかわらず，RBMTの低値が目立った．RBMT標準プロフィール点の14/15点をカットオフ値に設定すると，高い感度（90.6%）と特異度（85.4%）でCDR0.5群をCDR0群（健常者）から選別できた．スクリーニング点の5/6点をカットオフ値にすると，感度87.5%，特異度85.4%でCDR0.5群とCDR0群が選別できた．**【結論】**健忘症を訴える高齢者では，MMSEやHDS-Rが比較的高値であっても，RBMT標準プロフィール点が14点以下またはスクリーニング点が5点以下の場合はamnestic MCIの可能性が高い．RBMTはamnestic MCIを早期診断する際の客観的記憶検査法として有用である．

P(2)-078
音韻性錯語を伴わない復唱の障害を示した前頭側頭葉変性症

[1]国立病院機構刀根山病院神経内科，[2]同リハビリテーション科，[3]北海道医療大学心理科学部，[4]神戸学院大学人文学部人間心理学科
斎藤朋子[1]，山道啓子[2]，小川七世[3]，博野信次[4]，藤村晴俊[1]

【目的】復唱障害を主症状とする前頭側頭葉変性症（以下FTLD）の神経心理学的検討
【方法】復唱障害を初期症状として認めたFTLD症例につき，詳細な言語機能検査を実施した．【結果】症例は61歳右利き男性，主訴は物忘れ．初診時，日常生活上の問題はなく礼節は保たれていた．神経学的所見に異常なく，MMSE 19/30（計算0/5，再生2/3，復唱 0/1），WMS-R 言語性記憶54，視覚性記憶 86，注意集中79，遅延再生52と言語性記憶と遅延再生が著しく低下していた．発話は流暢で速度は正常，発話量の低下はなかった．音韻性錯語，word finding pauseはなかった．WABでは復唱と呼称の低下を認めたが，聴覚的理解は比較的保たれていた．復唱については，単語の復唱は，モーラ数，アイテム数の増加に比例してエラー数が増え，無意味語は有意味語に比べ成績が大きく低下した．短文の復唱では，2文節は可能であったが，5文節は全くできなかった．また，復唱できない言葉を同じ文意の言葉で言い換えるという特徴を認めた．脳MRI上，両側前頭葉・側頭葉の萎縮，脳血流SPECT上，同部位の血流低下を認めた．その後，約1年の経過で常同行動や脱抑制が出現進行し，FTLDと診断した．【結論】本症例は失語で発症したFTLDと考えられる．特筆すべきは，発話量の低下が無く，理解や注意の障害が軽度で，これらと復唱障害の強さが乖離している点である．FTLDに典型的な非流暢性進行性失語や意味性認知症とは異なり，また，変性疾患において復唱障害を主たる症候とするLogopenic Aphasiaとも異なる．本症例は，復唱において音韻性錯語を伴わず，同じ意味の言葉での言い換えが頻出するという点で，Warringtonらが言語性短期記憶の選択的障害によると報告した症例に類似しており，FTLDの発症パターンとしては非常にまれである．未だ不明な点が多い変性疾患に伴う失語につき，その症状の詳細な検討と症例の蓄積が重要であると考えた．

P(2)-079
遂行機能障害の行動および情動因子が家族介護者に負担に関係する

順天堂大学医学部認知症診断・治療・予防学講座
佐野　保

【目的】認知性疾患における介護負担をかける遂行機能障害の特徴を明らかにする．【方法】対象は認知性疾患の診断を受けている患者43名（男性19名，女性24名，76.6±6.8歳，アルツハイマー病26名，軽度認知機能障害11名，混合型認知症3名，レビー小体型認知症3名）の介護者である．介護者の内訳は，男性9名，女性34名，続柄は配偶者17名，子25名，子の配偶者1名である．介護者の介護負担の評価には日本語版Zarit Burden Interview（Zarit），遂行機能障害の評価にはBehavioural Assessment Dysexective Syndrome（BADS）付属のThe Dysexective Questionnaire（DEX）を使用した．過去の研究より，DEXは行動（衝動性や病識の欠如，脱抑制，攻撃性，無関心，落ち着きのなさ，反応抑制の障害，社会的規則への無関心），認知（作話，時間的順序の障害，保続，転導性の亢進，判断能力の欠如），情動（多幸やアパシー，情動的反応の浅さ）の3つの下位因子が想定されており，今回の研究ではZaritの得点と，DEXの総得点および3つの下位因子の得点に関して，Spearmanの順位相関係数を用いて分析した．【結果】ZaritとDEXの総得点において.48（P=0.0011）の有意な相関が得られた．また，ZaritとDEXの下位因子（行動，情動，認知）については，Zaritと行動では.55（P=0.0001），Zaritと情動では.61（P=0.001）の有意な相関が得られたが，Zaritと認知では有意差はなかった．【結論】遂行機能障害の中でも特に，行動因子や情動因子が介護者にとって介護負担の増大に関係することが示唆された．行動因子に関しては，攻撃性や脱抑制など介護者が対応しなければならない行動が含まれており，介護者が負担と感じやすいことが予想された．また，情動因子に関しては，アパシーを筆頭に介護者にとって感情的な交流を妨げることが介護に対する負担感を感じさせることが予想された．

P(2)-080
N-式運転適正検査装置によるアルツハイマー病患者の運転能力の評価

長崎北病院神経内科
冨田逸郎，湯淺隆行，六倉和生，中尾洋子，一瀬克浩，佐藤秀代，
瀬戸牧子，佐藤　聡，辻畑光宏

【目的】N-式運転適正検査装置（NT-932N）を用いて，アルツハイマー病患者（AD）の運転能力を評価を試みた．【対象】AD 49例（年齢　73.6±6.7歳，男性38，女性11），認知症を伴わないパーキンソン病（PD）9例（68.1±7.6歳，男性8，女性1，Y-H stage 2；2名，stage 3；7名），正常Control（Cont）24名（71.6±6.0歳，男性20，女性4）．AD はNINCDS-ADRDA の診断基準によるprobable症例．【方法】運転応力の評価にN式運転適正検査（新潟通信機械株式会社，自動車学校で実施する高齢者講習の機材として警察庁から認証）を使用．判定項目：1；単純反応検査（2下位項目），2．選択反応検査（3下位項目），3．ハンドル操作検査（3下位項目），4．注意配分・複数作業検査（4下位項目）．上位項目4項目，下位項目12項目で構成されている．判定は，個々の上位・下位項目，総合判定を5.4.3.2.1の5段階評価．記憶関連検査として，MMSE，WMS-R，CDRを施行．【結果】AD，PD，contのMMSEの結果はそれぞれ，22.1±2.86，28.44±1.24，29.29±0.95．AD49例中14例で一部の項目で改善が完全にできなかった．ADにおいて，総合評価：MMSE；P＜0.05，総合評価：CDR；P＜0.001，総合評価：WMS-Rの注意；P＜0.05（Spearman順位相関），下位項目11項目でCont.と比較してADで低スコア（Dunn’s test），検査不完全の14例中85.7%がCDR 1.0であった．PDでは総合評価のみCont.より低値（P＜0.05）であった．総合評価cut off値を1にすると，感度40.8%，特異度100%．**【結論】**ADにおける運転能力の低下は，記憶力特に注意/集中力の低下が大きな要因と考えられる．

P(2)-081
現代日本に適した新しい認知症BPSDスコアの有用性

岡山大学神経内科
阿部康二，倉田智子，佐藤恒太，表　芳夫，河野祥一郎，出口健太郎，
山下　徹，池田佳生

【目的】約20年前の欧米白人のデータを元に作成されたものではないオリジナルなものとして，認知症を取り巻く社会的家庭的環境が大きく変化してきている現代日本での認知症診療に有用な新しいBPSDスコアの作成し既存のスコアと比較しBPSD症状評価に資する．【方法】日本国内某県内の「認知症の人と家族の会」会員129名にアンケート表を郵送し，認知症患者のBPSD症状の頻度と介護者としての介護困難度，介護者自身の身体的心理的問題など45項目について調査を行い，返送されてきた回答を集計解析し，そのデータを元に新しいBPSDスコアを試作し認知症患者で168例で評価した．また既存のNPI（neuropsychiatry inventory）と比較した．【結果】129名へのアンケート調査は複数回答によるBPSD10項目の頻度としては，食排泄行動異常が43.6%と最も多く，次いで徘徊，幻覚妄想，意欲低下，攻撃性・暴言，昼夜逆転の順であった．しかし同じBPSD10項目の中でも，最大3択指定の介護困難項目としては，徘徊が29.5%と最も高く，次いで食排泄行動異常，幻覚妄想，攻撃性・暴言，昼夜逆転の順となり，意欲低下や暴力行為，焦燥イライラはわずか0-3.8%に過ぎなかった．この結果をもとに，BPSDの頻度（0-45%）と介護困難重症度（0-30%）を座標軸として各々項目をプロットし0-9点まで配点した．この試作版BPSDスコアは44点満点でBPSDスコアはこの範囲に比較的よく分散していた．さらにNPIとはR=0.783で良く相関していた．【結論】現代日本の認知症介護者から得られたデータを元に，頻度と重症度に応じて重み付けを付けた新しいBPSDスコアを作成したが，既存のNPIスコアとの良い相関が得られたので，認知症の評価や治療効果判定に有用性がある．

P(2)-082
神経疾患における視覚的感覚記憶の検討（予備研究）

[1]国立病院機構横浜医療センター神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
岡本光生[1]，齊藤麻美[1]，菅原恵梨子[1]，田中章景[2]，髙橋竜哉[1]

【目的】外部からの刺激の視覚的・音響的・音声的特徴を抽出して，最大1～2秒程度のごく短時間保持される意識されない記憶は感覚記憶と呼ばれる．視覚的感覚記憶については1960年代から提唱されているが，臨床現場で患者を被験者として検討した報告は調べた限りでは存在しない．今回神経疾患の患者で視覚的感覚記憶についてどのような傾向が得られるか，課題を作成して予備研究を行った．【方法】脳梗塞，多系統萎縮症，運動ニューロン疾患の患者3人に対して，円形に10個の数字をごく短時間（500ミリ秒）提示し，100ミリ秒後にそのうちの1つの場所に手がかりを提示する．500ミリ秒後にテスト刺激の数字を手がかりの場所に提示して，その数字が直前に提示したものと一致するかどうかをforced choiceで答えさせ，健常者と比較した．【結果】健常被験者の平均正解率73.9±6.9%に対して，脳梗塞患者では58.3%，多系統萎縮症患者では56.7%とチャンスレベルに近い正解率になったが，運動ニューロン疾患患者では66.7%と健常被験者に近い正解率が得られた．【結論】健常被験者における先行研究での正解率は70～80%としている報告が多く，今回の結果と差はない．視覚的感覚記憶はfronto-parietal networkとの関連が示唆されており，今回の予備研究でも脳疾患と神経筋疾患で正解率に差がみられたことから，今後被験者数を増やしていくことで疾患や障害部位での傾向が得られていくと考えられる．

P(2)-083
アンケート形式の質問票による認知症スクリーニングの有用性の検討

[1]和歌山県立医科大学医学部神経内科，[2]和歌山県立医科大学附属病院認知症疾患医療センター，[3]ダイアル・サービス株式会社
檜皮谷泰寛[1]，廣西昌也[1,2]，伊東秀文[1]，有田奈祐香[2]，柴田貴志[2]，三溝雄史[2]，
武知美佳[2]，奥村匡敏[2]，小倉光博[2]，篠崎和弘[2]，河南憲子[3]，塚原雅子[3]

【目的】日本の高齢化社会に伴い，アルツハイマー型認知症（AD）が急増している．行政としては認知症疾患センターの設立などを通して早期受診，早期発見などの啓蒙活動が行われている．今回我々は認知症のスクリーニング検査としてアンケート形式や電話などでも行える質問票を作成し，認知症スクリーニングとしての有用性を検討した．【方法】質問票は中核症状に対する設問が10項目，周辺症状に対する設問が10項目の合計20項目で作成し，また介護者用の質問票も作成した．アルツハイマー型認知症27例（男性7例，女性20例，年齢78.2±5.2歳）とその介護者および認知機能障害を認めない健常者30例（男性13例，女性17例，年齢69.6±5.4歳）に対し認知症スクリーニングとして質問票をアンケート形式で施行した．AD症例と健常者の比較および，質問票のスコアと認知機能障害の程度（長谷川式認知症スケール：HDS-R）との相関の有無について統計学的に検討を行った．【結果】質問票のスコアにおいて健常者とAD患者で有意差を認めた．またADの重症度を軽症群，重症群にわけ検討を行ったが，軽症群と健常者の間にも有意差を認めた．質問票のスコアとHDS-Rとの比較では，HDS-Rと介護者の解答との間に有意な相関が認められたが，患者本人の解答とは有意差を認めなかった．【結論】　本質問表を使用することにより，簡便に認知機能障害の有無を判定し病院を受診するきっかけとなるスクリーニング検査として有用であると考えられる．また，本人の解答と認知機能障害の程度の相関は認めなかったが，介護者からの聞き取りやアンケートにより患者さん本人の認知機能障害の程度を推測でき，入所者などの高齢者に対する認知機能の評価として有用な可能性も示唆される．

P(2)-084
LRRK2 causes impairment of protein degradation pathways and cell death in mice

[1]Center for Neurologic Diseases, Dept. of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, [2]Dept. of Developmental Biology, Washington University School of Medicine, [3]Center for Human Genetic Research, Dept. of Neurology, Massachusetts General Hospital, Program in Neuroscience, Harvard Medical School
山口浩雄[1]，Youren Tong[1]，Emilie Giaime[1]，Scott Boyle[2]，
Raphael Kopan[2]，Raymond J. Kelleher III[3]，Jie Shen[1]

[Purpose] [Method] Mutations in leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) are the most common genetic cause of Parkinson's disease. LRRK2 is a large protein containing a small GTPase domain and a kinase domain, but its physiological role is unknown. To identify the normal function of LRRK2 in vivo, we generated two independent lines of germ-line deletion mice. [Results] The dopaminergic system of LRRK2-/- mice appears normal, and numbers of dopaminergic neurons and levels of striatal dopamine are unchanged. However, LRRK2-/- kidneys, which suffer the greatest loss of LRRK compared with other organs, develop striking accumulation and aggregation of α-synuclein and ubiquitinated proteins at 20 months of age. The autophagy-lysosomal pathway is also impaired in the absence of LRRK2, as indicated by accumulation of lipofuscin granules as well as altered levels of LC3-II and p62. Furthermore, loss of LRRK2 dramatically increases apoptotic cell death, inflammatory responses, and oxidative damage. [Conclusion] Collectively, our findings show that LRRK2 plays an essential and unexpected role in the regulation of protein homeostasis during aging, and suggest that LRRK2 mutations may cause Parkinson's disease and cell death via impairment of protein degradation pathways, leading to α-synuclein accumulation and aggregation over time.

P(2)-085
LRRK2新規基質の探索

[1]順天堂大学大学院医学系研究科老研センター，[2]理化学研究所脳科学総合研究センター，[3]順天堂大学大学院医学系研究科神経変性疾患病態治療探索講座，[4]順天堂大学医学部脳神経内科
金尾智子[1]，松本　弦[2]，貫名信行[3]，今居　譲[3]，服部信孝[1,4]

【目的】晩発性パーキンソン病原因遺伝子産物LRRK2はプロテインキナーゼであり，その基質を同定しLRRK2シグナルを解明することは病理メカニズムを理解する上で重要である．現在まで複数の基質が同定されているがLRRK2による発病メカニズムの全貌解明に至っていない．発病メカニズムを解明すべく，比較リン酸化プロテオミクスと定量プロテオミクス（安定的同位体ラベルをした複数のタンパク質の増減を網羅的に検索する技術）を組み合わせてLRRK2の新規基質同定を目指している．本発表では現段階までの結果について発表する．【方法】LRRK2$^{+/+}$およびLRRK2$^{-/-}$マウスの脳組織よりライゼートを調整し安定的同位体（iTRAQ）でラベルした．質量分析を行いLRRK2$^{-/-}$で発現が有意に低下（または上昇）しているリン酸化タンパク質の同定をおこなった．【結果】LRRK2$^{-/-}$で特異的に発現が低下する1因子の同定に成功した．ウエスタンブロットにおいても有意な発現量の減少が認められた．【結論】マウスの脳においてLRRK2新規基質を同定した．今後は新規基質の分子メカニズムの解明を行う予定である．

P(2)-086
Parkinノックアウトマウスにおける放出機構の検討

[1]順天堂大学医学部神経内科，[2]順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態治療研究センター，[3]順天堂大学大学院医学研究科神経変性疾患病態治療探索講座，[4]順天堂大学スポーツ健康科学部スポーツ科学科，[5]杏林大学医学部生化学教室
江口博人[1]，今泉美佳[5]，塚口ケネス[4]，福嶋佳保里[2]，佐藤栄人[1]，舩山　学[1,2]，斉木臣二[1]，波田野琢[1]，久保紳一郎[1]，今居　譲[3]，永松信哉[5]，服部信孝[1,2]

【目的】Parkinノックアウトマウス（Parkin K0）の神経内分泌細胞の形態，放出機能を検討した．【方法】Parkin KO 初代培養細胞（膵β細胞，大脳皮質細胞）とMEF，これらの細胞骨格蛋白（actin，septin）とSNARE蛋白の発現量，局在，構造変化を主に全反射蛍光顕微鏡（TIRFM）を用いて検討した．Parkin KOにおける膵β細胞の放出機能をTIRFMにて解析した．Parkin KOのsynaptosome分画におけるSNARE蛋白と細胞骨格蛋白の結合を免疫沈降法にて検討した．Parkin KOの初代培養神経細胞の形態，可塑性を検討した．Parkin KO（n=4），PARK2患者（N=20）に対してOGTTを施行した．【結果】Parkin KOの初代膵β細胞は有意に放出能が低下した．Parkin KO 膵臓β細胞，MEFにおいて細胞骨格蛋白の細胞膜上での重合化を認め，synaptosome分画においてSNARE蛋白とseptin，actinの結合の増加が確認された．Parkin KO初代培養神経細胞に神経突起の形態的異常を認めた．Parkin KO，PARK2患者に耐糖能異常を認めた．【結論】PARK2の病態として神経内分泌細胞の細胞骨格蛋白の異常による神経突起の形態的異常，放出機構の障害が考えられた．

P(2)-087
Parkin遺伝子はチオエステル中間体を形成する

[1]慶應義塾大学医学部神経内科，[2]東京都医学総合研究所蛋白質代謝研究室
久住呂友紀[1,2]，井口正寛[2]，尾勝　圭[2]，小谷野史香[2]，木村まゆみ[2]，鈴木則宏[1]，田中啓二[2]，松田憲之[2]

【目的】Parkinはユビキチンを標的タンパク質に付加するRING-In-between-RING（RBR）ファミリーに属するユビキチンリガーゼ（E3）である．所属の研究室ではParkinはPINK1と協調して不良ミトコンドリアの処理において中心的な役割を果たしていることを報告した．近年HHARIという同ファミリーに属するE3は，本来はHECT型E3の特徴であるユビキチンーチオエステル中間体を形成することが報告されたが，Parkinに関しては不明である．本研究では当研究室従来の実験系を用いてParkinのチオエステル形成の有無を含めたParkinのE3活性獲得のメカニズムを明らかにすることを目的とする．【方法】ユビキチンーチオエステル中間体は不安定であることから，まずParkin遺伝子のチオエステルを形成すると予想されるRING2部位のCysをSerに変換することによりユビキチンーエステル中間体として観察できるようにベクターを作成．変異型Parkin遺伝子導入細胞をCCCPという脱共役剤で処理後（膜電位を低下させる既存の方法），sampleにつきParkin抗体にてウェスタンブロットを行った．同様に，ParkinやPINK1の疾患関連変異体における中間体形成の有無を確認した．またPINK1発現やParkinのリン酸化と中間体形成との関連も検証した．【結果】CCCPを用いた実験系により新規のParkinのユビキチンーエステルバンドが観察された．同バンドはParkin疾患関連変異体では消失していることから，中間体形成はParkinson病発症のメカニズムに関わっていることが示唆された．またPINK1の発現はParkinの中間体形成には不可欠であり，ミトコンドリア膜電位の低下にともなってParkinがリン酸化されることが中間体形成には必須であることを確認した．【結論】Parkinはチオエステル中間体を形成することによりE3活性を獲得する．さらに中間体形成はPINK1やParkinのリン酸化依存的である．これら現象はParkinson病発症に関わっていることが示唆される．

P(2)-088
DNAJC6遺伝子異常によるパーキンソン病発症機序解析

[1]東北大学医学部神経内科，[2]岡山大学医歯薬学総合研究科神経情報学
長谷川隆文[1]，菅野直人[1]，今野昌俊[1]，三浦永美子[1]，三好　耕[2]，浅沼幹人[2]，菊池昭夫[1]，青木正志[1]，武田　篤[1]

【目的】近年常染色体劣性遺伝形式をとる若年性パ-キンソン病の新たな原因遺伝子として，エンドサイトーシス時のクラスリン脱被覆を制御するAuxilin分子をエンコードする*DNAJC6*の点変異（c.801-2 A->G）が報告された．同変異はスプライシング異常を誘導し，正常型*DNAJC6* mRNA減少を生じる．神経特異的タンパクであるAuxilinは神経突起終末に高発現するが，同部位に発現するドパミン受容体はクラスリン依存性エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれることが知られている．本研究では，ドパミン受容体エンドサイトーシス過程における*DNAJC6*遺伝子の関与を検討し，同遺伝子異常によるパーキンソン病発症機序を解明することを目的とする．【方法】EGFP-タグを付加したドパミンD1受容体（D1R）およびD2受容体（D2R）を発現するプラスミドを作成し，これをHEK293細胞，COS7細胞およびSH-SY5Y神経細胞に過剰発現させ，安定発現株を作成した．次いで，同細胞培地中にドパミンおよび各種ドパミン受容体リガンドを添加し，共焦点レーザー顕微鏡下にて経時的に受容体内在化を観察可能な細胞を作成した．同受容体内在化アッセイモデルを用い，*DNAJC6*遺伝子のRNAi法によるサイレンシングあるいは*DNAJC6*発現抑制剤がドパミン受容体内在化に及ぼす影響を観察した．【結果】過剰発現D1Rは細胞膜上に局在したが，D2Rは細胞にてゴルジ体と思われる小器官に分布したため，受容体内在化アッセイはD1R発現細胞を用いて実施した．D1Rはドパミンおよび D1アゴニスト投与にて内在化を示したが，*DNAJC6*遺伝子のサイレンシングにより同過程が影響を受けることが確認された．【結論】*DNAJC6*遺伝子異常は，神経終末でのドパミン受容体エンドサイトーシス過程を障害する可能性が示唆された．

P(2)-089
GBA変異によるグルコシルセラミダーゼの局在の検討

順天堂大学医学部神経学講座
王子　悠，森　聡生，波田野琢，久保紳一郎，服部信孝

【目的】近年Gaucher病の原因遺伝子である*GBA*がParkinson病（PD）のリスク遺伝子として注目されている．*GBA*変異が関与するPDではLewy小体がみられ孤発性PDの病態解明の点においても注目されている．また*GBA*の遺伝子産物であるグルコシルセラミダーゼ（GCase）は膜輸送の関連する細胞内小器官であるリソソームに局在するが，変異GCaseの局在の変化がPDの病態に関与している可能性が考えられる．今回，我々は変異GCaseの局在の変化に関して膜輸送に関連を持つオルガネラに焦点をしぼって検討した．【方法】ヒト培養細胞に野生型（Wt）および変異（Mt）*GBA*遺伝子を導入し，局在の変化について免疫染色で検討した．また，上記の細胞について細胞分画を行い膜成分におけるGCaseの局在についてウェスタンブロットで検討した．【結果】免疫染色ではMt GCaseはWt GCaseに比べて局在が変化した．細胞分画法による局在の検討ではMtとWtの比較で明らかな変化は見られなかった．【考察】*GBA*変異によるGCaseの局在変化とPDの病態の関係について更なる検討が必要と考えられる．

P(2)-090
PINK1依存的なParkinのリン酸化修飾はPINK1/Parkin経路マイトファジーに必要である

[1]順天堂大学神経学，[2]順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座，[3]京都大学大学院薬学研究科製剤機能解析学分野，[4]順天堂大学老研センター
福嶋佳保里[1]，今居　譲[2]，吉田繁治[3]，石濱　泰[3]，金尾智子[4]，佐藤栄人[1]，服部信孝[1]

【目的】遺伝性パーキンソン病（PD）原因遺伝子産物ParkinとPINK1は，それぞれユビキチン連結酵素及びセリン・スレオニンリン酸化酵素である．ParkinとPINK1は協働して膜電位が低下した不良ミトコンドリアを認識し，分解することで恒常性を維持していると考えられている．両遺伝子病因変異体においてこれらの機能が阻害されることから，PINK1/Parkin経路によるマイトファジーの破綻はPD発症に関与することが推察される．本研究ではこのマイトファジーの分子メカニズムの解明から若年性パーキンソン病発症機構を考察することを目的とした．【方法】リン酸化タンパクの検出には，リン酸化アッセイ法，Phos-tagウエスタンブロット法を，細胞内局在の解析は免疫染色法を用いた．また個体レベルの評価にはショウジョウバエモデルを解析した．【結果】ミトコンドリア膜電位の低下に伴い，PINK1のキナーゼ活性依存的にParkinがリン酸化された．この非リン酸化変異体において，Parkinのミトコンドリア移行と外膜タンパク群の分解が遅延した．また*PINK1*患者由来の線維芽細胞では，Parkinのリン酸化は検出されなかった．さらに，ショウジョウバエの表現型解析において，Parkin欠失によるミトコンドリア変性は野生型Parkinを発現させると改善したが，非リン酸化型Parkinを発現させたハエでは部分的にしか改善されなかった．【結論】PINK1のキナーゼ活性依存的なParkinリン酸化修飾は，PINK1/Parkin経路によるマイトファジーの制御に必要であると考えられた．また，このリン酸化は個体レベルにおいてミトコンドリアの維持に必須であり，*Parkin*と*PINK1*に連鎖するPD発症機構に関与する可能性を示唆している．

P(2)-091
PINK1/parkin pathwayにおける機能調節低分子化合物の網羅的解析

[1]京都大学神経内科，[2]京都大学大学院医学研究科形態形成機構学
張　長亮[1]，奥野友紀子[2]，萩原正敏[2]，高橋良輔[1]

【目的】PINK1，parkinは協調してミトコンドリア（Mt）のメインテナンスに関与し，パーキンソン病（PD）の発症に寄与すると言われている．ダメージを受けたMtの膜電位が脱分極し，PINK1によりparkinが細胞質から動員され，損傷Mtの分解を促進する．我々はPD発症メカニズムの解明やPD治療薬開発を目的に，PINK1/parkin pathwayの機能を調節する低分子化合物のスクリーニングを行った．【方法】1．イメージングアナライザーArrayScan，及び蛍光タンパク質Venus標識したparkin（V-parkin）のstable cell lineを活用したハイコンテントスクリーニング（HCS）システムを樹立．2．640種類の低分子化合物からスクリーニングを行った．3．得られた候補について，parkinの細胞内局在や活性化，Mt膜電位，PINK1の分解代謝等におけるキャラクター解析を行った．【結果】1．HCSシステムを確立できた．このシステムでV-parkinのMtへの動員が面積の減少で定量化されている．2．HCSの結果，3種類の薬剤がMt膜電位依存的にparkinをMtに動員させ，活性化した．逆に，3種類がMt膜電位脱分極剤に対抗して，V-parkin面積を増加させた．うち1つはPINK1を著明に分解し，不安定化させ，残り2つはMt膜電位を有意に上昇させることが判明した．【結論】細胞をベースにしたHCSシステムが確立され，PINK1/parkin pathwayの機能調節因子のスクリーニングに成功した．得られた候補化合物はすべてMt膜電位やPINK1の代謝を調節することによりparkinの動員や活性化に関与しており，今までの報告を裏つけている．今回得られた候補はPD発症メカニズムの基礎研究や将来PD治療薬の開発に繋がると考えられる．

P(2)-092
PLA2G6における細胞内局在の検討

順天堂大学医学部神経学講座
森　聡生，王子　悠，波田野琢，久保紳一郎，服部信孝

【目的】*PLA2G6*は常染色体劣性Parkinson病であるPARK14の原因遺伝子であると知られているが，同時に乳児型神経軸索ジストロフィー（INAD）の原因遺伝子でもある．しかしながら，PLA2G6の詳細な細胞内局在や生化学的機能については不明な点が多い．そこで我々はPLA2G6を過剰発現させたヒト由来培養細胞を用いて細胞内局在の検討を行った．膜輸送異常が病態に関与していることが報告されているため，正常型と変異型で膜の局在変化を観察した．【方法】PLA2G6の正常型・変異型の蛋白を過剰発現させたヒト由来培養細胞を使用して，細胞免疫染色法で共焦点顕微鏡をもちいて局在の変化を観察した．次に細胞分画法およびWestern blot法により膜の局在の変化について生化学的検討を行った．【結果】正常型と変異型では，細胞免疫染色法で局在の変化が示唆された．膜の局在の変化は正常型と変異型で差異はみとめられなかった．【結論】PLA2G6を過剰発現させたヒト由来培養細胞での正常型と変異型では局在の変化がみとめられPARK14の病態に関わる事が示唆された．PLA2G6の詳細な細胞内局在の同定ならびに機能解析を行う事で病態解明につながる可能性がある．

P(2)-093
ペリー症候群の原因遺伝子産物ダイナクチンの機能解析

[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科，[2]順天堂大学医学部老人性疾患病態・治療研究センター
石川景一[1]，斉木臣二[1]，今道洋子[1]，佐藤栄人[1]，河尻澄宏[1]，李　元哲[2]，服部信孝[1]

【目的】ペリー症候群は，うつ，無気力，l-dopa反応性のパーキンソニズム，体重減少，中枢性換気障害を呈す疾患で，1975年にPerryらによって初めて報告された．常染色体優性遺伝形式を呈す稀な疾患で，これまでに本邦からの報告を含む11家系が報告されている．2009年にペリー症候群の原因遺伝子として第2染色体短腕上にあるダイナクチンタンパク質複合体のp150gluedをコードする遺伝子（*DCTN1*）のエクソン2上に変異が同定され，これまで5つの変異（p.G71A，p.G71E，p.G71R，p.T72P，p.Q74P）が報告された．さらにペリー症候群の患者脳病理検索にて，神経細胞質内にダイナクチン凝集体が指摘されている．ペリー症候群の病態解明のため，この変異蛋白によるヒト培養細胞への影響を検討した．【方法】ヒト培養細胞（HeLa cells）に，GFP tag 付き*DCTN1*のWild type（WT）とペリー症候群のpathogenic mutationプラスミドを遺伝子導入し，免疫蛍光染色法によりそのダイナクチン蛋白の細胞内局在の違いを検討した．さらにGFP tag付き*DCTN1*導入による細胞毒性を検討するために細胞死を，汎カスパーゼインヒビターであるz-VADの有無で検定した．【結果】変異蛋白を導入した細胞では，細胞質内に異常凝集体が観察されたが，WTでは凝集体は認めなかった．さらに変異ダイナクチンを導入した細胞では有意に細胞死が誘導され，細胞死はz-VADにより抑制された．【結論】ペリー症候群の病態には，神経細胞でのダイナクチン変異タンパク質凝集体によるアポトーシスが関わっている可能性がある．

P(2)-094
α-シヌクレインのX線小角散乱（SAXS）および中性子小角散乱（SANS）を用いた構造解析

[1]大阪大学大学院医学系研究科神経内科学，[2]日本原子力研究開発機構，[3]大阪大学蛋白質研究所，[4]理化学研究所放射光科学総合研究センター，[5]The Institut Laue-Langevin
荒木克哉[1]，藤原　悟[2]，八木寿梓[3]，鯨井　仁[1]，松尾龍人[2]，小田俊郎[4]，Anne Martel[5]，Joseph Zaccai[5]，望月秀樹[1]

【目的】これまで大腸菌から精製されたα-シヌクレイン（αSyn）は特定の構造をもたない単量体であると報告されてきたが，最近になって生体内のαSynや変性しにくい条件で精製されたαSynが四量体として安定に存在する可能性が報告された．今回，我々は従来の手法で大腸菌から精製されたαSynも緩衝液などの条件によって安定な多量体を形成する可能性がないかを，X線や中性子線を用いて，構造解析的な観点から検証することとした．【方法】ヒトαSyn の遺伝子をpET23a（+）ベクターに導入し，大腸菌BLR（DE3）を用いて，αSyn蛋白を発現させた．90℃で15分間の加熱処理を加えた上で，イオン交換クロマトグラフィーおよび高速液体クロマトグラフィーを用いて精製し，凍結乾燥して-80℃で保存した．測定直前にPBS（pH7.4），HEPES（pH7.4），酢酸ナトリウム（pH3.0）の各緩衝液に溶解して試料を調製し，SPring-8のBL45XUにて X線小角散乱（SAXS），フランスのILLにて中性子小角散乱（SANS）による解析を行った．なお，PBSに溶解した試料については，ドーパミンを添加した測定も行った．【結果】散乱曲線からは，αSynは基本的には特定の構造を持たない天然変性蛋白質であると考えられたが，溶液条件の違いにより，その大きさが変化する可能性が示された．また，低pHにおける大きな会合体の形成とドーパミン添加による構造変化を示唆する結果を得た．【結論】SAXSおよびSANSの解析結果からは，これまでの報告と同様に大腸菌から精製されたαSynは特定の構造をもたない単量体であると考えられた．しかし，緩衝液の種類や添加薬物といった何らかの要因で構造がかなり変化する可能性が示唆された．

P(2)-095
Magnesium concentration of CSF did not response to changes in serum in mice

[1]中国桂林医学院病理生理学部門，[2]東京都神経科学総合研究所神経病理部門，[3]信州大学医学部神経難病学講座分子病理学部門，[4]東京都健康安全研究センター水質研究科飲料水研究室
孫　立元[1,2]，小柳清光[2,3]，小杉有希[4]，川上恵美子[2]，橋本智代[2]

【目的】Investigation the normal Magnesium(Mg) concentration in cerebrospinal fluid(CSF) in C57BL/6J (B6) and ICR mice, and the response after intraperitoneal injection of Mg sulfate in the B6 mice.【方法】Collection of samples from serum and CSF in C57BL/6J (B6) and ICR mice. Intraperitoneal injection of Magnesium sulfate in the B6 mice, and collection of samples from serum and CSF. The samples were diluted 1, 000-fold with milliQ water and Mg concentration was measured using quadrupole ICP-MS.【結果】In B6 mice, the normal Mg concentration in the CSF was 0.89 ± 0.11 mM, being lower than that in serum, which was 1.38 ± 0.12 mM, whereas in ICR mice the corresponding values were 1.00 ± 0.12 mM and 1.10 ± 0.09 mM, respectively. No significant alteration was found in the CSF of B6 mice injected intraperitoneally with Mg, even though the serum Mg concentration was significantly increased.【結論】Magnesium concentration of CSF did not response to changes in serum in B6 mice.

P(2)-096
Vitamin D supplement to prevent deterioration in Parkinson's disease

[1]東京慈恵会医科大学葛飾医療センター神経内科，[2]東京慈恵会医科大学分子疫学研究室
鈴木正彦[1]，橋本昌也[1]，大本周作[1]，野矢三樹[2]，吉岡雅之[1]，川崎敬一[1]，浦島充佳[2]

Purpose: In our previous study, higher 25-hydroxyvitamin D levels and the vitamin D receptor (VDR) FokI/CC genotype were associated with milder Parkinson's disease (PD). We evaluated whether vitamin D3 supplementation inhibits PD progression in patients sub-grouped by VDR genotypes. Methods: Patients with PD (n=114) were randomly assigned to receive vitamin D3 supplements (n=56; 1200 IU/day) or placebo (n=58) for 12 months in a double-blind setting. Outcomes were changes from baseline and the percentage of patients not worsening in modified Hoehn & Yahr (HY) stage and Unified PD Rating Scale (UPDRS). Results: Compared with placebo, vitamin D3 significantly prevented deterioration of the HY stage in patients. Interaction analyses were performed to evaluate effect modification by VDR genotypes. VDR FokI genotypes modified the effect of vitamin D3 on changes in HY stage (P=0.045), UPDRS total (P=0.039), and UPDRS Part II (P=0.021). Compared with placebo, vitamin D3 significantly prevented deterioration of the HY stage in patients with FokI/TT and FokI/CT but not FokI/CC. Similar tendencies were observed in UPDRS total and Part II. Conclusions: Vitamin D3 supplementation may prevent deterioration of PD in patients with FokI/TT or CT genotypes without triggering hypercalcaemia.

P(2)-097
パーキンソン病患者の体重減少に対する中鎖脂肪酸を含む経腸栄養剤摂取の効果

聖マリアンナ医科大学病院神経内科
白石　眞，及川律子，佐々木直，眞木二葉，長谷川泰弘

【目的】体重減少を呈するパーキンソン病(PD)に対する中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)を豊富に含んだ栄養剤の投与が，ghrelinやleptinを介する栄養状態の改善に加えてPD臨床評価スケールに影響を及ぼすか否かを明らかにする．【方法】本研究は，過去6～12ケ月以内に明らかな原因なく5%以上の体重減少を呈したPD患者を対象としたオープンラベル前向き試験である．文書同意を得た後，ラコールNF® 400ml/日を連日12週間投与し，投与開始日と12週後に体重，PD臨床評価スケールUPDRS Part別合計スコアー，血清prealbumin，active ghrelin，desacylghrelin，leptin値を評価し，投与前後で比較した．【結果】計10例を登録し，ラコールNF® 400ml/日を試験期間の80%以上の日数服用できたもの（プロトコール完遂例）は7例であった．他の3例は，200ml/日の減量摂取となったもの1例，試験中止2例（大腿骨頸部骨折によるもの1例，本人の希望によるもの1例）であった．ラコールNF®摂取前後で，UPDRS Part I 6.1%，Part II 16.2%，Part III 10.8%，Part IV 5.2%の改善がみられ，体重は7.2%，prealbumin7.9%，active ghrelin 36.9%，desacylghrelin 0.8%の上昇，leptin 20.6%の低下が観察された．【結論】PDの体重減少に対するMCTを含む経腸栄養剤の摂取は，PDの運動機能や日常生活動作への影響は少ないものの，ghrelinの作用を介する効率的な栄養改善効果が期待される．

P(2)-098
パーキンソン病患者における水素水の無作為化二重盲検試験

[1]順天堂大学附属越谷病院神経内科，[2]順天堂大学附属順天堂医院脳神経内科，[3]名古屋大学神経内科，[4]日本医科大学加齢化学系
頼高朝子[1,2]，高梨雅史[2]，平山正昭[3]，中原登志樹[2]，太田成男[4]，服部信孝[2]

【目的】パーキンソン病(PD)の病因の一つに酸化的ストレスは以前より知られている．分子状水素が・OHラジカルを選択的に減少させ酸化ストレスの関与する疾患治療に期待が持たれており，パーキンソン病の疾患モデルであるMPTPマウスに水素水を飲水させたところドパミン神経細胞の減少を抑えることができ，ストレス負荷マウスで海馬神経前駆細胞の増殖低下を抑制したことからレビー小体病にも効果が期待できる．PD患者で水素水の改善効果が得られるか検討した．【方法】無作為化二重盲検併行群間試験をレボドパ内服中の18例のPD患者で行った．主評価項目は48週目のtotal UPDRS の変化量．水素水（水素水群）はアキュエラブルー（ecomo International）で作成し2～3時間以内に飲用し，計1000ml/日とした．偽水群は水素を含有しないアキュエラブルー疑似機器を用いて作成した．【結果】偽水群の1例で頻尿のため脱落した．UPDRSのベースラインからの平均変化は偽水群 +1.43 (SD 6.83) に対し水素水群 5.67 (SD 8.41) と有意差を認めた．パートII及びIII，8-OHDGには有意差は認めなかった．【結論】レボドパ内服中のPD患者において水素水は安全でかつ症状改善効果を認めた．水素分子は選択的に・OH ラジカルを減少させるものの，O_2^{-}・，H_2O_2，NO・には作用しない．慢性疾患の長期摂取にも水素分子は副作用を伴わなかった．本試験は最初のPDに対する水素水の無作為化二重盲検試験の報告である．少数で短期間の試験でもUPDRSで有意差を生じたが，さらにdenovoの患者やL-dopa未内服の患者を含めた多数患者で，長期間の試験が必要である．

P(2)-099
パーキンソン病に対する酸補充療法の検討

[1]国立病院機構旭川医療センター脳神経内科，[2]国立病院機構旭川医療センター臨床研究部
油川陽子[1]，村上千聡[2]，吉田亘佑[1]，鈴木康博[1]，黒田健司[1]，木村　隆[1]，箭原　修[1]

【目的】パーキンソン病(PD)の治療にはL-DOPAによるドーパミン補充療法が行われる．L-DOPAの吸収には胃酸が重要な役割を果たしていると考えられ，胃内のpHが重要である．これまで我々は胃切除後のPD患者に対して香醋による酸補充療法を行い，臨床症状の改善を認めた．しかし，症状の改善と相関したL-DOPAの血中濃度の上昇はみられなかった．そこで，L-DOPAの吸収に影響を与える因子として，香醋に含まれる蛋白質によるL-DOPA吸収時競合も考慮し，今回我々は香醋よりアミノ酸量の少ない黒酢を用いて血中濃度や臨床症状の変化ついて検討した．【方法】本臨床研究に同意されたPD患者4名（平均年齢77.5才，男2人，女2人，平均罹病期間5.0年）を対象に行った．酸補充療法としてL-DDOPA製剤内服時に，市販されている黒酢を一日3カプセル内服（3回分服）してもらい，内服前後の臨床症状およびL-DOPA血中濃度測定（L-dopa製剤内服直前，30分後，60分後，120分後，180分後，240分後）を行った．L-dopaの血中濃度測定はSRLに依頼し，HPLC-ECD法を用いてL-dopa血中濃度を測定した．臨床症状に関しては，10m歩行とUPDRS-IIIを用いて評価した．【結果】PD患者において黒酢の内服前後でUPDRS-Ⅲが，内服前後で平均30.25から24.5へと低下し，臨床症状は有意に改善した．10m歩行では，換算歩数，歩行周期，歩行率，力強さ，歩行速度，歩幅のいずれにおいても内服前後で有意な改善を認めなかった．またL-DOPAの血中濃度は1例でCmaxの上昇を認めたが，2例でCmaxの低下とTmaxの延長を認めた．【結論】黒酢の投与はL-DOPA製剤の併用下でUPDRS-Ⅲを改善させ，PDの運動症状の改善に寄与することが示唆された．

P(2)-100
未治療パーキンソン病患者における食事性低血圧と起立性低血圧の関連性

[1]東京慈恵会医科大学附属第三病院神経内科，[2]東京慈恵会医科大学附属病院神経内科
梅原　淳[1]，岡　尚省[1]，豊田千純子[1]，井口保之[2]

【目的】早期未治療のパーキンソン病（PD）および認知症を伴うパーキンソン病（PDD）における食事性低血圧（PPH），起立性低血圧（OH）の評価を行い，同疾患におけるPPHとOHの関連性を検討した．【方法】2010年10月から2012年12月まで入院精査加療を施行した全20名を対象とした．対象患者の男性7名，女性13名であり，平均年齢は75.5±4.2，平均罹病期間は3.0±3.1，UPDRS motor scoreは18±9，MIBG後期像H/M比の平均値は1.31±0.28であった．PPHの評価として，前日21時以降は絶飲食（カロリーを含まない飲水を除く）とし，翌日午前中に75g oral glucose tolerance test（75gOGTT）を施行した．20分間の安静後に75g glucoseを経口摂取し，以降120分間安静臥位にて10分毎に血圧，脈拍の変動を評価した．またOHの評価として，食事の影響を除くため食後3時間以上経過した時間帯にHead up tilt試験を施行した．20分間の安静臥位の後，60°のtilt upを施行し，1分毎に血圧，脈拍の変動を評価した．【結果】PPHを全体の50%にあたる10名に，OHを50%にあたる10名に認めた．OHを認めた10名中7名にPPHを認め，OH合併例ではPPHの有病率が有意に高かった．一方で，PPHによる収縮期血圧の低下度とOHによる収縮期血圧の低下度に相関は認めなかった．またPPHの有無と性別，罹病期間，UPDRS motor score，MIBG後期像H/M比に関連を認めなかった．【結論】未治療PDおよびPDD患者において，PPHの有病率はOH合併例で高くなると考えられた．

P(2)-101
進行性核上性麻痺に対する3系統神経伝達物質補充療法：3剤同時開始例

新さっぽろ脳神経外科病院神経内科
濱田恭子

【目的】私共は一昨年の日本神経学会学術大会において，進行性核上性麻痺患者12例に対する3系統神経伝達物質（ドパミン（DA）・ノルアドレナリン（NA）・アセチルコリン（ACh））段階的補充療法が中長期的な症状改善に有効であったことを報告した．昨年，純粋無動症患者4例に対しても同治療が有効であったことを同会に報告した．今回，進行性核上性麻痺患者3例につき，3系統神経伝達物質（DA・NA・ACh）補充を同時に開始するオープンスタディを行い，治療効果を検討した．【方法】National Institute of Neurological disorders and Strokeのクライテリアによりprobable PSPと診断した3名の患者を，患者の同意の下に本研究に参加登録した．3名のうち2名はレボドパ+ドロキシドパ+ドネペジル，1名はレボドパ+ドロキシドパ+ガランタミンを同時投与開始した．臨床所見，自覚症状，日常生活動作，介護者の観察をモニターし，Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale（PSPRS）を用いて評価した．【結果】3名の観察期間はそれぞれ48ヶ月，19ヶ月，12ヶ月であった．最終観察時までのPSPRS改善点数は，それぞれ20，12，17点であった．全例で投与開始から2週間程度で観察項目の改善が始まり，2ヶ月後まで改善傾向が持続した．その後，全観察期間にわたり，症状改善状態を維持できた．特に副作用は出現しなかった．【結論】進行性核上性麻痺患者に対する3系統神経伝達物質（DA・NA・ACh）補充同時開始は，治療上の有用性が高い．

P(2)-102
神経難病に対するA型ボツリヌス毒素投与の有効性に関する検討

国立病院機構熊本南病院神経内科
阪本徹郎，松尾圭将，永利聡仁，栗崎玲一，植川和利

【目的】神経難病の進行期において，四肢の屈曲拘縮により衣類の着脱困難や手指の不衛生・潰瘍形成等，看護・介護に問題を生じている例が少なくない．A型ボツリヌス毒素（BTX-A）は2010年に国内で上肢・下肢痙縮の適応が承認され臨床応用が進んでいるが，神経変性疾患に対する使用経験には乏しい．ここでは，当院で施行した上肢・下肢痙縮に対するBTX-A治療例のうち，神経変性疾患の症例を抽出し有効性について検討した．【方法】2011年7月から2012年11月までの当院での上肢痙縮または下肢痙縮に対するBTX-A治療例を抽出し，原疾患ごとにそのModified Ashworth Scale（MAS）の推移および看護・介護者の評価を検討する．【結果】期間中に当院で上肢痙縮または下肢痙縮に対するBTX-A治療例数は5例であった．うち2例が神経難病に該当する疾患でいずれも使用経験は1回のみであった．1例は進行性核上性麻痺（PSP），1例は多発性硬化症（MS）であった．PSPの例は発症から6年の経過で，左股・膝関節屈曲拘縮がありダントロレンナトリウム投与中だが改善なく左下肢にBTX-A計300単位投与し，左股・膝関節のMASがいずれも投与前4から1か月後3へ改善し，膝窩部や陰部の保清が幾分容易となった．MSの例は発症から9年の経過で，右下肢の大腿内転拘縮が認められダントロレンナトリウム，バクロフェン内服を行われていたが改善なく，右下肢にBTX-A計200単位投与し右大腿内外転と膝関節のMASがいずれも投与前3から3か月後2へ改善し，おむつ交換等の介護が容易になった．【結論】今回は症例数が少なく，統計学的な有用性を示すにはさらに多数例での検討が必要だが，BTX-Aを投与した神経難病症例では介護者からの改善効果の指摘があり，MASの改善もみられた．神経難病症例での投与の有効性のさらなる検討が望まれる．

P(2)-103
エンタカポンの消化管トランスポーターに関する研究

[1]愛媛大学病院臨床薬理センター，[2]愛媛大学病院薬物療法・神経内科
永井将弘[1,2]，Win Thiri Kyaw[2]，西川典子[2]，辻井智明[2]，岩城寛尚[2]，
金田三佳[2]，久保　円[2]，野元正弘[2]

【目的】エンタカポンの消化管における吸収経路は現在まで明らかにされていない．エンタカポンとL-dopaの薬物動態はほぼ同期しており，また，高用量において吸収過程での相互作用を示唆する報告もあり，我々はL-dopaと同じ中性アミノ酸トランスポーター（LAT）を用いてエンタカポンが小腸より吸収されると推測していた．今回，消化管由来培養細胞を用いてエンタカポンの消化管トランスポーターについての検討を行った．【方法】消化管由来培養細胞（CACO-2細胞）をコラーゲン処理された透過性メンブレン上で培養，分化させた．その後，管腔側に各種濃度のエンタカポンまたはL-dopaを添加し，経時的に基底膜側のエンタカポンまたはL-dopa濃度を測定し透過能を検討した．LAT阻害薬添加または4℃での培養によりトランスポーター機能を阻害し各薬物の透過性の変化を検討した．【結果】LAT阻害薬添加または4℃での培養により透過L-dopa量はコントロールに比べて減少した．しかし，透過エンタカポン量は4℃での培養により低下したが，LAT阻害薬添加により低下しなかった．【結論】LATはエンタカポン消化管吸収におけるトランスポーターではない．

P(2)-104
パーキンソン病患者に対して六君子湯を用いたL-dopa吸収効率に与える効果の検討

[1]旭川医療センター脳神経内科，[2]旭川医療センター臨床研究部，[3]旭川医療センター薬剤部
鈴木康博[1]，村上千聡[2]，木村　隆[1]，奥野幸子[3]，吉田亘佑[1]，油川陽子[1]，
黒田健司[1]，箭原　修[1]

【背景および目的】パーキンソン病（PD）患者の多くに自律神経障害を伴っていることを経験する．そのひとつに消化管機能障害が知られており，L-dopaの吸収効率に影響することが予想される．六君子湯は，胃の運動機能（貯留能および排出能）障害に改善作用を有することが示されており，機能性ディスペプシアに対して使用されている．その作用機序として，この薬剤に含まれるhesperidineやL-argininが，NOや5-HT_3受容体を介して胃排泄能の低下，近位胃弛緩不全および前庭部運動能を改善することが示されている．本研究において，六君子湯内服によりPD患者のL-dopa吸収効率および運動機能を改善させうるかに関して検討した．【方法】当院に通院もしくは入院され，本臨床研究に同意されたPD患者3名（平均年齢73.3歳，男性3名，罹病期間2-9年）を対象に行った．六君子湯7.5g/3xn内服前および内服4週間後において，L-dopaの血中濃度測定目的で採血を行った．朝食絶食とし，L-dopa製剤内服直前，30分後，60分後，120分後，180分後，240分後にそれぞれ血液7mLずつEDTA-2Na採血管を用いて採取した．L-dopaの血中濃度測定はSRLに依頼し，HPLC-ECD法を用いてL-dopa血中濃度を測定した．臨床症状に関しては，消化器症状をGSRS，PDの運動機能をUPDRS-IIIを用いて評価した．【結果】L-dopaの吸収効率が不安定なPD患者において，六君子湯の内服を併用することにより，L-dopaの吸収パターンに改善が認められた．【結論】L-dopaの吸収が不安定なPD患者に対して，六君子湯の併用による胃の運動機能障害改善作用が有用である可能性が示唆された．

P(2)-105
パーキンソン病治療における八升豆の可能性（UPDRSにおける運動能力検査項目の検討）

[1]和歌山県立医科大学病院紀北分院神経内科，[2]友志会リハビリテーション花の舎病院，[3]和歌山県立医科大学病院神経内科
阪田麻友美[1]，近藤智善[2]，伊東秀文[3]

【目的】八升豆はL-DOPAを多く含む豆であり，少数のパーキンソン病（PD）患者による研究でパーキンソニズムが著明に改善したと報告され，PDの治療薬として客観的に評価されるようになっている．以前，我々もL-DOPA製剤内服時より八升豆の摂取時で，血中L-DOPA濃度は有意に高値を示すが，臨床症状としてはジスキネジアの増悪なくOn時間の延長を認めたPD患者の数症例を報告した．今回，L-DOPA製剤内服時と八升豆摂取時におけるPDの各運動症状の経時的変化について比較検討した．【方法】対象はPD患者4名．八升豆11gもしくはL-DOPA/DCI 100mgを単回投与し，投与前・投与後3時間について，UPDRS partⅢを用いて運動機能を評価した．同時に採血を行い，血漿L-DOPA濃度を測定した．各時間におけるUPDRS partⅢの評価項目を，安静時および動作時振戦（No.20-21）・筋強剛（No.22）・手の運動・足の俊敏性（No.23-26）・姿勢や歩行に関する項目（No.27-31）に分け，各項目で投与前との変化量を経時的に評価し，L-DOPA/DCI内服時と八升豆摂取時において比較した．【結果】安静時および動作時振戦，手の運動・足の俊敏性，姿勢・歩行に関する項目に関して，両群で最大の変化量に差は認めなかった．筋強剛の項目に関して有意な差はなかったものの，八升豆摂取時で15分～180分後までの変化量がより大きく，180分後でもL-DOPA/DCI摂取時より-4.5±2.9（mean±SE）程度の改善を認めていた．血漿L-DOPA濃度は八升豆摂取時でより高値で推移していた．また，血漿L-DOPA濃度に平行して運動機能の変化量も変動していた．【結論】PDの運動症状に関して，八升豆摂取時はL-DOPA/DCI製剤内服時と同程度の改善を認めた．特に筋強剛に関しては，八升豆摂取時でより改善する傾向にあった．これらは血漿L-DOPA濃度の推移に一致しており，八升豆の臨床効果はL-DOPAそのものによる効果と考えられた．

P(2)-106
Wearing offに対する入院での薬剤調整の検討

国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
向井洋平，田港朝也，三橋佳奈，川添僚也，佐野輝典，佐藤和貴郎，
古澤嘉彦，坂本　崇，村田美穂

【目的】パーキンソン病（以後PD）診療において，wearing off（以後WO）のコントロールにはしばしば困難が伴う．入院患者のWOに対する薬剤調整方法を後方視的に検討した．【方法】2010年10月1日から2012年10月31日の間に，WOに対する薬剤調整目的で入院したPD患者37例（男性13例，女性24例，平均65.1歳）を対象とした．診療録からジスキネジアの有無，服薬方法の変更，抗PD薬の種類や量の変更，Hohen-Yahr分類やUPDRSの変化等を調べた．【結果】PD発症時の平均年齢は53.5歳，WO出現はPD発症から平均6.3年後であった．UPDRSⅣ-39「起きている時間の何%がoffか？」の平均点数は1.51から0.80へ改善した．37例中30例でジスキネジアがみられ（PD発症から平均4.4年でジスキネジア出現），うち20例でジスキネジア抑制目的の薬剤調整を要した．入院しただけでoff時間が短縮したりoff時の症状が軽減したりした症例は8例，うち2例では薬剤調整が必要なかった．服薬方法の変更：入院前は食後内服（食後+食間を含む）25例，食前内服（食前+食間を含む）2例，時間決め内服7例，その他3例であった．入院後も食後内服を継続したのは24例，食後内服へ切り替えたのは8例，食前内服へ切り替えたのは2例，時間決め内服に切り替えた症例はなし，時間決め内服のままとしたのは1例，その他の内服法は2例であった．内服薬の変更：12例でL-dopa/DCI合剤が減量された．このうちアゴニストを増量したのは5例であったが，L-dopa力価換算すると3例は減量に相当，残り2例は増減なしであった．【結論】①薬の最大効果を得られる服薬法（食前内服や時間決め内服）より長時間効果が得られる服薬法（食後内服）がWOにもジスキネジアにも有効な症例が多かった．②offが問題であっても抗PD薬を減量できる症例がある．③入院するだけで軽快する例があり規則正しい生活・内服の徹底が重要である．④WOにジスキネジアが併存していて治療に難渋する例が多い．

P(2)-107
日本における抗パーキンソン病薬治験の変遷

国立精神・神経医療研究センター神経内科
金井雅裕，村田美穂

【目的】効率的な治験推進をめざし，日本での抗パーキンソン病薬治験の変遷を検討した．【方法】薬剤販売会社の提出した薬剤承認の治験データからわが国で1990年以降に実施された抗パーキンソン病薬の二重盲検試験17件（ブロモクリプチン対照4件，プラセボ対照13件）における，試験形式及び評価指標，有害事象の内容の変遷を調査した．【結果】1996年までに実施されたロピニロール，カベルゴリンの第Ⅲ相試験以前は，対照薬としてブロモクリプチンが使用されたが，これ以降はプラセボ対照二重盲検試験だった．同時に，評価項目としてはUPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）の主としてpartⅡ・Ⅲが採用された．その後患者日誌によるoff時間の変化やCGI-I（Clinical Global Impression-Global Improvement）が副次評価項目として採用された．併用薬，罹患期間がほぼ同程度の複数の治験におけるプラセボでの有害事象とその頻度は食欲不振 1.6-14.8%，悪心嘔気 1.6-22.2%，傾眠 0.9-13.0%であり，対象の薬剤によって出現頻度が大きく異なった．また，ロピニロールの傾眠の出現頻度は治験実施時期によって大きく異なり，1994-1996年に実施された第Ⅲ相試験では1.6%であるのに対し，2002-2003年に実施されたプラセボ対照二重盲検試験では12.1%であった．【結論】1999年以降の治験では試験法・評価項目が欧米と同様の試験形式をとるようになった．プラセボで出現する有害事象の頻度は，対象の治験薬ごとに大きく異なっていた．ロピニロールによる傾眠の頻度が治験を実施した時期によって異なるのは，2000年代に入り，ドパミンアゴニストによる傾眠の有害事象が広く周知されるようになったことが影響している可能性が考えられた．

P(2)-108
パーキンソン病では注視範囲が狭小化している－視線解析法での検討

[1]日本赤十字社医療センター神経内科，[2]東京大学医学部附属病院神経内科，[3]瀬川小児神経学クリニック，[4]東京大学大学院情報学環，[5]福島県立医科大学附属病院神経内科
松本英之[1,2]，寺尾安生[2]，古林俊晃[2,5]，弓削田晃弘[2]，福田秀樹[3]，
江本正喜[4]，花島律子[2]，宇川義一[5]

【目的】パーキンソン病（PD）と健常人の視線を比較し，PDの視線の特徴を明らかにする．【方法】PDと健常人各18名を対象とした．4枚の複雑さの異なる図形を1枚ずつ10秒間提示し，視線解析法（ビデオ式アイトラッキングシステム）を用いて視線を解析した．PDと健常人のサッカード回数，サッカード振幅，注視時間，注視面積を比較した．【結果】単純な図形をみるとき，サッカード回数はPD群で少なく注視時間も長かった．一方，複雑な図形ではいずれも健常人と差はなかった．PDはどの図形でもサッカード振幅と注視面積が小さかった．サッカード振幅のみが注視面積と正の相関関係を示した．【考察】PDの視線は図形が複雑になると健常人に近くなり，豊富な視覚入力を用いて眼を動かす，"ocular" kinesie paradoxale現象と考えた．PDでは視線（中心視野）を向ける範囲が狭く，サッカード振幅が小さいことが起因していた．これはPDの非運動症状の1つである「注意障害」の原因の1つと考えられる．【結論】PDではサッカードが小さく，注視面積が狭くなっており，注意障害の原因の1つと考えられる．

P(2)-109
パーキンソン病（PD）と前頭葉機能障害患者における滑動性追跡眼球運動障害の比較

[1]札幌山の上病院神経内科，[2]札幌山の上病院放射線科，[3]札幌山の上病院臨床脳神経研究施設
伊藤規絵[1]，大西幸代[1]，小林信義[1]，竹井秀敏[2]，千葉　進[1]，井上聖啓[1]，
福島菊郎[3]，蕨　建夫[1]

【目的】昨年我々はPD16名に対し記憶依存性視標追跡眼球運動（課題A）を試行し，視覚情報の作業記憶機能は正常であったが，Cue情報を運動準備・実行に効率的に結びつける機能（Priming効果発現機能）に障害があることを報告した．今回，PDの障害特性の理解をさらに深めるため，PD 21名，健常者（Normal Control:NC）10名と脳SPECT検査で前頭葉又は前頭側頭葉の血流低下を示した患者（frontal cortical dysfunction:FD）8名を対象として，課題Aと，さらに単一視標を用いたSimple Ramp Pursuit（課題B）における滑動性追跡眼球運動（Smooth Pursuit Eye Movement:SPEM）を比較した．【方法】課題A:静止スポットの固視中に2種類のCueを提示し，それぞれ遅延時間をおき運動開始指示を与えた．被験者はCue 1による視覚刺激方向の作業記憶と，Cue 2によるgo/no-go選択指示に従って正しい方向へ視標追跡眼球運動をする・しないを判断し，go指示で3個のスポットから正しいスポットを選択し実行した．課題B：課題Aと同一速度で動く単一視標を追跡した．SPEMを強膜反射法で記録した．【結果】(1) FD 8例中4例の課題A正答率はチャンスレベルであった．残り4例の正答率は平均58%であったがPD（≥95%）と比べ有意に低下した（p<0.05）．(2) 課題AではNC全員にinitial pursuit，corrective saccade，それに続くSPEMが記録されたのに対し，PDの65%とFDではinitial pursuitは出現せず，saccadeで視標追跡を開始した．saccadeの潜時はNCに比べPDとFDで有意に延長したがPDとFDでは有意差はなかった（P=0.08）．(3) 課題BではPDの73%でinitial pursuitが記録され，最初のsaccadeの潜時はNCと有意差はなかったが，FDではinitial pursuitは記録されなかった．(3) 両課題におけるsaccade後のSPEM維持速度はNCに比べPD，FDで有意に低下した（p<0.01）．【結論】記憶追跡課題における視覚情報とgo/no-go選択の作業記憶機能にPDとFDの違いがあることが示唆された．

P(2)-110
パーキンソン病でのサッカードに関連した視床下核神経活動のβオッシレーションの変化

[1]東京大学病院神経内科，[2]トロント大学トロント西病院
弓削田晃弘[1]，Andres M. Lozano[2]，Hodaie Mojgan[2]，
William D. Hutchison[2]，Robert Chen[2]

【目的】パーキンソン病（PD）ではサッカードの開始が遅延し，低振幅で多段階のサッカードになる．これには大脳基底核の機能異常が関係していると考えられている．一方，PDでは視床下核（STN）細胞活動のβ帯域の過剰な同期化が認められ，手の運動に関連したβ帯域の脱同期化が報告されている．そこで，ヒトのSTNでサッカードに関連したβ帯域の脱同期化（β-SRD）が認められるか検証するために，PD患者のSTNに埋め込まれた脳深部刺激療法（DBS）電極からサッカード課題中のLocal Field Potential（LFP）を記録した．また，視覚誘導性サッカード（VGS）時と逆サッカード（AS）時とで比較した．【方法】DBS術後1-5日のPD患者20名にVGS課題とAS課題を行ってもらいながら，STNに埋め込まれたDBS電極からLFPを記録し，ウェーブレット解析によりパワースペクトルの変化を調べた．【結果】全被験者でサッカード直前からサッカード中にかけてβ帯域のパワー減弱，つまりβ-SRDが認められた．β-SRDの出現頻度はサッカード方向の同側STN（73.5%）と対側STN（73.5%）とで差はなかった．β-SRDはVGS時に比べAS時の方が高頻度（VGS:AS=52.4%:79.4%）に認められ，早期に始まり，長く持続し，大きなピーク値を示した．【結論】β-SRDはサッカード方向に関わらず両側性に起こっていると考えられた．一方，VGS時に比べAS時に，より大きなβ-SRDがより早期からより長く認められたことから，β-SRDは不要な反射的サッカードの抑制や随意的なサッカード開始により深く関わっていると考えられた．また，本研究の結果からβ-SRDは大脳基底核から脳幹に投射するサッカード関連の神経回路にも関与していることが示唆された．

P(2)-111
Maintaining mechanisms of parkinsonian tremor in view of thalamic activities

楢林神経内科クリニック楢林記念神経学ラボラトリー
大島知一，楢林洋介

【Objective】Thalamic 3-7 Hz（τ-range）activities could drive parkinsonian tremor. Yet, gradual development and maintenance of tremor implicate some intensifying mechanisms. Intensifying supplies would be synaptic bombardments impinging to thalamic neurons from central and peripheral sources. We analyzed quantitative links of τ-range activities with tremor, and examined tremor-modulating actions of peripheral afferents and central motor initiatives.【Methods】Twenty patients with Parkinson's disease gave their imformed consent for thalamotomy. During the surgery, the filtered local field potentials (LFPs) and multiple unit spikes were monitored via the Narabayashi-type bipolar semi-microelectrode with the surface electromyograms (EMGs) of neck and limb muscles.【Results】1) Tremor with τ-range activities at rest is converted into an intensified mode in amplitude and frequency by postural change or active muscle contraction. Active contraction either suppresses or exaggerates tremor and τ-range activities. 2) During gradual development and maintenance of tremor, the τ-range LFPs hold a quantitatively positive relationship with the compound spikes of EMGs that represent tremor. 3) Passive muscle stretching suppresses tremor or induces cogwheel rigidity with changes in τ-range activities.【Conclusion】We found that the τ-range activities drove tremor on its development and maintenance. Passive and active muscle manipulations could intensify tremor with τ-range activities. The results suggest the existence of peripheral and central mechanisms acting to maintain tremor.

P(2)-112
特発性レム睡眠行動異常症及びパーキンソン病におけるREM without atoniaの検討

[1]刀根山病院神経内科，[2]産業技術総合研究所健康工学研究部門
木村紀久[1]，猪山昭徳[1]，久保久美子[1]，遠藤卓行[1]，藤村晴俊[1]，
佐古田三郎[1]，吉野公三[2]

【目的】REM without atonia（RWA）はレム睡眠行動異常症（RBD）の診断に必須であるが，その出現様式と臨床的特徴については充分解明されていない．本研究では，パーキンソン病（PD）に伴うRBDと特発性RBD（iRBD）を対象に終夜睡眠ポリグラフ（PSG）を用いてRWAの出現様式を検討した．【方法】iRBDを疑われた患者4例（年齢73.0±5.1歳，罹病期間37.3±29.7年）とPD患者36例（年齢71.6±6.8歳，罹病期間9.0±5.9年）を対象に，RBD問診票（Kolsterら，2007）により評価を行い，PSGを施行した．PSGのおとがい筋筋電図（EMG）を視察することによりtonic EMGとphasic EMGに分類し，その出現頻度及び出現様式を定性的に判定した．【結果】iRBD患者において出現したRWAは，phasic EMGが主体であり，長時間tonic EMGが持続する症例は見られなかった．PD患者においては，phasic EMGが主体となる症例とtonic EMGが持続する症例が見られた．【結論】PD患者をRWAの出現頻度及び様式の観点から分類すると，幾つかのグループに分類される可能性が示された．現在，RWAの定量化についても解析を進めており，より詳細なグループ化が可能となると考える．

P(2)-113
パーキンソン病における睡眠構築の障害について

国立病院機構刀根山病院神経内科
猪山昭徳，木村紀久，久保久美子，遠藤卓行，藤村晴俊，佐古田三郎

【目的】睡眠ポリグラフ（polysomnography，以下PSG）をもちいて，パーキンソン病（PD）における睡眠構築について詳細に分析した．これにより，PDにおける睡眠障害の特徴を明らかにすることを目的とした．【方法】PD患者31例（年齢71.9±6.4歳）についてPSGを実施した．睡眠段階の判定はRechtschaffen & Kalesの基準に準拠した．ついで，①から③の睡眠変量を解析した．①睡眠効率（入眠時刻から最終覚醒時刻までの時間のうち総睡眠時間の割合とした）②覚醒反応指数（1時間あたり脳波覚醒反応の頻度）③睡眠時間に占める睡眠段階N1，N2，N3，REM（レム）の割合（%N1，%N2，%N3，%REM）．さらに，①NREM（ノンレム）睡眠における睡眠段階の変動しやすさ，②REM出現直前の睡眠深度，③睡眠周期（REM，NREMの交代）の不規則性の3点について検討した．【結果】1．PDでは，睡眠効率が著明に低下し，覚醒反応指数はやや高い程度にとどまった．2．PDでは，%REMが減少し，%N1が増加した．3．PDにおいては，しばしばa～cの所見が認められた．a．NREM睡眠における睡眠段階が頻繁に変動．b．比較的深いNREM睡眠から短潜時でREM睡眠に移行する傾向．c．睡眠周期が不規則．【結論】上記a～cは，PDにおいて睡眠構築が崩れていることを示唆する．その原因として，1．PDの病態としての睡眠調節機序の障害，2．薬剤の影響，3．合併する睡眠呼吸障害に由来する二次的変化などが考えられる．

P(2)-114
磁気刺激法を用いた補足運動野と同側一次運動野の結合性の検討

[1]国立国際医療研究センター神経内科，[2]中華医科大学，[3]福島県立医科大学神経内科，[4]Tuebingen University
新井憲俊[1]，呂　明桂[2]，宇川義一[3]，Ulf Ziemann[4]

【目的】補足運動野（supplementary motor area，SMA）は随意運動の準備や遂行に関する重要な働きをしており，一次運動野（primary motor cortex，M1）と解剖学的に密接な結合があることが知られている．今回我々は，2つの刺激コイルを用いて，SMAからM1への結合性を磁気刺激法により調べた．【方法】対象は12名の健常者．SMA刺激には径25mmの小型刺激コイルを用い，Czから4 cm前方にコイルの中心を置いた．刺激部位はSMA-properであることをMRIで確認した．SMAへの刺激方向を，1）後方－前方（P-A），2）内側－外側（M-L），3）正中線から45°傾けた角度，4）後方－前方（A-P）の4方向とし，過去の報告を参考として（Civardi et al. 2001）を参照し，SMA刺激の6ミリ秒後に同側M1を閾値上刺激を行い，SMA刺激がM1の興奮性に及ぼす影響について検討した．M1の刺激は中心前回に垂直方向とした．SMA刺激強度は，随意筋収縮時運動閾値active motor threshold（AMT）の90%と140% の2種類を用いた．M1刺激強度は，M1への10発単独刺激で，平均振幅1mVの運動誘発電位（motor-evoked potential，MEP）を出す強度を用いた．M1単発刺激，SMA+M1刺激をそれぞれ15発ずつ行い，得られたMEP振幅を求め，その平均を計算した．M1単発刺激に対するSMA+M1刺激で得られたMEP振幅比を計算し，それぞれのSMA刺激方向の間で比較し検討した．【結果】SMAを140%AMTで刺激した際，刺激方向をM-L方向にした時に有意なMEP振幅の増大を認めた．さらにA-P方向にした時もMEPの増大を認めたが有意差は認めなかった．SMA刺激をM-L方向にした方が他の刺激方向と比べて有意なMEPの促通が得られた．刺激強度を90%AMTにすると各刺激方向の間で有意な差異は見られなかった．【結論】SMAの刺激方向は大脳縦裂に垂直に内側から外側にかけて行うのが最も適切と考えられる．SMAからM1への結合はM1の興奮性介在ニューロンを介して結合していることが示唆された．

P(2)-115
パーキンソン病筋強剛の速度依存性についての検討

[1]刀根山病院神経内科，[2]摂南大学工学部，[3]大阪工業大学工学部
遠藤卓行[1]，奥野竜平[2]，赤澤堅造[3]，森　千晃[1]，藤村晴俊[1]，佐古田三郎[1]

【目的】パーキンソン病筋強剛の特徴は，痙縮の特徴と対比される形で記述されてきた．すなわち，主関節の他動的運動による抵抗の強さが一定で，その速度に依存しないのが筋強剛であるのに対し，抵抗の強さが変化し動かす速度に依存するのが痙縮とされている．しかし，筋強剛にも速度依存成分が含まれているとする報告もあり，詳細な検討はなされていない．本研究は，我々がこれまでに開発した筋トーヌス計測装置を用いて，筋強剛の速度依存性を明らかにすることを目的とする．【方法】計測は，パーキンソン病患者11名の両上肢(22肢)の肘関節に対して，ramp and holdの方法で屈曲伸展運動を繰り返すことで行った．被験者に対して2秒間かけて受動的に肘関節を屈曲または伸展される場合(角速度約60度/s)と，1秒間かけて屈曲または伸展される場合(角速度約120度/s)の計2回計測実験を施行し，関節角度およびトルクを，筋トーヌス計測装置を用いて計測した．得られたデータのうち関節角度10度－110度の部分を切り出し，屈曲・伸展相からそれぞれの弾性係数(ばね係数)を算出し，また屈曲・伸展相におけるトルクの平均値の差(バイアス差)をとり，筋強剛の定量的指標とした．【結果】筋強剛の定量的指標のうち，屈曲時ばね係数と伸展時ばね係数では，角速度変化による差は認めなかった．一方，バイアス差については角速度60度/sと120度/sで有意な差を認め，速度依存性があると考えられた．【結論】パーキンソン病の筋強剛に速度依存成分があることが定量的に示された．今後さらに解析をすすめることで，筋強剛の病態モデル構築につながると考える．

P(2)-116
パーキンソン病歩行障害におけるscaling機能の障害

[1]東京医科大学病院医学教育学講座，[2]東京医科大学神経内科
三苫　博[1]，赫　寛雄[2]，内海裕也[2]

【目的】パーキンソン病(PD)の歩行障害は，短い距離における，ある特定の歩行のみが計測されてきた．しかしながら，歩行は状況依存的に随意的に調節されるものである．そこで今回は，状況依存的で随意的な歩行における病態を明らかにする目的で，日常動作における歩行の特徴を検討した．【方法】携帯歩行計を用いて24時間の長期記録を行い，歩行加速度と歩行周期の変化の範囲を解析した．PD患者40名と正常対照者17名を対象に計測を行った．【結果】正常対照者の変動範囲と比較して，PDでは歩行加速度と歩行周期の変動範囲が狭くなっていた．(平均) -1X (標準偏差) 以下の変動幅をカットオフとすると，16名で歩行加速度の変動範囲が狭く，また，12名で歩行周期の変動範囲が狭くなっていた．【結論】日常生活の歩行では状況に応じそのパラメーターを変化させる必要があり，健常人の歩行では一定の範囲で，歩行加速度(すなわち歩行の力)と歩行周期が，広い範囲の中で調節されている．PDで変動範囲が減少しているという今回の結果は，歩行の状況に応じて床反力や周期を変化させるscaling機能が，PDで障害されている可能性を示唆する．

P(2)-117
視床下核電気刺激によるサル線条体ドパミン放出増加とTAN発火抑制

[1]順天堂大学医学部脳神経内科，[2]順天堂大学生理学第一講座，[3]順天堂大学運動障害疾患病態研究治療講座
中島明日香[1]，下　泰司[1,3]，吉見建二[2]，大山彦光[1]，進藤淳彦[2]，
野村幸太郎[2]，宇賀貴紀[2]，服部信孝[1]

【目的】視床下核脳深部刺激術(STN-DBS)はパーキンソン病の運動合併症に対する有効な治療法であり，基底核の病的オシレーションの脱同期が主な作用機序と考えられている．一方，淡蒼球内節脳深部刺激術に比べSTN刺激では抗パーキンソン病薬の減量が可能となるが，その刺激部位差の機序は明らかにされていない．本研究ではサルを用いてその効果発現機序を電気生理学的，電気化学的手法を用いて検討した．【方法】正常ニホンザル1頭を用い，軽麻酔下でSTNを0.4mA，刺激頻度130Hz，刺激幅60μSの条件下でタングステン電極を用いて刺激し，同側の被殻のドパミン放出をカーボンファイバーを用いたin vivo voltammetry法を用いてリアルタイムで測定した．さらに，被殻のtonically active neuron (TAN) の発火パターンを微小電極により単一細胞外記録し，相互の関連について検討した．【結果】TAN (n=14) の刺激前の発火頻度は3.1±1.1 spikes/s (mean±SD)，刺激後は2.7±1.2 spikes/sであり，視床下核の刺激によって発火抑制を認めた (Wilcoxon signed rank test, $p < 0.05$)．また，ノミフェンシン投与下 (1mg/kg，SC) において視床下核刺激中に，被殻のドパミン成分の上昇をみとめた．【結論】これまでの研究から，TAN の発火抑性には一過性のドパミン放出が必要であることが知られており，本研究におけるドパミン放出動態の結果と矛盾しない．本結果から，STN-DBSによるパーキンソン病の運動症状の改善の機序の一部として，線条体のドパミン放出促進が関与している可能性が示唆された．

P(2)-118
進行性核上性麻痺の歩行障害に対する脊髄硬膜外刺激療法の効果

[1]埼玉県総合リハビリテーションセンター神経内科，[2]日本大学医学部附属板橋病院脳神経外科
市川　忠[1]，大島秀規[2]，西田陽一郎[1]，文村優一[1]

【目的】これまでに我々は，慢性疼痛緩和を目的として施行した脊髄硬膜外刺激療法 (SCS) が，パーキンソン病の歩行を改善することを示してきた．進行性核上性麻痺 (以下PSP) 患者は，しばしばパーキンソン病より高度のすくみ足を呈し，日常生活の大きな支障となる．今回我々は，SCSがPSP患者の歩行に与える影響を検討し，歩行改善手段としての可能性があるか考察した．**【方法】**対象はPSP2例 (症例A：男性，症例B：女性)．脊髄硬膜外刺激：第1，2腰椎椎体間より穿刺し，8極電極2本を電極間が2-4mmとなるようほぼ平行に挿入し，電極先端が第8胸椎となるよう上行留置した．トライアル刺激は，体外式刺激装置にて硬膜外電極留置後約1週間行い，慢性疼痛 (腰部，両下肢) 部位をparesthesiaでカバーできるよう刺激接子を設定した．刺激の強度は2.2-3.5V，刺激頻度を60-90Hz，刺激パルス幅を120-200μsecとした．トライアル刺激により疼痛緩和が得られた後，体内型刺激装置植込手術を施行した．歩行の評価は10m歩行を5回施行し，最短歩行時 (最速) および最長歩行時 (最遅) の歩数，すくみの回数をSCS前後で比較した．**【結果】**10m歩行の変化は以下の通りであった．(表記は時間，歩数，すくみ回数の順でSCS前値→SCS後値の順とした．) 症例A：最短歩行時32秒→12秒，18歩→23歩，2回→0回．最長歩行時72秒→48秒，69歩→50歩，5回→2回．症例B：最短歩行時35秒→18秒，32歩→27歩，2回→0回．最長歩行時62秒→33秒，48歩→31歩，4回→1回．症例A, B十にSCS療法後に10m歩行の速度，すくみの回数で改善がみられた．**【結論】**SCSはPSP患者の歩行，特にすくみ足を改善する可能性がある．今後より多くの症例で，歩行をターゲットとした至的刺激部位および刺激条件の検討が必要である．

P(2)-119
パーキンソン病の首下がりに対する治療的検討

国立精神・神経医療研究センター神経内科
古澤嘉彦，向井洋平，佐野輝典，三橋佳奈，西川敦子，田港朝也，
坂本　崇，村田美穂

【目的】パーキンソン病に合併する姿勢障害の一つに首下がりがある．首下がりは一般に治療抵抗性であり，患者の生活の質 (QOL) を著しく低下させる．今回パーキンソン病の首下がりに対する電気生理学的検討およびリドカイン投与を用いた治療法の有効性を検討した．【方法】首下がりを呈したパーキンソン病患者5人 (女性3人，男性2人) に対して針筋電図を施行した．また1%リドカイン2.5mlずつを両側斜角筋に単回投与し，投与前後で首下がり角度を測定し変化を観察した．さらに5人中2人にはリドカインの連続投与を行い，効果持続の有無を観察した．首下がり角度は外耳道と外眼角を結ぶ線と地面との平行線がなす角度と定義し評価した．なお，リドカイン投与後，頸部の伸展位を保つために全員で頸部コルセットを使用した．【結果】針筋電図 (安静座位) では全員で頸部伸筋群である頭板状筋および肩甲挙筋に持続放電をみとめた．屈筋群である斜角筋および胸鎖乳突筋では放電はみとめなかったが，他動的に頸部を伸展すると斜角筋は全員で，胸鎖乳突筋は3人で持続放電をみとめた．全員で神経原性変化や筋原性変化はみとめなかった．リドカインの単回投与後，5人中4人で首下がり角度が改善した (30.4±19.8度→21.8±19.1度)．連続投与を行った2人は連続投与90日後も効果が持続した．【結論】パーキンソン病に合併する首下がりの病態は頸部伸筋群の筋力低下や屈筋群のジストニアなどが考えられているが，いまだ明らかにされておらず，治療法も確立していない．本結果から首下がりの病態には頸部屈筋群の一つである斜角筋の過剰収縮が関与していることが示唆された．また斜角筋へのリドカイン連続投与と頸部コルセットの併用は治療法として有効である可能性が示された．

P(2)-120
Parkinson病患者の語想起能力 －Letter cue taskとCategory cue task－

[1]国立病院機構横浜医療センター神経内科，[2]横浜市立大学医学部附属病院神経内科
菅原恵梨子[1]，齊藤麻美[1]，岡本光生[1]，田中章景[2]，髙橋竜哉[1]

【目的】Parkinson病患者の語想起能力と認知機能等の相関について検証する【方法】2012年11～12月に11名のParkinson病患者 (男：女=6：5，平均年齢70.9歳 Yahr分類3が6名，2が3名，1と4が1名ずつ) を対象に語想起課題 (LC：Letter cue task, 最初の文字を指定, CC：Category cue task：意味的カテゴリーを指定) を行った．LCで想起数が最も多いのは「か」，「る」は最少とするものがあり，2字を用いた．CCは既報告で想起数が多い「動物」, 加えて「野菜」「果物」「スポーツ」「色」とした．計7題，60秒以内で想起する課題を課し口頭で回答を得た．各問で30秒以内正解数，総正解数，再生数 (重複回答を含み誤答を除く回答数) を集計した．患者背景因子として教育年数 (平均12.5年)，Yahr分類 (中央値3)，MMSE (平均25.9点)，罹病年数 (平均4.8年) についても検討した．全員生来右利きで，正常コントロール6名 (平均年齢69.5歳 MMSE27.7点) に同様の検査を実施した．【結果】最も正解数が多いのは動物 (平均11.3語)，再生数は僅差で色 (12.8語) であった．全ての課題で前半30秒が後半の正解数に比べて有意に多く ($p<0.01$) 正解の78.5%が前半に集中していた．MMSEの得点と課題正解数，再生数にほぼ全項目で正の相関が認められ，特にCCに関して相関が大で，正常コントロールも同様の結果であった．教育・罹病年数と語想起数は関連しておらず，年齢とは一部の項目で弱い負の相関が認められた．男性で「スポーツ」30秒以内の正解数が有意に多く，コントロール群では男女間で有意差は認めなかった．Yahr分類2と3の患者間での比較で差はなく，患者群と正常コントロールとの比較では動物，野菜などの項目で有意差がありコントロール群のほうが良い結果であった．【結論】Parkinson患者でMMSEの点数と語想起課題の正解数・再生数と関連があり，Yahr分類等との間には明らかな相関はなかった．更なる検討が必要である．

P(2)-121
パーキンソン病患者の遂行機能障害について
ー認知リハ介入に関する基礎研究ー

[1]関東中央病院リハビリテーション科，[2]関東中央病院神経内科
沢田裕之[1]，吾妻玲欧[2]，髙橋　真[2]，坂本昌巳[2]，稲葉　彰[2]，織茂智之[2]

【目的】パーキンソン病（PD）の遂行機能障害の特徴を明らかにし，認知リハを行う際にどのような課題が適しているかを検討する．【方法】対象は，Hoehn-Yahr stage（H-Y）Ⅰ～Ⅲで，MMSE 24点以上の明らかな認知症を認めないPD患者31例（男性14例　女性17例，平均年齢：72.4±6.5歳，平均罹病期間：6.4±4.3年）．運動機能評価としてUPDRS PartⅢ，認知機能評価としてTrail Making Test（TMT）Part A･B, FAB, Wisconsin Card Sorting Test（WCST），錯綜図を実施した．遂行機能をWCSTの達成カテゴリー（CA）により正常群（CA 4以上，n = 24）と障害群（CA 3以下，n =7）に分け，Wilcoxonの順位和検定で群間比較を実施した．【結果】遂行機能障害群においては，MMSEの「合計」（p＜.005）と下位項目の「計算」（p＜.05）で有意な低下を認めた．FABは「合計」（p＜.001）と下位項目の「語の流暢性」（p＜.005），「Go/No-Go」（p＜.01）で有意な低下を認めた．MMSE，FABともに他の下位項目では有意差を認めなかった．TMT-A（p＜.01），TMT-B（p＜.005）は有意に延長したが，罹病期間やUPDRS Ⅲ，H-Y重症度，錯綜図などで有意差は認めなかった．【結論】一般的に頭部外傷や脳血管障害等で見られる遂行機能障害は，脳損傷部位と関連した多様な症状がみられるため，個人差が強く，体系的な認知課題の導入は困難とされる．それに対しPDの遂行機能障害は，頭部外傷や脳血管障害等に比べ，注意機能や発動性など人間の心理行動の中でも基礎レベルとの関連が比較的強いことが示唆された．この事から体系化された認知課題を用いた注意機能などへの介入が，遂行機能障害の軽減につながる可能性が考えられた．

P(2)-122
パーキンソン病の発声障害と高次脳機能障害についての検討

[1]横浜市立大学附属病院神経内科，[2]横浜市立大学附属病院耳鼻咽喉科
中村治子[1]，生井友紀子[2]，佐野大佑[2]，東山雄一[1]，工藤洋祐[1]，上木英人[1]，
上田直久[1]，児矢野繁[1]，鈴木ゆめ[1]，田中章景[1]

【目的】パーキンソン病患者（PD）の約90%は経過中に発声障害をきたす．今回発声障害と運動機能，呼吸機能，高次脳機能の関係について検討を行った．【対象】PD患者8名（男性5名，女性3名）平均年齢72.7±5.5歳，経過8.0±4.0年間，Hohen & Yahr重症度2.5±0.8，UPDRS motor score27.4±9.2，L-DOPA内服量 362±190mg/day．【方法】患者に発声機能検査装置を用いて，楽な発声時の声の強さ（2回測定し，平均値）と最大発声時の声の強さの測定を行った．また，高次脳機能としてMMSE（Mini Mental State Examination），FAB（Frontal Assessment Battery），数字の順唱の桁数，逆唱の桁数の評価，呼吸機能として%VC，FEV1%の測定を行った．【結果】楽な発声時の声の強さの平均値は71.0±6.5dB，最大発声時の声の強さは84.6±7.2dBであった．高次脳機能についてはMMSE: 27.6±2.4点，FAB: 12.1±2.4点，数字の順唱: 7.3±1.2桁，逆唱: 4.1±0.9桁であり，呼吸機能では%VC:98.8±11.5，FEV1%:79.4±6.5であった．楽な発声時および最大発声時の声の強さはともに，UPDRS motor score，MMSE，数字の順唱の桁数，%VC，FEV1%との間に有意な相関はみられなかった．FAB，数字の逆唱の桁数は，楽な発声時の声の強さとの間に有意な相関を認めなかったが，最大発声時の声の強さとは有意な相関を認めた．【結論】PDの最大発声時の声の強さと運動機能，呼吸機能に有意な相関はみられないが，FABと数字の逆唱の間に有意な相関を認めた．このことより，PDでは前頭葉機能の低下とワーキングメモリーの障害が発声の最大努力を阻害している可能性が示唆された．

P(2)-123
当院通院中のパーキンソン病患者84例の検討（精神症状，SPECTを中心に）

[1]豊田厚生病院神経内科，[2]名古屋大学医学部神経内科
池田昇平[1]，宇佐美恵子[1]，瀧田　亘[1]，冨田　稔[1]，服部直樹[1]，池中建介[2]，
平山正昭[2]

【目的】近年パーキンソン病における非運動症状について，数多くの知見が明らかとなっている．精神症状に注目し，運動症状，画像検査（特にSPECT）との関連につき自験例から検討を加えた．【方法】2009年4月から2012年12月までに当院にて治療を行ったパーキンソン病患者連続128例のうち，治療継続中の84例（男性42例，女性42例，年齢48～85歳，平均年齢70.4歳）を対象に，①臨床症状；a）運動症状（振戦型，無動固縮型，姿勢反射障害型の3型に分類），b）Hoehn-Yahr分類，c）UPDRS partⅢ，d）精神症状（臨床像およびNPI），e）認知機能（HDS-R），②画像所見；a）頭部MRI検査，b）ECD-SPECT（血流低下部位により前頭部群，後頭部群，頭頂部群，有意低下なしの4群に分類），③機能検査；a）MIBG心筋シンチグラフィー，b）脳波検査，④薬物反応性につき各々検討した．【結果】1）運動症状では振戦優位型が26例，無動固縮型が36例，姿勢反射障害型が22例であり，重症度では振戦優位型に軽症，姿勢反射障害型に重症の傾向がみられた．2）精神症状では妄想4例，幻覚8例，うつ7例，不安5例，無関心1例，易刺激性1例，異常行動1例であった．3）SPECT血流低下部位別では前頭部群24例，後頭部群8例，頭頂部群13例，有意低下なし19例であり，運動症状病型および重症度との有意な相関は見られなかった．精神症状との関連では後頭部群で幻覚（特に幻視），前頭部群で抑うつ及び不安が目立ち，頭頂部群では精神症状は目立たなかった．認知機能，MRI所見，脳波検査，薬物反応性との関連については特定の傾向は認めなかった．【結論】SPECTでの血流低下部位と精神症状との関連が示唆された．

P(2)-124
パーキンソン病患者におけるアパシーの客観的評価結果とQOLとの関連について

[1]相模原病院神経内科，[2]慶応大学精神神経科，[3]かわしま神経内科クリニック
公文　彩[1]，斎藤文恵[2]，加藤元一郎[2]，松永明佳[3]，川嶋乃里子[3]，
長谷川一子[1]

【目的】パーキンソン病（PD）においてアパシーはQOL低下の一つの要因と推定されている．本研究では我々が策定した「客観的アパシー尺度」を用いてPDにおけるアパシーの客観的評価を行いQOLとの関連について検討した．【方法】外来PD患者40名（男性23名，女性17名 年齢59～88歳．MMSE24点以上，かつ，FAB7点以上）に対し，やる気スコア，アパシー尺度，SDS，PDQ39，ADLはUPDRS partⅡ，運動機能はUPDRS partⅢを用いて評価した．各検査間の関連およびアパシー尺度の下位項目「ADL」「病識」「社会性」とPDQ39の各下位項目とについてスピアマンの相関分析を行った．【結果】客観的アパシー尺度合計はFAB（α=－.528　p＜.001）と負の相関を認め，PDQ39合計（α=.568　p＜.001），UPDRS合計・partⅡ・Ⅲ（α=.445～.586 p＜.001），MMSE（α=－.327　p＜.01）それぞれに正の相関が認められた．PDQ39合計もUPDRS合計・partⅡ・Ⅲ（α=.594～.655 p＜.001）と正の相関関係にあった．一方，アパシーの自覚的尺度であるやる気スコアについてはFAB，UPDRS，PDQ39いずれとも相関は認められなかった．アパシー尺度の各下位項目はPDQ39下位項目の「運動」「ADL」はおよびUPDRS合計・partⅡ・Ⅲと正の相関を認めた（α=.339～.643 p＜.05）．また，アパシー尺度下位項目の「ADL」・「病識」はPDQ39下位項目の「社会的サポート」と関連（α=.369～.399 p＜.05）し，UPDRSとは関連しなかった．【結論】PDのアパシーの客観的評価から，アパシーの程度は前頭葉機能，全般的な認知機能，ADL・運動機能，QOL全般の低下と関連することが明らかとなった．PDQ39との関連からは，日常生活における自発的行動の減少やリハビリなどへの意欲低下が認められる症例では，心理的に周囲からのサポートが不十分だと感じやすく，QOL低下に結びつきやすい事が示された．

P(2)-125
パーキンソン病の運動症状類型と気分障害

筑波大学医学医療系臨床医学域神経内科
渡邊雅彦，玉岡　晃

【目的】パーキンソン病は複雑で多様性に富み，運動症状ならびに非運動症状にしたがって臨床表現形サブタイプに分類できる．近年，パーキンソン病の運動症状類型と気分障害類型に相関がみられるとの報告が蓄積されつつあるが，調査集団により異なる結果が観察されている．本研究は日本人のパーキンソン病において上記の相関関係が保存されているかを検証することを目的とする．【方法】英国パーキンソン病協会脳バンク診断基準を満たし，外来通院中の患者46名．運動類型については，既報に準じてTD（Tremor dominant subtype），PIGD（Postural Instability and gait disturbance subtype），PIF（postural instability and falls）群とし，FOG（freezing of gait）群とした．気分障害についてはHADS（Hospital Anxiety and Depression Scale）を用いて測定した．【結果】男女比は21:25，平均年齢66.8（±9.0）歳，平均罹病期間は8.2（±5.8）年，平均のH&Y重症度は来院時のそれで2.4（±0.9），平均のLEDDは748.8（±341.6）であった．運動症状類型ではTDが21/46例（45.7%）でPIGDが22/46例（47.8%）であった．HADSの平均のDスコアは8.9（±2.2）で，平均のAスコアは8.7（±2.5）であった．気分障害類型ではA群が13/46例（28.3%），でD群は10/46例（21.7%）であった．いずれの運動類型においても，既報にある気分障害との相関は観察されなかった．【結論】今回の患者集団においては既報にて有意性が示唆されている運動症状類型と気分障害の相関はいずれも観察されなかった．多重比較による探索的研究において十分な統計学的補正が施されていない場合がみうけられる．異なる対象を用い，限定された項目との相関を解析することにより検証され直されるべきである．

P(2)-126
パーキンソン病患者における認知機能の経年変化

[1]国立病院機構相模原病院神経内科，[2]さがみはらカウンセリングルーム
猿渡めぐみ[1,2]，長谷川一子[1]，横山照夫[1]，堀内惠美子[1]，公文　彩[1]，
兼子絵里[1]

【目的】本調査研究では，パーキンソン病の精神症状のうち記憶を主とした認知機能の経年変化について検討する．【方法】抑うつ症状を伴わない通院患者87名に対し，精神症状の評価を年に1回施行し，結果について統計的に検討を行った．使用尺度は，全体的な認知機能の評価にMMSE，記憶機能の評価にリバーミード行動記憶検査（RBMT），前頭葉機能の評価にFABを用いた．患者の平均年齢は69.2±8.7歳，性別は男性32名，女性55名，Yahr重症度は2.7±0.5であった．【結果】対象患者のMMSE得点と下位項目得点の経年変化について，t検定をおこなったところ，いずれも有意差はみられなかった．MMSE得点が2点以上低下している34名に対し，各調査時MMSE得点の相関を見たところ，最も得点の低下率が高かったのが暗算に伴う記憶内容を保持する課題であったが，有意差ではなかった．次に，MMSE下位項目得点と，RBMTの下位項目得点の相関では，上記の暗算に伴う記憶課題と，記憶内容の遅延再生課題（r=0.52），道順の記憶（r=0.51）の間に正の相関が見られた．さらに，MMSEとFABの相関では，FAB総得点とMMSEの見当識の課題（r=0.59），指示の理解と実行課題（r=0.46）との間に正の相関がみられた．【結論】PD患者の認知機能のうち見当識や実行機能は前頭葉機能との関連が大きい．また，PD患者の認知機能総体としては1年間程度では変動せず，認知機能の低下の目立つ患者について要素間の相関を検討した．その結果低下群では，計算などの操作を加える記憶内容を一時的に保持する能力の低下と，出来事や道順など新しい記憶内容を保持する能力の低下との関連が大きいことが明らかとなった．これは，買い物や通院などの日常生活活動を維持することが認知機能の障害を抑制する可能性を示唆している．

P(2)-127
パーキンソン病の進行における運動症状と認知機能障害の関連性

昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門
村上秀友，杉本あずさ，二村明徳，栗城綾子，石垣征一郎，小早川睦貴，
緑川　晶，毛束真知子，河村　満

【背景】パーキンソン病（PD）は運動症状と認知機能障害等の非運動症状を呈する疾患であるが，運動症状に対する治療法が先行して開発されてきた．また，PD患者の認知機能には正常域から軽度認知機能障害（MCI）を経て認知症までのスペクトラムがある．【目的】運動症状に対する薬物療法を受けているPD患者の運動症状と認知機能障害の関連を検討すること．【方法】抗認知症薬（コリンエステラーゼ阻害薬，NMDA受容体拮抗薬）が投与されておらず，運動症状に対する薬物療法が行われているPDおよびPD with dementia（PDD）患者36例（男18例，女18例）を対象に，運動症状の評価としてUPDRS PartⅡとⅢを，認知機能の評価としてMMSE（Mini-Mental State Examination），MoCA（The Montreal Cognitive Assessment），COGNISTAT（The Neurobehavioral Cognitive Status Examination）を実施し，運動症状と認知機能の関連を検討した．【結果】UPDRS（Ⅱ+Ⅲ）はMMSE，MoCA，COGNISTATで障害をみとめる領域数と有意な相関性（p＜0.003）を示し，PD罹患年数とも有意な相関性（p＜0.01）がみられた．一方，MMSE，COGNISTATで障害をみとめる領域数にはPD罹患年数との有意な相関性はみとめず，年齢との相関性（p＜0.05）をみとめたが，UPDRS（Ⅱ+Ⅲ）との相関性（p＜0.003）よりは弱い相関性であった．MoCAはPD罹患年数（p＜0.05）および年齢（p＜0.01）と相関性を示した．【結論】運動症状に対する薬物療法を受けているPD患者の認知機能は，年齢に応じた障害をみとめる他に，運動症状の重症度に応じて障害が進行している可能性がある．

P(2)-128
パーキンソン病における認知機能と視運動機能の検討

[1]新宮市立医療センター神経内科，[2]和歌山県立医科大学神経内科
梶本賀義[1]，森めぐみ[1]，伊東秀文[2]

【目的】パーキンソン病（PD）の認知機能障害については記憶障害よりも遂行機能や視運動機能の障害が目立つとされる．近年，山口らの開発した手の形を模倣させるキツネ・ハト模倣テスト Yamaguchi fox-pigeon imitation test（YFPIT; Yamaguchi，2010）が認知症における視運動機能障害の検出に有用であると報告されている．今回，われわれはYFPITを用いてPDにおける視運動機能障害と認知機能の関連を調べた．【方法】対象は外来通院中のPD患者26例（男：女=10：16，年齢75.7±7.5，教育年数は10.4±2.7年）である．視運動機能は，YFPITを用い，さらに時計描画テストClock drawing test（CDT; Rouleau，1992）でも評価を行った．全般的認知機能は mini mental state examination（MMSE）を用いて評価した．【結果】全症例の罹病期間は7.0±4.8年で重症度はHoehn-Yahr stage 2.7±1.0であった．MMSEは25.1±3.5であった．視運動機能については，CDT 8.7±2.4（10点満点）と大半の患者が時計をほぼ正しく描画できたにもかかわらず，YFPITでは26例中17例（65%）でハトの模倣の失敗が認められた．YFPITとCDTの間に相関関係はなく，YFPITとMMSEとの間にも統計学的な関連性は認められなかった．【結論】PDにおいて全般的認知機能障害の程度に関わらず，視運動機能障害が存在する可能性が推測された．その検出にはCDTよりもYFPITが簡便で有用であると考えられた．

P(2)-129
パーキンソン病患者のTimed Up & Go testと認知機能障害の関連

国立病院機構西新潟中央病院神経内科
黒羽泰子，長谷川有香，谷　　卓，松原奈絵，小池亮子

【目的】Timed Up & Go testは，歩行能力や動的バランス，敏捷性などを総合した，機能的移動能力を評価するテストとして汎用されている．近年，高齢者の自己身体能力認知の低下の指標として，Timed Up & Go testの実測値（TUG（秒））と，その予測値（imagined Timed Up & Go test: iTUG（秒））の誤差率（ΔTUG（%）：100×（TUG-iTUG）/（TUG+iTUG）/2）が，認知機能低下の検出に有用であるとの報告がなされている．今回パーキンソン病患者に対して，TUGを含めた運動機能の評価を行い，他の認知機能評価スケールと，各測定値の関係について検討した．【方法】パーキンソン病患者11症例（男5名，女6名，年齢71.7±8.9歳，教育歴10.9±2.0年，経過8.5±5.5年）に対し，TUG，iTUG，UPDRS，MMSE，HDS-R，FAB，日本語版レーヴン色彩マトリシス（RCMT），Montreal Cognitive Assessment日本語版（MoCA-J）を試行し，検討した．【結果】MMSE 25.5±3.6点，HDS-R 25.3±3.4点，FAB 13.1±2.3点，RCMT 24.2±5.4点，MoCA-J 20.3±3.6点，UPDRS Ⅰ 1.45±1.7，Ⅱ 9.3±3.5，Ⅲ 35.4±14.9，Ⅳ 2.3±3.4，iTUG 7.17±2.8秒，TUG 11.2±4.4秒，ΔTUG 43.1±27.9% であり，対象患者のうち，MoCA-Jが26点以下の症例が9/11名（82%）を占めた．TUGは，経過年数と正の相関（Spearmanの順位相関係数ρ=-0.664，有意確率0.026，調整済みR^2=0.138），FABと負の相関（ρ=-0.785，有意確率0.004，調整済みR^2=0.501）を示した．一方，ΔTUGはMoCA-Jと負の相関（ρ=-0.670，有意確率0.024，調整済みR^2=0.384）を示し，他の認知機能や運動機能スケールとは相関関係を示さなかった．【結論】パーキンソン病患者においても，高齢者同様，自己身体能力認知が低下している傾向があり，認知機能低下の検出に，ΔTUGが有用である可能性が示唆された．

P(2)-130
パーキンソン病の認知障害と血中ホモシステイン濃度との関連

[1]横浜神経内科・内科クリニック，[2]横浜市立脳血管医療センター
山田人志[1]，山本正博[2]

【目的】血中ホモシステインは認知障害をきたす中枢神経疾患の患者において有意に高値であるとの報告がある．パーキンソン病（PD）は疾患の進行とともに認知障害も出現，進行することが知られている．しかも多くのPD患者が服用しているレボドパは，その代謝過程でホモシステインが合成される．レボドパ治療がPD患者に認知障害をきたす可能性は否定できない．そこでPD患者の血中ホモシステイン濃度と認知機能との関係およびレボドパの服用との関連を検討する．【方法】対象はPD患者25名と神経疾患かつ認知障害のない対照者（PD患者群と年齢に差がなく，ビタミン剤などのサプリメントの常用者でない）10名．ホモシステイン，ビタミンB12，葉酸の血中濃度を測定し，認知機能（MMSE）とうつ（BDI）の評価を行った．またPD患者では重症度，臨床症状，レボドパ服用との関係を検討した．【結果】認知障害のあるPD患者の平均ホモシステイン濃度は22.6nmol/lで，認知障害のないPD患者（平均13.1nmol/l）や対照者（平均11.4nmol/l）と比べて有意に高値であった．また幻覚のある患者（平均22.3nmol/l）では幻覚のない患者（平均13.3nmol/l）よりホモシステイン濃度は高かった．レボドパの服用の有無，重症度，罹病期間，年齢との相関はなかった．またホモシステイン濃度とビタミンB12濃度とは相関なかったが，葉酸濃度とは逆の相関があった．【結論】PDにおける血中ホモシステイン濃度は認知機能障害や幻覚との関連が示唆された．レボドパ服用の有無との関連はなかったが，レボドパの総服用量との関連は検討しなかったため，今後はその検討が必要であると考えられた．

P(2)-131
認知症を伴うパーキンソン病と大脳白質病変

宇多野病院神経内科臨床研究部
林隆太郎，大江田知子，梅村敦史，冨田　聡，中野　仁，高坂雅之，
山本兼司，小西哲郎，澤田秀幸

【目的】認知症を伴うパーキンソン病患者（PDD）と認知症を伴わないパーキンソン病患者（PDND）の大脳白質病変の程度，分布，頻度を調べ，認知機能に与える影響を明らかにする．また，両群の背景となる臨床因子について比較検討を行う．【方法】対象はPD連続365例中，エントリー時に脳MRIと心理検査（MMSE，FAB）を実施した126例．そのうちMDS task forceで提唱されたPDDの診断基準を用いprobable PDDと診断したもの35例，また年齢と性をマッチさせたPDND 67例の2群について検討した．脳MRI FLAIR画像をもとに高信号病変の分布をScheltensらの方法を用い，側脳室周囲病変（PVH）は0-6点，深部白質病変（DWMH）は0-24点，基底核病変は0-30点，テント下病変は0-24点と定量化した．【結果】PDD群はPDND群との比較では，PD発症年齢，罹病期間，脳血管障害の危険因子の有無，Hoehn-Yahr重症度，起立性低血圧の有無，L-DOPA換算量に有意な差を認めず，UPDRS 3 scoreのみ有意に高かった．DWMHとPVHの程度はPDD群で有意に強く，特に前頭葉，頭頂葉病変が顕著であった．【結論】両群で年齢，罹病期間，脳血管障害の危険因子は有意な差がないもかかわらず，PDD群ではPDND群に比べ大脳白質病変が有意に強くみられ，白質病変はPDに合併する認知症の一因となっている可能性がある．

P(2)-132
脊髄小脳変性症1型におけるDNA損傷修復遺伝子の効果；in vivo screeningによる解析

[1]東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学，[2]Imperial college, London，
[3]東京大学医科学研究所，[4]東邦大学理学部
田村拓也[1]，S Sam Barclay[2]，藤田慶太[1]，伊藤日加瑠[1]，本木和美[1]，
島村徹平[3]，田川一彦[1]，勝田明寿香[4]，曽根雅紀[4]，井元清哉[3]，宮野　悟[3]，
岡澤　均[1]

【目的】神経変性疾患の病態におけるDNA損傷は近年注目を集め始めている．しかし，未だ神経変性疾患におけるDNA損傷修復異常の体系的な解析は行われていない．そこで，今回我々は未だ知られていない，脊髄小脳変性症1型（SCA1）におけるDNA損傷修復異常について明らかにするため，*in vivo*スクリーニングを軸とした解析を行った．【方法】運動ニューロンに変異体Ataxin1を発現するSCA1モデルショウジョウバエを用い，これに遺伝子過剰発現ライブラリーより選んだ36種を掛けあわせ，寿命を指標としてその効果を評価した．また，効果のあった遺伝子についてシステム生物学によるネットワーク解析を行い，特に主要であろう経路を推定した．さらに，推定した経路については培養細胞系やAtaxin1-KI（SCA1モデル）マウスなども用い，より詳細に解析した．DNA損傷の評価としては，γH2Av（ショウジョウバエ）またはγH2Ax（マウス）の免疫染色を行った．【結果】免疫染色の結果，SCA1モデルではショウジョウバエ，マウスともに強いシグナルが検出された．スクリーニングの結果見つかった，寿命を回復または短縮する複数の遺伝子をネットワーク解析した結果，それぞれの中で特に重要と思われるものを特定した．寿命の回復したショウジョウバエではDNA損傷も回復していた．興味深いことに，寿命を回復した遺伝子の多くは複製依存的にDNAの修復を行うものであった．現在，これらの遺伝子について更なる解析を行っている．【結論】SCA1においてもDNA損傷修復異常が主要な病態である可能性が示された．また，どの修復経路が重要であるかも一部明らかになったと考えている．現在進行中の解析はSCA1病態における新たな知見を我々にもたらしてくれるだろうが，これらについて発表時点で可能な限り考察したい．

P(2)-133
イメージングを活用した新たなシャペロン介在性オートファジーの解析方法の確立

[1]広島大学医歯薬保健学研究院神経薬理学，[2]神戸大学バイオシグナル研究センター分子薬理，[3]ミシガン大学神経内科学
酒井規雄[1]，吉野健一[2]，田中　茂[1]，土肥栄佑[1]，隠地智也[1]，山本和央[1]，秀　和泉[1]，Paulson Henly L.[3]，齋藤尚亮[2]，関　貴弘[1]

【目的】シャペロン介在性オートファジー（CMA）は，選択的オートファジー・リソソーム分解系であり，神経変性疾患や虚血性脳疾患の病態に関与することが指摘されている．CMA活性を一細胞レベルで評価できる解析方法の確立を研究目的とした．【方法】Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase（GAPDH）は，CMAの基質としてよく知られている．そこでHaloTag（HT）を融合したGAPDH（GAPDH-HT）をCMAの基質タンパクとして用いた．各種細胞にGAPDH-HTを発現させた後，蛍光HTリガンドで標識した．GAPDH-HTのリソソームへの移行を共焦点レーザー顕微鏡で観察し，リソソームに移行したGAPDH-HTのドット数を定量化することでCMA活性を評価した．【結果】GAPDH-HTを発現させたHeLa細胞では，遺伝子導入21時間後には，リソソームへ移行したGAPDH-HTがドット状に観察された．そのドット数は，CMAに必須のリソソーム蛋白であるLAMP-2Aのノックダウンにより減少し，CMAを活性化させる処置により増加した（n=8 -12）．また，同様の結果がGAPDH-HTを発現させた培養プルキンエ細胞においても観察された．このことは，GAPDH-HTのリソソーム移行が，一細胞レベルでのCMA活性を反映していると考えられる．さらに，GAPDH-HT発現プルキンエ細胞に脊髄小脳失調症14型（SAC14）の原因となる変異γPKC-GFPを共発現させたところ，GAPDH-HTのリソソーム移行が減少し，SCA14変異γPKCは，CMAを抑制することが明らかとなった（n=45）．【結論】GAPDH-HTは一細胞レベルでCMA活性を評価できる新たな蛍光インジケーターになりうる．この手法を用いて神経変性疾患や虚血性脳疾患の病態におけるCMAの役割を解析することが可能であると考えられる．

P(2)-134
Cav2.1カルボキシル末端細胞質内ドメインの病態生理学的意義の検討

[1]東京医科歯科大学脳統合機能研究センター，[2]戦略的研究創造推進事業・JST，[3]北海道大学解剖発生，[4]東京大学院医神経生理，[5]生理学研究所大脳皮質機能脳形態解析，[6]東北大学口腔生物歯科薬理，[7]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
相川知徳[1,2]，宮崎太輔[3]，三國貴康[4]，重本隆一[5]，若森　実[6]，狩野方伸[4]，渡邊雅彦[3]，水澤英洋[1,2,7]，渡瀬　啓[1,2]

【目的】脊髄小脳変性症6型（SCA6）はポリグルタミン（PolyQ）病の1つで，変異アレルではP/Q型カルシウムチャネル$Ca_v2.1$をコードする*SCA6*遺伝子最終エクソンに存在するCAGリピートが異常伸長している．$Ca_v2.1$のPolyQ鎖の異常伸長は分子間相互作用に変化をきたし，病態に関与する可能性が高いが，詳細は不明である．本研究では，PolyQ鎖を含むカルボキシル（C）末端細胞質内ドメインの生理機能を解明し，SCA6病態における部分的機能喪失機構の関与を検討するために，同部位を欠失したCtmKOマウスを作製し，解析を行った．【方法】*SCA6*エクソン47開始部の選択的スプライシングにより，ヒトではPolyQ鎖を含む細胞質内ドメインをコードするMPIと同部位をコードしないMPcが産生される．*Sca6*エクソン47開始部にスプライスドナー変異をノックインし，MPcのみを発現するCtmKOマウスを作製した．CtmKOマウスを行動学的・生化学的・電気生理学的・病理学的に解析するとともに，*Sca6* MPI-118Q KIマウスとの**コンパウンドヘテロ**接合体を作製し，その表現型を検討した．【結果】CtmKOマウスは，生後5週齢のロータロッド解析及び歩行解析で協調運動障害を示した．病理学的検索では，明らかな異常は認められなかった．小脳スライスを用いた電気生理学的解析では，平行線維および登上線維-プルキンエ細胞間の基本的神経伝達に異常は認められなかった．生後12ヶ月齢のロータロッド解析でコンパウンドヘテロ接合体とMPI-118Q KIヘテロマウスはともに協調運動障害を示したが，両者の成績に有意差は無かった．【結論】$Ca_v2.1$ C末端細胞質内ドメインは協調運動機能に重要な働きを担う．今後，CtmKOマウスのプルキンエ細胞活動電位の異常の有無を検討し，同領域を介する分子間相互作用を解明する．

P(2)-135
脊髄小脳失調症31型（SCA31）におけるRNA foci形成の病理学的検討

[1]横須賀共済病院神経内科，[2]関東中央病院神経内科，[3]災害医療センター神経内科，[4]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[5]武蔵野赤十字病院神経内科
新美祐介[1]，高橋　真[2]，大林正人[3]，佐藤　望[4]，石黒太郎[4]，網野猛志[5]，石川欽也[4]，水澤英洋[4]

【目的】SCA31の原因は，16番染色体長腕に存在する2つの異なる遺伝子*BEAN1*および*TK2*に共通するイントロン内に，5塩基リピートTGGAA，TAGAA，TAAAA，TAGAATAAAAが存在することである．これらのリピートのうち，SCA31患者に特異的なTGGAAリピートが病態に重要であることが推測されている．一方，以前の研究ではSCA31患者プルキンエ細胞の核に*BEAN1*方向に転写される（UAGAAUAAAA）nが，RNAの異常構造（RNA foci）を形成すると報告されている（Am J Hum Genet，84: 544-557，2009）．今回我々はSCA31患者脳に*BEAN1*のTGGAAリピート由来転写産物であるUGGAAリピートが，RNA fociを形成するかを検討した．【方法】SCA31患者2名および対照4名の剖検脳ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから，小脳を選び，厚さ6μmの切片を作製した．UGGAAを含むRNA fociを検出するTTCCA-LNA（locked nucleic acid）プローブを合成し，それぞれの切片でFISH（fluorescence in situ hybridization）を行った．時にリポフスチンなどでも偽陽性シグナルを認めることから，別途RNase処理を行った場合にシグナルが消えることを確認できたものをRNA fociとした．【結果】SCA31患者の小脳プルキンエ細胞の核に，確かにRNA fociを検出した．細胞質には時に陽性シグナルが得られたが，RNase処理でも消えず，細胞質に認めるものは大部分が偽陽性シグナルと考えられた．一方，対照においては核内にRNA fociを認めることは無かった．【結論】SCA31患者プルキンエ細胞では，少なくとも*BEAN1*方向の転写産物（UGGAA）nは確かにRNA fociを形成すると考えられた．

P(2)-136
GCIを形成する多系統萎縮症のoligodendrogliaでは，TPPPが核から消失する

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[2]新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター脳疾患標本資源解析学，[3]新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学
太田浄文[1]，石川欽也[1]，大林正人[1]，尾崎　心[1]，柿田明美[2]，高橋　均[3]，水澤英洋[1]

【目的】多系統萎縮症（MSA）の分子病態には不明点が多い．Tubulin Polymerization Promoting Protein（TPPP）は，oligodendroglia（ODG）特異的に発現する蛋白で，正常ODGの細胞質に存在し，ODG突起末端部でミエリン合成やチュブリンの重合に関わるとされている．一方MSAでは詳細な研究は少ないが，TPPPはα-synuclein（AS）の発現を誘導し，glial cytoplasmic inclusion（GCI）の形成に関わる可能性が指摘されている．本研究の目的は，正常脳ODGとMSA脳ODGでのTPPP局在変化を明らかにすることである．【方法】TPPPに対するポリクローナルおよびモノクローナル抗体を用い，免疫組織化学にて非中枢神経患者脳（10例）とMSA患者脳（10例）の染色性を比較した．ミエリン，astroglia，microgliaの検出はそれぞれMBP，GFAP，Iba1に対する抗体を用い，GCIの検出はASに対する特異抗体を用いて抗TPPP抗体と2重免疫蛍光標識法で観察した．【結果】非中枢神経疾患患者脳では，その中枢神経系の白質がび漫性に強く染色され，ミエリンの染色パターンと一致した．ODGでは，細胞質のみならず，その核内および核膜周囲にも免疫反応が強く認められた．アストロサイトや神経細胞には染色性は見られなかった．一方，MSAでは白質変性に合致してミエリンとTPPPの染色性が極端に低下していた．AS陽性のGCIを形成するODGと，GCIが明確でないODGを計測し比較したところ，GCI陽性ODGでは，統計的に有意に核内TPPPが消失していた．MSA患者脳ではGCI形成に伴いODGの核内からTPPPが消失していくと考えられた．【結論】TPPPはODG特異的蛋白であり細胞質だけではなく核にも豊富に存在する．MSA脳ではGCIを形成しているODG核内TPPPは減少，消失する．

P(2)-137
変異GFAP遺伝子導入SW13細胞質異常凝集体の同定はアレキサンダー病の診断に有用である

京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学
齋藤光象，水田依久子，笹山博司，吉田誠克，中川正法

【目的】アレキサンダー病は病理学的にアストロサイト細胞質内のローゼンタル線維を特徴とする遺伝性神経変性疾患であるが，近年は*GFAP*変異を同定することで診断が行われている．しかし，特に成人発症のアレキサンダー病では新規変異が高頻度で，病的意義の判定に苦慮することが多い．一方，変異*GFAP*を用いた細胞発現実験では細胞質に異常凝集体が認められることが報告されている．本研究ではこれまで病理学的にアレキサンダー病と確認されている変異*GFAP*を培養細胞に導入し，GFAPの発現パターンを観察し，新規変異が同定された場合の診断に有用であるかを検討した．【方法】pREP4 vectorに野生型*GFAP*を挿入したプラスミドに対してinverse PCRを用いてp.R88C，p.R239C，S393R，p.R416Wの各遺伝子変異と遺伝子多型であるp.D295Nのconstructを作成した．野生型を含むこれらのconstructをSW13培養細胞株に導入し，メタノール固定後に免疫染色を行った．細胞内凝集体について野生型，遺伝子多型および変異間で観察，検討した．【結果】野生型では細胞質にfilament構造を主体とするGFAPの発現が観察された．一方，p.R88C，p.R239C，p.S393R，p.R416Wの各変異では，細胞質にfilament構造を伴わない凝集体の形成が主体であった．また，p.D295N多型ではfilament 構造がやや崩壊したGFAPを認めるものの明瞭な凝集体形成はみられなかった．【結論】SW13細胞における遺伝子導入実験においては野生型，遺伝子多型，変異*GFAP*で明らかなGFAP発現パターンの違いが認められた．今後，新たに確認された*GFAP*変異の病的意義について本手法を用いることが有用と考えられた．

P(2)-138
Neuronal intranuclear inclusion diseaseの原因遺伝子探索

[1]名古屋大学神経内科，[2]横浜市立大学神経内科学・脳卒中医学，[3]厚生中央病院神経内科，[4]東京大学大学院ゲノム制御医科学分野，[5]東京大学大学院バイオデータベース分野
曽根　淳[1]，田中章景[2]，北川尚之[3]，鈴木　穣[4]，菅野純夫[4]，森下真一[5]，祖父江元[1]

【目的】Neuronal intranuclear inclusion disease（NIID）の原因遺伝子を同定し，NIIDの正確な診断方法を確立するとともに，病態の解明，治療法の開発を目指す．Neuronal intranuclear inclusion disease（NIID）は，エオジン好性に染色される核内封入体が，神経細胞および一般臓器の細胞で広く認められる事を病理学的な特徴とする神経変性疾患であるが，それぞれの症例毎に，主要な臨床症候に大きな差が見られているため，臨床症候のみでの生前診断は困難とされてきた．現在，我々は家族性NIIDの原因遺伝子探索を進めており，その経過について報告する．【方法】我々は今までに皮膚生検によりNIIDが診断可能である事を報告している．同意を得た上で皮膚生検にて検討を行ったNIID 9例および正常コントロール12例のDNAにおいて，PMP22，Cx-32，P0，transthyretin，SCA1，SCA2，SCA3，SCA6，DRPLA，FMR1のそれぞれにつき，重複，欠失，変異，repeatの異常延長などが認められない事を確認した上で，全ゲノム上の400ヶ所のマイクロサテライトマーカーによるハプロタイプ解析を施行し，LINKMAPソフトウエアを用いて連鎖解析を行った．さらに，次世代シークエンサーによる全ゲノム解析およびAgilent SureSelect kitを用いたエクソーム解析を行った．【結果】連鎖解析の結果，染色体A上に，Lod Score 4～5と高い値を示す領域を同定した．その上で，Illumina Hiseq 2000を用いた次世代シークエンス解析を施行した．全ゲノム解析および一部の症例ではエクソーム解析を行ったので，その経過について報告する．

P(2)-139
脊髄小脳変性症の次世代シークエンス法による網羅的遺伝子解析

鹿児島大学神経内科・老年病学
樋口雄二郎，吉村明子，袁　軍輝，崎山佑介，西郷隆二，平野隆城，
岡本裕嗣，大窪隆一，髙嶋　博

【目的】常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症（AD-SCD）における次世代ゲノムシークエンサー（NGS; next generation sequencer）を用いた網羅的遺伝子スクリーニング法を構築すること．【方法】SCA1，SCA2，SCA3/MJD，SCA6，SCA7，SCA8，SCA12，DRPLA，SCA31の原因遺伝子にリピート伸長変異を認めなかった「原因未同定」AD-SCD症例20例を対象に，伸長以外の変異が原因で発症する9つの既知のAD-SCD，具体的にはSCA5，SCA11，SCA13，SCA14，SCA15，SCA23，SCA27，SCA28，SCA35の原因遺伝子（それぞれ*SPTBN2*，*TTBK2*，*KCNC3*，*PRKCG*，*ITPR1*，*PDYN*，*FGF14*，*AFG3L2*，*TGM6*）の全エクソンの塩基配列をNGSを用いて網羅的に解析を行った．NGSはRoche社 GS junior Genome sequencerとIllumina社MiSeqを使用した．【結果】GS junior，MiSeqともに，解析対象とした領域の約90%はスクリーニングとして十分なリード長とリード数を得ることができた．原因未同定のSCD症例20例の解析を行ったが，SCA5の原因遺伝子*SPTBN2*と，SCA11の原因遺伝子*TTBK2*にそれぞれ1例ずつアミノ酸置換を伴う新規変異を確認した．【結論】SCDは常染色体優性遺伝型だけでも36病型がこれまでに確認されている．これらのすべての原因遺伝子を網羅的に解析するのは，従来のSanger法ではコスト，労力がかかりスクリーニングとしては適さない．我々は，NGSを用いた低コストかつ迅速に診断し得るより効果的な網羅的遺伝子スクリーニング法を構築した．我々はこれまでに200家系を超えるSCD症例を対象に網羅的に遺伝子解析を行ってきたが，約85%で原因遺伝子を特定することができている．しかし，SCDの約15%は既知の原因遺伝子には異常はないことが明らかになり，今後はエクソーム解析などの手法により新規の原因遺伝子の同定が課題である．

P(2)-140
原因未同定SCAの遺伝子探索

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[2]東京大学大学院神経内科学
尾崎　心[1]，石川欽也[1]，太田浄文[1]，佐藤　望[1]，三井　純[2]，石浦浩之[2]，
辻　省次[2]，水澤英洋[1]

【目的】優性遺伝性脊髄小脳変性症は30程度の病型が知られているが，原因未同定の病型も数多く存在する．我々は，これらのうち有力な数家系に注目し遺伝子の探索を試みている．そのうち2家系の臨床経過や画像的特徴，及びエクソームシーケンシングの結果について今回報告する．今後の展開に関し議論を行い，類似家系を広く求めたい．【方法】原因未同定の脊髄小脳変性症のうち，1）優性遺伝性多系統障害型の1家系および2）小脳失調を主徴とする別の1家系についてその臨床的特徴の解析・SNPアレイを用いた連鎖解析を行った．また各家系で発症者2名ずつにエクソームシーケンシングを行い，連鎖領域内の新規変異を探索した．【結果】1）発症者では40歳～50歳代で発症し10年以上の経過で緩徐に進行する歩行障害を主訴とし，診察で眼球運動障害・錐体路徴候・小脳失調・起立性低血圧・膀胱直腸障害が見られた．MRIで橋を中心とする脳幹・中小脳脚・小脳の萎縮と橋の十字サイン，中小脳脚にT2高信号変化を認めた．連鎖解析では複数染色体にわたる約240メガベースの領域が連鎖を示唆され，エクソームシーケンシングの結果，18個の新規遺伝子変異をこの連鎖領域上に同定した．2）若年発症（20～30歳代），緩徐進行性の小脳失調主体で，ミオクローヌスを伴った．診察では小脳失調・下肢の痙性が見られた．エクソームシーケンシングの結果，機能的に重要なある遺伝子で種を越えて保存される重要ドメインに非同義1塩基置換を見出した．この変化は200名以上の対照者に存在しなかった．【結論】原因未同定の脊髄小脳変性症の2家系について原因遺伝子の探索を行い，候補遺伝子を複数個同定出来た．現在，各家系の類似家系を募っており，均一な疾患であれば原因の同定が促進されると期待している．

P(2)-141
劣性型脊髄小脳変性症・痙性対麻痺6例に対するエクソーム解析

[1]横浜市立大学病院神経内科学・脳卒中医学，[2]横浜市立大学医学部遺伝学
土井　宏[1]，鈴木ゆめ[1]，松本直通[2]，田中章景[1]

【目的】常染色体劣性遺伝性小脳失調症（ARCA）および常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺（ARHSP）は，主徴となる運動失調症状または痙性対麻痺に加えて，様々な神経症状，非神経症状を伴い，表現型および遺伝学的な点においても不均一な疾患である．今回，小脳性運動失調または錐体路障害を呈した劣性遺伝性疾患が疑われる日本人6症例を対象にエクソーム解析を行ったので結果について報告し，遺伝子診断上の有用性，実用性について考察する．【方法】当大学附属2病院に通院または入院中の劣性遺伝が疑われる家族歴を有する運動失調症または痙性対麻痺を呈した計6例の白血球からゲノムDNAを抽出し解析に使用した．患者DNA3μgをAgilent社，SureSelect Human All Exon 50Mb Kitまたは51Mb Kitを用いてエクソンキャプチャーを行い，Illumina社GAIIxまたはHiSeq2000を用いた配列解析を行った．得られた結果の中から既知のARCA・ARHSP原因遺伝子の変異を検索した．【結果】6例のうち3例で既知ARCA・ARHSP原因遺伝子異常が検出された．*SPG7*，*SCARB2*，*SACS*のホモ接合性変異をもつ例が1例ずつであり，これまでに日本人で報告例のない*SPG7*，*SCARB2*変異を伴う例の存在が明らかになった．残る3例ではいずれも既知のARCA・ARHSP原因遺伝子異常を検出できなかった．【結論】ARCA・ARHSPは同一疾患であっても表現型に多様性があり，臨床所見のみで正確な診断を下すことは困難であるが，エクソーム解析が簡便で有用な診断法となりうることを示した．一方エクソーム解析で診断できなかった例については，家系内へと解析を広げることで新規原因遺伝子の同定を目ざしている．

P(2)-142
著明な頸髄萎縮を呈するGFAP遺伝子変異陰性の遺伝性脊髄小脳変性症の1家系

自治医科大学神経内科
滑川道人，直井為任，本多純子，迫江公己，嶋崎晴雄，中野今治

【目的】頸髄～延髄が著明に萎縮する成人発症の遺伝性神経疾患では，成人型アレキサンダー病（AxD）が知られる．しかし典型的な臨床症状および画像所見がみられてもGFAP遺伝子異常が同定できない症例も約1割ある．MRIで成人型AxDに矛盾しないMRI画像変化を呈するもののGFAP遺伝子異常を認めない1家系を呈示する．**【方法】**対象は両親が従兄同士である1家系の同胞8名中，神経症状がみられる3名．神経診察および頭部MRIで評価した．なお両親（ともに死亡）および以降の世代には発症者はいない．発端者のGFAP遺伝子検査は異常なかった．**【結果】**症例1（発端者）：68歳男性．62歳に歩行時のふらつきで発症．歩行失調，軽度の構音障害を認めた．パーキンソニズム・錐体路徴候はともにみられず．頭部MRIでは著明な頸髄萎縮を認めるが，延髄および小脳の萎縮は軽度．さらにT2およびFLAIRで延髄，橋底部，中小脳脚，上小脳脚，大脳脚，内包後脚に左右対称に信号変化あり．また深部白質には多発性慢性虚血性変化を認めた．造影効果はいずれも陰性．症例2（兄）：79歳男性．68歳より歩行時のふらつきが出現した．71歳時受診．ふらつき歩行に加え，小刻み歩行および姿勢反射障害，すくみ，上方視制限を認め，臨床診断は進行性核上性麻痺．頭部MRIは程度の差はあるが，症例1とほぼ同様の所見．症例3（妹）：66歳女性．1年前より動作緩慢，歩行時ふらつきが出現した．**【結論】**常染色体劣性遺伝形式をとる高齢発症の神経変性疾患である．同胞8名中3名が発症者で，いずれも歩行失調を呈していた．MRI画像が特異的で，著明な頸髄萎縮，脳幹の信号変化，ラクナ様の大脳深部白質病変がみられた．類似画像を呈する疾患としてleukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation（LBSL）が知られ，今後その原因遺伝子*DARS2*の解析予定である．

P(2)-143
典型的な画像所見を呈し，新規GFAP遺伝子変異が示唆された成人発症Alexander病の1家系

佐賀大学病院
岡　孝之

【目的】我々は，倦怠感と脱力を主訴とし，進行性の小脳失調と口蓋ミオクローヌスを認め，MRIにて延髄～頸髄にかけて高度萎縮を呈した同一家系の2症例を経験し，成人型Alexander病と診断した．遺伝子解析から新規GFAP遺伝子変異（N386S）の可能性が示唆されており，貴重な症例と考え文献的考察を加えて報告する．【方法】症例は2症例，同一家系内発症者．2症例の臨床的，画像的な特徴を考察し，これまで報告されたAlexander病と比較することで本症例の特徴を考察した．また遺伝子解析に関し新規変異の可能性からコンストラクト作成のうえSW13細胞に遺伝子導入し凝集形成を確認した．【結果】本症例の初発症状はいずれも歩行障害で，倦怠感と脱力を訴えられていた．神経学的所見の特徴としては，小脳失調と口蓋ミオクローヌス，球麻痺，四肢腱反射の亢進を認めた．また，突発的に脱力と高度倦怠感が出現し自然軽快を繰り返すという特徴を有し，同時に高度の自律神経障害を認めた．画像上の特徴としては，MRIT2強調画像において大脳白質病変は目立たず，延髄～頸髄にかけて高度萎縮を呈し，その他の萎縮はそれに比べ軽度であった．遺伝子検査を行ったところ，GFAP遺伝子にこれまでに報告がないN386Sの変異を認めた．【結論】Alexander病は，主に幼児や学童にみられる大脳白質疾患であるが，近年では画像で延髄の萎縮を特徴とし，白質病変がはっきりしない成人型Alexander病の報告も散見されるようになった．我々の症例は臨床経過と画像所見から成人型Alexander病が強く疑われ，遺伝子検査にて確定診断が得られるものと判断できる．脱力や倦怠感を引き起こす高度自律神経障害を呈し自然軽快する点がこれまでの報告と異なる所見であった．遺伝子変異によって症状が異なる可能性があることが示唆された．

P(2)-144
ALS患者神経組織におけるU12 snRNAの減少とスプライシング異常

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所病理学分野，[3]燕労災病院神経内科，[4]新潟大脳研究所リソース
石原智彦[1]，志賀　篤[2]，有泉優子[3]，横関明男[1]，譚　春鳳[2]，柿田明美[2]，
西澤正豊[1]，高橋　均[2]，小野寺理[4]

【目的】筋萎縮性側索硬化症amyotrophic lateral sclerosis（ALS）はTAR-DNA Binding Protein 43kDa（TDP-43）の細胞質内封入体形成と核からの消失を特徴とし，TDP-43の機能低下によるRNA代謝異常が病態機序として唱えられている．我々はTDP-43の機能低下により mRNAのスプライシングに関連する，U small nuclear RNAs（U snRNAs）のうちU12 snRNAの低下を，TDP-43病理を認める中枢神経組織で報告してきた．U12 snRNAは脊髄性筋萎縮症モデル動物においても減少が報告されており，介在ニューロンでのU12snRNAを介したスプライシング異常が，運動神経選択性の背景にある．しかしALSにてU12snRNA減少のTDP-43病理との関連，それによるスプライシング異常の有無については不明であった．今回我々はTDP-43病理を認めない小脳でのU snRNAsの変化を検討した．またTDP-43発現低下細胞およびALS罹患組織においてU12snRNA依存性スプライシングの変化の有無について検討を行った．【方法】①ALS群（n=9）と対照群（n=9）の剖検小脳組織を用いてリアルタイムPCR法で9種類のU snRNAsの定量を行った．② TDP-43発現低下細胞およびALS大脳皮質運動野にて4種の遺伝子のU12 snRNA依存性スプライシングの変化についてリアルタイムPCRにて定量した．【結果】ALS患者小脳ではU snRNAsの有意な変化を認めなかった．TDP-43発現低下細胞および大脳皮質運動野にてIPO-4 mRNAのU12 snRNA依存性スプライシングに異常を認めた．【結論】ALSにおけるU12 snRNAの低下はTDP-43病理と相関する．

P(2)-145
孤発性ALSにおけるRNA代謝とTDP-43の凝集体形成

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学
高木伸之介，井口洋平，勝野雅央，石垣診祐，祖父江元

【目的】TDP-43は孤発性筋萎縮性側索硬化症(ALS)でみられる運動ニューロンの細胞質内凝集体の主要構成蛋白質であるとともに，家族性ALSの原因遺伝子でもあり，ALSの病態関連分子として注目されている．また，ALS運動ニューロンにおける凝集TDP-43はユビキチン化，リン酸化，断片化などの修飾を受けている．TDP-43はRNA結合蛋白質であり，スプライシング等のRNA代謝に関わっていることが知られているが，ALSでみられる凝集体の形成機序は不明である．今回，RNAとの結合がTDP-43の凝集体形成におよぼす影響について検討した．【方法】ヒトTDP-43はcDNAライブラリからクローニング，各種変異ベクターを作成し，SH-SY5Y細胞にリポフェクション法にて遺伝子導入した．TDP-43の細胞内局在は，免疫染色した標本を共焦点顕微鏡にて観察．蛋白発現量および不溶化の解析はWestern blotting法にて行った．【結果】TDP-43の核移行シグナル欠失変異体は細胞質へ貯留するものの，凝集体を形成せずstress granule (SG)マーカーと共存した．TDP-43のRNA結合モチーフ (RRM) を含むC末断片 (TDP-35) と含まないC末断片 (TDP-32) を解析すると，TDP-35はSGマーカーと共存したが，TDP-32はSGマーカーと共存せず，細胞質で凝集体を形成した．さらにTDP-43のRRM欠失変異体は，不溶化して凝集体を形成し，ユビキチン化やリン酸化修飾を受けていた．【結論】RNAと結合しないあるいは結合すべきRNAが減少したTDP-43は細胞質で凝集体を形成し，ALSで認められるのと同様の翻訳後変化を受けることが示された．ALSの運動ニューロンではRNA量が低下しているとの報告もあることから，RNAとTDP-43の結合障害がALSの病態に関与している可能性がある．

P(2)-146
中枢神経系各細胞リニエージにおけるFUSのRNA代謝調節の特徴

[1]名古屋大学医学部神経内科，[2]名古屋大学医学部神経遺伝情報学
藤岡祐介[1]，石垣診祐[1]，宇田川剛[1]，増田章男[2]，大野欽司[2]，祖父江元[1]

【目的】家族性筋萎縮性側索硬化症 (familial ALS) の原因遺伝子であるFUS/TLS (FUS) はRNA結合蛋白でありRNA代謝に関わるとされる．近年，FUSはfamilial ALSとともに一部の孤発性ALSや前頭側頭葉変性症 (FTLD) においても細胞内局在の変化が病理学的に明らかとなり，RNA代謝異常がALS/FTLD病態の中心である可能性が指摘されている．FUSのRNA splicingを中心とした機能喪失の病的意義を明らかにするため，中枢神経系の各細胞でFUSのRNA代謝制御を受ける遺伝子群を網羅的に解析した．【方法】マウス胎児から脊髄前角細胞，大脳皮質神経，大脳皮質グリア，小脳神経細胞の初代培養を確立した．FUSに対するshRNAを発現可能なレンチウイルスを感染させFUSをノックダウンさせた後，splicing-sensitive microarrayを行い，遺伝子発現および選択的splicingのプロファイルを各細胞で網羅的に解析し比較した．【結果】各種細胞において約90%-60%程度までFUSのノックダウン効果が得られた．FUS発現抑制に伴い有意に発現量，選択的splicingが変化した遺伝子群をそれぞれ同定した．有意に発現量の変化した遺伝子数は小脳神経細胞に比較し他の細胞種で多かった．選択的splicingのプロファイルは脊髄前角細胞，大脳皮質神経細胞で近似していた．脊髄前角細胞，大脳皮質神経細胞ではシナプス伝達等神経機能維持に関わる遺伝子のsplicing変化がみられたが，同変化は小脳神経細胞では認めなかった．【結論】FUSの制御下にある選択的splicingを有する遺伝子群は中枢神経系細胞間で異なっており，FUS機能喪失に対し脊髄前角細胞，大脳皮質細胞は脆弱である可能性があり，FUS関連ALS/FTLDの病変選択性を反映していることが推察された．

P(2)-147
大脳皮質神経細胞におけるTDP-43及びFUSのtranscriptomeプロファイルの比較検討

名古屋大学医学部神経内科
本田大祐，井口洋平，藤岡祐介，渡辺宏久，勝野雅央，石垣診祐，
祖父江元

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 及び前頭側頭葉変性症 (FTLD) 患者の病的ニューロンにおいて，TDP-43及びFUSが核外に凝集することが知られ，核内での機能喪失 (loss of function) が神経変性を引き起こす一因と考えられる．FUS knockdownモデルおよびTDP-43 knockdownモデル神経細胞を作成し遺伝子発現および選択的スプライシングのプロファイルを比較する．【方法】胎齢15日の胎仔から作製した初代培養大脳皮質神経細胞に対し，lenti virusを用いてFUSもしくはTDP-43を抑制するshRNAを各2種類ずつとcontrol shRNAをそれぞれ導入し，培養第7日に回収した．RNA抽出後エクソンアレイ解析を行い，プロファイルの比較を行った．【結果】FUS knockdown 神経細胞とTDP-43 knockdown神経細胞間でgene expressionを比較したところ，それぞれ183個と204個の遺伝子が有意に変化をしていた．(t-test，p<0.05かつFC>1.5) これらの中で共通な遺伝子は51個と4割以上を占めた．Internal exonでの変化を比較すると，FUS knockdown で428個，TDP-43 knockdownで674個のexonが有意に変化をしていた．(t-test，p<0.05かつFC>1.5) これらの中で共通なexonは61個と約1割を占めた．他のRNA結合遺伝子であるCugbp1 knockdownモデル神経細胞も作成し，FUS knockdownモデルおよびTDP-43 knockdownモデルと比較したが，相関は認めなかった．【結論】TDP-43とFUSの標的分子プロファイルには近似性が認められ，その一部の分子が神経変性に関与する事が示唆される．

P(2)-148
Evidence that ataxin-2 exacerbate the pathological cascade of TDP-43 and FUS

慶應義塾大学病院神経内科
二瓶義廣，伊東大介，鈴木則宏

[Purpose] The RNA-binding proteins, TDP-43 and FUS, play central roles in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD). Recently ataxin-2 with intermediate length repeats was shown to increase the risk of ALS and ataxin-2 was identified as a potent modifier of TDP-43 toxicity in an RNA-dependent manner. This study investigated to clarify how ataxin-2 modifies the TDP-43 and FUS pathological pathway. **[Methods]** We transfected cultured cells with mutant FUS or cytoplasmic TDP-43, 35-kDa C-terminal fragment (TDP-p35f), and the formation of mRNP granules was assessed using immunostaining. The expression levels and distribution of mutant FUS or TDP-p35f were then determined using western blot and confocal microscopy. **[Results]** The TDP-p35f and mutant FUS recruited ataxin-2 to mRNP granules, while an increased ataxin-2 inhibited the mRNP granule formation of TDP-p35f and mutant FUS. Western blot analysis showed that ataxin-2 upregulated the FUS and TDP-p35f levels in a polyglutamine repeat-dependent manner. A subcellular compartment analysis showed that the overexpressed ataxin-2 increased the cytoplasmic concentrations of both proteins, whereas it decreased their nuclear distributions. **[Conclusion]** Increased ataxin-2 impairs the assembly of TDP-43 and FUS into mRNP granules, leading to an aberrant distribution of RNA-binding proteins. Consequently, these sequences may exacerbate the impairment of the RNA-quality control system mediated by ALS/FTLD-associated RNA-binding proteins, which forms the core of the degenerative cascade.

P(2)-149
筋萎縮性側索硬化症におけるGemini of coiled bodyの減少

[1]燕労災病院神経内科，[2]新潟大学脳研究所神経内科，[3]医歯学系附置臓器連関研究センター，[4]新潟大学脳研究所病理学，[5]新潟大学脳研生命科学リソース研究センター
有泉優子[1]，石原智彦[2]，横関明男[2,3]，譚　春鳳[4]，三木ゆかり[4]，
柿田明美[4,5]，高橋　均[4]，西澤正豊[2]，小野寺理[5]

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病理学的特徴として，核蛋白であるTAR DNA binding protein of 43kDa蛋白 (TDP-43) 陽性の細胞質内封入体と，TDP-43の核からの消失を認める．TDP-43は不均一核内リボ核酸蛋白の一つで，核内小体を形成し，核内小体であるGemini of coiled bodies (Gems) と共局在する．Gemsはsurvival of motor neurons (SMN) 蛋白により構成され．SMN蛋白を産生する*SMN1*遺伝子は脊髄性筋萎縮症の原因遺伝子である．脊髄性筋萎縮症ではSMNの減少によりGemsの減少と，その機能低下であるsmall nuclear RNAs (snRNAs) の減少を引き起こす．我々はALSではTDP-43の核内から消失によりGemsの減少をきたすと考えこれを検討した．【方法】TDP-43特異的siRNAにて処理したHela細胞を用いて，抗SMN抗体にて免疫染色を行い，共焦点レーザー顕微鏡にて正常およびTDP-43消失細胞のGems数を計測した．また，孤発性および家族性ALS (n=6) とコントロール群 (n=5) の脊髄の免疫染色を行い，前角運動神経細胞の核内Gems数を3D画像処理により計測した．【結果】TDP-43発現を抑制したHela細胞においてGems数は1.30 ± 1.33個と対象 2.64 ± 1.68個に比して有意な減少を認めた ($P < 0.05$)．また，ALSの脊髄前角運動神経細胞にてもGems数は3.15 ± 1.30個と対象11.05 ± 2.14個に比して有意な減少を認めた ($P < 0.05$)．一方，TDP-43陽性細胞質内封入体の有無による差は認めなかった．【結論】TDP-43の発現抑制はGemsの減少をもたらす事から，TDP-43機能がGemsの安定に関与していると推察する．一方，ALS患者の脊髄前角神経細胞ではTDP-43陽性細胞質内封入体の有無に関わらずGemsの減少を認めた．この事からALSでは，TDP-43の機能異常が封入体の形成に先行している可能性が示唆された．

P(2)-150
TDP-43(A315T)Tgマウスの脊髄運動ニューロンにおける核細胞質間輸送障害の解析

[1]九州大学大学院医学研究院神経内科学，[2]九州大学大学院医学研究院神経治療学
長柄祐子[1]，林信太郎[1]，山崎　亮[2]，大八木保政[2]，吉良潤一[1]

【目的】pSmadは神経保護因子Transforming growth factor-β (TGF-β) の細胞内転写因子である．筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者前角細胞にてpSmadがむしろ増加することが報告されている．我々は過去の本学会で，孤発性ALS及びmSOD1-Tgマウスの前角細胞では転写因子の核細胞質輸送障害が発症前から存在する可能性を指摘し報告した．本研究では，TDP-43 Tgマウスにおいても転写因子の核細胞質輸送障害が存在し神経保護作用の低下があると仮説を立て，pSmadを用いて検討した．【方法】TDP-43^{A315T}Tgマウス(n=4)，正常対照(n=4)の発症前，発症後の脊髄を用いて，転写因子であるpSmad，およびその輸送因子であるKaryopherin β (KPNB)，核膜蛋白孔構成因子であるnucleoporin (Nup) に着目して免疫組織化学的，生化学的に解析した．【結果】正常対象と比べ，TDP-43^{A315T}Tgマウスでは発症前よりpSmadの核内染色性が免疫組織化学的に有意に低下し，発症後もさらに有意に低下した．Western blottingの結果でも同様にTgマウスでのpSmad発現の有意な低下を認め，経時的な変化も同様であった．pSmadは正常対象，TgマウスともKPB，Nupと共局在を示したが，核膜でのNupは正常対象では連続的な染色性を示したのに対して，Tgマウスでは断続的な染色性に変化していた．【結論】TDP-43^{A315T}Tgマウスの運動ニューロンでは，pSmadは細胞質から核膜までは輸送されるが，核膜から核内への移行が障害される機序が存在し，これは発症に先行する病理所見と考えられた．Tgマウスでのp Smad核内移行低下による神経保護作用低下の可能性が示唆された．

P(2)-151
TGF-β/SmadシグナルによるTDP-43凝集抑制効果の検討

[1]関西医科大学医学部神経内科，[2]関西医科大学微生物，[3]大阪市立総合医療センター神経内科，[4]和歌山県立医科大学神経内科
中村正孝[1]，金子　鋭[1]，藤田賢吾[1]，和手麗香[1]，中野　智[3]，藤澤順一[2]，伊東秀文[4]，日下博文[1]

【目的】我々は筋萎縮性側索硬化症(ALS)において神経細胞の生存・保護に関与するTGF-β/Smadシグナル伝達が障害されていることを報告してきた．本研究では，細胞モデルを用いてTGF-β/SmadシグナルとTDP-43凝集体形成との関連について検討した．【方法】核移行シグナル(NLS)を変異させたTDP-43発現プラスミド(ΔNLS-TDP-43)をHEK293T細胞に発現させると，本来核に存在するTDP-43はプロテアソーム阻害下で細胞質内に凝集体を形成した．これらの凝集体は，pTDP-43抗体に陽性を示した．この細胞モデルを用いて，TGF-β/Smadシグナルの賦活(Smad2過剰発現やconstitutive active型TGF-β type1受容体(TGFCA)の共発現，外因性TGF-β1の投与)や阻害(dominant negative型TGF-β type1受容体の共発現(TGFDN)，TGF-β1 kinase inhibitorの投与)に応じて，TDP-43凝集体形成が影響を受けるか否かについて蛍光免疫染色法やウェスタンブロッティング法により定量的に解析した．【結果】ΔNLS-TDP-43とSmad2との共発現により，不溶性画分のpTDP-43発現量は減少し，ΔNLS-TDP-43，Smad2とTGFCAを共発現させると，不溶性画分のpTDP-43発現量はさらに減少した．細胞質にpTDP-43陽性の凝集体を持つ細胞数もそれぞれ，約35%，約70%減少し，LDH活性の測定からこの減少は凝集体陽性細胞の死滅によるものではないことが確認された．ΔNLS-TDP-43，Smad2とTGFDNを共発現させると，TGFCAのときに認められたpTDP-43発現量の減少効果は消失した．外因性TGF-β1単独投与では，不溶性画分のpTDP-43発現量に変化は認めなかったが，Smad2との組み合わせにより，不溶性画分のpTDP-43発現量はTGF-β1の濃度依存性に減少効果を示した．【結論】TGF-β/Smadシグナルの賦活により細胞死を引き起こすことなくTDP-43 凝集体形成が抑制されたことから，ALSにおける治療法の開発においてTGF-β/Smadシグナルが重要なターゲットとなる可能性が示唆された．

P(2)-152
マウス胎仔電気穿孔法によるin vivo TDP-43遺伝子導入と封入体形成の検討

[1]筑波大学医学医療系神経内科，[2]筑波大学医学医療系分子神経生物学，[3]東京大学疾患生命工学センター臨床医工学部門
詫間　浩[1]，赤松　恵[1]，山下雄也[3]，岡田拓也[2]，石井一弘[1]，桝　和子[2]，郭　　伸[3]，桝　正幸[2]，玉岡　晃[1]

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者脳では，運動ニューロン内にC末端断片化・リン酸化されたTDP-43から構成された封入体が認められる．しかしながら封入体形成や細胞死を引き起こす機構は明らかになっていない．本研究では，マウス胚に対し電気穿孔法により各種遺伝子を大脳皮質運動ニューロンに導入し，より生体に近い状態で病理学的変化や細胞死を観察し，ニューロン死を引き起こすメカニズムを解明することを目的とする．【方法】妊娠マウスを開腹し，マウス胎仔(胎生12-13日齢)脳室内にガラス管を刺入し，目的遺伝子プラスミドを注入する．胎仔頭部を電極ではさみ電圧をかけ，プラスミドを大脳皮質運動ニューロンに導入する．生後1ヶ月までの各段階においてマウスを灌流固定し，免疫組織学的検討を行い，導入細胞を観察し病理学的変化を検討する．また一部は未固定のまま生化学的解析を行なう．導入プラスミドにはGFP付加野生型及び変異型TDP-43遺伝子(全長，C末断片型)を用いた．【結果】全長TDP-43を導入した場合は主に核内に発現したが，野生型及び変異型C末断片型TDP-43の場合は核内だけではなく，細胞質内や神経突起内にも発現の分布がみられた．核外で発現しているもののうち一部はユビキチン陽性の封入体を形成しており，ヒトと同様の病理像が再現できた．また野生型C末断片TDP-43導入マウスでは，導入早期で既に多数の封入体が形成されたが，野生型全長TDP-43では封入体は確認されなかった．これらのことから，C末端断片TDP-43が封入体を形成しうること，封入体形成が何らかの細胞毒性を持つ可能性が考えられた．【結論】本法により運動ニューロンに遺伝子導入を行うことで，ヒトALS病理像を再現することが可能であり，筋萎縮性側索硬化症の*in vivo*モデルとなりうると考えられた．

P(2)-153
組換えウイルスによる成体ラット・マウス運動ニューロンへのALS関連遺伝子導入

[1]東京都医学総合研究所神経変性病理，[2]東京都医学総合研究所神経細胞分化，[3]日本医科大学生化学・分子生物学
渡部和彦[1]，秋山けい子[1]，河上江美子[1]，石井智裕[1]，柳澤比呂子[1]，三五一憲[1]，塚本雅美[1]，岡戸晴生[2]，三輪昭子[2]，三宅弘一[3]

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)の疾患関連遺伝子としてTDP-43，FUSなど様々なものが見出され，さらにプロテアソームやオートファジーといった蛋白分解系の障害がALSの発症進行に影響するといわれている．本研究では，これらALS関連遺伝子や蛋白分解系を阻害するshRNAを発現する各種組換えウイルスベクターを作製し，成体ラット・マウス(n=3)顔面神経核運動ニューロンへの遺伝子導入を比較検討した．【方法】ヒト正常および変異TDP-43またはC末断片(208-414) TDP-43，正常および変異FUSを発現する組換えアデノウイルスおよびレンチウイルス，プロテアソーム(PSMC1)，エンドソーム(VPS24，TSG101)，オートファジー(ATG5)に対するshRNAを発現する組換えアデノウイルスおよびレンチウイルス，またはGFP発現2，6，9型アデノ随伴ウイルス(AAV2，6，9)を成体ラット・マウスの顔面神経，あるいは定位脳手術下に脳幹顔面神経核に単独または混合して注入接種した．【結果】組換えアデノウイルスでは顔面神経からの逆行輸送により注入後3日で顔面神経核運動ニューロンに導入遺伝子の強い発現を認め，その導入効率はラットよりもマウスの方が高く，TDP-43，FUS/DsRedと蛋白分解系を阻害するshRNA/EGFP組換えウイルスの共感染により凝集体の形成を認めた．一方，組換えレンチウイルスを定位脳手術下に脳幹顔面神経核に注入接種したところ，運動ニューロンおよびグリア細胞にTDP-43遺伝子が導入できた．さらに，AAV2，6，9-GFPを顔面神経に注入接種すると，AAV6，9-GFPがマウス顔面神経から効率よく逆行輸送され顔面神経核運動ニューロンに遺伝子導入されることがわかった．【結論】運動ニューロンにおけるTDP-43，FUSの凝集体形成は各種ウイルスベクターにより効率よく誘導しうると考えられた．現在，各種組換えウイルスを追加作製し検討中である．

P(2)-154
孤発性筋萎縮性側索硬化症の脊髄におけるESCRT関連分子の免疫組織化学的検討

[1]京都市身体障害者リハビリテーションセンター神経内科，[2]京都大学附属病院神経内科
池本明人[1]，八木彩香[1]，綾木　孝[2]，田代善崇[2]，中谷嘉文[2]，澤本伸克[2]，伊東秀文[2]，高橋良輔[2]

【目的】CHMP2B遺伝子変異を原因とする家族性筋萎縮性側索硬化症(FALS)は下位運動ニューロン優位な変性を示し脊髄前角の神経細胞・グリア細胞に TDP-43 陽性細胞質内封入体がみられる．CHMP2Bはautophagyに関与する ESCRT (endosomal sorting complex required for transport) 経路のサブユニットであり，この経路には他にもVPS 4 (vacuolar protein sorting 4) やVPS 24など機能的に重要な関連分子が知られている．孤発性ALSにおけるこれらの異常を検討する目的で脊髄での発現を免疫組織化学的に検索した．【方法】臨床病理学的に診断の確定した孤発性ALS 6例および脊髄病変の無い正常対照6例の剖検脊髄を対象とした．ホルマリン固定後の腰髄薄切切片に対しABC法にてCHMP2B，VPS 4，VPS 24に対する免疫染色を夫々施しDABで可視化して光顕的に観察した．【結果】孤発性ALS症例では脊髄前角の神経細胞とグリア細胞の細胞質内にCHMP2B陽性な封入体が確認された．一方VPS 4染色では前角神経細胞とグリア細胞の細胞質にび漫性な免疫活性を示すものがあり，この所見は正常対照群とALS群の双方に認められた．またVPS 24染色では孤発性ALSの大型神経細胞の多数に細胞質・突起近位部の免疫活性が認められグリア細胞の細胞体にも免疫活性を示すものが少なくなく，正常対照群にも同様な所見が確認された．いずれの染色にも細胞質内および核内には明らかな陽性封入体はみられなかった．【結論】孤発性ALSの脊髄前角細胞における封入体形成にCHMP2Bの異常が関与していることが推察されたが，VPS 4およびVPS 24の発現には両群間で組織学的に明らかな相違は捉えられなかった．

P(2)-155
筋萎縮性側索硬化症患者皮膚におけるTDP-43の発現について

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
阿部圭輔，大久保卓哉，水澤英洋，横田隆徳

【目的】過去に報告された筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の皮膚におけるTDP-43の免疫組織学的検討では，表皮においてTDP-43陽性細胞数の比率は対照群に対して明らかに高く，TDP-43陽性細胞の比率と罹病期間との間に有意な正の相関が見られていた．孤発性ALS患者における脳や脊髄検体を用いた検索では，死後変化によりTDP-43の蛋白発現量にばらつきが生じるが，生検皮膚では死後変化のない良質な検体の採取が可能である．ALS患者，疾患対照としての他の神経疾患患者に対して皮膚生検を行い，ALS患者皮膚におけるTDP-43のmRNA発現量増加の有無について比較検討を行った．【方法】ALS患者12名と疾患対照群8名から皮膚生検を施行し，3.8% Ammonium thiocyanate溶液を用いて表皮のみを分離し，RNAを抽出しRT-PCR解析を行った．採取される表皮の量のばらつきを補正するために，主に表皮に発現しているKRT10及びKRT5のCp値を基準値とした．【結果】TDP-43 - KRT10間のCp値の差は疾患対照群：8.02に対しALS群：7.52と低く(P=0.03)，ALS患者皮膚においてTDP-43の発現量が増加していることを示していた．TDP-43 - KRT5間では疾患対照群：7.68，ALS群：7.79であり，有意差を認めなかった(P=0.36)．ALS罹病期間とTDP-43の発現量の関係では，罹病期間によってTDP-43 - KRT10間のCp値には変化がなく(P=0.76)，また年齢によっても変化はなかった(P=0.79)．【結論】ALSは皮膚において疾患進行に伴いTDP-43タンパク量が増加する病態が指摘されているが，TDP-43 mRNA発現量には変化がなく，皮膚においてもTDP-43蛋白の凝集性の変化か，TDP-43蛋白の増加に対するnegative feedback機構が破綻している可能性がある．

P(2)-156
運動ニューロンの樹状突起パターンによる形態分類

[1]帝京大学医学部神経内科・生理学講座，[2]帝京大学医学部生理学講座
前田仁士[1]，福田　諭[2]，吉岡　昇[2]，亀田浩司[2]，桜井正樹[2]

【目的】随意筋を支配する脊髄運動ニューロンは，その支配筋に対応して脊髄内でそれぞれ局在し，運動プールを作ることが知られている．また運動ニューロンの形状は一般に細胞体から均等に樹状突起を伸ばす星状型と考えられてきたが，その詳細な報告は少ない．本研究では運動ニューロンの直接標識により，幼若期ラットの遠位筋及び近位・体幹筋支配運動ニューロンの形態を3次元再構成し，支配プール間の比較解析を行う．【方法】生後5日齢の仔ラットの前肢(前腕)筋，または体幹筋(胸筋，前鋸筋)に緑色蛍光標識逆行性色素であるcholera toxin β-Alexa488 を注入し，逆行性に支配運動ニューロンを標識する．2-4日後に頸髄横断切片を作成，標識された運動ニューロンにパッチクランプを行い，皮質脊髄路シナプスの有無を観察しながら標識色素(NeurobiotinTM)の注入を行った．記録細胞を固定後，共焦点レーザー顕微鏡・2光子励起レーザー顕微鏡による撮像を行い，NeurolucidaTMによる3次元再構成を行うことで形状を記録，解析を行った(n=80)．【結果】前腕筋支配運動ニューロンの中では，皮質脊髄路からの直接入力を持つものは皮質脊髄路のある脊髄後索に向かう樹状突起の配向性を持つのに対して，直接入力を持たないものの突起進展方向は様々だった．胸筋支配運動ニューロンは，比較的全方向性に樹状突起を出すものが多かったが一様ではなかった．前鋸筋支配運動ニューロンは，背内側または外側の二峰性の配向性を持つものが多かった．後者二群は皮質脊髄路からの直接入力は無かった．【結論】運動ニューロンの形状は単純に細胞体から均等に樹状突起を伸ばすという，星状型ではなかった．本研究から脊髄内の運動ニューロンの形態は一様ではなく，プール毎にユニークであるということがわかった．皮質脊髄路からの直接入力の有無も合わせて考えると，入力の特異性に合わせて樹状突起を伸展していることが推察された．

P(2)-157
筋萎縮性側策硬化症マウスにおける変異SOD1とglutaredoxinの検討

[1]日本大学薬学部臨床医学研究室，[2]公立阿伎留医療センター神経内科，
[3]Department of Medical Bioscience, Clinical Chemistry, Umea University
小野真一[1,2]，安田あずさ[1]，徳田栄一[3]

【目的】我々はG93Aマウスによる検討から，変異SOD1の細胞毒性の本態は，細胞内銅恒常性障害をもたらすことであると提唱している（Exp Neurol **213**:122-128，2008; J Neurochem **111**:181-191，2009）．細胞内からの銅排泄にはAtp7（a）のジスルフィド結合がglutaredoxin（Grx）により還元される必要がある．このGrxの挙動ならびにSOD1 とGrx の相互作用を経時的に検討した．【方法】4，8，13，17週齢のB6SJ，$SOD1^{WT}$，$SOD1^{G93A}$（n = 3ずつ）脊髄を用いた．Grx活性は蛍光光度法，たん白質発現量はWestern blotting（WB）法，SOD1 とGrx の相互反応は免疫沈降法とWB法 を組み合わせて検討した．【結果】Grx活性は$SOD1^{G93A}$ で週齢依存的に低下し17週齢では4週齢の67%程度（$p<0.01$）に，たん白質発現量は17週齢で4週齢の76%に低下した（$p<0.01$）．B6SJL，$SOD1^{WT}$では週齢を通して変化を認めなかった．ヒトSOD1とGrxの相互反応は$SOD1^{G93A}$で週齢依存的に高まり，17週齢では4週齢の63%程度に増加した（$p<0.01$）．$SOD1^{WT}$では週齢を通してヒトSOD1との相互作用に有意な変化を認めなかった．なお，内因性マウスSOD1とGrxの相互作用はB6SJL，$SOD1^{WT}$，$SOD1^{G93A}$いずれも週齢を通して変化を認めなかった．【結論】変異SOD1はGrxの障害をもたらし，細胞内銅恒常性の障害を引き起こしている．

P(2)-158
SOD1蛋白質凝集体形成過程に基づくSOD1関連ALS予後決定因子について

都立神経病院脳神経内科
菅谷慶三，松原四郎

【目的】近年，プリオン様の伝播が提唱されているSOD1関連ALSについて，プリオン伝播の基本モデルと考えられている重合核重合反応と各種点変異によるSOD1遺伝子型の発症年齢および予後との関係を評価し，予後決定因子を推測する．【方法】重合核重合反応は大きく2つの過程よりなり，律速反応である核形成過程と効率的な伸長反応による．核形成の確率は，蛋白質のfree energyの変化の指数関数で予測される．この関係から我々は，ハンチントン病において発症年齢とポリグルタミンリピート数との関係は，重合核重合反応を近似した数式モデルにより表現できることを報告してきた．今回，この数式モデルを基本として，各種点変異（n=41）によるSOD1蛋白質のfree energyの変化（dimer--monomer）と対応する遺伝子型の平均発症年齢および呼吸不全による平均死亡年齢との関係を回帰分析にて検討した．free energyの変化はLindbergらの報告を用いた．【結果】単純な解析ではわずかな相関関係を示すのみであるが[5]，生命予後の良い遺伝子型は発症年齢が若い場合がほとんどで，これは核形成の単位となるmonomer数がこれらの遺伝子型では異なることを示唆する．この仮説に基づき再評価するとfree energyの変化と平均発症年齢およびfree energyの変化と平均死亡年齢いずれにおいても重合核重合反応を近似した数式モデルにより高い相関関係で表現できる（$R2 = 0.8$）．平均発症年齢については各種遺伝子型において予測される伸長反応との差はほとんどみられないが[5]，平均死亡年齢については予測される伸長反応は各種遺伝子型で大きく異なりまた，予後と極めて高い相関関係を示した（$R2 = 0.8$）．これは蛋白質の凝集体自体は，細胞に対して保護的に働くという説と一致する．【結論】プリオン様伝播の本質は正常SOD1を異常SOD1に構造変化させることにあると考えると，SOD1関連ALSについて発症，予後を規定するひとつのモデルが予測され提案していく．

P(2)-159
筋萎縮性側索硬化症におけるGalectin-1の二面的作用

[1]九州大学大学院医学研究院神経内科学，[2]九州大学生体防御医学研究所脳機能制御学
小早川優子[1]，作見邦彦[2]，吉良潤一[1]，中別府雄作[2]

【目的】Galectin-1はガレクチン（βガラクトシド結合レクチン）ファミリーの一つで，多くの組織に発現し，細胞増殖，細胞接着，腫瘍転移，T細胞のアポトーシス等に関与する多機能な分子である．還元型ではダイマーとして，酸化型ではモノマーとして存在し，それぞれ異なる機能を発揮する．これまでに孤発性及び家族性ALS患者剖検例において，脊髄運動神経のaxonal spheroidにGalectin-1の蓄積を認めることが報告されている．また酸化型Galectin-1は末梢神経損傷モデルにおいて軸索再生を促進することが知られているが[6]，ALSモデルマウスにおいても酸化型Galectin-1の投与が運動神経変性を抑制したとの報告がある．以上のことからGalectin-1がALSの病態に何らかの関与をすることが考えられるが[5]，その詳細は明らかでない．今回我々は，Galectin-1がALSの病態に与える影響を，Galectin-1ノックアウトマウスとALSモデルマウスを用いて検討した．【方法】ALSモデルマウスとして変異SOD1 Tgマウス（$SOD1^{G93A}$）を用い，各病期におけるGalectin-1の発現変化を観察するとともに，$SOD1^{G93A}$マウスにおけるGalectin-1遺伝子（*Lgals1*）ノックアウトの効果を検討した．【結果】$SOD1^{G93A}$マウスでは，発症以前からGalectin-1が腫大した運動神経軸索内に蓄積していた．進行期には運動神経軸索周囲のアストロサイトにGalectin-1の発現を認めた．$SOD1^{G93A}$マウスにおいてGalectin-1遺伝子（*Lgals1*）を欠損させたところ，$SOD1^{G93A}$/$Lgals1^{-/-}$マウス（N=9）は$SOD1^{G93A}$/$Lgals1^{+/+}$マウス（N=11）に比べ筋力低下の出現時期が有意に遅れた．しかし$SOD1^{G93A}$/$Lgals1^{-/-}$マウスは発症後の進行が促進しており，2群間で最終的な生存期間に差はなかった．【結論】ALSにおいて，Galectin-1は発症以前に腫大した軸索内に蓄積し運動神経変性を促進する一方で，進行期におけるアストロサイトでのGalectin-1の発現が運動神経変性に対して保護的に作用する可能性が示唆された．

P(2)-160
ALSモデルマウスにおけるIP6K2の病態への関連性について（第2報）

[1]東海大学医学部内科学系神経内科，[2]東海大学医学部基礎医学系分子生命科学，
[3]東海大学伊勢原研究推進部教育・研究支援センター
森谷祐介[1]，永田栄一郎[1]，潘　雷[2]，佐藤忠之[3]，小川温子[3]，
秦野伸二[2]，瀧澤俊也[1]

【目的】イノシトール6リン酸キナーゼ2（IP6K2）は活性化すると核から細胞質へ移動しイノシトール6リン酸をイノシトール7リン酸へ変換し細胞死を誘導する．IP6K2は脊髄前角細胞を含む中枢神経系に多く存在する．昨年我々はALSモデルマウスにおいてIP6K2発現が運動ニューロン症状出現前に増加していることを発表した．今回，6週齢，12週齢，17週齢，17週齢以降のALSモデルマウスを用いIP6K2の病態への経時的な関連性について検討を行った．【方法】変異SOD1（G93A）トランスジェニックマウス（mSOD1 Tgマウス）6週齢（遺伝子タイピング後，n=6），12週齢（運動ニューロン症状出現前，n=6），17週齢（運動ニューロン症状出現後，n=7），17週齢以降（運動ニューロン症状末期，n=7），同週齢の野性型マウス（n=31）を用いそれぞれの週齢で脊髄を採材しIP6K2の遺伝子発現，タンパク質発現および免疫組織学的検討を行った．遺伝子発現はReal time PCRを用いて定量した．タンパク質発現は核と細胞質に分画を分けIP6K2の発現状況を確認した．免疫組織染色はIP6K2の核と細胞質の染色性の差異を検討した．【結果】運動ニューロン症状出現後の17週齢，17週齢以降のmSOD1 Tgマウスの脊髄においてIP6K2の遺伝子発現は同週齢の野性型マウスと比較し減少傾向を認めた．一方，運動ニューロン症状出現前の6週齢，12週齢のmSOD1 Tgマウスの脊髄においてはIP6K2の遺伝子発現が増加していた．また，IP6K2抗体を用いた免疫組織学的検討では野生型マウスの脊髄前角細胞で核を中心に染色されたがmSOD1 Tgマウスでは核よりも細胞質に染色性が強い傾向であった．【結論】ALSモデルマウスにおいてIP6K2が活性化されている可能性があり，特にALSモデルマウスの運動ニューロン症状出現前の6週齢，12週齢に発現が上昇していることより，潜在性にALSの病態の進行に関わっている可能性が考えられた．

P(2)-161
イノシトール6リン酸キナーゼ2は筋萎縮性側索硬化症患者脊髄おいて細胞死を促進する

[1]東海大学医学部内科学系神経内科，[2]東海大学医学部教育・研究支援センター，
[3]東京都健康長寿医療センター神経病理学研究（高齢者ブレインバンク），[4]美原記念病院神経内科
永田栄一郎[1]，森谷祐介[1]，藤井奈津子[1]，小原さおり[1]，佐藤忠之[2]，
高尾昌樹[3]，吉井文均[1]，美原　盤[4]，瀧澤俊也[1]

【目的】イノシトール6リン酸キナーゼ（IP6K）は，イノシトール6リン酸を7リン酸にリン酸化する酵素であり，中枢神経系，中でも海馬や脊髄前角細胞に多く発現している．我々は，IP6Kが活性化すると細胞死を誘導することを明らかとし，筋萎縮性側索硬化症（ALS）において，細胞内TDP-43凝集体と共存し，細胞死を促進することを報告した．今回我々は，ALSとIP6K，特にサブタイプであるIP6K2につき，剖検脊髄を用いて検討した．**【方法】**ヒト弧発性ALS剖検脊髄（n=6）とコントロール脊髄（n=5）において，IP6K2発現状況を遺伝子およびタンパク質レベルで検討した．遺伝子レベルの検討では，quantitative PCR法にて2種類のIP6K2プローブとIP6Kサブタイプである IP6K1，IP6K3の発現を検討した．また，脊髄の細胞分画に分けて，IP6K2特異的抗体を用いて，ウェスタンブロット法および免疫組織学的検討を行い，コントロールと比較検討した．**【結果】**ALS脊髄では，IP6K2mRNA発現は，コントロールと比較して減少していた．しかし，前角細胞数はALS脊髄で極端に減少していた．その結果，前角細胞1個あたりのIP6K2mRNA発現は，ALSで上昇していた．さらに，免疫組織学的検討にて，抗IP6K2染色では，コントロール前角細胞の核に強い染色性があり，細胞質の染色はわずかであったが[5]，ALS脊髄では，前角細胞が縮小，変性し，抗IP6K2染色性は細胞質に強く染色された．また，ウェスタンブロット法でALS脊髄では，核内より細胞質に強いバンドを認めた．**【結論】**ALS脊髄では，IP6K2発現が上昇しており，また，IP6K2が核から細胞質へトランスロケートしていることより，IP6K2活性が上昇していると考えられ，ALS脊髄前角細胞死にIP6K2活性化が関与しているものと考えられた．

P(2)-162
TDP-43のC末端断片発現ALSモデルマウスの作製

[1]北里大学医学部神経内科，[2]北里大学医学部神経再生医療学
永井真貴子[1]，川浪　文[1]，仁平友子[1,2]，早川英規[1,2]，水野美邦[2]，
西山和利[1]

【目的】TDP-43のC末端は断片化して筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者脳に蓄積することが分かっており，細胞モデルにおいてC末端断片は細胞毒性・TDP-43の凝集形成に関与する．さらにTDP-43のC末端には家族性ALSにおける変異が集中しており，凝集体のリン酸化部位があるなど病態への関与が示唆される．本研究ではAAV1ウィルスを用いてTDP-43のC末端断片を腰髄運動ニューロンに発現させたALSモデルマウスを作製し，症状の発現と病理組織について検討する．【方法】TDP-43のC末端断片（TDP43CTF）を発現するAAV1ウィルスの作製を行った．C末端断片は197-414アミノ酸と208-414アミノ酸の2種類とし，FLAGタグを結合した．コントロールとしてAAV1-GFPを作製した．力価を合わせたAAV1ウィルスをガラスピペットを使用しコントロールと併せて計28匹のマウスの左側腰髄前角に1μl注入した．AAV1ウィルス注入後，14，28，56日のマウスを4%PFAを用いて還流固定し，脊髄の切片を作製し免疫染色をした．【結果】コントロールでは，AAV1-GFP注入側の一部ニューロンの細胞体と樹状突起・軸索にGFPが発現したが[5]，グリアにはGFPの発現は認められなかった．AAV1-TDP43CTFを注入側においては，運動ニューロンにおいてTDP-43のC末端断片の発現が細胞質と樹状突起・軸索にみられ，一部は細胞質に凝集体を形成した．以前の研究において，TDP-43の全長（AAV1-TDP43WT）を導入したマウスでは，注入後10日から14日で注入側の後肢に麻痺が生じたが[5]，AAV1-TDP43CTFは注入側後肢の軽度の筋力低下が認められたのみであった．【結論】TDP-43のC末端断片を腰髄運動ニューロンに発現させたALSマウスを作製した．マウスモデルでは，TDP-43のC末端断片の過剰発現と凝集体の形成は運動ニューロンを急速に障害するものではないと考えられた．

P(2)-163
人工制限酵素による内在性TDP-43遺伝子改変と筋萎縮性側索硬化症モデルへの応用

[1]新潟大学脳研動物資源，[2]新潟大学脳研神経内科，[3]新潟大学脳研リソース
佐藤俊哉[1]，小田佳奈子[1]，酒井清子[1]，廣川祥子[1]，永田史也[1]，
前田宜俊[1]，藤澤信義[1]，西澤正豊[2]，小野寺理[3]，横山峯介[1]

【目的】TDP-43の変異により発症する筋萎縮性側索硬化症（ALS10）では，変異がTDP-43のC末領域に集中し，アリル異質性が弱い．この事実は，ALS10の発症機構が単純な機能喪失性変異によるものではないことを示唆している．またTDP-43ホモ欠損マウスが着床早期に死亡すること，ヘテロ欠損マウスが正常に発達することからも，単純な機能喪失性仮説は支持されない．このような観察から，TDP-43のC末領域が有する生理的機能の理解が重要と考え，最近開発された人工制限酵素技術を用い，内在性TDP-43 C末領域のみを欠損させたマウスを作成した．【方法】TDP-43 C末領域を標的部位とする人工制限酵素（Zinc-Finger Nuclease）を設計し，これをコードするmRNAをマウス受精卵にマイクロインジェクションすることにより，新しい遺伝子改変マウスを作成した．【結果】内在性TDP-43 C末領域を欠損させたマウス8系統を樹立した．この系統を分類すると，150アミノ酸残基からなるTDP-43 C末領域の（A）前半部分欠損，（B）後半部分欠損，（C）数（3および6）アミノ酸欠損の3種に大別された．各系統のヘテロ欠損個体同士を交配させたところ，Cのホモ欠損個体は得られたが，AおよびBのホモ欠損個体は，E12.5で吸収胚としても得られず，早期に致死となることが明らかとなった．【結論】マウスにおけるTDP-43の機能発現には，C末領域の半分以上が必要であるが，6アミノ酸までの欠損では明らかな異常は認められなかった．TDP-43 C末領域は，種差の大きい領域で，線虫ではC末領域が必須ではないことが知られている．C末領域は生物進化に伴い発達してきた領域と考えられるが，このC末領域内の機能分担の同定において，本系統の有用性が確認された．

P(2)-164
運動ニューロン特異的TDP-43ノックアウトマウスの病理学的検討

[1]名古屋大学医学部神経内科，[2]愛知医大脳卒中センター，[3]理化学研究所脳科学総合研究センター，[4]慶応大学薬学部薬理学，[5]京都大学医学部神経内科，[6]東京女子医大神経内科，[7]横浜市大神経内科
井口洋平[1]，勝野雅央[1]，丹羽淳一[2]，高木伸之介[1]，山中宏二[3]，
三澤日出巳[4]，高橋良輔[5]，佐々木彰一[6]，田中章景[7]，祖父江元[1]

【目的】孤発性ALS（SALS）の運動ニューロンにおいてTDP-43の機能喪失が想定されるため，我々は運動ニューロン特異的TDP-43ノックアウト（TDPCKO）マウスを作成した．TDPCKOマウスは加齢に伴い進行性の運動機能障害を呈することを昨年報告した．今回我々はTDPCKOマウスの主に軸索における病理学的，機能的解析と電子顕微鏡的解析を行った．**【方法】**TDP-43$^{flox/flox}$/VAChT-Cre（TDPCKO）マウスとTDP-43$^{flox/flox}$マウスをコントロールとして解析を行った．運動ニューロンの細胞体，前根，坐骨神経の光顕的検討と電子顕微鏡による解析を行った（各n=3）．Fluorogold（FG）を使用して運動ニューロンを標識することによって逆行性軸索輸送機能解析を行った．**【結果】**TDP CKOマウスにおけるTDP-43欠失運動ニューロンは50週齢では異常を認めなかったが，100週齢ではコントロールに比し有意な萎縮が見られた（p<0.0001）が，神経細胞死は認めなかった．TDPCKOマウス前根の解析では50週齢から明らかな軸索変性像が見られ，100週鈴では有意な大径有髄線維数の減少が認められた（p=0.01）．100週齢マウスの電子顕微鏡的検討では，TDPCKOマウスの運動ニューロンの細胞体，前根や坐骨神経内にオートファゴソームと思われる構造物の蓄積が観察された．FGによる逆行性軸索輸送を評価するとTDPCKOマウスのTDP-43欠失運動ニューロンが標識される割合は，TDP-43含有運動ニューロンやコントロールマウスの運動ニューロンのそれに比し有意な低下が認められた（p<0.0001）．**【結論】**今回の検討によってマウス運動ニューロンにおけるTDP-43の欠失がオートファジー系や逆行性軸索輸送に障害をもたらすことが明らかとなった．また，TDPCKOマウスの運動ニューロン変性は軸索から生じていることが示唆された．

P(2)-165
ALS-FUSモデルショウジョウバエの解析

[1]京都府立医科大学神経内科学，[2]京都工芸繊維大学応用生物学昆虫バイオメディカルセンター，[3]京都府立医科大学分子脳病態解析学
東裕美子[1]，島村真依[2]，笹山博司[1]，吉田誠克[1]，徳田隆彦[1,3]，水野敏樹[1]，
中川正法[1]，山口政光[2]

【目的】現在同定されている家族性筋萎縮性側索硬化症（fALS）の原因遺伝子の中で*FUS*はRNA代謝に関与していると考えられているがその機能については不明な点が多い．ショウジョウバエにはヒト*FUS*のホモログである*Cabeza*（以下*Caz*）が存在する．昨年我々は*Caz*をノックダウン（KD）したショウジョウバエ系統を樹立し，*Caz*の機能喪失が運動能力の低下を来すことを報告した．この*Caz*-KDショウジョウバエを用いて*Caz*と遺伝学的に相互作用する因子をスクリーニングすることと，他のALS原因遺伝子との関連を調べることを目的とした．【方法】GAL4/UAS標的発現システムを用いて，複眼原基特異的に*Caz*をKDさせて複眼の形態異常を観察した．この形態異常を指標として，一連の染色体欠失変異系統との交配を行い表現型を比較検討した．また，他のALSの原因遺伝子の一つであるVCPとの関連を調べた．【結果】GMRGAL4を用いて*Caz*を複眼原基特異的にKDすると，一部に個眼の融合や剛毛の欠失など成虫複眼の形態異常（rough eye表現型）が見られた．次に第3染色体欠失変異系統との交配を行い，欠失すると*Caz*-KDによる表現型の増強が見られるゲノム領域を7ヶ所，抑圧が見られるゲノム領域を6ヶ所同定した．次に*Caz*-KD系統と*VCP*のショウジョウバエホモログ*ter94*の変異系統を交配させると，表現型の増強が見られた．【結論】*Caz*-KDの表現型を増強する突然変異系統ではその領域 に*Caz*の機能発現に重要な遺伝子が存在し，抑圧する突然変異系統ではその領域に*Caz*-KDによる異常を増悪させる遺伝子すなわち，その機能の抑制によってFUS-ALSの異常を緩和できる可能性のある遺伝子が存在すると考えられる．今後全ての染色体欠失変異系統との比較を行い相互作用する遺伝子を探索し，それらを神経系に発現させて運動能力，寿命，NMJなどを比較検討する．またFUSとVCPの相互作用に関しては今後詳細な検討が必要である．

P(2)-166
AAV1を用いた変異Optineurin発現ALSモデルの作製

[1]北里大学医学部神経内科，[2]北里大学寄付講座神経再生医療学，[3]広島大学原爆放射線医科学研究所分子疫学
川浪　文[1]，永井真貴子[1]，早川英規[1,2]，仁平友子[1,2]，水野美邦[2]，
丸山博文[3]，川上秀史[3]，西山和利[1]

【目的】OptineurinはALSの原因遺伝子として同定され，ALS発症のメカニズムの一つとしてNFκBの関与が示唆されている．本研究ではヒトOptineurinのE478G変異に注目し，アデノ随伴ウィルスベクター（AAV）を用いてOptineurin遺伝子を過剰発現させ，運動ニューロンへの影響を検討した．【方法】Optineurin遺伝子のWild type（WT）およびヘテロで発症することが報告されているE478G変異を組み込んだAAV1プラスミドを作製した．AAV293細胞にトランスフェクションし，免疫染色とウェスタンブロットを行った．さらに，同じプラスミドを用いてOptineurin^{E478G}をもつAAV1ウィルスベクターと，コントロールとしてAAV1-GFPを作製した．作製したAAV1は全身麻酔したマウスの片側腰髄に顕微鏡下で注入した．注射後のマウスは1週間ごとに運動障害の有無を観察し，術後2週間，1ヶ月，2ヶ月に4%パラフォルムアルデヒドで灌流固定し，腰髄を採取した．マウスは各群8匹ずつ，コントロールと合わせて計32匹使用した．取り出した脊髄から16μm厚の凍結切片を作製した．【結果】AAV293細胞ではOptineurinの過剰発現による細胞死は認めなかったが，Optineurin^{WT}ではNFκBの活性化が抑制されたのに対して，Optineurin^{E478G}の細胞ではNFκBは活性化していた．AAV注入マウスでは，脊髄前角細胞にOptineurin^{E478G}またはeGFPの発現が認められた．コントロールでは運動障害は認められないが，Optineurin^{E478G}では同側後肢に軽度の運動障害を発症した．【結論】Optineurin^{E478G}の過剰発現ではマウスの運動障害が発現し，その機序としてNFκBの活性化が関与した可能性がある．

P(2)-167
dynactin-1ノックアウトによる孤発性ALSモデルマウスの作成と病態解析

[1]名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学，[2]横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学
河合香里[1]，池中建介[1]，勝野雅央[1]，井口洋平[1]，勝又　竜[1]，田中章景[2]，
祖父江元[1]

【目的】我々は網羅的な遺伝子発現解析と様々な病期のサンプル解析により，孤発性ALS患者脊髄運動ニューロンにおいて，神経変性過程の上流で顕著な発現低下を示す遺伝子として逆行性軸索輸送に係わるdynactin-1（DCTN1）を同定した．この結果に基づき，新規孤発性ALS動物モデルの作成に着手した．DCTN1相同体である*dnc1*をノックダウンした線虫モデルでは，進行性の運動ニューロン障害とともに，軸索輸送，オートファジー，細胞周期の各経路に患者運動ニューロンと同様の障害が認められることを明らかにしてきた．さらにDCTN1ノックアウトによるALS病態を詳細に解析するため，運動ニューロン特異的DCTN1ノックアウトマウスを作成した．【方法】loxP-DCTN1マウスと運動ニューロン特異的にCreを発現するVAChT-Creマウスとの交配により，運動ニューロン特異的DCTN1ノックアウトマウスを作成した．このマウスにおいて，生存率，Rotarod，Grip strengthによる運動機能を評価するとともに，残存運動ニューロン数，軸索の病理学的解析を行い，神経変性についても評価した．【結果】DCTN1ノックアウトマウスは30週齢前後より振戦を呈し，45週齢前後より運動機能の低下および筋萎縮が出現し，ALS疾患モデルとしての表現型を示した．また30週齢以降では約半数の脊髄前角運動ニューロンが脱落していた．【結論】DCTN1を運動ニューロン特異的にノックアウトすることにより，運動ニューロン変性に基づく神経症候を示す孤発性ALSモデルマウスの作成に成功した．線虫モデル同様，孤発性ALSの重要な病態である軸索輸送，オートファジー，細胞周期の障害を引き起こすことが予想されることから，現在，軸索輸送改善薬による介入試験を実施しており，新たな孤発性ALSの治療法を導きだしたいと考えている．

P(2)-168
ALSモデルマウス脊髄組織におけるケモカイン発現と疾患関連性についての検討

[1]滋賀医科大学内科学講座糖尿病・腎臓・神経内科，[2]滋賀医科大学生化学・分子生物学講座分子遺伝医学部門
寺島智也[1]，端真季子[1]，小川暢弘[1]，小島秀人[2]，杉原芳子[1]，山川　勇[1]，
大井二郎[1]，金　一暁[1]，川合寛道[1]，前川　聡[1]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）脊髄組織において血球由来の細胞が多数散見されることが報告されており，ALSの病態に炎症が関与していると考えられるが，その意義や機序についてはまだ不明な点が多い．そこで我々は，血球の遊走に関連するケモカインの遺伝子発現とその局在についてモデル動物を用いて検討した．【方法】①ALSモデルマウス（hSOD1（G93A））および野生型マウス脊髄組織より抽出したmRNAにより，ケモカイン群の定量的PCRを施行し，発現量について検討する．②ALSモデルマウスおよび野生型マウス脊髄組織において，ケモカイン群の免疫染色を行い，ケモカイン発現の局在および発現量について比較検討する．③ケモカイン発現の局在について，神経細胞（MAP2），アストロサイト（GFAP），ミクログリア/マクロファージ（Iba1/CD68）などマーカー染色を行い，発現している細胞の特徴について検討する．④正常マウス骨髄をALSモデルマウスに骨髄移植し，移植後マウス脊髄の標本より，骨髄由来細胞におけるケモカイン群の発現について検討する．【結果】ALSモデルマウス脊髄組織にて，野生型マウスに比し数種類のケモカインmRNA発現の上昇が認められた．また，そのケモカイン群は，両群ともにアストロサイトにて発現を認め，ALSモデルマウス群で発現の増加を認めた．さらに，ALSマウス群では，遊走した血球由来細胞にても発現が認められた．【結論】ALSモデルマウス脊髄においてアストロサイトおよび遊走した血球細胞由来のケモカイン発現増加が病態に関与していることが示唆され，ケモカインを介した抗炎症作用によるALSの治療法への応用が期待される．

P(2)-169
グリア性炎症からみた筋萎縮性側索硬化症の脊髄白質変性に関する形態学的検証

九州大学大学院医学研究院神経内科学
林信太郎，真崎勝久，崔　訳文，長柄祐子，大八木保政，吉良潤一

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）の原因は現在も不明である．患者髄液中cytokine/chemokineの分析から病因仮説の一つにグリア性炎症が指摘されているが，どのような病理変化を反映するのかは明らかでない．我々はALSの脊髄白質では様々な索変性が指摘されている事に着目し，今回グリア性炎症という視点でその特徴を明らかにすることを目的とした．【方法】孤発性ALS患者30名，非ALS患者20名，変異SOD1-Tg（G93A）マウスとnon-Tgマウスの発症早期（12週），後期（18週），末期（20週）の脊髄切片に対してHE染色，KB染色，ミクログリア/マクロファージ（Mi/MΦ）のマーカーである抗CD11c抗体，抗CD68抗体，Iba-1を用いて免疫染色を施行した．【結果】70%（21/30例）のALSで錐体路のみならず，錐体路以外の前・側索にも円形のMi/MΦの浸潤を多数認め，その領域に一致して髄鞘淡明化がみられた．錐体路以外の前・側索への高度のMi/MΦの浸潤は，8/21例（38%）で認めた．一方前角を含めた灰白質では，人工呼吸器を長期間装着した6例を除き全例で桿状のMi/MΦの数的増加を認めた．ALSの脊髄後索や非神経疾患脊髄ではMi/MΦの浸潤は認めず，脳梗塞やクロイツフェルト・ヤコブ病では錐体路に限局していた．変異SOD1-Tgマウス脊髄では，病期の進行に伴い灰白質でMi/Mi/MΦの増加や形態変化が生じていたが，白質では認めなかった．【結論】1）孤発性ALSの脊髄白質では，前・側索という特定の領域でグリア性炎症が生じる可能性が示唆された．2）マウスの結果はヒトと解離しており，両者のグリア性炎症機転は異なる可能性がある．3）今回観察されたMi/MΦの由来についてCX3CR1（常在性ミクログリア）やCCR2（末梢血由来単球）に着目した検討が必要である．

P(2)-170
ALSマウスモデルのグリア炎症におけるコネキシン蛋白と病態への関与

九州大学医学部神経内科
崔　訳文，真崎勝久，山崎　亮，林信太郎，長柄祐子，河村真実，
佐藤眞也，大八木保政，吉良潤一

【目的】近年，非神経細胞であるグリア細胞がALSの進行や運動神経細胞死に積極的に関与していることが報告されている．コネキシン（Cx）蛋白はグリア細胞間でgap junctionを形成し，細胞間情報伝達や恒常性維持に重要な役割を果たす．Cxの脱落は，細胞間情報伝達の障害を引き起こすが，ALSではまだ詳細な検討はない．今回，ALSモデルマウスを用い，発症前から末期までのCx蛋白の経時的変化を評価し，病態への関与を明らかにする．**【方法】**mSOD1-Tg（G93A）とNon-Tgマウスの発症前（12週），進行期（18週），末期（20週）の腰髄標本を用い，オリゴデンドロサイト/ミエリン蛋白であるCx32，Cx47，MOG，Nogo-A，アストロサイト蛋白であるCx30，Cx43，AQP4，GFAP，EAAT2およびニューロン，軸索，ミクログリアマーカーであるNeuN，neurofilament，Iba-1の免疫染色とwestern blotを施行した．**【結果】**mSOD1-Tgマウスでは，病期の進行とともに運動ニューロンの脱落や軸索数の減少，活性化ミクログリアの増加が認められた．発症前ではCxの発現に明らかな変化を認めなかったが，進行期・末期では，脊髄灰白質でGFAP陽性アストロサイトが増加するとともにCx43，AQP4の染色性も増加していた．一方，Cx30やEAAT2は運動ニューロンの脱落とともに染色性の低下する例が認められた．さらに，Nogo-A陽性オリゴデンドロサイトの細胞膜上でCx47とCx32の発現は著明に低下しており，一部で細胞質への内在化や凝集も認められた．Western blotでは，末期でGFAPやCx43，MOGの蛋白発現量は保持されていたが，Cx47とCx32の発現量は有意に低下していた．**【結論】**mSOD1マウスでは，病期の進行とともにCx43陽性アストロサイトの増加がみられた一方，Cx30やCx32，Cx47の発現は低下しており，Cx gap junctionを介するグリア間情報伝達の破綻が病態に関与している可能性が示唆された．

P(2)-171
Wobblerマウスの脊髄・末梢神経・筋肉の経時的組織変化に関する分子病理学的検討

[1]東邦大学医療センター大森病院神経内科，[2]東邦大学医学部病理学講座
狩野　修[1]，川邉清一[1]，吉井康裕[1]，石川由起雄[2]，石井壽晴[2]，
池田　憲[1]，岩崎泰雄[1]

【目的】筋委縮性側索硬化症（ALS）のモデルマウスにおいて，変性に陥った運動ニューロン周囲に活性化されたミクログリアやアストロサイトの存在が確認されている．今回我々はALSのモデルマウスであるwobblerマウスを用いて脊髄・末梢神経・筋肉の経時的組織変化を分子病理学的に検討する．【方法】生後20（症状出現期），40，60日目のwobblerマウス（各n=6）と野生型マウス（各n=6）を用い比較した．定量 RT-PCRと免疫蛍光染色で脊髄（C4），末梢神経（横隔神経）におけるミクログリア（CD68）とアストロサイト（GFAP）の評価を行った．また神経傷害性（TNF-α，IL-1b，NOX2）ならびに保護性（BDNF，GDNF，IL-4）サイトカインの評価も同時に行った．脱神経の評価は横隔膜で行いAChRγサブユニットのmRNAレベルを指標に用いた．【結果】生後20日目に横隔膜でAChRγ サブユニットと脊髄でのGFAPの上昇が野生型マウスと比較し有意にみられたが，脊髄でのCD68の上昇は40日目以降にみられ，さらに末梢神経ではみられなかった．また神経傷害性サイトカインの上昇は脊髄で20日目にみられたが，保護的サイトカインの上昇はみられなかった．免疫蛍光二重染色においてTNF-αはアストロサイトから分泌されていた．【考察】wobblerマウスの脱神経と脊髄におけるアストロサイトの活性化が20日目よりみられ，ミクログリアの活性化はこれらに次ぐ変化であった．末梢神経での炎症がみられなかったことから，脱神経の原因として脊髄におけるアストロサイト活性ならびに放出される神経傷害性サイトカインの関与が示唆された．

P(2)-172
演題取り下げ

P(2)-173
ALSモデルマウスにおけるM1/M2活性化とその制御による治療の試み

大阪大学医学系研究科神経内科学
奥野龍禎，多田　智，中辻裕司，望月秀樹

【目的】ミクログリアの活性化には炎症を促進して神経障害的なM1型と組織修復を促進し神経保護的なM2型があることが知られているが，神経変性疾患においてこれらの活性化がどのように神経変性に寄与しているかは明らかではない．我々は病初期と進行期のALSモデルマウス脊髄でM1活性化マーカーとM2活性化マーカーの発現を検討し，ミクログリアの活性化状態の時期による違いを明らかにするとともにM1/M2軸の調整による治療を試みた．【方法】ALSモデルマウスとして，G93A変異SOD1マウスを用いた．脊髄より調整したcDNA に対してRT-qPCRを行うことによりM1及びM2関連分子の発現を比較した（コントロール3，G93A変異SOD1マウス3）．また同マウスにM1分化抑制作用のあるJAK2阻害剤R723を1日2回経口投与し（投与群25匹，コントロール群28匹），生存期間を検討するとともに，体重測定とHanging wire testによって重症度を評価した．【結果】病初期のG93A変異SOD1マウス脊髄ではIL-13，Ym1などのM2関連分子の増加が主体であった．一方進行期ではM1分化を促すGM-CSFが著増しており，ミクログリアの活性化がM1主体になってきている可能性が示唆された．またJAK2阻害剤の経口投与では，重症度や生存期間に有意差は認めなかった．【結論】G93A変異SOD1マウスにおいては病初期にM2活性化が起こり，進行期になるとM1活性化が起きてくることが示唆された．R723は無効であったが，これは本剤が血液脳関門を通過しない為と考えられた．M1/M2軸の調整のためには血液脳関門の通過性が重要なポイントとなることが明らかになった．今後髄腔内投与や血液脳関門を通過する薬剤を試す必要がある．

P(2)-174
プロスタグランジンI2アゴニストであるONO-1301はALSモデル動物の神経変性を抑制する

[1]大阪大学神経内科，[2]大阪大学微生物病研究所分子免疫制御分野，[3]大阪大学心臓血管外科，[4]国立病院機構刀根山病院
多田　智[1]，安居輝人[2]，奥野龍禎[1]，中辻裕司[1]，酒井芳紀[3]，宮川　繁[3]，
澤　芳樹[3]，菊谷　仁[2]，佐古田三郎[4]，望月秀樹[1]

【目的】ONO-1301は新規に発見・合成されたプロスタグランジンI2アゴニストであり，マウス生体内で肝細胞増殖因子（HGF）や血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の産生を促進することが知られている．これらの成長因子は筋萎縮性側索硬化症（ALS）のモデルマウスにおいて神経保護作用を有することがすでに示されているので，今回我々はALSモデルマウス（mSOD1マウス）を用い，ALS新規治療薬としてのONO-1301の可能性を検討した．【方法】mSOD1マウスに対し，ONO-1301PLGA-MS製剤（徐放剤）50mg/kg（n=14）及びコントロール薬剤（n=13）を生後63日齢に単回皮下投与した．症状評価目的で体重測定と rotarod testを週2回実施し，発症時期と重症度を評価した．両群の寿命については，カプランマイヤー曲線によって比較した．【結果】ONO-1301PLGA-MS製剤投与群は，コントロール製剤投与群と比較して生後17週齢及び20週齢において運動機能の有意な改善を認めたが，生存期間については有意な生存期間の延長を認めなかった．【結論】ONO-1301はmSOD1マウスにおける神経変性に対し，部分的な神経保護作用を持つことが示唆された．

P(2)-175
球脊髄性筋萎縮症（SBMA）に対するPPAR gamma agonist（pioglitazone）の効果

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学
飯田　円，勝野雅央，中辻秀朗，近藤直英，土井英樹，松本慎二郎，
宮崎　雄，藤内玄規，足立弘明，祖父江元

【目的】PPAR gammaは転写因子であるPPAR familyの一つであり，脂質代謝，糖質代謝，炎症反応，ミトコンドリア機能等に関連し，幅広い役割が知られている．球脊髄性筋萎縮症（SBMA）における神経変性の分子病態を解明し，PPARγアゴニストであるpioglitazoneの効果を検討する．【方法】SBMA細胞モデルにpioglitazone（0〜0.1μM）を投与し，ミトコンドリア機能変化，細胞障害・細胞死および軸索の細胞形態変化を解析し，pioglitazoneの作用機序を検討する．またAR97QのSBMAモデルマウスにpioglitazoneを経口投与し，運動機能，生存率，病理組織変化を解析する．さらに発症前からの治療開始と，神経症状発症後の治療開始の効果を検討する．またpioglitazoneの作用機序として，SBMAモデルマウスにおけるミトコンドリア機能・酸化ストレス，グリア細胞の形態・機能およびNFkBシグナルの活性などを解析する．【結果】SBMA細胞モデル，SBMAモデルマウスにおけるPPARγの発現量は低下していた．pioglitazone投与により，SBMA細胞モデルのviabilityが改善し，AR97Qマウス（n=20）についても，対照群（n=20）に比べ運動機能悪化や寿命短縮を抑制した（p<0.05）．また，SBMAモデルマウスのミトコンドリア機能，酸化ストレス，グリア細胞の形態・機能およびニューロンや筋肉におけるNFkBシグナルの活性などを改善する効果がみられた．これらの改善効果は，神経細胞と比較し，筋肉により強くみとめた．【結論】SBMAではPPARγの発現が低下しており，そのアゴニストであるpioglitazoneはSBMAの病態を抑止することが示された．また，SBMAではNFkBシグナルの活性化がをみとめられたことから，今後NFkBも治療の標的分子となる可能性が考えられた．

P(2)-176
球脊髄性筋萎縮症モデルにおけるFKBP12高発現の効果

名古屋大学医学部神経内科
松本慎二郎

【目的】ポリグルタミン病などの神経変性疾患では，細胞内の変異蛋白質を分解系の機能を超えて神経変性の原因となる変異蛋白質が蓄積され，神経毒性が惹起されると考えられる．その蓄積のひとつに凝集体があり，凝集体形成が病態発現と考えられてきたが一方では封入体と呼ばれる状態では神経細胞に対して保護になり，凝集体形成前の可溶性オリゴマーに細胞毒性があるとの考え方が支配的になってきつつある．FKBP12はImmunophilinの一つであり，α−synucleinの可溶性オリゴマーや凝集体の形成を促進することが知られている．そこで，培養細胞及びマウスモデルを用いてポリグルタミン病のうち球脊髄性筋萎縮症（SBMA）について，病態形成におけるFKBP12の役割を明らかにする．【方法】変異アンドロゲン受容体（AR）を高発現させた培養細胞およびSBMAモデルマウスを用いてFKBP12を高発現させ，培養系では凝集体形成やviabilityを，マウスでは体重変化，生存率，Rotarod，Cage activityなどの表現型の変化や病理学的所見，ウエスタンブロットによるARの凝集を検討した．FKBP12高発現マウスを作成しSBMAとかけ合せた．さらにFK506を経口投与し，その効果を同様に検討する．【結果】培養細胞モデルでは，FKBP12はARの高分子凝集体の形成を促進した．FKBP12高発現マウスとのダブルトランスジェニックマウスでは，SBMAマウスに比して，運動機能，生存率共に優位に低下した．脊髄及び骨格筋の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞はコントロール群に比べて増加しており，ウスタンブロットで検出される高分子凝集体も脊髄や筋肉で増加した．FK506の投与では表現系の改善が見られた．【結論】Immunophilinの一つであるFKBP12は変異ARの毒性のある凝集体形成を促進して病態を悪化させる．その一方でFK506の投与では病態を改善させる．

P(2)-177
球脊髄性筋萎縮症モデルマウスに対するCDK阻害剤の効果

[1]名古屋大学大学院医学系研究科神経内科，[2]国立長寿医療研究センター研究所
勝野雅央[1]，足立弘明[1]，近藤直英[1]，飯田　円[1]，中辻秀朗[1]，南山　誠[2]，
土井英樹[1]，松本慎二郎[1]，宮崎　雄[1]，藤内玄規[1]，祖父江元[1]

【目的】これまでの検討において，球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の原因蛋白質である変異アンドロゲン受容体（AR）が脊髄運動ニューロンにおいてII型TGF-β受容体の転写障害を介してTGF-βシグナルを阻害し，細胞周期異常を惹起すること，およびマウス初代培養大脳皮質ニューロンに変異ARを発現させると細胞周期の異常を介した細胞障害が生じ，サイクリン依存性キナーゼ（CDK）の阻害により細胞死が抑制されることが明らかにしてきた．本研究では，細胞周期抑止効果を有するサイクリン依存性キナーゼ（CDK）阻害剤がSBMAにおける運動ニューロン変性を抑制するか否かを検討した．【方法】SBMAモデルマウス（AR-97Q）の脳室内にCDK阻害剤（flavopiridol，500nM）を浸透圧ポンプを用いて持続投与し，運動機能・神経変性・細胞周期異常に及ぼす効果を，ロータロッド・握力などの行動解析，免疫組織化学，ウエスタンブロット，BrdUアッセイなどを用いて解析した．【結果】Flavopiridolを投与したマウス（n = 25）では，vehicle投与群（n = 26）に比べ，ロータロッド（p < 0.05），握力（p < 0.001）および生存期間（p < 0.001）が有意に延長した．AR-97Q マウス脊髄および脳幹の運動ニューロンではBrdUの異常取り込みがみられたが，flavopiridol投与により抑制された．Flavopiridol投与群では運動ニューロンにおける細胞周期マーカー（cyclin D1，E2F1，リン酸化Rb，PCNA）の発現も低下し，運動ニューロンの萎縮がvehicle群に比べ20%程度抑制された．グリアについては，flavopiridol投与によりアストロサイトの増生が抑制されたが，ミクログリアには変化を認めなかった．【結論】変異アンドロゲン受容体ARによるニューロン変性過程には細胞周期の異常活性化が寄与しており，CDK阻害によりニューロン変性が抑制される可能性が示唆された．

P(2)-178
球脊髄性筋萎縮症モデルにおけるイソフラボンの効果

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科
足立弘明

【目的】ポリグルタミン病などの神経変性疾患では，細胞内の変異蛋白質を分解するシステムの機能を超えて神経変性の原因となる変異蛋白質が蓄積され，神経毒性が惹起される．球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は成人発症の下位運動ニューロン疾患であり，進行性の四肢筋力低下と球麻痺を主症状とするポリグルタミン病の一つである．原因はアンドロゲン受容体（AR）のポリグルタミン鎖の異常延長である．ARA70はARと核内で蛋白質複合体を形成して転写因子機能をを促進させて，さらにAR蛋白質の安定性にも寄与している．そこで，培養細胞においてARとARA70の相互作用を阻害する効果が知られているイソフラボンの一つであるgenisteinをSBMAモデルに使用しその効果を検討した．【方法】Genisteinの薬剤効果は，SBMA培養細胞モデルと病的遺伝子（AR内のCAGリピート数が97のもの）を導入したモデルマウスにて評価した．モデルマウスでは，Genisteinを粉末飼料に混合して6週齢より経口摂取させ，表現型を対象群と比較検討した．【結果】培養細胞モデルへの薬剤投与により濃度依存性に変異ARタンパク質が著減し，ARとARA70の相互作用を阻害した．モデルマウス（n = 17）を用いたgenistein投与実験では，体重変化，生存率，Rotarod，握力の4つのパラメーターがgenisteinの投与で有意に改善した．免疫組織化学による解析では，SBMAマウスの中枢神経系および筋組織において，genisteinは変異ARの細胞内蓄積を有意に抑制した．また，western blotによる解析では変異ARの蓄積が減少した．治療群の生殖能力は保たれ，その他に明らかな副作用は見られなかった．【結論】Genisteinの投与は変異ARタンパク質によって引き起こされる運動ニューロン変性に対する安全で有望な治療と考えられる．

P(2)-179
変異SOD1（G93A）マウスにおけるc-Abl阻害剤の治療効果

名古屋大学病院神経内科
勝又　竜，石垣診祐，勝野雅央，河合香里，祖父江元

【目的】非受容体型チロシンキナーゼであるc-ablは細胞死に関与することが報告されているが，酵素活性が恒常的に活性化した状態になると腫瘍の原因遺伝子となる．その阻害剤は慢性骨髄性白血病などに臨床応用されている．今回，変異SOD1の過剰発現モデル，および孤発性ALSにおいてc-ablの発現上昇および活性亢進を確認し，c-abl阻害薬の有効性をG93Aマウスで検証した．【方法】SOD変異を過剰発現させた培養細胞（NSC34）にてc-ablの発現量およびリン酸化をウエスタンブロットで解析した．また，c-abl阻害薬として中枢移行性のあるDasatinibを選択し，G93Aマウスを無作為に4群に分け（n = 28），Dasatinibを0，5，15，25mg/kg/dayの量で8週齢より強制経口により投与し，ロータロッド・体重・生存期間などを解析した．【結果】G93Aマウスおよび孤発性ALSの腰髄においてコントロールに対してc-ablの発現上昇を免疫染色等にて確認した．同様にリン酸化c-abl抗体を用いた免疫染色等によりc-ablの活性亢進を確認した．25mg/kg/dayのDasatinib使用G93Amouse群はプラセボ投与群（0mg/kg/day）に対し有意な改善効果を得た（P < 0.01）．Dasatinib投与により腰髄運動神経数の回復，活性型Caspase-3量の低下，神経筋接合部におけるinnervationの回復を確認した．【結論】c-ablの発現上昇及び活性亢進は，孤発性ALS，また，その確立されたモデルマウスであるG93Aマウスにおいて共通の事象として確認された．G93Aマウスに対してc-abl阻害薬が有効であったことから，c-ablは孤発性ALSの治療ターゲットとなりうる可能性が示唆された．

P(2)-180
多発性硬化症とNMO/NMO spectrum disordersの臨床所見および検査所見に関する比較検討

富山大学病院神経内科
平野恒治，林　智宏，山本真守，吉田幸司，小西宏史，温井孝昌，
道具伸浩，田口芳治，高嶋修太郎，田中耕太郎

【目的】多発性硬化症（MS）とNMO/NMO spectrum disordersにおける臨床背景，髄液所見，血清学的所見，病巣局在部位の比較を行い，疾患特異性の有無について検討する．【方法】2005年以降に入院し，改訂McDonald診断基準を用いてMSと診断したMS 26例（男性8例，女性18例）と抗アクアポリン4抗体陽性のNMO/NMO spectrum disorders 11例（男性2例，女性9例）を対象とした．視神経病変の有無，3椎体未満の脊髄病変の有無，3椎体以上の脊髄病変の有無，髄液の細胞数，蛋白，糖，LDH，Cl，IgG index，ミエリン塩基性蛋白（MBP），オリゴクローナルバンド，また，抗核抗体，抗SS-A抗体/抗SS-B抗体，血清IgG/IgA/IgMおよび頭部MRI・脊髄MRIでの病巣局在部位を確認し，比較検討を行った．【結果】3椎体以上の脊髄病変，抗SS-A抗体/抗SS-B抗体陽性，MRIでの造影効果病変がNMO/NMO spectrum disordersにおいて，MSと比較し有意に多かった．オリゴクローナルバンド陽性はMSにおいて，NMO/NMO spectrum disordersと比較し有意に多かった．さらに，MSの中でオリゴクローナルバンド陽性例は脳幹病変を有する群に有意に多かった．視神経病変の有無，3椎体未満の脊髄病変の有無，髄液の細胞数，蛋白，糖，LDH，Cl，IgG index，ミエリン塩基性蛋白（MBP），抗核抗体，血清IgG/IgA/IgMはMSとNMO/NMO spectrum disordersに有意な差は認められなかった．【結論】MSはNMO/NMO spectrum disordersと比較し，オリゴクローナルバンド陽性率が高く，さらに脳幹病変を有する群でオリゴクローナルバンド陽性率が高いことが示唆された．

P(2)-181
髄液オリゴクローナルバンド陽性視神経脊髄炎類縁疾患の特徴

[1]横浜市立大学市民総合医療センター神経内科，[2]横浜市立大学大学院医学研究科神経内科
岸田日帯[1]，島村めぐみ[1]，池田真悟[1]，杉山美紀子[1]，桃尾隆之[1]，
冨田敦子[2]，田中章景[2]

【目的】多発性硬化症（MS）患者では脳脊髄液（以下，髄液）中オリゴクローナルバンド（OCB）陽性率が70～90%である．一方，視神経脊髄炎（NMO）及び視神経脊髄炎類縁疾患（NMO-sd）では，血清抗アクアポリン4（AQP4）抗体が陽性となることが多いが，髄液OCBが検出されるのは約10%程度とされており，両者が陽性の場合の臨床的特徴については明らかにされていない．そこで，抗AQP4抗体および髄液OCB陽性症例につき検討を行った．【方法】抗AQP4抗体陽性のNMO-sd患者の中から急性増悪期の髄液OCBが陽性であった症例を抽出し，臨床症状および画像を含む検査所見上の特徴を解析した．なお，抗AQP4抗体は全て東北大学多発性硬化症寄附講座の高橋利幸先生に測定いただいた．【結果】23名のNMO-sd患者のうち，2名が髄液OCB陽性であった．2症例とも①視神経炎の既往がなく，②臨床症状は比較的軽微であり，③MRI検査で病変長が3椎体以下の脊髄炎を呈し，④ステロイド治療に反応性がよいという共通点があった．脳MRIでは1例で脳幹病変を認めたが，2例ともテント上の白質病変を認めなかった．【考察】髄液OCB陽性となったNMO-sd症例は，NMOに特徴的とされる視神経炎や横断性脊髄炎の症候を呈さず，MRI検査でも長大脊髄病変を有さなかった．そのため，このような症例は臨床経過から視神経脊髄型MS（OSMS）と鑑別がしづらい．MSとNMO-sdとは病態も治療も異なる疾患であることが明らかとなってきているが，両者の特徴を有する中間的な症例が散見され，今後の研究課題である．【結論】髄液OCB陽性であっても，NMO-sdを否定することにはならないので，再発予防治療を施行する前に血清抗AQP4抗体測定を行うことが，治療方針の決定に重要であると考えられた．

P(2)-182
多発性硬化症におけるオリゴクローナルバンドの陰性例と陽性例の解析

[1]横浜市立大学病院神経内科，[2]横浜市立大学医学研究科神経内科学・脳卒中医学講座
鈴木ゆめ[1]，高橋慶太[1]，冨田敦子[1]，土井　宏[1]，田中章景[1,2]

【目的】オリゴクローナルバンド（OC）は，髄液蛋白の電気泳動においてγ-グロブリン領域に出現するバンドで，多発性硬化症（MS）の確定診断や再発診断においては，髄液バイオマーカーのうちでも必須の検査である．一方，複数回測定してもOC陰性であるMS症例も存在する．OC陰性例，陽性例の臨床的，検査上の特徴を検討し，病態の違いを考察する．【方法】2010年McDonaldによる診断基準を満たすMS患者73症例（男27例，女46例，平均年齢36.3才，平均発症年齢31.1歳）を対象として検討を行った．過去の検査において複数回（3回以上）OC陰性で一度も陽性を呈したことがない症例をOC陰性群，複数回の検査で常に陽性であった症例をOC陽性群とし，二群を臨床病歴，髄液検査，MRI所見から比較検討した．【結果】73症例中10症例でOCを複数回測定しており，OC陰性群は4例，OC陽性群は6例であった．平均年齢は陰性群38.0歳，陽性群42.2歳，平均発症年齢は両群とも32.0歳と等しく，平均罹患期間は陰性群78.5カ月，陽性群128.7カ月，平均再発回数は陰性群4.5回，陽性群6.8回，平均EDSSは陰性群1.63，陽性群2.75であった．また，髄液IgG Indexは陰性群0.56 に対して1.30と陽性群において有意に高値を認めた．ミエリン塩基性タンパクの陽性率に有意な差を認めなかった．MRIでは大脳白質のovoid lesionは陰性群において数・面積ともに少なかった．【結論】OC陰性群は臨床病歴から再発回数が少なく，EDSSによる機能障害度が低いことが明らかになった．病態の違いを示す特異的な臨床像の相違は認められなかったが，髄液所見ではIgG Indexが陽性群に比して有意に低く，MRI上の病変も少なかったことから，OCが陽性を呈さない症例の活動性は低いと考えられ，OCは機能予後を含めた病勢の指標として有用であると考えた．

P(2)-183
多発性硬化症における脳脊髄液バイオマーカーの経時的変化

横浜市立大学大学院医学研究科神経内科
高橋慶太，冨田敦子，土井　宏，鈴木ゆめ，田中章景

多発性硬化症（MS）の確定診断や再発診断ではIgG Index，オリゴクローナルバンド（OB）等の脳脊髄液（以下，髄液）バイオマーカーの変動が重視されているが，発症から検体採取までの経過時間によるこれらの感度変化については明らかにされていない．そこで症状発現から髄液採取までの経過日数と髄液バイオマーカーとの関係を検討した．【方法】現在加療中の2010年McDonaldによる診断基準を満たすMS患者74例（男28例，女46例，平均年齢38.0歳，平均発症年齢31.2歳）を対象とした．症状悪化時，MRI上，症候に見合う新たな病巣を認めた症例を再発確実群，責任病巣を確認できなかった症例を再発疑い群，非再発時に採取した髄液を非再発群として比較検討した．さらに，再発確実群において，発症から髄液採取までの日数と髄液所見との関係を検討した．【結果】74例の内訳は，再発確実群36例，疑い群30例，非再発群8例で，再発確実群においては，男10例，女26例，平均年齢35.0歳，平均発症年齢28.0歳，再発前の平均EDSSは1.75，発症後は2.89であった．IgG Index，OB陽性率，細胞数の全てにおいて再発確実群は非再発群と比べ有意に高値を示した．再発確実群では発症5日以内に採取したIgG Index（n=13）は0.74±0.20と上昇が軽度であり，OB陽性率は33.3%であるのに対して，発症後6日以降のIgG Index（n=23）は1.04±0.36，OB陽性率は68.2%と，ともに有意に高値（p<0.003）であった．ただし，再発による障害度が大きい場合は，発症早期よりIgG Indexの上昇を認める傾向にあった．【結論】MSの発症早期に採取した髄液ではIgG Indexが上昇していないことがあり，またOBの偽陰性率も高いことが示された．これはMSの増悪がリンパ球の中枢神経への浸潤にはじまり，その後に髄液内に抗体が出現するという病態発現の時間経過に起因すると推定された．以上より，特に再発時髄液所見を検討する際には発症からの経過日数を考慮する必要があると考えられた．

P(2)-184
視神経脊髄炎では多発性硬化症に比べて脳脊髄液ネオプテリン値が高値となる

愛媛大学病院薬物療法・神経内科
西川典子，久保　円，辻井智明，岩城寛尚，永井将弘，野元正弘

【目的】多発性硬化症（MS）と視神経脊髄炎（NMO）の鑑別は再発予防の観点からきわめて重要であり，特に抗アクアポリン4（AQP4）抗体の検索が有用であるが，測定結果を得るまでに時間がかかる．そのため日常診療の中で，MSとNMOの鑑別に役立つ他のマーカーについて検討したい．【方法】2006年4月から2012年12月の間にMS，あるいは抗AQP4抗体陽性NMOと診断したものを対象とした．再発時の治療前脳脊髄液検査において，脳脊髄液中の細胞数，蛋白，ネオプテリン（NP），IgG indexを測定し比較検討した．尚，NP値は当科研究室にてHPLCを用いて測定した．【結果】MS患者は13例（女性11例）で平均年齢は35.1±9.9歳（平均値±標準偏差）であった．NMO患者は11例（女性11例）で平均年齢は43.6±14.0歳であった．脳脊髄液中の細胞数はMS群で3.9±4.9/μL，NMO群で13.5±12.6/μLであった．蛋白はMS群で29.3±16.3mg/dL，NMO群で41.0±12.2mg/dLであった．NP値はMS群で15.97±4.15pmol/L，NMO群で51.98±39.68pmol/Lであった．IgG indexはMS群で0.69±0.23，NMO群で0.65±0.25であった．MS群に比べNMO群で脳脊髄液中の細胞数とNP値は有意に高値であった（p<0.05）．【結論】MSとNMOの二群で脳脊髄液中の細胞数，蛋白，NP値，IgG indexについて検討したところ，細胞数とNP値がNMO群で有意に高かった．NPはマクロファージを介した炎症の際に上昇するとされ，HTLV-1 関連脊髄症やHIV脳症の際に高値となることが知られている．再発時の脳脊髄液検査において細胞数やNP値がMSとNMOの鑑別の一助となり得ると考えられる．

P(2)-185
抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎では脳脊髄液細胞数増多は稀である

[1]都立神経病院脳神経内科，[2]東北大学神経内科
木村俊紀[1]，蕨　陽子[1]，高橋利幸[2]，松原四郎[1]

【目的】2006年に改訂されたWingerchukの視神経脊髄炎（NMO）診断基準では，抗AQP4抗体陽性が新たに採用され，脳脊髄液細胞数増多の項目が除外された．その妥当性を検討する．【方法】抗AQP4抗体陽性NMO患者5名の診療録による後向き研究を行い，34回の発作時における脳脊髄液所見と，臨床所見・MRI所見を比較した．【結果】脳脊髄液細胞数（以下，細胞数）増多（＞50個/μl）は34回の発作中，1回（2.9%）しか認めなかった．34回の発作時の細胞数は0～4個が19回（55.9%），5～9個が11回（32.3%），10～14個が2回（5.9%），15個以上が2回（5.9%）であった．5個/μl以上の好中球増多も1回のみ（2.9%）であった．平均細胞数は6.4±11.0/μl，リンパ球数は5.8±10.3/μl，好中球数は0.5±1.2/μlであった．脳脊髄液蛋白は41.3±14.0mg/dl，IgGは5.7±2.6mg/dlであった．発作時の脊髄病変の長さは3.3±1.4椎体であった．有意な相関を細胞数と蛋白（ρ=0.35，p=0.04），細胞数とIgG（ρ=0.43，p=0.01），蛋白とIgG（ρ=0.56，p<0.01）に認めたが，細胞数と脊髄病変の長さには相関はなかった．【結論】抗AQP4抗体陽性NMOでは細胞数増多は稀であり，診断基準の改定は妥当である．細胞数増多を呈する場合，他の病態も疑われ慎重に鑑別診断すべきである．

P(2)-186
日本人多発性硬化症における抗Kir4.1抗体の意義

九州大学病院神経内科
河野祐治，渡邉　充，今村志穂子，米川　智，真崎勝久，山崎　亮，
吉良潤一

【目的】多発性硬化症（MS）に特異的な自己抗体として抗Kir4.1抗体が報告された．Kir4.1はアストロサイトの足突起に存在するカリウムチャンネルであり，視神経脊髄炎（NMO）におけるAQP4と発現部位の類似性があり，アストロサイト障害に起因する脱髄機序が注目される．そこで日本人でのMS，その他の神経疾患における抗Kir4.1抗体の有無と病態との関連の検討を目的とした．【方法】MS，NMOとその関連疾患（NMO/NMOsd），アトピー性脊髄炎（AM），その他の炎症性神経疾患（炎症性OND），非炎症性神経疾患（非炎症性OND），健常コントロール（HC）において，Kir4.1の細胞外部分を含む合成ペプチド断片を抗原として用いたELISA法にて抗Kir4.1抗体の有無を検索し，臨床病態との関連を検討した．Kir4.1細胞外部分ペプチドに対する抗体は，先行研究と同様にカットオフ値をHC群のOD値の平均+5SDとした．【結果】MS患者169例中5例（3.0%），NMO/NMOsd 88例中3例（3.4%），AM 36例中3例（8.3%），炎症性OND 20例中2例（10.0%），非炎症性OND 30例中1例（3.3%）で陽性，HCは全て陰性であった．OD値での比較ではAM群が他群より有意に高値であった．【結論】抗Kir4.1抗体はMSでも陽性率が低く，むしろAMなどのMS以外の炎症性神経疾患でも高値例があった．一部のMSを含む炎症性中枢神経疾患の共通抗原の一つとなり得るのか，偶発的な例も含まれるのか，cell-based assayや抗体サブクラス解析を行い，臨床像の解析を進める予定である．

P(2)-187
多発性硬化症および視神経脊髄炎におけるカリウムチャネル(KIR4.1)抗体の意義

長崎大学病院第一内科
中嶋秀樹，本村政勝，向野晃弘，吉村俊祐，宮崎禎一郎，中田るか，
枡田智子，吉村俊朗，川上　純

【背景】多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）は，中枢神経系の炎症性脱髄疾患である．多くの知見から，MSは自己免疫に起因することが示唆されるが，標的抗原は不明である．近年，アクアポリン4（aquaporin-4; AQP4）抗体の発見により，MSとは別の新たな視神経脊髄炎（Neuromyelitis optica; NMO）という疾患概念が確立しつつある．最近，MSの標的抗原としてカリウムチャネル（KIR4.1）が報告された（Rajneesh S. et al, NEJM, 2012）．KIR4.1抗体は，MS患者群の46.9%で検出され，他の神経疾患0.9%，健常人では検出されず高い疾患特異性を示した．KIR4.1はMSの標的抗原の候補として注目されており，MSおよびNMO患者におけるKIR4.1抗体測定の意義がある．【目的】カイアシルシフェラーゼ免疫沈降法（gaussia luciferase immunoprecipitation; GLIP）を用いて，MSおよびNMO（NMO-spectrum disorder; NMO-sdも含む）におけるKIR4.1抗体を測定し，その臨床的特徴を明らかにする．【方法】McDonald（2010年）を満たすMS 4例，改訂NMO診断基準（Wingerchuck，2006）を満たすNMO 4例，およびNMO-sd 3例の患者血清を対象にGLIP法でKIR4.1抗体を測定した．ヒトKIR4.1のC末端にGaussia Luciferase（GL）が融合したリポーター分子（KIR4.1-GL）をヒト293-F培養細胞に強制発現させ，KIR4.1-GLを可溶性画分として調製した．可溶性画分とヒト血清を反応させ，プロテインGセファロースによる免疫沈降を実施し，免疫沈降物中GL活性をルミノメータにより測定した．【結果】MS 4例，NMO 4例，NMO-sd 3例の計11例で実施し，NMO 1例でKIR4.1抗体が陽性を示した．【結論】MS 4例ではKIR4.1抗体は検出されなかった．NMO 4例のうち1例でKIR4.1抗体が陽性であった．また，AQP4抗体陽性の6例（NMO 3例，NMO-sd 3例）では1例でKIR4.1抗体が陽性を示した．何らかの病態を示唆する可能性があり，今後も症例数を増やし検討する必要がある．

P(2)-188
中枢・末梢連合脱髄症における抗neurofascin抗体陽性率の検討および全国臨床疫学調査

[1]九州大学大学院医学研究院神経内科学，[2]河村病院，[3]九州大学大学院医学研究院神経治療学，[4]近畿大学医学部神経内科学，[5]名古屋大学大学院医学系研究科神経免疫学
緒方英紀[1]，松瀬　大[1]，河村信利[2]，山崎　亮[3]，米川　智[1]，今村志穂子[1]，
松下拓也[1]，楠　　進[4]，錫村明生[5]，吉良潤一[1]

【目的】中枢・末梢連合脱髄症（Combined central and peripheral demyelination, CCPD）は，中枢神経と末梢神経を侵す希少な難治性脱髄性疾患であり，原因不明で診断基準も存在しない．同疾患では中枢神経と末梢神経に共通して存在する分子に対する自己抗体等の液性因子の関与が示唆されており，私たちは，CCPDと考えられる患者でのみ，中枢・末梢神経に共通して存在するneurofascinに対する血清抗体価が極めて高いことを発見した．今回，私たちはCCPD症例における血清抗neurofascin抗体の陽性率を検討するとともに，全国臨床疫学調査を行い，CCPDの診断基準作成を目指す．【方法】自験例を含む6症例のCCPD症例でELISA法とcell-based assay法で血清抗neurofascin抗体を測定した．またCCPDの暫定的な診断基準を作成し全国臨床疫学調査を行った．【結果】血清抗neurofascin抗体は6例中3例が陽性であった．抗neurofascin抗体陽性例は，陰性例と比較し，中枢神経と末梢神経がほぼ同時期に障害されること，脊髄MRI病巣を欠くこと，脳MRI所見が多発性硬化症として非典型的なびまん性白質病巣を呈する例があること，副腎皮質ステロイド薬の効果が不十分で，血漿交換療法や免疫グロブリン大量静注療法が有効であることなどの特徴を認めた．全国臨床疫学調査は，神経内科専門医および小児神経内科医が在籍する1338 施設に一次調査票を発送したところ，498 施設から回答があり（回答率 37.2 %），そのうち31 施設で，合計43 症例が確認された．当該症例については現在二次調査を施行中である．【結論】抗neurofascin抗体はCCPD症例において約半数で陽性となる可能性がある．全国臨床疫学調査では二次調査で得られた詳細な臨床・検査情報をもとにCCPD診断基準の作成を目指す．

P(2)-189
多発性硬化症における新規自己抗体の検索

[1]千葉大学大学院医学研究院神経内科学，[2]千葉大学大学院医学研究院遺伝子生化学
武藤真弓[1]，森　雅裕[1]，鵜沢顕之[1]，増田冴子[1]，内田智彦[1]，日和佐隆樹[2]，
桑原　聡[1]

【目的】近年，多発性硬化症（MS）におけるB細胞・液性免疫の重要性が再認識されている．そこで遺伝子ライブラリーから網羅的に自己抗原を検索するSEREX法を用いてMS患者血清から疾患特異的蛋白を抽出し，MS診断のバイオマーカーを見出し，病態解析を推進することを目的とした．【方法】1）gliomaからのcDNAライブラリーを用い蛋白を発現させた上で，MS患者1名の血清を反応させるSEREX法を施行し自己抗原候補となる蛋白を同定，精製した．2）その自己抗原候補蛋白とMS患者49名の血清・髄液，健常対照46名の血清，疾患対照46名の髄液との反応をELISA法で確認し，比較検討した．【結果】1）SEREX法によりDEAD box polypeptide39（DDX39），protein-X，protein-Yの3つの自己抗原候補となる蛋白が同定され精製に至った．2）血清抗DDX39抗体価は健常対照群と比較してMS群で有意に高かった（$P<0.05$）．一方，髄液においては3つの蛋白に対する抗体価はいずれもMS群と疾患対照群の間で有意な差が見られなかった．【結論】DDX39-XはDDX box family proteinの一つで，RNAの二次構造を変化させる働きを持つRNAヘリカーゼである．細胞の成長や分化に関与しているとされ，癌研究での報告が相次いでいるが，その免疫系における役割は解明されておらず，MSとの関連を調べた報告もない．MS患者群血清において健常対照群に比し有意に高値を示したことから抗DDX39抗体がMS病態におけるなんらかの機構を反映している可能性がある．

P(2)-190
多発性硬化症・視神経脊髄炎における血清抗EA-IgG抗体価

千葉大学大学院医学研究院神経内科学
増田冴子，森　雅裕，鵜沢顕之，武藤真弓，内田智彦，桑原　聡

【目的】多発性硬化症（MS）・視神経脊髄炎（NMO）ともに，ウイルス感染後に発症・再発するケースがあり，環境因子として感染の関与が想定されている．今回，特にEpstein-Barr（EB）ウイルスに注目し，患者血清中の抗体価を測定することにより，MS・NMOとEBウイルス感染の関与について明らかにすることを目的とした．【方法】MS患者52人，NMO患者50人のattackの急性期血清，および健常対照（HC）52人の血清中の抗early antigen（EA）-IgGをELISA法で測定した．また，陽性患者に関しては，寛解期の血清でのEA-IgG測定を追加し，経時的な変化を検討するとともに臨床・検査上の特徴との関連を検討した．【結果】抗EA-IgGはMS患者52人中13人（25%），NMO患者50人中26人（52%），HC 52人中13人（25%）で陽性であった．抗EA-IgG陽性率はNMO群でHC群・MS群に比して有意に高く，血清抗EA-IgG抗体価はNMO群でMS群に比して有意に高かった．また，抗EA-IgG陽性患者の血清抗EA-IgG抗体価は寛解期でも高く，急性期，寛解期間で抗体価の有意差を認めなかった．抗EA-IgG陽性NMO群と陰性NMO群で，抗AQP4抗体陽性率，抗SS-A抗体陽性率，発症時の重症度，髄液細胞数・髄液蛋白，先行感染・長大な脊髄病変・重度の視力障害・脳病変を有する率に関して検討したが，いずれも差異を認めなかった．【結論】抗EA-IgG抗体価の上昇は一般的にEBウイルス感染の再活性化を意味すると考えられており，NMO患者では慢性的にEBウイルスの再活性化が起きている可能性が示唆された．

P(2)-191
視神経脊髄炎患者脳脊髄液中の抗aquaporin-4抗体に関する検討

[1]千葉大学大学院医学研究院神経内科学，[2]埼玉医科大学総合医療センター神経内科
森　雅裕[1]，鵜沢顕之[1]，増田冴子[1]，武藤真弓[1]，内田智彦[1]，
久保田昭洋[2]，野村恭一[2]

【背景】視神経脊髄炎（NMO）は視神経と脊髄に重度の炎症性病変をきたす神経疾患であり，その病態に抗aquaporin-4（AQP4）抗体が深く関与していることが今までの多数の研究の蓄積により明らかになっている．このため，診断基準に抗AQP4抗体の有無が組み込まれているが，一般的にそれは血清の抗AQP4抗体である．脳脊髄液（以下，髄液）中に抗AQP4抗体が存在するNMO症例があるとの報告は既に成されているが，全長AQP4タンパクを用いたELISA法による検討はほとんど成されていない．【目的】全長AQP4タンパクを用いたELISA法を髄液を用いて行う．NMOにおける感度・特異度を算出するとともに，陽性者に臨床的特徴があるのか検討する．また，髄液抗体と血清抗体の陽陰性の対比を行う．【方法】NMO 30名，MS 29名の再発急性期髄液と，筋萎縮性側索硬化症15名，多系統萎縮症8名，重症筋無力症6名から成る「その他の神経疾患（OND）」29名の髄液を用い，全長AQP4蛋白（hAQP4 isoform b）を用いたELISA法により抗AQP4抗体価を測定した．OND患者の髄液抗AQP4抗体価の平均+2.5SDをカットオフとして，感度，特異度などを算出するとともに，NMOにおいて陽性者と陰性者の二群で臨床的特徴の差異があるかを検討した．さらに髄液抗体の陽陰性と髄液とは違う時期に採取された血清の抗AQP4抗体の陽陰性とを対比した．【結果】髄液抗AQP4抗体陽性者はOND群にはおらず，MS群で1/29名（3.4%），NMOで23/30名（77%）で陽性であった．よって，ELISA法による髄液抗AQP4抗体測定系の感度は67%で，特異度は98%であった．陽性者と陰性者に大きな臨床的差異は認めなかった．血清と髄液抗AQP4抗体の有無の対比では，ほとんどが血清髄液とも抗体陽性か，血清髄液とも陰性，あるいは血清陽性髄液陰性であるが，まれに血清陰性髄液陽性の症例が存在した．（【結論】NMOにおいて髄液抗AQP4抗体は比較的高率に陽性となり，診断の補助となる可能性がある．）

P(2)-192
過去10年間に入院した連続HAM症例の臨床的解析

[1]鹿児島大学病院神経内科・老年病科，[2]鹿児島大学大学院医歯学総合研究科難治ウイルスセンター分子病理部門
松浦英治[1]，野妻智嗣[1]，松崎敏男[2]，渡邊　修[1]，久保田龍二[2]，
出雲周二[2]，髙嶋　博[1]

【目的】今までにHAMの臨床症状について様々な報告がされてきたが多数の症例を統計学的に解析した報告は少ない．多数の症例をさまざまな分類により解析した．【方法】2002年から2012年6月までの10年間に入院した連続孤発例124症例について臨床的に解析した．【結果】ほとんどが孤発性で，男女比は1：3であった．平均年齢は61.8歳であった．発症年齢の平均は51.6歳であった．別に調べた家族性HAMと比べると平均年齢も平均発症年齢も高かった．2年間で「納の運動障害度（OMDS）」が3段階以上進行した急速進行例は28.2%存在した．急速進行例は発症年齢が高ければ高いほど増えていった．男女比別でみるとどちらも年齢・発症年齢に差はなく，急速進行例も同じ程度であり，初発症状の違いもなかった．急速進行例と緩徐進行例を比較すると，急速進行例は緩徐進行例に比べて年齢・発症年齢ともに高かった．また，初発症状が急速進行例では感覚障害であることが多いのに対して緩徐進行例では排尿障害の割合が高かった．特筆すべき点として，急速進行例のHTLV-1 プロウイルス量は緩徐進行例に比して有意に低く，かわりに脳脊髄液内HTLV-1抗体価が高かった．脳脊髄液細胞数や脳脊髄液蛋白は急速進行例で高かった．【結論】HAMは高齢発症であればあるほど急速に進行する割合が高いことがわかり，そのような急速進行例は脳脊髄液内抗体価が高いことが明らかとなった．急速進行例でHTLV-1 ウイルス量が低い点は今後の検討課題である．

P(2)-193
HAM患者登録システム（HAMねっと）の構築および登録患者の調査概要報告

[1]聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター，[2]聖マリアンナ医科大学予防医学
山野嘉久[1]，橋本充代[2]，佐藤知雄[1]，新谷奈津美[1]，八木下尚子[1]，
髙田礼子[2]

【目的】HAMは患者数が少ないことから患者は全国に点在し情報集約が困難であり，その実態は未だ不明な点が多い．そこで本研究では，HAM患者の実態を効率的かつ継続的に把握できる体制を実現するために，HAM患者登録システム（HAMねっと）を構築した．【方法】平成24年3月に，「HAMねっと」（http://hamtsp-net.com）を構築．登録申込みを希望する患者へは登録書類一式を郵送し，同意書・登録書類を受領した患者を被験者として，患者背景，生活状況，QOL，ADL，重症度，経過，治療内容等について，電話による聞き取り調査を実施した．【結果】平成24年11月現在，381名の申込みがあり，259名について聞き取り調査を完了した．性別は，男69名（26.6%），女190名（73.4%），平均年齢62.4歳．平均発症年齢44.3歳，発症から診断までの期間は平均7.4年であった．HAMの経過は，運動障害発現後，片手杖歩行までに約8年，両手杖歩行までに約13年であった．また，血縁家族内にHAM患者がいる割合は24名（9.3%）と高いことが判明し，HAM家族内発症者がいる患者の発症年齢は有意に低く，HAM発症に何らかの遺伝的要因の関与がある可能性が示唆された．運動障害発現から両手杖歩行になるまでの年数が2年以下であった急速進行群（N=15，5.8%）は，非急速進行群と比べて発症年齢が有意に高く，発症年齢が高い者において症状の進行が早い傾向にあることが示唆された．【考察】HAM患者登録システムは，全国規模で様々な背景の患者が登録され，希少難病の実態を把握する上で有用なツールと考えられた．また患者への情報提供ツールとしても有用で，臨床試験の症例集積性向上等にも役立つと考えられる．今後は横断的調査やコホート調査を実施することで，予後因子や経過に関する前向きの情報などを収集していく予定である．

P(2)-194
HAM患者HTLV-1感染CD4+T細胞における免疫能低下

[1]鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター，[2]鹿児島大学神経内科
久保田龍二[1]，髙嶋　博[2]，出雲周二[1]

【目的】HAMにおけるHTLV-1感染細胞の性状については，よくわかっていない．また，HTLV-1感染症では臨床的に免疫不全が指摘されているが，どの様な機序で免疫低下が起こっているのかは明らかでない．今回我々は，HAM患者PBMC中の感染細胞の表面マーカーとT細胞レセプター（TCR）に関する免疫機能を検討した．【方法】10例のHAM患者のPBMCを短時間培養し感染細胞を同定後，表面マーカーを検討した．感染細胞ではTCR/CD3の発現が低下していたため，抗CD3抗体で刺激してTCRからのシグナル伝達分子である，LckおよびZAP70のリン酸化を6例で検討した．また，PBMCをサイトメガロウイルス（CMV）ペプチド存在下で短時間培養し，感染CD4+細胞および非感染CD4+細胞における，CMV特異的T細胞の頻度とIFN-γ産生能を6例で検討した．【結果】1）感染細胞の表面マーカーは，CD2+CD4+CD5+CD45RO+CD45RA-CCR4+CCR7-であった．2）感染細胞ではTCRおよびCD3の発現が低下していた．3）HAMでは正常コントロールと比べ，CD4+細胞のTCRシグナルは低下していた．感染細胞は，同一患者の非感染細胞より有意にTCRシグナルは低下していた．4）CMV特異的CD4+T細胞の抗原刺激によるIFN-γ産生は，感染細胞で非感染細胞より有意に低下していた．【結論】HAMのHTLV-1感染細胞は，TCR/CD3の発現が低下しており，そのため，TCRからのシグナル伝達が不十分となり免疫能が低下していると考えられた．実際，感染細胞においては，抗原特異的刺激によるIFN-γ産生は低下していた．

P(2)-195
HAMの歩行障害に対するロボットスーツHALの探索的治験準備研究

国立病院機構新潟病院神経内科
中島　孝，遠藤寿子，池田哲彦，樋口真也，會田　泉，近藤　浩，
米持洋介

【目的】生体電位駆動型の装着型ロボットであるHAL（hybrid assistive limb）は筑波大学の山海らにより開発されたが，身体機能を増強する目的以外に，多様な疾患の歩行リハビリテーションに使用可能で，歩行の改善が期待される．しかし，現時点では対照群と有意差検定した臨床研究はない．今回，HTLV-1関連脊髄症（HAM）の歩行障害に対して，将来，比較対象試験を治験として行うための探索的試験として少数例の歩行障害患者に対する有効性と安全性をHAL福祉モデルを使い検証した．【方法】平均年齢48.3±15.1才，女性3名について HAL福祉用を用いて通常のリハビリテーション訓練として，一回40分程度の歩行訓練プログラムをそれぞれ5回または7回おこなった．歩行評価は，装着前と最終訓練日の翌日に装着していない状態で，ホイストにより安全管理をおこない，10m歩行テスト（歩行スピード）と2分間歩行テスト（歩行距離）について計測した．1人に対しては足クローヌスの持続時間を計測した．【結果】3人中2人に下肢の痙性の改善と歩行スピード，2人は歩行距離が訓練前と比べ30%以上改善した．1人は歩行量の増大により既往症の腰痛が悪化したためか，大きな改善変化はなかった．2分間歩行テストの歩行距離の前後の改善率の3人の平均値は0.38であり，標準偏差は0.146だった．p＜0.05，power=0.8として，対照群での変化が，ごくわずかであるとすると，無作為化比較対象並行群間試験を行うためには各群10人以下で可能と思われた．【結論】HAM患者に対して，HAL装着歩行訓練は安全に利用でき，非装着時の歩行での改善効果が示唆された．今後の臨床試験（治験）において，有意差を検証するための必要症例数が計算可能となったが，対照群のデータがなく今後検討が必要である．

P(2)-196
HTLV-1関連脊髄症におけるPETによる脊髄代謝の評価

[1]宮崎大学病院第三内科，[2]宮崎大学病院放射線科
谷口晶俊[1]，望月仁志[1]，長町茂樹[2]，石井信之[1]，岩切由佳[1]，塩見一剛[1]，
中里雅光[1]

【目的】HTLV-1関連脊髄症（HAM）では，病理学的に中位以下の胸髄において炎症浸潤が強いといわれており，MRIでの画像評価でも同部の萎縮が報告されている．今回我々はHAM患者における頸髄と胸髄の糖代謝について病理学的所見と対応する所見を示すかどうかをPositron Emission Tomography（PET）で評価した．【方法】慢性期HAM患者3人，健常者5人（M: F=3: 2）に対して行われた^{18}F-fluorodeoxy glucose（FDG）PETを後ろ向きに調査した．慢性期HAM患者の経過については以下の通り．症例1：80歳女性．76歳時に歩行障害と頻尿を自覚．経過を見ていたが症状は増悪し，4年で杖歩行となり，溢流性尿失禁をきたした．MRIでは胸腰髄の萎縮を認めた．症例2：68歳男性．60歳時に足の挙げにくさを自覚．緩徐に進行し67歳時に両下肢異常知覚と尿失禁を自覚，その後異常知覚は臀部まで上行し，両側上肢先端にも自覚するようになった．MRIでは明らかな異常は認めなかった．症例3：36歳男性．33歳時にうまく走れなくなり，35歳時から歩行障害，歩行時異常姿勢，溢流性尿失禁を自覚．MRIでは胸髄の萎縮を認めた．PET-CTによる評価は，上部（C2レベル）・中部（C4レベル）・下部（C6レベル）頸髄と，上部（Th2レベル）・中部（Th6レベル）・下部（Th10レベル）胸髄の6か所のFDG集積のstandard uptake value max（SUVmax）を計測し，健常人と慢性期HAM患者の脊髄の代謝を比較した．【結果】上部と中部頸髄ではSUVmaxは健常者との間に有意差は認めず，下部頸髄と胸髄では慢性期HAM患者のSUVmaxは健常者と比べ有意に低下していた．（p＜0.05）【結論】HAM患者における脊髄のPETによる代謝の評価の既報告はないが，今回の検討により頸髄より胸髄レベルで代謝が低下しており，強い障害が示唆された．これは過去の病理学的所見と一致するものであった．

P(2)-197
頚椎細菌感染症3例の臨床的検討　－細菌性髄膜炎との比較－

[1]横須賀共済病院神経内科，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
東　美和[1]，曽我一将[1]，新美祐介[1]，入岡　隆[1]，横田隆徳[2]，水澤英洋[2]

【目的】頚椎細菌感染症患者の臨床的検討を行い，細菌性髄膜炎患者と比較する．【方法】細菌性髄膜炎を強く疑われ，神経内科に紹介された患者のうち，頚椎細菌感染症と診断した3例（75～90歳，男性2名，女性1名）の臨床像，画像所見を検討し，細菌性髄膜炎患者3例と比較した．【結果】初発症状は3例とも頚部痛であった．神経学的所見は3例とも意識清明であり，1例で四肢麻痺を認めた．血液検査では3例とも好中球優位の白血球上昇，CRP上昇を認め，細菌感染を示唆する所見であった．髄液検査を行った2例では，いずれも細胞数上昇と蛋白上昇を認めたが，糖の低下が見られなかった．頚椎MRIでは1例で椎間板炎とそれに伴う膿瘍形成，2例で脊柱管内に膿瘍形成を認め，診断に有用であった．外科的治療を行わず，抗生剤投与で保存的に治療したが，2例で頚椎脆弱性に伴う四肢麻痺，膀胱直腸障害を呈し，1例は敗血症性ショックにより死亡した．髄膜炎患者と比較すると，意識障害が見られなかった点，頭痛というより頸部の他動時痛が目立った点が異なっていた．体温や血液検査での炎症所見に有意な差は見られなかったが，髄液所見では頚椎細菌感染症患者で炎症所見が弱く，糖低下を伴わなかった．【結論】細菌感染症患者の髄液検査で炎症所見があっても，意識障害を伴わず，項部硬直というより頚部の他動時痛を呈している患者は，頚椎細菌感染症の可能性を考慮すべきである．頚椎細菌感染症では，頚椎脆弱性により短期間で四肢麻痺や膀胱直腸障害を呈し，障害が不可逆となることがあるため注意を要する．

P(2)-198
AIDSに合併した中枢神経系の結核感染症3例の検討

[1]名古屋医療センター，[2]名古屋大学
中根美和[1]，向井榮一郎[1]，奥田　聡[1]，岡田　久[1]，小林　麗[1]，
島田史生[1]，横井大知[1]，久保あゆ香[1]，林　直毅[1]，林祐三子[1]，横幕能行[1]，
今村淳治[1]，橋本里奈[2]

【目的】AIDSに合併した中枢神経系の結核感染症について検討する．【方法】2006年4月～2012年3月に経験したAIDSに合併した中枢神経系の結核感染症3症例について調査した．【結果】3例はすべて男性，結核性髄膜炎2例，脊髄内結核腫1例．症例1は38歳男性．梅毒，B型肝炎を合併していた．発熱，体動困難を主訴に救急搬送．髄液細胞数91.7/mm³，髄液蛋白191mg/dl，髄液糖20mg/dlであり髄膜炎と診断された．抗生剤投与開始後に意識障害が進行．喀痰の抗酸菌塗沫陽性（ガフキー1号），結核菌PCR陽性であり抗結核薬の内服を開始した．頭部造影MRIでは右シルビウス裂付近に結核腫と思われる病変を認めた．症状はいったん改善したが再燃し，免疫再構築症候群が疑われた．ステロイドを増量のうえHAARTを行い改善した．症例2は28歳男性．2年前にHIV感染症と判明．全身性播腫性結核に罹患し抗結核薬の内服を開始，頭部MRIで右側頭葉に結核腫を認めていた．HAART開始後，免疫再構築症候群を生じステロイドを併用．徐々に減量していたところ，結核性髄膜炎に伴う血管炎のため脳梗塞を発症した．抗結核薬とステロイド内服，HAART，リハビリテーションを行い杖歩行可能となった．症例3は37歳男性．発熱と右季肋部痛，両下腿（左優位）の異常知覚と歩行障害のため受診．来院時のCTで両肺野の粟粒影と腎梗塞を認め，粟粒結核と診断された．初診時L2～4レベルの右プラウンセカール症候群を呈し，胸髄MRIで脊髄内結核腫と診断した．抗結核薬の内服，引き続きステロイド併用下でHAARTを行い症状の改善を認めた．【結論】HIV感染者では中枢系の結核感染症を合併することは少なくない．結核に対しては通常の治療を行うが，免疫再構築症候群による臨床症状の再燃を認めることもあり治療上の問題となっている．

P(2)-199
細菌性・無菌性髄膜炎における髄液中の酸化ストレス（d-ROM）の検討

埼玉医科大学総合医療センター神経内科
石塚慶太，遠藤綾亮，鈴木理人，久保田昭洋，成川真也，田島孝士，
小島美紀，伊崎祥子，吉田典史，王子　聡，山里將瑞，三井隆男，
深浦彦彰，野村恭一

【目的】成人髄膜炎における髄液酸化ストレスを検討した報告は少ない．今回，我々は細菌性髄膜炎および無菌性髄膜炎患者での髄液中の酸化ストレスを検討した．【対象・方法】細菌性髄膜炎患者9症例（男4例，女5例，年齢28～83歳）と無菌性髄膜炎患者12症例（男9例，女3例，年齢24～53歳）を対象とした．酸化ストレスとしてd-ROMを治療前髄液にて測定した．なお，d-ROM測定はFREE（Free Radical Elective Evaluator）を用いた．【結果】髄液d-ROM（U.CARR）は，細菌性髄膜炎群30.9±29.6で無菌性髄膜炎群1.0±2.3と比較して有意に高値であった（p＜0.02）.髄液d-ROMと髄液細胞数・髄液蛋白との間に相関を認めなかった．【結論】髄液d-ROMは細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の鑑別に有用と思われた．

P(2)-200
髄膜炎と髄液乳酸値の関連についての検討

天理よろづ相談所病院神経内科
神辺大輔，和田一孝，田中寛大，奥宮太郎，島　　淳，新出明代，
景山　卓，末長敏彦

【目的】近年，細菌性髄膜炎における髄液乳酸値の診断的有用性が再認識されつつある．しかしガイドラインで必ずしも強く推奨されておらず，実際の臨床においては測定されていないことの方が多い．そこで，髄膜炎における髄液乳酸値の診断的有用性を確認するために細菌性，真菌性，結核性髄膜炎及びその他の無菌性髄膜炎における髄液乳酸値に関して検討する．【方法】2005年から2012年までの間に治療された細菌性，結核性及び真菌性髄膜炎計10例と原因が不明で経過観察のみで自然軽快した無菌性髄膜炎10例について髄液の乳酸値，細胞数，蛋白，糖に関して検討を行った．髄液乳酸の基準値としてはSakushimaらの2011年の報告を元に35mg/dlとした．【結果】細菌性（5例），真菌性（2例），結核性（3例）髄膜炎における髄液乳酸値の中央値はそれぞれ89.1mg/dl，79.2mg/dl，36.9mg/dlでありいずれも高値であったが結核性髄膜炎では他に比べて低かった．また，自然軽快した無菌性髄膜炎での中央値は22.1mg/dlで基準値を下回った．細菌性，真菌性，結核性髄膜炎は全例が基準値を上回っており，自然軽快した無菌性髄膜炎は全例が下回っていたため今回の検討における陽性予測値，陰性予測値はいずれも1であり，35mg/dlという基準は感度・特異度ともに優れた指標といえる．細菌性，真菌性，結核性髄膜炎での乳酸値と分葉核球数，単核球数，蛋白，糖との相関係数はそれぞれ0.333，-0.127，0.553，-0.359であった．自然軽快した無菌性髄膜炎ではそれぞれ0.419，0.180，0.280，0.217であり乳酸値は細胞数や蛋白，糖とは相関性の低い独立した値であった．相関係数の計算にはPearsonの積率相関係数を用いた．【結論】髄液乳酸値は細菌性，真菌性，結核性髄膜炎など迅速な対応を必要とする髄膜炎とそうでない無菌性髄膜炎の鑑別診断において有用な指標たりうる．しかし細菌性髄膜炎のみに特異的な指標とまでは言えないと考えられる．

P(2)-201
成人無菌性髄膜炎316症例の臨床的検討－流行性と起因ウイルスの同定

[1]脳神経センター大田記念病院，[2]広島県保健環境センター
栗山　勝[1]，竹島慎一[1]，原　直之[1]，音成秀一郎[1]，姫野隆洋[1]，
岡本美由紀[1]，高橋幸治[1]，高松和弘[1]，福嶋朋子[1]，高尾信一[2]

【目的】起因ウイルスを同定できた成人無菌性髄膜炎に関して，流行性，臨床症状，検査所見などの特徴を明らかにする．【方法】①2004年以後9年間で316例の無菌性髄膜炎を経験した．発生頻度から流行性を検討した．②2012年夏季に経験した21症例（2か月間）の髄液所見，臨床症状，家族内感染等の検討を行なった．起因ウイルス同定は髄液・血清・咽頭ぬぐい液・便を用いてPCRでウイルスの同定を試みた．③ムンプス，ヘルペスウイルスに関しては血清抗体で診断し流行性を検討した．【結果】①2004年～2008年の各年の夏季に小流行，2009～2011年は比較的平穏で，2012年再び流行がみられた．②2012年夏季に経験した21症例（男10例，女11例）は，平均年齢は29.3±1.7歳で若年に多く，全て高熱，激しい頭痛，嘔気・嘔吐の3大症状を呈しており，主として子供の発熱患者からの感染が推測された．髄液所見は，蛋白68.0±10.5mg/dl，細胞数154.5±154.5/mm^3（多核球50.7±6.3%，リンパ球46.1±5.8%）であった．起因ウイルスはエンテロウイルス17例で，うちエコーウイルス9型（9例）6型（4例）コクサキーウイルスA9（1例）と同定された．③9年でムンプス性髄膜炎は，14例（男7例，女7例）28.2±2.4歳，ヘルペス性髄膜炎は，9例（男4例，女5例）40.1±6.1歳，いずれも流行性は確認できなかった．【結論】①2012年夏当地で，20代後半～30代の比較的若年層にエコーウイルス9型と6型の髄膜炎が流行した．小児からの感染が推測される症例が多かった．②ムンプス性髄膜炎も若年層，ヘルペス性髄膜炎は中年層に多く，9年間での流行は認めなかった．ムンプス性は小児期での予防ワクチンを受けなかった者が罹患したことが推測された．

P(2)-202
Guillain-Barré症候群における疼痛の臨床的検討

[1]医仁会武田総合病院神経内科，[2]京都大学名誉教授
金星匡人[1]，小野通夫[1]，中川朋一[1]，井上　学[1]，小島康祐[1]，
神田益太郎[1]，柴崎　浩[2]

【目的】Guillain-Barré症候群（GBS）は運動麻痺が重視されているが，発症急性期に疼痛を認める症例が多いことが報告されている．発症初期に疼痛を呈するGBSの臨床像，検査所見，および予後について検討した．【方法】過去12年間に入院で治療したGBS（Fisher症候群を除く）の34症例（年齢47.5±3.2歳，男20例，女14例）において，入院前に疼痛を呈した群と非疼痛群での比較を後ろ向きに検討した．【結果】GBS症例の10例（29%）が入院前に疼痛を伴っていた．部位は腰背部に最も多かった．疼痛群は非疼痛群に比べ若年発症であった（37.2±7.0歳 vs. 51.8±3.2歳，p=0.036）．先行感染症，髄液所見，電気生理検査所見，ピーク時のFunctional Grade（FG），および退院時のFGに差はなかった．疼痛群での入院日，治療開始日，および退院日は，発症からそれぞれ9.1±1.2日，11.1±1.4日，60.9±14.1日で，非疼痛群より有意な遅れを認めた（それぞれp=0.007，0.004，0.038）．【結論】発症初期に疼痛を伴ったGBS症例は，診断，治療開始，および回復までの期間に有意な遅れを認めた．発症急性期の疼痛が，GBSの診断を困難にし，治療開始を遅らせる要因であることが示唆された．機能予後には差を認めなかったが，治療の遅れによって回復までに長期入院療養が必要であった可能性が考えられる．原因が明らかでない腰背部痛は，GBSを鑑別に考慮した慎重な対応を要すると考えられる．

P(2)-203
家族性ギラン・バレー症候群あるいは家族性筋萎縮性側索硬化症が疑われた1例

東海大学大磯病院神経内科
矢崎俊二，塚本祐子，湯浅直樹，大貫知英，吉井文均

【目的】家族性ギラン・バレー症候群あるいは家族性筋萎縮性側索硬化症が疑われた43歳男性例を報告する．【症例】感冒様症状と下痢症状後に両側顔面神経麻痺を生じた．さらに両手の脱力としびれ感があり入院．四肢腱反射は低下．脳脊髄液で蛋白細胞解離あり．抗GM2-IgM抗体陽性．その後四肢筋力低下が進行．ギラン･バレー症候群が疑われ，IVIg療法を施行し症状の改善傾向あり．その後，呼吸障害が生じ人工呼吸器管理となり，血液浄化療法も施行．さらに，両眼の正中固定も生じた．父親が63歳時に同様の症状あり，ギラン・バレー症候群あるいは筋萎縮性側索硬化症が疑われていた．【結論】まれな家族性ギラン･バレー症候群あるいは家族性筋萎縮性側索硬化症が疑われた1例について文献的考察を加え報告する．

P(2)-204
抗galactocerebroside抗体陽性Guillain-Barré症候群の臨床的・電気生理学的検討

近畿大学病院神経内科
寒川　真，濱田征宏，桑原　基，鈴木秀和，高田和男，三井良之，
楠　　進

【目的】Guillain-Barré症候群（GBS）の一部では急性期血清中にgalactocerebroside（Gal-C）に対する抗体が検出される．Gal-Cは中枢および末梢の髄鞘の主要な構成成分であり，動物実験では脱髄因子であることが示されている．今回，我々は抗Gal-C抗体陽性GBSを臨床的・電気生理学的に検討した．【方法】2006年6月から2012年6月の間に当科にGBS病名で抗糖脂質抗体検査依頼があり，抗Gal-C抗体が陽性であった48例（男：女=25：23，平均年齢 48歳）のアンケート調査を実施し臨床的特徴を検討した．また，詳細な電気生理学的所見が得られた40例でHaddenの基準（Ann Neurol.1998）およびHoの基準（Brain.1995）を用い電気生理学的に検討した．対照群として免疫性神経疾患に関する調査研究班のGBS疫学調査における188例のデータを用いた（同調査研究班平成23年度報告書）.【結果】臨床所見ではGal-C抗体陽性群と対照群では有意差のある所見は認めなかった．電気生理学的検討においてHaddenの基準では陽性群でaxonal 3例，demyelinating 22例，equivocal17例，normal 0例，対照群axonal 19例，demyelinating 86例，equivocal 69例，normal 14例であった．一方，Hoの基準では陽性群でAMAN 6例，AIDP 20例，unclassified 16例，normal 0例，対照群でAMAN 34例，AIDP 79例，unclassified 75例，normal 0例でありどちらの基準でも両群間で有意差は認めなかった．Gal-C抗体陽性群の中で他の抗糖脂質抗体も陽性であった症例が8例認められたが，単独陽性群と比較して臨床的，電気生理学的に差は認めなかった．【結論】抗Gal-C抗体陽性GBSの電気生理学的分類に関しては対照群と比較して統計学的有意差は認めず，既報告と同様で脱髄型が多いことが確認された．一方，Gal-C抗体陽性で軸索障害を来す機序に関してはさらなる検討が必要と考えられた．

P(2)-205
軸索型Guillain-Barré 症候群が呈しうる電気生理所見の範囲

[1]獨協医科大学病院神経内科，[2]シンガポール国立大学内科
國分則人[1]，永島隆秀[1]，平田幸一[1]，結城伸泰[2]

【目的】われわれはこれまで，抗ガングリオシド抗体陽性*Campylobacter jejuni*腸炎後Guillain-Barré 症候群（GBS）は一時的に脱髄の診断基準を満たすことがあるが，経時観察からは真の脱髄とは考えにくく，軸索型GBSと考えられることを報告してきた．軸索型GBSが呈しうる電気生理所見の範囲を検討した．【方法】2000年から2012年までに入院し，抗*C.jejuni*抗体が陽性だった，あるいは便から*C.jejuni*が培養された計23例のGBSの電気生理所見を後ろ向きに評価した．【結果】経過中にとり得た遠位潜時の最大値は正中神5.9ms，尺骨神4.3ms，腓骨神経8.8msであった．運動神経伝導速度の最低値はそれぞれ43，46，31m/sであった．伝導ブロックは5例（22%）にみられた．F波最小潜時の最大値は正中神経35.2ms，腓骨神経で60.9msであった．これらの伝導遅延はほとんどが病初期に一時的にみられた．感覚神経活動電位は全例が正常範囲ないし軽度の減弱に留まった．経時変化では，遠位潜時およびCMAP持続時間の回復期における延長，abundant A wavesはみられなかった．【考察】軸索型GBSは，その経過中に一時的には多くの脱髄様所見を呈しうるため，単回の神経伝導検査では脱髄型と区別することは困難である．経時観察により回復期における遠位潜時やCMAP持続時間の進行性延長，abundant A waves等の再髄鞘化の所見の有無を確かめる必要がある．経時変化を加味した新たな電気診断基準が求められる．

P(2)-206
Fisher Bickerstaff syndromeに対する免疫グロブリンーsteroid併用療法に関して

北里大学医学部神経内科学
増田　励，笠倉至言，富永奈保美，碓井　遼，金子淳太郎，井島大輔，金澤直美，濱田潤一，西山和利

【目的】Fisher症候群及びBickerstaff脳幹脳炎は眼球運動障害及び失調を主体とする自己免疫疾患である．近年は両者を同一の疾患と考えるFisher Bickerstaff syndrome（FBS）という概念があるが，FBSの治療方法には未だ確立したものが無い．Methylprednisolone 大量静注療法（IVMP）の単独療法や，Guillain-Barré症候群などの類縁疾患に用いられるIntravenous immunoglobulin療法（IVIg）のFBSに対する有効性は，従来の報告では明らかに成っていない．今回はFBSに対しIVIgとIVMPの併用療法を行い，症状の改善を認めた3症例を報告する．【方法】2011年1月～2012年12月に入院したFBS 9症例のうち，IVIgとIVMPの併用を行った3症例の臨床経過を検討した．【結果】（症例1）43歳男性．複視，発熱，頭痛及び軽度意識障害のため入院した．入院第1病日からIVIgを施行し，体幹失調及び眼球運動障害の改善傾向を認めた．第6病日からIVMP療法を追加したところ，症状は急速に改善し，第16病日軽度の体幹失調が残るのみとなった．（症例2）50歳男性．27歳時にFisher症候群の既往がある．複視，構音障害，失調，四肢の脱力のため入院した．入院第1病日からIVIgを施行したが，症状の進行を認め，軽度意識障害も出現した．第7病日からIVMPを行ったところ，急速に意識障害，構音障害及び麻痺の改善を認め，第35病日には軽度の失調を残すのみとなった．（症例3）32歳女性．眼球運動障害，四肢の失調及びめまいの為に入院した．第1病日からIVIgを施行し，体幹失調は軽度改善したが，外眼筋麻痺が進行し，両側顔面神経麻痺が出現した．その後，症状の改善傾向が見られなかったため，入院16病日にIVMP療法を施行したところ，眼球運動障害は持続したが，失調のさらなる改善が見られた．【結論】IVIgとIVMPの併用療法は，FBSの治療に有効である可能性がある．

P(2)-207
フィッシャー症候群は免疫療法の適応となりえるか？：初診時の診断からみた検討

山口大学大学院医学系研究科神経内科
○古賀道明，田﨑彩子，大石真莉子，小笠原淳一，川井元晴，神田　隆

【目的】フィッシャー症候群（FS）は未治療でも転帰が一般に良好で免疫療法を行う有用性は低いと考えられている．これは経過を通じて四肢筋力低下や中枢神経障害を合併しなかった症例に関しての知見に基づいており，四肢脱力や中枢神経障害を合併した場合にはギラン・バレー症候群に準じて免疫療法を行うべきとの考え方がある．本研究の目的は，初診時の診断がFS（不全型も含む）であった症例の中で，経過中に四肢脱力や中枢神経障害をきたす症例の割合を明らかにし，その予測因子を見つけることである．【方法】神経内科初診時の診断がFS（不全型も含む；四肢脱力や意識障害を合併している例は除く）であった27例を対象にした．臨床経過に関して各主治医に情報提供を依頼することで，前方視的に情報を収集した．【結果】27例中5例（19%）で経過中に四肢脱力や意識障害がみられていた．これら5例全例でIVIgが施行されており，他の症例（N=22）と比べ，入院時に他覚的な感覚障害がみられた頻度が有意に高かった（60% *vs* 11%）．年齢・性別，発症から初診時までの日数，先行感染症状，初発症状，入院時Hughes重症度，脳脊髄液所見，神経伝導検査，抗ガングリオシド抗体（パターン・IgGサブクラス），カンピロバクターやインフルエンザ桿菌による先行感染の頻度は二群間で有意差はなかった．【結論】初診時の診断がFSやその不全型の症例において，免疫療法を行っても約2割の症例で経過中に四肢脱力の合併やビッカースタッフ型脳幹脳炎への移行がみられた．つまり，当初はFSと考えられても，積極的な免疫療法が望ましい症例が2割程度は存在する．特に発症早期に他覚的な感覚障害（主として四肢末梢部の触痛覚低下）が存在すれば，ギラン・バレー症候群やビッカースタッフ型脳幹脳炎への移行を待たずに積極的に免疫療法を検討する根拠はあるものと考えられる．

P(2)-208
IgM パラプロテイン血症を伴うニューロパチーにおけるHNK-1抗体活性と臨床特徴の関連

[1]近畿大学病院神経内科，[2]京都大学大学院医学研究科人間健康科学
濱田征宏[1]，寒川　真[1]，桑原　基[1]，藪野景子[2]，森瀬譲二[2]，高田和男[1]，宮本勝一[1]，岡　昌吾[2]，楠　　進[1]

【目的】IgM パラプロテイン血症を伴うニューロパチー（IgM-N）の約半数では，IgM M蛋白がHNK-1エピトープをもつMAGおよびSGPGに対する抗体活性を示す．緩徐進行性で難治性のニューロパチーだが，IVIGやその他免疫抑制剤などに治療反応性を示す症例も存在する．神経系にはMAG・SGPG以外にもHNK-1エピトープをもつ複合糖質が存在するが，コンドロイチン硫酸プロテオグリカンのPhosphacanもそのひとつである．本研究では，抗MAG抗体関連ニューロパチーを対象として，MAGとPhosphacanに対する相対的な抗体の反応性の強さと，治療反応性を含めた臨床特徴との関連を検討した．【方法】平成17～23年に当科に測定依頼があり，MAG およびSGPGに対する抗体活性が認められたIgM-N 36例について，臨床経過，治療内容を再度アンケートにて調査を行い，回答が得られた例の血中のMAG，Phosphacanに対する抗体活性をELISA法にて測定した．【結果】調査により十分な臨床情報が得られた男性16例，女性3例の計19例を対象とした．MAGおよびPhosphacan抗体活性と，抗体測定時のINCATスコア，血清IgM値，髄液蛋白，最近のINCATスコア，スコア変化に関連は認めなかった．一方，MAGとPhosphacanに対する抗体価の比（M/P比）が1未満の群では1以上群に比べてINCATスコアに上昇を認める例の割合が大きく，INCATスコア上昇率も有意に高かった．また治療開始が発症から3年以降であった群では3年未満の群に比べてINCATスコアの上昇率が有意に高かった．【結論】抗MAG抗体活性をもつIgM-Nにおいて，抗体のM/P比が低い症例，および発症から治療開始までが長い症例で，神経症状がより増悪する傾向がみられた．

P(2)-209
抗MAG抗体陽性ニューロパチーに対するRituximabの有用性と治療反応性に関連する因子

名古屋大学病院神経内科
川頭祐一，大山　健，橋本里奈，飯島正博，小池春樹，祖父江元

【目的】抗Myelin-Associated Glycoprotein（MAG）抗体陽性 IgM-monoclonal gammopathy血症に伴うニューロパチーは，一般的に種々の免疫治療に抵抗することが多く，難治性ニューロパチーとして知られている．今回われわれは，本疾患に対するRituximabの有用性と治療反応性に関連する因子について検討した．【方法】対象は7例．体表面積あたり375mgを1週間に1度，4週間にわたり投与した．投与後の神経学的所見，血清，電気生理所見，および治療前に行った神経生検と治療反応性について検討した．【結果】投与前の平均modified Rankin Scale（mRS）は2.9であり，年齢や罹病期間，血清IgM値，抗MAG抗体価には相関がみられなかった．Rituximab投与の12ヶ月時点で，運動スコアは2例で改善し，1例で悪化，4例は不変であった．感覚スコアは4例で改善，1例で悪化，2例は不変であった．全体を通していずれかの臨床スコアが改善したのは7例中4例であり，うち2例はmRSの改善がみられた．血清IgM値は全例で低下したが，抗MAG抗体価は4例で低下，3例は不変であった．治療反応性の検討では，治療開始時の年齢や運動および感覚スコア，血清IgM値，抗MAG抗体価，末梢神経伝導検査とは関連はみられなかったが，Rituximab投与までの経過年数と腓腹神経の有髄線維密度で有意差がみられた．また，全有髄線維に占める抗IgM抗体の沈着する比率は，mRSが改善した2例で低かった．今回の検討では罹病期間と有髄線維密度が治療反応性と関連しており，発症早期で不可逆的な神経障害が生じる前に，治療を開始することが重要であることを示している．また，抗IgM抗体の髄鞘への沈着は治療有効例で低く，治療反応性を予測する上で良い指標になり得ると考えられた．【結論】Rituximabの有効性は罹病期間，有髄線維密度，抗IgM抗体の沈着様式と関連があり，治療反応性を予測する上で神経生検が有用と考えられた．

P(2)-210
Crow-Fukase syndromeとCIDPにおけるTerminal Latency Indexの有用性の検討

川崎医科大学病院
白河俊一，久徳弓子，逸見祥司，深井雄太，黒川勝己，砂田芳秀

【目的】Crow-Fukase syndromeは，臓器腫大，皮膚症状等が目立たない病初期には，CIDPと鑑別が困難となる．Mauermannらは，神経伝導検査（NCS）における神経終末部と神経幹部の伝導遅延の程度を比較したTeminal Latency Index（TLI）を用いて，正中神経のTLIが0.38以上の場合，CIDPとの鑑別に感度が70%，特異度が77%であり，診断の一助となると報告した．今回過去13年間に当科で，Crow-Fukase syndrome，CIDPと診断した患者のTLIを比較し，診断への有用性を検討した．【方法】1999年から2012年までに当科でCrow-Fukase syndrome，CIDPと診断した15例の患者で，初回に施行したNCSのTLIを比較した．【結果】Definite Crow-Fukase syndrome5例，Definite CIDP 10例．発症から初回NCS測定までの期間は，Crow-Fukase syndrome群は平均12.8±5.54か月，CIDP群は平均21.0±24.07か月．初回NCS測定時，Crow-Fukase syndrome群の内3例がDefinite，1例はProbable，1例は未診断であった．TLIは平均0.41±0.08で，5例中3例でTLIが0.38以上であった．TLIが0.38以下の2例は，1例は発症4年後にTLIは0.45となった．一方CIDP群は初回NCS測定時，9例がDefinite，1例はPossibleであった．TLIの平均は0.28±0.05で，全例0.38以下であり，2群間のTLIは有意差があった（P<0.01）．【結論】CIDPとの鑑別が困難な初期Crow-Fukase syndromeの診断にTLIが有用である．

P(2)-211
Crow-Fukase症候群におけるランビエ絞輪部の超微細形態学的および免疫組織学的検討

名古屋大学神経内科
橋本里奈，大山　健，川頭祐一，飯島正博，小池春樹，祖父江元

【目的】Crow-Fukase症候群において，電子顕微鏡下縦断像での超微細形態学的および免疫組織学的手法を用いてランビエ絞輪部の変化について検討し，末梢神経障害の障害機序および臨床との相関を明らかにする．【方法】腓腹神経生検を施行したCrow-Fukase症候群33例（男性22例，女性11例，55.1±14.4歳，mean ±SD歳）を対象とした．電子顕微鏡を用いた横断像および縦断像のuncompacted myelin lamellae（UML）の検討ならびに免疫組織学的染色を用いたランビエ絞輪におけるNa^+チャネルの分布の検討を行った．正常対照群は年齢を合致させた末梢神経疾患への罹患がない7症例を用いた（男性2例，女性5例；年齢35-76歳；mean ± SD，61 ± 14.9歳）．【結果】電子顕微鏡下横断像でのUMLは大径有髄線維よりも小径有髄線維で有意に多く認めた．電子顕微鏡下縦断像での検討では，UMLはSchmidt-Lanterman切痕（SLI）やランビエ絞輪（NoR）に生じていたが，UMLの発生率はSLIとNoRに有意差を認めなかった．免疫組織学的検討では，paranodeにおけるContactin-1やCasprには明らかな異常を認めない一方で，NoRにおけるNa^+チャネルの分布異常を認めた（$p<0.05$）．Na^+チャネルの異常と，UMLの頻度や有髄線維密度や神経ときほぐしでの脱髄/再髄鞘化/軸索変性の比率などの指標に明らかな相関は認められなかった．【結論】ランビエ絞輪部の異常所見は電子顕微鏡下での形態学的検討よりも免疫組織学的検討で目立った．有髄線維は形態学的異常を呈する前に，Naチャネル異常をはじめとした機能異常が生じている可能性が考えられた．

P(2)-212
POEMS症候群の病態におけるVEGFの意義：抗VEGF抗体を用いた治療経験から

千葉大学医学部附属病院
関口　縁，三澤園子，澁谷和幹，那須彩子，三津間さつき，岩井雄太，
磯瀬沙希里，桑原　聡

【目的】POEMS症候群は形質細胞腫瘍を基盤に多発ニューロパチー・胸腹水・皮膚異常など多彩な症状を呈する疾患である．本症候群において，血清VEGF値は異常高値を呈し病勢とも相関することが示されている．VEGFの持つ強い血管透過性亢進作用は，本症候群に特徴的な大量の胸腹水・浮腫・高度の血管内脱水とよく対応し，病態の中心的役割を担っていると考えられる．本症候群における大腸がんの治療薬であるベバシズマブ（抗VEGFモノクローナル抗体）の効果から，POEMS症候群の病態におけるVEGFの意義について検討する．【方法】高度の高VEGF血症を呈するPOEMS症候群 6例を対象とした．全例でステロイド，サリドマイド等の併用は行っていた．血清VEGF値・胸腹水量・浮腫・神経症状の変化についてベバシズマブ投与前から経時的に検討した．【結果】ベバシズマブ投与後，血清VEGF値は急速かつ劇的に低下し（平均値：投与前 1559 pg/ml；7日後 96 pg/ml），その効果は約2ヶ月間持続した．しかし，急激なVEGF値の低下に見合う血管透過性亢進に由来する浮腫・胸腹水等の症状の変化，神経症状の変化は認めなかった．1例では下腿の蜂窩織炎が悪化し，治癒が遷延した．高度のVEGF抑制による血管新生阻害が関連した可能性があった．【結論】進行期のPOEMS症候群においては，VEGF単独の抑制のみでは期待したような病態の改善は得られなかった．VEGF値はPOEMS症候群の病勢と相関し，恐らく発症の契機には深く関わると予想される．しかし，進行期においては複数のサイトカイン上昇や血管内皮の構造異常なども関与し，病態が複雑となっている可能性が考えられた．

P(2)-213
当院におけるPOEMS症候群の自己末梢血幹細胞移植後の長期予後について

神戸市立医療センター中央市民病院
玉木良高，川本未知，十河正弥，石井淳子，東田京子，関谷博顕，
小林和人，河野智之，吉村　元，山本司郎，藤堂謙一，幸原伸夫

【背景】POEMS症候群はplasma cell dyscrasiaを背景とし，末梢神経障害，臓器腫大，内分泌異常，皮膚症状など様々な症状をきたす疾患である．これまでは難治性の胸腹水や腎機能障害などのため予後不良であったが，2000年代に入り自己末梢血幹細胞移植（auto-PBCST）が行われるようになり，劇的な症状改善と寛解が得られると報告されている．我々も2005年よりauto-PBSCTを導入しており，当院で経験したPOEMS症候群の長期予後について検討した．【方法】当院で2005年から現在までauto-PBSCTを行ったPOEMS症候群5例と，同時期にauto-PBSCTの適応とならなかった5例について，臨床経過や予後について検討した．【結果】移植した5例全例において移植関連死はなく，移植後早期に浮腫や胸腹水が軽減し，臨床症状の改善が得られた．また神経伝導検査では末梢神経障害の改善がみられ，移植後数年以上経過しても改善傾向が続いている．移植後19～85ヶ月経過した現在でも全例で再発をきたすことなく，寛解維持が得られている．一方で高齢や重度の臓器障害などのために，auto-PBSCTの適応にはならなかった5例に対してはサリドマイドや抗VEGFモノクローナル抗体などの治療を行った．結果は症状が増悪せず経過観察しているものが2例，重症のためにいずれの治療にも反応せずに死亡となったものが3例であった．【考察】POEMS症候群に対するauto-PBSCTでは末梢神経障害を含めて早期に臨床症状が改善し，かつ長期寛解が期待できる結果となった．しかしauto-PBSCTの適応にはならない症例では，従来の治療に加えサリドマイドを含めた新たな治療の開発が望まれる．【結論】POEMS症候群に対するauto-PBSCTでは良好な長期予後が期待できるため，移植可能例では積極的な治療が必要である．

P(2)-214
胸腺外悪性腫瘍を合併した重症筋無力症の検討

[1]北海道医療センター神経内科，[2]北海道医療センター臨床研究部
南　尚哉[1]，野中隆行[1]，網野　格[1]，宮崎雄生[1]，田代　淳[1]，藤木直人[1]，
土井静樹[1]，新野正明[2]，菊地誠志[1]

【目的】胸腺以外の悪性腫瘍を合併した重症筋無力症（MG）の臨床的特徴についてMG発症前，発症後に分けて検討する．【方法】MG221例を対象とし，後ろ向き観察研究を行う．悪性腫瘍の発症時期を重症筋無力症治療前と，治療開始後に分けて検討し，治療後の悪性腫瘍についてMGの治療との関連性および重複した悪性腫瘍の合併例について検討する．【結果】MG「治療前」に17例，MGの「治療開始後」に10例の胸腺外悪性腫瘍の合併を認めた．臓器別には，「治療前」では甲状腺癌や乳癌が多く，「治療開始後」では，大腸癌，膀胱癌，肺癌の順に多かった．性別（M/F）は「治療前」4/13，「治療開始後」3/7と共に女性に多くみられた．悪性腫瘍合併例のMG平均発症年齢は「治療前」は63.7歳で，「治療開始後」59.8歳で，「治療前」が高く，病型は（眼筋型/全身型）「治療前」4/13　「治療後」1/9．「治療後」は全身型の比率が高かった．抗AChR抗体は「治療前」が17例中2例が陰性，「治療後」は全例陽性であった．胸腺腫の合併例は「治療前」17例中7例，「治療後」は10例中6例であり，治療開始後の悪性腫瘍合併例では胸腺腫合併例が多かった．また，治療開始後の悪性腫瘍合併例ではMGの治療としてステロイド剤8例（80%）免疫抑制剤5例（50%）免疫吸着療法1例（10%）が行われ，γグロブリン大量療法は全例行われていなかった．MG発症前に乳癌，甲状腺癌と悪性腫瘍の重複例が1例．MG発症後に悪性腫瘍の重複例は大腸癌，悪性リンパ腫を合併した例が1例，大腸癌，肺癌を併発した1例の計2例でともに胸腺腫合併MGであった．【結論】221例のMG患者のうち17例にMG治療開始前に胸腺外の悪性腫瘍を合併し，10例で治療開始後に胸腺外の悪性腫瘍を認めた．MGの高齢発症，胸腺腫の合併は悪性腫瘍のリスクを高めるものと思われた．また，臓器の異なる複数の腫瘍を合併する例もあり，注意を要すると思われた．

P(2)-215
重症筋無力症の経過における胸部画像検査の実施状況とその意義

[1]九州大学神経内科，[2]総合花巻病院神経内科，[3]慶応大学神経内科
村井弘之[1]，槍沢公明[2]，鈴木重明[3]，長根百合子[2]，吉良潤一[1]

【目的】重症筋無力症（MG）の約20-30%は胸腺腫合併MGである．また特に高齢のMG患者では胸腺外悪性腫瘍の発症も懸念される．初診時にはほとんどのMG患者が胸部画像検査を受けるが，経過観察中の胸部画像検査の実態は不明である．【方法】多施設共同研究に参加した国内11施設で診療しているMG患者676人のうち，罹病期間1年以上の649人を対象とした．初回検査から1年以上間隔をあけた胸部画像検査（CTまたはMR）施行の有無，検査施行までの期間，胸腺腫合併例，非合併例のそれぞれにおける異常所見の検出率，異常所見の内容について調査を行った．【結果】1年以上間隔をあけて胸部画像検査が行われていたのは337人（51.9%）であった．検査率は，胸腺腫非合併例では48.8%，合併例では74.1%であった．初回検査からの平均期間は，胸腺腫非合併例では7.3年，合併例では7.8年であった．異常所見の検出率は胸腺腫非合併例では21/234 = 9.0%，合併例では26/103 = 25.2%であった．異常所見の内容は，胸腺腫非合併例では乳癌，リンパ節腫大，呼吸器感染症などが目立ち，合併例では，胸腺腫再発や増大など胸腺腫に関わるものが76.9%を占めた．【結論】MGの経過フォローにおいて胸部画像検査が施行されている例は約半数に過ぎない．検査施行例における異常所見の検出率は低くなく，悪性腫瘍の発生，胸腺腫の再発など重大な所見がみられることから，発症から5年以上経っても，経過中に胸部CTを定期的に検査することはきわめて重要である．

P(2)-216
本邦の小児MuSK抗体陽性重症筋無力症の検討

[1]長崎大学病院第一内科/神経内科，[2]長崎大学医学部保健学科
中田るか[1]，本村政勝[1]，枡田智子[1]，吉村俊祐[1]，向野晃弘[1]，宮崎禎一郎[1]，
中嶋秀樹[1]，吉村俊朗[2]，川上　純[1]

【目的】小児発症（15歳以下）の重症筋無力症（MG）は臨床的，免疫学的形態で成人発症とは異なる特徴を有する．特に小児に多いseronegative MGの中に，近年MuSK抗体陽性例の存在が示されてきているが非常に稀である．今回，MuSK抗体陽性MG患者の臨床的特徴，免疫学的病態を検討した．【方法】平成18年から平成21年までの3年間で抗体測定依頼のあった小児のMG疑い症例（n=28例）のうち，MuSK抗体が陽性だった4例の臨床的特徴を検討し，MuSK抗体のIgGサブクラスを測定した【結果】MuSK抗体陽性の小児MGは，4例とも全身型で比較的重症だった．胸腺異常はなかった．MuSK抗体のサブクラスは成人例と同様に大部分がIgG4であった．【結論】小児MGでは眼筋型が多いとされているが，抗MuSK抗体では異なる臨床像を呈した．IgG4が多いのは成人症例と同様で，免疫学的機序は共通している可能性が示唆された．症例数が少ないため，今後の症例の蓄積を要する．

P(2)-217
抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の臨床的検討

筑波大学医学医療系神経内科学
儘田直美，保坂孝史，塩谷彩子，保坂　愛，中馬越清隆，冨所康志，
詫間　浩，渡邊雅彦，玉岡　晃

【目的】抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の臨床像を検討する．【方法】抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の4症例をもとに臨床像，検査，治療経過を比較検討した．【結果】症例1は59歳女性．鼻声で発症し，5ヶ月後に抗MuSK抗体陽性重症筋無力症(MG)と診断された．MGFA分類はIVbであった．大量免疫グロブリン療法(IVIg)は無効であり，経口ステロイド(PSL)で症状の改善を認め，その後4年間増悪を認めていない．症例2は35歳女性．複視で発症し，22ヶ月後に診断された．当初はMGFA分類I型であり，PSL内服で症状は改善したが，全身型へ移行した．タクロリムスの併用で病勢のコントロールが不良であったため，単純血漿交換療法(PE)の後，シクロスポリン内服を開始した．PSL 10mgおよびシクロスポリン内服で再燃を認めていない．症例3は28歳女性．複視で発症し，10ヶ月後に診断された．MGFA分類はIVbであった．経口ステロイドおよびタクロリムスの内服で症状は改善し，2年間再燃を認めていない．症例4は75歳女性．複視で発症し，2ヶ月の経過でクリーゼを来たし診断された．各種治療に抵抗性であり，PE，二重膜濾過透析，ステロイドパルス療法，経口PSL，IVIgを行い人工呼吸器から離脱した．PSL 25mgおよびタクロリムスの内服で増悪なく経過している．全ての症例でエドロホニウムテスト陽性であり，反復刺激試験では顔面筋でwaningを認めた．症例3で筋萎縮を認めた．胸腺異常やその他の自己免疫疾患の合併は見られなかった．コリンエステラーゼ阻害薬に対する過敏性が3例で認められた．【考察】既報告と同様に抗MuSK抗体陽性MGは女性に多く，球麻痺・呼吸筋麻痺が多い傾向が見られた．7ヶ月～4年の治療経過において，ステロイドおよび免疫抑制剤により比較的良好な病勢コントロールを得た．難治性の症例においては各種免疫治療を複数組み合わせることが重要であると考えられた．

P(2)-218
Fingolimodは重症筋無力症の治療となりうるか？

[1]徳島大学病院神経内科，[2]伊月病院神経内科
松井尚子[1]，古川貴大[1]，宮崎由道[1]，寺澤由佳[1]，和泉唯信[1]，西田善彦[2]，
梶　龍兒[1]

【目的】重症筋無力症(Myasthenia Gravis，MG)患者では，胸腺から末梢循環に移動するT細胞(recent thymic emigrant)すなわちT細胞のアウトプットが亢進することが多い．多発性硬化症患者の再発予防薬であるFingolimod (FTY720)は，S1P1受容体のアゴニストで，S1P1受容体は胸腺髄質にあるT細胞系にも発現する．T細胞のアウトプットを抑制することで，MGにおいてもFTY720が有効な治療オプションとなりえるか検証する．【方法】対象は免疫疾患を有さない健常者6例，胸腺摘出術を必要とするMG4例，多発性硬化症でFTY720投与を行う5例．採血後Ficollを用い，末梢血単核球を分離し，フローサイトメーターを用いた胸腺由来T細胞の解析を行った．【考察】胸腺摘出術から6ヵ月後のMG患者ではCD31 (+) ナイーブT細胞すなわちrecent thymic emigrantに該当する分画は低下していなかった．FTY720内服の多発性硬化症患者では1ヵ月後からCD31(+)ナイーブT細胞分画は低下し，6ヶ月後もその効果は持続していた．【結果】MG患者では，胸腺摘出から半年後より，T細胞のアウトプットが改善し始めるといわれている．今回の少数例の検討では，T細胞のアウトプットの是正には最低でも半年以上要する可能性があり，今後長期経過を検証する必要がある．またFTY720内服から短期間の間にCD31 (+) ナイーブT細胞は減少しており，若年でかつ罹病期間の短い，全身型のMGでは，FTY720が有効な治療オプションとなりえる可能性がある．【結論】FTY720内服後の患者ではrecent thymic emigrantが低下した．

P(2)-219
1型筋強直性ジストロフィーの臨床像

亀田メディカルセンター神経内科
柴山秀博，梶　誠兒，西田大輔，片多史明，佐藤　進，福武敏夫

【目的】地域の神経疾患の基幹病院から見た1型筋強直性ジストロフィー(MyD)の臨床像を整理して今後の診療の改善を図る．【方法】1995年4月から2012年11月までの間に臨床的にMyDと診断され加療された例を電子カルテシステムから抽出し，その臨床経過，家族歴，合併症などを吟味する．【結果】症例は42家系51例(男性30，女性21)で精神発達遅滞を有する例が8例(16%)含まれている．診断時年齢は41.8±11.7(0-60)歳，初発(自覚)症状は下肢脱力19，上肢脱力13，四肢脱力5，易転倒性5，上肢ミオトニア3，発達遅滞2，なし2，顔面脱力1，嚥下障害1例と多岐にわたり，脳血管障害や繰り返す肺炎などでの入院時に初めてMyDと診断された例が6例(12%)あった．歩行機能消失時年齢(n=18)は54.4±7.1歳(42-62)，最終経過観察時年齢49.9±11.8(23-68)歳，同時の神経学的状態は独歩32，車椅子9，経管栄養3，要人工呼吸器管理1例で経過中の死亡は10例(年齢57.6±8.0歳(42-64)，原因として2型呼吸不全9，突然死1)であった．家族歴はMyD確診例に限ると，親世代にあるもの(P)：同世代以降にのみあるもの(S)：ないもの(N)=7: 17: 27で，MyD疑診例を含めるとP: S: N=21: 18: 12であった．合併症の多いものとして2型糖尿病8，脂質異常症7，胆嚢胆管結石5例が確認され，頭部MRI施行22例中12例(55%)でT2ないしFLAIR画像で側頭葉先端白質に高信号域が検出された．【結論】MyDの臨床像は以下のようにまとめられる．40歳くらいまでに筋力低下を中心とした様々な症状を現すが，単なる精神発育遅滞として扱われている例を含め，一部の例で自覚症状が乏しく何らかの合併症を起こすまで医療機関を受診しないことがある．50歳台半ばまでに歩行がだいぶんおぼつかなくなるが嚥下機能は比較的保たれ，多くの例が60歳代半ばまでに呼吸不全で死亡する．家族歴に関しては約1/4では全く検出されず，親の世代よりも同世代以下に確診例が多く認められることに注意する必要がある．

P(2)-220
呼吸不全の発症後に筋強直性ジストロフィーと診断された2例

南岡山医療センター臨床研究部(神経内科)
坂井研一，原口　俊，田邊康之，信國圭吾，井原雄悦

【目的】通常，神経筋疾患では，筋力低下を主訴に受診することが多い．筋強直性ジストロフィー(DM)は緩徐進行性の筋力低下を呈するが，進行期には呼吸障害をきたすことがある．しかし，逆に呼吸不全をきたし，その後DMと診断される症例もあるため，そのような症例について検討した．【方法】呼吸不全の発症後に筋強直性ジストロフィーと診断された2例の経験例と，本邦報告例11例を合わせて，その臨床像と診断が遅れる原因について検討した．【結果】経験例のうち，一例は，肺炎で呼吸不全となり，肺炎治癒後も高炭酸ガス血症が続くため，神経筋疾患が疑われた．もう一例は，肥満と労作時の息切れがあり，精査中に呼吸停止となり，挿管され呼吸器管理となった．呼吸器からの離脱が困難なため神経筋疾患を疑われた．どちらも臨床像は典型的なDMであった．筋力低下は以前からあったが，本人も家族も異常とは考えていなかった．本邦報告例のうち8例は，全麻で手術後に呼吸器からの離脱が困難で異常に気がつかれていた．2例は肥満と呼吸不全を呈していた．既報告例も多くは，典型的なDMの臨床像を呈していた．病初期から呼吸不全をきたすDMがあるとされるが，当院の症例も既報告例も，ある程度進行した症例であった．【結論】DMは，呼吸困難感を感じにくいことや呼吸調節機能障害があると報告されており，呼吸不全を呈したときには症状はかなり進行していると思われる．筋力低下があっても本人や家族に病気という認識が無いことが，呼吸不全をきたすまで診断されない要因と考えられた．DM患者にとって手術時に診断がついていないことは，周術期の管理において大きなリスクであると思われた．

P(2)-221
筋強直性ジストロフィーの特徴的な性格傾向と側頭葉前端部病変に関する探索的研究

国立病院機構新潟病院神経内科
遠藤寿子，米持洋介，會田　泉，樋口真也，田中陽平，三吉政道，
林　恒美，中島　孝

【目的】筋強直性ジストロフィー1型(DM1)では画像検査でHuberら(1989)は側頭葉前端部に特徴的な脳病変を呈することを報告したが，この病変とDM1に特徴的な行動障害や性格傾向に対応や，さらにその病理学的変化との対応は明らかにされてこなかった．DM1は社会的認知機能障害との観点からヤコブレフの回路の障害が示唆されており(河村ら2011)，本研究ではDM1の神経心理学的評価と側頭葉前端部病変の画像評価について比較検討し，一部の症例については臨床病理学的検討をおこなった．【方法】対象はDM1症例11名(男：女=5：6，年齢56±30歳)．MRI画像検査はT1WI，T2WI，FLAIR，T2*WIを行い，日本語版Neuropsychiatric Inventory (NPI)を含む神経心理学的検査を施行した．2例については神経病理学的検索として側頭葉前端部における，KB染色，ニューロフィラメント染色をおこない，MRI所見についての検討もおこなった．【結果】DM1症例11名中6名にMRIでFLAIRにて側頭葉前端部の白質の高信号領域を認めた．病理所見では同部位において，heterotopic neuronを伴う髄鞘と軸索の脱落をみとめた．これはこの部位の病変の原因が神経細胞移動障害であることを示していると考えられた．【結論】DM1における側頭葉前端部病変と神経心理学的検査結果とは関連が示唆され，特徴的な行動障害と性格傾向は，本研究の結果から，今後，神経細胞移動障害の観点から検討されるべきであり，より大規模な臨床疫学的研究を進めていきたい．

P(2)-222
筋強直性ジストロフィー1型患者での安静時エネルギー消費量とDXA法での体組成の関係

旭川医療センター脳神経内科
吉田亘佑，油川陽子，鈴木康博，黒田健司，木村　隆，箭原　修

【目的】筋強直性ジストロフィー1型(DM1)は筋肉のみならず多臓器に障害を呈する全身疾患である．糖代謝や脂質代謝異常を生じるため適切な栄養管理が必要である．しかし，DM1では筋萎縮を始め，多臓器に障害がみられるため必要エネルギー量を決めることは容易ではない．間接熱量測定を用いた安静時エネルギー消費量(REE)と二重エネルギーX線吸収法(DXA法)による骨量，脂肪量，除脂肪量測定を行い，健常者との比較検討と体組成とREEとの関係について検討した．【方法】当院に入院中のDM1患者13名(男性8名，平均年齢52.5±9.2歳)を対象とした．対照群は年齢をマッチさせたボランティア8名(男性4 名，平均年齢47.8±7.2歳)とした．REE測定は食後1時間以上経過後に15分間の安静後にマスク式の熱量測定器(Fit 2200c)を用いて測定した．体組成はDXA法により全身を四肢と体幹に分け，それぞれの骨量，脂肪量，除脂肪量を測定した．臨床評価スケールはデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)でのスケールを用いた．【結果】DM1群と健常群で身長，体重，BMIに有意差はなかった．REE (kal/day)とHarris-Benedict式に対する割合(%Pred)はDM1群より健常群が有意に高かった(REE 1139±183.3 vs 1530±308.2，P<0.01．%Pred 91.84±10.43 vs 108.0±11.98，P<0.01)．体組成では四肢，胴体，全身ともに脂肪量(kg)に差はなかったが，非脂肪量(kg)はDM1群よりも健常群で多かった(9.3 vs 18.8，P<0.01，16.2 vs 20.8，P<0.05，28.6 vs 43.5，P<0.01)．回帰分析ではDM1群のREEは右半身の非脂肪量が相関し，健常群ではREEは体重が相関していた．【結論】筋強直性ジストロフィー1型患者の安静時エネルギー消費量は健常者より低下しており，Harris-Benedictの予測式よりも低下している．健常者との筋肉量の違いが安静時エネルギー消費量に最も影響している可能性が示唆された．

P(2)-223
糖尿病を合併した筋強直性ジストロフィーでは昼から夕にかけて血糖が上昇する

青森病院神経内科
高田博仁，今清　覚，小山慶信

【目的】我々は，筋強直性ジストロフィー type 1（DM1）の耐糖能障害が複合要因に基づき，2型糖尿病とは異なる機序に従って進展することを報告してきた．今回は，糖尿病を合併したDM1では，一日における血糖の推移にも，2型糖尿病とは異なった特異的なパターンがみられるのかどうかを明らかにするために，DM1における血糖値と血中インスリン値の日内変動を検討した．【方法】糖尿病を合併したDM1患者23例（女性11例・男性12例，平均年齢52.9歳，平均BMI 22.4）および75g経口糖負荷試験で耐糖能障害を呈したDM1患者11例（女性2例・男性9例，平均年齢49.1歳，平均BMI 20.3）を対象とした．糖尿病合併DM1例における治療内容は，食事療法あるいは未治療が17例，メトホルミンあるいはピオグリタゾン内服が4例，複数薬内服が2例だった．全例に対して，朝食前後・昼食前後・夕食前後における血糖および血中インスリンを測定し，日内変動のパターンについて検討した．【結果】糖尿病を合併したDM1例では，朝食前の血糖が高くなくても，昼から夕方にかけて血糖が上昇するパターンが認められた．この傾向は，HbA1c値が高値を呈した例のみならず，7％未満の例でも同様だった．一方，耐糖能障害型DM1例では，昼から夕にかけての血糖の上昇傾向は明らかではなく，正常の血糖変動に近いパターンを呈した．血中インスリンに関しては，個人差はあったが，糖尿病合併の有無で差は認められず，食前よりも食後が高値を示す傾向がみられたものの，時間帯による特徴的な変動のパターンは認められなかった．【結論】糖尿病合併DM1では，血糖が昼から夕にかけて上昇するステロイド糖尿病のような血糖日内変動のパターンが認められた．糖尿病合併DM1に対する治療には，このような特異的な血糖の日内変動パターンを念頭に入れて対処する必要がある．

P(2)-224
筋強直性ジストロフィーの骨格筋CTの検討

[1]あきた病院神経内科，[2]あきた病院内科
小原講二[1]，和田千鶴[1]，小林道雄[1]，阿部エリカ[1]，間宮繁夫[2]，豊島　至[1]

【目的】筋強直性ジストロフィー（MyD）の骨格筋CT所見の傾向と移動能力，性差，CTGリピート数（CTGn）との関連を検討する．【方法】入院している1型MyD患者37例（男21：女16，平均年齢51.4歳，CTGリピート数 633～3580，平均1629±692）を対象とした．骨格筋CTを施行し，胸鎖乳突筋と四肢筋を消失から肥大までの5段階に評価した．また，性別，CTGn，移動能力（上田の分類改変），歩行不能期間との関連を検討した．【結果】検索した筋では，大腰筋が最も保たれ，肥大例も散見した．一方，胸鎖乳突筋は歩行可能例を含めて，大多数で同定自体困難であった．前脛骨筋，腓腹筋共に傷害は強いが，後者が特に強かった．大腰筋で有意な性差を認めたが，他の筋では認めなかった．移動能力は有意に男性が高かった．歩行可能例はすべて大腰筋が肥大ないしは正常所見を示した．しかし，歩行不能でも同筋は保たれる傾向にあった．CTGnは男女で差がなく（男1550±705：女 1732±684），各筋の所見とCTGnは相関しなかった．【結論】歩行可能なMyD患者でも胸鎖乳突筋は厳しく傷害され，頸部支持の脆弱性があり，潜在的な頚髄損傷のリスクがあると考える．MyDでは大腰筋が特異に保たれ，病後期の移動能力をよく反映している．大腰筋の訓練が移動能力の維持・改善に寄与するか今後の課題である．

P(2)-225
抗SRP抗体陽性ミオパチーの臨床病理学的および神経放射線学的検討

奈良県立医科大学病院神経内科学
杉江和馬，江浦信之，小林恭代，澤　信宏，形岡博史，上野　聡

【目的】筋炎特異的自己抗体の一つである抗SRP抗体を有するミオパチーは，ステロイド抵抗性筋炎とされ他の筋炎症例とは臨床病理像が異なる．今回，抗SRP抗体陽性ミオパチー 7例の臨床病理学的および神経放射線学的特徴について検討した．【方法】当院で筋生検を施行した炎症性ミオパチーのうち，血清抗SRP抗体を測定した症例103例（多発筋炎（PM）66例，皮膚筋炎（DM）37例）の中から，陽性例を抽出し，臨床経過，筋病理所見，骨格筋MRI，治療反応性について解析した．【結果】炎症性ミオパチー103例のうち，抗SRP抗体陽性例7例（6.8％）を見出した．PM 6例，DM 1例で，男女比2：5，発症年齢 35-72歳であった．全例が亜急性重症型で，慢性型はなかった．血清CK値は，2000-15000 IU/Lと著明高値であった．抗Jo-1抗体を重複して陽性であったDM 1例では，高度の間質性肺炎と全身に皮疹を認めた．残り6例のうち，間質性肺炎は3例で認めたが軽度であった．悪性腫瘍の合併は1例でみられた．2例ではステロイド反応性が良好で速やかな筋症状の改善を認めたが，5例ではステロイド抵抗性でシクロスポリンやタクロリムス，免疫グロブリンなどを併用しても筋力改善は乏しかった．筋電図では脱神経所見を伴う筋原性変化を全例で認めた．筋病理学的には，全例で筋線維の大小不同は高度で壊死再生像が顕著で間質の増生がみられたが，炎症細胞浸潤像には乏しかった．筋束内の多数の筋線維でMHC-I発現を認めた．骨格筋MRIでは，近位筋優位に広範囲に炎症所見と萎縮性変化がみられ，罹病期間が長いほど萎縮は高度であった．抗Jo-1抗体との重複陽性例ではガドリニウム増強効果を強く示した．【結論】抗SRP抗体陽性ミオパチーは臨床経過が長く重症化しやすく，ステロイドや免疫抑制剤による早期の治療介入が重要である．治療抵抗性である場合が多く，治療方針決定のためには臨床の場での抗SRP抗体測定は必要不可欠である．

P(2)-226
抗SRP抗体陽性筋炎の筋内鞘小血管の形態学検討

山口大学大学院医学系研究科神経内科学
尾本雅俊，神田　隆

【目的】抗SRP抗体陽性筋炎の筋内鞘小血管の病理学的特徴を明らかにする．【方法】抗SRP抗体陽性筋炎3症例（40歳男性，41歳女性，55歳男性）の筋生検組織を用いた．経過は4±1ヶ月．血清CK 12247±2876IU/l．1例でSS-A/Ro陽性．いずれも筋肉MRIでT2WI高信号・T1WI等信号部位の筋組織を採取．光顕での筋組織の観察後に，電子顕微鏡を用いて各症例で60以上の筋内鞘小血管を観察して密度の計測，病理変化の検討を行った．【結果】光顕像では全例とも筋線維の大小不同，壊死再生像が目立ち，間質の増生が顕著であったが，明らかな炎症細胞浸潤は認めなかった．MHC class Ⅰの発現亢進した筋線維はごく一部のみで認められ，C5b9免疫染色では筋内鞘小血管の多くと筋線維の一部に陽性であった．筋内鞘小血管密度は377±38.7/mm^{2}であり，既報告の正常コントロール（393±28.8/mm^2）と比べて有意な差はなかった．超微形態では，細胞質に小空胞を有する筋内鞘小血管内皮細胞が2.9～8.2％の割合，筋内鞘小血管の破壊像が1.5～2.7％の割合で観察された．血管内皮細胞内の小管状封入体は認めなかった．【結論】皮膚筋炎における筋内鞘小血管の病理所見として，補体複合体（MAC）沈着，血管密度の減少と内皮細胞胞体内の小管状封入体が報告されており，発症機序に関与することが推測されている．今回の検討で，抗SRP抗体陽性筋炎において筋内鞘小血管の密度は保たれており，筋線維の壊死再生像の程度と比較して筋内鞘小血管の破壊像は少数であることが明らかとなった．また，小管状封入体は認めなかった．抗SRP抗体陽性筋炎と皮膚筋炎はともに筋内鞘小血管へのMAC沈着を認めるという共通点があるが，微小循環障害の質的な違いあることが示唆された．

P(2)-227
CD8陽性リンパ球非壊死筋線維侵入像を認める症例に関する臨床病理学的検討

[1]NTT東日本関東病院，[2]東京大学医学部附属病院，[3]虎の門病院
池永知誓子[1]，肥田あゆみ[2]，前田明子[3]，清水　潤[2]，辻　省次[2]

【目的】筋炎の筋破壊機序はさまざまであるが，組織で認める非壊死筋線維に対するCD8陽性リンパ球侵入像（CD8筋侵入像）は，攻撃リンパ球が筋線維を直接認識するという点で筋炎の病態機序の代表的な1つの指標となる．CD8筋侵入像は多発筋炎（PM）や封入体筋炎（IBM）に認めるとされるが，IBMの臨床像（慢性経過で大腿四頭筋や手指屈筋に強調される筋力低下を認める）やCD8筋侵入像を認めながらrimmed vacuole（RV）の乏しい例，臨床像がPMやIBMと異なる例の報告も少数ながら認める．CD8筋侵入像の意義を明らかにするために，同所見の筋炎全体における頻度や臨床像との対応に関する多数例を用いた検討が必要と考えた．556例の連続筋炎症例の生検組織を用いCD8筋侵入像を認める症例の病理所見と臨床像の特徴を明らかにする．【方法】2000年～2012年10月までに筋炎の病理診断を行った連続556症例からCD8筋侵入像を認めた60例を抽出し臨床像を解析した．【結果】臨床病理像の内訳は，臨床像がIBMに合致しCD8筋侵入像とRVを認める例33，臨床像はIBMに合致するがRVを欠く例13，臨床像PM12（関節リウマチ（RA）合併6），傍腫瘍症候群1，傍脊柱筋障害のめだつミオパチー1であった．【結論】筋炎全体の約1割でCD8筋侵入像を認めることが明らかになった．そのうち臨床像IBM例が77％であったがその1/3ではRVを欠いた．今後これらの症例の経過検討が必要である．臨床像PMはRAとの関連がある例が多く，また，稀であるがCD8筋侵入像を有してもPMやIBMと異なる例も存在することが明らかになった．

P(2)-228
モルフェア（限局性強皮症）を伴ったミオパチーの臨床病理学的検討

[1]奈良県立医科大学神経内科，[2]奈良県立医科大学皮膚科
江浦信之[1]，杉江和馬[1]，小林信彦[2]，正畠良悟[1]，桐山敬生[1]，上野　聡[1]

【目的】モルフェアは限局型強皮症の一種で，限局性の皮膚硬化を主徴とする疾患で，筋症状を伴うことはまれである．今回，モルフェアを伴ったミオパチーの臨床病理学的特徴について検討した．【方法】筋生検を施行したミオパチーのうち，強皮症症状を伴う21例のうち，モルフェアを伴う例を抽出し，臨床経過，筋病理学的所見，治療反応性について解析を行った．【結果】強皮症症状を伴う21例のうち，全身性強皮症 19例，モルフェア2例（9.5％）を見出した．（症例1）61歳男性．14か月前に左上腕内側に皮膚硬結が出現，次第に拡大し5か月前には左上肢全体の腫脹を認め，2か月前から筋力低下を自覚した．皮膚生検が施行され，モルフェアと診断．左上肢MRIでは脂肪抑制T2強調画像で筋膜の肥厚を認めた．筋病理では筋膜への高度の炎症細胞浸潤があり，筋組織にも炎症性変化や再生筋線維の散在，perifascicular atrophyがみられる一方で，正常筋組織もみられた．ステロイド内服にて左上肢の腫脹と硬結は改善し，左上肢筋力も改善傾向を示した．（症例2）51歳女性．8か月前から左下肢を中心に，腹部と臀部の一部に多発する皮膚硬結が出現，左下肢の筋力低下を自覚した．皮膚生検が施行されモルフェアと診断．MRIでは脂肪抑制T2強調画像，ガドリニウム造影T1強調画像で筋膜の肥厚，異常濃染を認めた．筋病理では筋膜と一部のperimysiumで炎症細胞浸潤像を認め，再生筋線維が散在していた．ステロイド内服にて左下肢の腫脹と硬結は改善した．【結論】モルフェアを伴ったミオパチーでは，筋力低下が皮膚所見のみられる部位に限局していた．病理学的に筋膜に高度の炎症所見がみられること，一部に正常筋組織がみられることから，皮膚からの炎症浸潤による筋炎が本態であると考えられる．

P(2)-229
封入体筋炎におけるトランスサイレチン局在の免疫組織学的検討

山梨大学医学部神経内科
長坂高村，小林史和，小野原亜希子，羽田貴礼，三輪道然，新藤和雅，瀧山嘉久

【目的】封入体筋炎（IBM）におけるtransthyretin（TTR）の局在について，筋生検組織を用いて免疫組織学的に検討する．【方法】典型的症状を有するIBMの男性1例の大腿四頭筋生検組織について，一般光顕およびEpon包埋切片による通常電顕を実施する．更に，凍結包埋切片において，抗TTR抗体，抗serum amyloid P component（SAP）抗体を用いて蛍光免疫染色を実施し，共焦点レーザー顕微鏡にて観察する．【結果】光顕一般では，慢性筋原性変化，炎症性細胞浸潤，縁取り空胞が認められ，通常電顕では，筋細胞質内のフィラメント様封入体，自己貪食空胞が認められた．抗TTR抗体を用いた免疫染色では，筋線維萎縮の有無にかかわらず，多数の筋細胞膜において陽性であった．また，萎縮筋線維優位に，筋細胞膜に接して内側に小塊状の陽性所見を認めるものがあった．更に，一部の主に萎縮筋線維において，線維内に散在する点状ないし不定形の陽性所見を認め，筋線維内空胞周囲にも陽性であった．筋内鞘においては，結合織，小血管に比較的強い染色性が認められた．これらの染色部位は抗SAP抗体においても概ね陽性であった．【結論】IBMにおいては，筋線維内にamyloidβ（Aβ）蛋白をはじめとする各種amyloid蛋白の増加が知られており，TTRにおいてもその関与が指摘されているが，これまで組織学的局在は示されていなかった．一方，アルツハイマー病脳においてもTTRが増加しており，主にAβの細胞障害性機序に抗する役割が推測されている．今回の検討におけるTTR染色性は，障害性であると考えられているAβが，空胞を有する筋線維内に主に存在するのとは異なり，非萎縮筋線維を含む多くの筋線維の筋細胞膜や筋内鞘主体に陽性であることから，IBMにおけるTTRは，障害性よりもむしろ保護的に機能している可能性が示唆された．

P(2)-230
Calpainopathy（LGMD2A）の2剖検例の臨床病理学的検討

[1]国立病院機構徳島病院神経内科，[2]国立病院機構徳島病院内科，[3]徳島大学大学院病理解析学
橋口修二[1]，渋田佳子[1]，有井敬治[1]，乾　俊夫[1]，柏木節子[2]，齋藤美穂[2]，足立克仁[2]，川井尚臣[2]，香川典子[3]

【目的】Calpainopathy（LGMD2A）はカルパイン3遺伝子異常により発症するが，病態生理については明らかでない．本研究では，カルパイン 3遺伝子変異が同定された2家系のLGMD2Aの2剖検例について臨床病理所見を検討した．【症例1，家系1】男性，糖尿病の既往あり．両親の近親婚あり，同様の症状の同胞あり．10歳代前半に走るのが遅く，筋萎縮は四肢近位部に強い．30歳代前半に歩行不能となり，60歳代前半から呼吸障害が出現，70歳代前半に近時記憶障害あり，70歳代前半に呼吸不全で死亡した．心電図は不完全右脚ブロック，心エコーで心機能は正常範囲．頭部CTで脳萎縮あり．カルパイン3遺伝子に1796insA変異あり．【症例2，家系2】男性，高血圧の既往あり．両親の近親婚あり，同様の症状の同胞あり．10歳頃に走るのが遅く，筋萎縮は四肢近位部に強い．30歳代後半に歩行不能となり，60歳代後半から呼吸障害が出現，70歳時に虚血性心筋症・全身性循環不全で死亡した．心電図で，不完全右脚ブロック，心房細動，心室頻拍，そして虚血性変化がみられた．心エコーでは右心機能が低下．カルパイン3遺伝子にG1080C変異あり．【病理所見】2例とも全身の骨格筋と横隔膜の壊死・再生がみられたが，神経細胞に著変なかった．症例2は大動脈・冠動脈・脳底動脈の粥状動脈硬化が著明であった．症例1の心臓は小さく，心筋線維は細かった．症例2は心肥大と陳旧性心筋梗塞がみられた．洞房結節・房室結節は，症例1では著変なかったが，症例2では虚血性変化を伴う脂肪化がみられた．【結論】2家系のカルパイン3遺伝子変異は異なり，2例は同様の臨床経過を呈したが，症例2は動脈硬化と虚血性変化が著明であった．カルパイン3異常により，骨格筋が特異的に障害され，LGMD2Aには心伝導障害が合併すると考えられた．

P(2)-231
重症筋無力症患者のMG-QOL 15日本語版を用いた主観的生活クオリティー調査（第2報）

[1]東京医科大学病院神経内科，[2]総合花巻病院神経内科，[3]慶應義塾大学神経内科，[4]九州大学神経内科，[5]札幌医科大学神経内科，[6]東邦大学医療センター大橋病院神経内科，[7]埼玉医科大学総合医療センター神経内科，[8]仙台医療センター神経内科，[9]長崎川棚医療センター神経内科，[10]東北大学神経内科
増田眞之[1]，槍沢公明[2]，鈴木重明[3]，長根百合子[2]，村井弘之[4]，今井富裕[5]，津田笑子[5]，紺野晋吾[6]，王子　聡[7]，鈴木靖士[8]，中根俊成[9]，内海裕也[1]，藤原一男[10]，鈴木則宏[3]

【目的】重症筋無力症（MG）患者の生命予後は改善されたが，不十分な改善状況やPredonisolone（PSL）等の副作用のため，quality of life（QOL）が阻害されている例は少なくない．我々は2010年の第1回調査でMG特異的QOLスケールであるMG-QOL15日本語版（MG-QOL15-J）を作成，信頼性と妥当性を検証し確立した．その際，臨床パラメータとの関連解析からMG症状のコントロール不良，経口PSL量，抑うつが低QOL関連因子として抽出された．今回，MG640例を対象とし詳細な検討を行った．【方法】多施設共同研究（国内11施設:Japan MG Registry）により倫理審査承認の後，文書にて同意の得られたMG連続例640例（2012年4-7月）を対象とした．MG-QOL15-J調査と，同時に重症度はMGFA quantitative MG score（QMG）とMG composite（MGC）で，治療に伴う改善状況はMGFA postintervention statusで評価した．【結果】MG-QOL15-Jとの単変量相関でp値＜0.01の臨床パラメータを独立変数，MG-QOL15-Jを従属変数としてステップワイズ回帰を行いMG-QOL15-Jに影響する有意変数を選択した．MGC（p＜0.0001）（QMGは選択されず），1年間のPSL総量（p=0.002）（調査時PSL量は選択されず），クッシング様容姿指数（p=0.0003），Improved（p＜0.0001）が低QOLに，Minimal Manifestations（MM），Pharmacologic RemissionとComplete Stable Remission（いずれもp＜0.0001）が高QOLに関連する因子であった．【結論】低QOLには，重症度スコアではMGC，PSL投与量では調査時投与量ではなく1年間総量が関連した．PSL投与量との相関にも関わらずクッシング様容姿指数は低QOLへの有意独立変数であった．高QOLにはMM以上のpostintervention statusが関連していた．

P(2)-232
GNEミオパチー自然歴－1年間の前向き観察研究－

[1]国立精神・神経医療研究センター神経内科，[2]同病院リハビリテーション科，[3]同トランスレーショナル・メディカル・センター，[4]同病院循環器科，[5]同病院歯科，[6]同神経研究所疾病研究第一部
森まどか[1]，矢島寛之[2]，米本直裕[3]，大矢　寧[1]，瀬川和彦[4]，福本　裕[5]，野口　悟[6]，林由起子[6]，小林庸子[2]，西野一三[6]，村田美穂[1]

【目的】GNEミオパチーの自然歴や評価指標は明らかでない．治験に有用な項目選定のための横断・前向き観察研究を行った．【方法】インフォームドコンセントの得られた成人患者を対象にした．17筋の徒手筋力テスト（合計MMT），6分間歩行（6MWT），大腿四頭筋筋力測定（hand held dynamometry，HHD），粗大運動評価尺度（Gross motor function measurement，GMFM），握力，ピンチ力，咬合力，lean body mass，skeletal muscle mass index（SMI），CK，%FVC，心機能（EF，FS），心電図およびホルター心電図，Barthel index（BI），modified Rankin Scale（mRS），SF-36を用いた．歩行不能群を進行群と仮定した．【結果】27名，43.9±13.1歳（23-68），男性 9人，女性 18人が参加した．初発症状出現は28.0±11.9（14-56）歳，独歩（6MWT）可能9名，介助歩行可能3名，歩行不能15名であった．心筋障害・不整脈は認めなかった．歩行不能者ではMMT，GMFM，HHD，握力，%FVC，lean body mass（%BW，leg），SMI，CK，BI，mRS，SF-36のPCSとMCSが有意に低かった．1年の前向き研究には19名が参加し，6MWT（350.2±118.2→283.8±140.6m，p=0.036），GMFM（42.7±38.0→40.1±37.7N，p=0.071），握力（7.0±6.7→5.6±5.9kg，p=0.073），合計MMT（17.9±9.9→16.1±9.9，p=0.016）が有意に低下した．合計MMT，GMFM低下は歩行不能群より可能群で大きい一方，歩行可能群で握力と6MWTの低下が見られた．【結論】短期間で変化が見られる6MWT，GMFM，握力，MMTは治験の評価項目の候補と考えた．歩行不能群で低下が見られるSMI，lean body mass，BI，mRS，SF-36も評価指標として有用な可能性がある．歩行可能者と歩行不能者では病状進行の部位が異なると推察した．GNEミオパチーでは心筋障害は認めなかった．

P(2)-233
GNEミオパチー機能評価スケールGMFRS作成の試み

[1]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科，[2]同トランスレーショナルメディカルセンター，[3]同病院リハビリテーション科，[4]同神経研究所疾病研究第一部
川添僚也[1]，森まどか[1]，米本直裕[2]，矢島寛之[3]，大矢　寧[1]，山本敏之[1]，林由起子[4]，小林庸子[3]，西野一三[4]，村田美穂[1]

【目的】GNEミオパチー患者の臨床評価スケールとして，GNE myopathy functional rating scale（GMFRS）を作成し，信頼性と妥当性を検討した．【方法】封入体筋炎と筋萎縮性側索硬化症で用いられる機能評価スケールを基に，日常生活動作についての自己回答式質問票を作成し，GNEミオパチー患者83名とその家族にアンケート調査を行った．その結果からGNEミオパチー患者に有用な項目を抽出した．さらに診療録調査でアンケート調査の結果を比較し，最終的にGMFRSの項目を決定した．GMFRSの信頼性をみるために患者42名を検者1名が24時間あけて2回評価し，検者内一致を評価した．また，別の検者が患者23名を評価し，検者間一致を評価した．GMFRSの妥当性をみるために，GMFRSの総得点と運動機能評価指標［6分間歩行テスト（6MWT），粗大運動能力尺度（GMFM），握力，Barthel index（BI）］との相関を評価した（Spearmanの順位相関係数）．【結果】アンケート調査は患者70名と介護者50名から回答があり，入浴・トイレが困難で，頸部の安定性が悪いことが判明した．また，アンケート調査も診療録調査も呼吸不全や嚥下障害の自覚に乏しいことが判明した．GMFRSは摂食動作，書字，指先動作，頸部安定性，寝返り，歩行，階段，トイレ，入浴，更衣の10項目を40点満点で評価し，点数が低いほど重症とするスケールとした．GMFRSで評価した42名（平均43.7 ± 12.5歳，男14名・女28名，歩行可能20名・不能22名）の総得点は15.8 ± 15.0であった．検者内一致，検者間一致ともに有意で（級内相関係数0.99，0.98），内的整合性が保たれた（Cronbach's α 0.96）．またGMFRSと6MWT（ρ = 0.85，p < 0.01），GMFM（ρ = 0.89，p < 0.01），握力（ρ = 0.80，p < 0.01），BI（ρ = 0.95，p < 0.01）は相関した．【結論】GMFRSは信頼性と妥当性に優れ，GNEミオパチーの臨床評価に有用であると考えた．

P(2)-234
Isaacs症候群診断基準の提案

[1]鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学，[2]三州会大勝病院
渡邊　修[1]，高田良治[1]，道園久美子[1]，松浦英治[1]，髙嶋　博[1]，有村公良[2]

【目的】Isaacs症候群は，筋けいれん，発汗過多，四肢の疼痛など多彩な臨床徴候を呈する．電位依存性カリウムチャネル（VGKC）の機能異常による末梢神経の過剰興奮が起こる．抗VGKC複合体抗体（VGKC-Ab）検査が用いられているが，陽性率は30%に満たない．症状が多彩であるために診断に至るまで時間を要する例もある．難治例もあり疾病による患者，家族の社会的な負担は莫大である．診断基準も未だ作製されておらず，疫学もわかっていない．疫学調査の前提となる暫定診断基準を作成する．【方法】VGKC-Abの検査依頼例の臨床像の解析や患者会の実態調査を参考に暫定診断基準を作成した．【結果】主要症状・所見に①睡眠時も持続する四肢・躯幹の持続性筋けいれんまたは筋硬直（必須事項），②myokymic discharge，neuromyotonic dischargeなど筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見，③VGKC-Ab（Kv抗体，Caspr2抗体，LGI1抗体など）が陽性，④ステロイド療法やその他の免疫療法，血漿交換などで症状の軽減が認められる，の4項目を設定した．支持症状・所見として①発汗過多，②四肢の痛み・異常感覚，③胸腺腫の存在，④皮膚色調の変化，⑤自己抗体の存在（抗AChR抗体，抗核抗体，など），の5項目を選択した．主要項目の4つすべてを満たすものをdefinite例とし，主要項目①と①以外の1～2項目を満たすものをprobable例，主要項目①と支持項目のいずれか一つを満たす例をpossible例とする．【考察】非免疫性のneuromytoniaの扱いや治療反応性を診断基準の主要項目に入れることの是非については議論の余地がある．【結論】新たな疾患マーカーの開発とともに，診断基準作成や疫学調査が重要である．提案した診断基準に対して会員の先生方のご意見を承りたい．

P(2)-235
多発筋炎/皮膚筋炎に対する新たな国際診断基準案の妥当性に関する疫学調査

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[2]埼玉医科大学医学部公衆衛生学，[3]熊本大学大学院皮膚病態治療再建学，[4]東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科学
石原正一郎[1]，太田晶子[2]，神人正寿[3]，上坂　等[4]，水澤英洋[1]

【目的】現在，多発筋炎（PM）/皮膚筋炎（DM）の診断基準は国際的には1975年に発表されたBohan and Peterの診断基準が，国内では1992年に厚生省自己免疫疾患調査研究班が発表した診断基準が多く用いられている．しかし何れも20年以上前に作成されたものであり，診断・検査法の進歩に十分対応していないと考えられている．2005年からInternational Myositis Classification Criteria Project（IMCCP）が結成されて診断基準作成プロジェクトが開始され，大規模な症例集積が行われた．その成果として2012年8月にIMCCPから炎症性筋疾患の国際診断基準案（IMCCP案）が公表された．我々は特にPM/DMについて新たにわが国の患者の情報を収集してIMCCP案の妥当性を検討するとともに，改善点を検討する疫学調査を行った．【方法】調査対象は厚生労働省「自己免疫疾患に関する調査研究班」の研究分担者及び研究協力者の施設で2008年1月1日から2012年10月31日に確定診断されたPM/DM患者，およびPM/DMとの鑑別を要する非PM/DM患者全てである．調査は既存の診療録から患者の性別，生年月，診断時年月，診断名，診断に関する所見などを収集した．対象患者はPM/DM800例（PM350例，DM400例，その他50例），非PM/DM800例とした．対象となる患者について，性，生年月，患者背景，診断年月，診断名，診断に関する所見等の情報を用いてIMCCP案他，現在わが国で使用されている診断基準等の感度，特異度，その他診断基準の性能を示す指標を求め，診断基準の妥当性を検討し，改善方法を提案するための解析を行った．【結果】IMCCP案を既存の日本人PM/DM患者に適用した際には，ほぼ良好な診断力が得られることが判明したが，いくつかの改善すべき点があることが判明した．【結論】今後は今回得られた結果を基にIMCCP側と協議し，IMCCP案の改訂などに反映してゆく必要があることがあると考えられた．

P(2)-236
高齢発症てんかんの臨床的検討

兵庫県立姫路循環器病センター神経内科
寺澤英夫，清水洋孝，喜多也寸志

【目的】高齢者のてんかんが近年増加傾向にあり，高齢発症のてんかん患者の臨床的特徴（年齢構成別発症頻度，発作病型分類，基礎疾患など）を明らかにする．【方法】2009年5月～2012年4月までに診断したてんかん患者のうち，初回発作が65歳以上を高齢発症例と定義し，発症年齢別にI群：65～74歳，II群：75～84歳，III群：85歳以上と3群間に分けて，年齢構成別発症頻度，基礎疾患，発作病型について後方視的に調査した．【結果】高齢発症のてんかん患者64例のうちI群は21例（33%），II群は26例（41%），III群は17例（26%）であった．地域母集団（兵庫県姫路市）の年齢構成別人口で補正した発症頻度は，I群での発症頻度を1.0（基準値）とすると，II群は1.9倍，III群は3.1倍の頻度であった．てんかんの基礎疾患は多い順に，I群では脳梗塞9例（43%），脳出血6例（29%），II群では脳梗塞13例（50%），アルツハイマー型認知症7例（27%），III群ではアルツハイマー型認知症7例（41%），脳梗塞4例（24%）の順であった．発作病型のうち部分発作は，64例中50例（78%）で認め，年齢構成別の部分発作の頻度は，I群，II群，III群でそれぞれ81%，77%，76%であった．【結論】高年齢化によりてんかんの発症頻度は増加し，部分発作が約8割を占めた．基礎疾患では，65～84歳では脳梗塞が最多で，85歳以上ではアルツハイマー型認知症が最多であった．高齢発症のてんかんでは，年齢構成群によって発症頻度や基礎疾患の特徴が異なることが示唆された．

P(2)-237
アルツハイマー型認知症におけるてんかん発作重積状態の検討

中村記念病院神経内科
竹内朗子，溝渕雅広，仁平敦子，阿部剛典，田中久貴，佐光一也

【目的】アルツハイマー型認知症（AD）において経過中にてんかん発作を合併する割合は10～22%と言われている．また，高齢発症のてんかん症例が最近注目されてきており，原因疾患としてADを含む認知症が含まれる．発作型は，全般発作が多いという報告と，複雑部分発作が多いという報告があるが，てんかん発作重積状態（SE）となる症例があることはあまり知られていない．今回，我々はADでSEを呈した症例について臨床的特徴を検討した．【方法】2002年から2012年までに，ADと診断され経過中にSEを呈した症例を対象とした．ADの罹病期間，認知機能，SEの発作型，脳波所見，画像所見などの臨床的特徴を後方視的に検討した．【結果】期間中てんかん発作により入院した11例中4例（男性1例，女性3例）がSEであった．平均年齢87.5歳（87～92歳），平均罹病期間6.6年（5～10年），認知機能は改訂長谷川式簡易知能評価スケールで全例0/30点と高度の認知機能障害を認めた．発作型は片側けいれん性SEが2例，非けいれん性SEが2例であった．発作時脳波を施行した2例では律動性棘徐波・鋭波を認めたが，発作間歇期は基礎波が低振幅徐波でてんかん性異常波は認めなかった．画像所見は，1例で，MRIのAD所見に加えて，拡散強調画像で右頭頂葉皮質を中心として淡いが漫性高信号域を認め，脳血流検査は同部位に高血流域を認めた．SEの治療反応性は良好で3例はベンゾジアゼピン静注，1例でフェノバール点滴静注を追加して頓挫した．重積の治療後に重篤な後遺症はなく，1例を除き少量の抗てんかん薬で再発する症例はなかった．【結論】重度のADでSEを呈する症例があり，非けいれん性SEおよび片側けいれん性SEを呈することが明らかとなった．進行期ADの合併症として留意する必要がある．

P(2)-238
当院のてんかん合併出産46例の検討

[1]市立豊中病院神経内科，[2]市立豊中病院リハビリテーション科，[3]市立豊中病院産科
中野美佐[1]，屋嘉恵子[1]，川崎裕子[1]，仲谷利栄[1]，那波一郎[1]，巽千賀夫[1]，森谷真之[2]，辻江智子[3]，徳平　厚[3]

【目的】てんかん患者の妊娠，出産についてのガイドラインが作成されており，当院でも参考にしながらてんかん合併妊婦の診療を行っている．今のところ児の奇形は経験していないが，妊娠・分娩に関する問題点について後方視的に検討した．【方法】2000年以降の当院のてんかん合併出産症例は延べ46例である．出産時の年齢，発作型，妊娠中の発作頻度，葉酸の内服の有無，抗てんかん薬の種類と量，帝王切開の有無，新生児の異常，その他特記事項について検討した．【結果】出産年齢は平均31歳，経産婦33%，初産婦67%であった．発作型は強直間代発作67%，単純部分発作17%，複雑部分発作13%であった．妊娠中発作がなかった例は44%であった．抗てんかん薬の使用率・平均投与量は，使用が多い薬剤からカルバマゼピン24%・500mg，フェニトイン22%・175 mg，フェノバルビタール17%・105mg，バルプロ酸17%・488mgで，服薬なしが7例あった．葉酸は72%で補っていた．帝王切開は22%，吸引分娩は15%で，てんかん合併妊娠で特にそれらの率が高いことはなかった．新生児の奇形その他異常は，一例も認めなかった．分娩の直前に痙攣が群発し帝王切開になった例，妊娠中にTPM一時中止にて複雑部分発作重積になった例，妊娠中の静脈洞血栓症による痙攣と不穏にミダゾラムを使用した例が各1例あった．【結論】抗てんかん薬はガイドラインに沿って少量で使用している例が多かったが，カルバマゼピンが500mgだったのは難治例が多かったためである．分娩自体の問題はてんかん非合併と変わらず，妊娠前および妊娠中にガイドラインを参考にした抗てんかん薬の配慮を行うことが重要と考えられた．

P(2)-239
心臓血管外科手術後の神経合併症－術後痙攣に関して【続報】

[1]杏林大学医学部付属病院神経内科，[2]杏林大学医学部付属病院心臓血管外科，[3]北里大学病院神経内科
田中雅貴[1]，内堀　歩[1]，小川有紀[1]，山田智美[1]，長田純理[1]，岡野晴子[1]，大石知瑠子[1]，宮崎　泰[1]，千葉厚郎[1]，西山和利[3]，窪田　博[2]

【目的】心臓血管外科手術後の神経合併症の一つである術後痙攣は，患者の将来的QOLに関わる重要な問題である．発症頻度の減少，予防のための提言を考える．【対象・方法】2008年1月から2012年12月にかけ開胸心臓血管外科手術を受けた症例を対象とした．年齢・性別・疾患・手術時間・麻酔時間・体外循環時間・術前血清Cr値・術中トラネキサム酸投与の有無に関し検討し，統計的に分析を行った．【結果】2010年4月から2011年3月にかけ開胸心臓血管外科手術を受けた症例を検討した結果，症例145例中8例が痙攣を発症し，胸部大動脈瘤手術例が有意に多かった．痙攣は多くが部分発作の二次性全般化で，8例中7例が重積状態に至った．CTまたはMRIを施行した6例中5例が虚血性変化で，1例が低酸素脳症であった．術後痙攣発症リスク因子として，体外循環時間・トラネキサム酸投与・腎機能障害の関与が指摘されており，胸部大動脈瘤手術例で検討を行った結果，体外循環時間は痙攣発症群で有意に長く，トラネキサム酸投与例は痙攣発症群に多かった．また，麻酔時間は痙攣発症群で有意に長かった．麻酔時間と体外循環時間でROC曲線を用い解析を行った結果，麻酔時間は750分をcut off値としodd ratioは最大となった．感度71%，特異度91%であった．【考察】術後痙攣発症に虚血性脳血管障害が関与している例が多い．虚血性脳血管障害急性期における痙攣発症率は一般的に5%程度だが，胸部大動脈瘤手術例で有意に発症率が増加した．長時間の麻酔・体外循環，トラネキサム酸投与という要因の関与も考えられ，麻酔時間・体外循環時間の短縮やトラネキサム酸投与量の調整または代替薬剤への変更により，術後痙攣発症の頻度を減少できる可能性がある．また，胸部大動脈瘤手術例において麻酔・体外循環が長時間に及んだ症例に関しては，術後に痙攣に対する予防的管理の有効性について検討する必要があると考える．

P(2)-240
全般てんかん発作に関連し両側臼蓋骨折をきたした2症例

[1]JAとりで総合医療センター神経内科，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
宮下彰子[1]，沼沢祥行[1]，小林　禅[1]，石原正一郎[2]，冨澤弘之[1]，新谷周三[1]

【目的】全般てんかん発作に関連して生じる両側臼蓋骨折の臨床的特徴を明らかにする．【方法】全般てんかん発作に関連し両側臼蓋骨折をきたした2症例を検討した．【結果】症例1：87歳，女性．主訴：痙攣．既往歴：認知症，心気妄想，骨粗鬆症．現病歴：老人ホームで生活し，自力歩行可能であった．20XX年10月X日にデイサービスより帰宅後，嘔気，嘔吐，回転性めまいが出現し，救急搬送．当院到着後，約1分間の強直間代性痙攣を認めた．入院時所見：意識レベルはII-30で，外傷を認めなかった．入院後経過：1日の飲水が約5Lと大量であったこと，血液検査でNa 121mEq/lと低値であったことから心因性多飲に関連したてんかん発作と考えた．頭部CTではてんかんの原因となり得る異常を認めなかった．第2病日より両側股関節部痛の訴えがあり，第14病日にCTを施行したところ，両側臼蓋骨折を認めた．レントゲン写真では臼蓋骨折の指摘は困難であった．症例2：72歳，男性．主訴：痙攣．既往歴：認知症．現病歴：自宅で生活し，自力歩行可能であった．20XX年7月X日デイサービス利用中に突然奇声を上げ，2-3分の強直間代性痙攣があり当院に救急搬送．血液検査，頭部CTでてんかんの原因となり得る異常を認めず帰宅したが，同日再度15秒ほどの強直間代性痙攣があり当院に救急搬送．入院時所見：意識レベルはII-30で，外傷を認めなかった．便秘の原因精査のためCTを施行したところ，偶発的に両側臼蓋骨折を認めた．【結論】てんかん発作に関連して骨折や脱臼が起きる部位として肩，腰椎，大腿骨，臼蓋等が報告されている．我々が経験した2症例に共通した点として，高齢であったこと，臼蓋骨折が両側性に認められたこと，レントゲン写真で骨折を指摘することは困難であったことが挙げられる．高齢者の全般てんかん発作では，臼蓋骨折の合併に留意する必要があり，レントゲン写真で異常がなくても可能な限りCTを施行することが望まれる．

P(2)-241
低血糖補正後も遷延した意識障害2例の非けいれん性てんかん発作との関連の臨床的検討

[1]大津赤十字病院神経内科，[2]大津赤十字病院糖尿病・代謝・内分泌内科
中奥由里子[1]，真部建郎[1]，池口絵理[2]，三枝隆博[1]，萩原麻衣[1]，
長谷佳樹[1]，谷口孝夫[2]，岡本元純[2]，松井　大[1]

【目的】高齢者の意識障害や行動変化の原因として，非けいれん性てんかん重積状態 (Non-convulsive status epilepticus: NCSE) が知られているが，診断基準は確立されていない．認知症，低血糖などが誘因として知られており，今回，低血糖後に意識障害が遷延し，NCSEと診断した2症例について検討した．【方法】発作症状，脳波所見，頭部MRI，SPECT，治療経過等の臨床情報を検討した．【結果】症例1は80歳女性．糖尿病でインスリングラルギン4単位/日皮下注施行中であった．会話の辻褄があわないため初診された．血糖低下は59mg/dlと軽度であったが補正後も意識障害が遷延した．脳MRI拡散強調画像で左海馬に高信号域を認め，SPECTにて左側頭葉に局所的血流増加を認め，ictal stateの反映と考えられた．脳波にて左大脳半球に周期性一側性てんかん性放電 (Periodic lateralized epileptiform discharges：PLEDs) を認めた．抗てんかん薬にて，軽快した．症例2は93歳女性．糖尿病に対し，グリメピリド6mg/日内服中であった．JCSⅢ-200の意識障害のため当院へ救急搬送された．20mg/dlの低血糖を数回繰り返しており，補正後，血糖値は安定したが，低血糖発作を境に発語不良が突然現れた．脳MRIではアルツハイマー型認知症に合致する両側側頭葉・海馬の萎縮がみられたが，その他の異常を認めなかった．SPECTにて右基底核に血流増加を認め，左右差を伴う不随意運動との関連が疑われたが，脳波ではBIPLEDsを呈した．抗てんかん薬は奏効したが，JCSⅠ-3程度の意識障害が遷延した．【結論】糖尿病患者の意識障害の鑑別診断は多岐にわたるが，NCSEが含まれ早期治療が機能予後を高める．脳波検査・抗てんかん薬の適応を早期に検討すべきである．

P(2)-242
脳卒中後のlate seizureの臨床像とMRIのarterial spin labelingの有用性

[1]横浜栄共済病院神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
宮地洋輔[1]，三富睦美[1]，田中章景[2]

【目的】脳卒中後のlate seizureの臨床像につき検討する．【方法】2010年1月から2012年11月までに，脳卒中の既往を持ち，脳卒中の発症から2週間後以降にてんかん発作のため入院しlate seizureと診断した連続56例につき後方視的に検証した．【結果】基礎にあった脳卒中の内訳は脳梗塞25例，脳出血17例，クモ膜下出血14例であった．臨床徴候として痙攣がみられたものは42例 (75%) で，14例 (25%) では痙攣が確認されなかった．痙攣が確認できなかった例にみられた症状としては，意識障害，失語，麻痺，視野異常などがあった．発作の始終が目撃されていたものは29例 (52%) で，そのうち痙攣を伴わない発作であったと判断できるものが6例あった (11%)．てんかん重積状態を呈したものが12例でみられた (21%)．発作の分類としては，最初に確認された発作が部分発作様だったものが32例 (57%)，これらのうち二次性全般化発作となったものが11例 (20%) あった．最初に確認された発作が全般発作様だったものが24例 (43%) あったが，これらのうちで発作の始終が目撃されているものは8例 (14%) で，他のものでは二次性全般化であった可能性は否定できない．脳波が施行されていたのは8例で，これらのうち3例 (38%) で突発性異常波，全例で非突発性異常波がみられた．脳MRIで拡散強調画像が撮像されていた18例では，9例 (50%) で高信号域が確認された．Arterial spin labeling法による脳灌流画像 (ASL) が撮像されていた6例では，全例で高信号域が確認された．これらMRI上の所見は，いずれも大脳皮質を中心とし，原因となった脳卒中の病巣の周囲にみられた．【結論】脳卒中後のlate seizureでは，25%で痙攣を確認できなかった．こういった場合脳卒中の再発などとの鑑別が問題となるが，ASLは診断に有用である可能性が示唆された．

P(2)-243
片麻痺性片頭痛及び発作性失調症の遺伝子診断

東京大学医学部神経内科
高橋祐二，後藤　順，辻　省次

【目的】家族性片麻痺性片頭痛 (FHM) の原因遺伝子はこれまで，*CACNA1A*，*ATP1A2*，*SCN1A*の3遺伝子が報告されている．*CACNA1A*は，発作性失調症2型の原因遺伝子としても知られている．FHMにおける欧米の疫学研究では，*CACNA1A*と*ATP1A2*がそれぞれ7%程度を占める一方，*SCN1A*は稀であると報告されているが，日本人における遺伝疫学は不明である．*CACNA1A*，*ATP1A2*は各々47，23エクソンを有し，直接塩基配列解析法での全エクソン解析は多大な労力を要することから，我々はDNAマイクロアレイを用いた塩基配列システムを構築し，変異解析を行っている．本研究の目的は，片麻痺性片頭痛及び発作性失調症の遺伝子診断を行うことにより，日本人集団における遺伝疫学を明らかにすることである．【方法】FHM 10家系，孤発性片麻痺性片頭痛 (SHM) 2例，発作性失調症 (EA) 4例に対して，*CACNA1A*，*ATP1A2*の全エクソンを，DNAマイクロアレイを用いた塩基配列解析システムで解析した．さらに，FHMにおいて変異陰性の症例においては，直接塩基配列決定法により*SCN1A*の全エクソンを解析した．アミノ酸置換を伴う新規塩基置換については，正常対照260例のスクリーニングを行った．【結果】FHM 10家系中1家系において*CACNA1A*の既知のヘテロ接合性点変異p.T666Mを，また1家系において*ATP1A2*の新規ヘテロ接合性点変異p.H916Lを認めた．SHM，EAではこれらの遺伝子に変異を認めなかった．また，FHMにおいて*SCN1A*には変異は認められなかった．【結論】日本人集団のFHMにおいても，*CACNA1A*，*ATP1A2*の変異が検出され，遺伝子診断は有用である．一方で，原因遺伝子未同定の家系が大部分であり，これらの家系における新規原因遺伝子の同定が今後の課題である．

P(2)-244
片頭痛てんかん (migralepsy) の臨床的検討

長野赤十字病院神経内科
星　研一，大橋信彦，佐藤俊一，矢彦沢裕之

片頭痛により誘発される痙攣Migraine-triggered seizureは片頭痛の前兆により誘発される痙攣である．国際頭痛分類基準では片頭痛発作中または片頭痛発作後に痙攣がおこるような頭痛は片頭痛てんかん (migralepsy) とも呼ばれ，前兆のある片頭痛患者で多く報告されている．【目的・方法】2010年12月から2012年12月まで当科で経験したmigralepsy2例と類似の病態と考えらる1例の臨床像を後方視的に検討した．【結果】症例1，2，3のデータを各項目ごとに順番に記載した．性別は全例女性．年齢は 26，36，34歳．頭痛初発年齢16歳，36歳，15歳．頭痛発作の誘因は飛行機搭乗への不安それに伴う不眠，妊娠と空腹，仕事のストレス．全例に閃輝暗点あり．痙攣の型は強直間代性けいれん，強直間代性けいれん，持続する右上肢振戦麻痺．頭痛の始まりから痙攣発作までの時間は4時間，10分，同時．発作持続時間は4時間，5分，1ヶ月．治療薬剤については症例1はER搬送到着時に心肺蘇生が必要なけいれん重積発作を呈しリドカインとプロポフォール持続点滴で改善しバルプロ酸内服，症例2は来院時症状改善し経過観察のみ，症例3はジアゼパム1mg静脈注射後に右手握力が9kgから20kgに速やかに改善した．脳波は正常，spikeあり，未施行．頭部MRIは全例正常．発作時のCPK値は258mg/dl，184mg/dl，未測定であった．3症例とも頭痛症状について自ら訴えることはなく随伴症状の問診で明らかになった．【結論】他に原因を特定できない若年女性の初発けいれん発作または神経脱落症状をしめす例ではmigralepsyも疑い，問診で頭痛の既往歴に地注意する．また重症な頭痛では痙攣重積も想定し抗てんかん薬を早期から積極的に使用を検討する．

P(2)-245
片頭痛に伴うめまい症状についての検討

岡山旭東病院神経内科
今村貴樹，濱口敏和，河田幸波，大野　学，柏原健一

【目的】頭痛を主訴として初診した患者で，片頭痛と診断した患者のうち，めまい症状を伴う例について検討した．【方法】2012年10月20から12月6日の間に演者が初診を担当し，片頭痛と診断した31症例．全例についてMRIを施行し，器質的異常がないことを確認した．【結果】片頭痛の診断はICHD-Ⅱにしたがって行った．めまい症状を伴う症例は17/31例 (男性4例 平均年齢 25.0歳，女性13例 34.9歳) で54.8%だった．めまい症状がない症例は14/31例 (男性4例 29.0歳，女性10例 44.7歳) だった．めまい症状が片頭痛の発作時に限って出現するのは17例中6例で，非発作時にも自覚する症例が11例あった．めまい症状は，頭痛発作中と非発作時のいずれも，一瞬，ないし，ごく短時間で治まる回転性，あるいは揺らぐ感じで，数分も持続するようなものではなかった．動作の影響が少なく，繰り返すことでの慣れによっても軽減しないことなどから，発作性頭位めまい症などの内耳性めまいとは区別した．塩酸ロメリジンを投与し，この間に反応が判明した5例のうち3例で頭痛発作の改善とともに，めまい症状も改善した．【結論】片頭痛の半数以上にめまい症状を伴い，片頭痛治療により改善が期待できる．

P(2)-246
片頭痛発現の気象データとの関連性の検討

福岡大学医学部神経内科
小林智則，坪井義夫

【目的】「雨に向かう曇りの日に頭痛が生ずる」と片頭痛の患者が頭痛の背景についてしばしば語る．1人の6年間にわたる頭痛日記を解析し，気象と頭痛発現との関連を探る．【方法】国際頭痛分類「典型的前兆に片頭痛を伴うもの」の診断基準に合致，月平均7．6回の頭痛発作のみられる女性の32歳から38歳まで6年間の頭痛日記と気象庁発表患者居住都市気象データをもとに頭痛との関連を検討した．【結果】(気温との関連) 冬場12月には平均11．2回，夏場7月は平均10．4回と頭痛発現多く，2月平均6．7回，4月平均6．3回と，頭痛発現が少なかった．「夏暑く冬寒い」と頭痛発現が増加するかとみると，そうとはいえず．年次ごとに比較した結果12月，1月，2月は，平均気温が高かった年次にむしろ頭痛発現が多かった．記録的猛暑であった2010年8月の頭痛発現はむしろ少なかった．(降水量との関連) 降水量のもっとも多い夏場と，降水量のもっとも少ない冬場に頭痛発現が多い傾向にあった．年次毎に比較すると夏場6，7，8月は，平均降水量が多いと頭痛発現が多い傾向にあり，一方冬場12月1月は平均降水量が少ない年次にむしろ頭痛が増加する傾向にあった．2月は変動多く一定の傾向がみられなかった．(気圧との関連) 2月3月8月10月については平均気圧が低い年次に片頭痛発現が多い傾向にあったが，最も平均頭痛発現回数の多い12月はむしろ平均気圧の高かった年次に頭痛発現が増加する傾向にあった．(日照時間との関連) 夏場冬場ともに日照時間が少ない月に頭痛発現が多い傾向にあった．各年次でみるとその傾向はより明瞭で，夏場であろうと冬場であろうと，日照時間の少ない月は頭痛発現が多く，日照時間の多い月は頭痛発現が少なかった．【結論】片頭痛例の6年間の日記より，頭痛発現と日照時間との関連にもっとも普遍性あり，日照時間が少ない月は頭痛発現が多い傾向にあった．

P(2)-247
更年期周辺女性の片頭痛の特徴に関する検討

[1]甲南病院神経内科，[2]牧田産婦人科医院，[3]立岡神経内科，[4]六甲アイランド甲南病院産婦人科
北村重和[1]，牧田和也[2]，立岡良久[3]，稲垣美恵子[4]，横田一郎[1]，
阿部和夫[1]，小倉　純[1]

【目的】更年期周辺女性にみられる片頭痛においては，その発作頻度や重症度が性成熟期にみられる片頭痛に比してどのように変化するかを，頭痛専門外来を受診した片頭痛患者を対象として施行した調査結果に基づいて報告する．【方法】対象は頭痛専門外来4施設を受診した40才から60才までの女性片頭痛患者161名（国際頭痛分類第2版で診断，平均50.3才）である．これらの症例に対して，本研究の趣旨を説明しインフォームドコンセントを得たうえで，当方で作成した「片頭痛の経年的変化」に関する自己記入式質問票（選択式，一部自由記載方式，全5ページ）への記入を依頼した．未閉経群（86例），閉経移行群（34例），閉経群（39例）の3群間で，20才代，30才代における片頭痛と比較して頻度・重症度がどう変化したかを調査した．【結果】未閉経群では20才代の片頭痛と比べて71%が多くなり，少なくなったのは19%．58%でより重くなり，軽くなったのは21%．閉経移行群では，64%が多くなり，少なくなったのは24%．48%がより重くなり，軽くなったのは33%である．それに対して，閉経群では40%が多くなり，少なくなったのは51%．34%でより重くなったが，軽くなったのは49%であった．未閉経群と閉経群間では頻度・重症度ともに統計学的有意差を示した．【結論】今回の調査で，更年期周辺女性片頭痛患者においては，未閉経群では20才代と比して発作頻度が増加し，より重症化するのに対して，閉経群では発作頻度が減少し，軽症化する傾向が明らかとなった．しかしその反面，閉経群においても，40%で発作頻度が増加し，34%が重症化している点は重要な知見と思われる．

P(2)-248
片頭痛において疼痛過敏性を来すファクターの検討

帝京大学溝口病院神経内科
黒川隆史，藤野公裕，黒岩義之，馬場泰尚

【目的】一次性頭痛の病勢および疼痛過敏性の評価に線維筋痛症（FM）圧痛点が有用であることを過去に報告した．今回は片頭痛において疼痛過敏性を来す因子について検討した．【方法】国際頭痛分類第2版に基づき，前兆を伴う片頭痛（MA）もしくは前兆を伴わない片頭痛（MO）と診断し，他の頭痛を合併しない症例を対象とした．全身18カ所のFM圧痛点を診察し，FM圧痛点スコアを算出した．頭痛の頻度，頭痛の強さ（Visual analogue scale, VAS），アロディニア，光過敏，音過敏，Beck depression inventory（BDI）とFM圧痛点スコアの関連性を調べた．統計学的解析として片頭痛タイプ，性別，アロディニア，光過敏，音過敏とFM圧痛点スコアの関連性はMann-Whitney検定，年齢，罹病期間，頭痛の頻度，VAS，BDIとFM圧痛点スコアの関連性はSpearmanの相関係数を用い，$P<0.05$を統計学的に有意とした．【結果】対象はMA7人，MO13人，年齢は34.6±9.2歳（18-47歳），罹病期間は11.8±8.5年，男性8人，女性12人，FM圧痛点スコアは8.0±6.8であった．年齢（r=0.4463，P=0.049），頭痛頻度（r=0.4555，P=0.044）とFM圧痛点スコアに有意な関連性が見られた．罹病期間，性別，片頭痛のタイプ，アロディニア，光過敏，音過敏，VAS，BDIとFM圧痛点スコアに関連性は見られなかった．【結論】年齢，頭痛頻度が増すほど，疼痛過敏性が増大することがわかった．一方で疼痛過敏性には個人差が大きかった．

P(2)-249
Sodium valproate保険適応後の頭痛外来における片頭痛予防療法

獨協医科大学病院神経内科
岩波久威，辰元宗人，平田幸一

【目的】2010年から片頭痛の予防療法としてSodium valproate（VPA）が保険適応となった．そこで当院の頭痛外来における保険適応前後の予防療法の変化をVPAを中心に調査した．【方法】VPA保険適応前の2008年と適応後の2012年に当院の頭痛外来を受診した片頭痛連続200症例のうち，使用頻度の多い5薬剤VPA，clonazepam（CZP），amitriptylinehydrochloride，lomerizine hydrochloride，Topiramate（TPM）の投与状況，治療効果についてVPAを中心に検討を行った．【結果】使用頻度の多かった5種類の予防薬を用いて予防療法を行った患者は保険適応前が66例，適応後が148例で，保険適応前はVPA 8例，CZP 37例，amitriptyline hydrochloride 27例，TPM 5例，lomerizine hydrochloride 17例．適応後はVPA 62例，CZP 54例，amitriptyline hydrochloride 48例，TPM 36例，lomerizinehydrochloride 29例であった．予防薬全体に対するVPAの割合は適応前が10.8%，適応後は29.5%であった．単剤で多く使用した薬剤は保険適応前がCZP 17例，lomerizinehydrochloride 9例で，適応後はVPA 28例，amitriptyline hydrochloride，lomerizinehydrochloride 17例であった．保険適応後のVPAの1日平均投与量は209mgで，内訳は100mgが28例，200mgが17例，300mgが4例，400mgが10例，500mgが1例，600mgが1例800mgが1例であった．平均頭痛回数はVPAが12．1回から6.9回，TPMは11.6回から6.6回に減少した．【結論】VPA保険適応後，片頭痛の予防療法があきらかに変化しており，今後さらなる症例の蓄積が必要と考えた．

P(2)-250
Chronic migraineのリスクとしての高レプチン血症とバルプロ酸ナトリウムの効果

北里大学医学部神経内科学
北村英二，濱田潤一，金澤直美，増田　励，西山和利

【目的】片頭痛増悪リスクの1つが肥満であり，その要因として高レプチン血症の存在が指摘されている．我々は高レプチン血症を生じ肥満モデルとして知られるZucker fatty ratに皮質拡延性抑制（cortical spreading depression:CSD）を誘発し，高レプチン血症がepisodic migraineをchronic migraineに進展させる可能性およびZucker fatty ratに塩酸アミトリプチリンを連日投与しCSDが抑制される事を報告してきた．今回我々はZucker fatty ratに連日バルプロ酸ナトリウムを投与し，その予防効果を検討した．【方法】Zucker fatty rat（n=12）を用いた．バルプロ酸ナトリウム200mg/kgを腹腔内に28日間連日投与し29日目にCSDを誘発した（n=6）．Vehicle群は生食を投与した（n=6）．Physiological parameterを測定する為のカテーテルを右大腿動脈に留置後，脳血流測定用の骨窓を左頭頂骨に作成し，Laser-Doppler血流計を用い測定した．脳表血流測定用骨窓の外側に水素電極挿入用の骨窓を作成し，大脳皮質電位を測定した．またこれらの骨窓の後方にKCl投与用の骨窓を作成した．バルプロ酸ナトリウム投与群，vehicle群それぞれに1M KClを脳表に滴下しCSDを誘発した．【結果】CSD出現時の脳血流の変化率及び皮質直流電位の変化率はバルプロ酸ナトリウム投与群とvehicle群では有意差は認められなかった．CSD出現持続時間もバルプロ酸ナトリウム投与群とvehicle群では有意差は認められなかった．しかしながらCSD出現回数はバルプロ酸ナトリウム投与群は7.7±0.9であり，vehicle群の15.8±1.8より有意に減少する事が確認された（$p<0.001$）．【結論】レプチンはNOやProinflammatory cytokinesの産生を促すが，これらのcytokinesの上昇が片頭痛の病態に関与する事が報告されている．バルプロ酸ナトリウム投与によりCSDの出現回数が有意に減少し，高レプチン血症による片頭痛の慢性化はバルプロ酸ナトリウムの作用により抑制される可能性がある．

P(2)-251
A型ボツリヌス毒素（BTA）の片頭痛発作予防効果

東京女子医科大学病院神経内科
大澤美貴雄，竹内　恵，内山真一郎

【目的】BTAは，抗侵害受容作用をも有し，近年，欧米では片頭痛発作予防に対しても認可されている．今回，BTA治療前より片頭痛を併発した片側顔面攣縮（HFS），顔面連合運動（FS），眼瞼攣縮（BL），攣縮性斜頸（ST），各患者で，BTAの片頭痛発作予防効果を検討した．【対象】HFS 3例，FS 1例，BL 1例，ST 3例，計7例であり，全例女性，年齢33～47歳であった．片頭痛は，3例で前兆を伴い，各BTA治療セッション直前の頻度が連日～月3回で，片頭痛発作予防・頓挫薬が4例で効果不十分または無効であった．【方法】BTAは，施注筋1カ所当たりHFS・BLともに顔面筋に1.25単位，FSで同0.625単位，S Tで頭頸部筋に5～20単位，1回当たりHFSで顔面筋に17.5～12.5単位，FSで同5.625単位，STで頭頸部筋に60単位より開始し，3カ月間隔で効果，副作用をみながら漸増した．治療セッション毎に片頭痛発作の頻度，程度，発作頓挫薬の作用へのBTAの効果を検討した．【結果】片頭痛発作は，7例中6例（85.7 %）でBTA施注直後～1週間後から約2～3カ月間消失し，うち3例で前兆の閃輝暗点の消失を伴った．BTAによる片頭痛発作予防時，HFS，FS，BL例では共通の施注筋が皺眉筋，眼輪筋，鼻根筋，口輪筋で，施注量は施注筋1カ所当たり0.625～5単位，1回当たり8.75～82.5単位であった．ST例では，共通の施注筋がなく，頭板状筋，下頭斜筋，肩甲挙筋，頭半棘筋，各2例，胸鎖乳突筋1例であり，施注筋1カ所当たり5～50単位，1回当たり60～90単位であった．全例で各BTA施注により表情筋の筋攣縮が軽減し，または斜頸が軽減，寛解した．【結語】BTAは，顔面・頭頸部筋への施注が，1回あたり90単位以下でも前兆を含めて片頭痛発作予防効果を約2～3カ月間示し，発作予防薬の連日服用から片頭痛患者を解放し，特に同発作予防・頓挫薬の効果不十分または無効な同患者には極めて有用である．

P(2)-252
ナラトリプタン0．5錠の片頭痛と神経性歯痛症への有用性

[1]秋葉原駅クリニック内科・神経内科，[2]東京医科歯科大学医歯学総合研究科歯科心身医学分野，[3]東京医科歯科大学脳神経病態学（神経内科）
大和田潔[1,3]，豊福　明[2]，吉川達也[2]，竹之下美穂[2]，水澤英洋[3]

【目的】ナラトリプタン0．5錠の片頭痛と神経性歯痛症への効果を確認すること【方法】2012年11月のサンプル期間（約2週間）の間に来院したナラトリプタンを処方している患者を対象とした．34人中30人のデータを解析した．歯科より紹介された神経性歯痛症の患者，6名が含まれていた．【結果】患者の平均年齢は38歳，女性25名，男性5名だった．頭痛発作時にナラトリプタンを常に1錠必要としたのは10名，常に0.5錠で対応していたのは19名，発作の大きさに合わせて0.5錠と1錠を使い分けていたのは1名だった．神経性歯痛症を合併している患者のうち，1錠で対応していたのは2名，0.5錠で対応していたのは4名だった．【結論】片頭痛は適切なトリプタン製剤を用いて加療することにより，発作頻度や程度を改善することができることが知られている．しかしながら，トリプタン製剤が高価なこともあり「飲み控かえ」から鎮痛薬の薬物乱用頭痛に繰り返し陥ってしまったり，継続加療から脱落する例も多い．ナラトリプタンには2.5mg錠と1mg錠が存在し，本邦では2.5mg錠のみ処方可能な点から，我々は2008年に0.5錠の有用性を報告した．今回，数年の経過をみた後においても65.5%の患者がナラトリプタン0.5錠を選択していた．さらに我々は，歯痛と頭痛を慢性的に繰り返す患者において適切な片頭痛治療により歯痛を緩和できる症例も蓄積してきた．今回の結果は，半減期が長いナラトリプタンが歯痛といった慢性疼痛を伴う片頭痛患者に有用である可能性を示唆している．

P(2)-253
慢性頭痛診療への漢方治療導入の試み：漢方医学的診断（証）を意識しない治療の可能性

[1]海老名メディカルサポートセンター内科，[2]東京女子医科大学医学部東洋医学研究所
石田和之[1]，佐藤　弘[2]

【目的】機能性胃腸症に対する六君子湯や腹部術後のイレウス予防に大建中湯，認知症に伴う精神症状への抑肝散など，漢方を専門としない医師の間でも漢方治療が認知されつつある．今回，神経内科領域への漢方治療を導入する試みとして，慢性頭痛に対する漢方治療の効果について検討し，漢方独特の診断である「証」を意識することなく，漢方治療が可能かどうかを検討した．【方法】2011年12月1日から2012年11月30日までの1年間に漢方専門外来を新患として受診した患者247名の中で，慢性頭痛を主訴ないし副訴とする患者を抽出し，患者像を後方視的に検討した．【結果】慢性頭痛を訴える症例17例（男性3例，女性14例）で，頭痛を主訴とするもの14例，副訴とするもの3例（主訴は不妊症1例，肩こり2例）であった．内訳は，前兆を伴わない片頭痛（以下Mと略す）11例（男性3，女性8），緊張型頭痛（以下TH）3例，MとTHの混在1例（以下M&TH），精神疾患（鬱病）による頭痛（以下PH）1例，顎関節症による頭痛（TJH）1例で，Mの1例は薬物乱用頭痛（以下MOH）の合併と考えられた．治療経過は17例中3例（M2，MOH1）が中断，1例（M）は不妊治療のため中止，1例（TH）は経過良好で治療終了となった．治療継続は12例で，有効7例（M6，TH1），やや有効2例（M，M&TH各1），無効3例（PH，TJH，TH各1）であり，無効の2例は精神科通院歴があった．有効例の処方は，Mは五苓散，加味逍遙散，呉茱萸湯，苓桂朮甘湯など，THは加味逍遙散，苓桂朮甘湯で，冷え症や月経不順など頭痛以外の症状を参考に選択されていた．一方，中断の原因としては効果不十分が主たる要因であった．【結論】漢方治療は慢性頭痛の約半数の症例で有効であった．有効処方は症例毎に異なるが，冷え症や月経不順などの随伴症状を参考として適切なフローチャートなどを利用すれば，東洋医学専門医ではなくても処方の選択は可能と考えられた．

P(2)-254
薬物乱用頭痛の治療に関する検討

松戸神経内科
金坂俊秀，村上泰生，高橋宏和，山田由紀子，北野邦孝

【目的】薬物乱用頭痛（MOH）をきたす原因となった一次性頭痛との関連でMOHの有効な治療法について検討した．【方法】症例は2010年1月から2012年7月までに外来を受診し，国際頭痛分類第2版（ICHD-Ⅱ）付録診断基準に基づいてMOHと診断された31例（男性2例，女性29例で平均年齢は44.6歳）である．【結果】MOHをきたす原因となった一次性頭痛は片頭痛15例，緊張型頭痛13例，分類不明の慢性頭痛3例であった．今回検討した症例のうち，最も多い22例が市販の鎮痛薬を乱用しており，次いで8例がトリプタン製剤，4例がNSAID，1例がエルゴタミン製剤を服用していた（重複服用あり）．一次性頭痛が片頭痛でMOHに陥っている場合はバルプロ酸+β遮断剤での治療が明らかに有効であった．一方，緊張型頭痛および分類不能の慢性頭痛が一次性頭痛である場合は，バルプロ酸+β遮断剤よりむしろ三環型あるいはその他の抗うつ剤+精神安定剤が有効であった．片頭痛が一次性頭痛であった症例でもバルプロ酸+β遮断剤よりもむしろ抗うつ剤の方が有効であった例もあったが，この場合もバルプロ酸の服用を継続した方が良好な結果が得られる傾向があった．緊張型頭痛，分類不能の慢性頭痛の場合にはバルプロ酸の効果はほとんどなく，抗うつ剤による治療が明らかに有効性が高かった．治療結果の判定は頭痛発作が完全に消失するか，あるいはもともとの一次性頭痛の発現頻度程度に減少した場合に成功と判定した．【結論】薬物乱用頭痛の治療の際には，原因となった一次性頭痛が明らかに片頭痛であれば，バルプロ酸+β遮断剤の組み合わせによる治療が有効であり，一方原因となった一次性頭痛が緊張型頭痛や分類不能の慢性頭痛の場合には，三環系あるいその他の抗うつ剤+精神安定剤による治療が有効であった．

P(2)-255
ICHD-IIに基づく網羅的頭痛問診票の最適化（第2報）および病型別頭痛性状の検討

札幌山の上病院神経内科／臨床脳神経研究施設
古山裕康，森アッティラ，違口正明，齋藤充弘，中里哲也，大西幸代，伊藤規絵，田中真悟，野中道夫，大久保由希子，小林信義，千葉　進，井上聖啓，巌　建夫

【目的】国際頭痛分類第2版（ICHD-Ⅱ）に基づく網羅的問診票の患者満足度を最大化する方策を検討し，副解析として病型別の頭痛性状を検討する．【方法】ICHD-Ⅱ診断基準項目から患者陳述決定項目を抽出し適宜常用語彙に変換，項目追加の上問診票を作成．その評価として所要時間/問題量の印象（分量印象）/症状を十分質問し得たか（充足度）/全体の満足度（概括嗜好性）をvisual analogue scale with verbal anchorsで回答頂く質問紙を最後に1枚添付し（最終回答），更に中途にも無作為に1枚挿入した（中途回答）．対象は医療関係者441名（女性287名）．統計処理は，各要素共検定にて正規性が否定されたため，相関についてはSpearman順位相関係数（ρ）を求めた．中途回答と最終回答の差異はWilcoxon符号付順位検定を施行．一方片頭痛（MA）群と緊張型頭痛（TTH）群における疼痛性状表現の差異はFisher検定又はχ[2]検定で検討した．【結果】頭痛有病者は224名，うちMA59名/TTH123名．中途回答での概括嗜好性と充足度の相関（ρ=0.6560）は報告済だが，最終回答でも概括嗜好性に対して所要時間と分量印象は相関が弱く，充足度のみある程度の相関（ρ=0.6405）を示した．充足度に関しては概括嗜好性以外に相関する要素は無かった．中途回答と最終回答の比較では充足度，満足度とも有意な差を認めなかった．病型別の頭痛性状は，一例として，いずれも拍動性を表す語句として設定した‘ズキンズキン’と’脈打つような’という表現でも，前者はMAとTTHで有意差なく（p=0.1148），対して後者はMAで多い（p<0.0001）といった特徴を示した．【結論】病型別表現の検討に網羅的問診票は有用な情報をもたらすが，それに対する嗜好性は問題分量には依存せず，充足感を如何に高められるかが患者満足度の観点から重要である．一方充足感を高める因子は見いだせず，対応として分割回答を許可し充足感を可能な限り毀損しない様にすべきと考えられた．

P(2)-256
インターネット版頭痛記録帳「頭痛web日記」の有用性の解析

北里大学北里研究所病院神経内科
飯ヶ谷美峰，濱口潤一

【目的】頭痛診療において，患者自身による頭痛記録の有用性は，多数検証されている．紙媒体では「頭痛ダイアリー」などの頭痛記録帳が開発され，臨床活用されてきた．近年はICT技術の発展により，PCやモバイルへの記録が身近となり，診療カルテの電子化も促進されているため，電子媒体で活用できる頭痛記録帳の開発を目的とした．【方法】① 受診患者を対象にアンケートを行い，システムに組み込むべき項目や機能を検討した．②Webオーサリングツールである Adobe Dreamweaverを用いてWebページを作成後，Python-DjabgoおよびMySQLを用いてdatabaseを作成し，システム構築し，頭痛外来でインターネット版頭痛記録帳「頭痛web日記」を開発した．② 頭痛外来で「頭痛web日記」を実際に患者に使用してもらい，その使用実態について分析を行った．【結果】平成24年3月～6月までに117名の頭痛患者を対象にアンケート調査を行った．頭痛記録紙の電子化を希望したのは7割に上るが，その時点でのスマートフォン利用者は3割であった．また，頭痛記録紙を記載タイミングは，就寝前が半数以上であることが明らかとなった．患者に使用してもらうことにより，電子版の利点と欠点につき分析することで，その有用性が明らかとなった．【結論】頭痛患者は，頭痛記録紙の電子化を希望しているが，調査段階ではスマートフォン利用率は高くはなかったため，インターネット版頭痛記録帳「頭痛web日記」を開発した．紙媒体では就寝前に記録していたが，電子版では都度の発作の記録が可能となりより詳細な病態の把握が可能となった．

P(2)-257
学生と職員を対象とした大学保健センターにおける神経疾患の受診動向

[1]東京逓信病院神経内科，[2]東京大学保健・健康推進本部
日出山拓人[1,2]，久保田みどり[2]，高梨幹生[2]，森屋淳子[2]，中崎久美[2]，岡本明子[2]，亀山祐美[2]，齋藤　朗[2]，田中哲洋[2]，山崎　憲[2]，濱野栄美[2]，山内康宏[2]，井上有希子[2]，柳元伸太郎[2]，八尾厚史[2]，藤澤道夫[2]，上床　周[2]，辻　省次[2]，大内尉義[2]

【目的】プライマリケア診療を行う中で，神経内科専門医として診療に従事した経験から受診者における神経疾患の動向，及びどのような傾向があったのか，報告する．【方法】受診した職員，学生を対象に，神経疾患について7年間（2005-2011年度，7133±623（mean ± SD，以下同）人/年）の受診状況を調査した．【結果】神経疾患の総受診者に占める割合は，3.4 ± 1.1%で，7年間で約2倍に増えていた．また，頭痛が最多で，神経疾患の70.5 ± 6.3%を占め，7年前の約2倍に増加し，特に緊張型頭痛の受診数が増えていた．頭痛の内訳は，2011年度は，緊張型頭痛76.2%，片頭痛11.4%，混合型3.5%，神経痛6.5%，労作性頭痛2.4%であった．片頭痛は，女性が有意に多かった（p<0.01）．学生の特徴は，片頭痛を初めて診断されるケース（片頭痛診断患者の35.5%），本人の診断名と最終診断が異なるケースが41.3%に認められた．次にめまいが，12.3 ± 1.5%を占め，その次が しびれであった．入院を必要とした疾患としては，脳血管障害，てんかん，脳梁病変を示した感染を契機とした白質脳症，髄膜炎，Fisher症候群，前庭神経炎，脳腫瘍が挙げられた．【結論】神経疾患受診者の増加は，頭痛の増加及び神経内科専門医の配属に伴い，以前は，専門医がいないため，外部機関を紹介されていた患者が直接受診するようになるといった受療機会の増加，他の内科医，他科の医師及び学内検診を経て神経内科への紹介受診が増加した可能性が考えられた．診療頻度が高い神経疾患を検討することから，ニーズに合わせた診療の質の向上，頭痛教育，プライマリケア診療の研修システムへの反映，近隣医療機関との連携に十分役立てていきたい．

P(2)-258
睡眠時無呼吸症候群における一次性頭痛の合併頻度と背景因子の検討

[1]獨協医科大学病院神経内科，[2]獨協医科大学越谷病院神経内科
鈴木圭輔[1]，宮本雅之[1]，沼尾文香[1]，宮本智之[2]，鈴木紫布[1]，作田英樹[1]，平田幸一[1]

【目的】慢性頭痛は閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の症状の一つでもあり，研究により15～50%のOSAS患者に頭痛がみられると報告されている．我々はOSAS患者における一次性頭痛の合併頻度について検討した．【方法】持続陽圧呼吸（CPAP）療法で通院中のOSAS患者81例を対象に頭痛と睡眠に関する質問紙を用いた横断調査を施行した．頭痛は質問紙を参考に，ICHD-2に基づいて診断した．睡眠の質はピッツバーグ睡眠質問票（PSQI），日中の眠気はエプワース眠気尺度（ESS），抑うつ症状はベック抑うつ尺度-II（BDI-II）を用いて評価した．【結果】頭痛は81例中38例（46.9%）にみられた．頭痛があると回答した38例のうち，過去に同一の性状の頭痛が3回以上あったと答えた例は8例（21.1%），5回以上は4例（10.5%），10回以上は26例（68.4%）であった．頭痛あり群38例中16例（42.1%）は朝型頭痛であった．頭痛分類では，片頭痛が7例（18.4%），緊張型頭痛が23例（60.5%），群発頭痛が1例（2.6%），その他の頭痛が7例（18.4%）であった．頭痛あり群では頭痛なし群に比べ，PSQI総得点が有意に高かった．【結論】本検討からOSAS患者では過去の報告と同様に頭痛が高頻度に合併し，さらに頭痛の合併は睡眠の質の悪化と密な関連が示された．

P(2)-259
岩手県民の頭痛に対する理解度の調査

[1]岩手医科大学神経内科・老年科，[2]松園中央クリニック，[3]こんの神経内科・脳神経外科クリニック
工藤雅子[1]，石橋靖宏[1]，阿部佳子[2]，紺野敏昭[3]，寺山靖夫[1]

【背景と目的】日本人における頭痛の有病率は約40%と高く，その中で特に片頭痛患者は日常生活支障度が高い．一方で片頭痛を含む慢性頭痛患者の定期受診率は低く，その原因として頭痛が医療を必要とする疾患であるとの情報と認識が低いことが考えられる．これまで我々は，岩手県民を対象にして，頭痛に対する認識を深めることを目的に啓発活動を行ってきたが，その成果と現状を把握する目的でアンケート調査を行った．【対象と方法】平成23年10月と24年6月の2回，盛岡市内で行なった頭痛に関する市民公開講座の出席者に紙面によるアンケート調査を行い，頭痛による日常生活への影響および頭痛時の対処法などについて質問を行った．【結果】アンケート回答数は計215（81%が女性）でそのうち「頭痛で悩んだことがある」人は170名（79%）であった．頭痛で悩んだことがある人の60%は頭痛のため一日の予定を変更しなければならずQOLに影響があると答えた．頭痛時の対処法としては，「市販の鎮痛薬を飲む」が44%と最も多く，次いで「睡眠をとる」が27%，「特に何もしない」は11%であった．市販の鎮痛薬を年に10回以上購入しているのは17%であった．頭痛で悩んだことのある人の34%が病院を受診したことがないと答え，定期的に通院しているのは約20%であった．「頭痛は病気だと思うか」という質問に対しては，頭痛で悩んだことがある群では90%が，悩んだことのない群でもその82%が「病気だと思う」と答えた．また，「東日本大震災のあと頭痛がひどくなった」と答えたのは15名（9.6%）であった．【考察】岩手県民の頭痛に対する関心は高いが，頭痛は病気であるという認識があっても医療への受診が必要であるという認識は低く，市販の鎮痛薬で解決を試みる傾向が見られた．頭痛に関して県民へのさらなる啓発活動が必要と考えられた．

P(2)-260
頭痛センターを受診した三叉神経・自律神経性頭痛及び持続性片側頭痛の臨床像について

富永病院神経内科・頭痛センター
菊井祥二，宮原淳一，山下　晋，竹島多賀夫

【目的】アジア人での三叉神経・自律神経性頭痛（TAC）と持続性片側頭痛（HC）の臨床像を多数例で検討した報告は少なく，大阪近郊でのTACとHCを検討をした．【方法】2010年2月の当院頭痛センター開設後に受診し，ICHD-IIにより診断されたTAC 116例とHC 4例で，頭痛の性状，随伴症状，嗜好歴，誘因，治療薬などを調査した．【結果】TACおよびHCは120例で，頭痛患者の約4%で，群発頭痛110例（男:女=90:20），発作性片側頭痛1例（男），SUNCT/SUNA 5例（男:女=3:2），HC 4例（男:女=1:3）で，受診時年齢はそれぞれ38.2±9.49歳，30歳，53.0±19.3歳，51.3±10.8歳で，発症年齢はそれぞれ27.1±9.66歳，30歳，52.8±19.0歳，51.0±10.4歳であった．群発頭痛は反復性が103例で慢性型が7例であった．頭痛の性状はえぐる様な様な61例（55.5%），ズキズキする41例（37.3%），刺される様な25例（22.7%），割れるような，ガンガンするはともに23例（21.2%）であった．随伴症状は流涙86例（78.2%），鼻水59例（53.6%），充血50例（45.5%），鼻閉4例（3.6%），悪心・嘔吐60例（54.5%），光過敏36例（32.7%），音過敏30例（27.3%），臭過敏9例（8.2%），肩こり36例（32.7%）であった．喫煙者は79例（71.8%）で，毎日飲酒する人は51例（46.6%）であった．誘因は飲酒33例（30.0%），ストレス26例（23.6%），睡眠不足，疲れがともに15例（13.6%）であった．急性期治療薬はスマトリプタン自己注射77例（70.0%），点鼻25例（22.7%），トリプタン内服12例（10.9%）であった．自己注射は全例有効で，中止に至る有害事象はなかった．予防薬はベラパミル83例（75.5%），バルプロ酸25例（22.7%），リチウム4例（3.7%），プレドニゾロン38例（34.5%）で，慢性型ではトピラマート，プレガバリンが使用されていた．【結論】Linらの台湾の報告では104例全例が反復型で，Imaiらの報告では86例中3例，我々の検討では110例中7例が慢性型であった．過去の報告同様，アジア人には慢性型は少ない．

P(2)-261
群発頭痛における頭蓋周囲圧痛点の分布についての検討

東京医科大学茨城医療センター神経内科
高木健治，山崎　薫，菱田良平，新井美緒，野島　逸，小林映仁

【目的】前回我々は，自験例49例の群発頭痛に80%の頻度で頭蓋周囲圧痛点が認められた事を報告した．今回はこれら群発頭痛における頭蓋周囲圧痛点の分布の特徴について検討した．【対象・方法】2007年5月から2011年11月まで頭痛外来に来院した群発頭痛患者49名（男性34名，女性15名，初診時平均年齢36.3歳）について，頭蓋周囲圧痛点の分布の特徴を，問診票に「頭痛発作中に押して痛いところが，頭部，頚部，肩などのどこかにありますか.」という質問を設定して調査した．診察時に頭痛がある場合は実際に同部を押してもらう事で確認を行った．この結果を，以前（2007年5月から12月）に頭痛外来を受診した363名（男性153例，女性210例，平均年齢47.3歳）のうち，緊張型頭痛183名（男性70名，女性113名）や片頭痛105名（男性26名，女性79名）の頭蓋周囲圧痛点の有無を問診票により調査した時のデータと比較した．【結果】群発頭痛では80%，片頭痛では76%，緊張型頭痛では61%に頭蓋周囲圧痛点陽性であった．群発頭痛，片頭痛，緊張型頭痛を比較すると，頭部，頚部，肩のすべてに頭蓋周囲圧痛点を認めるものはそれぞれ26%，20%，14.2%で，以下頭蓋周囲圧痛点の分布が頭部と頚部のものは各8.2%，1.0%，1.6%，頚部と肩のものは16.3%，13.3%，11.5%，頭部と肩のものは0%，3.8%，1.1%，頭部だけのものは16.3%，14.3%，10.9%，頚部だけのものは4.1%，4.8%，6.6%，肩だけのものは4.1%，6.7%，6.6%，分布の詳細不明が4.1%，12.4%，8.7%であった．群発頭痛では片頭痛や緊張型頭痛に比して頭蓋周囲圧痛点の分布が広範であった．片頭痛では頭部の頭蓋周囲圧痛点が特徴的であった．【結論】頭蓋周囲圧痛点は，群発頭痛，片頭痛いずれにおいても緊張型頭痛より高頻度に認められた．頭部の頭蓋周囲圧痛点は片頭痛に特徴的で，広範な頭蓋周囲圧痛点は群発頭痛に特徴的と考えられた．

P(2)-262
雷鳴頭痛を呈する一次性頭痛の臨床的検討

[1]中村記念病院神経内科，[2]中村記念南病院神経内科
仁平敦子[1]，佐光一也[1]，溝渕雅広[1]，阿部剛典[1]，田中久貴[1]，竹内朗子[1]，村上宣人[2]，相本康晴[2]

【目的】雷鳴頭痛を呈する一次性頭痛は突然の激しい頭痛で始まり，くも膜下出血などが否定された後もわずかの誘因で頭痛を繰り返すことが多い．そのため患者，医師とも不安を抱えながら経過観察を行うことが少なくない．雷鳴頭痛を呈する一次性頭痛の臨床的特徴，画像所見などを明らかにするため検討を行った．【方法】対象は雷鳴頭痛を呈した一次性雷鳴頭痛35名，一次性咳嗽性頭痛23名，一次性労作性頭痛13名，性行為に伴う一次性頭痛3名の計74名．頭痛の性状，随伴症状，誘因，経過，画像所見について検討した．【結果】症例は男性：女性=24：50で平均年齢49.0歳（21-71歳）．頭痛起始は突然32名，急に42名，頭痛の性状は「割れる，殴られる，爆発する」痛み後に拍動痛を呈するものが14名，初めから「拍動性，割れる，激しい」痛みが32名で「じわじわした，ジーンとした，違和感の状態から拍動」痛を呈するものが6名，「締め付けられる，強く抑えられる」痛みが5名であった．左右差のある痛みは11名であった．頭痛部位は後頭部が最も多く，前頭部，頭全体が続いた．激痛の持続は30秒から4日で，起居，咳嗽，排便，いきみ，入浴，シャワーなどで痛みが誘発され，経過中発症時と違う誘因でも誘発された．痛みの消失までの期間は数時間から4か月であった．随伴症状は嘔気・嘔吐22名，発汗2名，耳鳴1名であった．片頭痛の既往のあるものが10名，群発頭痛1名，緊張型頭痛3名であった．画像検査では脳血管の攣縮像が9例で認められた．このうち2例は1回目の検査では所見がなく遅発性と考えられた．各頭痛で発症時の誘因以外の症候の違いは明らかでなかった．【結論】雷鳴頭痛を呈する一次性頭痛はoverlapしている症候が多く，各頭痛の発症機序における共通性が示唆された．脳血管の壁不正はreversible cerebral vasoconstrucition symdormeとして報告されている画像所見と同様であり，同一スペクトラムの可能性があった．

P(2)-263
雷鳴様頭痛から時間の経過があるRCVS3例の臨床像

[1]帝京大学医学部附属溝口病院神経内科，[2]横浜市立大学附属市民総合医療センター神経内科，[3]帝京大学医学部附属溝口病院脳神経外科
藤野公裕[1]，黒川隆史[1]，島村めぐみ[2]，中根　一[3]，黒岩義之[1]，馬場泰尚[1]

【目的】Reversible cerebral vasoconstriction syndrome（RCVS）は様々な要因で引き起こされ，一般的には可逆的で，予後が良性な脳血管攣縮症候群であるが，若年者の脳血管障害として鑑別が重要と考えられる．雷鳴様頭痛から時間の経過かあった後に神経脱落症状を呈するRCVSを発症する例が一部にあり，自験例3例についてまとめ報告する．【方法と対象】雷鳴様頭痛から発症後時間の経過のあった3例の自験例のRCVSについて臨床像を検討する．【結果】（症例1）19歳女性，頭痛持ち，妊娠38週．妊娠高血圧の既往なし．額に割れるような頭痛が出現したが安静で約30分後には改善した．約6時間30分後左不全片麻痺と感覚鈍麻が認められたため緊急搬送．右内包後脚・視床に急性期梗塞巣があり当科入院．自然分娩後母子ともに経過良好．その後は再発なし．（症例2）30歳代男性，頭痛持ち．後頭部ほぼ正中に鋭い痛みの後，右手足のしびれ感が出現し，右延髄に椎骨動脈解離による急性期梗塞巣が疑われ緊急入院．しびれ感は同日中に改善．翌日右手足と右の顔面のぴくつきが1分ほど出現，右後頭葉や頭頂葉にくも膜下出血を認め当科転科．その後は再発なし．（症例3）30歳代男性，頭痛持ちではない．39℃の発熱と扁桃腺の腫脹があり近医で抗菌薬加療を受け改善．その10日後左目の奥の強い痛みで翌日に当科外来を受診したが検査を拒否し帰宅．翌々日も頭痛が継続し構音障害があり緊急搬送．左急性硬膜下血腫とくも膜下出血を認め緊急入院，緊急血腫除去術を施行されたが不穏が続き，経過中右上半身から始まる強直間代性痙攣を来たしたが，抗てんかん薬で経過良好でその後出血・けいれんの再発はない．【結論】原因となる疾患および責任血管もそれぞれ異なる．頭痛直後では神経脱落所見がないこともあり留意を要する．3例とも現在明らかな神経脱落所見なく予後良好だが，RCVSと診断に至るまでの初期対応が肝要と考えられた．

P(2)-264
当初一次性頭痛が疑われた二次性頭痛症例の検討

埼玉医科大学病院神経内科
伊藤康男，光藤　尚，三宅晃史，田中　愛，荒木信夫

【目的】頭痛は，神経内科外来に限らず，一般外来・救急外来で遭遇するcommon symptomである．頭痛診療において，まず，くも膜下出血などの二次性頭痛をルールアウトすることが重要であるが，今回，当初一次性頭痛が疑われたが二次性頭痛であった症例のうち特徴的な症例を経験したので報告する．【方法】2012年に神経内科外来，および一般外来・救急外来を受診された患者のうち当初一次性頭痛が疑われたが二次性頭痛であった4症例の症例報告とした．【結果】症例1は16歳，女性．2ヵ月間持続する慢性連日性頭痛様で発症したが，初診時の頭部CTにて慢性硬膜下血腫を認めた．そのため，脳神経外科にて緊急穿頭術を施行され軽快した．くも膜のうち胞に伴った若年性慢性硬膜下血腫の1例であった．症例2は25歳，女性．1ヵ月前より左眼痛，頭痛発作時の左結膜充血，左眼瞼浮腫，流涙，鼻閉を主訴に初診．群発頭痛初回発作を疑ったが，発作の持続時間が3〜24時間と診断基準を満たしていなかった．眼窩MRIにて左外眼筋炎の診断にて入院．特発性外眼筋炎の診断にてステロイドパルス治療にて軽快した．症例3は75歳男性．1年前から右三叉神経第2枝領域の発作性のちくちくする顔面痛を時折訴えていたが，症状軽く自制内であったため，投薬なしで経過観察としていた．しかし，頭部MRIにて左橋前槽部に髄膜腫の疑いあり．対側髄膜腫による三叉神経痛の若干の報告あり，脳神経外科にコンサルトとし，現在併診にて経過観察中である．症例4は76歳，女性．後頸部痛で発症した橋梗塞の1例であった．発症から8日後に入院し症状は軽快した．椎骨脳底動脈解離は認めなかった．【結論】当初一次性頭痛が疑われたが，二次性頭痛であった症例を経験した．若年性であることや症状と責任病巣が反対側であることなどの先入観にとらわれず，まず頭痛を診たら二次性頭痛を徹底的にルールアウトする必要がある．

P(2)-265
経口避妊薬等ホルモン製剤内服中の頭痛と脳静脈病変

碧南市民病院神経内科
鈴木　究，土井英樹，伊藤慶太

【目的】経口避妊薬等ホルモン製剤内服中の頭痛と頭蓋内血管病変との関連を検討する．【方法】頭痛を主訴として受診した症例のうち，片頭痛の診断基準に合致しない頭痛の性状で，経口避妊薬等ホルモン製剤を内服し，かつ頭部MRI検査を受けた15人（年齢は20歳代～60歳代　平均42歳）．治療の内訳は，避妊目的9人　子宮内膜症4人　乳癌手術後の化学療法1人であった．【結果】頭痛の罹病期間は，数ヶ月～数年前からの慢性頭痛が4人 数週間前からの亜急性頭痛が3人 数日前よりの急性頭痛が7人であった．頭痛の性状は，拍動性の頭痛が4人，めまいを伴う激しい頭痛が6人，肩こりを伴った緊張型頭痛が4人であった．当科初診時，他覚的神経学的異常は全例で認めなかった．画像所見は，頭部MRAにて明らかな異常を呈した症例はなかった．しかし，頭部MRVにて14例中11例に静脈洞にうっ滞が疑われる異常所見が認められた．異常を呈した静脈洞の部位は，上矢状静脈洞6例 横静脈洞2例 直静脈洞3例であった．直静脈洞に異常を認めた症例2例のうち1例は，完全閉塞であり，頭痛発症後3日後には意識レベルが低下し血管内治療施行，治癒に至ったが，他の13例は，ホルモン内服を中止後，神経徴候を呈することなく，数日間で頭痛は消失した．発症形式と画像所見に関しては，急性発症7例中6例で画像上異常が認められたのに対し，亜急性は2例中1例，慢性は4例中2例で静脈洞に異常所見が認められた．頭痛消失後，MRV再検が可能であった6症例のうち4例は画像上も改善が認められ，静脈洞うっ滞が頭痛発症に関連した可能性が示唆された．【結論】経口避妊薬等ホルモン製剤内服中に発生する頭痛のうち，片頭痛の診断基準に合わない頭痛は静脈洞うっ滞が関与している可能性がある．

P(2)-266
3年間で経験した脳脊髄液減少症の臨床・画像的検討

[1]日本赤十字社長崎原爆病院神経内科，[2]日本赤十字社長崎原爆病院麻酔科，[3]日本赤十字社長崎原爆病院放射線科
福島直美[1]，木下郁夫[1]，後藤慎一[2]，大坪まゆみ[3]

【目的】これまでに経験した脳脊髄液減少症（疑い例を含む）症例について報告する．【方法】2009年11月から2012年11月に脳脊髄液減少症の疑いで受診した症例について，臨床像，頭部造影MRI所見，脳槽シンチグラフィー所見およびブラッドパッチの効果について検討した．【結果】症例は22例（男性7例，女性15例），平均年齢33.2歳（12歳～71歳），臥位で軽快する頭痛が全例にあり，その他の随伴症状は嘔気40.9%，耳鳴36.4%，めまい31.8%，倦怠感22.7%，頸部痛13.6%，頭鳴9.1%，難聴4.5%，心窩部痛4.5%であった．誘因は外傷14例（交通事故9例，人との衝突3例，転倒1例，ダンス1例），医原性2例，誘因なし4例で，感冒症状に引き続き起立性の頭痛が持続したものが2例あった．症状出現から受診までは3日～3年，半数の症例がこの間に2か所以上の医療機関を受診していた．頭部造影MRIで硬膜造影効果や小脳扁桃下垂，脳表静脈拡張のいずれかの所見を認めたものは4例，脳槽シンチグラフィーで漏出部位を確認できたものは8例，漏出が疑われたものが5例（いずれも早期膀胱内RI集積あり）であった．診断症例8例と疑い症例2例，診断不能であったが強い希望のあった1例の計11例にブラッドパッチ術を施行した．診断症例のうち4例と疑い症例の1例で効果を認め，約1ヶ月後には頭痛軽快した．無効例が2例，他の症例については，ブラッドパッチ術施行後に他院フォローとなっており，その後の経過は不明であった．【結論】脳脊髄液減少症の診断基準，画像所見の解釈，診断法の選択など多くの問題があり，まだ統一した見解がないのが現状である．今後も多数例についての検討が必要と思われる．

P(2)-267
脳脊髄液減少症のMRミエログラフィー所見－背側肋間高信号像－の検討

自治医科大学附属さいたま医療センター神経内科
大塚美恵子，崎山快夫

【目的】脳脊髄液減少症例のMRミエログラフィーの特徴として，背側肋間に高信号像が70%前後と高率に認められることを発表してきた．撮像条件（TR=8000，TE=240，FA=90/80）より何らかの液体成分であることは明らかであるが，その本体は不明である．そこで仰臥位と伏臥位でMRミエログラフィー所見を比較し，画像の変化を比較検討した．【方法】脳脊髄液減少症と診断した5例についてMRミエログラフィー（撮像条件（TR=8000，TE=240，FA=90/80））を仰臥位と伏臥位で撮影した．5例（平均年齢 41.8±10.3歳），男性1例，女性4例．診断は起立性頭痛などの症状聴取，造影頭部MRI，脳槽シンチグラフィーおよびMRミエログラフィー所見より総合的に判断し，行った．また，2例では治療前後で画像を比較した．【結果】それぞれ何らかの外傷を契機とし起立性頭痛の自覚があった．治療は4例がブラッドパッチを受け，1例は飲水などの保存療法のみであった．仰臥位と伏臥位でMRミエログラフィーを撮影したところ，全例とも仰臥位で認められた背側肋間高信号像は，伏臥位では消失していた．胸腔内の背側にあった液体が腹側に移動したためと考えられた．治療効果の見られた2例では背側肋間高信号像が縮小していた．【結論】胸腔は閉鎖空間であるため，脳脊髄液減少症で出現する背側肋間高信号像の本体は，何らかの原因で反応性に出現した胸水の可能性が考えられた．

P(2)-268
脳脊髄液漏出症の診断におけるRI Cisternography所見の検討

[1]熊本市民病院神経内科，[2]埼玉医科大学病院神経内科，[3]熊本大学医学部附属病院神経内科
俵　　望[1]，堀　寛子[3]，光藤　尚[2]，伊藤康幸[1]，山本文夫[1]，橋本洋一郎[1]

【目的】2012年脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準が新たに作成された．当院では同診断基準が作成されるまで2007年ガイドラインに基づいて主にRI Cisternography（以下RIC）を用いて脳脊髄液漏出のスクリーニング・診断を行ってきたが，新規画像診断基準における確実所見，強疑所見，疑所見のいずれにも該当しないが治療により改善する症例がみられた．治療を行う上ではより感度特異度の優れた画像判定基準が必要と考えられたため今回RICの画像所見について詳細な検討を行った．【方法】2008年1月から2012年10月まで起立性頭痛を主訴に来院しRICを行った患者延べ273例（179人）の画像を後方視的に検討し脳脊髄液漏出所見および脳脊髄液循環不全所見の有無およびその他の参考所見やRI残存率について検討した．【結果】検査を行った患者の平均年齢は34歳で男女比は1:1.96であった．273例のうち画像判定基準で確実所見と診断可能だったのは10例，強疑所見43例，疑所見40例であった．また参考所見であるクリスマスツリーサインや膀胱へのRI早期排泄のみが確認できた症例は64例であった．確実，強疑，疑所見における24時間RI残存率の平均値は12%であり，24時間RI残存率のcut off値を18%と定めた場合確実，強疑，疑症例を漏れなくスクリーニング可能であった．また参考所見のみが確認された症例に関しても治療により改善する例がみられたが，24時間RI残存率の低下していた症例であった．参考所見単独であったとしても24時間RI残存率が低下している場合は脳脊髄液漏出を否定できず治療対象として検討すべきと考えられた．【結論】RICの画像診断基準の感度・特異度を高める必要があり，早期膀胱排泄がないことと24時間後RIクリアランスの亢進を認めないことは診断の除外基準として有用である可能性が示された．

P(2)-269
外傷後の頭痛は脳脊髄液減少症とは限らない

埼玉医科大学医学部神経内科
矢野裕也，光藤　尚，伊藤康男，中里良彦，山元敏正，田村直俊，
荒木信夫

【背景】篠永らが外傷後に脳脊髄液減少症が起こると報告して以来，外傷後に頭を挙げると頭痛がして臥位で軽減する起立性頭痛を主訴に脳脊髄液減少症を心配して受診する患者が増えている．外傷後の起立性頭痛を主訴に受診した成人3例の頭痛の原因について検討した．症例1．32歳男性．X-2年，バイク運転中歩行者と接触し，約10mの高さの橋から転落し，多発骨折受傷．リハビリ中から起立性頭痛を自覚．X-1年，頭痛は夏に増悪したが，冬になると軽減したので様子をみていた．X年夏，頭痛が増悪したことから神経内科を受診した．一般身体所見，神経学的所見に異常を認めなかった．MRミエログラフィーで異常を認めず，ティルト試験を施行したところ体位性頻脈症候群を認めた．症例2．31歳女性．前兆のない片頭痛で神経内科加療中．乗用車走行中，交差点で右折しようとして対向車と衝突．事故直後から，光過敏が増悪し，起立性頭痛が連日出現した．MRミエログラフィー，脳槽シンチグラフィーを施行したが髄液の漏出は明らかでなく，シェロング試験で起立性調節障害もなかった．頭痛の性状は前兆のない片頭痛と同じ拍動性の頭痛で，NSAIDsに反応することから片頭痛の増悪と考え経過観察中．症例3．43歳女性．施設職員．X-3年，施設利用者の付添いの際，利用者が暴れて壁に頭頸部を打ち付けた．その後，光過敏と耳鳴り起立性頭痛を自覚．X年6月神経内科受診．起立性調節障害による頭痛として内服加療中，再び，施設利用者の暴力により頭痛が増悪した．シェロング試験で体位性頻脈症候群を認めたほか脳槽シンチグラフィーで胸腰椎移行部左側に髄液の漏出を認めた．起立性調節障害に髄液漏出症の合併と考え末梢輸液を施行．頭痛は改善した．【結論】外傷後の起立性頭痛は外傷性脳脊髄液減少症とは限らず，体位性頻脈症候群などさまざまな原因が考えられることから起立試験など種々の検査を組み合わせて診断することが望ましい．

P(2)-270
テキストマイニングを用いた「臨床神経学」論文タイトルの時系列分析

[1]北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学，[2]北海道大学，[3]北祐会神経内科病院
佐久嶋研[1]，佐々木秀直[1]，田代邦雄[2,3]

【目的】近年，情報技術の発達によりさまざまなデータが紙媒体ではなく電子データとして保存・活用されるようになり，これに対してテキストマイニングと呼ばれるテキストを対象としデータ分析を行う手法が発展してきている．今回，テキストマイニングによる日本神経学会誌「臨床神経学」の論文タイトル分析を行い，神経内科領域の動向を量的に検討した．【方法】臨床神経学第1巻から第50巻の論文タイトルのテキストマイニング（形態素解析）を行い，論文数，疾患名及び学術的医学用語の出現頻度の年次推移を分析した．また，疾患名と学術的医学用語の対応分析による関連の検討を行った．【結果】計7，450報の論文タイトルが抽出され，疾患名では多発性硬化症，筋萎縮性側索硬化症，パーキンソン病，，脳梗塞・脳血管障害が出現頻度が多かった．学術的医学用語では剖検，MRI，髄液が出現頻度が多かった．経年変化では1980年以降に抗体・遺伝子が出現・増加し，CT/MRIは1990年頃をピークに減少していた．対応分析では脳血管障害とCT/MRI，多発性硬化症と髄液，筋萎縮性側索硬化症と剖検・病理，筋ジストロフィー・パーキンソン病・脊髄小脳変性症と遺伝子，などが組み合わせとして多く出現している傾向が認められた【結論】論文タイトル分析から，学会誌を通して発信されてきた神経内科領域に関する情報の動向が把握できた．

P(2)-271
ペラグラ3症例の臨床的画像的特徴

トヨタ記念病院神経内科
小倉　礼，今井和憲，中井紀嘉，西田　卓，伊藤泰広，安田武司

【目的】ペラグラはナイアシン欠乏によって生じ，Dementia，Diarrhea，Dermatitisの古典的3徴が知られるが，こうした症例に遭遇する機会は少ない．神経内科が関与するペラグラの特徴と傾向を明らかにする．【方法】当院で診断したペラグラ3症例の臨床経過と検査所見を検討する．【結果】①症例：＜症例1＞24歳女性．うつ病既往あり．向精神薬を過量内服し救急搬送.第9病日，意識障害，固縮，痙性，腱反射亢進を認めた．＜症例2＞50歳男性.アルコール多飲歴あり．1ヶ月前から水様下痢.突然の意識障害と痙攣で救急搬送．＜症例3＞54歳男性．アルコール多飲歴あり．筋力低下と歩行障害，軽度の意識障害で受診．②臨床所見：皮膚所見は認めず，2例で下痢，3例で意識障害を認めた．3例とも腱反射亢進，下肢痙性を認め，1例に固縮を認めた．③検査結果および経過：ナイアシン値（正常値4.7-7.9μg/mL）症例1；3.6μg/mL，症例2；4.3μg/mL，症例3；4.5μg/mL.全例にビタミン剤投与を行い，症例1；第36病日独歩退院，症例2；第20病日独歩退院，症例3；第20病日リハビリ病院転院．3ヶ月後，症例1は完全回復，症例2，3は痙性と腱反射亢進が残存．④画像所見：頭部CT/MRIは特異的所見なし．SPECT eZIS画像で3例に共通し，びまん性斑状の血流低下を認め，臨床症状が改善した1-3ヶ月後も遷延していた．【結論】ペラグラの3徴は全て揃うことは少なく，意識障害が主体で腱反射亢進と痙性を伴うことが多い．CTやMRIでは有意な所見に乏しい一方で，SPECT eZIS画像で遷延するびまん性斑状の血流低下が特徴的所見の可能性がある．

P(2)-272
入院加療後に症状の増悪したWernicke脳症の検討

[1]JAとりで総合医療センター神経内科，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[3]東京医科歯科大学血管内治療学
赤座実穂[1]，沼沢祥行[1]，小林　禅[1]，三木一徳[1,3]，石原正一郎[1,2]，
冨滿弘之[1]，新谷周三[1]

【目的】Wernicke脳症はvitamineB1（VB1）欠乏による代謝性脳症で，大酒家や消化管疾患患者，重症妊娠悪阻妊婦でみられる疾患であり，急性や亜急性の意識障害の原因として日常診療でしばしば遭遇する．今回，我々は治療開始後にさらに意識状態が悪化したWernicke脳症患者を経験したため他症例と比較し検討する．【方法】2005年以降，Wernicke脳症と診断され入院した8例（男性7例，女性1例，年齢48-77歳）の臨床経過を検討した．【結果】症例1は71歳男性，血糖コントロール不良に伴う食思不振を契機に発症し，軽度の意識障害，眼球運動障害，小脳失調を呈し入院当日VB1 500mgを静脈投与されたが，翌日に意識状態が悪化，人工呼吸器管理となった．症例2は73歳男性の大酒家で高度の意識障害にて入院し，VB1 800mgを静脈投与後，意識状態は改善傾向であった．その後も200-800mg/dayのVB1の静脈投与を続けていたが，10日目に増悪し，ナイアシン等をふくむ総合ビタミン剤を経静脈的に追加投与したところ軽快した．他6例は大酒家3例，消化管疾患2例，全身状態不良に伴う食思不振1例であり，VB1 200-1000mg/dayの静脈投与をされ入院後経過は良好であった．【結論】加療開始後の症状増悪の原因としては，症例1では高血糖是正に伴いVB1必要量が増加しており投与量が不十分であった可能性，症例2ではナイアシンの追加投与により軽快したことからペラグラ脳症などの他疾患の合併が疑われた．

P(2)-273
Wernicke脳症17例の画像所見陽性率と治療効果

横浜市立みなと赤十字病院神経内科
喜納里子，銭谷怜史，日詰正樹，金澤俊郎，田中宏明

【目的】Wernicke脳症における臨床的特徴，MRI所見陽性率，治療効果について連続症例で検討する．【方法】2006年4月から2012年11月までの入院症例のうち病歴からWernicke脳症（WE）を疑いうる全例に対し，以下の診断基準を設けて診断した全症例の背景因子，経過，臨床症状，ビタミンB1（VB1）値，頭部MRI所見を調べた．《暫定診断基準》三徴候（意識障害，眼球運動障害，運動失調）のうち2項目以上を認め，①VB1低下が確認されたもの，②頭部MRIで特徴的な画像所見を認めたものをWEと確定診断，①②以外で③VB1投与で症候が明らかに改善したものをWE疑いとした．【結果】病歴から疑われた21症例のうち，15例が確定，2例がWE疑いとなった．この17例で意識障害は16例（94%），眼球運動障害13例（76%），運動失調15例（88%）であった．年齢44～86（平均61）歳，男性14例，女性3例．発症から入院まで0～17（中央値4）日，背景因子はアルコール多飲14例（82%），うち依存症の既診断6例（43%），独居8例（47%），摂食不良13例（76%），胃の亜全摘1例があった．頭部MRIでは8例（47%）に中脳水道周囲，8例（47%）に視床内側，計10例（59%）に典型的所見を認め，乳頭体には異常を指摘できなかった．VB1値は投与前に11例で確認され，5～26（平均15.4，基準値21.3-81.9）ng/ml．入院当日からのVB1投与とリハビリテーションにより全例で症状の改善を認めた．意識障害は全例で改善，4例で明らかなKorsakoff症候群を残し，そのうち3例は受診が遅れていた（15～17日）．眼球運動障害は平均2日で全例で消失，退院時は独歩6例，介助歩行6例，歩行不能5例であった．入院期間は2～80（中央値36）日で，5例が自宅退院，12例が転院した．頭部MRIは9例で再検され全例で異常所見が改善していた．【結論】背景因子にアルコール多飲と独居の両者を認める男性が多かった．特徴的MRI所見の陽性率は60%に満たず，臨床症状から疑い早期に治療を開始することで著明な改善が期待できる．

P(2)-274
神経症状が主訴となったビタミンB12欠乏症の臨床的特徴

東京大学神経内科
遠藤　聡，間野達雄，寺尾安生，後藤　順，辻　省次

【目的】vitamin B12（VB12）欠乏症は種々の神経症状を呈する．VB12の補充で貧血の改善が速やかに得られるのに対し，神経症状の改善は容易でない事が多く，注意を要する．当院におけるVB12欠乏症の臨床的特徴を検討した．【方法】過去10年間の当科入院カルテからVB12欠乏による亜急性連合性脊髄変性症または末梢神経障害と考えられた患者7例（男性5例，女性2例，平均発症年齢63歳）を抽出しその臨床的特徴を検討した．【結果】初発症状は両下肢を含む感覚障害4例，記銘力障害2例，両下肢筋力低下1例．罹患期間中央値24ヶ月で入院時血清VB12値中央値190 pg/mLだった．貧血は3例（Hb平均値11.4 g/mL）にあり，うち2例は平均赤血球容積上昇を認めた（平均109.9 fL）．全例で四肢遠位優位の表在覚鈍麻・異常感覚を認め，5例で振動覚・位置覚低下を認めた．両側Babinski徴候が6例にみられた．残尿感や排尿困難は3例にみられ，2例で便秘を認めた．体幹に及ぶ感覚障害や錐体路徴候，膀胱直腸障害などの臨床所見や電気生理検査所見から脊髄障害が示唆されたが，脊髄MRIで髄内信号変化があったものは2例だった．錐体路徴候が見られた6例中4例は両下肢の腱反射低下も伴っており末梢神経障害の合併が考慮された．うち2例で神経伝導検査による末梢神経障害の診断を得られた．VB12欠乏の原因は，抗内因子抗体・抗胃壁細胞抗体陽性2例，胃切除後2例，笑気1例（歯科開業医で午睡に笑気を使用したことにより発症），摂取不足1例，原因不明1例だった．【結論】VB12欠乏による神経症状は末梢神経障害・脊髄障害の合併が多く，末梢神経障害はほぼ全例で下肢遠位から発症していた．大球性貧血やMRI異常所見を認めない例も多いなど，その他の臨床症状や検査所見の表れ方には画一的な特徴は認めなかった．末梢神経障害・脊髄障害の合併例ではMRI所見や貧血の有無に関わらず，血清VB12値測定や基礎疾患・栄養状態・生活歴の精査が重要であると考えられた．

P(2)-275
神経疾患における血中ビタミンB1，B12，葉酸低下の再検討

九州厚生年金病院神経内科
山本明史，雑賀　徹，宇根隼人

【目的】認知症，脊髄症，末梢神経障害，貧血の鑑別診断において，血中ビタミンB1，B12，葉酸は，保険適応（B1：270点，B12：160点，葉酸：170点）もあるため頻繁に測定されるが，しばしば低値を認め，その結果の解釈を迷うことが多く，再検討を行った．【方法】B1，B12，葉酸のいずれかを測定した連続症例の中で，低値を呈した症例で，低下が原因とされた神経疾患について診断，予後，基礎疾患を検討する．【結果】B1測定262（神経症状ありは169）例中74例（28.2%）が24ng/ml未満，B12測定501（同192）例中54例（10.8%）が180pg/ml未満，葉酸測定110（同45）例中13例（11.8%）が3.1ng/ml未満であった．その中で補充によって改善し，低下が神経症状の原因と考えられた例は，めまい症1例，認知症2例，外眼筋麻痺1例でB1は6～15ng/ml，脊髄症2例，認知症1例でB12が162 pg/ml未満，脊髄症1例で葉酸が0.7ng/ml（ただしB12も174pg/mlと低下）であった．原因としては胃切，大酒，悪性貧血，ダイエットなどであった．その他の低値例は，他に原因があるためか，補充の時機を失していたためか無効であった例か，施設入所などで転帰不明例であった．なお渭原ら（2010）が指摘するように28ng/ml未満を潜在性B1欠乏とすると，さらにB1低下例は115例（43.9%）に増加した．【結論】ビタミン欠乏症の診断において，血中と組織中の濃度の差の問題が指摘されているが，一般に施行できる検査としての血中濃度が明らかに異常低値であればやはり有用と考えられた．また，数多く見られた正常下限以下の症例はsubclinical caseとも考えられ，ビタミン剤は保険上査定されやすく安易に投与できないが，独居老人の増加などの社会的背景を考えれば予防的投与の適応緩和が望まれる．

P(2)-276
長期間経管栄養下の神経筋疾患患者に認められた続発性カルニチン欠乏症の臨床的検討

[1]国立病院機構大牟田病院神経内科，[2]国立病院機構大牟田病院内科
藤本雄一[1]，荒畑　創[1]，後藤和也[1]，菅原三和[1]，渡邉暁博[1]，赤崎　卓[2]，
笹ヶ迫直一[1]，古谷博和[1]，藤井直樹[1]

【目的】カルニチン（以下CRN）は体内のミトコンドリア内で脂肪酸代謝に関与し，エネルギーを産生する上で重要な栄養素で動物性食品から摂取される．しかし本邦で使用されているほとんどの経管栄養剤にはCRNが含有されておらず，長期経管栄養者では原因不明の動悸や低血糖発作などの臨床症状を呈する続発性カルニチン欠乏症を来しやすいと考えられている．今回長期経管栄養下の神経筋疾患患者を対象として，血清カルニチン濃度（sCRN）と臨床所見の関連を前向きに検討した．【方法】対象は2012年4月から2012年11月の間に，経管栄養剤を使用した40例の神経筋疾患患者（ALS10例，DMD7例，MSA5例，MyD4例，SCD4例，PD3例，DRPLA3例，FCMD2例，FSHD1例，DMRV1例）と経口摂取が可能な神経筋疾患患者10例の計50例．これらの症例に対して，倫理委員会の承諾および患者，もしくはその家族への説明と了承を得た上でCRN代謝に影響を及ぼすと考えられるバルプロ酸（VPA）の内服歴，脈拍数，sCRN（総カルニチン，遊離カルニチン，アシルカルニチン），血清アルブミン値を含めた栄養状態，血清アンモニア，空腹時血糖値，肝機能，腎機能，血中BNP値を含めた心機能を定期的に測定した．【結果】sCRNは経管栄養中の症例全例で低下傾向であった．また心機能に関しては頻脈傾向がみられ，それに加えて低血糖，高アンモニア血症を認めた．CRN 1.8g/日の投与を行い，これらの症状の改善傾向を認めた．sCRNが過剰になった場合でも明らかな合併症は認めなかった．【結論】本邦で長期間経管栄養剤を行うことは続発性カルニチン欠乏症を起こし，頻脈や低血糖，高アンモニア血症，心不全を起こす事があるので注意する必要がある．本邦の経管栄養剤にはCRNの含有が不十分であり，定期的にCRNの測定や臨床症状の評価を行い，カルニチンの補充を検討する必要があると考えられた．

P(2)-277
胃切除後の銅欠乏とミエロパチーの関連

[1]信州大学医学部脳神経内科・リウマチ膠原病内科，[2]諏訪赤十字病院神経内科
吉長恒明[1]，兼子一真[2]，中村勝哉[2]，池田修一[1]

【目的】銅欠乏によりミエロパチーが惹起されることが報告されている．上部消化管の手術歴，亜鉛過剰摂取，経腸栄養などが原因と考えられているが，その頻度については明らかにされていない．本研究では胃切除後患者の血清銅を測定し，銅欠乏とミエロパチーとの関連を明らかにする．【方法】2011年10月から2012年9月の期間に当科外来受診および入院した胃切除後患者106例において，期間中に血清銅，血清亜鉛を最低1回測定．性別，年齢，再建法，化学療法の有無，術後年数および神経症状との関連を検討した．【結果】106例中男性76人（平均71歳），女性30人（平均74歳），再建法はB-Ⅰ法が44人，R-Y法が62人であり，血清銅は平均102 ±24.26μg/dl (68-128) であった．血清銅は104人で正常，2人で低値であった．そのうち1例にミエロパチーを認めた．性別，術後年数，化学療法では銅濃度における差違は認めなかった．再建法の比較では銅濃度はB-Ⅰ法で平均108±24.46μg/dl，R-Y法で平均100±25.42μg/dlとR-Y法で低下していた．亜鉛濃度と銅濃度の相関関係は認めなかった．症例の詳細は以下の通りであった．82歳女性でR-Y法で再建されていた．術後1.5年の時点で，ミエロパチー（歩行困難，臍部以下の感覚障害，膀胱直腸障害，Th5/6に異常信号）を認め，血清銅16μg/dlと低値を認めた．血清セルロプラスミン29μg/dl，VitB12 364pg/ml，葉酸12.6ng/mlと正常であった．ステロイドパルス療法（mPSL 500mg/day，3日間，2クール）と銅補充（6m/day）をおこない症状は改善した．【結論】評価し得た106例中，2例で銅低値，内1例でミエロパチーを認めた．胃切除の銅欠乏がミエロパチー発症に関与することを示唆する結果であったが，データの信憑性を確保するため，評価例数を増やす必要があると考えられた．

P(2)-278
障害者病院入院患者における低亜鉛血症および低銅血症の危険因子

[1]国立病院機構医王病院神経内科，[2]国立病院機構医王病院内科
池田篤平[1]，野崎一朗[1]，本崎裕子[1]，高橋和也[1]，石田千穂[1]，田上敦朗[2]，
駒井清暢[1]

【目的】亜鉛（Zn）や銅（Cu）の欠乏により，意識，味覚，皮膚，造血能などに障害を来す．障害者においては，摂食機能の低下や必要カロリー量の減少により，摂取量の低下が推察される．一方で意識障害など自覚症状の評価が困難で，褥瘡のリスクも高く，注意が必要である．【方法】2009年-2012年に入院し，血清Cuおよび血清Znの測定を行った症例に関し，摂取状況，血清アルブミン（Alb）などの検討を行った．【結果】対象症例は46例（66.6±13.1歳；男性29例，女性17例；経口摂取12例，経管栄養34例）．いずれも栄養状態の評価を目的に検査され，症状としては6例に貧血をみとめ，難治性の褥瘡は認めなかった．血清Znは28-143μg/dL（14例が基準値 64μg/dL未満），血清Cuは6-206μg/dL（4例が基準値 70μg/dL未満）であった．原疾患との関係は認めなかった．経口摂取群と比して経管栄養群で血清Cu・Zn値のばらつきが大きい傾向を認めた．経管栄養群において栄養剤中のCu・Zn量やその比率と血清Cu・Znに相関を認めなかった．血清Albと血清Cuは相関を認めなかったが，低Alb血症に低Zn血症が優位に多く（p = 0.18，オッズ比 5），相関関係を認めた（相関係数0.39，p = 0.007）．【結論】病状の進行した患者が多いためか経管栄養群にて血清Cu・Znのばらつきが大きい傾向があり，リスクとなり得ると考えられた．血清Zn・Cuは摂取量と相関を認めず，吸収効率や排泄の影響が大きいものと推測した．血清Znが血清Albと相関を認め，低Alb血症が消化管からの吸収障害を反映していること，血中でZnがAlbと結合していることが原因と推察され，低Alb血症が血清Zn低下のリスク因子であり注意が必要である．

P(2)-279
Wilson病10症例の臨床像と治療経過の検討

信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
小林千夏，宮崎大吾，吉田邦広，池田修一

【目的】Wilson病は小児期に肝障害，思春期以降に神経症状が出現することが多いとされるが，臨床症状は多彩である．Wilson病10症例について臨床的特徴を検討する．【方法】対象は過去35年間に受診した10例．臨床症状，治療，経過を検討した．【結果】受診時年齢は13歳から48歳．8例が未治療Wilson病であり，2例は加療中の症状増悪による紹介受診であった．未治療群の受診の契機は神経症状が7例と多数を占めたが，1例は比較的高齢で発症した溶血を伴う劇症肝炎型であった．加療中紹介となった2例のうち1例は肝硬変状態で長期に経過しており，肝細胞癌の合併がみられた．もう1例は妊娠合併例であった．10例中2例に肝移植，8例に内服による除銅治療を行った．肝移植となった例は肝細胞癌合併例，劇症肝炎型症例それぞれ1例ずつであった．除銅治療を行った群では，早期に適切な除銅治療を継続した症例は良好な経過をたどった．一方発症から受診まで長期に経過した例，除銅治療が不適切な例では神経症状が残存した．【結論】Wilson病は治療反応性良好な疾患であるが，診断・治療の遅れや不適切な管理で重篤な後遺症を残す．早期発見・早期治療及び継続した管理が重要である．

P(2)-280
副腎脊髄ニューロパチーおよび成人大脳型への移行例における頭部MRI, SPECTの比較検討

東京大学神経内科
大崎雅央，松川敬志，山本知孝，寺尾安生，後藤　順，辻　省次

【目的】副腎脊髄ニューロパチー（AMN）は約半数が10年間で成人大脳型に移行すると言われている．AMNで頭部MRI画像とSPECT画像を比較した既報告はなく，AMNおよびAMNから成人大脳型に移行した症例の頭部MRI画像およびSPECTでの機能画像の特徴を検討した．【方法】成人発症の副腎白質ジストロフィー患者のうち，AMN症例もしくはAMNから成人大脳型に移行した症例について，後方視的に頭部MRIおよびSPECT画像を比較検討した．【結果】成人発症の副腎白質ジストロフィー患者17例のうち，AMNは11例で，経過中に成人大脳型に移行した症例は4例であり，平均経過13年で成人大脳型への移行が見られた．その他のAMN7例の頭部MRI画像におけるLoes scoreは0点から2.5点であった．そのうち3例で錐体路病変，2例で錐体路以外の大脳白質の病変，1例で小脳病変を認め，1例は異常所見を認めなかった．一方SPECTでは7例全例で大脳の血流低下を認め（1例：前頭葉優位，6例：頭頂後頭葉優位），3例で小脳の血流低下があり，全例でMRIでの異常信号域以外の周在で血流低下が認められた．一方，AMNから成人大脳型に移行した4例の頭部MRI画像のうち，3例で錐体路病変，2例で小脳病変を認め，全例で造影剤の増強効果が見られた．また，SPECTでは4例全例で大脳の血流低下を認めた．頭部MRIでは錐体路以外の大脳白質病変を認めないものの，SPECTで大脳の広範な血流低下を呈する成人大脳型の例も認めた．【結論】AMNでは下肢痙性以外の神経所見に乏しく，頭部MRIでも錐体路以外の所見を呈することが少ないが，SPECTで大脳の血流低下を認める例が多い．また，成人大脳型でもMRIとSPECTの所見に乖離がある例も存在する．機能的な異常はMRIで検出が困難でSPECTで検出可能な例も存在することから，機能画像の有用性が示唆される．今後，前方視的研究により，大脳型への移行の時期を早期に判断する上で頭部MRI，SPECTの意義について検討することが重要である．

P(2)-281
副腎白質ジストロフィーのMRI所見：タイプの異なる3症例の比較

[1]都立神経病院脳神経内科，[2]都立神経病院神経小児科，[3]岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野
小出玲爾[1]，小林潤平[1]，本多正幸[1]，八谷靖夫[2]，熊田聡子[2]，下澤伸行[3]

【目的】臨床病型の異なる副腎白質ジストロフィー3症例のMRI画像を比較検討した．【方法】呈示する症例は3症例．症例1（小児大脳型ALD）：10歳代半ばの男性，11歳時に視力障害で発症．視力障害，聴力障害，痙性対麻痺が徐々に進行性．症例2（AMNから成人大脳型に移行）：30歳代前半の男性，19歳時に歩行障害で発症．歩行障害，認知症は緩徐に進行．症例3（AMN）：60歳代後半の男性，40歳頃，歩行障害で発症．症状の進行は非常に緩徐であり，現在も介助歩行可能なレベル．【結果】症例1は両側の後頭葉側脳室周囲白質から脳幹錐体路にかけて左右対称性のT2WI高信号域が認められた．症例2では23歳時には胸髄と下部頸髄の萎縮のみが認められたが，31歳時のMRIでは錐体路に沿ったT2WI高信号域が出現した．症例3は経過を通じ，軽度の小脳萎縮と胸髄萎縮が認められるのみで大脳白質病変は認められていない．いずれの症例も極長鎖脂肪酸高値を認め，遺伝子診断で確定診断が行われている．【結論】臨床病型によりMRI画像は多彩であり，特に大脳白質病変が認められない場合には診断に注意を要することがある．

P(2)-282
思春期/成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の臨床的効果の検討

[1]東京大学医学部神経内科，[2]東京大学医学部血液内科
松川敬志[1]，山本知孝[1]，熊野恵城[2]，市川　幹[2]，高橋祐二[1]，石浦浩之[1]，
三井　純[1]，田中真生[1]，後藤　順[1]，黒川峰夫[2]，辻　省次[1]

【目的】発症早期の小児大脳型副腎白質ジストロフィー（ALD）に対する造血幹細胞移植（HSCT）の有効性は確認されているが，思春期/成人大脳型ALDに対するHSCTの報告は2症例のみである．思春期/成人大脳型ALDに対するHSCTの効果を検討する．【方法】発症早期の思春期/成人大脳型ALDに対し，大脳症状を早期に検出し，迅速なHSCT施行を可能とするため，ALD18症例（思春期大脳型1，非大脳型から大脳型への移行例6，小脳脳幹型1，Adrenomyeloneuropathy（AMN）9，Addison単独型1）の経過観察を3-6ヶ月毎に行っている．平均経過観察期間は4.5年．HSCT適応基準は大脳症状発症早期，脳MRI上造影効果を伴う白質病変の検出，ALD disability rating scale Ⅰ以上とした．治療・評価プロトコールを作成し，HSCT前後の評価（神経所見，認知機能検査，ADL評価，血液学的検査，画像検査，電気生理検査）を行った．症例1（思春期大脳型）：17歳時に意欲低下の出現．18歳時に小脳性失調，構音障害が出現．症状の進行を認めた．発症12ヶ月後にHLA完全一致非血縁者間HSCTを施行．症例2（AMNから大脳型への移行例）：30歳時より両下肢痙性を進行性に認めた．35歳時脳MRI上造影効果を伴う両側側頭葉白質病変を認め，病変の拡大を認めた．大脳病変出現11ヶ月後にHLA完全一致非血縁者間HSCTを施行．【結果】症例1：HSCT後4.5年の経過で臨床経過は安定しており，構音障害の軽度改善を認める．HSCT後49日の時点で脳MRI上造影効果は消失し，小脳脳幹の軽度萎縮性変化を認めるのみである．症例2：HSCT後10ヶ月の経過で臨床経過は安定しており，脳MRI上病変の拡大はなく，造影効果も徐々に消失．2症例共にHSCT後血漿sphingomyelin中の極長鎖飽和脂肪酸の低下を認める．【結論】思春期/成人大脳型ALDに対するHSCTは有効であると考えられる．今後思春期/成人大脳型ALDに対するHSCTの有効性を確認するには症例の前向きの経過観察と早期の大脳病変の診断が重要である．

P(2)-283
パーキンソン病における起立負荷時の心電図RR間隔と脳波の相関

[1]九州大学大学院医学研究院臨床神経生理，[2]福岡リハビリテーション病院神経内科，[3]九州大学大学院医学研究院先端医療医学
緒方勝也[1]，金森祐治[2]，岡本　剛[3]，萩原綱一[1]，飛松省三[1]

【目的】パーキンソン病（PD）の自律神経障害はよく知られているが，大脳機能の変化との対応は検討されていない．心電図RR間隔と脳波を用いて，起立負荷前後の自律神経機能の変化とそれに伴う脳波変化との関連を検討する．【方法】PD 15名，高齢健常者（NO）16名で臥位，立位各5分ずつ心電図および脳波を記録した．脳波は両耳朶連結基準による頭皮上10カ所（F3，F4，C3，C4，P3，P4，O1，O2，T3，T4）のα帯域を解析対象とした．5秒を1ブロックとして，アーチファクトの混入したブロックを除去後，1被験者あたり20ブロック以上で周波数解析を行った．心電図はRR間隔の周波数解析によりHF，LF/HF成分を解析した．起立負荷前後のHF，LF/HF成分の変化と，各周波数帯域の脳波変化の関連をみるために線形モデル解析を行った．【結果】起立負荷で副交感神経機能を反映するHF成分がNO，PDともに低下した．PDでは脳波のα波ピーク周波数が徐波化し，その分布が前方に広がっていた．HFと脳波の関連を解析したところ，HFと中心頭頂部（特にC3，P3）におけるα2帯域（10～12 Hz）で有意な交互作用が見られた．すなわちNOではHF成分の抑制の程度に対しα2帯域のパワー値が不変であったのに対し，PDでは起立によるHF抑制が強いほど，α2帯域のパワー値は減少した．【考察】PDでは，起立負荷による副交感神経抑制に伴いα2パワー値が減少した．αリズムの発現機序は不明だが脳幹網様体・視床・皮質投射経路が関与すると考えられている．PDでは延髄迷走神経背側運動核や延髄中間網様部に変性が生じるとされ，これが自律神経と脳波の機能変化をもたらし，NOとは異なるHF－脳波変化の異常につながった可能性がある．また，この病態はα波の徐波化と頭皮上分布の異常とも関連しているかもしれない．

P(2)-284
パーキンソン症候群における表面筋電図を用いた寝返りの検討

聖隷浜松病院神経内科
杉山崇史，内山　剛，山本大介，武内智康，佐藤慶史郎，清水貴子，大橋寿彦

【目的】体幹の筋トーヌスを制御する基本的な神経機構は脳幹と脊髄に存在すると言われている．我々は第53回日本神経学会学術大会で，パーキンソン病（PD）で四肢優位側向きの上肢先行の寝返り困難が目立つ場合，黒質病変側へ投射する経路に関わる障害が存在する可能性について報告した．今回は，PD以外のパーキンソン症候群における体幹機能について，表面筋電図（sEMG）を用いて上肢先行の寝返り時の傍脊柱筋（psm）の筋放電に注目して評価した．【方法】対象はレビー小体型認知症（DLB）患者5例（年齢74歳±4歳，罹病期間2.2年±1年），大脳皮質基底核変性症（CBD）患者5例（年齢71歳±9歳，罹病期間2.6年±0.6年），進行性核上性麻痺（PSP）患者3例（罹病期間2.7年±0.6年），多系統萎縮症（MSA）患者8例（年齢64歳±6歳，罹病期間2.3年±2年，MSA-C 5例，MSA-P 3例），特発性正常圧水頭症（iNPH）患者1例（年齢81歳，罹病期間6年）．sEMGは両側T4-5レベルのpsmに約3cm間隔で電極を配置．下肢を使用できる条件と，膝を押さえて下肢を使用できない上肢先行の寝返りにおけるpsmの筋放電を比較した．【結果】CBDとiNPHでは四肢優位側向きの上肢先行の寝返りで寝返り方向（床側）のpsmの筋放電が下肢使用時と同等だった．一方，MSAでは8例中4例で四肢優位側向きの上肢先行の寝返りで床側のpsmの筋放電が乏しくなった．さらに，DLBでは5例中2例，PSPでは3例中2例，MSAでは8例中3例において，両側どちらの寝返りでも筋放電が乏しかった．【結論】パーキンソン症候群間で上肢先行の四肢優位側向きの寝返り時における床側psmの筋放電には差異が示唆され，sEMGを用いた寝返りに着目することで，疾患毎の体幹機能の特徴を捉えることができる可能性がある．

P(2)-285
経頭蓋的磁気刺激（TMS）によるパーキンソン関連疾患の抑制時間（SP）の特徴

[1]小山市民病院神経内科，[2]自治医科大学内科学講座神経内科部門
川上忠孝[1]，藤本健一[2]，中野今治[2]

【目的】進行性核上性麻痺（PSP），正常圧水頭症（iNPH），パーキンソン病（PD）で，TMSの刺激強度変化に伴う抑制時間（SP）の差異を比較検討する．【方法】PSP61例，iNPH40例，PD93例．上肢は円形，下肢はダブルコーン型コイルでTMSを実施した．上肢は母指対立筋，下肢は前脛骨筋に皿型記録電極を貼付し安静時運動閾値（MT）を測定した．被検筋に随意収縮を加えさせ，MTの100%，120%，150%及び200%で単発のTMSを行い，運動誘発電位（MEP）の立ち上がりから筋放電が再度出現するまでの時間を加算処理してSPとした．【結果】SP（mSec）は，上肢では100%: 70/118/110，120%: 105/179/156，150%: 151/210/197，200%: 200/259/222，下肢では100%: 93/125/153，120%: 130/183/201，150%: 173/240/256，200%: 206/278/284（PD/PSP/iNPHの順）であり，上肢では全てPD＜iNPH＜PSP，下肢では全てPD＜PSP＜iNPHと，上下肢ともPSP・iNPHよりもPDでのSP短縮が全刺激強度で明らかであった．上肢では全刺激でPD-PSP間に有意差があり，100%及び120%ではPD-iNPH間に有意差を認め，150%及び200%ではiNPH-PSP間にも有意差が認められた．下肢では全刺激でPD-PSP間とPD-iNPH間で有意差があり，100%ではPSP-iNPH間にも有意差を認めた．同一疾患内で上下肢を比較すると，PSPでは150%刺激で上肢よりも下肢SPが有意に延長した．一方iNPHはPSPとは異なり，全刺激強度で上肢よりも下肢でのSP延長が著明だった．PDでは200%刺激以外で下肢よりも有意に上肢SPが短縮していた．【結論】TMS刺激強度の違いにより，PSP・iNPH・PDのSP値に特徴的所見を認めた．これは大脳皮質内抑制系ニューロンの障害の差異を反映していると思われ，TMSがこれらの鑑別に役立つ可能性がある．

P(2)-286
アルツハイマー病の脳磁図において閉眼により出現するα活動の検討

[1]金沢大学病院脳老化・神経病態学（神経内科），[2]金沢工業大学先端電子技術応用研究所，[3]金沢大学大学院脳情報病態学（神経科精神科），[4]横河電機株式会社
池田芳久[1]，佐村木美晴[1]，初坂奈津子[2]，吉田光宏[1]，町谷知彦[1]，
小野賢二郎[1]，菊知　充[3]，春田康博[4]，樋口正法[2]，山田正仁[1]

【目的】閉眼にて出現する脳磁図（MEG）のα活動について，アルツハイマー病（AD）患者と健常者（NC）の差異を検討する．【方法】対象：AD群10例（MMSE平均 20.9点）と，年齢適合した NC群14例（MMSE平均 28.9点）．MEG測定：安静仰臥位にて閉眼と開眼で各2分間．解析：記録されたMEGデータについて，大脳皮質各部位のα帯域のパワー（Pα）を推定して標準脳上に投射し，閉眼時と開眼時のパワーの差分（ΔPα = Pα（閉眼）－Pα（開眼））を算出し，AD群とNC群で比較した．【結果】AD群ではNC群と比較し，両側の頭頂葉，楔前部，後頭葉でΔPαの低下を認めた．このうち，右頭頂葉（p = 0.008），右楔前部（p = 0.0303），左楔前部（p = 0.0164）ではAD群でNC群に比してΔPαの有意な低下を認めた．【結論】ADでは，閉眼により出現するMEG α活動が右頭頂葉と両側楔前部で低下することが考えられる．

P(2)-287
メマンチンがアルツハイマー病の認知機能に及ぼす影響について
－ERPでの検討－

獨協医科大学病院神経内科
高野雅嗣，渡邉由佳，星野哉雄，伊澤直樹，田中秀明，平田幸一

【目的】メマンチンは，NMDA受容体を選択的に拮抗し，過剰なグルタミン酸による神経障害を防ぐ作用で，中等度以上のアルツハイマー病（AD）の症状進行抑制薬である．しかし，メマンチンが認知機能にどのように作用するかその病態はまだ明らかでない．メマンチンが，AD患者の認知機能改善にどのように影響するかを調べるため，事象関連電位（ERP）を用いて評価した．【方法】既に塩酸ドネペジルにて加療中のADと診断された患者21名（男性8名，女性13名，平均年齢70.0±9.0歳，服用塩酸ドネペジルは平均8.2±2.4mg/日）．メマンチン投与前および維持量に到達して約3カ月後に，Mini-Mental State Examination（MMSE）とERPを施行した．ERPには，2音弁別オドボール課題を用い，受動課題とした．脳波上の得られたデータから，N1，P3の頂点潜時および振幅を計測した．メマンチン投与にて，MMSEの改善がみられた群と悪化群でERPに差があるかを調べるため，2群を比較検討した．【結果】検査を施行した21名中，メマンチン投与後にMMSEが改善または不変例は11名（平均年齢64.9±11.1歳）であり，悪化例は10名（平均年齢65.8±6.7歳）であった．ERPは，MMSE改善群で，投与後にN1の振幅が投与前と比べ有意に増大し，MMSE悪化群では投与後のN1の振幅が投与後に有意に減高した．【結論】ERPのN 1成分とは聴覚刺激が到達してから約100 msの潜時で，頭頂部優位に陰性に現れる外因性の聴覚誘発電位あり，注意に関連するとされる．上側頭回が発生源とも言われており，メマンチンが，この領域を刺激し注意力が上昇した結果，MMSE改善をもたらす可能性が示唆された．ERPは，メマンチンの認知機能改善をもたらす病態の解明に有効であると思われた．

P(2)-288
パーキンソン病関連疾患と多系統萎縮症の前庭誘発筋電位検査（VEMP）

国立精神・神経医療研究センター神経内科
塚本　忠，金井雅裕，川添僚也，佐藤和貴郎，佐野輝典，田港朝也，
西川敦子，三橋佳奈，向井洋平，古澤嘉彦，小川雅文，村田美穂

【目的】VEMPは前庭器球形嚢の機能を表わす．パーキンソン病（PD），進行性核上性麻痺（PSP），大脳皮質基底核変性症（CBD），多系統萎縮症（MSA）の症例にVEMPを施行し，出現率について考察した．【方法】PD 24例（男: 女 7: 17，平均年齢69.9歳（48-84歳）），PSP 8例（4: 4，73.9歳（66-83歳）），CBD 2例（1: 1，77.5歳），MSA 5例（1: 4，61.8歳（43-72歳））．対象群として，健常例1例（52歳男），筋萎縮性側索硬化症2例（75歳男，74歳女），シェグレン症候群1例（53歳女）の計4例（平均63.5歳）を用いた．日本光電（株）のニューロパックを使用し，測定は胸鎖乳突筋の筋腹と同胸骨付着部に電極を置いた．一側で2回以上施行し再現性を確認した．P13，N23の潜時と振幅（N23-P13）を測定した．【結果】PD，PSP，CBD，MSA，対照群のVEMP出現数（出現率）を両側出現数/一側出現数/出現しない症例数で表示すると，PD 3/6/15（12.5%/25%/62.5%），PSP 0/4/4（0%/50%/50%），CBD1/0/1（50%/0%/50%），MSA 3/1/1（60%/20%/20%），対照群 4/1/0（75%/25%/0%）．全ての群でP13，N23の潜時の延長はなかった．【結論】PDは対照群に比べてVEMP出現率が低く，PSP，CBD，MSAは高い傾向にあった．PDでは両側出現率よりも一側出現率が高く（PSPもその傾向があった），PDやPSPの易転倒性の一因として前庭機能障害が関与している可能性がある．MSAでは出現率，特に両側出現率が高く，PDとの鑑別に利用できる可能性が高い．【結語】パーキンソン病関連疾患およびMSAのVEMPでは各疾患によって出現率に差が出る可能性が高い．

P(2)-289
Postictal generalized EEG suppression（PGES）の予測因子

[1]東北大学大学院てんかん学分野，[2]東北大学大学院神経内科学分野，[3]東北大学大学院神経外科学分野
神　一敬[1]，板橋　尚[1]，加藤量広[2]，岩崎真樹[3]，中里信和[1]

【目的】Postictal generalized EEG suppression (PGES) は，てんかん発作後に全般性に脳波活動が抑制される現象である．近年，Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) との関連で注目されているが，その実態はまだ十分に知られていない．本研究の目的はPGESの実態を調査し，その予測因子を明らかにすることである．【方法】対象はビデオ脳波モニタリング検査を行った173例（13～75歳，男78例）．このうち二次性全般化発作を含む強直間代発作（GTCS）をきたした24例，計38回の脳波所見を後方視的に調べた．PGESは「発作終了後30秒以内に背景波が全般性に振幅10μV以下に抑制されるもの（筋電図や体動，呼吸，電極のアーチファクトは許容）」と定義されている．この定義に基づき，日本臨床神経生理学会認定医（脳波分野）が全記録の判読を行った．PGESに関連する因子を調べるため，PGESありの群（PGES+）となしの群（PGES−）において①年齢，②性別，③てんかん国際分類，④発作起始の側方性，⑤脳波上の発作起始からGTCS起始までの時間，⑥GTCSの持続時間，の比較検討を行った．また，てんかん分類別にPGES出現率を算出した．【結果】PGESは24例中14例（58%），GTCS計38回中17回（45%）と高率に認められた．PGES+群と−群の2群間で，①年齢，②性別，④側方性，⑤脳波上の発作起始からGTCS起始までの時間，⑥GTCSの持続時間，の各項目に有意差はみられなかった．てんかん分類別の検討では，PGESが全般てんかんと側頭葉てんかんで高率（それぞれ4/4例，8/9例）にみられ，逆に前頭葉てんかんでは低率（2/8例）であった．【結論】PGES出現率が側頭葉てんかんと前頭葉てんかんで大きく異なる点は興味深い．PGESの出現機序は不明であるが，てんかん分類によりPGES出現率に差がみられる点から，GTCSへ進展する際の発作伝播経路の違いが関与している可能性が示唆される．

P(2)-290
Electroencephalographic features of Benign Adult Familial Myoclonic Epilepsy

[1]産業医科大学病院神経内科，[2]産業医科大学若松病院神経内科
豊田知子[1]，赤松直樹[1]，田中章浩[1]，山野光彦[1]，辻　貞俊[1]，魚住武則[2]

Purpose: To investigate electroencephalography (EEG) features of benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME). **Methods:** The diagnostic criteria for BAFME in this study were the presence of generalized tonic-clonic seizures, myoclonus or myoclonic seizures, positive family history of epilepsy and absence of known neurological disorders that causes myoclonic epilepsy. We reviewed interictal EEG (EEG 1100, Nihonkoden, Japan) findings of 14 BAFME patients (5 men, 9 women) who were treated between April 2005 and August 2012. EEG findings of idiopathic generalized epilepsy (IGE) were reviewed for comparison. **Results:** Mean age at EEG performed was 62 ± 11 years (range 43-76) in BAFME and 45 ± 8 years (range 33-67) in IGE. We selected 10 generalized spike and wave complexes (GSW) per patient randomly. We reviewed GSW which were found at rest with eye closing, not under activation procedure such as photic stimulation or hyperventilation. The mean frequency of GSW was 4.3±1.0 Hz (mean±SD) in BAFME and 3.1 ±1.3 Hz in IGE. There was a statistically significant differences ($p = 0.0019$) between the two groups. The mean amplitude of GSW was 80.1μV (80.1 ± 36.6 μV) in BAFME and 72.7 μV (72.7 ± 37.1 μV) in IGE. There were no statistically significant differences ($p>0.05$) in the amplitude of SWC between the two groups. Photoparoxysmal responses were noted in all BAFME patients but 2 in IGE patients. **Conclusion:** Faster frequency of GSW than IGE accompanied with photoparoxysmal response may be the EEG features of BAFME.

P(2)-291
片頭痛患者の脳波での光駆動出現について－第2報－

獨協医科大学神経内科
高嶋良太郎，田中秀明，渡邉由佳，平田幸一

【目的】片頭痛患者においては，光・音過敏等の脳過敏性の存在による症状が知られており，診断基準にも盛り込まれている．片頭痛の光過敏を誘発するのと類似した脳波の視覚刺激に対する反応として，閃光刺激に対する光駆動が知られており，片頭痛患者ではH-responseと呼ばれる光駆動の特徴も報告されているが，その臨床的意義はまだ明確とはなっていない．片頭痛患者の頭痛間歇期の脳波を視察的に検討した．【対象】国際頭痛分類第2版で片頭痛と診断され，脳波を施行した25名（男/女=6/19，年齢21-50歳，前兆のある片頭痛/前兆のない片頭痛=12/13）．【方法】片頭痛発作間歇期に，安静閉眼の状態で脳波を20部位より記録し，3-5-8-10-13-15-18-20Hzからなる各10秒間の閃光刺激における光駆動の有無を観察した．そして，背景活動及び光駆動がみられた周波数，そして光駆動が後頭葉以外に出現していた場合にはその部位を調査した．【結果】殆どの患者において背景活動は8－13Hzのα帯域であった．多くの患者で光駆動を認めたが，背景活動とほぼ同等の光刺激により出現していた．また，光駆動は15Hz以上の周波数でも明瞭に観察されH-responseの存在が確認された．なお，光駆動が見られた患者の一部では後頭葉以外の領域においても同期した光駆動が観察されたが，光駆動の全般化が見られた症例は多くが片頭痛の長期罹患者であり，頭痛の長期化と関連があることが推察された．【考察】片頭痛患者においては発作間歇期においても高率に光駆動が確認された．光駆動が後頭葉以外の領域にも出現する経路，意義については更なる検討が必要と思われた．今後，症例数を増やしトポグラフィによる検討も交えていく予定である．

P(2)-292
視覚刺激における脳磁図を用いた加齢および疾患における影響

[1]名古屋大学大学院医学系研究科医療技術学専攻，[2]名古屋大学医学系研究科神経内科学，[3]名古屋大学大学院医学系研究科リハビリテーション療法学専攻
後藤沙絵[1]，岡田有以[1]，山田純生[3]，上村純一[3]，賓珠山稔[3]，平山正昭[1,2]

【目的】パーキンソン病では振戦などの運動症状の他にも，多くの非運動症状がある．その非運動症状の中の1つとして幻覚があり，これがQOLの悪化や介護者の負担になる場合がある．本研究では，幻覚の解明のため，脳磁図を用いた視覚誘発脳磁場（VEF）記録を行い末梢から視覚野に至る視覚経路の反応を測定した．本研究では，高齢者と若年者の比較による加齢変化を検討し，一部パーキンソン病患者でのデータとも比較検討した．【方法】高齢健常者（12名），若年健常者（10名）およびパーキンソン病（8名）患者を対象とした．測定には全頭型160チャンネル軸型脳磁計（PQ1160C，横河電機）を使用した．被験者は安静仰臥位にて視野中央の固視点を注視し，前方スクリーンに黒白のパターンリバーサル（checker画像）および，明暗のみを感知できるよう辺縁をぼかした画像（non-checker画像）の2種類の視覚刺激を左半側視野に提示した．【結果】高齢者と若年者ともにchecker画像では潜時50ms付近から，non-checker画像では70ms付近からVEF成分が認められた．波形のピーク潜時に高齢者と若年者で有意差は認められなかったが，checker刺激の第2から第3波のピーク間潜時で有意差が認められた．また，non-checker刺激におけるピーク間潜時に年齢による有意差はみられなかった．また，幻覚のないパーキンソン病患者においては高齢者と明らかな違いが認められなかった．【結論】高齢者は若年者より視覚認知経路の違いがあり，特に明暗より形を認知する機能が低下する可能性が考えられた．

P(2)-293
脳血管障害片麻痺患者の筋緊張亢進の要因に関する誘発筋電図による検討

[1]関西医療大学，[2]関西医療大学大学院，[3]藤田保健衛生大学医学部，[4]京都大学
鈴木俊明[1,2]，山下　彰[2]，文野住文[2]，鬼形周恵子[1]，谷万喜子[1,2]，
浦上さゆり[1]，若山育郎[1,2]，吉田宗平[1,2]，才藤栄一[3]，藤原哲司[4]

【目的】脳血管障害片麻痺患者の筋緊張亢進は，一次的障害としての痙縮だけでなく，二次的障害としての筋短縮も考慮する必要がある．本研究では，筋緊張亢進の病態について，誘発筋電図で痙縮と筋短縮を鑑別できるか否か検討した．【方法】本研究に同意を得た脳血管障害片麻痺患者6名（男性1名，女性5名），平均年齢56歳を対象として，背臥位で正中神経刺激での誘発筋電図を母指球筋から記録した．誘発筋電図の測定は，弱刺激から最大上刺激まで刺激強度を増加させて記録し，その際のH波，F波の出現様式を両側で検討した．また，最大M波振幅も測定した．H波，F波出現様式は，次の4つのパターンに分類した（Suzukiら 2002）．タイプ1は，刺激強度の増加にともないF波のみ出現する．タイプ2は，弱刺激でH波が出現しその後H波消失後にF波が出現する．タイプ3は，弱刺激でH波が出現し，その後もH波は消失せずにF波が出現する．タイプ4は，弱刺激でH波が出現し最後まで消失しない．先行研究で，筋緊張が正常域であるのはタイプ2，筋緊張亢進はタイプ3，4であると報告している．また，筋短縮の検討として，両側のM波最大振幅を比較した．臨床所見は，母指球筋のMAS（Modified Ashworth Scale），母指球筋の筋萎縮・ROM制限の有無，上肢の腱反射を検討した．【結果】非麻痺側の出現様式は全例タイプ2であった．麻痺側の出現様式はタイプ2が2名，タイプ3が3名，タイプ4が1名であった．タイプ2の臨床所見は全体的にMAS0もしくは1，腱反射は正常域もしくは軽度亢進であった．タイプ3はMAS2もしくは3，腱反射中等度亢進であった．タイプ4は，MAS3，腱反射高度亢進であった．また，タイプ3，4で筋萎縮，ROM制限を認める症例では麻痺側M波振幅の低下を認めた．【結論】脳血管障害片麻痺患者の筋緊張の病態は痙縮を反映するH波，F波の出現様式および，筋短縮を反映するM波振幅の変化によって鑑別できる可能性が示唆された．

P(2)-294
球脊髄性筋萎縮症における中枢運動伝導時間・第二報

[1]名古屋大学大学院医学系研究科神経内科，[2]名古屋大学高等研究院，[3]名古屋大学医学部保健学科
鈴木啓介[1]，勝野雅央[1]，坂野晴彦[1,2]，須賀徳明[1]，橋詰　淳[1]，眞野智生[1]，
荒木　周[1]，鈴木淳一郎[1]，水谷泰彰[1]，中村友彦[1]，平山正昭[1,3]，祖父江元[1]

【目的】球脊髄性筋萎縮症（SBMA）における病変の主座は，脊髄や脳幹にある下位運動ニューロンであり，上位運動ニューロンの変性・脱落や核内封入体は確認されない．しかし最近，SBMAにおける上位運動ニューロン障害の存在を示唆する報告が散見される．我々の以前の検討では，SBMA患者で上肢の中枢運動伝導時間（CMCT）が延長していることが示唆されたが，この際の測定方法は上肢のF波を用いて算出しておらず，CMCTの延長が下位運動ニューロンの神経根障害を反映している可能性も考えられる．そこで今回，症例数を増やし，神経根障害の影響が少ないと考えられる測定方法も導入した上で，SBMAにおける上位運動ニューロン障害の可能性について詳細な検討を行った．【方法】遺伝子検査で診断が確定している70例のSBMA患者（平均年齢51.2歳）を対象とした．上肢のCMCTについては，従来の運動皮質と頸髄で磁気刺激を行い，その差で計算する方法（従来法）に加え，運動皮質での磁気刺激からF波を利用して求めた末梢運動路の成分を差し引く，いわゆるF+M-1/2の公式を利用する計測も実施した（F波法）．下肢のCMCTはこれまでと同様，F+M-1/2の公式を利用して計測した．17例の健常コントロール（平均年齢51.5歳）でも同様の方法でCMCTを計測した．【結果】従来法での上肢CMCT は，SBMA患者が7.6ms，健常コントロールが7.4msであった（$p = 0.71$）．F波法ではSBMA患者が6.7ms，健常コントロールが6.5msであり（$p = 0.63$），いずれの方法でも有意な延長は認めなかった．下肢CMCTについてもSBMA患者で14.5ms，健常コントロールで13.8ms と有意な延長は認めなかった（$p = 0.29$）．【結論】CMCTを用いた評価では，SBMA患者における上位運動ニューロン障害を示唆する所見は得られなかった．

O(3)-1-1
頚動脈プラーク不安定化の分子機構

[1]三重大学医学部神経内科，[2]三重大学医学部脳神経外科，[3]鈴鹿回生病院脳神経外科，[4]三重病院臨床研究部
新堂晃大[1]，種村　浩[2]，矢田健一郎[1]，朝倉文夫[2]，当麻直樹[2]，阪井田博司[2]，濱田和秀[3]，藤澤隆夫[4]，滝　和郎[2]，冨本秀和[1]

【目的】ヒト生体内におけるプラーク不安定化の分子機構を解明する．【対象】頚動脈アテローム硬化症に対し頚動脈ステント留置術（CAS）を施行した患者41例，および頚動脈内膜剥離術（CEA）を施行した患者17例．【方法】術前MRIでplaque imageを用いでプラークを不安定，安定の2群に分類した．術前動脈ライン，CAS前後の狭窄部から血液を採取し血清に分離した．CAS施行時に回収した遠位フィルターに付着した塞栓子を採取した．塞栓子とCEA標本でパラフィン切片を作成した．血液サンプルではIL-1β，IL-6，IL-10，IFNγ，TNFα，MMP-9，E-selectin，ICAM-1，VCAM-1，アディポネクチンをELISA マルチプレックスビーズアレイシステム（Luminex）で，またpentraxin 3（PTX3）と高感度CRP（hsCRP）をELISA法で測定しアルブミン濃度で補正した．パラフィン切片は病理学的に検討した．【結果】IL-6，IL-1β，E-selectin，TNFα，PTX3，hsCRP値は不安定プラーク症例の狭窄部で有意に上昇を認めた．アディポネクチンとIL-10は安定プラーク症例で有意に上昇していた．術前動脈ラインの血清ではPTX3が不安定プラーク群で優位に上昇，アディポネクチン値は低下を認めた．病理学的には不安定プラークでIL-6，PTX3の発現を認めた．【結論】症候性プラークのCAS後局所血中のIL-6 増加が報告されている．今回の検討から（1）不安定プラーク局所でIL-6のみでなく，E-selectin，PTX3，hsCRPの産生と関連すること，（2）プラーク局所でのIL-10が安定プラークで関与すること，（3）全身血管で増加したアディポネクチンがプラークの関与していることが示唆された．

O(3)-1-2
レンズ核線条体動脈領域梗塞の新たな進行予測因子としての中大脳動脈壁在プラーク

京都第二赤十字病院脳神経内科
永金義成，山本康正，牧野雅弘，武澤秀理，小泉　崇，蒔田直輝

【目的】近年，high-resolution MRIを用いて頭蓋内動脈の壁在プラークの検出が可能となり，中大脳動脈（MCA）水平部のプラーク評価が試みられている．レンズ核線条体動脈（LSA）領域梗塞ではしばしば急性期に進行性運動麻痺（PMD）を来たすが，PMDの予測因子は充分に明らかにされてはいない．High-resolution MRIによるT1高信号プラークはプラーク内の出血や脂質コアを示唆するとされるが，PMDに関連するか否かについて検討した．【方法】対象は，2011年12月から2012年11月に入院した急性期LSA梗塞30例（平均71歳，男19例）．塞栓源性疾患，または病巣側MCA水平部に50%以上の狭窄を有する例は除外した．MRI撮像は，1.5T MRI（Achieva; Philips Medical Systems）を用い，拡散強調画像で急性期梗塞巣を診断した．病巣側MCAの壁在プラークを3次元高速スピンエコー（VISTA）法を用いた脂肪抑制T1強調画像で評価し，MCA水平部遠位の背側に高信号プラークを認める場合を病的プラークとした．病的プラークのあるものをP群，ないものをnon-P群とし，背景因子，危険因子，臨床症状を比較した．【結果】病的プラークは13例（43%）に認めた．P群（平均75歳，男性9例）とnon-P群（平均68歳，男性10例）で年齢，性別，危険因子，入院時重症度に差はなかった．PMDは，P群で13例中7例（54%）に認めたのに対し，non-P群では17例中1例（6%）のみであった（P=0.009）．退院時転帰（modified Rankin scale中央値）は，non-P群1に対してP群で3と不良であった（P=0.031）．MRAでは，P群の6例（46%），non-P群の2例（12%）にMCA壁不整を認めた（P=0.049）．【結論】病巣側MCAに認められる病的プラークは，急性期の進行性運動麻痺と強い関連が認められた．不安定プラークが症状の進行と関連している可能性があり，画像上の予測因子ともなり得る．

O(3)-1-3
急性期虚血性脳卒中患者の冠動脈カルシウムスコアに関する検討

[1]国立循環器病研究センター脳血管内科，[2]国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科，[3]国立循環器病研究センター放射線部，[4]国立循環器病研究センター脳神経外科
石上晃子[1]，古賀政利[2]，松島勇人[1]，下村　怜[1]，有廣昇司[2]，山田雅亘[3]，森田奈緒美[3]，飯原弘二[4]，峰松一夫[1]，豊田一則[1]

【目的】「糖尿病を合併した循環器疾患の血行再建術に関する研究」（主任研究者 飯原弘二）の一環として，急性期虚血性脳卒中患者のCoronary Artery Calcification Scoring（CACS）を測定し，CACS高値に関連する因子と脳心血管イベントとの関連を調べる．【方法】発症24時間以内に入院した入院時NIHSSスコア4以下の急性期虚血性脳卒中連続例のうち，同意が得られた45例を前向きに登録し，経皮的冠動脈形成術後，透析例を除外した42例（女性17例，69±11歳，アテローム血栓性5例，心原性5例，ラクナ7例，その他9例，TIA16例）で検討した．体幹CTから冠動脈3枝の石灰化をAgatston法に基づいて定量化し，値の総和をCACSとした．高度石灰化群（CACS≧100）と軽度石灰化群（CACS＜100）に分け，背景，検査所見，脳卒中発症後の脳心血管イベントを検討した．【結果】高度石灰化群は17例（40%）で，軽度石灰化群に比し性差はなく，高齢（74±8歳対66±11歳，p=0.014）であった．糖尿病（65%対24%，p=0.008）が多く，喫煙（6%対40%，p=0.014）が少なかった．高度群にラクナ梗塞はなかった．入院中の症状増悪・再発に差はなかった．年齢，性別，喫煙で補正後も，糖尿病（OR 4.97，95% CI 1.08 -28.73）は高度石灰化群と関連した．脳卒中発症後274日目に心筋梗塞（CACS; 275），187日目に不安定狭心症（1625），102日目に冠攣縮性狭心症（0）の発症を各1例認め，前2例で糖尿病を合併した．他の1例で157日目に脳内出血（60）の発症があった．【結論】軽症の急性期虚血性脳卒中症例の冠動脈高度石灰化群に糖尿病の合併が多く，糖尿病合併高度石灰化群11例中2例で脳卒中発症後1年以内に動脈硬化を原因とする虚血性心疾患イベントが出現した．

O(3)-1-4
Cerebral microbleedsと多価不飽和脂肪酸の関連についての検討

富山大学附属病院神経内科
田口芳治，高嶋修太郎，山本真守，林　智宏，吉田幸司，小西宏史，温井孝昌，平野恒治，道具伸浩，田中耕太郎

【目的】多価不飽和脂肪酸のなかでイコサペント酸（EPA）の低値は虚血性脳卒中に関連し，JELIS試験により低用量スタチン系薬剤で脂質異常症を治療中の患者において，EPA製剤の併用が脳卒中再発予防に有効であることが示された．一方，イヌイット族のようにEPAの過剰摂取により脳出血の増加も報告されている．しかしながら，日本人においてEPA濃度と脳出血の関係は不明である．今回，脳出血の危険因子であるcerebral microbleeds（CMBs）と多価不飽和脂肪酸の関連について検討した．【方法】頭部MRIと脂肪酸4分画を測定した外来通院中の慢性期脳梗塞患者148例（平均年齢70±12歳，男性100例）を対象とした．T2*画像でCMBsの有無を評価し，年齢，性別，危険因子，脳梗塞の病型，腎機能，コレステロール，脂肪酸4分画（ジホモ-γ-リノレン酸:DHLA，アラキドン酸:AA，イコサペント酸:EPA，ドコサヘキサエン酸:DHA）などの検査データ，大脳白質病変（Fazekas分類）についてCMBsに関連する因子を検討した．【結果】CMBsあり群は48例（32.4%）であった．単変量解析では糖尿病（p＜0.05），脳出血の既往（p＜0.01），ラクナ梗塞（p＜0.05），eGFR低値（p＜0.01），大脳白質病変（PVH，DSWMH）（p＜0.01）が有意にCMBsの存在と関連していた．脂肪酸4分画については，DHLA，AA，EPA，DHAともに両群間で有意差はなかったが，EPA/AA比はCMBsあり群で有意に低値であった（p＜0.01）．CMBsの存在を区別するcut off値は，eGFRが64.3ml/min/1.73mm^2，EPA/AA比は0.30，PVHは2，DSWMHは2であった．多変量解析ではEPA/AA比0.3以下（p＜0.01），DSWMH2以上（p＜0.05），eGFR64.3 ml/min/1.73mm^{2}以下（p＜0.05）が有意にCMBsの存在と関連していた．【結論】EPA/AA比の低値（0.3以下）はCMBsの存在と関連しており，脳出血予防のためにも脂肪酸バランス（EPA/AA比）の是正が重要である可能性がある．

O(3)-2-1
Hyperdense vessel signは機械的血栓除去術の再開通予測因子と成りうるか？

[1]名古屋市立東部医療センター神経内科，[2]名古屋市立東部医療センター脳神経外科
大村真弘[1]，山田健太郎[1]，大野貴之[2]，出村光一朗[2]，多田昌史[1,2]，松尾州佐久[2]，山田剛平[1]，北村拓海[2]，阿南知世[1]，橋本信和[2]，金井秀樹[2]，紙本　薫[1]

【目的】Hyperdense MCA sign（HMCAS）やhyperdense BA sign（HBAS）などのhyperdense vessel sign（HVS）を呈する血栓は，赤血球主体の血栓と考えられ，フィブリン主体の血栓と比較すると粘度及び変型能が高く，機械的除去術がより有効と考えられる．急性期脳梗塞における血栓除去術の再開通率をHVS群，非HVS群に分けて後方視的に検討した．【対象及び方法】2011年3月から2012年10月までの間に機械的血栓除去術が施行された急性期脳梗塞連続23症例のうち，clipによるartifactのためHVSが評価できなかった1例を除外した22例を対象とした．TIMI grade II以上を有意な再開通とした．【結果】22例の内訳は男性7例，女性15例，平均年齢73歳であった．17例（77%）が心原性脳塞栓症であり，1例（5%）がアテローム血栓性脳梗塞，4例（18%）がその他の脳梗塞であった．発症時NIHSS scoreの平均値は18であった．7例（32%）においてtPA IV後に血栓除去術が追加された．血栓除去術の内訳は11例においてMerci Retrieval Systemが，10例においてPenumbra Systemが，1例において両者が使用された．HVSは6例（27%）に認め，HMCASが3例，M2 dot signが1例及びHBASが2例において認められた．HVSを認めた6例のうち，5例（83%）においてgrade II以上の有意な再開通を認め，2例において完全再開通を認めた．一方，HVSを認めなかった16例のうち，7例（44%）において有意な再開通を認め，完全再開通は1例において認めた．HVS群では非HVS群と比較して有意な再開通が多い傾向にあった（83% vs 44%，p＜0.1）．【結論】HVSを呈する症例では機械的血栓除去術がより有効である傾向が示唆された．

O(3)-2-2
脳梗塞に対する血栓溶解療法の早期再開通例ではMRIでの側副血行路サインが消失する

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[2]東京医科歯科大学医学部附属病院血管内治療科，[3]武蔵野赤十字病院脳神経内科
岩澤絵梨[1]，一條真彦[1]，石橋　哲[1]，三木一徳[2]，鎌田智幸[3]，水澤英洋[1]

【目的】中大脳動脈（MCA）閉塞による脳梗塞では側副血行路として脳軟膜動脈が拡張し，MRAで閉塞側の後大脳動脈（PCA）が長く描出されるPCA Laterality sign（PCALs）が認められる．我々は，血栓溶解療法前のPCALs出現が独立した予後良好因子であることを報告したが，本研究では血栓溶解療法後のPCALsの出現頻度及び意義を検討した．【方法】2007年4月から2012年11月までにA病院を受診した脳梗塞患者（n = 1835）のうち，MCA閉塞に対して経静脈的血栓溶解療法を施行し，施行前及び発症2週間以内にMRIを施行した症例を対象とし，臨床情報，画像情報を収集した．血栓溶解療法前，1日後のNIH脳卒中スケールスコア（NIHSS），発症2週間以降の梗塞範囲を転帰とし，1日後のNIHSSが施行前から10点以上低下もしくは2点以下に改善し，MRAで再開通が確認できた場合を早期再開通と定義し，PCALsとの関連を後ろ向きに解析した．【結果】46症例が選択基準に合致し，24例で血栓溶解療法前にPCALsが検出された．PCALs出現率は病型によって差はなかったが，PCALs陽性群（n = 24）では陰性群（n = 22）と比較して皮質領域の梗塞範囲が有意に少なかった（p = 0.02）．PCALs陽性群のうち血栓溶解療法後に12例でPCALsが消失し，PCALs消失率はアテローム血栓性と比較し心原性脳梗塞で優位に高かった（p = 0.037）．PCALs消失と早期再開通には関連する傾向を認めた（p = 0.09）．【結論】側副血行路サインであるPCALsの出現は血栓溶解療法に対する良好な治療反応性と関連する．さらに，早期再開通が達成されるとすみやかに消失することから，MRAでの主幹動脈描出より鋭敏に血栓溶解療法後の機能的な灌流改善を判定する指標となりえる．

O(3)-2-3
脳主幹動脈閉塞症に対する脳血管内治療におけるMRA-DWI mismatchと機能予後との関連

[1]埼玉医科大学国際医療センター神経内科，[2]杏林大学第一内科（神経内科），[3]岐阜大学大学院脳神経外科，[4]神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科，[5]国立病院機構九州医療センター脳血管内科，[6]大阪大学大学院医学系研究科神経内科学，[7]川崎医科大学脳卒中医学教室，[8]中村記念病院脳神経外科，[9]国立循環器病研究センター脳神経内科
出口一郎[1]，傳法倫久[2]，吉村紳一[3]，榎本由貴子[3]，江頭祐介[3]，坂井信幸[4]，岡田　靖[5]，北川一夫[6]，木村和美[7]，瓢子敏夫[8]，山上　宏[9]，棚橋紀夫[1]

【目的】ペナンブラ領域を予測する指標としてMRA-DWI mismatch（MDM）が注目されている．今回我々は，脳主幹動脈閉塞症例に対する脳血管内治療におけるDWI-ASPECTSを用いたMDMの有用性について検討した．【方法】2010年7月1日から2011年6月30日までにRESCUE-Japan Registryに登録された発症24時間以内の脳主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞1442例のうち，内頚動脈・中大脳動脈閉塞症例で，脳血管内治療で再開通（TICI≧2b）を認めた190例を対象とした．MDM［MDM陽性:DWI-ASPECTS≧6，MDM陰性:DWI-ASPECTS＜6］の有無と90日後の予後（mRS），症候性頭蓋内出血（NIHSS score≧4点の悪化）との関連を検討した．【結果】発症24時間以内の患者は143例，発症3時間以降は47例（8時間以降9例）であった．発症3時間以内のMDM陽性群は118例，陰性群25例であった．90日後のmRSは，MDM陽性群（mRS 0-1:39.8%，2-6:60.2%），MDM陰性群（mRS 0-1:12.0%，2-6:88.0%）とMDM陽性群で臨床転帰が有意に良好であった（P=0.01）．症候性頭蓋内出血は，MDM陽性群で有意に少なかった（MDM陽性群 3.4%，MDM陰性群 24.0%，P=0.002）．発症3時間以降のMDM陽性群は40例，陰性群は7例であった．90日後のmRSは，MDM陽性群（mRS 0-1:35.0%，2-6:65.0%），陰性群（mRS 0-1:28.6%，2-6:71.4%）であり両群間に有意差は認められなかった．症候性頭蓋内出血は全例認められなかった．【結論】発症3時間以内のMDM陽性例に対する脳血管内治療の安全性および有効性が示された．症3時間以降の症例に関しては，MDM陽性例に対する脳血管内治療の有効性は認められなかった．

O(3)-2-4
CT-DWI reversed discrepancyが脳梗塞病巣判定に与える影響

[1]済生会熊本病院神経内科，[2]水俣市立総合医療センター神経内科，[3]大分大学医学部総合内科学第三講座，[4]ブリティッシュコロンビア大学，[5]熊本大学大学院神経内科学
河野浩之[1,2]，平野照之[3]，中島　誠[1,4]，稲富雄一郎[1]，米原敏郎[1]，安東由喜雄[5]

【目的】通常DWIは，CTよりも超急性期脳梗塞の虚血病巣を鋭敏に検出することができる．しかしDWIで信号変化のない領域にCTでは早期虚血変化が認められることがあり，reversed discrepancy（RD）として知られている．本研究の目的は，RDが超急性期脳梗塞の病巣範囲の評価に与える影響を明らかにすることである．【方法】脳梗塞発症から3時間以内に，CT，DWIの両方を施行した前方循環系脳梗塞連続例を対象とした．Alberta Stroke Programme Early CT Score（ASPECTS）をCT，DWIで評価し，それぞれCT-ASPECTS，DWI-ASPECTSと名づけた．ASPECTSの10領域のうち1領域以上にRDを認めるものをRD群と定義し，非RD群との間で，CT-ASPECTS，DWI-ASPECTSを比較した．【結果】全164例のうち，RDを40例（24%）に認めた．CT-ASPECTSとDWI-ASPECTSとの間には，有意な相関があった（$\rho = 0.76$, $p < 0.01$, Spearman rank test）．中央値を比較したところ，DWI-ASPECTSはCT-ASPECTSよりも，全症例（8 vs. 10，$p<0.01$），および非RD群（9 vs. 10，$p<0.01$）において低値であったが，RD群においては高値であった（7 vs. 5, $p<0.01$）．平均値の比較では，DWI-ASPECTSはCT-ASPECTSよりも全症例で0.75，非RD群で1.25低かったが，RD群では0.80高かった．【結論】RDを有する症例におけるDWI-ASPECTSは，脳梗塞病巣を過小評価するおそれがあり注意を要する．

O(3)-3-1
血圧脈波検査を用いた脳梗塞患者における動脈硬化の評価 －ABI，baPWV，CAVIの比較－

[1]川崎医科大学脳卒中医学教室，[2]兵庫県立姫路循環器病センター神経内科
佐治直樹[1,2]，木村和美[1]，清水洋孝[2]，喜多也寸志[2]

【目的】ABI，baPWV，CAVIは，血圧脈波検査によって非侵襲的に測定される．これらの指標は，動脈硬化を反映して脳梗塞などの脳血管疾患と関連すると報告されている．しかし，脳梗塞患者における動脈硬化の評価にどの指標が最も有用であるかについては，未解明である．【方法】2003年10月から2011年9月に，842人（正常群：脳卒中未発症連続460例，小血管群：主幹動脈狭窄のない穿通枝梗塞連続280例，大血管群：アテローム血栓性梗塞連続102例）を対象に血圧脈波検査を実施した．研究期間の前半でForm®（オムロンコーリン社）を用いてABIとbaPWVを，後半でVasera®（フクダ電子社）を用いてABIとCAVIを測定した．脳梗塞発症群では，発症1週間後に血圧脈波検査を実施した．前半群と後半群において，血圧脈波検査の測定値や測定時の血圧と患者背景と比較した．正常群との比較に，Dunnettの検定を用いた．【結果】測定時の血圧は，正常群や大血管群よりも小血管群で高値だった．ABIの比較では，大血管群は前半群（中央値：1.13 vs. 1.08）でも後半群（1.14 vs.1.06）でも正常群より有意に低値だったが（$p<0.001$），正常群と小血管群では有意差を認めなかった．baPWVの比較では，小血管群（中央値：20.8 m/s）は大血管群（21.0 m/s）とほぼ同等で，いずれも正常群（17.1 m/s）より有意に高値だった（$p<0.001$）．CAVIの比較では，正常群（中央値：9.1），小血管群（9.9），大血管群（10.7）と順に増加し，いずれも正常群よりも有意に高値だった（$p<0.001$）．【結論】ABIは小血管群の動脈硬化性変化を反映しなかった．baPWVは小血管群の血圧高値に影響された可能性がある．CAVIは，正常群，小血管群，大血管群の動脈硬化性変化を血圧に影響されずに反映した可能性がある．

O(3)-3-2
超急性期穿通枝梗塞の24時間血圧・脈拍測定と急性期増悪・機能予後不良との関連

京都第二赤十字病院神経内科
山本康正

【目的】急性期穿通枝梗塞は一定の比率で神経症状の増悪（NW）をきたし予後不良となる例が存在する．超急性期の24時間血圧・脈拍測定（ABPM）を行い，その指標がどのようにNWおよび機能予後不良（PF）と関連しているかを検討した．【方法】発症24時間以内に入院した穿通枝系梗塞101例について，入院後12時間以内にABPMを行い，収縮期血圧（SBP），拡張期血圧（DBP），脈拍（PR）について，24時間平均（24h）日中，夜間平均値を算出した．24h-SBPはhSBP（＞150mmHg），24h-DBPはhDBP（＞85mmHg），24h-PRはhPR（＞70）とした．穿通枝入口部近傍閉塞群をBADと分類した．【結果】NW群は26例（25.7%）にみられた．3ヶ月後mRS3以上のPF群は16例（15.8%）にみられた．NW+群：NW－群で，24h-SBPは156.9：147.5 mmHg（p=0.036），24h-DBPは89.7：85.8 mmHg（p=0.13），24h-PRは74.6：68.0（p=0.014），とくに，夜間PRは72.6：65.1（p=0.0072）と24h-SBPと24h-PR，特に夜間PRが有意にNW+群で高かった．年齢･性調整後のNW+群（vs NW－群）に対するオッズ比は，hSBP：2.8（p=0.031），hDBP：1.4，hPR：4.2（p=0.0049），BAD（vs non-BAD）：5.4（p=0.0008）で，non－dipperはいずれも有意の関連はなかった．hPRとBADは多変量解析で，各々，3.6（p=0.016），4.8（p=0.0026）と，ともに有意であった．hSBP も2.7（p=0.051）と関連する傾向にあった．PF +群：PF－群で，24h-SBP，24h-DBP，24h-PRはともに有意でなかった．年齢・性を調整したPF +群（vs PF－群）に対して有意なオッズ比を示したのは，BAD群：10.4（p=0.0005），NW+群：9.5（p=0.0009）のみであった．【結論】NWには，BADタイプが強く関連するが，24h-SBP高値および 24h-PR高値，BADタイプと独立して関連している．特にNWでは夜間PRが高く，夜間交感神経系亢進が示唆される．しかし，機能予後不良には，BADタイプNW+群のみが有意に関連した．

O(3)-3-3
脳卒中と鑑別を要する脊髄硬膜外血腫-13例の臨床的検討

脳神経センター大田記念病院脳神経内科
原　直之

【目的】脊髄硬膜外血腫は，特発性が多く，典型的には血腫部位より放散する突然の背部痛を初発症状とし，続いて運動麻痺や感覚障害が進行する．しかし，実際には疼痛の程度や麻痺の程度・分布は様々で，初診時に脳血管障害との鑑別に苦慮する事もある．当院で経験した本疾患13例の臨床的検討を行った．【対象・方法】対象は2002年以後10年間で入院加療を行った急性脊髄硬膜外血腫13例（男性6例，女性7例）である．平均年齢は64.6歳（27歳～84歳）であった．確定診断は頚髄CTまたはMRIにて行った．各症例の病歴，症状，画像所見，原因，抗血栓薬内服の有無について検討した．【結果】13例中6例で手術加療，その他は保存的加療を行った．12例は症状改善，1例は大動脈解離（硬膜外血腫と関連不明）で死亡した．原因は，11例が特発性，1例が外傷性，1例が胸髄レベルの髄膜腫の術後発症だった．血腫部位は，胸髄の術後症例以外は，頚髄から上位胸髄であった．アスピリン内服が1例，ワルファリンカリウム内服が1例あったが，症状の増悪因子ではなかった．11例で血腫形成部位より放散する疼痛の訴えを認めたが，その程度は軽重様々であった．また運動麻痺が最終的に四肢麻痺や対麻痺となった患者でも，当初は左右どちらかの片麻痺から始まっていた．保存的加療を行った1症例は，発症3時間以内の右上下肢麻痺で来院し，tPA静注療法を施行され，その後に本症と診断された症例であった．【結論】脊髄硬膜外血腫の症状は様々で，疼痛がない場合や軽度の場合があり，麻痺を呈する症例では初期は片麻痺を呈していることが多い．稀な疾患ではあるが，初診時に脳血管障害と誤診する可能性があり，本疾患の存在を認識して診療に当たることは重要である．因みに現行の超急性期tPA静注療法の適応に関する禁忌注意項目には，本症に対する考慮はされていない．

O(3)-3-4
MELAS脳卒中様発作急性期に対するアルギニン治療の第3相オープン試験結果

久留米大学医学部小児科
古賀靖敏

【目的】MELASの脳卒中様発作急性期に対する治療適応を取得する目的で，アルギニンの静注試験を，日本医師会治験促進センター採択の医師主導治験として行った．【方法】選択基準は，MELASの診断基準を満たし，かつミトコンドリアtRNAのA3243G変異を有する患者とした．除外基準は，心・腎不全，糖尿病，認知症がない事とした．脳卒中様発作発現後6時間以内に基幹病院に受診し，アルギニン塩酸塩10%溶液を体重あたり5mlの量で一時間かけて静注した．評価方法は，脳卒中様発作に起因した頭痛，吐気・嘔吐，四肢の麻痺，視野異常，けいれん，意識障害につき時間経過とともに改善度を評価した．プライマリーエンドポイントの頭痛，吐気・嘔吐については，臨床評価スケールとともにVASでも判定した．【結果】2年間の治験期間中，11施設の協力病院で18名の患者登録があったが，そのうち14エピソード（10症例）についてアルギニンによる介入研究を行った．その結果，治療開始後の2時間では，種々の症状の改善は見られなかったが，注射後6，12，24時間後では，明らかに患者の症状の改善が確認された．先行臨床研究で，プラセボではほとんど症状の改善がみられなかった事から（Neurology 2005），脳卒中様発作急性期に対するアルギニン治療の有効性が確認された．MELASに由来すると思われる有害事象以外は，特に重篤な合併症の報告は観察できなかった．一例で，静注療法を一週間続けた患者で，重篤な高Cl 性代謝性アシドーシスが発現したが，その他の重大な副作用は見られなかった．【結論】MELASの脳卒中様発作急性期に対するアルギニン治療の有効性が確認された．世界に先駆けたMELAS治療薬の開発として，平成24年度内に適応症の承認申請を行う予定である．

O(3)-4-1
後方循環系梗塞に先行するTIAとめまい

[1]平塚共済病院神経内科，[2]横浜市立大学医学部神経内科
中江啓晴[1]，川端雄一[1]，山本良央[1]，田中章景[2]，城倉　健[1]

【背景】一過性の片麻痺や失語といった特異的な症状を呈する前方循環系のTIAと異なり，後方循環系のTIAには不明な点が多い．【目的】後方循環系TIAの特徴と症候性脳梗塞との関連を明らかにする．【対象と方法】2011年4月～2012年9月に入院した後方循環系の脳梗塞患者全例を対象とし，発症から90日前までの先行TIA（一過性の神経脱落症状）の有無をアンケート調査して，症候性脳梗塞との関連を比較検討した．【結果】観察期間中に入院した脳卒中患者715例の中で，本研究の対象となる後方循環系の梗塞は111例であった．後方循環系梗塞に先行するTIAは29.7%（33例）に認められ，めまいが66.7%（22例），構音障害が24.2%（8例）であった．先行TIAがめまいであった場合，13.6%に構音障害を伴ったが，72.7%は単独で生じており，持続は1分以上10分以内（40.9%）で，回数は1回（50%）ないし2～5回（45.5%）が多かった．めまいから梗塞に至るまでの期間は1週間以内が多く（45.5%），背景に高血圧や脂質異常症をはじめとする複数の危険因子を有していた（86.4%）．【結語】後方循環系梗塞に先行するTIAはめまいが多い．複数の危険因子を持つ患者が1分以上10分以内の持続のめまいを訴えた場合には，たとえ1回のみであっても1週間以内に後方循環系の梗塞を生じる可能性があるので注意を要する．

O(3)-4-2
心房細動を有するTIA例の特徴

[1]国立循環器病研究センター脳血管内科，[2]「一過性脳虚血発作（TIA）の診断基準の再検討，ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」班
黒沼由香[1,2]，上原敏志[1,2]，木村和美[2]，岡田　靖[2]，長谷川康博[2]，棚橋紀夫[2]，鈴木明文[2]，高木繁治[2]，中川原譲二[2]，長尾毅彦[2]，永廣信治[2]，小笠原邦昭[2]，内山真一郎[2]，松本昌泰[2]，有井一正[2]，飯原弘二[2]，豊田一則[1]，峰松一夫[1,2]

【目的】心房細動（AF）は，一過性脳虚血発作（TIA）の重要な原因の一つである．今回我々は，多施設共同後ろ向き研究データを用いて，AFを有するTIA患者の特徴を検討した．【方法】対象は，2008年1月から2009年12月の間に，全国13施設に入院した発症後7日以内のTIA例とした．調査内容は，年齢・性別・既往歴・臨床症状・ABCD^2 score・血液検査所見・頭部MRI所見・入院中の脳心血管イベント発症の有無であった．AFの有無で2群に分け，調査項目を比較検討した．【結果】対象となった464例（69±13歳，男性292人）中79例（17%）がAFを有し，AF有群は無群に比べて，高齢（74±9 vs. 67±14歳，P=0.0001）で，在院日数が長かった（15±9 vs. 14±20日，P=0.046）．ABCD^2 scoreに差は認めなかった．血液検査では，血小板（Plt）が低値（19.2±6.8 vs. 22.5±7.4万/μl，P<0.0001）で，BUN（18.3±7.4 vs. 16.9±9.8 mg/dl，P=0.004），Creが高値（1.2±1.7 vs. 1.0±1.3 mg/dl，P=0.008）であった．頭部MRI拡散強調画像（DWI）の高信号域陽性率は両群間で差はなかった（28% vs. 20%，P=0.10）が，AF有群は，単発（24% vs. 10%，P=0.002）で，最大径15 mm以上（11% vs. 4%，P=0.001）の病巣が多かった．入院中の，TIA再発や脳梗塞・虚血性心疾患・全身性塞栓症の発症は，いずれも両群間で有意差を認めなかった．【結論】今回の検討により，AFを有するTIA患者は有さない患者と比べて，高齢で，Pltが低くBUNやCreが高く，DWIでは単発や大きな病巣が多いという特徴が明らかとなった．

O(3)-4-3
心房細動，主幹動脈病変のないTIA症例における早期脳梗塞発症に関する検討

[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
尾原知行[1]，上原敏志[1]，豊田一則[1]，鈴木理恵子[1]，長束一行[2]，峰松一夫[1]

【目的】初診時に心房細動（AF）や主幹動脈病変（LAA）を認めるTIA症例では，脳梗塞発症高リスク群として積極的な治療介入が行われるが，これらを伴わないTIA症例における早期治療開始後の脳梗塞発症リスクに関してはあまりわかっていない．本検討ではAF・LAAのないTIA症例における早期脳梗塞発症に関して検討する．【方法】2009年1月から2012年10月までに入院した発症48時間以内のTIA症例のうち，初診時の頭部MRIを含む各種検査でAF・LAA（責任血管になりうる脳主幹動脈の50%以上狭窄あるいは閉塞）を認めないTIA症例における入院7日以内の脳梗塞発症例の特徴，脳梗塞発症の予測因子を検討した．【結果】TIA303例中AF・LAAを認めない症例は151例（男性61%，年齢66.9歳，ABCD^{2}スコア中央値5）で，そのうち12例（8.0%）が入院7日以内に脳梗塞を発症した（AF・LAA例では6.6%）．12例のTIAの特徴は全例がABCD^{2}スコア4点以上，11例が運動麻痺を呈し，うち10例の症状がラクナ症候群の定義を満たした．初診時拡散強調画像（DWI）陽性例は6例であった．発症した脳梗塞は12例中9例が穿通枝領域梗塞で，8例が24時間以内に発症した．単変量解析ではラクナ症候群（P=0.025），運動麻痺（P=0.043），DWI陽性（P=0.039）が早期脳梗塞発症に有意に関連した．多変量解析では運動麻痺を呈するラクナ症候群（Odds比7.87，95%信頼区間1.98-52.5，P=0.023）が脳梗塞発症の独立した予測因子であった．【結論】AF・LAAを認めないTIA症例でも，AF，LAAを認める例と同等の早期脳梗塞発症リスクがあり，特に運動麻痺を呈するラクナTIAを疑う症例では，早期の脳梗塞発症に注意を払う必要がある．

O(3)-4-4
一過性脳虚血発作のうち一過性黒内障で発症した症例の特徴について

[1]国立循環器病研究センター脳血管内科，[2]「一過性脳虚血発作（TIA）の診断基準の再検討，ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」班
田中弘二[1,2]，上原敏志[1,2]，松島勇人[1,2]，藤並　潤[1,2]，宮城哲哉[1,2]，峰松一夫[1,2]，木村和美[2]，岡田　靖[2]，長谷川康博[2]，棚橋紀夫[2]，鈴木明文[2]，高木繁治[2]，中川原譲二[2]，有井一正[2]，永廣信治[2]，小笠原邦昭[2]，内山真一郎[2]，松本昌泰[2]，飯原弘二[2]，豊田一則[2]

【目的】一過性黒内障（TMB）は一過性の単眼性の視力障害であり，一過性脳虚血発作（TIA）の一症状とされているが，本邦でのその頻度や臨床的特徴は明らかになっていない．本邦のTIA症例に占めるTMBの頻度や特徴を明らかにする．【方法】2008年から2009年までに本邦の13の脳卒中専門施設に入院した発症7日以内のTIA症例を後ろ向きに登録したデータベースを用いた．登録された464例のうち，十分な病歴が聴取されABCD^{2}スコアが計算可能であった症例で，頸部血管の評価並びに急性期に頭部MRI拡散強調画像（DWI）での脳虚血病巣の有無が評価された340例を対象とした．TMB単独ないしTMBを含む症状で発症した群（TMB群）と他の症状で発症した群（非TMB群）とで臨床的特徴，検査画像所見，入院中のイベントの有無を比較した．【結果】10例（2.9%）がTMB群に分類された．非TMB群と比較してTMB群は，発作持続時間が5分以内と短い例が有意に多く（30.0% vs. 6.7%，p = 0.030），発症から3時間以内の来院が有意に少なかった（20.0% vs. 56.1%，p=0.047）．心房細動や高血圧症，脂質異常症，糖尿病の頻度には差がなかった．TMB群は非TMB群よりABCD^{2}スコアが有意に低値であり（中央値 3 vs. 5，p<0.001），頸部内頸動脈に狭窄病変を有する頻度が有意に高かった（30.0% vs. 8.2%，p=0.049）．DWI陽性の頻度には有意差がなく（30.0% vs. 22.4%，p=0.700），入院中の脳梗塞ないしTIAの再発の頻度にも有意差はなかった（10.0% vs. 7.9%，p=1.000）．【結論】TMB症例は，症状持続時間が短い例が多く，発症後早期に来院する頻度が低かった．ABCD^{2}スコアは有意に低いものの，頸動脈病変を有する頻度が高く，また心房細動やDWI陽性の頻度も低くなかった．TMBは他のTIA症状と同様に脳梗塞の前段階としての注意を要する病態であり，さらなる啓発が必要と考えられた．

O(3)-5-1
生体液中のα-ヌクレインは単量体で存在する

[1]京都府立医科大学神経内科，[2]京都府立医科大学分子脳病態解析学，[3]京都府立医科大学基礎老化学
建部陽嗣[1]，徳田隆彦[1,2]，石井亮太郎[1]，渡邊義久[3]，田口勝敏[3]，笠井高士[1]，辻村　敦[3]，水田依久子[1]，水野敏樹[1]，田中雅樹[3]，中川正法[1]

【目的】近年，α-シヌクレイン（αsyn）蛋白（分子量：14kDa）は生理的に4量体で存在するとの報告がなされた．しかし，その後神経細胞や赤血球においてαsyn蛋白は単量体で存在することが報告されるなど，いまだ不確定な要素が多い．本研究では，生体液中のαsyn蛋白の分子構造を明らかにすることを目的とした．【方法】CSFもしくは赤血球を分子篩クロマトグラフィー（SEC）（Superose12）にて分画後，ウェスタンブロット（WB）・ELISA・MALDI/TOF MSによりαsynを検出・解析した．同様に，野生型，および，二量体を形成するA140C変異型αsyn蛋白を大腸菌から精製し，SECによって分画後，αsynを検出した．生体液αsynと精製αsynとを比較することにより，生体液中のαsyn分子構造を検討した．【結果】生体液中のαsynは，SECでは約60kDa画分に存在することをWB及びELISAにより確認したが，WBでは単量体（14kDa）の大きさでバンドが検出された．これらの結果は，精製した野生型αsynでも同様であった．MALDI/TOF MSによって，CSFの60kDa画分中に14kDaの蛋白を確認した．一方，A140C変異αsynは，SECで100kDa以上の分画に存在し，WBでは28kDaの大きさでバンドが検出された．【結論】以上の結果より，各実験において約60kDaに検出されるαsynは単量体であると考えられ，生体液中のαsynは4量体ではなく単量体で存在していると結論した．

O(3)-5-2
糖化パーキン蛋白の機能解析

[1]徳島病院神経内科，[2]徳島病院臨床研究部
三ツ井貴夫[1]，牧由紀子[2]，十河正子[2]，藤本美希[2]，川村和之[1]，乾　俊夫[1]

目的：我々はパーキンと結合しミトコンドリアまで誘導する新規の蛋白klokin 1を見出した．klokin1はchondroitin polymerizing factor（ChPF）遺伝子のスプライシング変異体であり，ChPFによりパーキンは糖化が促進されることを我々は昨年度に報告した．本研究では　糖化パーキン蛋白の細胞内局在ならびに機能解析を行った．対象と方法：His-パーキンを培養細胞に導入し，Niキレートカラム，Q-セファロースカラムで精製した．また，His-パーキン導入細胞よりミトコンドリア分画を分離し，トリプシン処理を行い，ミトコンドリア内局在を検討した．さらに，パーキンのE3活性をin vitroならびにin vivoにおいて解析した．結果：Q-セファロースカラムにより，His-パーキンは52 kDaと58 Daの2つの分子量を有する異なる蛋白として分離された．この中の58 Daの蛋白はレクチンブロットに反応し，また抗o-GlcNAc抗体で染色されたことから，糖化されたパーキンであると考えられた．ミトコンドリア内局在の検討では58 Daパーキンは内膜のマーカーであるANT1と同じ挙動をとったが，52 Daパーキンは外膜マーカーであるDVAC1と同じパターンを示した．パーキンのE3活性は，in vivoにおいてはChPFを過剰発現させると抑制された．さらにin vitroのE3活性は52 kDaパーキンに比べて58 Daパーキンでは低下していた．結論：パーキンはChPFにより糖鎖が付加されミトコンドリア内膜まで運搬されていること，糖化パーキンはE3活性が抑制されていることが示唆された．

O(3)-5-3
Klokin 1ファミリーならびにパーキンの細胞死抑制作用

[1]徳島病院臨床研究部，[2]徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学，[3]京都大学神経内科
牧由紀子[1]，三ツ井貴夫[1]，藤本美希[1]，十河正子[1]，川村和之[1]，梶　龍兒[2]，澤田知世[3]，高橋良輔[3]

【目的】近年パーキンは細胞質に局在し，ミトコンドリアのオートファジーに関与していることが注目されている．一方，私達はパーキンが細胞内のミトコンドリアに存在し，そのbiogenesisを促進することを報告した．またパーキンと結合しミトコンドリアまで運搬する新規蛋白Klokin 1の存在も報告した．Klokin 1はChondroitin Polymerizing Factor (ChPF) のスプライシング変異体であることから，本研究ではKlokin 1ファミリーならびにパーキンの細胞死抑制作用について検討した．【方法】神経培養細胞系を用いてパーキンおよびKlokin 1ファミリーを過剰発現した細胞においてCell Viabilityを測定した．さらにMEFおよびヒト線維芽細胞を用いて同様の検討を行った．さらにMPP+を添加した細胞においても同様の検討を行った．【結果】Klokin 1ファミリーの過剰発現でミトコンドリアのパーキン発現は著明に増加した．また，パーキンおよびKlokin 1ファミリーは単独の導入でもCell Viabilityは増加するものの，両者を同時に添加するとさらに効果は増強された．一方，パーキンKO MEFにおいてパーキンを過剰発現させた場合にはCell Viabilityは増加するものの，ChPFの過剰発現では増加しなかった．この結果はヒト線維芽細胞を用いた系においても同様の結果が得られた．【結論】Klokin 1ファミリーはパーキン存在下で細胞死抑制作用を発揮することが示唆された．

O(3)-5-4
若年発症パーキンソン病原因遺伝子産物ATP13A2の機能解析

[1]順天堂大学脳神経内科，[2]星薬科大学臨床化学，[3]京都大学臨床神経学，[4]順天堂大学神経生物学形態学，[5]京都大学放射線遺伝学，[6]順天堂大学老研センター
佐藤栄人[1]，里　史明[2]，松井秀彰[3]，小池正人[4]，金井数明[1]，斉木臣二[1]，舩山　学[6]，武田俊一[5]，内山安男[4]，高橋良輔[3]，服部信孝[1]

【目的】遺伝性パーキンソン病の発症機序としてタンパク分解系の異常が指摘されてきたが，実際のところ神経細胞死にいかに関与するかについては不明な点も多い．我々は本邦での遺伝性パーキンソン病PARK9 (ATP13A2のF182L変異) の家系を見出し報告 (Ning et. al. Neurology 2008，Kanai K，et al. Mov Disord 2009) してきた．その原因遺伝子産物ATP13A2がリソソームに局在するタンパク質であることに着目し，タンパク分解系の異常をきたすモデルになるであろうとの仮説のもと遺伝性パーキンソン病の病態を明らかにする．【方法】培養細胞にATP13A2変異体を一過性に発現させることにより局在の変化を観察した．さらには安定抑制細胞を採取し，リソソームの機能を生化学的に評価するとともに，電顕により微細構造物の蓄積を検討した．同様にATP13A2ノックダウンメダカにて神経細胞死を検討した．【結果】ATP13A2は本来リソソームに局在するが，変異タンパク質は小胞体からリソソームに輸送されないことによりリソソームの機能異常をきたすことが推測された．そこでATP13A2遺伝子を抑制すると，神経系細胞特異的に細胞死を誘発することが明らかとなった．ノックダウン細胞には膜様構造物や異常なリソソームが多数観察され，カテプシンD活性を測定したところ有意な低下を示した．これらの現象はリソソームの機能不全による二次的な変化と考えられた．既知の病的変異を有するATP13A2ノックダウンメダカは1年の経過でドーパミン細胞の細胞死が誘発されるとともにカテプシンDの活性低下がみられた．【結論】ATP13A2変異はリソソーム機能不全を引き起こし，細胞内異常構造物の蓄積をもたらし神経変性の原因となることが明らかになった．神経細胞死の機序としてタンパク分解系の異常が一層強く示唆された．

O(3)-6-1
Parkin遺伝子欠損マウスはミトコンドリア脆弱性による難聴を若齢から呈する

[1]京都民医連中央病院神経内科，[2]京都大学大学院医学研究科臨床神経学，[3]先端医療センター再生医療研究部，[4]和歌山県立医科大学神経内科，[5]京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
西尾佳子[1,2]，猪原匡史[3]，伊東秀文[4]，高橋良輔[2]，浜口清海[5]，山本典生[5]，伊藤壽一[5]

【目的】ヒトにおける*Parkin*遺伝子の変異は，Parkinタンパク質の機能欠失による黒質ドパミン産生細胞の神経細胞死を誘導し，劣性遺伝性の家族性パーキンソン病の原因となる．しかし既報では，*Parkin*欠損マウスに明らかな神経細胞死は見出されず，パーキンソン病発症機序の解明が遅れる原因となっている．本研究では*Parkin*欠損マウスの網羅的行動解析を行うことで，新規の表現型を探索し，*Parkin*欠損による神経変性機序を明らかにする．【方法】4ヶ月齢のエクソン3欠損*Parkin*ノックアウトマウスに対して，網羅的行動解析を行った．新規に確認した表現型に対し，生理学的検査，組織学的検査を行い，経時的変化を野生型マウスと比較検討した．また生後2日の蝸牛感覚上皮を組織培養し，ミトコンドリア呼吸鎖複合体I阻害薬であるロテノン負荷試験を行い，作用機序を解析した．【結果】*Parkin*欠損マウスは，恐怖条件付け試験で音による条件付けが有意に障害されていた．聴性脳幹反応検査では，1ヵ月齢より始まる進行性の聴力低下を来していた．聴力機能の維持に関わるラセン神経節細胞，血管条，外有毛細胞を組織学に解析したところ，ラセン神経節細胞数に変化はなく，血管条の機能評価においても両群に差は認めなかったが，外有毛細胞数が3ヵ月齢より有意に減少していた．外有毛細胞を主とした内耳機能を評価するDPOAE (歪成分耳音響射検査) では，2ヶ月齢において高音域より機能低下を認め，3ヵ月齢では低音域まで機能低下が拡大していた．*Parkin*欠損マウスの組織培養では，外有毛細胞がロテノンに対する脆弱性を示し，外有毛細胞の脱落は，ミトコンドリア脆弱性に起因する可能性が強く示唆された．【結論】Parkinはミトコンドリア機能を介して外有毛細胞の維持・生存に貴重な役割を果たしている可能性がある．

O(3)-6-2
GBAの機能喪失によりパーキンソン病モデルショウジョウバエの神経変性は増悪する

[1]国立精神・神経医療研究センター，[2]京都大学大学院生命科学研究科
鈴木マリ[1]，藤掛伸宏[1]，和田圭司[1]，上村　匡[2]，永井義隆[1]

【目的】パーキンソン病 (PD) の発症には，遺伝学的・病理学的解析およびモデル動物を用いた解析から，αシヌクレイン (αSyn) の質的あるいは量的な変動が重要な役割を担うと考えられている．近年，遺伝疫学的研究からゴーシェ病の原因遺伝子であるグルコセレブロシダーゼ (GBA) の遺伝子変異がPD発症の強力な危険因子であることが明らかになったが，どのようなメカニズムによりPD発症が促進されるのかについては，未だ十分な知見は得られていない．そこで我々は，世代時間が短いために利便性が高く，遺伝学的解析に適した*in vivo*モデルであるショウジョウバエを用いて，GBA機能喪失がPDモデルにおける病態，およびαSyn毒性に与える影響とそのメカニズムを検討した．【方法・結果】野生型αSynを発現するトランスジェニックショウジョウバエ (αSyn fly) とGBA遺伝子に対するdsRNAを発現するショウジョウバエ (GBA-RNAi fly) とを交配し，両者を神経系あるいは複眼に発現させた．その結果，αSyn/GBA-RNAi flyではαSyn flyと比べて運動機能障害，複眼変性が進行性に有意に増悪した．一方，ゴーシェ病変異型GBA L444Pの共発現によってもαSyn fly の運動機能障害の増悪を認めた．ウェスタンブロットの結果，GBAの機能喪失によりαSynの発現量に有意な変化は認めなかったが，免疫組織学的解析から，GBAの機能喪失によりGBA基質であるグルコシルセラミド (GluCer) の蓄積を認め，プロテイナーゼK耐性 (不溶性) の αSynが蓄積していることが明らかとなった．【結論】本研究の結果から，GBAの機能喪失により蓄積したGluCerとの会合によってαSynの不溶化 (質的変化) が促進され，PDの発症が促進される可能性が示唆された．

O(3)-6-3
日本人パーキンソン病における網羅的遺伝子解析

[1]順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態・治療研究センター，[2]順天堂大学医学部脳神経内科，[3]順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座
吉野浩代[1]，富山弘幸[2,3]，今道洋子[2]，李　元哲[1]，大垣光太郎[2]，安藤真矢[2]，舩山　学[1,2]，服部信孝[1,2,3]

【目的】日本人パーキンソン病 (PD) において，遺伝性PDの原因遺伝子について網羅的解析を行い，変異の頻度や特徴を明らかにする．【方法】日本人PD患者1649家系1794人 (家族性PD (FPD) 764家系907人，孤発性PD (SPD) 815人，遺伝形式不明PD 70人) について，*parkin*，*PINK1*，*PLA2G6* は全エクソン，*ATP13A2*，*LRRK2*，*VPS35*，*DCTN1* は変異が報告されているエクソンについて直接塩基配列決定法により変異解析を施行した．*SNCA* と*parkin* ではTaqMan，MLPA法により欠失・重複変異を解析した．【結果】病的と考えられる変異頻度は全症例で17.7%であった．FPDでは21.2%であり，遺伝形式別では常染色体優性遺伝性PD (ADPD) は14.6%，常染色体劣性遺伝性PD (ARPD) は34.6%であった．SPDでは14.8%，その内，発症年齢が50歳以下の症例に限ると17.2%であった．変異陽性症例の内，FPD，SPDのいずれも*parkin* 変異が最も多く，ARPDとSPDでは*PINK1* 変異が，ADPDでは*SNCA* 変異がこれに続いた．また*parkin*，*PINK1*，*PLA2G6* では，複数の新規変異がヘテロ変異として同定された．【結論】ARPDに限らずFPD，あるいは遺伝的要因の関与が大きいと推測される若年発症性PDでは*parkin* の変異解析は重要である．しかし大部分のFPDでは既知原因遺伝子に変異はなく，未知遺伝子の関与が示唆され，新規原因遺伝子探索を検討している．また，今回同定された*parkin*，*PINK1*，*PLA2G6* の新規ヘテロ変異は，日本人健常者100人には認められないrare variantで感受性遺伝子として関与している可能性が考えられるが，その病的意義については更なる検討が必要である．

O(3)-6-4
遺伝性ジストニアの臨床遺伝学的研究

[1]徳島大学病院神経内科，[2]神鋼病院神経内科，[3]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
瓦井俊孝[1]，宮本亮介[1]，村上永尚[1]，小泉英貴[1]，宮城　愛[1]，宮崎由道[1]，藤田浩司[1]，佐藤健太[1]，松井尚子[1]，松本真一[2]，向井洋平[3]，坂本　崇[3]，和泉唯信[1]，梶　龍兒[1]

【目的】遺伝性ジストニアの頻度，遺伝子型と臨床病型の関連を明らかにする【方法】遺伝性ジストニアが疑われる症例30例を対象に既知のジストニア遺伝子に変異がないか調べた．また家系内におけるジストニアの出現部位・重症度を比較検討した (動画供覧)．【結果】DYT1，DYT6，DYT10，DYT11に変異を持つ家系が見出された．DYT6，DYT10，DYT11においては未発症者が認められた．DYT11家系では表現促進も認められ臨床徴候に多様性が認められた．さらにDYT11発症にエピジェネティックスの関与が確認された．既知のジストニア遺伝子に変異が認められない家系もあり，さらなる遺伝的多様性が示唆された．DYT6ではGPi-DBS治療への抵抗性症例が認められた．【結論】遺伝性ジストニアにおいては，非発症者の存在や浸透率の変化が認められ，家族歴からは遺伝性と推測できないことが稀ではない．同一遺伝子型であっても発症年齢・ジストニア出現部位などの臨床表現型は多彩であり，それらに関わらず遺伝子診断を考慮した方が良い場合もある．今後，遺伝子型とDBS治療への反応性を集積することは，将来の治療ガイドラインに役立つ可能性がある．

O(3)-7-1
嗅覚検査と半自動脳容積測定法の組み合わせによるパーキンソン病の認知機能予後予測

[1]東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学，[2]東北大学大学院医学系研究科神経内科学，[3]山形県立保健医療大学，[4]山形大学大学院医学系研究科高次脳機能障害学，[5]東北大学大学院医学系研究科量子診断学，[6]東北大学加齢医学研究所機能画像医学
馬場　徹[1]，菊池昭夫[2]，平山和美[3]，西尾慶之[1]，長谷川隆文[2]，鈴木匡子[4]，高橋昭喜[5]，福田　寛[6]，武田　篤[2]，森　悦朗[1]

【目的】最近の薬物療法の進歩にともなってパーキンソン病（以下，PD）の予後が改善し，逆に認知症を発症してしまう症例が増えている．この認知症は社会的にも非常に大きな問題であり早期発見・治療介入が望まれるが[1]，現在のところPDにおける認知症発症を予測することは非常に難しい．我々は先行研究（Brain. 2012 Jan;135 (Pt 1): 161-9.）においてPDにおける重度嗅覚障害が3年以内の認知症発症の重要な予測因子であることを報告したが[1]，重度嗅覚障害を呈する患者の約半数では認知症を発症していないため更なる精度向上に向けた研究が必要と考えられた．先行研究では認知症発症群において早期から脳萎縮が強いとの結果も得られたため，今回の研究では，嗅覚検査に加えて様々な脳部位の容積測定を行うことで認知症予測精度を向上されることができるかを調べた．【方法】先行研究に参加したPD患者44例のうち，FreeSurferというソフトウェアによる脳容積計測を完遂しえた42例を今回の研究での対象とした．FreeSurferは様々な脳領域の皮質厚や容積を半自動的に定量評価できるソフトウェアであり，従来のROI法と比較してバイアスの少ないデータを得ることができるという利点がある．今回の研究ではFreeSurferから得られたデータをもとに，どの脳領域のどの程度の萎縮が3年以内の認知症発症と関連したかを決定木分析によって解析した．【結果】辺縁系の萎縮や脳室拡大といった所見が[1]，認知症発症患者の弁別に有用であった．【結論】嗅覚検査に加えて上記の領域の脳容積測定を行なうことで，PDにおける認知機能予後の推定が可能になるものと考えられた．

O(3)-7-2
パーキンソン病の嚥下障害と脳代謝の関係（縦断研究）

[1]東北大学病院神経内科，[2]東北厚生年金病院神経内科，[3]東北大学病院高次脳機能障害科，[4]山形県立保健医療大学作業療法学科，[5]山形大学医学部附属病院高次脳機能障害科，[6]東北大学病院放射線診断科，[7]東北大学病院加齢核医学科，[8]国立精神・神経医療研究センター病院
菊池昭夫[1]，馬場　徹[1,3]，長谷川隆文[1]，小林理子[1,2]，菅野直人[1]，今野昌俊[1]，三浦永美子[1]，西尾慶之[3]，平山和美[3,4]，鈴木匡子[3,5]，青木正志[1]，高橋昭喜[6]，福田　寛[7]，糸山泰人[1,8]，森　悦朗[3]，武田　篤[1]

【目的】嚥下障害を有するパーキンソン病（PD）患者において上位中枢の異常は明らかではない．そこで，初年度と3年後に[18]FDG-PETを施行し，PD患者における嚥下障害と脳代謝との関係を縦断的に検討した．【方法】認知症がなく3年後にもフォローアップできた，初年度に嚥下障害の訴えがあったPD患者8例と訴えがなかったPD患者15例が対象である．嚥下開始時間および30秒間の嚥下回数，[18]FDG-PETを初年度に引き続き3年後に再施行した．脳代謝の群間比較の統計解析にSPM2を用いた．【結果】嚥下障害なし群と比較して嚥下障害あり群において，嚥下開始時間は初年度と3年後ともに有意差をもって延長していた（$p<0.05$）．縦断研究では両群ともに3年後に嚥下開始時間は延長していたが有意差はみられなかった（$p>0.05$）．一方，両群間において30秒間の嚥下回数は初年度に有意差はなかったが（$p>0.05$），3年後には嚥下障害あり群において有意差をもって嚥下回数の減少を認めていた（$p<0.05$）．脳代謝の検討では，正常群と比較して嚥下障害あり群において，補足運動野や前帯状回に脳代謝低下を初年度から認めていたが，3年後にさらにその範囲は拡大した（$p<0.001$）．一方，正常群と比較して嚥下障害なし群では，初年度に脳代謝低下部位を認めていなかったが[1]，3年後に前帯状回の一部に代謝低下を認めた（$p<0.001$）．補足運動野や前帯状回の脳代謝低下と運動機能低下とは相関を示さなかった．【結論】パーキンソン病の嚥下障害は運動機能とは無関係に生じている可能性があり，補足運動野や前帯状回の機能低下，すなわち嚥下運動の準備，選択や注意の低下がパーキンソン病の嚥下障害と密接に関係していることが示唆された．

O(3)-7-3
脳血流画像を用いたパーキンソン病患者における神経心理検査と関連する脳部位探索研究

[1]千葉大学大学院医学研究院神経内科学，[2]放射線医学総合研究所分子イメージング研究所分子神経イメージングプログラム，[3]国立病院機構相模原病院神経内科
平野成樹[1,2]，長谷川一子[3]，島田　斉[2]，篠遠　仁[2]，古川彰吾[1,2]，兼子絵里[3]，公文　彩[3]，横山照夫[3]，堀内惠美子[3]，須原哲也[2]，桑原　聡[1]

【目的】パーキンソン病（PD）患者に対して，mini mental state examination（MMSE）とfrontal assessment battery（FAB）を用いて認知機能を評価し，それぞれの神経心理検査と関連する脳部位について脳血流SPECTにて探索する．【方法】対象はPD患者112例（年齢70.9 ± 8.0，男:女=47:65）である．神経心理検査にはMMSEとFABを用いた．安静下にて［^{99m}Tc］- ethyl cysteinate dimer（ECD）を静脈内投与しvertex-plus（Philips）にて撮像した．SPECT画像はWindowsコンピュータ上でSPM8とmatlab7.9.0を用いて空間的標準化を行った後，平滑化（14mm FWHM）した．MMSEとFABを同一モデルに代入し，多重回帰分析を行った．灰白質マスクのもとglobal normalizationにて行った．統計学的閾値を$p<0.001$，uncorrected，extent threshold＞100 voxelsとした．【結果】MMSEは25.4±3.3［平均±SD］でFABは 13.3±2.8であった．MMSEと正の相関を認める部位は左視床枕と左頭頂葉（ブロードマン30，31野）で，FABと正の相関を認める部位は左下前頭回（ブロードマン47野）と左側頭極（ブロードマン38野）であった．MMSEとFABの両方に共通する正の相関部位は左下前頭葉（ブロードマン47野），左尾状核頭，両側側頭極，左前部帯状回（ブロードマン25野）であった．【結論】PDにおいて，MMSEは大脳の後方領域と，FABは前方領域と関連があると考えられる．

O(3)-7-4
パーキンソン病患者の傍脊柱筋に関する検討

国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
佐野輝典，古澤嘉彦，田港朝也，向井洋平，坂本　崇，村田美穂

【目的】パーキンソン病患者で，傍脊柱筋の萎縮と関連する因子を検討する．【方法】2010年10月から2012年11月までに体幹CTを撮像したパーキンソン病患者55人（年齢中央値70.0歳，50-83歳）を対象とした．体幹CTの，第11胸椎レベルで，左右それぞれの傍脊柱筋において，棘突起・椎体・肋骨・背部脂肪織で囲まれる部分に楕円形のROI（region of interest）をとり，平均CT値を計測した．萎縮の程度の評価としては，萎縮なし・軽度・中等度・高度の4段階を設定した．筋の萎縮が進むと脂肪化を伴うことが多く，軽度：椎体の前後径と比較して2/3以下の前後径，中等度：椎体に比較して半分程度の前後径，高度：椎体に比較して半分以下の前後径で半分以上が脂肪置換，と定義した．萎縮の程度と平均CT値を比較，さらに平均CT値と，腰曲りの有無・Hohen-Yahr重症度・年齢・パーキンソン病の経過年数との相関を評価した．【結果】萎縮の程度と平均CT値は有意な相関があった（$r=0.36$，$p<0.01$）．平均CT値は，Hohen-Yahr重症度と有意な相関を示した（$r=0.48$，$p<0.01$）が，パーキンソン病の経過年数・年齢とは有意な相関を示さなかった．腰曲がりあり群26人（年齢中央値72.5歳，経過年数平均9.0年，Hohen-Yahr重症度平均3.25），腰曲がりなし群29人（年齢中央値65.0歳，経過年数平均7.82年，Hohen-Yahr重症度平均2.63）を比較すると，有意に腰曲がりあり群で平均CT値が低いという結果を得た（$p<0.01$）．【結論】傍脊柱筋の萎縮の程度を，平均CT値を用いて数値化することができた．腰曲がりがある患者・Hohen-Yahr重症度が重い患者では，下位胸椎レベルにおいて傍脊柱筋萎縮が多く，脂肪化も高度であることが示唆された．

O(3)-8-1
パーキンソン病のAADC遺伝子治療：長期効果と遺伝子発現の検証

[1]自治医科大学神経内科学，[2]宇都宮セントラルクリニック，[3]自治医科大学病理診断学
村松慎一[1]，藤本健一[1]，浅利さやか[1]，中村優子[1]，池口邦彦[1]，川上忠孝[1]，佐藤俊彦[2]，福嶋敬宜[3]，中野今治[1]

【目的】パーキンソン病に対する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）遺伝子治療の臨床研究において，長期の臨床効果を評価しAADC遺伝子の発現を positron emission tomography（PET）と剖検により検証する．【方法】特発性PD患者6人（A-1～A-6，51～68歳，男性4，女性2，Hoehn & Yahr Ⅳ）を対象とした．AADC遺伝子を発現するアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを3×10^{10} vg/200μl，両側被殻へ注入した．臨床症候はUPDRS，MMSE，症状日誌などで評価した．AADCのトレーサーである6-［^{18}F］fluoro-*m*-tyrosine（FMT）を使用して経時的にPET計測を行った．遺伝子導入4人か月後に心不全で亡くなったA-6の脳組織を免疫染色で解析した．【結果】遺伝子導入3～5年後の臨床評価では，2年後より認知機能障害が増悪し運動機能も低下したA-2を除く5人で治療前より運動症状が改善していた．A-3ではL-dopa誘発性ジスキネジアを軽減するため15か月後に視床下核の深部脳刺激を併用した．A-6では遺伝子治療前より存在したドパミン調節障害が増悪しQuetiapinを開始した．それに伴い運動症状が悪化したがL-dopa製剤の再調整により改善した．5年後にもPETを実施した2人では両側被殻でFMT集積の増加が持続していた．A-6の剖検では被殻のベクター注入部位を中心にAADC抗体陽性の細胞が多数認められ，導入したAADC遺伝子が長期発現していると考えられた．明らかな炎症反応や組織障害は認められなかった．【結論】パーキンソン病に対するAAV-AADC遺伝子治療は，被殻内での導入遺伝子の長期発現によるドパミン機能の回復と運動症状の改善効果が期待できる．

O(3)-8-2
パーキンソン病に対する視床下核脳深部刺激の長期予後

[1]自治医科大学内科学講座神経内科学部門，[2]自治医科大学脳神経外科，[3]小山市民病院，[4]和歌山県立医大救急集中医療学講座
藤本健一[1]，安藤喜仁[1]，川上忠孝[3]，中野今治[1]，中嶋　剛[2]，木村唯子[2]，加藤正哉[4]，渡辺英寿[2]

【目的】パーキンソン病（PD）の運動症状に対する視床下核脳深部刺激（STN-DBS）の有用性が報告されている．しかし非運動症状も含めた有用性は十分検討されていない．両側STN-DBSを実施したPD患者の長期経過を，非運動症状も含めて検討する．【方法】2001～2012年の12年間に当施設で両側STN-DBSを実施したPD患者92例（男性41例：女性51例，手術時年齢60.3±8.0歳）を対象とした．このうち90例は両側同時手術例である．術後期間を3年毎に区切り，現在の生活状況を評価した．良好とは精神的に安定しており生活が自立（YahrはONでⅢ以上，OFFでⅣ以上），不良とは認知症を伴うあるいは生活に介助が必要（YahrⅤのときがある）と定義した．【結果】術後0～3年は23例（良好20例，不良3例，死亡0例），4～6年は26例（良好12例，不良10例，死亡4例），7～9年は31例（良好12例，不良13例，死亡6例），10～12年は12例（良好3例，不良5例，死亡4例）であった．不良あるいは死亡の占める割合は術後0～3年で13.0%，4～6年で53.8%，7～9年で61.3%，10～12年で75%になる．不良と判定された理由のうち認知症の占める割合は，既に死亡した症例も含めると術後0～3年では2/3（66.7%），4～6年では5/10（50%），7～9年では10/16例（62.5%），10～12年では6/6例（100%）であった．また，経過中13例（14.1%）に脱抑制状態を認めた．死亡した14例の死因は肺炎7例，悪性新生物3例，大動脈瘤破裂1例，入浴中の事故1例，pundingによる熱中症1例，自殺1例であった．【結論】STN-DBS後の経過が長くなるにつれ，生活状況不良の症例が増えた．その原因として，認知症が占める割合が大きかった．死因は嚥下障害に伴う肺炎が多かったが[1]，pundingに伴う熱中症や自殺など，STN-DBSに起因する脱抑制状態が原因と考えられた症例もあり，注意が必要である．

O(3)-8-3
一般健常人とパーキンソン病患者における首下がり・腰曲がり・側屈の検討

自治医科大学内科学講座神経内科部門
安藤喜仁，藤本健一，中野今治，関東パーキンソン病勉強会，
JMSⅡコホート研究会

【目的】一般健常人とパーキンソン病患者における首下がりと腰曲がりに寄与する因子を分析し2群を比較する．【方法】全国6市町村の住民健診に受診した一般健常人 (n=2219 (M 1046，F 1173) 平均年齢 64.3±10.1歳) と関東地方15施設に外来通院中のパーキンソン病患者 (n=1124 (M 540，F 584) 平均年齢 70.8±9.1歳) を対象とし，側面と背面からデジタルカメラにて写真撮影を行った．側面像にて外耳孔と肩峰を結ぶ線と肩峰と大転子を結ぶ線とのなす角度を首下がり角度，肩峰と大転子を結ぶ線と垂線のなす角度を腰曲がり角度とし，背面像にて両側の肩峰を結ぶ線と直交する線と垂線のなす角を側屈角度とした．一般健常人において年齢，性別のほか日常の運動量や腰痛などの因子について，パーキンソン病において罹病期間やH-Y重症度，使用薬剤などの因子について重回帰分析および群間比較を行った．【結果】一般健常人の重回帰分析：首下がり角度の有意 ($p<0.05$) な寄与因子は腰曲がり角度，性別，年齢，移動能力，転倒の既往，記憶力．腰曲がり角度の寄与因子は首下がり角度，性別，年齢，移動能力，運動習慣．側屈角度の寄与因子は年齢のみ．パーキンソン病患者の重回帰分析：首下がり角度の寄与因子は腰曲がり角度，側屈角度，性別，ON時のH-Y，職業，L-dopa，アーテン．腰曲がり角度の寄与因子は首下がり角度，側屈角度，年齢，罹病期間，ON時のH-Y，腰椎手術歴，職業，痛みの有無，コムタン．側屈角度の寄与因子は首下がり角度，腰曲がり角度，年齢，OFFのH-Y，コムタン，レキップであった．両群の年齢分布に明らかな差があったため年齢と性別を可能な限りマッチングさせて比較検討を行った結果，パーキンソン病患者では，首下がり，腰曲がりの角度が健常人より有意に大きかったが，側屈の角度には差がなかった．【結論】一般健常人とパーキンソン病患者の多数例において姿勢異常に関連する因子の比較検討を行った．

O(3)-8-4
摂食・嚥下・栄養管理チームが介入した神経変性疾患患者の嚥下機能評価と摂食状況変化

[1]東邦大学医療センター大橋病院神経内科，[2]東邦大学医療センター大橋病院看護部
村田眞由美[1]，今村友美[1]，井上雅史[1]，北薗久雄[1]，紺野晋吾[1]，中空浩志[1]，
野本信篤[1]，杉本英樹[1]，藤岡俊樹[1]，河南典子[2]，渡邉恵美[2]，若佐麻依子[2]

【目的】摂食・嚥下・栄養管理チーム (以下嚥下チーム) の介入が神経変性疾患患者の嚥下機能評価と摂食状況に及ぼす影響について客観的に評価する．【方法】過去2年間に嚥下チームに食形態変更か肺炎後の食事再開目的で評価を依頼をした神経変性疾患患者27例の，Dysphagia Sevirity Scale (DSS) による嚥下機能評価と藤島式嚥下グレード (FG) を用いた摂食状況レベル評価の結果を検討した．胃瘻造設した群 (胃瘻群) と非胃瘻群にも分け検討した．【結果】男性12例，女性15例．年齢64-92歳 (平均75.26±6.69)．疾患はPD10例，DLB3例，AD2例，PSP2例，SCD3例，FTD1例，MND4例，MyD1例．入院前は全例で経口摂取しており胃瘻造設例なし．DSSは嚥下機能評価時 (4.11±1.64点) と介入終了時 (4.65±1.57点) で差がなかった．FGは入院前 (8.37±0.88点) より嚥下機能評価時 (3.8±2.95点) が低く ($p<0.01$)，介入終了時 (6.48±2.10点) には嚥下機能評価時より高くなったが ($p<0.01$) 入院前スコアには及ばなかった ($p<0.01$)．10/27例に胃瘻を造設した．嚥下機能評価時のDSSは胃瘻群と非胃瘻群で差はなかったが介入終了時は胃瘻群が非胃瘻群より低かった ($p<0.05$)．一方で入院前と介入終了時のFGは胃瘻が非胃瘻群より低かった ($p<0.01$)．最終食事形態は常食5例，全粥食6例，中粥食9例，ゼリー食4例，食止め3例であった．胃瘻群10例のうち8例が経口摂取併用した．【結論】入院前では患者の摂食嚥下機能より高い食事形態を摂取している可能性があり，疾患の進行に合わせた機能評価が望まれる．チーム介入で患者の摂食嚥下機能にあった食物形態が選択され肺炎発症後も経口摂取を再開・継続が可能となる．入院前の摂食状況のレベルが低く嚥下機能訓練後も改善が乏しい例が胃瘻造設となることが多いが，入院直後の摂食状況のレベルからの判断は出来ないため積極的に嚥下機能訓練を行うことが重要と考えられた．

O(3)-9-1
経口Aβワクチンは ADモデルマウスの行動障害を改善する

弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学講座
瓦林　毅，仲田　崇，若佐谷保仁，松原悦朗，東海林幹夫

【目的】アルツハイマー病 (AD) の根本療法としてアミロイドβ蛋白 (Aβ) の免疫療法が開発されているが，ワクチン療法，抗体療法ともまだ認知機能の明らかな改善を示すに至っていない．我々はAβの新たな経口ワクチンを開発し，ADモデルマウスを用いてその効果を検討した．【方法】ダイズ11Sグロブリンの3カ所にAβのTh1刺激部位4-10を挿入した組換えダイズ蛋白M1を作製した．M1またはダイズ11SグロブリンWをAβ前駆体蛋白発現transgenic mouseであるTgCRND8 (M1投与群 n=12，W投与群 n=12) に2カ月齢より毎週1mg，8カ月または12カ月まで経口投与した．モリス水迷路試験にて行動評価を行った．【結果】M1投与群ではW投与群に比べて水面下に隠されたプラットフォームまでの到達時間が投与3カ月後より改善し，到達水泳距離は6カ月後より改善した．12カ月投与マウスの脳Aβの免疫染色ではM1投与群でW投与群に比べてAβ占有面積の有意な減少を認めた．髄膜脳炎や脳出血は認めなかった．【結論】新たなAβ経口ワクチンは行動障害を有意に改善し，従来の免疫療法で認められた副作用もないことから今後有望なAD治療法になりうると考えられた．

O(3)-9-2
アルツハイマー病マウスのインスリン抵抗性とアポモルフィン治療

[1]九州大学医学研究院神経治療学，[2]九州大学医学研究院神経内科学
大八木保政[1]，中村憲道[2]，飯沼今日子[2]，吉良潤一[2]

【目的】アルツハイマー病 (AD) モデルの3xTg-ADマウスに対するアポモルフィン (?アポカイン，以下APO) の記憶力改善作用は，細胞内Aβの分解酵素であるプロテアソームおよびインスリン分解酵素 (IDE) の活性上昇によることが報告されている (Himeno et al, Ann Neurol,2011)．我々は，アルツハイマー病 (AD) モデルの3xTg-ADマウスに対してアポモルフィン (?アポカイン，以下APO) が記憶力改善に有効であることを報告した (Himeno et al, Ann Neurol,2011)．APOは，細胞内アミロイドβ (Aβ) 分解促進や抗酸化ストレス作用を有するが，さらにその作用の分子機構を解析する．【方法】0.5%FBS培養下のSH-SY5Y細胞に対して細胞死をきたさない低濃度のH2O2傷害を与え，10mMのAPOあるいはカベルゴリン (CBG) 処理により発現変動する分子をDNAマイクロアレイ解析した．また，12ヶ月齢3xTg-ADマウス脳組織のインスリン抵抗性に対するAPO作用を解析するために，リン酸化インスリン受容体基質-1 (pS636+639 IRS-1) に対する抗体でウェスタンブロットを行った．【結果】CBGに比べて，APO特異的に150%以上の増加493分子，66%以下の低下458分子が認められた．増加したのは，発現調節，小胞体ストレス，細胞周期停止，DNA修復などにかかわる分子群で，逆に低下するのは，細胞増殖・分化などにかかわる分子群であった．その中で，インスリンシグナリング増強作用が部分的に示唆され，3xTg-ADマウス脳組織を調べたところ，APO治療群ではpS636+639 IRS-1が低下していた．【結論】APOはドパミン受容体刺激作用だけでなく様々なシグナル経路に影響している．特に，pS636+639 IRS-1低下はインスリン抵抗性の改善を示唆しており，それによりインスリン分解酵素 (IDE) によるAβ分解を促進している機序も考えられる．また我々は，3xTg-ADマウス脳におけるIDE活性の代償性上昇とAPO治療がさらにIDE活性を上昇させることを見出している (中村ら，本学会総会2013)．最近，インスリン点鼻治療による記憶力の改善も報告されており，APOによるインスリン抵抗性改善はADの新しい治療戦略につながる可能性がある．

O(3)-9-3
ケトンエステルの長期投与はADモデルマウスに対し，行動学及び病理所見の改善を示した

[1]Laboratory of Metabolic Control, NIAAA, NIH, DHHS, USA，[2]Laboratory of Neurosciences, NIA, NIH, DHHS, USA，[3]Dept. Veterinary Anatomy, Konkuk Univ., Korea，[4]The Mina and Everard Goodman Faculty of Life Science, Bar Ilan University, Israel，[5]Dept. Physiology, Anatomy and Genetics, Univ. Oxford, UK
柏谷嘉宏[1]，Christian Bergman[1]，Jong-Hwan Lee[3]，Ruiqian Wan[2]，
Todd King[1]，Mughal Mohamed[2]，Eitan Okun[4]，Clarke Kieran[5]，
Mark Mattson[2]，Richard Veech[1]

【目的】ケトン体は脳血液関門を通り，絶食時には糖に変わるエネルギー源として作用される．アルツハイマー (AD) 病の早期から見られる脳の低代謝状態に着目し，新しい化合物であるケトンエステルを3xTgADマウスへ食餌として長期投与した．各種行動実験及び脳免疫組織染色を行い，治療効果を判定した．【方法】精製飼料であるAIN-93を基に約20%のカロリーを蔗糖 (CHO群) またはケトンエステル (KET群) で置き換え，三重遺伝子導入ADモデルマウスに生後8.5から16.5ヶ月までの間，カロリーマッチさせた食餌として与えた．生後12ヶ月と15ヶ月の時点で各種行動実験を行い，16.5ヶ月で実験終点とし脳を摘出，総アミロイドβ (tAβ) 及びリン酸化タウ (pTau) の脳免疫組織染色を行った．【結果】高架式十字迷路及びオープンフィールドテストではKET群がCHO群に比し，すくみの軽減，探索行動など明らかな抗不安状態を示した．モリス水迷路テストにおいてKET群は，特にリバーステストにおいて，穏やかではあるが明らかな認知の柔軟性を示した．恐怖条件づけテストでは，扁桃体依存であるキュー関連でCHO群が優位にすくみ時間が長く，海馬及び扁桃体依存である構造関連ではKET群が優位にすくみ回数が多かった．脳免疫組織染色ではKET群において，tAβ及びpTauの沈着が海馬と特に扁桃体において少なかった．【結論】3xTgADマウスへのKE長期食餌は，抗不安作用，認知機能の改善作用を示し，扁桃体及び海馬へのtAβ及びpTauの沈着を軽減させた．今回の臨床前実験における結果は，ケトンエステルはAD病に対する有力な治療となる可能性を示唆した．

O(3)-9-4
3xTg-ADマウス脳のインスリン分解酵素におけるアポモルフィンの効果

[1]九州大学大学院医学研究院神経内科学，[2]九州大学大学院医学研究院神経治療学寄付講座
中村憲道[1]，大八木保政[2]，飯沼今日子[1]，吉良潤一[1]

【目的】アルツハイマー病 (AD) モデルの3xTg-ADマウスに対するアポモルフィン (?アポカイン，以下APO) の記憶力改善作用は，細胞内Aβの分解酵素であるプロテアソームおよびインスリン分解酵素 (IDE) の活性上昇によることが報告されている (Himeno et al, Ann Neurol, 2011)．我々は，アルツハイマー病 (AD) モデルの3xTg-ADマウスに対するアポモルフィン (?アポカイン，以下APO) の記憶力改善作用が，細胞内Aβの分解酵素であるプロテアソームおよびインスリン分解酵素 (IDE) の活性上昇によることを報告した (Himeno et al, Ann Neurol,2011)．今回我々は，3xTg-ADマウス脳におけるIDE活性の解析とAPO治療の影響を解析する．【方法】12ヶ月齢の3xTg-ADマウスに対し，APO (5 mg/kg/回)，対照として生理食塩水を週1回・1ヶ月間 (計5回) 皮下注射した．脳組織を採取し，IDE活性は特異基質分解の蛍光強度により測定し，ウェスタンブロット (WB) でIDE蛋白量を解析した．また6ヶ月齢および24ヶ月齢の3xTg-ADマウスとnon-Tgマウスの脳組織のIDE活性の比較，さらに11ヶ月，17ヶ月，24ヶ月齢での3xTg-ADマウス脳のIDE活性の変化を解析した．【結果】12ヶ月齢3xTg-ADマウスにおいて，APO注射群は生食群に対し，IDE活性上昇およびWBでIDE発現増加を認めた．6ヶ月齢および24ヶ月齢マウスにおいて，3xTg-ADマウスではnon-Tgマウスに比べIDE活性の上昇を認めた．また加齢とともにIDE活性の低下が示された．【結論】3xTg-ADマウスではnon-Tgマウスに比べて脳内のIDE活性が上昇しており，神経細胞内Aβ分解促進のため，代償的に活性が上昇している可能性が考えられた．また，IDE活性は加齢とともに低下していた．APO治療は，in vivoにおいてもIDE活性・発現上昇を介し神経細胞内Aβ分解を促進していると考えられた．APO治療によるIDE活性・発現上昇の機序として，3xTg-AD脳の神経細胞のインスリンシグナリングを改善している可能性がある (大八木ら，本学会総会2013)．

O(3)-10-1
アンチセンスオリゴヌクレオチドの脈絡叢への効率的なデリバリー

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
朴　文英，仁科一隆，田中規恵，桑原宏哉，仁科智子，横田隆徳，
水澤英洋

【目的】脈絡叢は，血液脳脊髄液関門を構成する主要な機能コンポーネントであり，アルツハイマー病，髄膜アミロイドーシスを含む様々な神経疾患に関連する遺伝子が発現されている．脈絡叢に発現している疾患関連遺伝子の発現を抑制することがこれらの疾患において治療に繋がる可能性があるが，遺伝子デリバリーが確立していない．我々は，LNA（Locked Nucleic Acid）を用いたGapmer型アンチセンスオリゴヌクレオチド（LNA-ASOs）の静注による脳脈絡叢における遺伝子発現抑制を検討した．【方法】ラットSuperoxide dismutase 1（SOD1）に対するLNA-ASOsを合成し，蛍光標識したLNA-ASOsを尾静脈より投与して共焦点顕微鏡でその取り込みを観察した．また，LNA-ASOsには全ての核酸間にホスホロチオエート修飾を加えており，これが体内蛋白と相互作用を引き起こしてデリバリー経路に関与している可能性について蛍光相関分光法（FCS）を用いてLNA-ASOsと血清蛋白との結合を調べた．最後に，このLNA-ASOsをラットに静注することで脳脈絡叢におけるSOD1遺伝子発現抑制効果を確認した（n=3）．【結果・考察】ASOは中枢神経系において，神経細胞やグリア細胞にはデリバリーされず，脈絡叢のみにデリバリーされた．FCSではLNA-ASOsにホスホロチオエート修飾を加えることで血清アルブミンと結合されることが示された．また脈絡叢上皮細胞における標的遺伝子の有意な抑制を認めた．LNA-ASOsが生体内でアルブミンに結合すること，LNA-ASOのデリバリー分布はアルブミン自体のデリバリー分布と類似していること，の二点から，ASOが血清アルブミンへの結合を介して脈絡叢上皮細胞にデリバリーされ，同細胞における標的遺伝子発現抑制に成功したものと考えられた．【結論】LNA-ASOsをラットに静注することで脳脈絡叢における内因性遺伝子SOD1の発現を減少させることに成功した．

O(3)-10-2
フェノール化合物は特異的結合によってAβオリゴマー形成及びシナプス毒性を抑制する

[1]金沢大学病院脳老化・神経病態学，[2]ケースウエスタンリザーブ大学化学，[3]富山大学大学院医学薬学研究部システム情動科学，[4]国立長寿医療研究センター研究所，[5]カリフォルニア大学ロサンゼルス校神経学
小野賢二郎[1]，Lei Li[2]，高村雄策[3]，吉池裕二[4]，池田篤平[1]，西条寿夫[3]，
高島明彦[4]，David B. Teplow[5]，Michael G. Zagorski[2]，山田正仁[1]

【目的】脳のアミロイドβ蛋白（Aβ）の沈着はアルツハイマー病（AD）の特徴で，様々な疫学的研究は，適度の赤ワイン飲用者にはアルツハイマー病（AD）の発病抑制効果が見られることを示唆している．我々は以前に*in vitro*と*in vivo*両方においてミリセチン（Myr）やロズマリン酸（RA）がAβ凝集を抑制することを報告した．今回，フェノール化合物のAβ凝集抑制機序とオリゴマーによる細胞及びシナプス毒性への効果を調べた．【方法】円二色性分光法，光誘発架橋法，原子間力顕微鏡を用いてMyr，RA，クルクミン，フェルラ酸，ノルジヒドログアイアレチン酸のAβ凝集過程における影響を解析した．また，HEK293細胞を用いたMTT assayにより細胞毒性，マウスの海馬スライスを用いてCA1領域のfEPSPを記録し，Long term potentiation（LTP）およびLong-term depression（LTD）に及ぼす影響を解析した．さらに^{15}NでラベルしたAβを用いてNuclear Magnetic Resonance（NMR）で解析し，ポリフェノールがAβの特定領域を調べた．【結果】フェノール化合物は全てAβのオリゴマー形成を抑制し，MyrはNMRにて有意なケミカルシフトを示した．また，MyrやRAは，オリゴマーによる細胞毒性だけでなく，LTP抑制やLTD増強といったシナプス毒性も軽減させた．【結論】MyrやRAなどのフェノール化合物は違った結合形式にてAβの早期凝集過程と毒性を抑制し，AD治療の基本分子となり得る．

O(3)-10-3
アルツハイマー病に対するIVIg療法はsink効果によって有効性が規定される

[1]京都府立医科大学分子脳病態解析学（神経内科併任），[2]京都府立医科大学神経内科学，[3]大阪市立大学神経内科学，[4]大阪市立大学脳神経科学
徳田隆彦[1]，近藤正樹[2]，笠井高士[2]，田中章浩[2]，中川正法[2]，安宅鈴香[3]，
嶋田裕之[3]，三木隆巳[3]，森　　啓[4]

【目的】アルツハイマー病（AD）患者に対する免疫グロブリン大量療法（IVIg）の短期的及び長期的な治療効果およびその発現機序を神経心理学的・神経画像的・生化学的に検討した．【方法】PIB-PET陽性のAD患者5例にIVIg療法（0.4g/kg x 3日，3クール）を行い，神経心理学的検査，PIB-PET所見，髄液・血液中のAβ/t-タウ/p-タウ濃度（INNO-BIA AlzBio3及びINNOBIA plasma Aβで測定），髄液中Aβオリゴマー濃度（独自のELISA系で測定：FASEB J，2010）の変化を検討した．【結果】けいれん発作を発症した1例では以後の投与を中止した．3クールを完遂した4例全例で，IVIg投与前後で短期的な認知機能の改善を認めたが，PIB陽性の脳アミロイド量には有意な変化を認めなかった．4例中3例は投与約1年後にも認知機能が維持されていた．この長期効果（+）例ではIVIgにより髄液p-タウの低下を認めた．全例でIVIg投与により髄液中Aβオリゴマーの増加が認められた．さらに，長期効果（+）例では内頸静脈血中のAβ40とAβ42の増加が認められたが，効果（-）例ではそれが認められなかった．【結論】少数例での検討ではあるが，IVIg療法は全例で認知機能の短期的な改善を認め，4例中3例では長期の認知機能維持効果がある可能性が考えられた．IVIg前後でPIB-PETでの脳アミロイド量に変化はなく，その効果の作用点は沈着したAβアミロイドではない可能性が考えられた．IVIg投与により髄液中Aβオリゴマーが増加したことは，脳内に侵入した抗体が沈着アミロイドを可溶化した可能性を考えた．また，内頸静脈中のAβ40とAβ42増加は脳内から血液中へのAβの排出（peripheral sink）を示していると考えられ，sink機序が効率良く働いた患者ではIVIgによる長期効果が発現した可能性がある．本研究の結果はヒトにおけるperipheral sink機序の存在を支持する．

O(3)-10-4
FTY720はBDNFの発現上昇を介してアミロイドβによる神経細胞死を抑制する

名古屋大学環境医学研究所神経免疫学
竹内英之，土井由紀子，薗部佳史，水野哲也，錫村明生

【目的】多発性硬化症の新規経口治療薬 FTY720は，スフィンゴシン1 - リン酸（S1P）受容体へ作用し，二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制し，副次的に自己反応性T細胞の中枢神経系への浸潤を抑制することにより，多発性硬化症の再発抑制効果を発現すると考えられている．中枢神経系細胞への薬理作用として，これまで動物実験などでの検討により，オリゴデンドロサイトやアストロサイトへの直接作用について報告されているが，神経細胞への直接的な薬理作用についての検討は未だ乏しいため，マウス初代培養神経細胞を用いて検討を行った．【方法】全ての動物実験は，名古屋大学動物実験委員会による倫理的指針に基づく承認の下に施行した．まず，神経細胞におけるS1P受容体の発現をRT-PCR，免疫染色およびWestern Blottingで評価した．次いで，神経細胞へFTY720を投与し，神経栄養因子の発現をRT-PCR，ELISAおよびWestern Blottingで評価した．また，アルツハイマー病の原因タンパクの一つであるアミロイドβ$_{1\text{-}42}$による神経細胞死に対するFTY720の抑制効果を顕微鏡下で評価した．全ての実験は独立した3回以上の試験で検討した．【結果】神経細胞も5種類全てのS1P受容体を発現しており，リンパ球のみならず，神経細胞もFTY720の直接作用を受け得ると考えられた．FTY720は濃度依存的に神経細胞からのBDNFの産生を増加させ，アミロイドβ$_{1\text{-}42}$による神経細胞死を抑制した．【結論】FTY720は，多発性硬化症のみならず，アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患に対しても有効な経口治療薬となる可能性が示唆された．

O(3)-11-1
ホモシステインによるタウ蛋白のリン酸化，重合促進機序の解明 －第二報－

[1]福井大学病院神経内科，[2]Mayo Clinic Jacksonville，[3]大田記念病院
白藤法道[1]，濱野忠則[1]，石田愛子[1]，Shu-Hui Yen[2]，米田　誠[1]，
栗山　勝[3]

【目的】ビタミンB_{12}，および葉酸欠乏が認知機能低下の原因であることが知られている．ビタミンB_{12}，および葉酸欠乏がホモシステインからメチオニンへの代謝を阻害することにより，高ホモシステイン血症をきたす．高ホモシステイン血症は冠動脈疾患，脳梗塞のみならず，アルツハイマー病（AD）のリスクファクターであることが知られ注目されている．神経原線維変化（NFT）はADの主要な病理学的変化である．NFTの主たる構成要素は，高度にリン酸化し凝集したタウ蛋白である．また，近年カスパーゼ3活性化によるタウC末端の切断がタウ蛋白の凝集促進に重要な役割を果たすことが報告され注目されている（Nature 464：1201，2010）．今回ホモシステイン投与がタウ蛋白重合，およびリン酸化に及ぼす影響につきさらに詳細に検討した．【方法】TetOff inductionにより野生型タウ（4R0N）を発現する神経芽細胞腫細胞を用い，10-1000μΜのホモシステインを24時間加え，その前後でタウ蛋白の蓄積量，分子種，およびリン酸化の程度につきWestern blot法により確認した．用いた抗体は総タウを認識するTau5，P44，Tau46，リン酸化タウを認識するPHF-1，CP13，およびカスパーゼ3切断タウを特異的に認識するTauC3である．さらに，ホモシステイン投与が活性型カスパーゼ3，BCL-2をはじめとするアポトーシス関連シグナルに及ぼす影響についても検討した．【結果】100-1000μMのホモシステイン投与により総タウ蛋白は増加した．またリン酸化タウの増加が確認された．同時にカスパーゼ切断タウの増加および，カスパーゼ3の活性化が確認された．またホモシステインによる用量依存性の細胞死も認められた．【結論】ホモシステイン投与により，リン酸化タウの増加が認められた．またカスパーゼ3の活性化をきたし，カスパーゼ切断タウを増加させ，タウ蛋白の重合促進につながることが示唆された．

O(3)-11-2
神経原線維変化の進展に伴いtau isoformは4-repeatから3-repeatへ変移する

[1]東京都医学総合研究所脳病理形態研究室，[2]日本大学医学部内科学系神経内科学分野，[3]中野総合病院病理
原　　誠[1,2]，廣川勝昱[3]，亀井　聡[2]，内原俊記[1]

【目的】3-repeat（3R）tau特異抗体であるRD3と4-repeat（4R）tau特異抗体であるRD4の蛍光二重染色を用いて，Alzheimer型神経原線維変化（NFT）の進展とtau isoform profileの関連について明らかにする．【方法】異なるBraak NFT stage（stage I-VI）の剖検脳9例の海馬paraffin切片（60 μm厚）を用いた．RD3/RD4蛍光二重染色は過マンガン酸-蓚酸処理を加えた前処理後に，高度に希釈したRD4（1:10,000）をbiotin化tyramideにより増感蛍光シグナル後，RD3（1:300）を別の蛍光色素でラベルし，細胞毎のtau isoform profileを観察した．海馬を嗅内野EC（pre-α層，pri-α層）とアンモン角CA1-4の6領域に区分し，tiling systemを装備した共焦点顕微鏡により近接領域を連続して撮像した．6領域各々について単位体積0.1 mm^{3}内に含まれるNFT数を，RD3+/4-，RD3+/4+，RD3-/4+の3群のisoform profileに分類し計測した．領域を進展するisoform profileの相違についてFisher's exact testを用いて検定（有意水準 $\alpha = 0.05$）した．【結果】海馬6領域における3群のisoform profile分布は有意に異なり（$P < 0.0001$），Braak NFT stageに関わらず早期にNFTの出現する領域ほどRD3+/4-の比率が増加し，新たに進展する領域へ移行するに従いRD3-/4+の比率が増加した．特にEC-CA1/CA2間やEC-CA3/CA4間，また進行例ではCA1-CA3/CA4間においてもこれらの相違が顕著であった．一方でRD3+/4+の比率は領域間で一定の変化を認めず限定的であった．さらにNFTは細胞病期の進行に伴い，神経突起より4Rから3Rへのprofile shiftが始まることを明らかにした．【結論】非特異的なRD3陽性像を除去したRD3/RD4蛍光二重染色により，NFTのisoform profileを精確に判別できた．Alzheimer病ではNFT病期の進行に伴い，領域を進展するtau isoform profileが細胞毎のprofile shiftをtemplateにして4Rから3Rへ変移していくと考えられた．

O(3)-11-3
タウオパチーモデルマウスには中隔ー海馬コリン作動系の障害が認められる

[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科，[2]順天堂大学大学院認知症診断・予防・治療学講座，[3]慶應義塾大学医学部生理学，[4]順天堂大学放射線科，[5]理化学研究所分子イメージング科学研究センター
本井ゆみ子[1,2]，疋島啓吾[3]，長谷川由果子[2]，松本信英[2]，岡野栄之[3]，
青木茂樹[4]，水間　広[5]，尾上浩隆[5]，服部信孝[1,2]

【目的】アルツハイマー病ではアセチルコリン系の障害が認められるがタウ病変との関連は不明である．本研究では，我々が作成した野生型タウ過剰発現マウス(Tg601)を用い[^{18}F]FDG-PET，MRIおよび組織学的手法を用いてタウ蛋白による脳部位特異的変性過程明らかにすることを目的とした．【方法】[^{18}F] FDG-PETはTg601マウスとコントロール(CONT)の老齢群（16～ 18ヶ月齢）と成獣群（6ヶ月齢）の4群を各5匹ずつ用いた．頭部にデバイスを装着し頭部を固定，尾静脈より[^{18}F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucoseを注入，撮影後Statistic Parametoric Mapping (SPM) により糖代謝低下部位を画像化した．脳MRIは4%パラフォルムアルデヒドにて4群の各脳 (N = 1) を潅流固定した後，摘出した脳を7 tesla MRI装置を用い拡散強調画像をex-vivo撮影し，トラクトグラフィを施行した．Fractional anisotropy (FA) 値，Axial diffusivities (AD) 値，radial diffusivities (RD) 値を算出し比較した．組織学的には，各群 (N = 3) のブアン固定パラフィン切片を作成，抗コリンアセチルトランスフェラーゼ (CHAT) 抗体による免疫染色を行った．中隔核内部で20μm毎に一個体10枚の切片を用い陽性神経細胞数カウントした．【結果】[^{18}F] FDG-PETでは成獣Tg601マウスでは中隔核に糖代謝低下部位を認めるのみであったが，老齢になると海馬や視床にも低下部位は広がった．拡散テンソルトラクトグラフィでは中核ー海馬経路（脳弓）において成獣群は差はないが，老齢Tg601マウスではCONTよりもFA値の低下RD値上昇が認められた．CHAT陽性神経細胞数は成獣群では差はなかったが，老齢群中隔核ではCONTよりTg601マウスで有意に減少していた．【結論】タウ蛋白の過剰発現のみで中核ー海馬コリン作動系の障害がおこることが示された．

O(3)-11-4
TDP-43型前頭側頭葉変性症における脊髄病変の病理学的検討

[1]名古屋大学神経内科，[2]愛知医科大学加齢医科学研究所
陸　雄一[1]，渡辺宏久[1]，勝野雅央[1]，石垣診祐[1]，井口洋平[1]，桝田道人[1]，
田中康博[1]，本田大祐[1]，千田　譲[1]，熱田直樹[1]，渡辺はづき[1]，中村亮一[1]，
岩崎　靖[2]，三室マヤ[2]，辰己新水[2]，吉田眞理[2]，祖父江元[1]

【目的】前頭側頭葉変性症 (FTLD) には病理学的にTDP-43 蛋白の異常凝集を呈する病型があり (FTLD-TDP)，筋萎縮性側索硬化症 (ALS) との病態の連続性が議論されている．しかし脊髄を含む運動ニューロン系におけるFTLD-TDPとALSの病理は多数例で比較検討されていない．今回，FTLD-TDPの下位運動ニューロン病変を病理学的に検討した．【方法】病理学的にTDP-43関連病理の確認された連続剖検例260例中，後方視的な検討で言語機能障害や明らかな認知症を認めた50例．臨床情報が不十分な6例を除き，臨床的に運動ニューロン症状を認めなかった10例 (FTLD without MND)，認知機能低下で発症後に運動ニューロン障害の加わった8例 (FTLD-MND)，運動ニューロン障害で発症後に認知機能低下の加わった26例 (MND-FTLD) に分け，臨床・病理所見を比較検討した．顔面・舌下神経核，脊髄において，神経細胞脱落，グリオーシスの評価，リン酸化TDP免疫染色，CD68によるマクロファージの免疫染色，Cystatin-CによるBunina 小体の免疫染色を行った．【結果】脊髄が採取されていたFTLD without MND 8例全例で脊髄前角運動神経細胞にリン酸化TDP-43陽性封入体を認めた．脊髄前角の神経細胞脱落・グリオーシスは5例，マクロファージの集簇像は6例，Buninа小体は4例に認めた．MND-FTLD，FTLD-MNDの脊髄病変はFTLD without MNDよりも高度であった.【結論】臨床的に明らかな運動ニューロン障害を指摘出来ないFTLD-TDP症例においても全例で脊髄の運動ニューロンにTDP-43陽性封入体を認めたことから，ALSの病態との関連性が示唆された．一方，ALSに比してFTLD without MNDの前角細胞脱落は軽度であることが特徴であった．

O(3)-12-1
神経軸索スフェロイドを伴う白質脳症HDLS：Microgliaの組織学的解析

[1]新潟大学脳研究所病理学分野，[2]同神経内科，[3]新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野，[4]群馬大学病態病理学分野，[5]京都府立医科大学分子病態病理学，[6]岐阜大学神経内科，[7]新潟大学研究推進機構超域学術院
他田真理[1]，今野卓哉[2]，他田正義[3]，岡崎健一[1]，荒川武蔵[2]，横尾英明[4]，
伊東恭子[5]，吉倉延亮[6]，豊島靖子[1]，小野寺理[3]，西澤正豊[2]，池内　健[7]，
高橋　均[1]，柿田明美[1]

【目的】Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) は，若年性認知症を引き起こす白質脳症である．病理組織学的に，軸索スフェロイドを伴う白質変性と色素性マクロファージの出現が特徴である．2011年に原因遺伝子*colony stimulating factor 1 receptor* (*CSF1R*) が同定され，発症病態におけるミクログリアの関与が注目されている．本研究では，ミクログリアに着目して，HDLSの組織学的異常を明らかにすることを目的とする．【方法】対象は，当分野で経験したHDLS剖検，生検例各1例，共同研究施設の剖検例3例，計4家系5例．通常の組織検索に加え，ミクログリア/マクロファージの各種マーカーおよび抗CSF1R抗体を用いた免疫組織化学を行い，その形態や出現分布を解析した．【結果】大脳白質において，前方優位に，スフェロイドの出現を伴うびまん性の軸索変性と脱髄およびグリオーシスを認め，既報に一致していた．ミクログリアについて，他の白質脳症や，変性疾患，脱髄疾患と比較し，HDLS全例に共通して以下の特徴を認めた．1．変性の程度や広がりに対して，活性型ミクログリアの出現が乏しく，限局性であった．2．突起が細く径不同の特徴的形態 (string-knot状) を示し，通常ミクログリアにみられる形態の多様性を減じていた．3．活性型ミクログリアはIba-1，Glut5，CD68では他疾患同様に明瞭に標識されたが，抗CSF1R抗体に対する染色性の減弱を認めた．4．Glut5陽性のミクログリアと陰性の貪食型細胞は混在せず，別々に群集して出現していた．【結論】HDLSにおいて，組織変性に対するミクログリアの反応性低下と形態異常を認めた．ミクログリアの分化や増殖に異常がある可能性が示唆された．

O(3)-12-2
神経軸索スフェロイドを伴う白質脳症HDLSの臨床・遺伝学的解析

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]同分子神経疾患，[3]同病理学，[4]同研究推進機構，[5]前橋日赤神内，[6]行徳総合病院神内，[7]福井大神内，[8]岐阜大神内，[9]昭和大神内
他田正義[1,2]，今野卓哉[1]，他田真理[3]，荒川武蔵[1]，小山哲秀[1,4]，野崎洋明[1]，
針谷康夫[5]，西宮　仁[6]，松永晶子[7]，米田　誠[7]，吉倉延亮[8]，犬塚　貴[8]，
石原健司[9]，河村　満[9]，高橋　均[3]，小野寺理[2]，西澤正豊[1]，池内　健[1,4]

【目的】Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) は，30-50歳代の若年者に認知症を引き起こす白質脳症である．2011年に原因遺伝子*colony stimulating factor 1 receptor* (*CSF1R*) が同定されたが，臨床像の全貌は依然明らかでない．本研究は，HDLSの臨床像，MRI画像，遺伝子変異の特徴を明らかにすることを目的とする．【方法】HDLS剖検例2例，臨床的疑い例5例，計7家系7症例を収集した．後方視的に各症例の臨床像，頭部MRI画像の特徴を解析した．患者由来ゲノムDNAを用い，*CSF1R*遺伝子の塩基配列を解析した．【結果】臨床所見：家族歴が明らかでないものが7例中4例．平均発症年齢は43.9歳 (36-55歳)，平均罹病期間は6.6年 (1-14年，5例が存命) であった．初発症状は認知機能障害が多く，人格変化と進行性認知症を全例に認めた．パーキンソニズムや錐体路徴候を高頻度に認め，うつ，痙攣，前頭葉徴候を認めた．発症後は進行が早く，4-5年で無言無動状態に陥った．MRI所見：大脳白質病変は，前頭・頭頂葉優位，かつ脳室周囲の深部白質に目立つ特徴を有した．全例で病初期から高度の脳梁の菲薄化と異常信号を認めた．内包や大脳脚など投射線維にも異常信号を認めた．遺伝子変異：1例に新規スプライスサイト変異 (c.2442+1G>T)，1例に新規一塩基挿入変異 (c.2060_2061insT)，他の4例にミスセンス変異 (既知変異2例 c.2381T>C，新規変異3例c.2294G>A，c.2342C>A，c.2470C>T) を認めた．変異は全てチロシンキナーゼドメイン内に位置していた．【結論】HDLSは常染色体優性遺伝性疾患であるが，孤発例も稀でない．本疾患は本邦に比較的多い可能性があり，特徴的な臨床像とMRI所見から臨床的に疑うことが可能である．若年性認知症を呈する白質脳症の鑑別において常に念頭におく必要がある．

O(3)-12-3
神経軸索スフェロイドを伴う白質脳症HDLSにおけるCSF1Rシグナル伝達異常の解析

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所分子神経疾患，[3]新潟大学研究推進機構，[4]新潟大学脳研究所病理学，[5]前橋日赤神内，[6]行徳総合病院神内，[7]福井大神内，[8]岐阜大神内，[9]昭和大神内
今野卓哉[1]，他田正義[1,2]，小山哲秀[1,3]，他田真理[4]，荒川武蔵[1]，野崎洋明[1]，
針谷康夫[5]，西宮　仁[6]，松永晶子[7]，米田　誠[7]，吉倉延亮[8]，犬塚　貴[8]，
石原健司[9]，河村　満[9]，高橋　均[4]，小野寺理[2]，西澤正豊[1]，池内　健[1,3]

【目的】神経軸索スフェロイドを伴う白質脳症 (Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids, HDLS) は，若年性認知症を引き起こす遺伝性の白質脳症であり，2011年に原因遺伝子*colony stimulating factor 1 receptor* (*CSF1R*) が同定された．本研究では，HDLSの分子病態の解明を目的とし，剖検脳組織，変異CSF1R発現培養細胞および患者末梢血単核球におけるCSF1Rシグナル伝達の障害を生化学的に解析する．【方法】(1) 新規スプライスサイト変異および新規1塩基挿入変異を認めたHDLS剖検例の脳組織からRNAを抽出し，RT-PCR法によりmRNAの発現を解析した．(2) 両剖検脳組織から蛋白を抽出し，その発現を解析した．(3) 患者末梢血単核球を分離培養し，蛋白発現および自己リン酸化能を解析した．(4) 我々が同定した6種の変異について，変異CSF1R発現コンストラクトを作成し，培養細胞に発現させて自己リン酸化能を解析した．【結果】(1) スプライスサイト変異例において，3種の異常スプライスバリアントを確認した．また，1塩基挿入変異例では，変異アレル由来のCSF1R mRNA発現が低下しており，変異mRNAはナンセンス介在性mRNA崩壊機構により分解されると推測された．(2) 両剖検脳組織でCSF1R蛋白の発現低下を認めた．(3) 患者末梢血単核球において，CSF1R蛋白の発現低下および自己リン酸化能の低下を認めた．(4) 変異CSF1R発現培養細胞において，定常状態およびCSF1刺激下で，自己リン酸化能の著しい低下を認めた．【結論】剖検脳組織，患者末梢血単核球および変異CSF1R発現培養細胞において，CSF1R蛋白量の低下および自己リン酸化能の障害を明らかにした．中枢神経系におけるCSF1Rシグナル伝達不全がHDLSの病態に関与していると考えられた．

O(3)-12-4
DNAJB6遺伝子変異によるLGMDに伴った前頭側頭型認知症の病理学的検討

[1]北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科，[2]北海道大学大学院医学研究科病理学講座腫瘍病理学，[3]国立精神神経医療研究センター疾病研究第一部
矢部一郎[1]，谷野美智枝[2]，矢口裕章[1]，瀧山晃弘[2]，蔡　華英[1]，林由起子[3]，
田中伸哉[2]，佐々木秀直[1]

【背景と目的】前頭側頭葉変性症の重要分子として，TDP-43，TauやFUSなどが知られている．*DNAJB6*遺伝子変異により発症する肢帯型筋ジストロフィー (LGMD1D) の筋病理所見においても，核および細胞質にTDP-43の凝集が見られる．我々は最近，このLGMD1Dに前頭側頭型認知症 (FTD) を併発した剖検例を経験したので，病理学的解析を行った．【症例】剖検時76歳男性．61歳時に四肢の筋力低下を主訴に当科初診．父と同胞に同様の症状を認める．筋生検でLGMDと診断された後，症状は徐々に増悪していたが，74歳頃より極めて頑固になり，易怒性となるなど性格変化が目立つようになり，脳MRIで前頭葉萎縮を認めFTDと診断された．家族による介護が困難となり，他院療養型病棟に入院した．76歳時に肺腫瘍が見つかるも緩和ケアの方針となり，肺炎に敗血症を併発し死亡した．【結果】*DNAJB6* 遺伝子にc.279C>G (p. Phe93Leu) 変異を認めた．病理学的には右肺に扁平上皮癌と小細胞癌の重複腫瘍を認め，副腎に小細胞癌転移を認めた．筋組織ではrimmed vacuoleと壊死再生線維，DNAJB6およびTDP-43の凝集を認めた．大脳皮質ではTDP-43，Tau，FUSの各染色で陽性封入体は認められなかったが，ユビキチン陽性凝集体が散見され，DNAJB6染色ではその染色性が著明に低下していた．【結論】*DNAJB6*変異によりFTDを発症する可能性が示唆されるが，その発症機序についてはTau，TDP-43，FUSが関連しない病態であろうと推定された．疾患概念の確立のためには，同様の症例蓄積が必要であるが，FTDの新規病態を考察する上で貴重な症例と考えられた．

O(3)-13-1
脂質ラフトを標的としたアストロサイト障害抑制

藤田保健衛生大学脳神経内科学
朝倉邦彦

【目的】アクアポリン4 (AQP4) にはAQP4M1とAQP4M23の2つのisoformが存在し，生体内ではAQP4M1とAQP4M23がheterotetramerを形成している．このため，我々は昨年度AQP4M1とAQP4M23を同時に発現する系を作製し，AQP4分子は脂質ラフトに存在することを報告してきた．今回，脂質ラフトを薬剤で破壊することによるアストロサイト障害抑制の可能性について検討した．【方法】ヒトAQP4M1とAQP4M23 に異なる蛍光標識 (M1/RFP とM23/GFP) を組み込んだ発現細胞に，コレステロールのキレート剤であるmethyl-ß-cyclodextrinを2.5mM～5.0mMの濃度で加えて24～48時間培養した．この細胞からショ糖密度勾配法により脂質ラフト画分とその他の画分を分離し，抗AQP4抗体によるウエスタンブロット法でAQP4分子の局在の変化を調べた．同様にmethyl-ß-cyclodextrin (2.5～5.0mM) で処理したAQP4 M1/M23発現細胞に，非働化した視神経脊髄炎 (NMO) 患者血清を2%濃度で添加し，細胞の形態変化を観察した．【結果】ショ糖密度勾配法による画分の解析で，AQP4M1とAQP4M23のいずれもそのほとんどが脂質ラフト画分に存在していたが，methyl-ß-cyclodextrin処理後は，いずれも可溶性画分と脂質ラフト画分に分かれて存在した．また，methyl-ß-cyclodextrinで24時間処理した細胞に，非働化したNMO患者血清を添加しても形態変化をきたさず，トリパンブルー染色で細胞死は観察されなかった．【結論】methyl-ß-cyclodextrin処理により，AQP4分子が脂質ラフト画分から可溶性画分に移動し，NMO患者血清による細胞障害が軽減することがわかった．このことよりアストロサイト足突起の脂質ラフトを壊して，AQP4分子の局在を変化させることによるNMOの治療の可能性が示唆された．

O(3)-13-2
視神経脊髄炎の脳脊髄液HMGB1濃度は中枢神経内の炎症とアストロサイト障害と関連する

千葉大学大学院医学研究院神経内科学
鵜沢顕之，森　雅裕，谷口順子，増田冴子，武藤真弓，内田智彦，
枡田大生，桑原　聡

【目的】High mobility group box 1 (HMGB1) は細胞外で炎症メディエーターとして機能することが知られ，近年，様々な自己免疫疾患で病態に関与していることが報告されている．HMGB1が視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) の病態にどのように関与しているのかを明らかにすることを目的とした．【方法】NMO患者42例 (2006年NMOの診断基準を満たすdefinite NMO患者33例，抗AQP4抗体陽性視神経炎または脊髄炎患者9例；男/女3/39，平均年齢51.5歳，平均罹病期間130ヶ月)，多発性硬化症 (multiple sclerosis：MS) 患者30例 (2005年McDonaldの診断基準を満たす；男/女9/21，平均年齢33.2歳，平均罹病期間71ヶ月)，非炎症性神経疾患 (ONNDs) 30例 (ALS11例，SCD10例，PD5例，PSP4例；男/女19/11，平均年齢59.1歳) を対象とし，脳脊髄液中HMGB1濃度をELISA法で測定した．またNMOの脳脊髄液HMGB1濃度と臨床パラメーター (EDSS，脳脊髄液細胞数・蛋白・IL-6・GFAP，QAlb，IgG index，脊髄病変長，AQP4抗体価) との相関を検討した．【結果】NMO，MSの脳脊髄液HMGB1濃度はONNDsよりも有意に上昇しており (P＜0.001)，NMOではMSより有意に高値であった (P＜0.001)．NMOの脳脊髄液HMGB1濃度は治療後速やかに低下した．NMOにおける脳脊髄液HMGB1濃度は脳脊髄液細胞数・蛋白・IL-6・GFAP，Qalbと有意に相関していた (P＜0.01)．【結論】NMOの中枢神経内において，HMGB1は免疫細胞からの分泌や炎症による組織破壊により上昇し，病態形成に重要な役割を担っている可能性が示唆された．

O(3)-13-3
視神経脊髄炎におけるアストロサイトパチー病変とアクアポリン1の関係

[1]東北大学医学部多発性硬化症治療学，[2]東北大学医学部神経内科，[3]西多賀病院神経内科，[4]国立精神神経研究センター病院
三須建郎[1]，藤原一男[1]，高井良樹[2]，西山修平[2]，中島一郎[2]，今野秀彦[3]，
糸山泰人[4]，青木正志[2]

【背景】視神経脊髄炎 (NMO) は，アストロサイトの足突起に主に発現するアクアポリン4 (AQP4) を標的とする自己免疫性疾患である．NMO病変におけるAQP4の脱落とグリア繊維酸性蛋白 (GFAP) の染色性の低下を特徴とするが，アストロサイトの機能性あるいは細胞傷害性の病態意義については議論がある．今回，AQP1に注目し，各アストロサイトパチー病変における検討を行った．【方法】対象：急性期NMO (n=5)，急性多発性硬化症 (MS) (n=7)，慢性進行性MS (n=12)，正常対象 (n=10) を用いた．NMOは，血管中心性の補体沈着を有する例で，破壊性病変とアストロサイト脱落を有する例とした．病理学的に検討を行い，免疫組織学的に病変におけるAQP4，AQP1，GFAP，MBP，PLP，CD68の染色を行った．また，細胞傷害の指標としてTUNEL染色を用いた．【結果】NMOの活動性病変は，補体の沈着と好中球やマクロファージの浸潤を特徴とした．病変部ではアストロサイトの著しい減少を認めAQP4は完全に消失しているが，残存するアストロサイトにはAQP1の発現が確認された．病変は，AQP4の広範な消失と比較してAQP1の消失は小さくGFAPの低下領域に近いが，MBPやPLPの染色性は比較的保たれる傾向があった．病変中心部の壊死病変においては，GFAP陽性の軟化壊死像と液貯留像を認めたが，AQP1やAQP4の発現は全く認められなかった．一方，病変周辺部ではAQP4のみが消失しながらAQP1の他一切の組織脱落を認めない領域があった．NMO病変では，AQP4の内在化するアストロサイトが多数確認され，Clasmatodendrosis様の形態変化が認められた．一方，MSにおいては補体の沈着は認められず，AQP4やAQP1を細胞表面に強く発現する反応性アストロサイトが確認された．【結論】AQP1はAQP4と同様水調節をするが，AQP4陰性領域の一部をAQP1が代償性に機能し，特異なアストロサイト病変を形成していると思われた．

O(3)-13-4
Distal oligodendrogliopathy型脱髄におけるコネキシンアストロサイトパチーの関与

[1]九州大学神経内科，[2]同神経病理，[3]浜松医科大学神経内科，[4]天理よろづ相談所病院神経内科
真崎勝久[1]，鈴木　論[2]，松下拓也[1]，松岡　健[1,2]，鈴木万幾子[3]，
末長敏彦[4]，岩城　徹[2]，吉良潤一[1]

【目的】これまで私たちは，多発性硬化症 (MS) や視神経脊髄炎 (NMO)，Baló病における広汎なコネキシン (Cx) 蛋白の脱落を報告し，病態への関与を示唆してきた．一方，distal oligodendrogliopathy型脱髄は，MAG脱落とオリゴデンドロサイトのアポトーシス様変化を特徴とし，急性MSやBaló病に認められる．最近，NMOの急性期病巣においても同様の脱髄パターンがみられることが報告された．今回，distal oligodendrogliopathy型脱髄を呈するMSやNMOの急性期病巣におけるアストロサイト障害の関与について明らかにする．【方法】NMO11例，MS6例 (1例はMarburg型MS) の剖検標本を用い，アストロサイト蛋白であるCx43，Cx30，AQP4，GFAPとオリゴデンドロサイト/ミエリン蛋白であるCx32，Cx47，OSP，MAG，MOG，MBP，Nogo-Aの免疫染色を施行した．【結果】MS2例13病巣とNMO3例8病巣において，distal oligodendrogliopathy型脱髄を認めた．NMOの脊髄2病巣以外はすべて，大脳もしくは脳幹部に病変は分布していた．MS病巣では，GFAP陽性の肥大アストロサイトを多数認めたが，1病巣を除きCx43の広汎な脱落とAQP4の斑状の脱落が認められた．NMO病巣では，GFAP陽性アストロサイトは高度に変性しており，AQP4とCx43の広汎な脱落が認められた．MOGやMBPは保持されていたが，Cx47やCx32は発現が減少していた．血管周囲性補体沈着はNMO3病巣でのみ認め，マクロファージへの補体沈着はMS3病巣，NMO4病巣で認められた．MS4病巣ではCreutzfeldt astrocyteを認め，AQP4は発現が亢進していたが，Cx43は脱落していた．【結論】Distal oligodendrogliopathy型脱髄では，広汎なCx43脱落を特徴とするアストロサイト障害の合併が認められた．Cx43/Cx30ノックアウトマウスでは，広汎な脱髄やオリゴデンドロサイト脱落，アポトーシス細胞増加が認められており，MSやNMOにおいても急性期Cx43脱落が脱髄の病態に関与している可能性が示唆された．

O(3)-14-1
多発性硬化症患者血清が血液脳関門に及ぼす影響の解析

山口大学大学院医学系研究科神経内科学
清水文崇，田﨑彩子，佐野泰照，朱　美和，前田敏彦，大石真莉子，
古賀道明，神田　隆

【目的】多発性硬化症 (MS) での血液脳関門 (BBB) 破綻は脱髄病変を惹起する引き金となりうる重要な初期変化である．MSは臨床病型により再発寛解型 (RRMS)，二次進行型 (SPMS)，一次進行型に分類されるが，これまでに臨床病型とBBB破綻の相関は明らかでなかった．本研究ではMSの臨床病型におけるBBB破綻の関与を，液性因子に着目して検討した．【方法】ヒト脳由来微小血管内皮細胞株 (TY10) を用い，急性期RRMS 4例，安定期RRMS 6例，SPMS 6例の患者血清をそれぞれ作用させた．まず，患者血清を作用させTY10のtight junction関連分子 (claudin-5，occludin)，接着因子 (VCAM-1) の発現の変化をwestern blot法で検討し，電気抵抗値，透過性の変化を解析した．次に，急性期RRMS，安定期RRMS，SPMS患者血清からIgGを精製し，血清中の自己抗体がBBB破綻に関与するかを検討した．【結果】急性期RRMS，SPMS患者血清を用いた培養ではTY10のclaudin-5，occludinの蛋白量が有意に低下し，電気抵抗値が低下し，透過性が増加したが，安定期MS患者血清では変化がなかった．VCAM-1の発現は急性期RRMS，安定期RRMS，SPMS患者血清いずれを用いた培養でも増加した．急性期MS，安定期MS，SPMS由来IgGを作用させると，いずれもTY10のVCAM-1の発現量は増加させたが，claudin-5，occludinの発現量に変化は無かった．【結論】急性期RRMS，SPMS血清によりBBBのバリアー機能が低下することが示された．BBB機能を破綻させる機序として，自己抗体以外の液性因子の関与が推測された．安定期MS患者IgGがBBBのVCAM-1発現を増加させたことから，安定期であってもVCAM-1は治療の標的となりうる分子であると考えられた．

O(3)-14-2
視神経脊髄炎患者血清による血液脳関門破綻メカニズムの解析

山口大学大学院医学系研究科神経内科学
田﨑彩子，清水文崇，佐野泰照，安部真彰，前田敏彦，春木明代，
齋藤和幸，神田　隆

【目的】視神経脊髄炎 (NMO) での血液脳関門 (BBB) 破綻の機序を明らかにする．【方法】抗AQP4抗体陽性急性期NMO血清10例，安定期NMO血清5例をヒト脳由来微小血管内皮細胞株 (TY10) に作用させた．(1) 急性期NMO血清をTY10に作用させ，BBB破綻への関与を検討した．(2) MMP-2/9活性阻害剤をNMO患者血清に併せてTY10に作用させ，claudin-5，電気抵抗値，NaF透過性の変化を解析した．(3) 患者血清のMMP-2/9値をELISA法で測定した．(4) 急性期NMO血清をTY10に作用させ，MMP-2/9の変化をwestern blot法で解析した．(5) 急性期NMO血清から精製したIgGをTY10に作用させBBB破綻をきたすかを検討した．(6) 安定期NMO血清をTY10に作用させBBB破綻に関与するかを検討した．【結果】(1) 急性期NMO血清を作用させるとTY10のBBB機能が低下した．(2) NMO患者血清にMMPs活性阻害剤を加えるとTY10のBBB機能が回復した．(3) NMOと正常対照で血清中MMP-2/9濃度に有意差はなかった．(4) NMO血清を作用させるとTY10のMMP-2/9蛋白量が増加した．(5) NMO患者血清由来IgGをTY10に作用させてもclaudin-5，MMP-2/9の蛋白量に変化はなかったが，VCAM-1の蛋白量はIgG濃度依存性に増加した．(6) 安定期NMO血清をTY10に作用させるとVCAM-1の蛋白量は増加したが，MMP-2/9の発現に変化なかった．【考察】急性期NMO患者血清中に存在する自己抗体以外の何らかの液性因子が，内皮細胞からautocrineに放出されるMMP-2/9を増加しBBBを破綻させる機序が考えられた．

O(3)-14-3
抗M23-AQP4抗体検査の重要性：陽性多数例解析とM1/M23検査比較から

[1]国立病院機構米沢病院神経内科，[2]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
高橋利幸[1,2]，佐藤ダグラス[2]，藤原一男[2]

【目的】抗M23-aquaporin4（AQP4）抗体検査のNeuromyelitis optica spectrum disorder（NMOSD）診断上の重要性を明らかにする．【方法】M1-AQP4発現細胞を用いた間接蛍光抗体法による，抗AQP4抗体陽性多数例を解析し，抗体検査の臨床的な重要性について考察した．また，M23-AQP4発現細胞を用いた検査系を確立し，M1/M23各検査の比較データを用い，抗M23-AQP4抗体検査の重要性について考察した．NMOSDは，中枢神経病変を有する抗AQP4抗体陽性例と定義した．【結果】2006年から2011年に，国内の炎症性中枢神経疾患10221例の抗M1-AQP4検査を行い，1946例が陽性だった．陽性例の発症年齢は，3歳から93歳（中央値45歳）まで分布していた．全体の90%は初発時に視神経炎か脊髄炎を呈していたが，10%は脳病変だけで発症していた．一方で，抗M1-AQP4抗体検査を行った院内366例について，M23検査で再検査を行った．M1陽性66例は全例がM23でも陽性だった．M1陰性例のうち，seronegative NMOと，原因不明の視神経炎・脊髄炎・脳病変，116例のうち，5例がM23検査で陽性だった．5例ともNMOSDとして矛盾しない特徴を有していた．残りのM1陰性例はM23でも陰性だった．M1/M23の抗体価比較では，全例でM23の方が高値で，中央値で16倍の差を認めた．M1検査で経過中に陰性化した6例の15検体をM23で再検査したところ，12検体で陽性だった．【結論】炎症性あるいは原因不明の中枢神経疾患では，発症年齢や病変分布に関わらず，抗AQP4抗体検査を行うことが勧められる．特にM23検査はM1検査より感度が高く，M1陰性でもNMOSDが疑わしければ，M23での再検査が勧められる．

O(3)-14-4
3テスラMRIによる脱髄疾患における脊髄大長病変の軸位断での病変分布と進展形式の検討

九州大学病院神経内科
米川　智，真崎勝久，佐藤眞也，磯部紀子，松下拓也，吉良潤一

【目的】脊髄大長病変（LESCL）は視神経脊髄炎（NMO）やアジア人種の多発性硬化症などで，3椎体以上の長さをもつ脊髄病変である．今回我々は3テスラの脊髄MRIを用い，NMO，NMO spectrum disorder（NMOSD）の軸位での病変分布の詳細な解析を行った．【方法】2006年のWingerchukの改訂診断基準に基づいて診断したNMOとNMOSDで，脊髄の再発が3回以内でLESCLを有する28例を，抗AQP4抗体陽性の14例と抗AQP4抗体陰性の14例に分類し，3 teslaの脊髄MRIのT2強調画像，ガドリニウム造影T1強調画像でLESCLの軸位での病変分布を検討した．【結果】軸位での病巣分布は，灰白質では，抗体陽性例で前角6/14例（42.9%），中心灰白質9/14例（64.3%），後角11/14例（78.6%）であった．抗体陰性例では前角5/14例（35.7%），中心灰白質9/14例（64.3%），後角12/14例（85.7%）であった．白質では，抗体陽性例で前索3/14例（21.4%），側索8/14例（57.1%），後索11/14例（78.6%）であった．抗体陰性例で前索2/14例（14.3%），側索10/14例（71.4%），後索13/14例（92.9%）であった．また軸位断での線状病変を抗体陽性例で3例認めた．【結論】LESCLはMRI軸位断上では，後角，中心灰白質に好発し，白質病巣では特に後索と側索を含み，これらの病巣が脊髄後部に好発する傾向は抗体陰性例でより顕著であった．このことから抗体陽性例では後方の比較的太い静脈から，AQP4の豊富な灰白質や血管の走行にそって炎症細胞が浸潤して病変が進展し，線状を形成し，陰性例では血管周囲から同心円状に炎症細胞が浸潤し，病変が進展，拡大していく可能性が推察された．

O(3)-15-1
多発性硬化症治療効果予測マーカーSema4AのIFN-β治療抵抗性に関する検討

[1]大阪大学病院神経内科，[2]大阪大学免疫制御学，[3]大阪大学呼吸器・免疫アレルギー内科，[4]国立病院機構刀根山病院
甲田　亨[1]，奥野龍禎[1]，中辻裕司[1]，高田和城[1]，Josephe Honorat[1]，
多田　智[1]，木下　允[2]，熊ノ郷淳[3]，佐古田三郎[4]，望月秀樹[1]

【背景及び目的】我々はこれまで，ヘルパーT細胞の活性化・分化に寄与するクラスⅣセマフォリンSema4Aが多発性硬化症（MS）患者血清において有意に増加し，さらにSema4A高値群は低値群に比べ，IFN-β治療により重症度が進行することを報告した．Sema4A高値MS患者には従来の第一選択治療薬であるIFN-β療法が適切でないと考えられた．しかしこれまでSema4AがIFN-β治療に直接影響を与えるエビデンスはなく，今回MSのモデル動物EAEを利用してリコンビナントSema4A のIFN-β治療に及ぼす影響を検証した．【方法】野生型C57BL/6マウスに対しMOG_{35-55}ペプチド200μgを完全フロイトアジュバントとともに免疫し，百日咳毒素を腹腔内投与することでEAEの誘導を行った．EAEマウスを①コントロール群，②IFN-β治療群，③Sema4A投与群，④Sema4A投与 + IFN-β治療群の計4群（各群n=8～10）に分け検証を行った．リコンビナント Sema4A Fcは免疫時に40μg，免疫後1，3，5，7，10日後にそれぞれ20μg投与行った．IFN-β治療に関してはIFN-β 1bを免疫時から免疫後10日後まで1日おきに1×10^4単位投与した．それぞれの群に対し臨床症状と病理組織学的評価を行った．【結果】②のIFN-β治療群では①のコントロール群や③のSema4A投与群と比べ症状の改善を認めたが，④のSema4A投与 + IFN-β治療群ではIFN-βの治療効果が失われた．【結論】これまでのヒトMSでの結果と今回のモデル動物での結果からSema4AはIFN-β治療を不応化あるいは増悪させるため，今後はIFN-β治療導入前にSema4Aの測定を行うことは治療選択の参考になると考える．

O(3)-15-2
日本人多発性硬化症（MS）でのNatalizumab（NAT）の有効性と安全性

[1]関西多発性硬化症センター；京都民医連中央病院，[2]九州大学大学院医学研究院神経内科，[3]国立精神・神経研究センター病院，[4]国立精神・神経研究センター神経研究所神経免疫研究部，[5]都立駒込病院；初石病院
斎田孝彦[1]，吉良潤一[2]，糸山泰人[3]，山村　隆[4]，岸田修二[5]，
Natalizumab治験責任医師一同

【目的】MSの医療現場では，既存薬に較べ有効性，安全性の高い治療薬が求められている．NATはヒト化抗α4インテグリン・モノクローナル抗体でTリンパ球の血管内皮細胞への接着抑制作用を有し，海外のプラセボ（P）対照試験において再発型MS患者で再発率を68%，身体機能障害の6カ月にわたる固定的［S1］進行を54%減少させた．今回，日本人再発寛解型（RR）MS患者に対し有効性と安全性を検討した．【方法】RRMS 94例を対象としたP対照二重盲検多施設共同試験で，無作為に割り付けたNAT群（n=47）とP群（n=47）に24週間，4週毎に治験薬が点滴された．主要評価項目は，投与24週間の新規活動性病変（Gd造影，新規T2，又は拡大T2病巣）の発現率で，年間再発率と再発を認めなかった患者の割合なども評価された．【結果】治験薬を投与した94例中68例（70%）が女性，平均年齢は36.4歳，臨床診断からの平均MS罹病期間は5.5年，過去12ヵ月の平均再発回数は1.9回，EDSSの平均は2.26であった．88%の患者は過去にインターフェロンβ療法を受けていた．94例中89例（95%）が24週間の投与期間を満了した．新規活動性病変の発現率は，P群で0.35，NAT群で0.06（$p<0.001$）であった．年間再発率はP群で1.73，NAT群で0.53であった（$p<0.001$）．再発の認められなかった患者の割合はP群で38%，NAT群で79%（$p<0.001$）であった．24週目における累積新規活動性病変の数はP群で8.4，NAT群で1.5であった．各種有害事象の発現率は海外治験結果と同様であった．【結論】日本人MSにおけるNATの24週間投与で白人と同等の安全性と高い有効性が示された．長期的にも海外報告と同様の高い効果と安全プロファイルを期待しうると考えられ，国内利用開始と長期データの蓄積が待たれる．

O(3)-15-3
Neuromyelitis Opticaに対する抗IL-6受容体抗体tocilizumabの臨床効果の検討

[1]国立精神・神経医療研究センター病院多発性硬化症センター，[2]国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部，[3]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
荒木　学[1]，松岡貴子[2]，中村雅一[2]，三宅幸子[2]，岡本智子[1,3]，村田美穂[3]，
荒浪利昌[2]，山村　隆[1,2]

【目的】Neuromyelitis Optica（NMO）は視神経や脊髄を主病変とする炎症性疾患であり，抗Aquaporin-4（AQP4）抗体が高率に検出される特徴を有する．過去に我々は抗AQP4抗体産生細胞としてPlasmablast（$CD19^+CD27^{high}CD38^{high}CD180^-$）を同定し，その増殖維持にIL-6が重要な役割を担うことを明らかにした．この結果よりIL-6シグナルを抑える薬理効果を有する抗IL-6受容体抗体tocilizumab（TCZ）を新規NMO治療薬の候補とし，その臨床効果と安全性を評価した．【方法】「視神経脊髄炎におけるtocilizumabの適応外使用に関する研究（UMIN000005889）」の同意が得られた患者3名に対して月1回TCZ 8 mg/kgを6ヶ月間投与した．臨床効果は，再発回数，総合障害度評価尺度（Expanded disability status scale: EDSS）と痛みの評価スケール（Numerical rating scale: NRS）を用いて評価した．免疫学的パラメーターとして血清IL-6，$CD19^+$B細胞中Plasmablast頻度，血清抗AQP4抗体価を測定した．【結果】3名は女性で初回投与時の平均年齢33.7歳（26-38歳），平均再発回数は11.7回（6-20回）であった．年間再発回数（Annualized relapse rate: ARR）は2.7（2-4）から0.7（0-2），EDSSは4.5（3.5-6.5）から3.5（2.0-6.0），NRSは3.3（2-4）から0.3（0-1）に改善した．3名とも併用薬の副腎皮質ステロイド，または，アザチオプリンを減量できた．有害事象は1名が感染症（ウイルス性胃腸炎，上気道炎）に罹患したが，いずれも重篤ではなかった．【結論】TCZはNMOに対する有望な治療選択肢になり得る．

O(3)-15-4
視神経脊髄炎に対する長期リツキシマブ使用経験：予期せぬB細胞抑制効果の延長

[1]宇多野病院神経内科，[2]宇多野病院臨床研究部
田原将行[1]，田中正美[1]，大江田知子[1,2]，澤田秀幸[1,2]，小西哲郎[1]

【目的】視神経脊髄炎（NMO）に対する再発抑制効果は，現在までの既報告では，抗CD20モノクローナル抗体（リツキシマブ）が最も高い有効率を示し，再発が全く見られなくなる完全寛解率は，70%以上と言われている．リツキシマブは可逆性を示す薬剤であり，約9ヶ月でその薬効は消失するために，再投与が必要となるが，その場合の長期使用成績の報告は少ない．【方法】当院倫理委員会承認の元，視神経脊髄炎（NMO）に対してリツキシマブ治療を行った5名について後方視的に検討した．患者背景，再発頻度，総合障害度（EDSS），末梢血CD19/CD20を指標としたリツキシマブ有効期間，併用薬剤等を解析した．【結果】NMO5名は，全例女性であり，抗アクアポリン4抗体陽性．平均発症年齢は42歳（16-53歳），リツキシマブ導入時点での罹病期間は，5.6年（3-10年），総投与回数23回（7回1名，5回2名，3回2名）であった．治療前の年間再発率は，2.07（1.45-3.11）であり，治療後には0.15（0-0.35）まで低下していた．B細胞上昇までの時間は約11ヶ月（326日）であり，再投与のタイミングは，約3年（1060日）効果が持続した1名を除き，約1年（345日）であった．3名は現在も継続中である．1名において，B細胞抑制効果の著明な延長が認められた．投与5回目の治療中，プレドニゾロン10mg内服を追加投与してから，B細胞抑制状態が持続し，約3年間持続した．その間の病状については，全く再発を認めなかったが，特に副作用も見られず経過した．【結論】NMOに対するリツキシマブ長期投与の経験を報告したが，反復使用においても有効性は持続し，現時点では治療に伴う重篤な副作用は見られていない．しかし，一症例において，ステロイド併用によりB細胞抑制効果が劇的に延長していた．リツキシマブ長期使用の報告は少なく，未知の部分も多い薬剤であるため，引き続き慎重な観察が必要と考えられた．

O(3)-16-1
遷延性前兆を伴う片麻痺性片頭痛重積発作における脳循環代謝の二相性変化（第2報）

[1]北里大学医学部神経内科学，[2]埼玉精神神経センター埼玉国際頭痛センター
富永奈保美[1]，飯塚高浩[1]，笠倉至言[1]，金子淳太郎[1]，濱田潤一[1]，
西山和利[1]，坂井文彦[2]

【背景】我々はATP1A2遺伝子のヘテロ接合性点変異H916Lを有する家族性片麻痺性片頭痛（FHM2）の一家系において，計8回の遷延性前兆を有する片麻痺性片頭痛重積発作（HMPA）急性期に脳血流SPECTを行い，局所脳血流が易罹患側で高率に増加することを報告した（Iizuka et al. JNNP 2012;83:205）．しかし，3回の発作では局所脳血流が低下していた．その時点では，なぜ発作毎に血流パターンが異なるのかは明らかではなかった．【目的】HMPA急性期の脳循環代謝の病態を明らかにする．【方法】過去11年間に本家系3人から得られた計11回のHMPA急性期の罹患側の局所脳血流データを，発症時刻から脳血流測定時刻までの時間軸で検討した．また，2回のHMPA（発端者と妹）では，脳血流検査を繰り返し，発症早期から血流変化を調べた．【結果】1）発端者の7回のHMPAでは，罹患側の局所脳血流は，発症2，8，9，10，19時間後には低下していたが，発症24，25，35，48，69，83時間後には増加し，発症第9病日にも局所脳血流は増加していた．発症80時間後に実施したFDG-PETでも前兆の責任病巣の糖代謝は亢進し，対側小脳半球の糖代謝も亢進していた．発作間欠期には局所脳血流および糖代謝の異常所見は消失していた．2）妹の2回の発作では，局所脳血流は発症5，8時間後には低下していたが，発症18，34，40時間後には増加していた．3）母親の2回の発作では，発症19時間と48時間後には脳血流はいずれも増加していた．【結論】HMPA発症初期（発症2から19時間以内）には，遷延性前兆の責任病巣の局所脳血流は低下しているが，ある時点（発症12から19時間）で急速に血流増加に転じ，同部の糖代謝も亢進していることが確認された．初期の局所脳血流低下には皮質拡延性抑制類似の病態が関与していると推測されるが，続発する持続性の血流増加および糖代謝の亢進には，三叉神経血管系の過度な活性化のみならずastrocyteの活性化も関与していると推測する．

O(3)-16-2
片頭痛への光刺激（内因性光感受性網膜神経節細胞の関与）

[1]獨協医科大学神経内科，[2]国際医療福祉大学情報教育センター，[3]宇都宮大学大学院工学研究科学際先端システム学専攻
辰元宗人[1]，江田哲也[2]，石川智治[3]，阿山みよし[3]，平田幸一[1]

【目的】近年，片頭痛の光過敏に内因性光感受性網膜神経節細胞（ipRGC）が関与していることが明らかになった．しかし，この報告ではipRGCのピーク波長（480nm）による特定の光刺激が片頭痛と関係しているのかは不明であった．そこで本研究では，片頭痛患者に対してipRGCのピーク波長を含む3種の光刺激を与え不快グレア評価を検討した．【方法】対象は，片頭痛患者46例，正常対照46例とした．照明光源は白色LEDを用い，光源に干渉フィルターを取り付けて実験を行った．干渉フィルターは480nm，550nm，610nmをピーク波長とするものを用いた．被験者は暗室内で，光源に対して不快グレアを評価した．光源の輝度値は7段階に設定し，評価尺度はまぶしさについての5段階評価とした．3種の光刺激が提示された後に，どの波長の光刺激が最も不快に感じたかを選択してもらった．【結果】480nmの波長はすべての輝度値（110-1860cd/m^2）において片頭痛患者が正常対照より不快グレアが高かった．550nmと610nmの波長では，低輝度では有意差がみられないが，550nmは，1330，2650cd/m^2，610nmは1980 cd/m^{2}にて有意差がみられた．波長別では，480nmの光刺激は550nmおよび610nmと比べ不快グレアが高かった．最も不快に感じた光源は，片頭痛患者が480nm 39例，550nm 4例，610nm 3例，正常対照が480nm 39例，550nm 0例，610nm 7例であった．【結論】片頭痛患者は正常対照よりipRGCのピーク波長の光源のまぶしさに対して過敏に反応することを明らかにした．これらより，片頭痛の光刺激に対する反応にipRGCが関与していることが推察された．

O(3)-16-3
MAOA，MTHFR，TNF-βの多型性は片頭痛の病態に関与する独立した因子である

[1]済生会神奈川県病院地域神経内科，[2]くにもとライフサポートクリニック，[3]昭和大学藤が丘病院，[4]岩手県立遠野病院，[5]昭和大学薬学部病態生理学教室，[6]昭和大学薬学部薬学教育推進センター，[7]宇佐美脳神経外科
原　　一[1]，飯島昭二[1]，黒野裕子[1]，佐藤　勝[1]，國本雅也[2]，高橋丈二[3]，
今川篤子[4]，石井正和[5]，清水俊一[5]，坂入由貴[5]，長嶺　歩[5]，内藤結花[5]，
木内祐二[6]，宇佐美信乃[7]

【目的】片頭痛の発症には遺伝子の多型性だけでなく患者の性格や環境など様々な因子が関与している．これらの多くの因子がそれぞれ病態に関与した独立する因子であるのか検証するために，正常対照者と片頭痛患者の性格特性，遺伝子多型を多変量解析用いて検討する．**【方法】対象**：規定による十分な説明と同意を得た通院中の91名の片頭痛患者（前兆のある片頭痛（MA）24例　前兆のない片頭痛（MO）67例：診断はICHD－IIに従った）と119名の片頭痛のない対照ボランティア．**方法**：両群とも性格検査としてNEO-FFIを実施し5つの性格特性を調べた．さらに遺伝子多型性は5-HT1BやMAOAなど既に片頭痛との関連が指摘されている9遺伝子における12種の遺伝子多型について解析した．遺伝子多型はPCR増幅後の制限酵素の切断の有無や生成物の大きさをアガロースゲルの電気泳動で判断した．まず両群における各因子について単変量解析を行い，2群間で有意差や有意な傾向を得られた性格特性2因子，遺伝子多型5因子についてロジスティク回帰分析による多変量解析を行った．**【結果】**NEO-FFIにおける神経質傾向と誠実性は多変量解析の結果では独立した因子と認められた（オッズ比　1.099，1.080）がオッズ比は次の遺伝子多型に比べて相対的に低かった．遺伝子多型ではMAOA）T941G，（MTHFR）C677T，（TNF-β）G252Aの多型性がオッズ比それぞれ2.272，1.939，2.748で独立した因子として選択された．**【結論】**片頭痛患者においてMAOA，MTHFR，TNF-βの多型性はそれぞれ独立した因子としてNEO-FFIの性格特性よりも重要と思われる．

O(3)-16-4
三叉神経領域カプサイシン刺激時のTRPV1陽性ニューロンにおけるJNKのリン酸化

慶應義塾大学医学部神経内科
滝沢　翼，萱間洋平，海老根妙子，鳥海春樹，岩下達雄，舟久保恵美，
柴田　護，清水利彦，鈴木則宏

【目的】カプサイシンは頭痛を含めた疼痛治療に幅広く応用されているが，我々はPC12細胞を用いてカプサイシンによるTRPV1（transient receptor potential vanilloid 1）刺激がMAPキナーゼ-Jun N-terminal kinase（JNK）のリン酸化を引き起こすことを明らかにした．本研究では，三叉神経領域カプサイシン刺激を行った際の三叉神経節ニューロンのJNKリン酸化の時間的経過と，培養三叉神経節ニューロンのTRPV1刺激誘発性細胞死におけるJNKの役割を検討した．【方法】C57BL/6マウス（n=8）の三叉神経領域にカプサイシン10 mMを含むパッチ貼付を1日30分間施行し，2，4あるいは6日間にわたりTRPV1刺激を行った（各群n=2）．対照は無処置のC57BL/6マウスとした（n=2）．最終刺激24時間後，灌流固定し三叉神経節凍結切片を作成した．抗TRPV1抗体を用いて蛍光免疫組織染色を施行し，TRPV1陽性ニューロンにおけるpJNK陽性細胞数の割合を測定した．三叉神経初代培養は，生後1-3日のSDラットから調整し，100 nM-10 mMの範囲でカプサイシンを60分間加えた．また，カプサイシン投与30分前にJNK阻害薬SP600125を50 mMで前処置を行った細胞も作成し，各群の生存細胞数を比較した．【結果】三叉神経節でのJNKリン酸化を示したTRPV1陽性ニューロンの割合は，対照群（0.304±0.086）と比較してカプサイシンパッチ6日間刺激群（0.516±0.207）で有意に上昇していた（p=0.008 Tukey HSD）．また，初代培養においてはカプサイシン濃度依存性にTRPV1陽性ニューロンの細胞死が誘導されたが，SP600125前処置によって細胞死が有意に抑制された（12.4±8.9 vs. 30.2±6.5/視野，$p<0.001$，Tukey HSD）．【結論】本研究の結果は，慢性的なTRPV1刺激がTRPV1陽性三叉神経節ニューロンにおいてJNKリン酸化を亢進させて細胞死を引き起こす可能性を示している．カプサイシンの神経障害疼痛抑制効果の機序として，JNKによる感覚ニューロンの機能障害が関与する可能性が示唆された．

O(3)-17-1
発症早期の神経伝導検査所見によるギラン・バレー症候群の新しい病型分類と予後診断法

大阪医科大学内科学I（神経内科）
細川隆史，中嶋秀人，谷　裕基，廣瀬昂彦，宇野田喜一，山根一志，
土居芳充，石田志門，木村文治

【目的】ギラン・バレー症候群（GBS）は従来から軸索型と脱髄型に分類されるが，近年，軸索型には軸索変性による回復遷延と急速な回復（機能的可逆的伝導障害）の2つの回復パターンがあることが指摘されている．この機能的可逆的伝導障害型は発症早期の神経伝導検査所見だけでは脱髄型と分類されてしまい，その確定には臨床経過と回復時の神経伝導検査所見の評価が必要である．われわれは発症早期の神経伝導検査所見を用いて機能的可逆的伝導障害まで区別し得る新たな分類方法を提案し，その妥当性・有用性を検証した．【方法】対象は2004年9月から2012年3月までに当科に入院したGBS患者36例（男性23例，女性13例，平均年齢45±19歳）．発症早期の神経伝導検査により脱髄型と軸索型，さらに感覚障害の有無で病型分類し，臨床所見（神経学的所見，先行感染の有無・種類，抗ガングリオシド抗体），神経伝導検査所見，重症度，予後との関連について比較検討した．【結果】軸索型6例，感覚障害のある脱髄型（脱髄型S+）12例，感覚障害のない脱髄型（脱髄型S−）13例，微小変化型5例に分類され，脱髄型S−は脱髄型S+と比べ，先行感染（腸炎），腱反射陽性，抗GM1抗体陽性例が有意に多く，脳神経障害合併，自律神経障害合併例が有意に少なかった．また，脱髄型S−と軸索型の比較では上記項目に有意差を認めなかったが，急速に回復（1か月でHughのスケールで2以上改善）する症例が有意に多かった．さらに脱髄型S−と微小変化型は，それ以外と比べて急速に回復する症例が有意に多く（67% vs 0%，$p<0.0001$），歩行可能となるまでの期間が有意に短かった（9日 vs 85日，$p<0.0001$）．【結論】GBSを発症早期の神経伝導検査所見を用いて軸索型，脱髄型S+，脱髄型S−，微小変化型に分類し評価することは急性期管理や予後の予測を行ううえで重要であり，機能的可逆的伝導障害が脱髄型S−に対応すると考えられた．

O(3)-17-2
CIDPの病型別の電気生理学的検討

[1]自治医科大学医学部神経内科，[2]小山市民病院神経内科
澤田幹雄[1]，中尾紘一[2]，中野今治[1]

【目的】古典型CIDP，多巣性障害型CIDP，遠位型CIDPの各病型における電気生理学的特徴を検討する．【方法】対象はCIDP群44例（古典型CIDP群20例，多巣性障害型CIDP群18例，遠位型CIDP群6例），健常群35例．方法：健常群で小指外転筋に記録電極を配置し，尺骨神経を手首，肘下，肘上，Erb点でそれぞれ刺激して複合筋活動電位（CMAP）を計測した．なおErb点刺激では刺激持続時間 1.0msecを用い，70mAのCMAP波形と100mAのCMAP波形が同じ場合に最大上刺激波形であると定義した．次に，健常群での陰性部立ち上がり潜時，陰性部終末潜時，陰性部持続時間，陰性部振幅，陰性部面積の結果をもとに身長，年齢を考慮した正常値を作成した．その後この正常値をもとにそれぞれの刺激区間において，CIDPの病型別に異常頻度を評価した．【結果】Erb点刺激について，健常群では全例最大上刺激が得られたが，CIDP群では44例中5例で最大上刺激が得られなかった．病型別の評価では，古典型CIDP群では，肘上からErb点の区間での異常頻度が約90%と最も高かった．一方で手首，肘刺激の波形では，異常値を呈さない症例が約50%だった．古典型の90%の症例で手首刺激時CMAPの陰性部面積が保たれていた．多巣性障害型CIDP群では，症例ごとに症状が異なり，被検筋に筋力低下を認めない例も存在した．約50%で手首刺激時CMAPの陰性部面積が低下していた．遠位型CIDP群では，全例で手首刺激の波形からすでに異常範囲にあり，かつその程度も他の2群と比較するとより高度であった．【結論】CIDPでは，臨床的病型ごとに電気生理学的特徴は異なる．古典型CIDPでは，腕神経叢近辺に病巣が存在する症例が大部分であった．ルーチン検査の範囲である手首と肘刺激までで約半数の症例で病巣を指摘できなかった．刺激部位決定時の技術上の問題は存在するが，古典型の早期診断にはErb点刺激が有用である．多巣性障害型CIDPでは，より軸索障害が強い傾向を認めた．

O(3)-17-3
表皮内電気刺激に伴う痛覚誘発電位，交感神経活動，痛みの主観は呼吸によって変化する

[1]青森県立保健大学健康科学部理学療法学科，[2]広島大学医学部脳神経外科
尾崎　勇[1]，岩部達也[1]，橋詰　顕[2]

【目的】呼吸によって痛み感覚が変化するのではないかという仮説を検証するために，呼息相と吸息相に表皮内電気刺激を与えて，痛み感覚，痛覚誘発電位，交感神経活動の比較検討を試みた．【方法】若年健常者10例を対象に，脳波（頭皮上31チャネル），交感神経皮膚反応（sympathetic skin response, SSR），指尖容積脈波（digital plethysmogram，DPG），呼気CO_2濃度を連続的に記録し，呼気CO_2濃度が20 mmHgを越えた時（呼息相）あるいは下回った時（吸息相）に左手背に設置した表皮内電極に弱電流を通電してfirst painを誘発した．慣れを避けるため刺激間隔は数十秒あけて，強度は痛覚閾値の場合とその4倍の二通りで一定として，呼気相と吸息相で各20回刺激した．同様にSham刺激も行った．各試行で記録した主観的評価（痛みスコア：痛みなし0，わずかな痛み1，軽度の痛みで少しつらい2），加算平均した痛覚誘発電位（N1，P1），SSR，DPGを呼吸相で比較した．【結果】各試行中一定強度で刺激したが，痛みスコアは閾値刺激では0と1，閾値4倍刺激では1と2の間で変動した．閾値刺激ではわずかな痛み1，4倍刺激では軽度の痛みで少しつらい2のように，痛みスコアの高い割合が吸息相の刺激で有意に多かった（カイ2乗検定，P< 0.001）．N1電位およびP1電位，SSRの振幅は，いずれの刺激強度でも，呼息相に比べて吸息相刺激時で1.5倍～2倍大きかった．DPG波高は痛覚刺激からおよそ4拍目から減少し始め，6拍目で最も減少したが，その減少率も呼息相に比べ吸息相刺激時に顕著であった．痛みスコア別に分けて個々の試行の脳波，SSRを加算し直すと，スコア0では無反応で，1，2ではスコアに比例して痛覚誘発電位（N1，P1）とSSRの振幅は増加した．【結論】吸息時刺激と比べて呼息時刺激では，痛みの主観と共に痛覚誘発電位，交感神経活動が減少したことから，呼吸によって痛み感覚が変化する（呼息相で痛み感覚が減少する）ことが確認された．

O(3)-17-4
Hypothenar MUNEにおいて記録される表面MUPの起源について

[1]帝京大学病院神経内科，[2]防衛医科大学校神経内科
河村保臣[1]，園生雅弘[1]，東原真奈[2]，千葉隆司[1]，畑中裕己[1]

【目的】運動単位数推定（MUNE）は下位運動ニューロン障害の定量評価法で，尺骨神経刺激によるhypothenar MUNEも汎用されている．近年，尺骨神経刺激の複合筋活動電位（CMAP）に骨間筋など由来の遠隔電場電位（FFP）が寄与することが示された．hypothenar MUNEにもFFPが寄与する可能性が指摘されたが，これを実際に検討した報告はなかった．我々は先行研究で3チャンネル記録による検討を行ったが，今回は尺骨神経支配の各手内筋に記録電極を設置することによって，hypothenar MUNEで記録される表面運動単位電位（SMUP）の起源筋を詳細に同定することを試みた．【方法】対象は健常者20例．小指外転筋（ADM），other hypothenar，背側・掌側骨間筋（IOD1～4，IOP1～3），母指内転筋の筋腹に記録電極を装着し，前腕遠位に共通の近位基準電極（pref）を置いた．多点刺激法によるMUNEを通常の方法で施行し，近位基準電極誘導で最大陰性波が記録される筋を各SMUPの起源として同定した．【結果】20名の被検者から合計460個のSMUPが記録されたが，このうち232個は振幅ないし面積の基準に達しない，あるいは初期陽性のために除外された．採用されたSMUPの筋別の起源は多い順に，ADM 39.0%，IOD4 14.0%，第4虫様筋（Lumb4）9.2%，IOP3 8.8%，IOP2 8.8%などであった．小指球以外の筋由来のSMUPが56.6%を占めた．各個人でみると，ADM SMUPの割合は18～73%と様々であった．ADM 由来のSMUPはnon-ADM由来のものの平均約4倍の面積を有していたが，両者にはかなり重なりがあった．【結論】従来は，遠方の筋は小さいないし初期陽性のSMUPを除外することでMUNEへの混入を防げると信じられていたが，本研究からMUNEで記録されるSMUPの過半数が小指球以外の筋由来であることが明らかとなった．そのような検査を”hypothenar MUNE”と呼ぶことはもはや適切ではない．またADM SMUPと小さいnon-ADM SMUPの構成比率に個人差が大きいことは検査の信頼性を低下させる．

O(3)-18-1
筋萎縮性側索硬化症における髄液microRNAプロファイリング解析

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
町田　明，大久保卓哉，横田隆徳，水澤英洋

【目的】筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS）においては，近年の分子遺伝学及び分子生物学的進歩によりその関連遺伝子が同定されつつある．しかし，その診断は依然として臨床症状とその経過および神経生理検査所見を組み合わせた臨床診断基準に従って行われているのが現状である．microRNA（miRNA）は21～23塩基程度からなる短鎖RNAで，mRNAのように直接タンパク質をコードしないが，遺伝子発現の制御に重要な役割を果たしている．このmiRNAの発現パターンが癌を中心とした種々の疾患で変化することが報告されている．本研究ではこのmiRNAに着目し，ALSの早期診断を可能とする髄液中のmiRNAの探索・同定を試みた．【方法と結果】ヒト髄液をサンプルとして使用するにあたり，既に本大学の倫理委員会を通じて承認・許可を得た．正常髄液0.9mLのmicroRNA array（3D-Gene®/Toray）を行うことにより計337個のmiRNAが各検体で共通して検出でき，定量性も確認しえた．またmicroRNA arrayデータの標準化法については，血清や培養上清などの標準化法として採用されているglobal normalizationよりも，より髄液miRNAのプロファイリング解析に特化した我々独自の標準化法を考案することにより，miRNA arrayの定量性が飛躍的に向上し，個体間のバラつきの少ない安定した標準化を行うことが可能となった．これら正常髄液での結果をもとに，正常9例，ALS患者19例の髄液のmicroRNA array解析をおこなった．正常髄液とALS患者髄液を比較することで，25個のmiRNAがALSで高発現し，4個のmiRNAが低発現であることが統計学的に有意であると判明した．また複数のmicroRNA arrayシグナルを任意のcut off値を用いることにより，感度68.4%，特異度88.9%で正常とALSの鑑別が可能となった．【結論】正常髄液と比較し，ALS患者の髄液中で有意に変化するmiRNAが存在することが確認された．

O(3)-18-2
軸索持続性Na+電流は筋萎縮性側索硬化症の症状進展速度の規定因子である

[1]順天堂大学医学部脳神経内科，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[3]千葉大学医学研究院神経内科学
金井数明[1,3]，横田隆徳[2]，澁谷和幹[3]，叶内　匡[2]，大山彦光[1]，下　泰司[1]，藤巻基紀[1]，鏡原康裕[1]，服部信孝[1]，桑原　聡[3]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）は上位・下位運動ニューロンが系統変性を生じる疾患であり，著明な筋力低下から呼吸障害を生じ死に至る疾患である．最近我々は運動神経軸索興奮特性の指標がALSの予後と相関することを報告し，特に持続性Na^+電流の指標は既知の予後因子よりも強力な予後因子であることを見出した．一方最近，ALSで初発部位から次の部位まで症状が進展するまでの時間（症状進展の速度）が予後因子として働くことが報告された．運動神経軸索興奮特性の指標が予後因子として働くのは，呼吸筋力低下など局所の筋力低下の進行速度と相関があるからという可能性と，症状が全身に進展していく速度と相関があるからという可能性の2つがありえる．このため今回，運動神経軸索興奮特性の指標とALSの症状進展の速度との関連を調べた．【方法】臨床データを解析することが可能なALS患者99名について，運動神経軸索興奮特性の諸指標と，初発部位から次の部位まで症状が進展するまでの時間との関連について単変量解析を行った．また，運動神経軸索興奮特性の指標のうちの代表的なものとALSの既知の予後因子とを合わせ，関連に関して多変量解析を行った．【結果】解析を行った指標のうち，持続性Na^+電流の指標のみがALSの症状進展の速度に有意な関連を持ち，持続性Na^+電流高値群では低値群に比べ症状進展が有意に速かった．多変量解析でも同様に，持続性Na^+電流高値のみが有意な症状進展速度関連因子であった．【結論】持続性Na^+電流の指標はALSの予後因子であるが，同時にALSの症状進展速度の規定因子でもある．ALSにおける運動神経軸索の持続性Na^+電流上昇は，下位運動神経の局所の病態メカニズムと関連しているだけでなく，ALSにおける病態進展というALSの全身的な病態メカニズムとも関連する．これは持続性Na^+電流がALSの強力な予後因子である理由の1つと考えられる．

O(3)-18-3
筋萎縮性側索硬化症の進行はsingle seed and simple spread modelでは説明できない

[1]東京医科歯科大学病院検査部，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
叶内　匡[1]，関口輝彦[2]，水澤英洋[2]，横田隆徳[2]

【背景】神経変性疾患の進行に異常蛋白の神経細胞間での伝播が関与するとの仮説が注目されている．運動症状が体の一部に初発しその後他の体領域に広がる筋萎縮性側索硬化症（ALS）にもそうした機序が関わっている可能性がある．もし初発部位から病因因子が広がりドミノ倒しに周囲の運動ニューロン障害が広がって疾患が進行するなら（single seed and simple spread model），初発の運動ニューロンプール内での細胞障害の進行（local progression）の延長で他の体領域の運動ニューロンプールの障害は起こる（regional spread）ので，両者の間に正相関があるはずである．【目的】Local progressionとregional spreadの速度に相関があるか検討する．【対象】上肢初発で次に下肢に進展したALS患者19例．【方法】発症側のAPB-CMAP，ADM-CMAPの初回検査時の振幅が正常平均から標準偏差（SD）の何倍低下しているか算出．それを発症から検査までの時間で除して単位時間のCMAP振幅低下率を推定し，local progression speedの指標とした．Regional spread speedの指標は，初発から下肢発症までの期間（1st-2nd interval）とし，両者間の回帰分析を行なった．【結果】振幅低下率はAPB-CMAP 0.15 - 4.39（平均1.11）SD/月，ADM-CMAP 0.14 - 5.43（平均1.08）SD/月で，1st-2nd intervalは0 - 24（平均5.1）月であった．振幅低下率と1st-2nd interval間には，APB-CMAP，ADM-CMAP のいずれも有意な正相関はなかった（各々 p = 0.41 及び0.56）．【結語】ALSの進行はsingle seed and simple spread model では説明できない．

O(3)-18-4
霊長類ALSモデルにおけるTDP-43の拡がりについて

[1]東京医科歯科大学病院脳神経病態学（神経内科），[2]医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター疾患制御研究室，[3]東京都医学総合研究所脳病理形態研究室
大久保卓哉[1]，田尻美緒[1]，関口輝彦[1]，寺岡静香[1]，木村展之[2]，内原俊記[3]，水澤英洋[1]，横田隆徳[1]

【目的】我々は孤発性ALSにおける野生型TDP-43の病態を明らかにするため，カニクイザルの頚髄前角にpAAV-IRES-hrGFPベクターを用いてヒト野生型TDP-43とhrGFPを過剰発現させ，脊髄におけるTDP-43の拡がりを解析した．【方法】カニクイザルに対して麻酔下に椎弓切除術を行い，第6頚髄の利き手側の前角細胞付近にflagで標識したヒト野生型TDP-43発現AAV1-IRES-hrGFPベクター（3-10 x 10^{12}vg/ml，5μl）を注入した．行動解析，電気生理学的検査を行い，注入4週後に解剖し，病理組織検査，PCR解析を行った．【結果および考察】ベクター注入約2週後から注入側の前肢手内筋に進行性麻痺が出現し，1-2週遅れて対側前肢にも運動麻痺が出現した．4週後に注入側の手指は完全麻痺を呈した．電気生理学的には正中神経刺激での複合筋活動電位は約2週間後から進行性に低下し，4週後にはほぼ誘発不能となった．病理所見ではTDP-43の発現は運動ニューロンに限局しており，TDP-43陽性運動ニューロンは頭側方向でC1レベル，尾側方向でL1レベルと広汎に拡がっており，その頻度は第6頚髄前角で最も高く，頭尾側方向に拡がるに従い低下した．水平方向の拡がりはC5からTh1までと局所的であった．またC5からTh1の約30%の運動神経細胞でTDP-43は細胞質への異常局在を示し，内因性サルTDP-43の核染色性低下の所見を認めた．一方でhrGFPの拡がりはC7注入側近辺のみに留まっていた．【結論】このサルモデルにおいて外因性TDP-43が運動ニューロン好性に脊髄内で伝播した可能性が考えられるが，その検証には更なる検索を要する．

O(3)-19-1
TDP-43による翻訳関連遺伝子mRNAの神経突起への輸送

国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第五部
長野清一，荒木敏之

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）およびユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症（FTLD-U）で神経細胞内に異常沈着する蛋白質であるTDP-43の機能の1つとして核外でのmRNA輸送に関与することが推測されている．我々はTDP-43の異常沈着によりその神経突起への特定のmRNAの輸送機能が障害されることがALS/FTLD-Uの病態を引き起こす可能性を考え，標的mRNAの同定を行ってそのTDP-43による神経突起への輸送様態および同部位での機能につき解析を行った．【方法】マウス胎児大脳皮質神経培養細胞でshRNAベクターによりTDP-43の発現を低下させ，その際に神経突起で減少するmRNAをマイクロアレイ解析により検出した．同定したmRNAにつきTDP-43による輸送活性，神経突起での局在およびそこでの機能の有無を解析した．【結果】TDP-43の発現低下によりリボソーム蛋白質mRNAを主とする翻訳関連遺伝子mRNAの神経突起での減少が認められた．TDP-43は同mRNAとその非翻訳領域を介して結合して神経突起へ運搬することが示唆された．これらのmRNAは神経突起で局所翻訳されており，TDP-43の発現低下によりリボソームの機能が障害され神経突起での全般的な蛋白質合成能の低下がみられた．【結論】ALSおよびFTLD-UにおいてTDP-43の細胞内異常沈着に伴う神経変性機序として，同蛋白質による翻訳関連遺伝子mRNA輸送の障害を介した神経突起での局所蛋白質合成機能の低下が関与することが考えられた．その詳細な分子機構について今後さらに解析を進める必要がある．

O(3)-19-2
新しいALS/SCD crossroad mutation AsidanのRNAプロセシング関連蛋白の異常

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
佐藤恒太，宮崎一徳，山下　徹，倉田智子，池田佳生，阿部康二

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症においてRNAプロセシングの異常がその病態と関わっていることが推定されている．我々は2011年にALS/SCD crossroad mutation Asidan（SCA36）を報告し，さらに，その原因としてNOP56遺伝子のイントロンに存在するGGCCTGリピートの増幅によって生じたRNAプロセシングの異常が推定されると報告した．今回我々はALSマウスにおけるNOP56の発現から，ALS発症の病態との関連を検討した．【方法】ALSモデルマウス（Tgマウス，G93A SOD1 Transgenic mice）を用い，RNAプロセシング関連蛋白であるNOP56，TDP-43，FUSについて，神経症状発症前の10W，発症後の14W，晩期の18Wそれぞれのタイムポイントにおいて各8匹ずつ，およびTgマウスと週齢をマッチさせた野生型マウス各5匹ずつについて，腰髄，頸髄，舌下神経核，大脳および小脳における病期の進行に応じた蛋白の発現パターンおよびその量について，免疫組織染色とウエスタンブロッティングによる解析を行った．【結果】免疫組織染色およびウエスタンブロッティングによる解析では，ALSモデルマウスでは神経症状発現前の10週の時点で，同週齢の野生型マウスと比較してNOP56およびTDP43の発現が腰髄，頸髄，舌下神経核の運動ニューロンで有意に低下しており，病期の進行にしたがってさらに低下を認めた．FUS蛋白はやや遅れて，神経症状のみられる14週からの有意な低下を認めた．これらの変化は大脳における一次運動ニューロンや小脳におけるプルキンエ細胞および顆粒層では認めなかった．【結論】これら3つの核蛋白の進行性の減少と，それに引き続くRNAプロセシングの変化が，運動ニューロン変性に影響を与えている可能性が示唆された

O(3)-19-3
FUS-PSF複合体はタウ遺伝子Maptのsplicing制御を通じてALS/FTLDの神経変性に関与する

[1]名古屋大学大学院医学系研究科神経内科，[2]慶應義塾大学医学部生理学教室
石垣診祐[1]，藤岡祐介[1]，岡田洋平[2]，渡辺宏久[1]，勝野雅央[1]，祖父江元[1]

【目的】FUSの機能喪失によるタウ・アイソフォームの変化についての詳細を検討し，ALS/FTLDにおける病態への関与を明らかにする【方法】マウス初代運動ニューロン，大脳皮質ニューロン，グリア細胞，小脳ニューロン，ヒトiPS由来ニューロンなどにFUSに対するshRNAをレンチウィルスにより導入しFUSの発現抑制モデル細胞を作成し，これらにおけるMapt遺伝子のexon10のsplicingを検討した．【結果】FUS発現を抑制したマウス初代運動ニューロン，大脳皮質ニューロンではMapt Ex10のinclusionが増加していた．グリア細胞，小脳ニューロンでは変化を認めなかった．ヒトiPS細胞由来ニューロンでもマ同様にMapt遺伝子Ex10の増加を確認した．ヒトFUSを過剰発現させる実験を行うと，Mapt Ex10のinclusionの比率は回復した．しかしながらALS関連FUS変異体の過剰発現ではこの回復は認められなかった．ヒト剖検脳における検討からALS，FTLD，PSPでFUS-PSFの結合の程度は低く，Mapt Ex10のinclusionが増加していた．【考察】FUSが核内で形成する複合体のsplicingターゲットのひとつがタウをコードするMaptのexon10であり，FUSにより3-repeatおよび4-repeatタウの異なるアイソフォームの生成が制御されていることがわかった．これは運動ニューロン，大脳皮質ニューロンに特異的でありALS/FTLDにおける病変特異性に合致する．4-repeatタウは微小管を安定化させることでニューロンのダイナミクスに対して抑制的に機能することから，今回の知見はALS/FTLDにおいてFUSがタウのアイソフォーム変化を通じて病態に関与している可能性を示唆する．

O(3)-19-4
コンディショナルADAR2ノックアウトマウスにおけるオートファジーの検討

[1]東京女子医科大学神経内科，[2]東京大学疾患生命工学センター，[3]東京逓信病院，[4]国際医療福祉大学
佐々木彰一[1]，山下雄也[2]，日出山拓人[3]，郭　　伸[2,4]

【目的】孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）のモデルマウスであるコンディショナルADAR2ノックアウトマウスの脊髄を免疫組織学的，電顕的およびウエスタンブロットで観察し，運動神経細胞死にオートファジーが関与しているかを検討する．【方法】ホモ接合体ADAR2ノックアウトマウス（AR2）（15週，n=2，140週，n=2），ヘテロ接合体ADAR2ノックアウトマウス（AR2H）（14週，n=2，17週，n=2，74週，n=2）および対照マウス（12週，15週，16週，74週，140週，それぞれn=2）の頸髄を光顕および電顕で観察した．また，ウエスタンブロットで解析した（AR2，n=2，対照マウス，n=2）．【結果】AR2マウス（15週）では，前角細胞の細胞質が抗LC3抗体で染色され，AR2Hマウスでは，前角細胞の細胞質が抗LC3抗体に加えて，抗p62抗体でも陽性であった．AR2マウス（15週）の脊髄前角のウエスタンブロットでは，Atg5，Atg7およびLC3-IIなどのオートファジー関連蛋白が対照例に比較して有意に増加してみられた．電顕では，AR2およびAR2Hマウスの前角細胞の細胞質で，2重膜で被われたautophagosomeや単膜で被われたautolysosomeなどのオートファジー関連の構造物がみられた．これらのオートファジー関連の構造物は，病後期よりも病初期でより頻繁に認められた．対照例では，前角細胞の細胞質や有髄性軸索内にごく稀にautophagosomeがみられた．【結論】コンディショナルADAR2ノックアウトマウスでは，カルシウム透過性AMPA受容体を介してCa2+の透過性が増加することにより，運動ニューロンの細胞内でオートファジーが有意に賦活化およびupregulateされ，運動ニューロンの細胞死に関与しているものと思われる．

O(3)-20-1
DCTN1依存的輸送の障害によりTDP-43発現ショウジョウバエの神経変性は増悪する

[1]国立精神・神経医療研究センター疾病第四部，[2]医薬基盤研疾患制御，[3]新潟大脳研，[4]国立精神・神経医療研究センター疾病第五部
藤掛伸宏[1]，木村展之[2]，長野清一[4]，斉藤勇二[1]，横関明男[3]，小野寺理[3]，和田圭司[1]，永井義隆[1]

【目的】近年，孤発性ALSにおける運動神経細胞質内凝集体の主要構成蛋白質としてTDP-43が同定され，その後の遺伝学的・分子生物学的研究から，TDP-43がALSの発症に深く関わると考えられている．我々はこれまでに*in vivo*での遺伝学的解析に優れているショウジョウバエに着目し，TDP-43を発現するALSモデル（TDP-43 Fly）の樹立に成功している．本研究ではTDP-43が惹き起こす神経変性に関わる遺伝子を*in vivo*モデルを用いた遺伝学的解析により同定し，ALSの発症分子メカニズムを解明することを目的とした．【方法・結果】TDP-43 Flyは，TDP-43の発現により神経細胞質内に凝集体を形成し複眼変性・進行性運動障害・寿命短縮を認め，ALSの病理学的・臨床的特徴を再現するモデルである．TDP-43 Flyの複眼変性に影響を与える遺伝子を遺伝学的手法にて検索した結果，微小管依存的輸送に関わるdynactin 1（DCTN1）遺伝子のノックダウンがTDP-43の神経細胞質内凝集体を増加し，複眼変性を増悪することが明らかとなった．次にマウス初代培養神経細胞およびNeuro2-a細胞内のEGFP-TDP-43に対して蛍光観察を行った結果，DCTN1のノックダウンにより軸索内および細胞質内におけるTDP-43輸送が遅滞し，細胞質凝集体形成が促進されることが明らかとなった．【結論】本研究からDCTN1依存的なTDP-43の細胞質内輸送が障害されることにより，TDP-43の細胞質凝集体形成が促進され，ALSにおける神経変性を惹き起こすと考えられた．

O(3)-20-2
dynactin 1発現低下モデル動物を用いた孤発性ALSの病態解析と治療法開発

名古屋大学病院神経内科
池中建介，河合香里，勝野雅央，蒋　月梅，勝又　竜，井口洋平，祖父江元

【目的】孤発性ALSは進行性の致死的神経変性疾患であり，現在でも有効な治療法はない．我々のグループは，孤発性ALS患者においてdynactin 1の発現が早期から低下していることを報告している．今回我々は，孤発性ALSの病態を反映するモデル動物（線虫およびマウス）の作成を通じた，孤発性ALSの病態解明と治療法の開発に取り組んだ．【方法】孤発性ALS患者の病態を再現するために，線虫やマウスのコリン作動性ニューロン（運動ニューロン）特異的にdynactin 1の発現を抑えたモデル動物を作成した．それぞれの動物において，運動機能の解析，分子病態の検討を行った．さらに線虫で得られた治療法の知見をもとに，マウスモデルの治療法開発を行った．【結果】線虫モデルでは著明な運動機能障害，運動ニューロンの軸索変性を認めた．このモデル線虫の病態において，autophagosomeの蓄積が重要な役割をはたしていることに着目し，生体内でのオートファゴソームの輸送を線虫内において定量し，その輸送障害を証明した．さらに，オートファゴソームの輸送を促進する薬剤を検討し，チューブリンのアセチル化がオートファゴソームの輸送促進を介して運動神経障害を改善することを見出した．一方で，モデルマウスも成人発症の運動障害と，運動神経の著明な変性，脱落を呈する．我々は，このモデルマウスの病態解析を行い，さらに線虫で得られた知見を基に，チューブリンのアセチル化を促進させる治療法の開発を行った．【結論】ダイナクチン発現低下モデルは，成人発症の運動ニューロン変性を起こし，運動ニューロン病の良いモデルであると考えられた．線虫モデルにおいて，分子病態を検証し，オートファジーの輸送障害に着目した．その分指標的治療を開発し，さらにマウスへ応用をさせた．

O(3)-20-3
筋萎縮性側索硬化症の大脳皮質におけるTDP-43の組織学的および生化学的解析

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]同病理学分野，[3]同分子神経疾患資源解析学
竹内亮子[1,2]，志賀　篤[2]，他田真理[2]，今野卓哉[1]，豊島靖子[2]，柿田明美[2]，
小野寺理[3]，西澤正豊[1]，高橋　均[2]

【目的】前頭側頭葉変性症（FTLD）-TDPは大脳皮質のTDP-43陽性組織像により分類され，臨床像との関連が示された．また，大脳皮質の生化学的解析では断片型TDP-43の出現様式も組織像の分類に対応してタイプ毎に異なることが提唱された．一方，筋萎縮性側索硬化症（ALS）の大脳皮質におけるTDP-43の組織像や生化学的特性は明らかではない．これらを解析し，臨床像との関連を検討する．【方法】孤発性ALS連続剖検例109例から，TDP-43陰性の2例と検索困難な14例を除き93例を対象とした．リン酸化TDP-43特異抗体を用い，NishihiraらのALS分類に従い，海馬歯状回に神経細胞質内封入体（NCI）を欠くALS Type1 55例とそれを有するType2 38例に分類した．Type2の大脳皮質におけるTDP-43陽性組織像をMackenzieらのFTLD-TDP分類に従い解析し，臨床像や大脳皮質におけるTDP-43の生化学的特性との関連を検討した．【結果】ALS Type2のうち，19例ではNCIは少数でFTLDの像を認めなかった（非FTLD群）．他の19例には多数のNCIを伴うFTLDを認めた．このうち13例には変性神経突起（DN）は少なくFTLD-TDP Type Bに合致した（Type B群）．残りの6例にはNCIに加えDNやthreadsなど多彩な像を認め，Type Aに類似するが非典型的な所見を認めた（非典型群）．臨床的に，初発症状は非FTLD群では全例が運動障害で，一方，Type B群と非典型群では各々1/3が認知機能障害や失語であった．認知機能障害は，非FTLD群，Type B群，非典型群の各々26，54，67 %で認めた．非典型群はType B群に比し，発症年齢が高い傾向があり（65.7±12.9 vs 58.8±8.1歳），球麻痺発症例が多かった（50 vs 15 %）．生化学的には，3群各4例の断片型TDP-43の出現様式は全てALS Type1のそれと同様であった．【結論】ALSの大脳皮質では，TDP-43陽性組織像は多彩であり，それぞれ臨床像にも特徴があることを示した．断片型TDP-43の出現様式は同一であり，組織像の違いを反映していなかった．

O(3)-20-4
孤発性ALSの運動神経細胞において特異的に出現する核内構造体の同定

[1]慶應義塾大学医学部生理学教室，[2]慶應義塾大学病院神経内科
西本祥仁[1,2]，鈴木則宏[2]，岡野栄之[1]

【目的】神経内科医が克服すべき疾患の一つである筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態早期における特異的変化を同定し，RNA標的療法実現化への方針を提唱することを目的とする．【方法】孤発性ALS 6例の凍結脊髄を用いて*in situ* hybridization-免疫蛍光染色法（RNA-FISH）を行い，ALS運動神経細胞の病態早期に特異的な核内変化を同定する．さらに電子顕微鏡観察でその特性を検討するとともに，UV cross-linking免疫沈降法（CLIP）や転写因子解析を用いて，ALS発症における病態意義を考察し，今後の新規ALS治療法開発への道程を提唱する．【結果】ALSの病態早期の段階にある運動神経細胞の核内において，RNA-FISHを行った結果，長鎖non-coding RNA（NEAT1）の異所性発現を同定した．またCLIPによりNEAT1が野生型TDP-43およびFUS/TLSと直接的に結合することが示された．一方，ヒトES細胞由来運動神経細胞で毒性を示したTDP-43の26-kDa C末断片はその親和性を失った．このNEAT1はヒトALS脊髄運動神経細胞の核内においてparaspeckle構造体を形成していた．加えて，*in situ* hybridization後免疫電顕法で凍結超薄切片作成によるヒト運動神経細胞核内の撮影に初めて成功し，ALSにおけるparaspeckle形成の特性を明らかにした．また，NEAT1のpromoter領域内にはNF-κBに強い親和性を示す配列も同定された．【結論】本結果は核内paraspeckle構造体が神経変性疾患に関与している事実を初めて示したものである．NEAT1が各種炎症，ウイルス感染により誘起されるTNF-α/NF-κB経路により誘導され，paraspeckle形成を介して，高度のRNA編集を受けたRNAの核内繋留やALS関連RNA結合タンパクに結合するRNAの3' 非翻訳領域の長さの調節異常を引き起こすことがALS発症の引き金となる可能性が示唆された．最近の次世代シークエンサーを用いたHITS-CLIP，RNA seq技術の進歩と併せて，本知見は近い将来の特異的ALS治療法開発において重要であると考える．

O(3)-21-1
Guillain-Barré症候群及びFisher症候群におけるGQ1bと交差反応を示す抗GM1/GD1a抗体

[1]近畿大学神経内科，[2]Department of Medical Chemistry, Biochemistry and Biotechnology, University of Milan
桑原　基[1]，Laura Mauri[2]，濱田征宏[1]，寒川　真[1]，高田和男[1]，
Sandro Sonnino[2]，楠　　進[1]

【目的】Guillain-Barré症候群（GBS）では2種のガングリオシドを混合した抗原（GSCs）に対する抗体がみられる事がある．GM1とGD1aの混合抗原（GM1/GD1a複合体）に対する抗体はGBSの2割弱に陽性であり，比較的陽性頻度が高い．最近我々はGSCsの解析のために作成したGM1-GD1a hybrid dimer（GM1とGD1aを結合させた化合物）に対する抗GM1/GD1a抗体陽性GBS患者血清の反応を検討したところ，多くはGM1/GD1aとほぼ同等の反応を示した．しかし一部に反応のみられない血清があり，それらはGQ1bにも抗体活性を示し，GM1/GD1a複合体とGM1-GD1a dimerには微細な構造上の違いが示唆された．そこで我々はGQ1bに交叉反応を示す抗GM1/GD1a複合体抗体についてさらに検討した．【方法】抗GQ1b抗体陽性のGBS及びFisher症候群（FS）における抗GM1/GD1a抗体の頻度を調べた．そして抗GQ1b抗体陰性かつ抗GM1/GD1a抗体陽性血清と抗GQ1b抗体陽性かつ抗GM1/GD1a抗体陽性血清を用いてGM1-GD1a hybrid dimerに対する反応を検討した．GQ1bとGM1/GD1a両者に対する抗体陽性血清でGQ1bとGM1/GD1aでの吸収試験を行い交差反応の有無を調べた．【結果】抗GM1/GD1a抗体は抗GQ1b抗体陽性のGBSでは169例中18例（11%），FSでは100例中3例（3%）で認めた．GM1-GD1a hybrid dimerに対する抗体活性は，抗GQ1b抗体陰性かつ抗GM1/GD1a抗体陽性の血清では8例中8例で認めたが，抗GQ1b抗体陽性かつ抗GM1/GD1a抗体陽性の血清では8例中2例のみにみられた．吸収試験の結果，GQ1bとGM1/GD1a両者に対する抗体陽性血清はGQ1bとGM1/GD1aに交差反応を示した．【結論】GQ1bとGM1/GD1aは，立体構造上の類似点があることが示唆された．抗GQ1b抗体陽性のGBSの一部では，GM1/GD1aに対する反応性を併せ持つことが，四肢麻痺の病態に関連する可能性が考えられる．

O(3)-21-2
低補体活性化能の抗ガングリオシド抗体についての検討

[1]防衛医科大学校内科学3神経内科，[2]近畿大学神経内科
汐崎　祐[1]，桑原　基[2]，東原真奈[1]，尾上祐行[1]，池脇克則[1]，楠　　進[2]，
海田賢一[1]

【目的】我々はこれまでギラン・バレー症候群（GBS）およびフィッシャー症候群（FS）において抗ガングリオシド（GS）抗体価と補体活性化能の関連を検討し，抗GS抗体と補体活性化能の正の相関関係にもかかわらずピーク時の臨床的重症度は補体活性化能と相関がないことを報告した．その患者群の一部に補体活性化能が極めて低い抗GS抗体群が存在する．今回その群を中心に抗GS抗体の補体活性化能を検討する．【方法】対象は我々が以前の報告で検討した抗GS-IgG抗体陽性GBS患者57例とFS患者35例のうち補体活性化能のOD値が0.1未満だった6名．補体活性化能の測定：各患者の精製IgGを対応するGSに反応させ，健常ドナー希釈血清を加えた．最終産物である膜障害性複合体に対する抗体のOD値を測定し，コントロールを除いたものを補体活性化能とした．前回は最も強く反応するGSを対象としたが，今回は反応のあるGSもしくはGS複合体（GSC）全てに対して抗体価および補体活性能を測定し検討した．【結果】6例はGBS3例，FS3例であった．GBS2例，FS2例では測定したGSもしくはGS複合体に対する補体活性化能は変わらず0.1以下であった．1例ずつのGBSとFSでは前回対象とした最もOD値の高いGSに対しての補体活性化能は0.1以下であったが，他のGSおよびGSCの一部について補体活性化能は0.1以上に上昇が見られた．【結論】補体活性化能が全ての抗原に対して低下している例では補体活性化を介さない機序（抗体によるイオンチャネル阻害，apoptosis誘発など）の可能性があるが未知の抗原に対する抗原抗体反応の可能性もある．一方，2例で対象とする抗原によって補体活性化能が異なる可能性が示唆された．抗GS抗体は臨床症状と相関するが一致しない場合もある．少数例の検討であるが今回の結果はこうした不一致を説明しうると考えた．

O(3)-21-3
プロテオーム解析を用いた脱髄型ギラン・バレー症候群の免疫標的分子の探索

[1]千葉大学大学院医学研究院分子病態解析，[2]千葉大学大学院医学研究院神経内科
澤井　摂[1]，佐藤　守[1]，森　雅裕[2]，三澤園子[2]，風見隆浩[1]，別府美奈子[1]，
関口　縁[2]，野村文夫[1]，桑原　聡[2]

【目的】ギラン・バレー症候群（GBS）は軸索型と脱髄型の二大病型に分けられる．軸索型については，キャンピロバクター菌体外膜上とヒト末梢神経軸索膜のガングリオシド様構造による分子相同性による発症機序がほぼ確立されているが，脱髄型では標的分子や病態機序は不明である．これまでの研究から，脱髄型GBSの標的抗原はSchwann細胞膜上に発現する分子が有望であると予想されている．本研究では，Schwannoma細胞株を用い，プロテオーム解析により脱髄型GBSの免疫標的分子を同定し，発症機序を解明することを目的とした．【方法】Schwannoma細胞株より抽出した蛋白質を2次元電気泳動で分離し，ウエスタン・ブロットで先行感染がサイトメガロウイルス（CMV）と確定されている脱髄型GBS患者血清との反応をみた．血清IgGと反応がみられたゲル上のスポットを切り出し，ゲル内トリプシン消化で得られた抽出物を質量分析計で解析した．同定した蛋白質に対する自己抗体の存在を多検体で検証するため，その合成蛋白質を用いて，GBS 40症例，正常対照46症例，GBS非合併CMV感染5例について，血清を1次抗体としたウエスタン・ブロットを行った．また，同定した蛋白質のSchwannoma細胞における局在を免疫染色で評価した．【結果】質量分析計による蛋白質同定の結果，抗原候補としてmoesinが同定された．多検体での検証では，GBS 40例中7例に抗moesin抗体が存在し，そのうち5例はCMV感染後の脱髄型GBSであった．CMV感染後のGBSは全体で6例であり，高率に抗moesin抗体がみられた．なお正常対照では46例中2例（4%）にみられ，GBS非合併CMV感染では5例のうち抗体がみられたものはなかった．患者血清中IgGと抗moesin抗体による免疫組織化学的検討では，Schwannoma細胞のdistal tipの同一部位に，両者で反応がみられた．【結論】CMV感染後の脱髄型GBSでは抗moesin抗体がみられ，moesinが新規標的分子である可能性がある．

O(3)-21-4
TAG-1ノックアウトマウスにおけるEAN誘導による軸索脆弱性の検討

名古屋大学大学院神経内科
飯島正博，小池春樹，川頭祐一，橋本里奈，大山　健，祖父江元

【目的】CIDPは広範な自己免疫機序が関与する慢性の末梢性脱髄疾患である．臨床的解析から軸索障害の合併がIVIg治療反応性不良の規定因子であり，軸索ー髄鞘間の相互連絡を担う末梢神経系の候補分子を対象にした一塩基多型解析からjuxtaparanodeに分布するTAG-1とIVIg治療反応性が相関することが知られている．今回はTAG-1ノックアウト（KO）マウスにP0ペプチドによる実験的自己免疫性神経炎（EAN）を誘導し，TAG-1欠如による軸索脆弱性の可能性を検討した．【方法】C57BL/6マウスにフロイントアジュバント等による免疫賦活条件下で，P0ペプチドによる脱髄モデルの作成を試みた．評価項目は体重変動，cage activityやfoot printなどの臨床所見，sciatic nerveの電気生理所見，電気生理検査を施行した部位と反対側のsciatic nerveにおける病理所見とした．TAG-1 KOと野生型それぞれ8匹（うちTAG-1 KO 3匹はP0ペプチドを含まないshamコントロール）にEANを誘導した．【結果】EAN誘導前のTAG-1 KOは体格異常や奇形を伴わない顕著な体重増加不良を出生直後より認めた．また，ヘテロ交配におけるホモ個体の出生率が予測値より明らかに少ないことからTAG-1は胎生期から何らかの機能を発現する可能性が示された．EAN誘導後は数週間で体重減少のピークが認められた．EAN誘導後のTAG-1KOマウスでは歩行不安定性が顕在化した上，cage activityなどによる運動機能の低下が示された．なおこれらの所見は長期にわたり持続する傾向を示した．またEAN誘導前後のsciatic nerveにおける電気生理検査ではCMAP低下が観察され，病理所見から再髄鞘化による髄鞘菲薄化と，有髄線維密度低下および軸索萎縮像が認められた．【結論】EANによる選択的な脱髄を誘導することにより，TAG-1 KOマウスに持続性の運動障害が示され，電気生理所見ならびに病理所見から軸索障害機転の存在が示唆された．

O(3)-22-1
GBSの電気生理分類の経時的変化と臨床特徴との関連について－GBS疫学調査の結果から－

[1]近畿大学医学部神経内科，[2]大勝病院神経内科，[3]徳島大学医学部神経内科，[4]山口大学医学部神経内科，[5]千葉大学医学部神経内科，[6]帝京大学医学部神経内科
三井良之[1]，有村公良[2]，梶　龍兒[3]，神田　隆[4]，桑原　聡[5]，園生雅弘[6]，
高田和男[1]，楠　　進[1]

【目的】軸索障害型GBSの発症頻度は，国，地域により異なることが知られているが，本邦で2007年から2010年にかけて行われたプロスペクティブ研究の結果では10－18%と西欧と中国の中間的な頻度であった．本研究では経時的な電気生理学的検査も検討しており，発症後2週以内，発症後3－4週以内の検査所見の変化と臨床的特徴について検討した．【方法】本邦のプロスペクティブ研究に登録された188症例のうち経時的な電気生理所見のデータが得られた155例を対象として，初回の電気生理データ（発症15日以内），2回目のデータ（発症21－28日）の変化と臨床的特徴（脳神経症状，感覚障害の合併，Hughesの機能グレード尺度）について検討した．GBSの軸索障害型と脱髄型の分類には，HoおよびHaddenのcriteriaを用いた．【結果】Hoの基準による分類では，1回目の検査では，AMAN 18%，AIDP 42%，unclassified 40%であった．2回目の検査では，それぞれ 20%, 35%, 45%であり，検査時期による分布に差はなかった．さらに1回目と2回目のそれぞれの病型と，先行感染，脳神経症状，感覚障害，重症度の指標に差はなかった．Haddenの基準では，1回目が，axonal 10%，demyelinating 46%，equivocal 37% normal 7%，inexicitable 0%であった．2回目の検査 では，それぞれ，13%，41%，37%，6%，3%であり，こちらも2回の検査間で分布に差はなく，臨床的指標についても差はなかった．【結論】今回の研究では，14日以内に施行された初回の電気生理検査と21日以降に施行された2回目の検査による分類では，臨床的特徴，重症度などの指標に差はなかった．

O(3)-22-2
ニューロパチーにおける葉酸欠乏の意義

名古屋大学医学部神経内科
小池春樹，大山　健，橋本里奈，川頭祐一，飯島正博，祖父江元

【目的】ビタミンB1欠乏がニューロパチーの原因となりうることは広く知られているのに対し，葉酸欠乏のニューロパチーにおける重要性は明らかにないっていない．今回，ニューロパチーにおける葉酸欠乏の意義を検討した．【方法】2006年から2012年までに神経生検を施行し，血中ビタミンB1，血清ビタミンB12，血清葉酸が治療前に測定され，それらのいずれか，または複数で基準値より低値を呈した栄養欠乏性ニューロパチー36例（男性26例，女性10例，59.2±15.8，mean±SD歳）の臨床症候，末梢神経伝導検査所見，腓腹神経病理所見等を検討．【結果】B1単独の低値を10例に認めたのに対し，葉酸単独低値は12例で認めた．B12単独低値を呈した例は認めなかった．葉酸単独低値例のうち1例は多量の飲酒歴を有したため除外し，B1単独低値群10例と葉酸単独低値群11例を比較検討した．初発症状はB1単独群で下肢の脱力7例，下肢のしびれ3例であったのに対し，葉酸単独群ではしびれ9例，感覚性失調によると推測されるふらつき2例であり，感覚障害に関連するものが有意に多かった（$p < 0.01$）．発症から生検までの期間はB1単独群が8.5±18.3ヶ月であったのに対し，葉酸単独群は26.8±35.7ヶ月と有意に長かった（$p < 0.05$）．B1単独群では全例で感覚障害に加えて運動障害を認めたのに対し，葉酸単独群では6例が感覚障害のみを呈した．感覚障害は深部感覚障害優位の例をB1単独群では1例のみに認めたが，葉酸単独群では感覚失調を伴う深部感覚障害を5例に認めた．末梢神経伝導検査と生検腓腹神経病理所見は両群とも軸索障害型ニューロパチーの所見を呈した．【結論】葉酸単独群はB1単独群に比して緩徐進行性で深部感覚優位の障害を呈する傾向があった．葉酸欠乏はニューロパチーの発症に関与している可能性が示唆された．

O(3)-22-3
Charcot-Marie-Tooth病診断における神経超音波検査の有用性の検討

[1]京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科，[2]鹿児島大学神経内科・老年病学
能登祐一[1]，滋賀健介[1]，辻有希子[1]，水田依久子[1]，髙嶋　博[2]，中川正法[1]

【目的】Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）は，臨床的，遺伝的に多様な疾患で多くの原因遺伝子が明らかになってきており，CMT遺伝子診断用DNAチップおよび次世代シークエンサーによる解析により，簡便に多くの遺伝子異常が同定されるようになってきている．また，近年，高周波・高解像度のプローベの開発により，超音波検査を用いた神経・筋の形態的評価が，神経内科領域においても標準的検査となってきた．今回我々は，CMT患者の末梢神経超音波所見と，遺伝子異常または神経伝導検査所見との関連を明らかにし，CMT診断における超音波検査の有用性を検討する．【方法】対象はCMT患者連続40名（男性24名，女性16名，平均年齢47歳（10-80歳））と正常コントロール群27名（男性18名，女性9名，平均年齢42歳（24-79歳））．正中神経，腓腹神経，大耳介神経にて神経断面積を測定し，CMTの遺伝子異常別に比較する．症例数の多い*PMP22* 重複（CMT1A）群において，神経断面積とCMTNS，年齢，神経伝導検査の各パラメーターとの相関を検討する．【結果】*PMP22*重複群（20名）は正常群に比し，有意に，施行した全神経で断面積が増大していた（$p<0.01$）．*NEFL*変異群（3名）では，神経伝導検査上，脱髄型も含まれたが，神経断面積の増大は認めなかった．*PMP22*重複群で，正中神経断面積と年齢との相関はみられなかったが，上腕部での正中神経断面積とCMTNSの間に正の相関が認められた．また，前腕部の正中神経断面積と前腕部の運動神経伝導速度の間に負の相関が認められた．【結論】CMT患者に対する神経超音波検査は，神経伝導検査所見と組み合わせることで，遺伝子検査前のCMT typeの判別に有用なツールとなる．神経形態変化は疾患重症度，神経軸索機能と相関があり，神経超音波検査が病態解明の一助となりえる可能性がある．

O(3)-22-4
糖尿病性末梢神経障害における疼痛と高血糖

[1]千葉大学大学院医学研究院神経内科学，[2]千葉大学医学部附属病院臨床試験部
三澤園子[1]，佐藤泰憲[2]，澁谷和幹[1]，関口　縁[1]，那須彩子[1]，三津間さつき[1]，
岩井雄太[1]，磯瀬沙希里[1]，大森茂樹[1]，桑原　聡[1]

【目的】糖尿病性末梢神経障害の疼痛は高血糖下で増悪すると一般的に考えられている．一方で，高血糖はポリオール経路亢進に基づくNa^+-K^+ポンプ機能低下から軸索興奮性低下を生じ，疼痛の原因となる感覚神経の自発発射を抑制する可能性が指摘されている．高血糖と神経障害性疼痛の関係について検討する．【方法】日本糖尿病対策推進会議が2006年10月から2007年12月まで，日本全国で行った足チェックシートのアンケート結果から，臨床的背景・HbA1c・症候性神経障害の有無・疼痛の有無などの情報が得られた45，467例を対象とした．HbA1c・疼痛の有無以外の背景因子（年齢・性別・罹病期間・BMI）について，propensity matchingを行い6，919例（痛みあり 3，60例，痛みなし 3，459例）を抽出し，疼痛と神経障害の有無またはHbA1cの関連についてロジスティック回帰分析を用いて検討した．【結果】神経障害を有する場合，疼痛を自覚するリスクは5.7倍（95% CI:5.1-6.5; $P<0.0001$）であった．一方で，HbA1cが10.0%以上の場合，疼痛を自覚するリスクは，HbA1c 6.5%未満と比較し0.64倍（95%CI:0.52-0.79;p＜0.0001），6.5-8.0%と比較し0.85倍（(95%CI:0.69-1.05; $P=0.89$），8.0-10.0%と比較し0.93倍（95%CI:0.74-1.16; $P=0.069$）であった．【結論】多数の糖尿病患者において高血糖による疼痛の抑制という現象が確かに存在する可能性が示された．疼痛発現に関与する因子は神経障害の有無･高血糖以外にも他に複数存在する可能性はある．しかし，交絡因子等でマッチングしバイアスを除去した多数例において，高血糖による軸索興奮性低下を示したことは患者ケアの観点から重要であると考えられた．

O(3)-23-1
縁取り空胞は顆粒空胞変性のマーカーが陽性である

広島大学大学院脳神経内科学
西川智和，高橋哲也，中森正博，倉重毅志，竹田育子，山崎　雄，
山脇健盛，松本昌泰

【目的】顆粒空胞変性（GVD）が，アルツハイマー病（AD）海馬において神経原線維変化と同一細胞において共存し，後期エンドソーム関連蛋白CHMP2B（Yamazaki et al. Neurosci Lett, 2010），タウリン酸化酵素のCDK5（Nakamori et al. Neuroreport, 2012）が陽性であることを報告した．一方，封入体筋炎（IBM）は炎症と封入体形成が混在する病理像を呈し，その主な封入体構成蛋白がADと同一であることが以前から指摘されている．今回IBMの病理所見の一つである縁取り空胞（RV）に着目し，種々のGVDマーカーによる免疫染色を通して，両者の類似性について検討した．【方法】IBM 8例，縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）4例を対象に検討した．後期エンドソーム関連蛋白であるCHMP2B，タウ修飾蛋白であるCDK5，CK1δ，JNK，caspase3，脂質ラフト関連蛋白であるannexin2，flotillin-1，さらにLRRK2，pTDP43に対する一次抗体を用い，免疫染色を行った．連続切片にてModified Gomori trichrome染色を行い対比した．またRVのマーカーである抗AQP4抗体との免疫蛍光二重染色を行い共局在を確認した．【結果】IBM，DMRVいずれの症例においても上記の蛋白すべてがRVを縁取って選択的に染色された．また蛍光二重染色でこれらの蛋白はAQP4と共局在していた．【結論】GVDのマーカーとされる種々の蛋白がRVに存在することを免疫組織学的に明らかにした．このことは両者の起源が同一であることを示唆するだけではなくIBM，AD両者の発症機序の共通性を示すものと思われる．

O(3)-23-2
縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの病態にはMUC1減少が関連している

[1]広島大学大学院脳神経内科学，[2]広島大学大学院病理学，[3]奈良県立医科大学医学部神経内科
倉重毅志[1]，高橋哲也[1]，永野義人[1]，櫛谷　桂[2]，杉江和馬[3]，山脇健盛[1]，
上野　聡[3]，松本昌泰[1]

【目的】縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）は，臨床的には遠位筋優位の筋力低下を示し，筋病理では縁取り空胞（RV）と封入体形成を特徴とする遺伝性筋疾患である．シアル酸合成律速酵素をコードするGNEの変異によるシアル酸生成の減少が基本的な病態であり，シアル酸を補充することで筋病理像が改善することが報告されている．一方，シアル酸などにより糖鎖修飾されるムチンの一種であるMUC1が細胞周期やautophagy，exocytosis等を調節していることから筋組織におけるムチンのMUC1の生成異常がDMRVの病態に関与していると考え，MUC1の発現に関して検討した．【方法】筋生検・遺伝子検査により確定診断されたDMRV6例，および対照群として封入体筋炎（sIBM）7例，多発筋炎（PM）7例，正常対照（NC）5例の筋生検標本を用い，免疫組織化学，Western blotで検討した．【結果】DMRVではMUC1陽性の封入体・RVを認めたが，sarcolemmaにはMUC1の染色性は見られなかった．これに対し，sIBMでは封入体・RVとsarcolemmaいずれもMUC1の染色性が認められた．PM群・NC群ではsarcolemmaに淡いMUC1陽性所見が見られるのみであった．Western blotでは，DMRV群で有意なMUC1の減少が見られた．【結論】今回の検討により，MUC1の減少が封入体・RVの形成に関与している可能性が示唆された．MUC1の減少はシアル酸生成の減少に伴う不全糖化が関与していると想定され，MUC1と同様に糖鎖修飾をうける蛋白が治療のバイオマーカーとなる可能性がある．

O(3)-23-3
封入体筋炎の病態におけるTDP-43とoptineurinの重要性

熊本大学病院神経内科
山下　賢，川上賢祐，俵　　望，堀　寛子，木村　円，前田　寧，
安東由喜雄

【目的】封入体筋炎(IBM)は，緩徐進行性に四肢，特に大腿部や手指・手首屈筋，嚥下に関する筋群を障害する難治性筋疾患であり，患者数が急増している．近年，ALSをはじめとする蛋白凝集病における神経細胞死と，封入体筋炎（IBM）における筋変性機序の共通性を示唆する報告が相次いでいる．本研究では，IBM筋組織における家族性ALS関連蛋白の関与を解明することを目的としている．【方法】我々は弧発性IBM5例，眼咽頭筋ジストロフィー(OPMD)2例，多発筋炎(PM)3例，皮膚筋炎(DM)3例，健常コントロール3例の骨格筋生検標本を用いて，家族性ALS関連蛋白transactive response DNA binding protein-43（TDP-43）およびfused in sarcoma/translocated in liposarcoma（FUS／TLS），Cu/Zn superoxide dismutase（SOD1），optineurin（OPTN）の発現と局在について免疫組織化学的手法で検討した．【結果】TDP-43およびOPTNはPMやDM，神経原性筋萎縮，コントロールに比較してより高頻度に孤発性IBMおよびOPMD患者筋形質に蓄積した．FUS／TLSはその頻度が低い傾向がみられた．さらに二重染色では，TDP-43はOPTNと共局在を示したが，FUS／TLSやp62，リン酸化タウとは共局在が見られなかった．【結論】OPTNはTDP-43と共同して，縁取り空胞を伴うミオパチーの病態機序に関与する可能性が示された．現在，TDP-43の骨格筋における過剰発現が病態発現に必要十分であるか否かを明らかにするために，ヒトTDP-43遺伝子を骨格筋特異的なプロモーターを用いて過剰発現するトランスジェニックマウスを作成し，表現型を解析している．

O(3)-23-4
封入体筋炎ではセレン含有蛋白であるセレノプロテインN1が筋細胞質に凝集している

[1]大阪市立総合医療センター神経内科，[2]関西医科大学神経内科
中野　智[1]，中村聖香[1]，太田真紀子[1]，日下博文[2]

【目的】セレノプロテインN1（selenoproteinN1:SEPN1）の遺伝子異常により，multiminicore diseaseをはじめrigid spineや呼吸筋障害をしばしば合併するミオパチーが生じる．SEPN1はセレン含有蛋白の一種で，骨格筋において酸化的ストレス反応やカルシウムイオンの恒常性維持に働いている．また，再生筋では発現が亢進する．疾患筋において免疫組織化学的に検討した．予備的な実験で，封入体筋炎での発現の異常が疑われたため，そのことを中心にさらに詳細に検討した．【方法】封入体筋炎8例，対照30例の生検筋クリオスタット切片を冷アセトンで固定，一次抗体として市販のSEPN1に対するアフィニティー精製抗体を用い免疫組織化学的に検討した．さらに連続切片にて封入体筋炎組織に凝集体を形成することが報告されているβアミロイド，ユビキチン，リン酸化タウ，TDP-43との分布を比較した．【結果】対照例では核に強いSEPN1陽性反応がみられた．また，再生筋線維や萎縮筋線維の細胞質にびまん性に陽性反応を示した．封入体筋炎では，その他に空胞化線維や異常な形態を示す筋線維の細胞質に陽性凝集体がみられた．SEPN1陽性凝集体の分布はTDP-43陽性凝集体の分布とよく一致したが，その反応に比べより明瞭であった．【考察】封入体筋炎の筋細胞質ではSEPN1の凝集体がみられる．VCP変異によるvacuolar myopathyでもTDP-43の筋細胞質の凝集体がみられるが，その原因として変異VCPによるautophagyの機能不全が推定されている．その分布が一致することから，封入体筋炎のSEPN1凝集体形成にはTDP-43の凝集と同様の機序が推定される．【結論】封入体筋炎の筋細胞質ではSEPN1の凝集体がみられる．今後は封入体筋炎において他のセレン含有蛋白質やセレン代謝について検討する必要があると考える．

O(3)-24-1
筋強直性ジストロフィーの縫線核の病理学的検討

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
鈴木　仁，尾野精一

【目的】筋強直性ジストロフィー(以下MyD)において睡眠過剰すなわちhypersomniaがしばしばみられることが知られている．この原因は中枢神経系にあると考えられているが，その責任病巣は不明である．そこで睡眠中枢とされている縫線核を神経病理学的に検討した．【方法】対象患者はMyD7例（平均年齢62歳），非神経疾患8例（平均年齢67歳）で，MyD7例のうち5例にhypersomniaがみられたが，非神経疾患では全例にみられなかった．観察の対象は縫線核の主要構成要素である中脳の背側縫線核，橋の上中心核に統一した．1平方ミリメートルあたりの細胞密度を計測し，hypersomiaのみられたMyD，hypersomniaのみられないMyD（対照群A），非神経疾患（対照群B）の3者の間で比較検討をおこなった．【結果】背側縫線核の細胞密度はhypersomniaのみられたMyDが$7.00\pm2.12/mm^2$，対照群Aが$12.52\pm0.71/mm^2$，対照群Bが$14.91\pm2.42/mm^2$とhypersomniaのみられたMyDでは対照群AおよびBと比較して細胞密度の有意の減少がみられた（$p<0.02$および$p<0.001$）．また上中心核の細胞密度はhypersomniaのみられたMyDが$9.78\pm0.87/mm^2$，対照群Aが$14.85\pm1.41/mm^2$，対照群Bが$15.75\pm1.81/mm^2$とhypersomniaのみられたMyDでは対照群AおよびBと比較して細胞密度の有意の減少がみられた（$p<0.01$および$p<0.001$）．さらにhypersomniaの有無に関係なくMyDにおいて背側縫線核と上中心核の細胞密度に関して有意の正の相関がみられた（$r=0.82$，$p<0.02$）．【結論】HypersomniaのみられたMyDにおいて，hypersomniaのみられないMyDおよび非神経疾患と比較して細胞密度が有意に減少していたことは，MyDにみられるhypersomniaの責任病巣として縫線核の主要構成要素である中脳の背側縫線核，橋の上中心核が考えられた．

O(3)-24-2
骨格筋病理像からみた「原発性胆汁性肝硬変に関連した筋炎」の位置づけの検討

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所病理学分野，[3]国立病院機構さいがた病院神経病理
穂苅万李子[1]，河内　泉[1]，佐治越爾[1]，荒川武蔵[1]，横関明子[1]，豊島靖子[2]，
山田光則[3]，西澤正豊[1]

【目的】原発性胆汁性肝硬変（PBC）に関連した筋炎（PBC-M）は，抗ミトコンドリア抗体（AMA-M2）陽性，慢性の経過，骨格筋萎縮のび慢性分布，高頻度の心・呼吸器合併症が特徴である．一方で，特発性炎症性ミオパチー（IIM）における本疾患の位置づけ及び独立性はいまだに明らかにされていない．そこで骨格筋病理基準を主軸にもつEuropean Neuromuscular Centre（ENMC）分類基準（2004）を用い，その位置づけを明らかにすることを目的とした．【方法】1990年から2012年に入院したPBC-M連続19症例（全例AMA-M2が陽性）（男4，女15）における骨格筋病理像（HE染色，CD4，CD8，CD163，MHC class Iの免疫組織化学染色）と臨床像を後方視的に検討し，ENMC基準を用い分類した．【結果】ENMC2004分類基準では，definite polymyositis（PM）0例（0%），probable PM 2例（11%），definite dermatomyositis（DM）1例（5%），probable DM 0例（0%），amyopathic DM 0例（0%），possible DM sine dermatitis 1例（5%），non-specific myositis 15例（79%），immune-mediated necrotizing myopathy 0例（0%）であった．またPBC-Mにはperimysium主体の線維化（19例［100%］）と非肉芽腫性リンパ球集簇像（8例［42%］）を認めた．【結論】IIMの中でPBC-Mの主体はnon-specific myositisに分類されるが，一部はDM，PMとオーバーラップする．本疾患の独立性を確立するためにはPBC-Mに独自の骨格筋病理・免疫病態を理解する必要がある．

O(3)-24-3
重症筋無力症患者の胸腺摘除術前免疫抑制療法としてのtacrolimusとステロイドとの比較

関西医科大学神経内科
藤田賢吾，神田　綾，隠岐光彬，柘植彩子，長島正人，朝山真哉，
三宅浩介，齋藤朱実，國枝武伸，和手麗香，金子　鋭，日下博文

【目的】重症筋無力症（MG）患者に対する胸腺摘除術（胸摘）前に，周術期における症状安定を目的としてステロイドを投与することは一般的に行われている．我々はこれまでMG患者の初期治療としてtacrolimus単独投与により良好な治療効果を得て来た．そこで今回は，胸摘前の免疫治療としてプレドニン内服を行った（P）群とtacrolimus単独内服で治療した（T）群とで治療効果や安全性についてretrospectiveに比較検討した．【対象・方法】神経免疫疾患治療ガイドラインに従い，胸摘の適応のある患者を対象とした．P群は男性7名，女性6名，年齢は22歳から71歳，MGFAIIa5名，IIb5名，IIIb3名，平均QMGは10.6点であった．T群は男性4名，女性3名，年齢は16歳から72歳，MGFAIIa3名，IIb3名，IIIb1名，平均QMGは9点であった．生活に支障のない状態をminimal manifestation（MM）とし，MMに達した時点を症状安定の指標とした．P群では，プレドニン（PSL）を漸増しMMに到達するまで最大1mg/kg/dayまで増量した．T群では，tacrolimus 3mg/dayの内服とした．【結果】治療開始後MMに到達するまでP群では平均43.2日，T群は平均13.1日であった．P群では，5例に初期増悪を認め，3例にステロイドパルス，2例に血漿交換療法を行った．4例に糖尿病を合併した．術後感染症として1例にクリプトコッカス髄膜炎，1例に創部感染を来した．T群では周術期に合併症を認めた例はなかった．【結論】P群では漸増する必要があり，またPSLの副作用ために胸摘を行うまでに時間のかかった例が多かった．tacrolimus早期単独内服は，より安全に胸摘までの時間短縮が出来た．

O(3)-24-4
TGF-betaシグナル制御による筋消耗性疾患治療法の開発

川崎医科大学病院神経内科
大澤　裕

【目的・方法】TGF-betaタイプⅠ受容体阻害剤（RIi）はTGF-betaによる癌の進行を阻害する目的で世界的な開発競争が行われている分子標的治療薬である．現在，欧米では前立腺癌やメラノーマなどを対象にphaseⅠ治験が開始されている．我々は筋ジストロフィーマウスにおける筋萎縮シグナル解析の過程でこの阻害剤に着目し，骨格筋前駆（幹）細胞への作用と骨格筋萎縮への治療効果を探った．【結果】(1) TGF-beta群（TGF-beta1，アクチビン，マイオスタチン）の強制発現によって単核筋芽細胞から多核筋管細胞への分化が抑制された．(2) RIiの培養上清への添加によってこれらTGF-beta群の分化抑制作用が阻害された．(3) 野生型及びカベオリン-3欠損筋ジストロフィー（LGMD1C）モデルマウスを対象としたRIiの長期経口投与（4-16週）によって（n=20），体重・握力・筋張力・単一筋線維面積・再生線維数は非投与群と比較して，いずれも有意に増加した．(4) 投与骨格筋の幹（衛星）細胞数も有意に増加した．(5) 重篤な副作用は認められなかった．【結論】RIiは骨格筋前駆（幹）細胞の活性化と筋ジストロフィーモデルの骨格筋萎縮の改善効果を示す．野生型マウスの骨格筋肥大も達成することから，筋ジストロフィーなど骨格筋消耗性疾患全般を対象とする新規薬物治療として期待される．

O(3)-25-1
脳梗塞後けいれん重積状態の臨床的検討

[1]中国労災病院神経内科，[2]金沢医科大学神経内科，[3]広島大学脳神経内科
片岡　敏[1]，石川賢一[1]，荒木睦子[1]，北村　健[1]，垣内無一[2]，中西恵美[2]，
松井　真[2]，松本昌泰[3]

【目的】脳梗塞後けいれん発作によるけいれん重積状態の臨床的検討を行うことを目的にする．【方法】臨床的に診断された脳梗塞後けいれん発作を発症後にけいれん重積状態を生じた30例（平均年齢：72.8歳，男20例，女10例）を対象として，けいれん重積状態がいつ生じやすいか，早期けいれん発作と晩期けいれん発作における頻度の相違などについて検討を行った．けいれん重積状態の診断はILAEのてんかん重積状態の診断基準（Epilepsia 1993;34:592-596）に従った．【結果】脳梗塞けいれん発作は脳梗塞1337例中90例（6.7%）に生じ，その中で脳梗塞後けいれん重積状態は30例（2.3%）に生じた．脳梗塞発症2週以内の早期けいれん発作群18例と2週以降に生じる晩期けいれん発作群72例との間ではけいれん発作の再発頻度（66.7% vs 75.0%）には明らかな差異はなかった．しかし，けいれん重積状態は早期けいれん群では12例（66.7%）に生じ，晩期けいれん群では18例（25.5%）に生じ有意に早期けいれん群で多かった．（p＜0.001）けいれん重積状態は早期けいれん群と晩期けいれん発作ともに発作出現から1週以内に多くの例が生じた．（100% vs 77.8%）重積状態の再発は早期けいれん群では9例（50.0%），晩期けいれん群では7例（9.7 %）に生じ，重積状態の再発も早期けいれん群で有意に多かった．（p＜0.0001）けいれん重積状態とその反復は死亡率に影響する予後不良の要因であった．（p＜0.05，p＜0.01）【結論】脳梗塞後けいれん重積状態は早期けいれん発作，晩期けいれん発作ともに発作発現から1週以内に生じる傾向にあり，特に早期けいれん発作では重積状態に移行しやすく注意を要する．脳梗塞後けいれん発作は発症直後から抗けいれん薬による治療と管理が必要となる．また重積状態は予後に影響する要因と考えられた．

O(3)-25-2
脳卒中患者における抗てんかん薬の予防的投与の状況

[1]兵庫県立リハビリテーション中央病院神経内科，[2]兵庫県立リハビリテーション中央病院内科，[3]兵庫県立リハビリテーション中央病院リハビリテーション科
奥田志保[1]，一角朋子[1]，上野正夫[1]，中村知子[2]，庄　敦子[3]，上口　正[3]，
楠　仁美[2]，高田俊之[2]，金澤成雄[2]，早川みち子[2]，高野　真[1]

【目的】回復期病棟における脳卒中患者の抗てんかん薬の予防的投与の状況について検討した．【方法】対象は2008年1月から2011年6月の間に回復期病棟にリハビリ目的で入院した脳卒中患者のうち，抗てんかん薬を内服していた106例．このうち予防的投与は50例（47.2%）で，全例が前医より内服加療を受けていた．内訳は男性34例，女性16例，年齢54.1±16.1歳（平均±SD，20-85歳）．診療情報提供書，診療録を参考に，患者の病型，開頭術の有無，内服している抗てんかん薬の種類，内服後のけいれん発作の有無について後ろ向きに検討した．平均観察期間は脳卒中後13.4ヶ月であった．【結果】予防的投与50例の病型は，脳出血34例，脳梗塞16例で，脳出血34例中28例は開頭血腫除去術後であった．抗てんかん薬のうち最も使用されていたのはバルプロ酸（VPA）で33例（66%）．次にカルバマゼピン（CBZ）8例（16%），ゾニサミド（ZNS）6例（12%）であった．予防的投与にもかかわらずけいれん発作を起こしたのは16例で，脳出血が11例，脳梗塞が5例であった．使用されていた抗てんかん薬はVPA10例，CBZ4例，フェニトインとZNSが各1例で，発作は脳卒中発症後1年以内に起きていた．【考察】脳卒中後の抗てんかん薬の予防的投与に関しては，ガイドライン上は，皮質を含む大きな出血性梗塞を有する高齢者の短期投与以外は一般的ではないと考えられる．しかし実際には脳出血後の開頭術後の患者に対する予防的投与が多く行われており，もっとも使用されている抗てんかん薬は全般発作の第一選択薬であるVPAであった．術後患者に対する予防的投与やその使用薬剤について，ガイドライン上さらに明確な提示が必要と思われる．

O(3)-25-3
側頭葉底面の前方・後方領域の言語機能と結合様式の差異：皮質電気刺激による研究

[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脳神経外科，[3]札幌医科大学医学研究科脳神経外科
松本理器[1]，國枝武治[2]，下竹昭寛[1]，小林勝哉[1]，宇佐美清英[1]，今村久司[1]，
三國信啓[3]，宮本　享[2]，高橋良輔[1]，池田昭夫[1]

【目的】意味性認知症・脳梗塞患者の疾病研究およびてんかん患者における高頻度皮質電気刺激研究から，左側頭葉底面には紡錘状回を中心に言語関連領域（BTLA）が存在し，前後方向には機能分化が示唆されている．皮質電気刺激の手法を用いて，機能および結合様式の前後方向における差異を明らかにする．【方法】対象はてんかん外科の術前評価目的に側頭葉底面に硬膜下電極を留置した難治左側頭葉てんかん患者12名．術前評価の一環として複数（5〜6課題）の言語課題を用いて高頻度皮質電気刺激を行い，前方言語領域（aBTLA: 側頭極から6 cm以内）および後方言語領域（pBTLA: 6 cm以遠）の言語機能を検討した．9例においては，単発皮質電気刺激により皮質皮質間誘発電位（CCEP）を計測し，その結合様式の差異を検討した．【結果】aBTLAは，解剖学的には左前部紡錘状回，下側頭回，海馬傍回の順に位置し，高頻度電気刺激にて，視覚性・聴覚性入力，言語表出・受容課題ともに遂行が障害された．その中核領域（≧4課題の障害）は，健常人での意味判断課題での賦活領域と合致した．一方，pBTLAは左後部紡錘状回を中心に，視覚性単語形状領野（VWFA）の周囲に分布し，視覚性言語課題のみの障害を呈した．CCEPによる皮質間結合性の検討からは，aBTLAは同側の側頭葉前方言語野（上側頭回），後方言語野（上・中側頭回），中側頭回全領域，および腹側前頭前野（45野）と結合していた．一方，pBTLAは後方言語野（上側頭回）およびその周囲に限局して結合していた．【結論】皮質機能マッピング・皮質間結合様式からは，aBTLAは腹側言語経路の一部として意味処理を担い，pBTLAは視覚性言語処理における文字形態認知に関与し，背側経路の一部として後方言語野と結合し文字・音韻変換に関与すると考えられた．てんかん焦点切除術において，これらの言語関連領野の温存が望まれる．

O(3)-25-4
内側側頭葉てんかんでの前頭葉外側機能低下：連結白質線維束自体の障害

[1]京都大学医学部神経内科，[2]京都大学脳機能総合センター
今村久司[1]，松本理器[1]，高屋成利[2]，中川朋一[1]，澤本伸克[1]，福山秀直[2]，
高橋良輔[1]，池田昭夫[1]

【目的】内側側頭葉てんかん（MTLE）では，側頭葉内のみならず側頭葉外も機能が低下することが心理検査やFDG-PETの糖代謝低下として報告されている．これはてんかん性放電の伝播により出現すると想定されている．その伝播を担う経路（白質線維路）自体が障害されるのかについては明らかでない．焦点と側頭葉外の遠隔の機能低下領域間の白質線維束の障害の有無を明らかにする．【方法】対象は，内側側頭葉てんかん18名（左10名，右8名）と年齢が合致した健常者18名．多軸拡散強調画像とFDG-PETを撮像した．健常群と比較してMTLE群で有意な糖代謝低下を認めた領域を，SPMにより描出した．側頭葉内と側頭葉外の糖代謝低下領域を分離し，その灰白質を抽出し，両者間の線維束（seizure propagation tract: SPT）を確率論的白質線維追跡法にて同定した．てんかん性放電の伝播に関わらない対照の線維束として病変側の錐体路（CST）と下縦束（ILF）を同定し，線維束の種類（SPT，CST，ILF）を被験者内因子，疾患の有無を群間因子として，線維束のFA値，MD値，体積をrepeated measures ANOVAを用いて解析した．【結果】1）健常群に比しMTLE群は病変側の側頭葉内側底面に加えて前頭葉外側にもブドウ糖代謝低下を認めた．2）SPTは主に鉤状束を介し，前頭葉に投射した．患者群では健常群に比し，SPTとCST，ILFのいずれもFA値が低下した．3経路のFA値は2群間（SPT-CST，SPT-ILF）で相互作用が見られ，患者群ではFA値はCST，ILFに比しSPTで有意に低下した．MD，体積に関しては有意差はなかった．【結論】MTLEにおいて前頭葉の遠隔機能低下領域の発現には，鉤状束が最も関与していた．てんかん性放電の伝播により，伝播に関わるネットワーク自体の障害が示唆された．

O(3)-26-1
中枢神経ループスの重症度と髄液中の抗NMDAR（NR2）抗体とIL-6の関係についての検討

[1]北里大学医学部膠原病感染内科，[2]自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門
広畑俊成[1]，吉尾　卓[2]

【目的】中枢神経病変はSLEの約半数の患者に出現する難治性病態である．これまでに髄液中のIL-6がSLEの中枢神経病変で上昇することが知られている．また，近年髄液中の抗NMDAR（NR2）抗体が精神症状を示すSLE患者で上昇することが報告された．本研究においては，髄液中の抗NR2抗体とIL-6が中枢神経ループスの重症度と以下に関係するかについて検討した．【方法】1982年のアメリカリウマチ学会の診断基準を満たし何らかの神経症状をきたしたSLE患者62例（NP-SLE）および非炎症性神経疾患（control）を呈した非SLE患者20例より採取された髄液について，抗NMDAR（NR2）抗体とIL-6をELISAにて測定した．【結果】NP-SLE患者62例中44例は高位脳機能異常を示すdiffuse psychiatric/neuropsychological syndromes（diffuse NP-SLE）であり，18例は局所神経症状を主体とするneurologic syndromes（focal NP-SLE）であった．髄液中の抗NR2抗体とIL-6はいずれもdiffuse NP-SLEにおいてfocal NP-SLE やcontrolに比し有意に高値を示した．さらに，diffuse NP-SLEの中では，髄液中の抗NR2抗体とIL-6はいずれも，重症型のacute confusional stateにおいて，それ例外の患者（cognitive disorder，mood disorder，anxiety disorder and psychosis）に比し有意に上昇していた．さらに，NP-SLE患者62例において，髄液IL-6レベルは髄液抗NR2抗体レベルと有意の正の相関を示した（r=0.3732，p=0.0054）．【結論】以上の結果より，髄液中の抗NR2抗体とIL-6はいずれもNP-SLEの重症度を示すsurrogate markerであることが明らかになった．さらに，髄液IL-6と抗NR2抗体の正の相関は，抗NR2抗体が中枢神経内でのIL-6産生に関与していることを示唆している．

O(3)-26-2
抗NAE抗体陽性辺縁系脳炎型橋本脳症の特徴

福井大学病院神経内科
岸谷　融，松永晶子，村松倫子，井川正道，山村　修，濱野忠則，
米田　誠

【目的】橋本脳症は様々な臨床病型を呈するが，非ヘルペス性辺縁系脳炎の鑑別において重要な位置を占めている．抗N末端α-enolase（NAE）抗体陽性患者の解析から，辺縁系脳炎を呈した橋本脳症の臨床的特徴を明らかにする．【方法】対象は，2003年から2011年までに橋本脳症が疑われ，当施設に抗NAE抗体解析の依頼があった中より，精神・神経症状を有し，抗甲状腺抗体陽性，免疫療法が有効であり，橋本脳症と診断された多施設症例を対象とした．抗NAE抗体の検出は，組換えNAE蛋白を用い免疫ブロット法を行った．このうち，頭部MRIにて辺縁系に病変があるものについて，発症様式，臨床徴候，検査所見，免疫療法の反応性等を後方視的に評価した．【結果】抗NAE抗体陽性橋本脳症は80例認め，そのうち9例に頭部MRIにて辺縁系に病変を認めた．発症様式は，急性症例が5例，亜急性〜慢性症例が4例であり，急性発症症例は全例で意識障害を伴っていた．亜急性〜慢性発症例は精神症状・記憶障害が臨床症状の主体であった．痙攣発作に関しては，全般発作は全例急性発症例で認められ，5例中3例に伴った．部分発作は亜急性〜慢性症例で1例のみで認められた．脳波検査では検査を施行された7例のうち全例で徐波化を認めた．免疫療法への反応性に関しては，自然軽快を1例認めたが，その他はいずれも免疫療法が奏効した．【結論】抗NAE抗体陽性辺縁系脳炎型橋本脳症患者では，急性発症症例だけでなく，亜急性〜慢性発症例も存在した．特に亜急性〜慢性発症例では，精神症状・記憶障害が前景に立ち，精神疾患や認知症に類似するために留意する必要がある．免疫療法は発症様式に関わらず，奏功するため，診断した段階で治療を開始することが重要であると思われる．

O(3)-26-3
神経サルコイドーシスの疼痛評価

山口大学大学院医学系研究科神経内科学
佐野宏徳，古賀道明，尾本雅俊，小笠原淳一，川井元晴，神田　隆

【目的】サルコイドーシスではsmall fiber neuropathyをきたしやすいことが近年報告され，疼痛や自律神経障害などにより生活の質が低下することが懸念される．本研究では，神経・筋サルコイドーシスの疼痛や自律神経障害の頻度，性状を調査した．【方法】2006年1月から2012年10月までの間に当科に入院の上，神経・筋サルコイドーシスと診断した連続17例（男7例，女10例；54±13歳；罹病期間2.5±2.2年；病変の首座は末梢神経5例，中枢神経系 12例，筋2例（重複含））を対象に，疼痛や自律神経障害の有無に関して後方視的に調査した．そのうち6例においては，簡易型マクギル痛み質問票やむずむず脚症候群診断プロトコールを改変して独自に作成した質問票などを用い，アンケート調査を合わせて行った．【結果】17例中14例（82%）で経過中に何らかの疼痛を自覚しており，うち7例は「胸背部に針でチクチク刺されるような痛み」，「大腿外側部の引きちぎられるような痛み」など神経障害に起因すると思われる疼痛であった．アンケート調査でも，6例中4例（末梢神経2例，脊髄2例）で何らかの疼痛があったとの回答があり，その性状は灼熱痛，アロディニア様の症状，圧迫痛，異常な冷感であった．視覚アナログ尺度での疼痛の強度は6.8±1.3点（10点満点）と高かった．電気生理学的検討では，末梢神経サルコイドーシス2例で疼痛のある神経領域のSNAPが正常であった．脊髄障害によるものと思われる膀胱直腸障害などの自律神経障害がみられた．むずむず脚症候群が示唆される例はなかった．12例中10例でステロイド内服治療により疼痛が改善した．【結論】神経サルコイドーシスは疼痛をきたす頻度が極めて高く，その多くが末梢神経・脊髄障害由来であることが示唆された．疼痛評価票，電気生理所見の検討からは，末梢神経サルコイドーシスで疼痛のある神経領域のSNAPが正常な例があり，small fiber neuropathyが存在する可能性を考えた．

O(3)-26-4
低血糖脳症におけるグルコース再灌流障害を標的とした新規神経保護薬の検討

[1]新潟大学脳研究所神経内科学分野，[2]新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター，[3]新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター生体磁気共鳴学分野，[4]新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター脳機能解析学分野
池田哲彦[1]，高橋哲哉[1]，五十嵐博中[3]，金澤雅人[1]，伊藤浩介[3,4]，
中田　力[2]，西澤正豊[1]，下畑享良[1]

【目的】低血糖脳症のげっ歯類モデルには，平坦脳波を長時間（0.5〜7時間）維持する昏睡モデルと平坦脳波に到達させない非昏睡モデルがある．前者では高度の低血糖状態を長時間維持するため人工呼吸器を使用する必要があり，後者では平坦脳波に代わる指標が確立されていないという欠点がある．また低血糖脳症に対する神経保護薬は実用化されていない．本研究では低血糖による平坦脳波時間を短縮し，人工呼吸器管理を行わないより簡便な「短時間昏睡モデル」を新たに確立すること，ならびにグルコース再灌流障害時に生成される細胞傷害性アルデヒド4-hydroxy-2-nonenal（4HNE）を抑制するアセトアルデヒド脱水素酵素アゴニストAlda-1が，低血糖による神経細胞障害に対し保護的に作用するかを検証することを目的とした．【方法】オスSDラットに速効型インスリンを腹腔内投与し，平坦脳波を2ないし10分間維持した．その後50%グルコースを静注し，血糖値を200〜250 mg/dLに3時間維持した．24時間後に4HNEに対する免疫染色と変性神経細胞を検出するFluoro-Jade B（FJB）染色を行なった．またグルコース投与開始時にAlda-1（8.5 mg/kg）またはDMSOを静注しその効果を比較した．【結果】4HNEおよびFJB陽性細胞は速効型インスリンを投与しないsham群では認めず，平坦脳波2分群（n=30）で出現が見られ，平坦脳波10分群（n=48）で有意に増加した（P = 0.001および0.018；対sham群）．平坦脳波2分群においてAlda-1は，対照と比較し4HNEおよびFJB陽性細胞数を減少させた（P = 0.042およびP = 0.007，それぞれn=3）．【結論】低血糖脳症に対する神経保護薬をスクリーニング可能なラット短時間昏睡モデルを確立した．Alda-1は低血糖脳症に対する神経保護薬として有望である．

O(3)-27-1
脳保護効果を有する合成HSP27の開発について

[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浦安病院脳神経内科，[3]順天堂医学部附属順天堂医院脳神経外科
島田佳明[1]，志村秀樹[2]，田中亮太[1]，宮元伸和[1]，寺本紳一郎[1,3]，
新井　一[1,3]，卜部貴夫[2]，服部信孝[1]

【目的】経静脈的投与したヒトリンパ球由来リン酸化Heat shock protein 27（HSP27）は急性期脳梗塞モデルマウスの虚血梗塞巣を縮小させる．一方大腸菌より合成精製した脱リン酸化HSP27（rHSP27）には脳保護効果はない．今後の臨床応用のためには大量安定供給可能な合成HSP27の開発が必要である．今回演者らは翻訳後修飾したリン酸化合成HSP27の脳保護効果について検討した．【方法】HSP27は1）ヒトリンパ球由来HSP27 2）ヒトリンパ球由来脱リン酸化HSP27　3）rHSP27　4）リン酸化rHSP27を用いた．対照群はとしてBovine Serum Albumin（BSA）を投与した．脳梗塞モデル動物は8週齢雄性 C57BL/6マウス（20-25g）を用い，60分間中大脳動脈閉塞/再灌流（MCAO）モデルを作製し，再還流1時間後に各HSP27 50ug を経静脈的に投与した．再灌流24 時間後に脳を摘出し，虚血梗塞巣体積，神経学的所見の評価を行った．【結果】リン酸化HSP27投与群において虚血梗塞巣体積は対照群（34.36±2.8 mm^3 n=5）に比べ有意に抑制されていた．ヒトリンパ球由来HSP27群（10.5±4.6 mm^3 P<0.001 n=5），リン酸化rHSP27 群（14.97±2.38 mm^3　P<0.001 n=5）．一方脱リン酸化HSP27投与群では虚血梗塞巣体積は軽度抑制された．ヒトリンパ球由来脱リン酸化HSP27群（33.17±4.99mm^3 NS n=5），rHSP27群（27.82±3.7 mm^3 P>0.001 n=5）．リン酸化HSP27投与群では神経学的評価においても有意に改善を認めた．【結論】rHSP27はリン酸化することにより脳保護活性が得られることが判明した．リン酸化rHSP27は脳梗塞治療薬の候補となる可能性が示唆された．

O(3)-27-2
脳虚血・再灌流負荷時の脳内一酸化窒素変化におけるAT1A-KOとAT2-KOの比較

[1]埼玉医科大学医学部神経内科，[2]埼玉医科大学保健医療学部，[3]埼玉医科大学総合医療センター神経内科
西岡亮治[1,2]，山里将瑞[1,3]，伊藤康男[1]，三宅晃史[1]，平山真紀子[1]，
佐々木貴浩[1]，荒木信夫[1]

【目的】脳内一酸化窒素（NO）とアンギオテンシンⅡは，ともに脳血管の制御に重要な役割をはたしている．今回，我々は脳虚血・再灌流負荷時における2種のアンギオテンシンⅡ受容体ノックアウトマウス（AT1A-KOとAT2-KO）での脳内一酸化窒素（NO）変化を比較することにより，アンギオテンシンⅡ受容体とNO代謝の関係を検討した．また，虚血72時間後の病理所見を確認した．【方法】2種の雄性アンギオテンシンⅡノックアウトマウス（AT1a-KO群，n=8およびAT2-KO群，n=5）を用い，雄性C57BL/6マウスをコントロール（Control群，n=6）として用いた．両側線条体に微小透析プローブを刺入し *in vivo* microdialysisを施行．NO_2^-とNO_3^-濃度はGriess反応で測定．両側総頸動脈をクリッピングし，約10分間の前脳虚血を負荷した．病理所見は，虚血72時間後の海馬CA1領域細胞数カウントにより，正常細胞数/（正常+虚血細胞数）の比を検討した．【結果】血圧：虚血前の平均血圧で，Control群（71.0±8.0mmHg）に比して，AT1a-KO群（50.0±8.0mmHg）で有意に低く，AT2-KO群（82.1±10.4mmHg）で有意に高かった．脳血流：3群間に有意差はなかった．NO_2^-濃度：3群間に有意差はなかった．NO_3^-濃度：AT1a-KO群では，虚血前にControl群に比し有意に低値で，虚血再灌流後30分，60分で有意に低値を示した．病理所見：Control群で63.4±23.9%，AT1a-KO群で63.9±6.3%，AT2-KO群で67.3±9.8%（mean±SD）であった．【結論】アンギオテンシンⅡが，脳内一酸化窒素代謝に関係している可能性が示唆された．

O(3)-27-3
脳卒中易発症高血圧ラット（SHR-SP）におけるシロスタゾールの多面的効果

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
表　芳夫，出口健太郎，倉田智子，山下　徹，池田佳生，阿部康二

【目的】本研究は脳梗塞に対して一般的に使用されている抗血小板薬の効果を運動機能と認知機能を評価項目とし，酸化ストレスマーカーとインスリン様成長因子-1受容体（IGF-1R）に注目して検討した．【方法】8週齢の脳卒中易発症高血圧ラット（SHR-SP）に対しアスピリン，クロピドグレル，シロスタゾールの投与を10週齢まで行い（各群7匹ずつ），生理学的データ，局所脳血流，血清脂質を測定した．運動機能と認知機能に関してはrotarodとMorris水迷路試験を毎週行い評価した．脳切片において免疫組織学的染色による自然発症の脳梗塞体積，虚血巣周囲における脂質および蛋白，DNAに対する酸化ストレスマーカー，海馬におけるIGF-1R陽性細胞比を検討し，海馬におけるIGF-1Rの発現に関してはWesternblotにより評価した．【結果】これらの抗血小板薬の中でシロスタゾールとクロピドグレルはアスピリンと比較して自然発症の梗塞巣体積を有意に減少させた．そしてシロスタゾールのみが血圧や局所脳血流，血清脂質によらず運動機能，認知機能を改善させた．その要因としては海馬のIGF-1R発現亢進と各種酸化ストレスマーカーの減少が関与していると考えられた．【結論】本研究においてシロスタゾールの多面的効果によって自然発症の脳梗塞巣体積が減少し，運動機能や認知機能が保持されていると考えられた．また，空間認知機能が保持されていた要因としては海馬においてIGF-1Rの発現が亢進していたことの関与が考えられた．

O(3)-27-4
マウスの脳梗塞および tPA 関連性脳障害に対するプラチナナノ粒子静注療法の効果

[1]全仁会倉敷平成病院神経内科，[2]岡山大学病院神経内科，[3]東京大学大学院新領域創成科学研究科
高宮資宜[1]，宮本有正[3]，山下　徹[2]，太田康之[2]，出口健太郎[2]，阿部康二[2]

【目的】マウスの虚血性脳障害および組織プラスミノーゲンアクチベータ（tPA）関連性脳障害に対するプラチナナノ粒子（nPt）静注療法の効果を調べる．【方法】8週齢C57BL/6J雄性マウス（96匹）の右中大脳動脈をシリコン被覆ナイロン糸で閉塞し（MCAO），60分後に再灌流させた直後に尾静脈より薬液を静注した．マウスは投与薬液ごとの vehicle群（生食），tPA群（10 mg/kg），nPt群（4.0 μmol/kg），nPt（10 mg/kg）+ tPA（4.0 μmol/kg）群と，sham control群の計5群に分けた．MCAO 48時間後にマウスの運動機能を評価し，脳切片を作成して脳梗塞容積，神経血管単位（NVU）の免疫染色，マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）に対する免疫染色とゼラチンザイモグラフィー，そしてハイドロエチジン染色でフリーラジカルを評価し，免疫染色を組み合わせて細胞成分ごとのフリーラジカル産生量を比較評価した．またMMPに関してはin vivoイメージングも行った．【結果】MCAOによりマウスの運動機能が悪化し，MMPの発現増大，NVU構造の破綻，及び脳梗塞巣での著明なフリーラジカル産生増大が特に血管内皮とニューロンで認められ，これらはnPtを投与することでいずれも有為に改善が認められた．またvehicle群と比較してtPA投与群ではこれらの障害が有為に増悪したが，tPAにnPtを併用投与することによりこれらtPAによる悪化が有為に抑制された．MMPのin vivoイメージングでは脳梗塞巣に一致して投与試薬の蛍光信号が認められ，またMMP-9の蛍光免疫染色像との強い一致性も確認された．【結論】一過性脳虚血再灌流障害モデルマウスに対するnPt静注療法は，nPtの強力なフリーラジカルスカベンジャー活性によりMMP活性が抑制され，NVUへの保護作用をもたらし，虚血性脳障害，運動機能障害を改善した．さらにtPA静注療法によりこれらの障害は増悪し，nPtを併用することでその増悪が抑制された．

O(3)-28-1
Dominant negative効果をもつ変異型HTRA1はヘテロ接合体でも脳小血管病を引き起こす

[1]新潟大学，[2]新潟大学脳研究所神経内科学分野，[3]新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野
野崎洋明[1]，斉藤洋平[1,2]，二本松萌[1,2]，小山哲秀[1,2]，加藤泰介[1,2]，
西澤正豊[1,2]，小野寺理[1,3]

【目的】*HTRA1*変異によるHTRA1のプロテアーゼ機能低下は，常染色体劣性遺伝性の脳小血管病“CARASIL”を引きおこす．一方，これら変異のヘテロ接合体は無症状である．しかし，我々は，脳小血管病変を呈し，*Notch-3*変異を否定した41症例で*HTRA1*変異を検討し，4例(9.8%)で*HTRA1*変異のヘテロ接合体を見出した(G283E，C285L，R302Q，T319I)．これら変異体のプロテアーゼ活性は低下するが，CARASILをおこす変異型HTRA1のプロテアーゼ活性も同様の低下を示し，何故G283E，C285L，R302Q，T319Iヘテロ接合体が発症するか不明であった．我々は，その鍵がHTRA1の活性化機構にあると推察した．HTRA1は3量体を形成し，L3ドメインに基質が結合した後，同じ3量体内で隣接するHTRA1のLDドメインに作用し，隣接するHTRA1を活性化する．CARASIL患者の変異はLD，L3以外のプロテアーゼドメインに位置するのに対し，脳小血管病発症者にヘテロ接合体で見出した変異はL3とLDドメインに位置していた．本研究では，L3とLDに位置する変異型HTRA1が3量体形成による活性化機構を阻害し，dominant negative効果を示すという仮説を立て，これを検証した．【方法】変異型HTRA1と野生型HTRA1をFreeStyle™ 293-F 細胞に共発現し，培養液に含まれるHTRA1蛋白を精製した(変異型/WT)．カゼインを基質とし，プロテアーゼ活性を測定した．対照として，プロテアーゼドメインに変異を導入し，活性は無いが，隣接するHTRA1の活性化機能を持つS328A HTRA1を用いた．【結果】変異型/WTは，S328A/WTに比して，プロテアーゼ活性が有意に低下していた(G283E/WT: 10.0±0.4, $p<0.001$，C285L/WT: 11.9±0.5, $p<0.001$，R302Q/WT: 15.2±0.4, $p<0.001$，T319I/WT: 10.1±0.4, $p<0.001$，S328A/WT: 21.2±0.6，S328A/S328A: 4.5±0.2，単位は$\times 10^3$ AU)．【結論】HTRA1 L3，LDドメインの変異体はdominant negative効果を示す．

O(3)-28-2
齲歯類脳虚血モデルにおけるCMA関連蛋白LAMP-2Aの経時的発現変化

[1]広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門脳神経内科学，[2]広島大学大学院神経薬理学研究室
土肥栄祐[1,2]，田中　茂[1,2]，関　貴弘[2]，宮城達博[2]，秀　和泉[2]，高橋哲也[1]，
松本昌泰[1]，酒井規雄[2]

【目的】脳虚血における神経細胞死にマクロオートファジーの関与が報告され注目を集めている．一方，シャペロン介在性オートファジー(CMA)は，基質選択性を持ち，長期の飢餓状態や酸化ストレスにより活性化され，細胞生存に寄与すると報告されているが，虚血環境下におけるCMAの動態は未だ明らかで無い．これまで，我々はNeuro2A細胞に於いて，新規開発したCMAインジケーターベクターを用い個々の細胞レベルで低酸素負荷によりCMAが活性化されること，*LAMP-2A* siRNAやCMA活性化薬を用い低酸素環境下における神経細胞生存にCMAが関与し得ることを報告してきた(Dohi E. et al., Neurochem Int 2012)．今回，ラット虚血脳におけるLAMP-2Aの経時的発現変化を観察するとともに，神経細胞死との関連を検討した．【方法】雄性Wistar rat 7週齢を用いKoizumiの変法にて中大脳動脈閉塞(MCAO)モデルを作成した．経時的に虚血側，非虚血側の大脳半球を回収し，LAMP-2A発現変化をRT-PCR法や，また超遠心法抽出リソソーム画分を用いたウェスタンブロット法にて検討した．また，LAMP-2Aの発現変化を抗LAMP-2A抗体を用い免疫組織学的に検討した．さらにラット一過性前脳虚血(4VO)モデルを作成し，海馬におけるLAMP-2Aの発現変化と遅発性神経細胞死との関係を検討した．【結果】LAMP-2Aの発現は，mRNAレベルでは虚血側でDay2に低下しDay7に上昇した(N=5)．抽出リソソーム画分における蛋白発現でもDay2に低下しDay7に上昇した．また，LAMP-2Aは主にNeuN陽性神経細胞に発現が認められ(N=2)，MCAOモデルにおけるLAMP-2Aの染色性は健側と比較し，虚血側ではDay1に低下しDay7に虚血周辺部の神経細胞で上昇が認められた(N=2)．4VOモデルでは，Day2に遅発性神経細胞死を生じる海馬CA1-2錐体細胞においてLAMP-2Aの発現低下が観察された(N=2)．【結論】脳虚血環境下においてもCMAが神経細胞生存に寄与することが示唆される．

O(3)-28-3
脳卒中剖検脳でのHMGB 1蛋白の局在－脳卒中治療応用への基礎的検討として－

[1]東京医科大学病院老年病科，[2]都医学総合研究所脳病理形態，[3]東京医科大学病院神経内科
馬原孝彦[1]，内原俊記[2]，小山俊一[1]，清水聰一郎[1]，金高秀和[1]，
田口丈士[3]，赫　寛雄[3]，岩本俊彦[1]

【目的】High Mobility Group Box(HMGB)1蛋白はDNA結合蛋白質で，壊死に陥った細胞の核内から受動的に分泌されるが，活性化マクロファージでの能動的な細胞外分泌も指摘されている．機能は，樹状突起の成長，DNAと結合しその安定化，転写制御である．また，サイトカインとして「炎症の転移」を促進する機能も有する．つまり，局所では組織修復機能を有し，一方で遠隔組織を障害する．動脈硬化の進展因子とされ，抗HMGB1抗体を用いた脳梗塞の治療応用の報告，血中HMGB1濃度高値は脳出血の予後不良因子，くも膜下出血モデルアニマルでのミクログリアにおける発現増加などが報告されている．しかし脳卒中ヒト剖検脳でのHMGB1発現の検討は少ない．脳卒中治療応用のための基礎的検討を行った．【方法】脳卒中剖検脳(出血性脳梗塞急性期4例，慢性期脳梗塞6例，Binswanger型脳梗塞3例，脳出血急性期2例，くも膜下出血3例，正常対照例3例，共同研究者：脳神経外科 橋本孝朗，秋元治朗，病理診断学 長尾俊孝)ホルマリン固定標本を用いた．組織染色として，HE・髄鞘染色を行った．免疫組織化学として，抗HMGB1蛋白を一次抗体とし，ABC法にてDAB発色とした．細胞成分の同定に，マクロファージマーカーとして抗CD68抗体を用いた．【結果】出血性脳梗塞例の梗塞病巣内の出血周囲でCD68陽性細胞の集族を認め，その一部でHMGB1の発現を認めた．陳旧性脳梗塞例では空洞化周囲のマクロファージの一部にHMGB1の発現を認め，萎縮した神経細胞の一部にも発現を認めた．脳出血例では血腫周辺でHMGB1陽性細胞を多く認めた．くも膜下血腫の周辺脳実質でのHMGB1の発現は少なかった．【結論】脳出血急性期の血腫周囲浸潤細胞でのHMGB1の関与が示唆された．

O(3)-28-4
慢性脳低灌流モデルにおける軟膜動脈のS1P受容体発現と血管内皮細胞分裂能の検討

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)，[2]東京医科歯科大学血管内治療科
石橋　哲[1]，一條真彦[1]，三木一徳[2]，水澤英洋[1]

【目的】ウィリス動脈輪や脳表の軟膜動脈を介した側副血行路が発達した脳梗塞症例では機能予後が良いことが知られている．側副血行路として機能する軟膜動脈の拡張には脳血流の変化によって生じるずり応力が関連しているとされているが，その詳細なメカニズムは不明である．今回我々は，マウス慢性低灌流モデルを使用し，ずり応力関連蛋白であるスフィンゴシン1-リン酸受容体(S1P1受容体)の血管内皮細胞での発現と，軟膜動脈発達時の血管内皮細胞の分裂能の変化を検討した．【方法】C56BL/6マウス(n = 24)の左内頚動脈を結紮し，片側慢性低灌流モデルを作製した．非接触型レザープローブを用い，皮質血流を経時的に測定し，分裂細胞を標識する目的でBrdUを5日間腹腔内に投与した．虚血14日後に灌流固定を行い組織学的に検討した．【結果】対象群では脳血流の低下を認めなかったが，慢性低灌流群では同側大脳半球の血流が閉塞前と比較して34.9%(4日後)，60.3%(14日後)へ低下した．組織学的に明らかな虚血病変は認めなかったが，軟膜動脈の血管径は慢性低灌流群で有意な拡張を認めた(1，324±834 μm^2 vs. 2208±623 μm^2，$P<0.01$)．EDG-1 (endothelial differentiation gene 1) 陽性のS1P1受容体は慢性低灌流群においてのみ軟膜動脈の内皮細胞で発現が見られた．軟膜動脈のBrdU陽性細胞は対象群と比較し有意に多く認められ(3.4±2.9 vs. 15.8±7.4/slice，$p<0.01$)，多くは血管内皮細胞，一部は平滑筋細胞であった．【結論】慢性脳低灌流に伴い脳表血管径の拡張とともに血管内皮細胞にS1P1受容体が発現し，さらに血管内皮細胞及び平滑筋細胞の分裂が賦活化されていた．低灌流により賦活化されるS1P1受容体シグナルの解析及び，血管内皮細胞及び平滑筋細胞の増殖メカニズムを解明することが，側副血行路発達を促す治療法の開発に結びつくと期待される．

O(3)-29-1
アレキサンダー病の臨床診断指針に対する有用性の検討

京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科
吉田誠克，水田依久子，齋藤光象，中川正法

【目的】われわれは2011年に新しいアレキサンダー病の臨床診断指針を提唱した(Yoshida T, et al. J Neurol 2011:258:1998-2008)．臨床病型は臨床症状と画像所見をもとに1型，2型，3型に分類し，GFAP遺伝子検査あるいは病理学的検査で診断を確定する．本研究では臨床診断指針の有用性について検討した．【方法】対象は2010年1月から2012年12月までにアレキサンダー病の疑いにてGFAP遺伝子解析を施行した43例(GFAP遺伝子変異陽性14例，陰性29例)．①診断指針の感度・特異度，②臨床症状から判定した病型と画像所見から判定した病型の一致とGFAP遺伝子変異の有無の関連を検討した．臨床症状および画像所見は解析時に各主治医に依頼している所定の臨床情報およびキー画像を用いた．【結果】診断指針の感度は100%，特異度は62.1%であった．臨床症状から判定した臨床病型と画像所見から判定した臨床病型の一致率はGFAP遺伝子変異陽性例で92.9%(13/14)，陰性例では48.3%(14/29)であった．診断指針を満たしかつ臨床症状・画像所見が一致する場合は，感度92.9%，特異度79.3%であった．また，成人発症の大脳白質異常症例で延髄・頸髄異常を認めないGFAP陽性例は皆無であった(9例)．【結論】アレキサンダー病は超希少疾患であるため確定診断である遺伝子検査に至ることが重要である．今回の検討で感度が100%であったことは，臨床症状と通常の頭部・頸椎MRI所見を基準とした本臨床診断指針がアレキサンダー病の診断に非常に有用であることが示された．さらに，画像検査の基準が一致する症例では特異度も高くなる．また，延髄・頸髄病変を認めない成人発症の大脳白質異常症についてはアレキサンダー病を除外してもよいかもしれない．

O(3)-29-2
小脳失調，末梢神経障害を伴った劣性遺伝性痙性対麻痺家系の遺伝子解析

[1]自治医科大学内科学講座神経内科学部門，[2]東京大学神経内科，[3]信州大学脳神経内科リウマチ・膠原病内科，[4]山梨大学神経内科
嶋崎晴雄[1]，本多純子[1]，直井為任[1]，滑川道人[1]，石浦浩之[2]，福田陽子[2]，
高橋祐二[2]，後藤　順[2]，辻　省次[2]，矢崎正英[3]，中村勝哉[3]，吉田邦広[3]，
池田修一[3]，瀧山嘉久[4]，中野今治[1]

【目的】遺伝性痙性対麻痺(HSP)は，両下肢の痙性対麻痺を中核症状とし，その他様々な症状を合併しうる症候群である．現在まで，その遺伝子座はSPG1-55まで同定されており，そのうち30近くの原因遺伝子が単離されているが，まだ原因遺伝子が不明のものも多く残されている．今回，小脳失調，末梢神経障害を伴うHSP家系の遺伝子解析を行い，原因遺伝子変異同定を目的とした．【方法】両親が従兄弟婚で常染色体劣性遺伝(AR)と考えられる，錐体路徴候，小脳失調，末梢神経障害を呈した同胞2例と健常者2名の1家系を対象とした．同意が得られた発症者2名の末梢血よりDNAを抽出し，一塩基多型を用いた連鎖解析を行い，候補遺伝子領域を特定した．次に，患者1名のDNAで，次世代シークエンサーを用いてエクソーム解析を行った．また，同定された遺伝子の変異が，同胞の患者や2名の健常者とco-segregationするかを直接シークエンス法で検討した．【結果】連鎖解析の結果，4つの染色体(1，2，11，17)の一部が候補領域と考えられた．これらの領域には既報のHSPの遺伝子座は含まれていなかった．発端者のエクソーム解析にて候補領域内に3つの新規ミスセンス変異を同定した．そのうち2つは正常多型と考えられた．残る1つは，Chediak-Higashi症候群(CHS)の原因遺伝子である，*LYST*の変異であった．その変異は，種を超えて保存されたアミノ酸を変化させ，家系内でもco-segregationし，正常コントロールでは認められなかった．また，白血球に 巨大顆粒を認めた．【結論】 小脳失調，末梢神経障害を伴ったAR-HSP家系の遺伝子解析を行い，*LYST*遺伝子の新規ミスセンス変異を同定した．血液検査結果も合わせると，CHSの可能性が高いと考えられた．劣性遺伝性の痙性対麻痺を呈する疾患としてCHSも鑑別する必要がある．

O(3)-29-3
トリオのエクソーム解析によりATL1の新規de novo変異を見出した家族性痙性対麻痺家系

[1]山梨大学医学部神経内科，[2]東京大学医学部神経内科，[3]東京大学新領域創成科学研究科
高　紀信[1]，石浦浩之[2]，三井　純[2]，森下真一[3]，後藤　順[2]，辻　省次[2]，瀧山嘉久[1]

【目的】近年トリオのエクソーム解析による新生突然変異（*de novo*変異）の検出により，新規の病因遺伝子の同定が行われるようになってきている．今回，健常両親を持つ若年発症の痙性対麻痺の1家系を経験した．小さな家系のため連鎖解析による病因遺伝子の絞込みは困難と考え，*de novo*変異を仮定しエクソーム解析により病因遺伝子の同定を試みた．【方法】健常両親，発端者のgenomic DNAについてSureSelect 50Mbを用いてエクソン配列をキャプチャーし，HiSeq2000でエクソーム解析を行った．短鎖長配列はBWAを用いて参照配列hg19にマップし，samtoolsを用いてvariationを抽出した．抽出したvariationから*de novo*変異を仮定し候補遺伝子の絞り込みを行った．その後，候補遺伝子について直接塩基配列決定法により家系内の共分離を確認した．【結果】トリオのエクソーム解析において平均143X-235Xの被覆度のデータが得られ，10502個-10667個のエクソン内の非同義もしくはスプライス部位のvariationを認めた．そのうち発端者でのみcallされたものを390個認めた．390個のvariationの中からdbSNPに存在しないもの，トリオにおける被覆度が11以上のもの，low copy repeatのものを除外するというfileterを適用し絞り込んだところ77，19，12の順に12個の候補遺伝子を見出した．この12個の候補遺伝子について直接塩基配列決定法により2つの*de novo*変異*ATL1* c.1259A>C p.Q420P，*PLB1* c.3601T>A p.C1201Sを検出した．この2つについて共分離を確認したところ*ATL1*のみで確認できた．【結論】近年多くの研究に認められるようにトリオのエクソーム解析は*de novo*変異を特定するのに有用な方法であり，今回若年発症の遺伝性痙性対麻痺家系において*ATL1*の新規*de novo*変異を検出した．しかしながら低被覆度領域の存在やシーケンスエラーの問題も残っており，今後トリオにおける*de novo* 変異検出のための条件の最適化が必要である．

O(3)-29-4
次世代シーケンサーで確認したSYNE1変異による脊髄小脳変性症の臨床像

徳島大学病院神経内科
和泉唯信

【目的】家族歴はないが両親が血族結婚を有する脊髄小脳変性症（SCD）患者について次世代シーケンサーでエクソーム解析を行った．結果的に得られた*SYNE1*（*spectrin repeat containing, nuclear envelope 1*）変異によるSCD患者の臨床像を報告する．【方法】1996年から2000年までに登録したSCD患者120名（孤発性 67名，家族性 53名）に同意を得たのち遺伝子検査を行った．孤発性の中で両親に血族結婚を認める3名に対してエクソーム解析を行った．【結果】*SYNE1*で3つのフレームシフトあるいはナンセンス変異をホモ接合で認めた（患者 1: c.22451_22452insG，p.R7484fs7488X；患者 2: c.C10789T，p.R3597X；患者 3: c.13597_13598insA，p.Y4533fs4538X）．患者1はさらにミスセンス変異をホモ接合で認めた(c.G553C，p.G185R)．すべて新規のものであった．患者1は6歳で走るのが困難になり12歳時には四肢の筋力低下を自覚した．14歳時の神経学的所見では上位および下位運動ニューロン徴候を四肢に認め舌には線維束収縮を認めた．19歳の時には失調症状も加わりMRIで小脳および脳幹に萎縮を認めた．患者2，3は発症年齢が各々36，27歳の純粋小脳失調症で経過は21年以上，40年以上と緩徐な進行であった．【結論】*SYNE1*変異によるSCDは2007年にフランス系カナダ人の常染色体劣性遺伝形式を示す家系で最初に報告された．その臨床像は純粋小脳失調症できわめて緩徐な進行をとる．*SYNE1*は非常に大きな遺伝子で解析が困難なことがこれまで続報がなかった要因と考えられる．今回，エクソーム解析で3名に*SYNE1*変異によるSCDを同定した．そのうち2名は既報告通りの臨床経過であったが変異のありようによっては筋萎縮性側索硬化症様の臨床像を呈しうることが示唆された．

O(3)-30-1
傍腫瘍性小脳変性症（PCD）の新規抗原（brain-type creatine kinase；CKB）の同定

[1]自治医科大学病院神経内科，[2]自治医科大学機能生化学，[3]山梨大学神経内科，[4]金沢医科大学神経内科
手塚修一[1]，黒岩憲二[2]，滑川道人[1]，森田光哉[1]，冨永　薫[2]，田中惠子[4]，瀧山嘉久[3]，遠藤仁司[2]，中野今治[1]

【目的】新規神経抗原の探索は，PCDの病態解明及び治療法の確立に重要である．本研究では，主要既知抗神経抗体陰性のPCD患者の血清を用いて，抗血清が反応する新規神経抗原を同定することを目的とした．**【方法】**膀胱ガンを発症し，主要既知神経抗体陰性であったPCD患者の血清及び髄液を使用した．マウス小脳組織から抽出したタンパク質の二次元電気泳動を行い，患者血清のWestern blotting (WB) によりスポットを検出した．別に泳動したゲルを蛍光染色し，相当するスポットを切り出した．スポット中のタンパク質をトリプシン処理し，そのペプチド断片を抽出後，液体クロマトグラフィー/ Mass Spectrometry (LC-MS/MS) にてタンパク質を同定した．CKB精製標品を用いてWBを行い，患者血清及び髄液中の抗体の有無を確認した．また，主要既知神経抗体陰性であったPCD患者他3例（肺小細胞癌2例，非ホジキンリンパ腫1例）の血清においても抗CKB抗体の有無を調べた．一方，抗CKB抗体を用いてマウス小脳，PCD患者膀胱ガン及びPCD（−）患者の膀胱ガンの免疫組織学的検討をおこなった．**【結果】**WBにより患者血清と髄液に特異的に反応するバンドを検出した．WB陽性スポットのゲルにLC-MS/MSを施し，新規抗原タンパク質CKBを同定した．免疫組織染色にてマウス小脳，PCD患者膀胱ガン及び，PCD（−）患者の膀胱ガンの組織切片にCKB抗原の発現を認めた．さらに主要既知神経抗体陰性であったPCD患者他3例の血清中においても抗CKB抗体が検出された．健常人，脊髄小脳変性症等の小脳性運動失調患者，抗Yo抗体陽性PSD患者，PCDをきたしていない膀胱癌患者の血清中には抗CKB抗体は認められなかったことから，CKBはPCDに密接に関連する抗原である可能性が示された．**【結論】**腫瘍に由来するPCD患者血清中の抗体に反応する自己抗原として，今回初めてCKBを同定した．

O(3)-30-2
抗NMDA受容体脳炎症例と非脳炎症例の卵巣奇形腫では，MHC class Ⅰの発現が異なる

[1]熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野，[2]熊本大学大学院生命科学研究部免疫識別学分野，[3]熊本大学大学院生命科学研究部産婦人科学分野，[4]国立病院機構静岡てんかん神経医療センター，[5]金沢医科大学神経内科学
中西俊人[1]，菅　智宏[1]，池田徳典[1,2]，田山親吾[3]，山下　賢[1]，山下太郎[1]，前田　寧[1]，高橋幸利[4]，田中惠子[5]，片渕秀隆[3]，安東由喜雄[1]

【目的】卵巣奇形腫は抗NMDA受容体脳炎発症の危険因子の1つである．この理由として，主にCD4陽性T細胞やB細胞を中心とした免疫応答が，卵巣奇形腫に発現するNMDA受容体に対して誘導され，抗NMDA受容体抗体が産生されることで脳炎症状が発症する可能性が考えられている．免疫応答が起こっている臓器の特徴として，例えば炎症性筋炎などではMHC class Ⅰの発現が増強することが知られており，そのことが1つの診断的根拠ともなっている．そこで，我々は抗NMDA受容体脳炎症例と非脳炎症例患者の卵巣奇形腫においてMHC class Ⅰの発現状況を比較検討し，実際に卵巣奇形腫が免疫応答の場になっている可能性があるのか検討を行った．【方法】卵巣奇形腫を合併し，抗グルタミン酸受容体抗体，あるいは抗NMDA受容体抗体が陽性であった脳炎患者3例と，非脳炎患者で卵巣奇形腫切除術を受けた症例5例（コントロール）の卵巣奇形腫をパラフィン固定後，免疫組織化学染色を施行し，MHC class Ⅰの発現の有無について比較検討を行った．【結果】MHC class Ⅰの発現は，脳炎患者2例の卵巣奇形腫において確認された一方で，非脳炎患者症例では5例全例で発現を認めなかった．【結論】今回の検討で抗NMDA受容体脳炎患者のみ，一部の卵巣奇形腫でMHC class Ⅰの発現を認めた．このことは，脳炎患者の卵巣奇形腫では何らかの免疫応答が起こっていることを示唆しており，卵巣奇形腫において免疫応答が起こることが脳炎発症の危険因子であることを改めて裏付ける結果であり，重要な所見であると考えられた．

O(3)-30-3
中枢神経系原発免疫不全関連リンパ増殖性疾患（CNS-IDLPD）の3症例の臨床的検討

[1]神戸市立医療センター中央市民病院神経内科，[2]神戸市立医療センター中央市民病院臨床病理科
関谷博顕[1]，十河正弥[1]，石井淳子[1]，玉木良高[1]，東田京子[1]，河野智之[1]，小林和人[1]，吉村　元[1]，山本司郎[1]，藤堂謙一[1]，川本未知[1]，今井幸弘[2]，幸原伸夫[1]

【目的】自己免疫疾患の治療や臓器移植後など免疫抑制剤の使用機会の増加に伴い，免疫不全関連リンパ増殖性疾患（IDLPD）の発症頻度も増加している．中枢神経系原発免疫不全関連リンパ増殖性疾患（CNS-IDLPD）の3症例について臨床的特徴を検討する．【症例】症例1：61歳男性．4年前に腎移植を受け，以後シクロスポリンとミコフェノール酸モフェチルを内服していた．一過性の右上肢不随意運動を主訴に受診し，頭部MRIで脳幹や両側前頭葉に造影効果を伴う多発性腫瘤を認めた．開頭脳生検にてEBV関連多形性リンパ増殖性疾患との病理診断を得た．免疫抑制剤を中止したが，腫瘤が拡大．R-HDMTXによる化学療法を施行し，寛解となった．症例2：76歳女性．関節リウマチでメソトレキセート・インフリキシマブによる加療を受けていた．右上下肢筋力低下・失語を主訴に受診し，頭部MRIで両側前頭葉に造影効果を伴う多発性腫瘤を認めた．開頭脳生検でEBV関連多形性リンパ増殖性疾患との病理診断を得た．メソトレキセート・インフリキシマブを中止し，R-HDMTXによる化学療法を施行．頭部MRIで左前頭葉の病巣が拡大したため，全脳照射を追加．症例3：58歳女性．関節リウマチでメソトレキセートを内服していた．失行失算を主訴に受診し，頭部MRIで左後頭頭頂葉に造影効果を伴う不整形腫瘤を認めた．開頭腫瘍摘除術を行い，EBV関連多形性リンパ増殖性疾患との病理診断を得た．MTX中止で症状は急速に改善．【考察】IDLPDの発症にはEBV再活性化が関与しており，末梢血中EBV-DNA定量が上昇することが多い．本検討の3症例では摘出組織のEBER染色が陽性であり，症例1と2では髄液中のEBV-DNAも上昇していたが，末梢血中のEBV-DNA定量は3症例とも感度以下であった．CNS-IDLPDでは末梢血EBV-DNAと髄液中EBV-DNAやEBER染色が乖離する可能性がある．

O(3)-30-4
Neurolymphomatosisの臨床的特徴

金沢大学病院神経内科
赤木明生，町谷知彦，島　啓介，古川　裕，濵口　歩，坂井健二，石田千穂，古井英介，吉田光宏，佐村木美晴，小野賢二郎，浜口　毅，岩佐和夫，山田正仁

【目的】Neurolymphomatosisの臨床的特徴を検討する．【方法】病理学的にneurolymphomatosisと診断した5例（40歳-74歳）を検討した．【結果】リンパ腫の種類は，5例全例が非ホジキンリンパ腫であり，びまん性大細胞性B細胞性リンパ腫が4例，分類不能のT細胞性リンパ腫が1例であった．5例全例で末梢神経障害，3例で脳神経障害，1例で中枢神経障害を認めた．初発症状は1例で脳神経症状，1例は末梢神経症状であった．その他の3例の初発症状は神経以外の臓器症状であり，その1-4年後に脳神経症状や末梢神経症状が出現した．神経以外の臓器症状で発症した3例のうち，2例では原発巣が完全寛解状態と診断された後に脳神経症状や末梢神経症状が出現した．末梢神経症状で初発した1例では，末梢神経症状が自然寛解した3年後に中枢神経症状が出現し，そのさらに1年後に末梢神経症状の再発を認めた．検査所見は，血液検査では可溶性IL-2R上昇を全例に認め，LDH上昇を3例に認めた．髄液の細胞診で悪性細胞を認めたのは1例のみであった．画像検査は，FDG-PETを3例で施行し，2例で末梢神経に沿った異常集積を認めたが，1例は神経と神経以外の臓器のいずれにも異常集積を認めなかった．治療は5例全例で化学療法を行ったが，いずれも予後不良であった．【結論】Neurolymphomatosisは中枢神経症状を合併するなど多彩な神経症状を呈し，経過中，自然寛解・再発する例が存在する．

P(3)-001
アルテプラーゼ静注療法におけるDoor-to-Needle time短縮に関する検討

国立循環器病研究センター脳血管内科
田中瑛次郎

【目的】超急性期脳梗塞に対するアルテプラーゼ静注療法は，発症から早期に開始することでより高い効果を得ることができるため，Door-to-Needle time（DNT）の短縮は不可欠である．2011年8月にDNTを短縮するべくアルテプラーゼ静注療法の院内診療体制を改変した．本研究では院内体制改変後のDNT短縮効果と転帰について検討することを目的とする．【方法】アルテプラーゼ静注療法を行った急性期脳梗塞患者を対象とし，改変前群（2005年10月から2011年6月）と改変後群（2011年10月から2012年8月）において，Onset-to-Needle time（ONT），DNT，3か月後転帰良好（mRS 0-1）および症候性頭蓋内出血（36時間以内）を比較検討した．改変前体制では，血液検査チェック項目は，血算，生化学検査，凝固機能検査のすべての結果を確認，画像検査はCT，MRIにより評価を行っていた．改変後体制においては，血液検査チェック項目を血算，簡易血糖測定，簡易PT-INR測定のみで行い，画像検査は，50歳以上かつ収縮期血圧180mmHg以下のものに関してはMRIを優先して評価するようにした．【結果】改変前群249例，改変後群65例に対してアルテプラーゼ静注療法を行った．ONTの中央値は両群間で差を認めなかった（改変前群 135[IQR 114.5-161]分 vs 改変後群 135 [IQR 102.5-161.5] 分，p=0.63）．DNTは両群間で有意な時間短縮を認め（改変前群 70 [IQR 59-85] 分 vs 改変後群　55 [IQR 46-63] 分，p＜0.01），来院―画像検査開始，画像検査開始―SCU入室，SCU入室―治療のいずれの区間においても有意な時間短縮（p＜0.01）を認めた．一方で，3か月後転帰良好は，改変前群35.5%，改変後群34.0%（p=0.85），症候性頭蓋内出血は，改変前群7.2%，改変後群1.5%（p=0.09）であった．【結論】アルテプラーゼ静注療法体制を改変し，15分間のDNT短縮を達成した．ただしONT短縮には至らず，3か月後機能転帰へのDNT短縮の寄与を認めなかった．

P(3)-002
超急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法施行における院内遅延要因の検討

済生会福岡総合病院神経内科・脳血管内科
鳥居孝子，園田和隆，頼田章子，中垣英明，川尻真和，山田　猛

【目的】rt-PA（アルテプラーゼ）静注療法は発症3時間以内の急性期脳梗塞が適応であったが，発症4.5時間までの本療法の保険適応が可能となった．発症3時間以内での治療成績と問題点を検討し，発症4.5時間以内の治療に役立てる．【方法】対象は2007年4月から2012年9月までに単一施設に入院したrt-PA静注療法施行例．発症から来院までの時間（onset-to-door time，ODT），来院から頭部CT・頭部MRIにそれぞれ要した時間（door-to-imaging time，DIT），静注療法開始までの時間（door-to-needle time，DNT）を調査した．重症度，来院時間帯（平日日勤帯，夜間・休日帯），同伴者の有無，SCU開設前後でDNTが異なるかを検討した．rt-PA静注療法を施行する際に院内で最も時間を要している項目を調べた．【結果】発症3時間以内にrt-PA静注療法を施行されたのは72例（男性38例），年齢中央値74.5歳（範囲46-99）．このうちDNTが60分以内であったのは9例にとどまった．ODTは34分（0―128），MRI施行までのDITは32分（6-70），MRI終了から薬物投与までの要した時間は43分（11-99）であった．DNTは78分（48-99）であり，DNTと患者年齢，性別，閉塞血管，NIHSS，来院時間帯に有意な相関はみられなかった．DNTとODT，DITはいずれも正の相関がみられた（p＜0.001）．救急搬送時に家族や同僚といった同伴者が要る場合はMRI施行から薬物投与までに要した時間が短く（p＜0.001），DNTが短縮された（p=0.015）．【結論】本研究はrt-PA静注療法の認可から1年6か月が経過して開始しており，緊急MRI施行の体制がすでに整っていたため，来院32分でMRI施行可能であった．しかしMRI終了後静注開始まで43分を要し，SCU開設後も改善がみられなかった．この期間には適応検討，同意取得，投与準備が行われる．搬送同席者の有無でDNTに変化がみられたことから，主に同意取得に時間を要し治療開始が遅れたものと推測される．

P(3)-003
急性期脳梗塞血栓溶解療法時にみられた頭蓋内出血合併症例についての検討

武蔵野赤十字病院神経内科
鎌田智幸，渡辺有希子，八木洋輔，横手裕明，網野猛志

【目的】急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法（tPA療法）においては出血性合併症，特に頭蓋内出血合併症のおそれがある．血栓溶解療法のメタ解析からsICHの発症率は5%，死亡率は13%との報告がある．当院では頭部MRI検査を行った上で（MRI-based）tPA療法を施行しているが，頭蓋内出血合併症例について調査し，臨床的背景を検討する．【方法】2007年4月から2012年9月までに血栓溶解療法を施行した脳梗塞患者124名（男性73例，女性51例，平均年齢74.4歳）について，頭蓋内脳出血例を抽出しカルテ記録をもとに背景要因を検討した．【結果】頭蓋内出血症例は11症例（男性8例，女性3例，平均年齢75.5歳）あった．脳梗塞病型は10例が心原性塞栓症であり，1例がアテローム血栓性脳梗塞であった．そのうち，症候性頭蓋内出血（sICH）は4例（3.2%）ですべて心原性塞栓症であった．sICH 4例は，既往歴に脳梗塞（3例）または心筋梗塞（1例）があり，抗血小板薬単剤（3例）あるいは抗凝固薬（1例，PT-INR 1.08）の内服をしていた．無症候性脳出血（aICH）症例のうち抗血小板薬単剤内服は2例，抗凝固薬1例，抗血小板薬+抗凝固薬1例，抗血小板薬2剤内服例1例，いずれの内服もないもの2例であった．全体で死亡例が2例（1.6%）あるが，いずれもaICHを呈した症例で直接死因とはなっていなかった（直接死因は1例は心・腎不全の増悪と，もう1例は全身性多発塞栓症）．脳出血のない群（113例）と脳出血群（11例）との間で，治療前血圧，発症から治療開始までの時間，高血圧の既往の有無，MRI DWI-ASPECTSについて比較を行ったが統計学的な有意差はみられなかった．【結論】MRI-basedによる血栓溶解療法のほうがsICHが少ないという指摘があるが，今回の結果（3.2%）でも既報告と比べて，その傾向がみられた．またsICH例は全て脳梗塞または心筋梗塞の既往があり，抗血小板療薬ないしは抗凝固療薬を内服中であった．

P(3)-004
脳梗塞t-PA静注療法：初診時の意識レベルからみた検討

[1]春日井市民病院神経内科，[2]名古屋大学神経内科
寺尾心一[1]，野崎康伸[1]，松井克至[1]，平山幹生[1]，祖父江元[2]

【目的】初診時の患者の意識レベルが，t-PA治療効果に影響するかどうかを明らかにする．【方法】2009年1月から46か月間で，発症24時間以内の脳梗塞患者1357例のうち，t-PA治療を行った145例から，肺炎などの合併症死亡14例を除く131例を対象とし，意識レベルJCS 0～IをM群（82例，平均69.8歳，男性50例），II以上をS群（49例，74.0歳，男性23例）に分類し比較検討した．【結果】1）臨床病型は心原性/非心原性が，M群で34/64%，S群で82/18%であった．2）来院手段は救急搬送/以外が，M群で65/30%，S群で90/4%であった．3）発病から治療開始まで，M群では135.5±31.2，S群では127.6±30.6分であった．4）初診時/24時間後のNIHSS値はM群で9.5±4.5/3.6±5.0，S群で18.5±4.9/12.8±10.1であった．5）基礎疾患は高血圧/脂質異常/糖尿病/喫煙/慢性心不全/心房細動が，M群では67/40/24/35/18/18，S群では61/24/29/20/35/45%であった．6）責任血管はICA～MCA主幹部/MCA末梢部で，M群では21/57，S群では82/8%であった．7）頭部CTでのhyperdense artery sign（HDAS）はM群で9%，S群で45%に見られた．8）退院時mRS値は0-2/3-5/6で，M群が72/28/0，S群では35/45/20%であり，とくにS群では退院時mRS値が高くなる要因として，心原性塞栓症である，HDASの検出率が高い，慢性心不全がある，初診時血圧が高い，初診時NIHSS値が高い傾向があった．【結論】脳梗塞t-PA治療はとくにM群で，より効果的であることから積極的に治療を行うべきである．またS群では治療効果が症例毎に差が見られたが，とくに悪化例に対して更なる解析が必要である．

P(3)-005
当院におけるrt-PA静注療法の検討

[1]新宮市立医療センター神経内科，[2]和歌山県立医科大学神経内科
森めぐみ[1]，梶本賀義[1]，伊東秀文[2]

【目的】当院では夜間や休日は内科系医師1名，外科系医師1名の計2名が救急診療に従事しており，当科は待機制で急性期脳梗塞患者を24時間受け入れている．当科におけるrt-PA静注療法の実施症例の治療成績について検討した．【方法】2011年4月から2012年3月の1年間に当科で急性期脳梗塞に対するrt-PA静注療法を施行した症例を対象とし，患者背景やrt-PA静注療法実施後の治療経過を検討した．【結果】2011年4月から2012年3月の1年間に来院した急性期脳梗塞患者は157名であり，そのうちrt-PA静注療法を施行した症例は9例（男性4例，女性5例）であった．平均年齢は72.2歳であった．臨床病型の内訳は心原性脳塞栓症5例，アテローム血栓性脳梗塞2例，ラクナ梗塞1例，動脈原性脳塞栓症1例であった．発症から来院までに要した時間は平均62分，発症から治療までの平均時間は148分であった．治療前のNIHSSスコアは平均13.4であり，当科を退院時にmodified Rankin Scale（mRS）2以下の有効例は33.3%であった．また，4例（44.4%）において出血性合併症が確認された．【結論】来院から治療開始までに時間を要した症例が多く，これは夜間や休日は救急当直医のトリアージ後に当科医師を呼び出す体制をとっていることが一因と考えられた．一方で，有効率は33.3%でありJapan Alteplase Clinical Trial（J-ACT）の結果と比較しても遜色ない有効率であった．

P(3)-006
前方および後方循環系脳梗塞に対するrt-PA静注療法の効果に関する臨床的検討

岡山医療センター神経内科
真邊泰宏，香西由子，松薗構佑，高橋義秋，奈良井恒，大森信彦

【目的】前方循環系脳梗塞（ACS）患者および後方循環系脳梗塞（PCS）患者に施行された血栓溶解療法の安全性と予後に関して検討を行った．【方法】過去に血栓溶解療法を施行した84名の脳梗塞患者（ACS69名，PCS15名）のデータを解析した．臨床的特徴や症候性頭蓋内出血の有無，死亡率，3か月後の予後が良好かどうか（mRS 0-1）を2群で比較した．【結果】ACS患者に比較して，PCS患者は平均年齢が低い傾向にあった（PCS 66歳，ACS 73歳）．抗血小板薬服用者が有意に少なかった（PCS 6.7%，ACS 30.4%，p＜0.05）．入院時NIHSSの平均点は有意に低かった（PCS 7.4±5.7，ACS 10.7±5.1，p＜0.05）．更に，症候性頭蓋内出血の頻度が少ない傾向にあったが（PCS 0%，ACS 5.8%），予後良好（PCS 60%，ACS 65%）や死亡率（PCS 6.7%，ACS 5.8%）は両者で統計的有意差がなかった．【結論】PCS患者では血栓溶解療法後の症候性頭蓋内出血のリスクがACS患者に比較して低いことがわかった．一方，予後や死亡率は両者で統計的有意差はなかった．

P(3)-007
リバーロキサバン投与患者の臨床的背景および安全性

順天堂大学脳神経内科
坪井智子，山城一雄，田中亮太，卜部貴夫，服部信孝

【目的】J-ROCKET AF試験により，心房細動を有する患者へのリバーロキサバン投与の安全性に関して，ワーファリンに対する非劣性が証明されている．実臨床における使用状況および出血性副作用などの安全性に関する事項について調査をおこなった．【方法】当施設においてリバーロキサバンを投与された患者の臨床的背景および出血性合併症の有無に関して解析した．【結果】10人にリバーロキサバンが投与された．脳梗塞急性期での投与開始が9人，外来でのワーファリンからの切り替えが1人であった．平均年齢74.3歳(44-86歳)，男性7人，平均CHADS2スコア3.4点(2-5点)，クレアチニンクリアランス(CLcr) 50 mL/min以上7人，30 mL/min以上50 mL/min未満3人で，抗血小板薬の併用を3人に認めた．心原性脳塞栓症で入院し，ワーファリンからの切り替えを行った患者で，リバーロキサバン10mg投与翌日に頭痛が出現し，頭部CTを施行したところ脳梗塞巣周囲に淡い出血を疑われる所見を認めた．凝固機能検査にてPT-INR 4.13 (リバーロキサバン投与前PT-INR 1.64) と著名な延長を認めたため投与を中止した．本患者のCLcrは44 mL/minでシロスタゾール50mgを併用していた．その他の患者の平均投与期間は2.9ヶ月 (1-5ヶ月) で，経過中に出血性副作用を呈した患者はいなかった．【結論】脳梗塞急性期でのワーファリンからの切り替えには，出血性梗塞に注意する必要がある．引き続き長期間の使用での安全性に関して，調査を継続していく必要がある．

P(3)-008
リバーロキサバンの使用経験について

東海大学医学部付属病院神経内科
湯谷佐知子，水間敦士，森谷祐介，本間一成，植杉　剛，永田栄一郎，瀧澤俊也

【目的】非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中，及び，全身性塞栓症の発症抑制を目的として，平成24年4月18日より，選択的直接作用型Ｘa因子阻害剤リバーロキサバンが発売となった．本剤の使用経験をまとめた．【方法】非弁膜症性心房細動患者において，虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制のためにリバーロキサバンを導入した患者を対象とした．導入から2週間後，1ヵ月後，3ヵ月後に，血算・凝固系・腎機能・肝機能障害の有無などの血液検査を行うと同時に，出血症状や消化器症状などの副作用発現の有無について確認を行った．【結果】合計6例のリバーロキサバン導入を行った．5例については，非弁膜症性心房細動による虚血性脳卒中で入院となった患者であった．1例については，非弁膜症性心房細動が認められ，一次予防を目的としてリバーロキサバンが導入された．症例の内訳は，男性：5例，女性：1例，平均年齢：71歳であった．内服用量は5例が15mg／日，1例が腎機能障害のため10mg／日であった．虚血性脳卒中で入院となった患者5例のうち，4例については抗凝固薬内服歴を有していなかった．1例については，ワーファリン内服歴を有していたが，INRが不安定であったためリバーロキサバンへの切り替えを行った．CHADSスコアは，4点：1例，3点：4例，2点：1例であった．全6例のうち，出血症状を含めた副作用発現例は認めなかった．経過中の平均PT-INRは1.38であった．【結論】非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中，及び，全身性塞栓症の発症抑制を目的として6例にリバーロキサバン導入を行った．副作用発現は認めなかったが，今後長期的な経過の追跡と，データの蓄積が必要と考えられた．

P(3)-009
NVAFを有する急性期虚血性脳血管障害患者における新規経口抗凝固薬に関する検討

川崎医科大学病院脳卒中医学教室
芝崎謙作，坂井健一郎，青木淳哉，佐治直樹，植村順一，井上　剛，木村和美

【目的】非弁膜症性心房細動 (NVAF) を有する急性期虚血性脳血管障害患者における新規経口抗凝固薬の安全性について検討した．【方法】2011年5月から2012年9月に入院した発症7日以内のNVAF を有する虚血性脳血管障害患者で，入院中に新規経口抗凝固薬を開始した患者を前向きに登録した．症候性頭蓋内出血，T2*での出血性変化，虚血性脳血管障害あるいは全身塞栓症の再発の有無について検討した．【結果】NVAF を有する急性期虚血性脳血管障害患者150例が入院し，54例 (男性34例，平均75.7歳) が入院中に新規経口抗凝固薬を開始した．脳梗塞は51例 (94%)，一過性脳虚血発作が3例 (6%) だった．心房細動の種類は，持続性が26例，発作性が28例であった．発症から来院までの時間は平均7.4時間 (2.2-20.2) だった．ダビガトランは48例 (89%)，リバロキサバンは6例 (11%) に使用され，入院から平均2.5日 (1-9.5) で開始された．症候性頭蓋内出血は認められなかった．初回のMRI は発症後8.9時間 (2.6-26.2)，フォローアップMRI は発症後12日(7-13)で施行した．T2*上の出血性変化は初回のT2* で6例(11%)，フォローアップT2* で22例(41%)にみられた．出血性変化の分類は，HI1が10例，HI2が12例であった．初回のT2*で出血性変化がなく，新規経口抗凝固薬開始後にフォローアップT2* を施行できた36例に関しては，フォローアップT2* で新たに出血性変化を11例 (31%) に認めたが，すべて無症候性だった．初回のT2* で出血性変化を認めた5例において，フォローアップT2* での出血性変化の増大は1例にみられたが，無症候性だった(HI1→HI2)．新規経口抗凝固薬開始後，虚血性脳血管障害や全身塞栓症の再発はみられなかった．【結論】NVAFを有する急性期虚血性脳血管障害患者における新規経口抗凝固薬は安全であると思われる．さらなる大規模前向き研究が必要であろう．

P(3)-010
ワルファリン投与必要量，及び一年を通しての投与必要量の変動に影響する因子の検討

[1]国立循環器病研究センター脳神経内科，[2]国立病院機構九州医療センター脳血管神経内科，[3]聖マリアンナ医科大学神経内科，[4]国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター
田中智貴[1]，山本晴子[1]，嘉田晃子[1]，矢坂正弘[2]，長谷川泰弘[3]，是恒之宏[4]，宮田茂樹[1]，宮田敏行[1]，長束一行[1]

【目的】近年，ワルファリン投与必要量にワルファリンの主な代謝酵素であるチトクロームP450 (CYP2C9) とビタミンKエポキシド還元酵素 (VKORC1) の二つが関係していると報告されているが，これらのみではアジア人においては約25%程度しか個人差の説明はできず未だ不明な点が多い．また，ワルファリン投与必要量は同一人物に対し，常に一定で良いわけではなく，その都度調節が必要である．今回我々はワルファリン必要量及びその変動に影響する因子について検討した．【方法】4つの施設において前向きコホート観察研究を行った．塞栓症予防に対してワルファリンを服用している患者を対象とした．患者背景，遺伝子多型(CYP2C9，VKORC1)，腎機能，肝機能等について調査を行った．ビタミンK摂取量については食事質問調査票を用いて検討した．また，一年を通じての変動を見るために，それぞれ春夏秋冬に分けて計4回調査を行った．【結果】対象者は327名．CYP2C9＊3とVKORC1 (-1639G>A) の遺伝子多型については，これまでの報告同様，80%が同一遺伝子型を呈していた．ワルファリン投与必要量に影響する因子については，多変量解析を行った結果，年齢，体表面積，遺伝子多型，推定糸球体濾過量 (eGFR) が関連を認めたが (p<0.05)，個人の必要量の変動については，それらの関連はなく，ビタミンK摂取量のみが関連する傾向がみられた．尚，ビタミンK摂取平均量は，100.0 ±60.9μg/day (春)，91.5±53.8μg (夏)，98.5±69.1μg/day (秋)，108.3±67.0μg/day(冬)であった．【結論】ワルファリン投与必要量には年齢，体表面積，CYP2C9，VKORC1，eGFRが影響しているが，一年を通しての個人の必要量の変動においては，ビタミンK摂取量以外の因子はいずれも影響が少ないと考えられた．

P(3)-011
塞栓源不明の脳塞栓症に対する急性期抗血栓療法に関する検討

[1]国立循環器病研究センター脳神経内科，[2]国立循環器病研究センター脳血管内科
高杉純司[1]，山上　宏[1]，田中智貴[1]，安井麻里子[1]，豊田一則[2]，長束一行[1]

【目的】塞栓源不明の脳塞栓症に対する急性期抗血栓療法の有用性と安全性は確立していない．急性期治療と脳梗塞再発および出血性合併症の関係を検討した．【方法】2011年1月から2012年9月までに入院した発症7日以内の急性期脳梗塞患者のうち，症状および画像所見から塞栓性機序が疑われ，入院中に明らかな塞栓源が同定できなかった症例を対象として，急性期抗血栓療法の内容と，脳梗塞再発および出血性合併症の頻度を後ろ向きに調査した．【結果】急性期脳梗塞1060例中，塞栓源不明の脳塞栓症は81例 (7.6%) で，女性29例，平均年齢71.6 ±11.1歳，入院時NIHSSスコアの中央値は4 (IQR 1-9) 点であった．超急性期のrt-PA静注療法は10例で施行され，うち1例で症候性出血性梗塞を認めた．急性期の抗血栓療法は，抗凝固薬 (AC) と抗血小板薬 (AP) との併用が44例 (54.3%)，AC単独が31例 (38.3%)，AP単独が3例 (3.7%) で施行され，3例 (3.7%) では行われていなかった．AC+AP併用例ではAC単独治療例よりも入院時NIHSSが低値であった (中央値：3点vs.8点，p<0.05)．平均22日の入院期間中に脳梗塞再発を3例 (3.7%) に認め，全例でAC+AP併用療法が行われていた．また，rt-PA静注療法に関係しない出血性合併症は5例 (6.2%，脳出血1例，症候性出血性梗塞2例，消化管出血2例) に認め，うち4例でAC+AP併用が，1例でAC単独療法が施行されていた．【結論】原因不明の脳梗塞の1ヶ月以内の再発率は3.3-6.5%と報告されており，本研究でも同程度であった．塞栓源不明の脳塞栓症に対して，急性期に抗凝固薬と抗血小板薬を併用しても，脳梗塞再発は一定の割合で認め，出血性合併症は増加する可能性がある．

P(3)-012
Ventricular Assist Device装着患者への適切な抗血栓療法－脳卒中発症例をもとに－

[1]東京大学医学部附属病院神経内科，[2]東京大学医学部附属病院心臓外科
大友　亮[1]，岩田　淳[1]，木下　修[2]，小野　稔[2]，清水　潤[1]，辻　省次[1]

【背景】重症心不全患者に対してVentricular Assist Device (VAD) が適用される事があるが，その使用に際しては，非可逆的な後遺症を残し得る血栓性合併症の予防策として，抗血小板療法とワルファリンによる抗凝固療法を併用した強力な抗血栓療法が推奨されている．併用療法による出血リスクの増大は無視できず，現行治療に対する後方的な分析を要すると考えられるが，そのような先行研究は少ない．【目的】VAD装着患者における脳卒中発症例について，その臨床像と管理上の問題点を明らかにする．また，現状では併用療法に際し，PT-INRの延長を2.5～3.5に留める事が推奨されているが，その妥当性につき，脳卒中発症例をもとに検討する．【方法】2006年～2012年にかけてVAD埋め込み術を施行した抗血栓療法中の患者で，経過中に脳卒中 (一過性脳虚血発作 (TIA)・脳塞栓症・脳出血・くも膜下出血) を来した16症例の臨床像と，その薬剤投与歴やイベント発症時のPT-INRとの関連性につき分析する．【結果】塞栓性イベントを来した症例は8症例 (TIA 2例・脳塞栓症6例で7症例が抗血小板薬とワルファリンの併用療法中であった) で，出血性イベントを来した症例は8症例 (全例が皮質下出血・くも膜下出血の合併例で6症例において併用療法が適用されていた) であった．発症時のPT-INRは塞栓群で2.71±0.37 (median 2.81)，出血群で3.97±1.03 (median 3.67) であり，推奨域に入りながらも，境界域であった症例に脳卒中が発生していた傾向が見られた．【結論】今回の傾向からはPT-INRの推奨治療域をより厳格に規定する必要性があると考えられた．今後は，多施設でVAD装着後の脳卒中発症に関する実態調査を積極的に行う事で，エビデンスに基づいた適切な治療域の設定が望まれる．また，抗血小板薬と抗凝固薬併用の真の必要性については，今後の検討課題と思われた．

P(3)-013
延髄外側症候群の臨床的検討

日本大学医学部内科学系神経内科学分野
小川克彦，鈴木　裕，大石　實，亀井　聡

【目的】延髄外側症候群（lateral medullary syndrome: LMS）の臨床像について検討した．【方法】MRIにて延髄外側部に一致して梗塞を認めた32例（33～87歳，男性23例・女性9例）を対象とした．32例の神経学的所見・画像所見・血管所見・危険因子を解析した．【結果】梗塞の位置：左15例，右17例で，レベルは上部6例，中部17例，下部3例，中部から下部1例，不明5例であった．初発症状:急性のめまいが18例，頭痛・頚部痛が14例にみられた．神経学的所見: ホルネル症候群は27例にみられた．嚥下困難は11例，構音障害は10例，嗄声は7例にみられた．軟口蓋挙上不良は16例，病巣側の顔面神経麻痺は9例，舌下神経麻痺は4例にみられた．眼振は21例にみられ，いずれも水平性～水平回旋性眼振であった（13例；定方向性，8例；一側注視時の注視方向性）．眼球の斜偏倚が1例にみられた．体幹歩行失調は27例にみられ（1例は立位歩行障害のみを呈した），四肢の協調運動障害は18例にみられた．吃逆は3例，呼吸抑制は1例にみられた．不全片麻痺が8例（病巣側；3例，対側；5例）にみられた．表在感覚障害が31例にみられ，その分布は「病巣側顔面と対側の上下肢体幹」14例（2例は分節性），「対側の顔面･上下肢体幹」5例（1例は分節性），「対側の上下肢体幹」9例（1例は分節性），「病巣側の顔面のみ」3例であった．血管所見：MRA・血管造影を11例に施行し，病巣側椎骨動脈狭窄が2例，病巣側椎骨動脈解離が4例，後下小脳動脈の狭窄・閉塞が2例にみられた．【結論】神経学的所見のうち，ホルネル症候群・体幹歩行失調・表在感覚障害が目立っていたことは従来の報告に合致していた．近年，めまい・歩行失調のみを呈したLMSや分節性感覚障害を呈したLMSがそれぞれ少数報告されている．本報告でも同様の症候を呈した例がみられ，LMSの診断には注意が必要である．

P(3)-014
虚血発症椎骨動脈解離の検討

日本医科大学付属病院神経内科
片野雄大

【目的】脳動脈解離は脳梗塞の原因となることが知られている．解離の発生部位は欧米では内頚動脈系に多く，本邦では椎骨脳底動脈系に多い．またその機序も異なるといわれているが詳細についての報告は少ない．そのため椎骨脳底動脈解離による脳梗塞の発症機序について検討した．【方法】SCUに入院した全虚血性脳血管障害2077例のうち椎骨脳底動脈解離35症例について後ろ向きに検討した．脳梗塞発症の機序は解離部より遠位の血管支配領域に塞栓性の梗塞を認めたものをArtery to Artery embolism（AtoA），解離部から分岐している血管領域に梗塞を発症したものを分枝閉塞，両者合併に分類した．またAtoAを起こした群と分枝閉塞のみの群の2群について危険因子や血液検査所見を比較した．【結果】脳梗塞発症機序は，分枝閉塞が多く，AtoAを認めた症例は17%であった．性別は男性に多く，年齢では2群で有意差を認めなかった．危険因子は高血圧が一番多く認め，2群に有意差を認めなかった．D-dimerは，AtoA群の方が高値を示したが，有意差を認めなかった．椎骨脳底動脈解離による虚血性脳卒中のほとんどはAtoAによるものよりも分枝閉塞のタイプが多い．欧米では脳動脈解離による脳梗塞機序の85%がAtoAとされるが，今回の結果は本邦で一般に言われている傾向と同様であった．またAtoAを予測する因子は特定することはできなかった．現在，欧米では脳動脈解離による脳虚血に対する治療として抗凝固薬の使用が推奨されているが，今後も検討が必要である．【結論】椎骨脳底動脈解離による虚血性脳卒中の発症機序はAtoA例が17%であった．AtoAを予測する因子は特定することはできなかった．

P(3)-015
延髄外側梗塞10例の検討－DWI陰性例を中心に－

[1]横須賀共済病院神経内科，[2]東京医科歯科大学脳神経病態学（神経内科）
曽我一将[1]，東　美和[1]，新美祐介[1]，入岡　隆[1]，水澤英洋[2]

【目的】急性期脳梗塞診療においてMRI，特に拡散強調画像（DWI）は重要な位置づけとなっているが，発症早期や脳幹病変の症例ではDWIでの偽陰性例が存在することが知られている．延髄外側梗塞においてもDWIでの偽陰性例がみられることがあり，その診断と治療に苦渋することがある．発症早期例を含む延髄外側梗塞10例の臨床所見や画像所見を検討する．【方法】40～74歳の延髄外側梗塞を発症した症例10例（男性7例，女性3例）を対象とし，臨床所見および画像所見を解析した．【結果】対象症例はめまい，嘔気・嘔吐，ふらつき，嚥下障害などで発症，他覚的に眼振，Horner症候群，球症状，小脳失調，温痛覚障害などを認めた．1例は気管切開が必要な呼吸不全を呈し，1例は致命的となった重症例もみられた．MRIでは10例中6例でDWI陽性，4例でDWI陰性であった．DWI陰性例4例中3例は再検でDWI陽性となったが，1例はDWI陰性のままであった．また，4例中2例ではFLAIRでの延髄外側の異常信号もみられ，診断に有用であった．MRAでも動脈解離の所見やアテローム性の変化などが診断に役立った．【考察・結論】延髄外側梗塞は発症早期のDWIでの偽陰性例や重症例が存在し，診断･治療に難渋することがある．臨床上延髄外側梗塞が疑われる症例では，画像での病巣特定のために繰り返しの画像検査を考慮する必要がある．しかし，再検のDWIでも病変が特定できない症例があり，画像診断が困難な場合もある．今回の検討では画像診断として，DWIでの偽陰性例においてはMRAとあわせ，FLAIR画像も有用となる可能性があると考えた．

P(3)-016
神経因性膀胱を合併した延髄外側症候群の2例と既報例との比較検討

[1]東京逓信病院神経内科，[2]東京逓信病院泌尿器科
徳重真一[1]，長島　優[1]，前川理沙[1]，能勢頼人[2]，日出山拓人[1]，椎尾　康[1]

【目的】延髄外側症候群の稀な症状である排尿障害について，その臨床的特徴を明らかにする．【方法】延髄外側症候群に尿閉を合併した自験例2例につき，頭部MRIで病変部位を同定し，シストメトリーで排尿・蓄尿機能の評価を行った．さらに既報例との比較検討を行った．【結果】症例1は45歳男性．後頭部痛で発症，歩行のふらつき・右半身の発汗低下を来した．MRIで右延髄背外側に急性期梗塞を認めた．尿閉のため膀胱カテーテルを留置．シストメトリーでは膀胱収縮能･尿意は正常であったが，膀胱カテーテルを抜去したところ自排尿は困難であったことから排尿筋外括約筋協調不全（DSD）を考えた．治療に伴い第19病日には排尿可能となっていた．症例2は79歳女性．右顔面麻痺，右Horner徴候，左下肢温痛覚低下を来し，MRIで右延髄背外側に急性期梗塞を認めた．尿閉のため膀胱カテーテルを留置．シストメトリーでは膀胱収縮能および尿意は正常であったが外尿道括約筋の弛緩が不良でDSDと考えられた．治療に伴い第34病日には排尿可能となっていた．延髄外側症候群に合併した排尿障害の既報は6例全て男性であり，5例が延髄左側，1例が右側の梗塞であった．病型別では，3例は無緊張膀胱，1例は無緊張膀胱とDSDの合併，1例は過活動膀胱，1例は詳細不明であった．延髄外側症候群に排尿障害という稀な症候を合併した理由としては，梗塞の範囲が比較的腹側に及んだために，下オリーブ核の背側を通過する橋排尿中枢からの下降路を障害したためと考えられる．また左右いずれの延髄病変でも排尿障害の報告があることから，排尿には両側の橋排尿中枢の作用が不可欠であると考えられる．男性例が多かったのは，尿道の長さや前立腺の影響により尿道の抵抗が女性より大きいためと推測される．【結論】延髄外側症候群は病変が腹側に及ぶと神経因性膀胱を来す．これは左右いずれの病変でも生じ，女性よりも男性で生じやすいと考えられた．

P(3)-017
延髄錐体梗塞の臨床像と病理

[1]亀田総合病院神経内科，[2]亀田総合病院放射線科，[3]東京都健康長寿医療センター研究所高齢者ブレインバンク
梶　誠兒[1]，西田大輔[1]，高橋正年[1]，片多史明[1]，佐藤　進[1]，柴山秀博[1]，
福武敏夫[1]，菊池陽一[2]，村山繁雄[3]

【目的】延髄内側梗塞（MMI）は椎骨動脈及び前脊髄動脈の血管支配域であるanteromedial territoryの血流低下によって発症し，対側上下肢の麻痺及び対側の深部覚障害・舌下神経麻痺を伴うことが多い．MMIの中でも延髄錐体部に限局した梗塞についてはその症候学的・疫学的考察や予後に関する報告が少なく，治療選択や予後予測に難渋する．延髄錐体梗塞の臨床像に関して剖検例による病理学的所見を交えた考察を行った．【方法】2005年1月から2012年10月までに新規発症した脳梗塞3185例中，発症から48時間以上経過した脳MRI画像で脳幹部病変が延髄錐体部に限局した脳梗塞を認めた症例について，麻痺の分布，随伴症状，発症直後から3ヶ月後までのmRSの変化，TOAST分類に沿った発症機序を中心に検討した．延髄梗塞による感覚障害が3ヶ月以上持続した症例は対象から除外し検討を行った．【結果】延髄錐体梗塞は17例（0.53%）で認められ，14例が男性であった．病変はそれぞれ，延髄上部3例，中部13例，下部1例で，延髄錐体以外の梗塞を伴う症例は1例のみであった．来院時所見は全症例で対側上下肢麻痺を認め，下肢優位発症が15例と多く，対側の口角下垂を3例に認めた．既往･MRA所見等から推測されるTOAST分類はアテローム性梗塞が12例と最多で，ラクナ梗塞が4例であった．発症後経過は平均2.43日にわたって症状が進行し，発症直後と3ヶ月後のmRSの比較では平均1.59点の改善を認め，13例で自立歩行可能なレベルに改善した．延髄錐体梗塞を認めた77歳男性剖検例では，組織学的にも錐体に限局した変性･梗塞所見を認め，後方循環系の動脈硬化性の高度狭窄を認めた．【結論】錐体梗塞は稀な脳梗塞であり下肢優位の麻痺を呈することが多く，発症後3ヶ月時点の予後は比較的良好な症例が多く認められた．発症機序としてはアテローム性梗塞が最多で，後方循環系の動脈硬化病変が著しい症例では特に発症のリスクが高いことが推測された．

P(3)-018
急性期脳梗塞と鑑別を要する特発性頸椎急性硬膜外血腫
－椎骨脳底動脈解離との鑑別点－

[1]熊本医療センター神経内科，[2]熊本医療センター整形外科
小阪崇幸[1]，米持康寛[1]，幸崎弥之助[1]，田北智裕[1]，俵　　哲[1]，橋本伸朗[2]

【目的】救急外来にて後頸部痛を伴う片麻痺患者を診る場合，鑑別を要する疾患として椎骨脳底動脈解離（dissection of the intracranial vertebral artery: 以下VAD）と特発性頸椎硬膜外血腫（spontaneous spinal epidural hematoma: 以下SSEH）がある．今回我々は，VADとSSEHの臨床症状および予後に関し，後方視的に比較検討した．【方法】2008年11月1日～2012年10月31日にかけて当院にて入院加療を行ったVADおよびSSEH症例が対象．VADは，後頭部痛を伴った非外傷例のうちSASSY-JAPAN（若年世代の脳卒中の診断，治療，予防戦略に関する多施設共同研究）の脳動脈解離診断基準を満たしたものとした．【結果】VADは6例（男6, 女0）で，平均年齢58.17歳（43-74）．SSEHは7例（男3, 女4）で，平均年齢63.43歳（35-84）．SSEH群は全て経過観察のみで軽快し独歩退院しているのに対し，VAD群は全て何らかの後遺症が残存しリハビリ病院へ転院となっていた．VAD群では脳梗塞発症時に全例で何らかの脳神経症状を伴っていた．SSEH群では痛みを自覚後に麻痺が生じるまで数十分から数時間のタイムラグがあるのに対し，VAD群では痛みと臨床症状がほぼ同時に起こっていた．SSEH群の症状はピーク到達数時間後に消失する単一な経過であったのに対し，VAD群の症状の経過には変動が認められた．【結論】SSEHは，一部で血腫除去術が必要となるような進行例があるとされるが，多くの場合経過観察のみにて予後良好な疾患である．一方VADは，多くの場合進行性で後遺症を残し，急性期治療として抗血栓療法が推奨されている．SSEHとVAD（特にTIA例では要注意）を適切に鑑別し適切な治療を施すことが，t-PA時代の急性期脳梗塞診療において重要と考えられた．

P(3)-019
当科における50歳以下の若年性脳梗塞の臨床的特徴について

[1]川口市立医療センター内科（神経内科），[2]日本大学医学部内科学系神経内科学分野
○荒木俊彦[1]，菅野　陽[1]，長沼朋佳[1]，江橋桃子[2]，高橋恵子[2]，石川晴美[2]，三木健司[2]，亀井　聡[2]

【目的】当センター神経内科で入院加療を行った若年性の脳梗塞患者の臨床的特徴についての検討を行った．【方法】平成17年1月より平成24年8月までに当院神経内科で入院加療を行った50歳以下の脳梗塞患者46例，男性37例，女性 9例で平均年齢は43.2歳である．頭部MRI（1.5Tel）にて病巣診断を行い，更にMRA，頸動脈エコー，必要に応じて3D-CT，脳血管造影を行い血管病変の評価，ホルター心電図，経胸的心臓超音波にて心疾患の評価，血液生化学としてT3，FT3，FT4，抗核抗体，CH50，C3，C4，RA，ループスアンチ，抗カルジオリピン抗体，乳酸，ピルビン酸，P-ANCA，C-ANCA，ACE，ホモシスチンなどの検索を行った．【結果】発症原因別では，アテローム血栓性脳梗塞は20例，ラクナ梗塞は9例，心原性脳塞栓症は1例であった．脳動脈解離は8例で椎骨動脈が6例，前大脳動脈が1例，内頸動脈が1例であった．その他の原因は5例，1例はPKD，3例は高ホモシスチン血症，1例は関節リウマチであった．原因不明は3例で，若年発症の脳血管障害の家族歴，膠原病などによる血管炎，抗リン脂質抗体症候群，ミトコンドリア脳筋症などの基礎疾患は認めず原因不明と分類した．支配血管領域別では，46例中内頸動脈領域が21例，椎骨脳底動脈領域が15例であった．全46例中の危険因子については，喫煙が27例，脂質代謝異常が24例，高血圧が22例，糖尿病が11例であり，我々の症例群では喫煙も危険因子として多く認められた．【結論】今回の発症原因別での検討ではアテローム血栓性脳梗塞が20例と最多でありラクナ梗塞9例も含めると29例，63%が動脈硬化性病変を基礎としていた．脳梗塞の若年発症の因子として動脈硬化の関連性が多くなってきていることも推察された．脳動脈解離8例中椎骨動脈領域が6例でありわが国での脳動脈解離の既報告と同様な結果であった．

P(3)-020
若年者における虚血性脳卒中と糖尿病との関連について

公立陶生病院
池田知雅，打田佑人，伊藤鮎子，加藤秀紀，湯浅浩之，三竹重久

【目的】若年者における虚血性脳卒中の特徴と転帰不良因子，および糖尿病の関連を明らかにする．【方法】対象は2011年1月から2012年11月の間に入院を要した虚血性脳卒中患者721例中，50歳以下の27例（TIAの3例を含む）．脳卒中危険因子を含む患者背景および入院時画像・検査所見，病型，脳梗塞の重症度，退院時の転帰等について診療録をもとに後方視的に検討した．またそれぞれの評価項目について糖尿病との関連について検討した．【結果】50歳以下の虚血性脳卒中患者は全体の3.7%であり，男性が多く（70%），TIAは3例（11%）で，脳梗塞についてはアテローム血栓性脳梗塞が6例（22%），ラクナ梗塞4例（15%），心原性脳塞栓症は認めず，動脈解離や奇異性塞栓等のその他の病型が13例（48%），原因不明が1例であった．退院時mRS0-1の転帰良好例は17例（63%）で，転帰不良（mRS2-6）と関連した因子としては，病変の大きさ，入院時のNIHSSおよびmRS，そして糖尿病の合併およびHbA1c値であった．さらに糖尿病合併例と糖尿病非合併例で比較すると，糖尿病合併例では高血圧（100%：29%），冠動脈疾患（30%：0%），肥満（80%：29%）の患者が多かったが，これらの因子単独では退院時の転帰に関与しなかった．糖尿病合併例ではアテローム血栓性脳梗塞が多く（50%：6%），糖尿病非合併例ではその他の病型が多かった（0%：76%）．アテローム血栓性脳梗塞では有意差は認めなかったが退院時の転帰が不良の傾向にあった．また確認し得た範囲で退院時mRS0-1のほとんどの症例で退院後元の職場に復帰していた．【結論】若年者において糖尿病の合併が他の脳卒中危険因子と比較して有意に転帰不良に関連し，ひいては社会復帰の面でも長期的予後に相関すると考えられる．

P(3)-021
当院における比較的若年発症脳梗塞患者の実態

金沢医科大学病院神経内科
長山成美，藤田充世，垣内無一，北村彰浩，中西恵美，富岳　亮，田中惠子，松井　真

【目的】最近増加の印象がある60歳未満の脳梗塞入院患者について実態を明らかにする．【方法】60歳未満の脳梗塞患者を「比較的若年発症脳梗塞」と定義し，過去2 年間の脳梗塞入院患者を対象に，患者の割合・年齢・男女比・基礎疾患・治療内容について後方視的に解析する．【結果】2011年から2012年における神経内科の入院患者数は492人であった．脳梗塞患者は197人（40.0%），比較的若年発症脳梗塞患者は32人（入院全体の6.5%，脳梗塞患者の16.2%）であった．男女比は19：13，平均年齢は男性52.2歳（最若年35歳），女性48.8歳（最若年29歳）．臨床病型はアテローム血栓性10例・心原性塞栓1例・ラクナ梗塞7例・BAD1例．特殊な基礎疾患および危険因子は人工透析1例・腎移植後サイトメガロウイルス感染性血管炎1例，椎骨脳底動脈解離2例・卵円孔開存（奇異性脳塞栓）2例・SLEを伴う抗リン脂質抗体症候群1例・睡眠時無呼吸症候群2例・もやもや病1例・低用量ピル内服による静脈洞血栓症1例・Trousseau症候群1例・高ホモシステイン血症2例・高Lp(a)血症3例・原因不明3例であった．急性期治療は，rt-PA 1例・エダラボン17例・アルガトロバン9例・オザグレル7例・開頭減圧術2例・ヘパリン持続点滴+腫瘍切除術1例であった．二次予防はアスピリン11例・クロピドグレル8例・シロスタゾール4例・ワーファリン4例であった．【結論】比較的若年発症脳梗塞患者の実情を解析した．脳梗塞入院患者の16%を占めることから稀な病態ではなく，背景となる基礎疾患・危険因子も多岐にわたるため，より慎重かつ広範囲な病因検索が必要と考えられた．

P(3)-022
若年性脳梗塞患者における古典型Fabry病の有病率

[1]日本医科大学病院神経内科，[2]府中恵仁会脳神経内科，[3]うつみ内科クリニック
酒巻雅典[1]，水越元気[2]，内海甲一[3]，片野雄大[1]，吉田知史[1]，原田未那[1]，阿部　新[1]，大久保誠二[1]，三品雅洋[1]，福地孝明[2]，片山泰朗[1]

【目的】日本において若年性脳梗塞を発症したFabry病の有病率の検討は，ほとんどない．そこで我々は，18歳から55歳の脳梗塞患者におけるFabry病の有病率の検討を行った．【方法】2011年1月から2012年11月までの23ヶ月間で，脳梗塞を発症し入院した18歳から55歳の症例で検討した．すべての症例で白血球中のαガラクトシダーゼ活性を測定し，活性の低下していた症例において遺伝子検査を行った．【結果】18歳から55歳の若年性脳梗塞患者は，男性79例，女性17例，合計96例であった．この96例のうち1例が，白血球中αガラクトシダーゼ活性酵素活性が低下し，遺伝子検査にて古典型Fabry病と確定診断された．【考察】Rolfらによれば，男性の原因不明の若年性脳梗塞の患者では，4.9%のFabry病の患者が認められた．しかし，その後の最近の報告では，若年性脳梗塞におけるFabry病の有病率は0%-1.0%と少ない．若年性脳梗塞における我々の検討でも1.0%であり，過去の報告と同程度であった．今後もさらに症例数を増やして検討する必要がある．【結論】若年性脳梗塞におけるFabry病の有病率は1.0%であった．これは，各国における報告と同程度であった．

P(3)-023
RCVS（reversible cerebral vasoconstriction syndrome）の21例の臨床的・画像的検討

トヨタ記念病院神経内科
伊藤泰広，小倉　礼，今井和憲，中井紀嘉，西田　卓，安田武司

【背景】Reversible cerebral vasoconstriction syndrome（RCVS）は，可逆性の脳血管収縮を来たす症候群で，ICHD-II 6.7.3「中枢神経系の良性（または可逆性）アンギオパチーによる頭痛」に該当するが，近年Calabreseらにより，新たな診断基準も提唱されている．従来，良性とされていたが，脳血管障害が稀でないことが指摘され，必ずしも予後良好の疾患でない可能性が指摘されている．【対象と方法】1988年4月～2012年12月で，Calabreseらの診断基準に該当する自験RCVS 21例を検証した．経時的に臨床症状，頭部CT/MRIと共に脳血管収縮所見をMRA21例，脳血管造影8例，（重複含む），脳血流シンチ4例で検討した．【結果】背景疾患は，産科疾患関連（子癇/子癇前症/PCA）15例，輸血後1例，特発性4例，その他1例で，急性期にRPLS/PRESを16例で呈し，脳梗塞5例，皮質下くも膜下出血2例，脳出血，硬膜下血腫を各1例に認めた．20例では3ヵ月後のmRS は0-1であったが，1例はmRS 3であった．また臨床的には後遺症はなくても，7例では3ヵ月後のMRIや脳血流シンチ上，不可逆的な変化を示した．【考察】RCVSは頭痛に加え，様々な症候と背景疾患を有する．自験例では産科婦人科領域からのRCVSが多く，急性期にRPLS/PRESを呈した例が多く，また梗塞・出血合併症は稀ではなかった．臨床的には，予後良好な症例が大部分なものの，画像上は不可逆的変化を呈する例は少なくなく，さらに予後良好でない例も存在し，注意が必要と考えられた．

P(3)-024
Reversible cerebral vasoconstriction syndromeの臨床的検討

[1]福井大学医学部神経内科，[2]大田記念病院
北崎佑樹[1]，濱野忠則[1]，上野亜佐子[1]，齋藤有紀[1]，松永晶子[1]，井川正道[1]，山村　修[1]，米田　誠[1]，栗山　勝[2]

【目的】Reversible cerebral vasoconstriction syndrome（RCVS）は妊娠子癇，高血圧，片頭痛，内頸動脈・椎骨動脈解離，および血管作動薬・免疫抑制剤をはじめとする血管攣縮を惹起しうる多くの薬剤投与に伴い脳血管攣縮を来す疾患群であり，脳血管撮影，およびMRアンギオグラフィー検査にてストリングとビーズ徴候を呈する．通常1～3カ月で自然回復するとされるが，中には不可逆性で，脳梗塞やクモ膜下出血をきたし，回復しない例もみられる．今回RCVSの臨床的所見，およびMRI画像所見の特徴を明らかにすることを目的とする．【方法】RCVSを呈する症例の初発症状，基礎疾患，MRI・MRA所見，治療法，予後について検討した．【結果】症例数 4例（男性 1例，女性 3例）．平均年齢 40.8±23.5歳．基礎疾患：片頭痛 1例，高血圧症 2例，ワクチン接種後 2例（麻疹ワクチン 1例，インフルエンザワクチン 1例）．初発症状：頭痛 3例，全身しびれ 1例．障害血管：後大脳動脈 4例，椎骨動脈 1例，中大脳動脈 1例．MRI病変部位：後頭葉 3例，視床枕 1例，小脳半球 1例，脳幹 1例，頭頂葉 1例．MRI拡散強調画像（DWI）ADC値 上昇 2例，低下 2例．治療：カルシウム拮抗薬 3例，アスピリン 2例，オザグレル 1例，エダラボン 1例，ステロイドパルス療法 2例．予後：神経脱落症状残存例は 1例であり，MRI-DWIにてADC値の低下を伴っていた．【結論】RCVSでは，頭痛を初発症状とすることが多く，全例で後大脳動脈に攣縮がみられた．また，MRI-DWIでADC値の低下する，細胞障害性浮腫を呈する例も4例中2例にみられた．このようにRCVSは必ずしも予後が良好とはいえない疾患であることを念頭に置く必要がある．

P(3)-025
アメロイドコンストリクターを用いた慢性脳低灌流マウスモデルの作成

[1]京都大学大学院医学研究科臨床神経学，[2]先端医療振興財団先端医療センター再生医療研究部
服部頼都[1]，高橋良輔[1]，猪原匡史[2]

【目的】血管性認知症はアルツハイマー病に次いで2番目に多い認知症である．その中で慢性脳低灌流による広範な白質障害を特徴とする皮質下血管性認知症は血管性認知症の約半数を占める．現在マウスモデルとして，両側総頸動脈狭窄（BCAS：Bilateral Common Carotid Artery Stenosis）による慢性脳低灌流モデルが世界中に普及してきている．これは両側総頸動脈に直径0.18mmの微小コイルを装着するものであるが，術直後の約20～30%の血流低下による急性変化を含んでしまうことが弱点である．よって，アメロイドコンストリクター（AC）を両側総頸動脈に装着し血管を緩徐に閉塞させることで急性の要素を排除した新規慢性脳低灌流マウスモデルの作成を試みた．【方法】10週齢のC57BL/6J雄性マウス（n=10）の両側総頸動脈に内径0.5mmのACを装着し，BCAS群（n=10）と比較した．解析項目として脳血流（laser speckle flowmetry），炎症・脱髄・グリオーシスなどの組織学的検索を経時的に行った．【結果】BCAS群の術直後に認められた急性期の脳血流変化はAC群においては消失し，緩徐で慢性的な血流低下を再現できた．また，AC群の白質において炎症性変化，髄鞘粗鬆化，グリオーシスを認めた．【結論】ACを用いた新規慢性脳低灌流モデルマウスは脳血流の急性変化を排除させることができ，慢性脳低灌流と白質障害を的確に再現することができた．ヒトの皮質下血管性認知症の病態をより忠実に再現し得ると考えられた．

P(3)-026
血管性認知症モデルマウスの認知機能障害と白質病変に対するニフェジピンの効果

[1]神戸大学大学院医学研究科神経内科，[2]先端医療センター，[3]京都大学大学院医学研究科臨床神経学
鷲田和夫[1]，猪原匡史[2]，古和久朋[1]，高橋良輔[3]，戸田達史[1]

【目的】カルシウムチャネル拮抗剤であるニフェジピンを血管性認知症モデルの1つであるマウス慢性脳低灌流モデルに対して投与し，その効果を検討した．【方法】10週齢C57BL6/Jマウスを両側総頸動脈狭窄に供し，非降圧量ニフェジピン（1 mg/kg/day）を30日間経口投与した（n=7）．コントロールとしてニフェジピン非投与群（n=7）を設定した．ニフェジピン投与30日後に作業記憶評価のためY迷路試験を行い，その後Klüver-Barrera染色により白質の粗鬆化を評価した．また，免疫組織染色によりグリア細胞，シナプトフィジン発現および血管内皮の酸化ストレスを評価した．マウス脳血流はレーザースペックル脳血流画像化法により，収縮期血圧は覚醒状態でテイルカフ法により経時的に測定した．【結果】収縮期血圧は非降圧量ニフェジピン投与群とコントロール群で差を認めなかった．脳血流はコントロール群に比べてニフェジピン投与群で増加傾向を認めた．ニフェジピンはマウス慢性脳低灌流モデルにおける作業記憶および白質のグリア細胞活性化，シナプトフィジン発現，脱髄性変化および血管内皮の酸化ストレス障害を有意に改善した．【結論】ニフェジピンは抗炎症作用および抗酸化ストレス作用により血管性認知症モデルマウスの作業記憶障害と白質病変を改善し得る．

P(3)-027
2型糖尿病モデルマウスにおける脳側副血管の発達についての検討

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学（脳卒中センター）
由上登志郎，八木田佳樹，渡邊彰弘，大山直紀，佐々木勉，望月秀樹，北川一夫

【目的】虚血性脳血管障害において脳軟膜動脈吻合の発達程度は重症度に大きく影響する．これまで我々は，高血圧による血管機能障害が側副血行路発達（arteriogenesis）不全に関与している可能性について報告してきた．糖尿病は高血圧に次ぐ脳梗塞危険因子であり，臨床的にも重要であるが，脳血管のarteriogenesisに対する影響についてはあまり検討されていない．そこで本研究では2型糖尿病モデルマウス（db/dbマウス）を用いて，脳慢性低灌流状態における脳軟膜動脈吻合の発達程度を評価し，2型糖尿病が脳血管のarteriogenesisに与える影響について検討した．【方法】雄性12週齢のdb/dbマウスおよび対照としてdb/+マウスを用い，左総頸動脈閉塞術群と左総頸動脈sham術群に割り付けた．術後14日後に脳軟膜動脈吻合を可視化し，左側脳軟膜動脈吻合血管径を評価した（各群n=5）．また同様の割り付けで，14日後に左中大脳動脈永久閉塞術を施行し脳梗塞体積も評価した（n=7）．次にarteriogenesisの障害に対する高血糖の関与を検討するために，streptozotocin（STZ）誘発糖尿病マウスを用いて，同様に脳軟膜動脈吻合血管径を評価した（n=5）．【結果】db/+マウスでは，左総頸動脈閉塞術群はsham術群に比べて左側脳軟膜動脈吻合血管径は有意に増加したが，db/dbマウスでは有意差は認めなかった．またdb/+マウスでは，左総頸動脈閉塞術群はsham術群に比べてarteriogenesisの促進によると考えられる脳梗塞体積縮小効果がみられたが，db/dbマウスでは有意差はみられなかった．STZ誘発糖尿病マウスでは，db/+マウスと同様，左総頸動脈閉塞術群はsham術群に比べて，左側脳軟膜動脈吻合血管径は有意に増加した．【結論】2型糖尿病モデルマウスでは脳軟膜動脈吻合のarteriogenesisが障害されている可能性が示唆された．一方，STZ誘発糖尿病マウスではarteriogenesisの障害はみられなかった．糖尿病において，arteriogenesisの障害に関与する因子については，今後検討が必要である．

P(3)-028
慢性脳低灌流モデルラットの脳梁における網羅的遺伝子解析と蛋白質局在の検討

[1]大分大学医学部総合内科学第三講座，[2]大分大学医学部脳神経外科学講座
麻生泰弘[1]，竹丸　誠[1]，中村憲一郎[1]，木村成志[1]，平野照之[1]，
藤木　稔[2]，熊本俊秀[1]

【目的】皮質下血管性認知症では慢性的な脳血流低下により形成される大脳白質病変との関連が示唆されている．虚血性大脳白質病変の発症機序を解明するため，慢性脳低灌流モデルラットの脳梁を用いて網羅的遺伝子解析を行い，本モデルの虚血性大脳白質病変に関連する遺伝子を同定し報告した．本研究では，それらの遺伝子がコードする蛋白質のラット大脳における発現を検討する．【方法】9週齢雄性Wistarラットの両側総頸動脈を結紮し（2VO群），対照群（Sham群）にはSham手術を行った（n=6，計48匹）．術後1，7，28日目に大脳を摘出してパラフィン切片を作成した．本モデルの虚血性大脳白質病変に関連する遺伝子*ptprb, kcnj8, crispld2, bcl6b, gja5, vwf, trappc6a*がコードする蛋白質の発現を免疫組織化学または免疫蛍光染色で調べた．【結果】2VO群，Sham群共に，KCNJ8，GJA5，VWF（von Willebrand factor）は大脳の毛細血管の血管内皮細胞に発現を認めた．CRISPLD2は，GFAP陽性グリア細胞，GFAP陰性グリア細胞，神経細胞に発現を認めた．TRAPPC6Aは神経細胞に発現を認めたが，大脳白質では発現を認めなかった．これらの蛋白質の局在は，2VO群とSham群との間で差を認めず，術後1，7，28日目で差を認めなかった．BCL6bとPTPRBは今回用いた抗体では検出できなかった．【結論】慢性脳低灌流ラットの大脳白質病変には，血管内皮細胞で発現しているKCNJ8，GJA5，VWF及び，グリア細胞に発現しているCRISPLD2が関連している可能性が示唆された．

P(3)-029
マウス慢性低灌流モデルにおける側副血行路発達の2種系統比較

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[2]東京医科歯科大学血管内治療科
一條真彦[1]，三木一徳[2]，石橋　哲[1]，水澤英洋[1]

【目的】脳梗塞では主幹動脈の閉塞に対して側副血行路の発達（動脈新生）が生じ，強い梗塞体積縮小効果を示すが，その発達機序及び効果不明な点が多く動物モデルを使用した詳細な検討が必須である．【方法】雄，10～14週齢のC57BL/6マウス（n=10）及びBALB/c（n=8）マウスを用い，それぞれ左総頸動脈を結紮し慢性低灌流モデルを作製し，Bregmaより外側3mmにおける皮質血流をLaser-Doppler血流計プローブにより経時的に測定した．手術後二週間にcarbon ink, Latex灌流固定法により脳表動脈を可視化し，脳軟膜動脈吻合部の評価を行った．【結果】対照群では血流の低下は見られず，脳軟膜動脈吻合部の数はC57BL/6でBALB/cと比べ有意に多かったが（15.6±0.9 vs. 3.0±2.4，P=0.01），その血管径に有意差はなかった（27.5±8.7 vs. 25.8±6.3，P=0.63）．片側総頸動脈閉塞群ではC57BL/6で最大35.1±9.5%，BALB/cでは41.4±11%の血流低下を認め徐々に改善したが，両群間に有意差はなかった．片側総頸動脈閉塞後二週間において，対照群と比較しC57BL/6では脳軟膜動脈の血管径の有意な拡張を認めたが（41.0±9.8 μm vs. 27.5±8.7 μm，P<0.01），BALB/cでは脳軟膜動脈の血管径の拡張を認めず，吻合部の数が増加する傾向にあった（7.5±0.71 vs. 3.0±2.4，P=0.10）．またC57BL/6では片側総頸動脈結紮後4日までの血流低下と脳軟膜動脈血管径には正の相関を認めた（r=0.98，P=0.024）．【結論】マウス慢性低灌流モデルでは，脳血流低下をトリガーとして動脈新生が生じるが，系統により軟膜動脈の拡張（C57BL6）あるいは吻合血管数の増加（BALB/c）と新生メカニズムに違いがあり，虚血後の動脈新生に関わる研究にはこのような種差を考慮する必要がある．

P(3)-030
ラット慢性脳虚血モデルにおけるL-carnitineの軸索可塑性の保護

[1]順天堂大学附属浦安病院脳神経内科，[2]順天堂大学脳神経内科，[3]順天堂大学神経生物学・形態学講座
上野祐司[1]，志村秀樹[1]，小池正人[3]，内山安男[3]，卜部貴夫[1]，服部信孝[2]

【目的】神経軸索は他の神経細胞とシナプス結合し，またオリゴデンドロサイトによりミエリン化される事で緻密なネットワークを形成している．ラット慢性脳虚血モデルは脳白質における酸化ストレス障害や炎症反応を惹起し，認知機能を障害する．我々は，以前，抗酸化薬であるエダラボンのラット慢性脳虚血モデルにける脳白質効果を報告した．今回，抗酸化薬であるL-carnitineをラット慢性脳虚血モデルに投与し，脳白質における酸化ストレス障害を改善する事で軸索保護効果の分子病態機構を検証した．【方法】10-12週の雄性ラットに両側総頸動脈閉塞術（LBCCA）を施行し，Sham群（n=7），LBCCA後Vehicle群（n=7），LBCCA後L-carinitine 600mg/kg/day経口投与群（n=7）で比較検討した．LBCCA後7，14，21，28日目でMorris water maze（MWM）による空間記憶を評価し，ラット脳組織で免疫組織染色やウェスタン・ブロットを施行した．【結果】MWMにおける逃避時間はLBCCA後Vehicle群では延長したが，L-carinitine は21，28日において逃避時間を短縮させた（P<0.05）．オリゴデンドロサイトの酸化ストレスマーカーであるHNEや8-OHdGでは，Vehicle群に比較して，L-carinitine投与群は陽性細胞数を有意に減少させた（p<0.01）．LBCCA後28日目において，L-carinitine 投与群ではVehicle群に比較して，軸索マーカーであるリン酸化NFHの発現が上昇し，神経反発因子であるSemaphorin3Aの発現は低下した（P<0.05）．リン酸化Aktとリン酸化mammalian target of rapamycin（mTOR）の発現もL-carinitine 投与下でLBCCA後28日目に上昇した（P<0.05）．【結論】L-carnitineは，慢性脳虚血ラットの空間記憶を改善させる．オリゴデンドロサイトの酸化ストレス障害を軽減し，Akt/mTORシグナル経路を介して軸索の可塑性を保持する事で，認知機能障害の改善に関与する事が示唆された．

P(3)-031
脳梗塞患者におけるピタバスタチンの血小板分子マーカーとIMT抑制効果の検討

東邦大学医療センター大橋病院神経内科
杉本英樹，紺野晋吾，野本信篤，中空浩志，村田眞由美，北薗久雄，
今村友美，井上雅史，藤岡俊樹

【目的】高コレステロール血症は脳梗塞の危険因子であり，LDL-Cが高値になるほど血小板が活性化され，血栓傾向が高まることが知られている．一方，頸動脈エコーにて測定される頸動脈内膜中膜複合体厚（IMT）の進展も脳梗塞発症と密接な関連があることが報告されている．ストロングスタチンの一つであるピタバスタチンは強力なLDL-C低下作用を有し，血小板分子マーカーであるβ-トロンボグロブリン（β-TG）や血小板第Ⅳ因子（PF4）を投与早期から改善することを前回報告した．今回，ピタバスタチン1～2mg/dayを用い，血清脂質および炎症マーカーである高感度CRP（hs-CRP），血小板分子マーカーであるβ-TG，PF4とmean IMTの関連について平均19ヶ月（6ヶ月-24ヶ月）にわたり検討を行った．**【方法】**高コレステロール血症合併脳梗塞症例54例（男性32名，平均年齢66±10歳）を対象に，血清脂質および血小板分子マーカー，hs-CRP，mean IMTについてピタバスタチン投与前，投与最終時で測定を行い，同時に血清脂質，血小板分子マーカーとmean IMTの関連性についても検討を行った．**【結果】**血清脂質（TC, HDL-C, TG, LDL-C, non HDL-C）および血小板分子マーカー（β-TG，PF4），hs-CRPはピタバスタチン投与において有意な改善作用を示した．一方，ピタバスタチン投与前後における血清脂質変化量とmean IMT変化量については有意な相関関係を示さなかったが，ΔmeanIMT不変症例においてみるとβ-TG，PF4は低下作用が確認された．**【結論】**ピタバスタチン投与により長期的に血小板分子マーカー（β-TG，PF4）を抑制する事でIMT肥厚抑制につながった可能性があると考えられた．

P(3)-032
急性期脳梗塞におけるvon Willebrand因子の臨床的検討

新潟大学脳研究所神経内科
上村昌寛，赤岩靖久，荒川博之，鳥谷部真史，二宮　格，下畑享良，
西澤正豊

【目的】血漿von Willebrand 因子（vWF）活性は虚血性心疾患などの種々の血管障害の急性期や慢性期で上昇することが知られているが，脳血管障害における臨床的特徴は明らかになっていない．われわれはvWF活性と急性期脳梗塞症例の臨床的特徴について自験例を用いて検討を行った．【方法】2010年11月から2012年5月までに当科に入院した急性期脳梗塞例で，入院時にvWF活性が測定されている98例（平均年齢 72歳，男性67例，NIHSS中央値 7点）について病型や入院時の重症度などについて検討を行った．【結果】各病型の内訳はsmall vessel occlusion（SVO）5例，large artery atherosclerosis（LAA）12例，cardioembolic stroke（CES）46例，undetermined causes 34例，other causes 1例であった．vWF活性はSVO，LAA，CES，undetermined causesの各病型で，入院時の平均値はそれぞれ94.8±43.9 %，160.4±69.3 %，171.3±77.2 %，192.7±89.4 %であった．SVOは他の群に比較するとvWF活性に低い傾向にあった（p=0.052）．LAA，CES，Undetermined causesの各群間では有意差は認められなかった．また入院時のNIHSSとvWF値との間には正の相関が認められた（p=0.0375，R^2 =0.045）．【結論】vWF活性はSVOでは低い傾向があり，また入院時のNIHSSとの相関が認められた．vWF活性の測定は急性期脳梗塞の機序やその重症度を考える上で有用である可能性がある．

P(3)-033
脳梗塞急性期における血中ネオプテリン値の検討

名古屋市立大学神経内科
藤岡哲平，川嶋将司，吉田智子，佐藤豊大，小栗卓也，豊田剛成，
植木美乃，大喜多賢治，松川則之

【目的】ネオプテリンは動脈硬化症の炎症プロセスにおける単球-マクロファージ系の活性マーカーとされている．急性期脳梗塞の病型診断において，血中バイオマーカーとしてのネオプテリンの意義を明らかにする．【方法】急性期脳梗塞例のうち，アテローム血栓性脳梗塞11例とラクナ梗塞7例を対象とした．入院時，および脳梗塞発症後8日～14日に血清ネオプテリン値を測定し，脳梗塞病型との関連を検討した．また血清ネオプテリン値と他の血液検査値（高感度CRP，LDL-C，HbA1c），頸動脈エコー所見（IMT，最大プラーク径）についての相関を検討した．【結果】入院時の血清ネオプテリン値は，ラクナ梗塞群において，アテローム血栓性梗塞群よりも高い傾向にあった（6.7±1.1nmol/L vs 5.4±1.6nmol/L，p=0.053）．【結論】脳梗塞病型における血清ネオプテリン値の意義については，さらなる多数例での統計学的検討が必要であると考えられた．

P(3)-034
頭蓋外血管と比較した頭蓋内動脈傷害におけるリモデリング過程の解析

[1]大阪大学大学院健康発達医学講座，[2]徳島大学循環器内科学講座，[3]東京大学先端臨床医学開発講座，[4]大阪大学臨床遺伝子治療学講座
島村宗尚[1]，中神啓徳[1]，佐田政隆[2]，若山幸示[3]，栗波仁美[1]，森下竜一[4]

【目的】頭蓋内動脈硬化性狭窄病変に対する血管形成術は，高率の遅発性再狭窄および出血が問題となっている．また，Drug eluting stent（DES）についてもその有効性は不明である．本研究では，頭蓋外動脈にて血管形成術後の再狭窄の病態解析に用いられる血管傷害モデルを，マウス頭蓋内内頚動脈（IICA）に応用し，IICAにおける血管傷害後のリモデリング過程を大腿動脈（FA）と比較し，rapamycinに対する反応性を検討した．【方法】コーティングした塞栓糸を用いて中大脳動脈起始部近傍のIICAを擦過傷害した．Rapamycinは血管傷害直後から皮下投与にて56日間投与した．【結果】IICA，FAのいずれにおいても，血管傷害1日目では血管内腔が正常血管に比較し約2倍に拡張しており，内皮細胞および中膜のαSMA陽性細胞が消失していた．3日目以降において，1）FAでは新生内膜肥厚が7日目に出現，14日目にかけて肥厚が強くなり，56日目にかけては変化を認めなかった．これに対し，IICAでは28日目に肥厚が出現し56日目にかけて進行が認められた，2）新生内膜内にはαSMA陽性細胞がFA，IICAのいずれでも出現するが，中膜におけるαSMA陽性細胞はIICAでは再出現しない，3）F4/80陽性マクロファージの浸潤がIICAでは外膜にほぼ限局されているのに対し，FAでは外膜および新生内膜内に浸潤していた．4）再内皮化のタイミングは同じであった．5）1-3の相違にも関わらずIICAでもrapamycinにより新生内膜肥厚は抑制され，再内皮化も抑制されなかった．【結論】IICAでは中膜にて平滑筋細胞が再出現しないことから，傷害後の血管はFAに比較して脆弱であることが示唆されるとともに，中膜におけるαSMA陽性細胞が再出現しないことから，新生内膜に出現するαSMA陽性細胞の起源は骨髄由来の平滑筋前駆細胞の関与が示唆された．また，遅発性の再狭窄は長期間のrapamycin投与により抑制できる可能性が示唆された．

P(3)-035
Roles and regulation of ketogenesis in astroglia and neurons under hypoxia

[1]慶應義塾大学医学部神経内科，[2]東京歯科大学市川総合病院内科
飯泉琢矢[1]，高橋愼一[1]，安部貴人[1,2]，鈴木則宏[1]

[Purpose] Exogenous ketone bodies (KBs), acetoacetate (AA) and β-hydroxybutyrate (BHB) can serve as alternative energy substrates in neural cells under starvation. The present study examined the endogenous ketogenic capacity of astroglia under hypoxia and possible roles of KBs in neuronal energy metabolism. **[Methods]** Primary neurons and secondary astroglia were prepared from SD rats. Palmitic acid (PA) and L-carnitine (LC) were added to the nutrient medium. AA and BHB produced for 24h were measured using the cyclic thio-NADH method. ^{14}C-labeled acid-soluble products (KBs) and $^{14}CO_2$ produced from [1-^{14}C]PA were measured. [U-^{14}C]lactate or [1-^{14}C]BHB was used to compare the oxidative metabolism of the end-products of glycolysis with KBs. Some cells were placed in a hypoxic chamber (1%O_2) for 24h. **[Results]** PA (100 μM) and LC (1 mM) induced higher KB production (mean±SD in pmol/μg/24h, n=6) in astroglia (AA:40.8±1.3, BHB:9.6±1.4) than in neurons (AA:0.3±1.5, BHB:2.2±2.7), while CO_2 production from PA was less than 5% of the KB production in both astroglia and neurons. KB production was augmented by AICAR (500 μM), a cell-permeable AMPK activator as well as hypoxia in astroglia. After hypoxia for 24h, [U-^{14}C]lactate oxidation (14.2±0.8) in neurons was decreased (9.9±1.0, $p<0.01$), while [1-^{14}C]BHB oxidation (5.8 ± 0.9) was preserved (7.0 ± 1.4). **[Conclusions]** Astroglia responded to hypoxia by enhancing KB production, and KBs produced by astroglia might serve as a neuronal energy substrate for the TCA cycle in place of lactate, since pyruvate dehydrogenase is susceptible to ischemia.

P(3)-036
ニコチンによる神経保護機構の検討

[1]大阪大学大学院医学系研究科神経内科学，[2]医薬基盤研究所代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト
佐々木勉[1]，北川一夫[1]，渡邊彰弘[1]，由上登志郎[1]，大山直紀[1]，八木田佳樹[1]，
竹森　洋[2]，望月秀樹[1]

【目的】ニコチンによる神経保護作用にには，cAMP response element-binding protein（CREB）或いはERKシグナル活性化が関与することが考えられている．中枢神経系においては，α2-α10 subunit，β2-β4 subunitから構成されるニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）が発現しているが，α7 nAChR，α4β2 nAChRなど神経細胞において主要に発現しているnAChRが，CREB-CRTCカスケードを活性化するかどうかはわかっていない．また，nAChRに作用する内因性プロトトキシンであるLynx1の動態についても検討を加えた．ミクログリア細胞もnAChRを発現しており，今回中枢神経系におけるニコチンによる保護機構を総合的に検討した．【方法】（培養系）E16ラット初代神経細胞培養系を作成，培養後10-12日後に実験に供した．またミクログリア細胞株（Ra2細胞株）を用いた検討を加えた．ラット初代神経細胞培養系にて，(-) -nicotine，PNU282987，PNU120596の併用 による，神経保護効果並びに，CRE，CRTC転写活性（GAL4-CRTC），それに繋がるシグナルトランスダクション，また下流因子の活性化について，Luciferase assay並びに各種リン酸化 MAPK カスケード抗体，抗CRTC抗体，BDNF抗体，Lynx1抗体を用いたWestern blottingを用いて検討した．【結果】神経細胞において，(-) -nicotine+PNU併用群においては特に，CREB－CRTC1活性化並びにERKシグナルの活性化を認めた．また，dominant negative MEK1 は (-) -nicotine+PNU 投与によるCRTC1活性の上昇を阻害せず，両者の関与が示唆された．(-) -nicotine+PNU併用群においては有意なBDNF蛋白の上昇をみとめた．Ra2細胞株においてもα7 nAChR，α4β2 nAChR，CRTC familyが発現しており，神経保護作用に寄与しうることが示唆された．【結論】ニコチンによる神経保護機構には，神経細胞におけるCREB-CRTCシグナルの関与並びに，ミクログリアが関与することが示唆された．

P(3)-037
Wake-up ischemic strokeの臨床的特徴

東邦大学医療センター大森病院神経内科
平山剛久，狩野　修，岩本康之介，村田貴代子，高澤隆紀，石川裕一，
三浦　健，川辺清一，池田　憲，岩崎泰雄

【目的】起床時に既に神経症状を発症している，いわゆるwake-up ischemic stroke（WUS）に関する本邦からの報告は少ない．今回我々は，脳梗塞に占めるWUSの発症頻度，臨床病型，重症度，脳血管危険因子等の臨床的特徴について検討した．【方法】2011年7月1日から12月31日までの6か月間に当院に入院した脳梗塞患者69名を対象とし，WUS群と非WUS群の2群に分け比較した．臨床病型はTOAST分類を用い，重症度はNational Institute of Health Stroke Scale（NIHSS），modified Ranking Scale（mRS）を用いて評価した．また脳血管危険因子の他，前夜の飲酒や睡眠薬服用の有無なども2群間で検討した．【結果】平均年齢（mean±SD）はWUS群71.9±11.5歳，非WUS群71.0±14.0歳でWUS群の発症頻度は28.9%（20名）であった．臨床病型はWUS群（脳塞栓4名，脳血栓6名，ラクナ8名，分類不能2名），非WUS群（脳塞栓21名，脳血栓7名，ラクナ16名，その他4名，分類不能1名），重症度はWUS群（NIHSS 4.6±4.1点，mRS 2.5±1.2点），非WUS群（NIHSS7.1±7.3点，mRS 2.8±1.6点）であった．脳血管危険因子はWUS群で高血圧，肥満患者が有意に多く，心房細動が少なかった（χ2乗検定，$p<0.05$）．また前夜の飲酒や睡眠薬服用の有無に関しては有意な差はみられなかった．【結論】WUS群では非WUS群と比較し高血圧や肥満患者が多く，心房細動が少なかった．発症前夜の背景に関して飲酒や内服薬での検討も行ったが明らかな違いはみられなかった．

P(3)-038
起床時発症脳梗塞105例の検討

国立病院機構災害医療センター神経内科
宇野佳孝，伊藤陽子，大林正人，森木有里恵，三明裕知

【目的】急性期脳梗塞に対するアルテプラーゼ投与時間の拡大や脳血管内治療の進歩とともに起床時発症脳梗塞の治療戦略が求められている．【方法】2011年1月から2012年11月までに入院した脳梗塞392例のうち起床時発症の脳梗塞105例につき年齢や性別，既往症，病型や重症度，治療法や予後などにつき検討した．【結果】起床時発症脳梗塞の病型としてはラクナ梗塞が15例，アテローム血栓性が43例，心原性が34例，その他が13例であった．これに対して起床時発症以外の脳梗塞ではラクナ梗塞39例，アテローム血栓性92例，心原性108例，その他41例であった．起床時発症脳梗塞の来院時National Institute of Health stroke scale（NIHSS）スコアの中央値（範囲）は全体5（0-39），ラクナ梗塞3（1-18），アテローム血栓性4（0-39），心原性15（0-39），その他4（0-36）であり心原性塞栓症群で有意に重症度が高かった（ラクナ vs. 心原性，T=3.43．アテローム血栓性 vs. 心原性，T=2.97．Bonferroni法）．起床時発症以外の脳梗塞の来院時NIHSSスコアの中央値（範囲）は5（0-40）であった．起床時発症脳梗塞の退院時NIHSSスコア中央値（範囲）は全体3（0-40），ラクナ梗塞1（0-32），アテローム血栓性3（0-40），心原性5（0-30），その他3.5（0-26）であった．起床時発症以外の脳梗塞287例中22例にt-PAが投与された．対して起床時発症脳梗塞では105例中，心原性脳塞栓症の1例でのみ最終確認から3時間でt-PA投与がおこなわれ良好な転帰が得られた．【結論】起床時発症脳梗塞であっても心原性脳塞栓症は重症化の傾向が見られた．脳梗塞発症時間があいまいな場合の積極的治療の検討につき，経過時間以外の要因も含めた今後の検討が望まれる．

P(3)-039
Percheron動脈閉塞症は塞栓性機序により生じ，両側傍正中視床梗塞の1/3を占める

[1]星ヶ丘厚生年金病院脳神経内科，[2]星ヶ丘厚生年金病院脳卒中内科，[3]星ヶ丘厚生年金病院脳血管内治療科，[4]星ヶ丘厚生年金病院リハビリテーション科，[5]星ヶ丘厚生年金病院脳神経外科
吉川健治[1,2]，田中真希子[2]，杉浦史郎[2,3]，清水義臣[2]，高橋　務[2]，伊藤泰司[2,4]，
福永隆三[2]，西　麻哉[5]，山本直樹[5]，本田雄二[5]，早崎浩司[3,5]，森川和要[5]

【目的】Percheron動脈（AP）は一側の後大脳動脈に起始し，両側視床内側を灌流する血管破格である．APの閉塞（OAP）は左右の視床内側に虚血をもたらし，両側傍正中視床梗塞（BPTI）の発症に関与すると考えられるが，わが国における検討は少ない．BPTI例を調査し，OAPの関与を明らかにする．【方法】一施設における急性期脳梗塞連続例から後方視的に抽出されたBPTI例の病態・治療・予後を調べ，OAPの関与とその特徴を比較検討する．【結果】脳梗塞連続例569例中，7例のBPTIを認めた（全脳梗塞の1.3%．平均年齢62.6±15.0．M:F=4:3．NIH脳卒中スケール中央値 21/四分位範囲 21-23．90日目mRS中央値3/四分位範囲 2-5）．全例にJapan Coma Scaleにて2桁以上の意識障害を認め，四肢麻痺やAbulia，眼球運動障害等の多彩な症状を合併していた．1例が深部脳静脈血栓症（DCVT: 0.2%），残る6例が心原性脳塞栓症（1.1%）であった（脳底動脈尖端症候群 TOB 4例: 0.7%，OAP 2例: 0.4%）．診断直後より抗凝固療法を開始したDCVT例と，緊急血管内治療を施行して再灌流に成功した2例（TOBとOAP各1例）は改訂ランキンスケール（mRS）2以下で独歩退院したが，保存的治療を行った症例はmRS3以上に留まった．【結論】BPTIは多彩かつ重篤な症状を呈する，比較的稀な虚血性脳血管障害である．その主たる病変は穿通枝の灌流域に位置するが，Small vessel disease例は認めず，その病因は1）主幹動脈狭窄/閉塞像をともなうTOB，2）主幹動脈がPatentなOAP，3）血管性浮腫・出血と内大脳静脈～ガレン大静脈の閉塞をともなうDCVTの3つに分類された．OAPはBPTIの約1/3を占めていた．概してBPTIの初期症状は重篤であるが，迅速な病因特定とこれに即した介入により，予後を大きく改善できる可能性が示された．

P(3)-040
当科における認知症患者の虚血性脳血管障害の発症についての検討

北野病院神経内科
里井　斉，尾崎彰彦，伏屋康寛，津崎光司，沖　良祐，坂本光弘，
村方健治，椙　勇人，井内盛遠，齋木英資，松本禎之

【目的】当科に入院した虚血性脳血管障害患者で今回の発症前認知症のある患者において，脳血管障害既往の有無により危険因子や病型に違いあるかretrospectiveに検討した．【方法】2010年7月から2012年10月末まで発症前認知症のある患者（家族からの聞き取りのみ）129名（男59名，女70名 平均年齢77.8歳，84.1歳）を対象にした．危険因子としては高血圧，糖尿病，脂質異常症，慢性腎臓病（CKD eGFR<60），BMI（>25），LDLchol/HDLchol（L/H>1.5）を調べ，病型はアテローム性（a），塞栓性（e），ラクナ（L），その他（o），TIAに分けた．129名中脳血管障害既往の有るもの（pasthistory positive PP）73名（男42名，女31名），無いもの（pasthistory negative PN）56名（男17名，女39名）に分け検討した．【結果】PPとPNのリスク比は危険因子では，高血圧1.10，糖尿病1.44，脂質異常症1.10，CKD0.78，BMI2.48，L/H1.02だった．病型では，a0.84，e1.26，L 2.56，o 0.77，TIA0.77だった．【結論】病型ではPPでラクナ梗塞が多く，脳血管障害の既往により神経症状の脱落に気づきやすかったのではないかと思われる．危険因子では糖尿病と肥満で，特に肥満で差があったが，脳血管障害の既往と認知症により運動量の低下や食事の偏りの影響ではないかと思われるが更なる調査が必要である．

P(3)-041
脳出血後の痙攣発作に関する臨床的特徴と抗てんかん薬導入に関して

脳神経センター大田記念病院
音成秀一郎，原　直之，竹島慎一，姫野隆洋，岡本美由紀，大田慎三，
佐藤倫由，福嶋朋子，高松和弘，栗山　勝

【目的】当院における，脳出血後の痙攣発作を示した症例について臨床検討を行った．【方法】2004年以降8年間において，脳出血入院患者連続 1920症例を対象とし，痙攣発作を発症した患者において，患者年齢，基礎疾患，脳出血から痙攣発作出現までの時間，脳出血の種類，部位などに関して，痙攣発作を発症していない脳出血患者と比較検討した．初回痙攣発作を呈した患者において痙攣発作の再発の有無に関しても検討した．【結果】痙攣を呈した患者は127名（6.6%）であり，より若年で，また重症度が高い傾向が見られた．高血圧性脳出血（63%，80例）では少なく，皮質下出血（58.3%，74例）に多くみられ，かつ外科的治療を施行した症例（60例，47%）に多くみられた．初回の痙攣発作を呈した127名のうち，その後痙攣の再発は16例（12.6%）であった．痙攣の再発が1年以上見られなかったものは41例（32.3%，平均観察期間4年1ヶ月）で，70例は1年未満の経過観察であった．再発あり16例と再発なし41例で比較したところ，多変量解析で皮質下出血（p 0.019，OR 15.44，95%CI 1.58-151.1）および外科的治療介入（p 0.018，OR 5.46，95%CI 1.34-22.16）において有意差を認めた．抗てんかん薬（AED）の導入および継続期間に関して有意差は認めなかった．【結論】脳出血後痙攣はその発症時期により3期に分類され，その後にpost-stroke epilepsyを発症するリスクが異なる．AEDの投与は皮質下出血および外科的治療症例で考慮すべきであるが，再発に関してはAED投与の有無で優位差はなく，今後AED導入の基準に関して前向きでの検討が必要である．

P(3)-042
脳梗塞はB型，AB型に多い？

川崎市立多摩病院神経内科
堀内正浩，加藤文太，櫻井謙三，加藤貴之

【目的】Lu Qiらは20年以上かけて米国の9万人の男女を観察・分析し，「AB型の男女はO型に比べて26%脳卒中リスクが高い」，「B型の女性はO型に比べて15%脳卒中リスクが高い」と報告している．この中には2，901例の脳卒中の観察も含まれている（Qi L et al: Blood type may be associated with stroke risk. AHA annual meeting 2011，Orlando，Fla）．この報告を元に，本邦における傾向につき検討した．【方法】平成23月4より平成24年11月までに当院に入院となった急性期，慢性期を問わない脳卒中患者190例（男性111例，女性79例）につき，血液型と脳卒中病型について検討した．【結果】脳血栓症・塞栓症・TIAはO型39例（男性17例，女性22例），A型61例（男性34例，女性27例），B型43例（男性27例，女性16例），AB型21例（男性9例，女性12例）の計164例であり，脳出血・くも膜下出血はO型8例（男性6，女性2例），A型11例（男性8例，女性3例），B型6例（男性5例，女性1例），AB型1例（男性0例，女性1例）の計26例であった．本邦における血液型の割合はO型が30.5%，A型が38.2%，B型が21.9%，AB型が9.4%といわれている．血液型の割合に比べ，B型（26.2%），AB型（12.8%）では脳血栓症・塞栓症・TIAが多い傾向があった．【結論】血液型は赤血球表面の糖鎖によって決まるが，Manson JEはある血液型では赤血球が凝集しやすく，血管の内側に貼りつきやすい特徴を持つとしている．赤血球の表面にB型はB抗原という糖鎖（O型糖鎖にガラクトースという単糖が結合）を持ち，AB型はA抗原（O型糖鎖にN-アセチルガラクトサミンという単糖が結合）とB抗原の両方を持つが，それが血栓・塞栓の発症に関与している可能性が示唆された．O型では心血管疾患，肺塞栓症，皮膚癌，結腸直腸癌，膵臓癌の頻度が低いことが知られている．今後，血液型により抗血小板薬の選択や抗凝固薬の調整に差が必要になる可能性が考えられた．

P(3)-043
軽症脳梗塞患者の急性期における認知機能の評価

順天堂大学医学部脳神経内科
栗田尚英，山城一雄，田中亮太，卜部貴夫，服部信孝

【目的】軽症脳梗塞患者の急性期の認知機能評価におけるMini-Mental State Examination (MMSE) と比較した日本語版Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J) の有用性について検討した．【方法】当施設に急性期脳梗塞と診断され入院した患者を対象に認知機能スクリーニングテストであるMMSEとMOCA-Jを施行した．意識障害，言語障害 (NIHSS項目9　最良の言語 >1，項目10　構音障害 >1)，によりテストの施行が困難な例，既に認知症と診断されている患者，うつ病や精神疾患，パーキンソン病などの変性疾患の既往を有する患者は除外した．MMSEにて27点以上を認知機能正常，MOCA-Jにて26点以下を認知機能障害として，MoCA-Jの有用性について解析した．【結果】18名に対してMMSEおよびMoCA-Jを施行した．平均年齢は66.7歳，男性13人 (72%)，入院時NIHSSの平均は2.5 (0-9) であった．MMSEの平均点数は26.7 (18-30)，MOCA-Jの平均点数は23.7 (18-29)，脳梗塞発症から検査施行までの平均日数はMMSEで7.2日 (0-20)，MOCA-Jで8.8日 (2-21) であった．MMSEで正常認知機能と判断された9人のうち5人 (55%) はMoCA-Jで認知機能障害と判断された．逆にMoCA-Jで正常認知機能と判断された5人のうち，MMSEで認知機能障害と判断されたのは1人(20%)のみであった．【結論】急性期の軽症脳梗塞患者の認知機能評価において，MMSEよりもMOCA-Jの方が鋭敏であり，より有用である可能性が示唆された．

P(3)-044
脳出血発症後早期に認知障害を引き起こす要因についての検討

秋田県立脳血管研究センター脳卒中診療部
中瀬泰然，佐々木正弘，吉岡正太郎，池田靖子，鈴木明文

【目的】人口の高齢化と共に脳卒中発症年齢も高齢化している．そのため，高齢者脳卒中患者特有の問題として，身体能力の低下や認知症の合併が問題となってきている．特に脳出血では，高血圧に加えてアルツハイマー病にも関連するアミロイド蛋白も危険因子として挙げられる．そこで今回は脳出血患者において，発症後急性期に出現する認知障害に関連する要因を後ろ向きに検討した．【方法】対象は急性期脳出血連続例 (n=306，66±12.1歳)．入院時および退院時の認知障害の有無と，出血部位，危険因子，神経学的重症度 (NIHSSにて評価)，血液検査所見との関連を評価した．【結果】入院時認知症あり (n=29，9.5%)，退院時認知障害あり [n=73, 23.9%，(内新規発症n=49, 19.1%)]，死亡退院 (n=26) であった．入院時の認知症有無は，入院後の死亡率とのみ有意に相関し (p<0.01：有vs無= 13.8% vs 7.9%)，神経学的重症度には影響しなかった．また入院時に認知症のある症例は有意に皮質性出血が多かった (p<0.01：有vs無= 48.3% vs 12.2%)．入院後の認知障害合併に関与する要因は，発症時の神経学的重症度 (p<0.01：認知障害有vs無= NIHSS平均17.1 vs 9.8) と入院時の白血球数 (p<0.05：有vs無=平均9116/ul vs 7959/ul) とCRP値 (p<0.01：有vs無=平均0.96mg/dl vs 0.44mg/dl) であった．【結論】認知症を有する症例は皮質性出血を発症しやすく，予後も不良である．しかし，脳出血後の認知障害出現には皮質性出血は影響せず，発症時の重症度および炎症反応が関連していると推測された．

P(3)-045
大脳白質病変の程度と記憶機能ならびに遂行機能の関連性

[1]日本福祉大学健康科学部リハビリテーション科，[2]名古屋市立大学大学院神経内科，[3]名古屋市立大学大学院放射線医学分野
山中武彦[1,2]，松川則之[2]，石井文康[1]，川口毅恒[3]，小鹿幸生[2]

【目的】大脳白質病変は，加齢に伴い増加し，記憶機能や遂行機能の成績との関連性が深いことが知られている．一方，海馬ならびに海馬傍回の萎縮程度もこれらの認知機能との関連が深いことが報告されており，もの忘れなどの認知症状を主訴に持つ高齢者の形態学的画像所見の解釈は容易ではない．今回我々は，海馬および海馬傍回に著明な萎縮がないものの認知症状を訴える高齢者を対象に，MRI形態画像を医療情報解析ソフトウェアにより定量解析し，脳室周囲病変 (PVH)，大脳深部白質病変 (DSWMH) と認知機能との関連性について検討した．【方法】対象は，認知症外来を受診した未治療患者91名のうち，VSRADにて海馬および海馬傍回に著明な萎縮が認められず気分障害など精神症状のない患者17名 (年齢：75.1±6.8歳)．PVH・DSWMHは，頭部MRIよりDr.View/LINUX2.5のBitmap統計機能を用いそれぞれの全体積を変数として求めた．認知機能検査は，10単語遅延再生 (10WDR)，見当識課題，Frontal Assessment Battery (FAB)，Modified Stroop Test (MST)，Trail Making Test (TMT)，Verbal Fluency Test (VFT)，Digit Span Test (DST)，Clock Drawing Test (CDT) を実施した．統計解析は，PVH・DSWMHの各総体積と認知機能の関連性について患者の教育歴や年齢要素の影響を排除した上，相関分析を行った．【結果】PVHの総体積は，TMT (A)・TMT (B)・MST (B)・DST (Backward)，DSWMHの総体積は，TMT (A)・MST (B) の成績とそれぞれ高い逆相関関係を示した．なお，10WDRおよび見当識課題については関連性が認められなかった．【結論】今回の研究の結果，大脳白質病変の程度は，記憶機能や見当識などの認知症の中核症状よりも注意機能やワーキングメモリなどのいわゆる遂行機能の要素と関連性が高いことが示唆された．

P(3)-046
脳血管性パーキンソニズムとパーキンソン病に対する定量的歩行評価

[1]東京医科大学神経内科，[2]東京医科大学医学教育学講座
赫　寛雄[1]，石村洋平[1]，高澤朋子[1]，菊野宗明[1]，内海裕也[1]，三苫　博[2]

【目的】脳血管性パーキンソニズム (VP) の歩行に関する詳細な検討の報告は少ない．そこで我々は，携帯型歩行分析計 (PGR) を用いてVP患者の1日運動量，平均歩行周期，平均歩行加速度を測定し，パーキンソン病 (PD) 患者，健常者との間で比較検討を行った．【対象と方法】対象は日常生活動作が自立しているVP患者連続8例 (男性6例，女性2例，平均72.4±5.3歳) とした．PGRを腰に装着し，被検者には通常の日常生活を送ってもらい，24時間の連続測定を行った．PD患者41例 (Hoehn and Yahr stage III)，健常者17例についても同様の測定を行った．PGRは3軸加速度センサーであり，全ての運動によって生じる加速度を3つのベクトル成分にわけて記録する．記録された加速度の10分間の平均値とその分布から1日運動量を求めた．また加速度ベクトルの波形からパターンマッチングにより歩行加速度のみを識別分離し，その絶対値から一日の平均歩行加速度と平均歩行周期を求めた．【結果】1日運動量は，VP群とPD群では健常群に対して有意に低下していた ($p<0.01$)．VP群とPD群の両群間に有意な相違は認められなかった．平均歩行周期は，VP群1.12±0.11 /sec，PD群1.10±0.09 /sec，健常群1.12±0.11 /secであり，3群間に有意な相違は認められなかった．一方，平均歩行加速度は，VP群1.71±0.22 m/s^2，PD群1.93±0.40 m/s^2，健常群2.78±0.42 m/s^{2}であり，VP群とPD群は健常群に対して有意に低下していた ($p<0.01$)．【結論】VP患者とPD患者では，運動量と歩行加速度は有意に低下するものの，歩行周期は健常者と同程度に保たれていた．またVP患者では，PD患者と比較して歩行加速度は減少傾向を示すものの，運動量には明らかな相違は認められなかった．

P(3)-047
Cerebral microbleedsと認知機能との関連

[1]順天堂大学医学部脳神経内科，[2]順天堂大学静岡病院脳神経内科，[3]順天堂大学浦安病院脳神経内科
山城一雄[1]，大熊泰之[2]，田中亮太[1]，卜部貴夫[3]，服部信孝[1]

【目的】Cerebral microbleedsの有無と認知機能および前頭葉機能との関連について解析をおこなった．【方法】外来患者に対してMini-Mental State Examination (MMSE) による認知機能の評価，およびFrontal Assessment Battery (FAB) による前頭葉機能の評価をおこなった．さらに頭部MRIを施行しcerebral microbleedsの有無により2群にわけ，両群間でのMMSEおよびFABの点数について比較をおこなった．頭部MRIにおいて皮質梗塞を伴う患者，うつ病や精神疾患，アルツハイマー病などの認知症を呈する疾患やパーキンソン病などの変性疾患と診断された患者は除外した．【結果】149名について解析をおこなった．51名 (34.2%) にcerebral microbleedsを認めた．平均年齢はcerebral microbleedsあり群が70.5歳，なし群が73.3歳で有意差は認めなかった．Cerebral microbleedsあり群では，なし群と比較してMMSE合計点が有意に低く (26.5 vs 28.0，p = 0.002)，項目別では見当識 (9.3 vs 9.7，p = 0.03) および注意力 (3.1 vs 3.8，p = 0.02) で有意差を認めた．またCerebral microbleedsあり群では，なし群と比較してFAB合計点数が有意に低く (13.9 vs 14.9，p = 0.02)，項目別では類似性において有意差を認めた (2.2 vs 2.4，P = 0.02)．【結論】Cerebral microbleedsの有無は認知機能および前頭葉機能と関連することが示唆された．

P(3)-048
混合型微小出血は認知機能を低下させる

[1]三重大学医学部附属病院リハビリテーション部，[2]三重大学大学院医学系研究科認知症医療学，[3]三重大学医学部附属病院神経内科，[4]三重大学医学部附属病院放射線診断科，[5]三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学
上田有紀人[1,2]，佐藤正之[2]，木田博隆[2]，田部井賢一[2]，伊井裕一郎[3]，
前田正幸[4]，冨本秀和[5]

【はじめに】微小出血 (MBs) は，脳小血管病 (cerebral small vessel disease) のマーカーと考えられる．【目的】MBsが認知機能に与える影響を調べる．【対象】平成23年10月から13か月間に当院物忘れ外来と入院精査をうけた患者88名 (75.1±7.3歳)．【方法】3T-MRIのSWIでMBsの個数 (なし，1-9個，10個以上) と部位 (Lobar，Deep，Mixed (Lobar+Deep)，Infratentorial) を調べた．神経心理検査はMMSE，レーブン色彩マトリシス検査 (RCPM)，リバーミード行動記憶検査 (RBMT)，語想起 (動物・語頭音)，TMT-A/B，立方体模写を行った．なおMBsの部位はMicrobleed Anatomical Rating Scale (MARS; Gregoire SM, Neurology 2009) をもとに同定した．【結果】認知症の基準を満たさない11名を除く77名を検討の対象とした．MBsの個数は，なし群31名，あり群46名 (1-9個31名，10個以上15名) であった．認知機能との関係では，あり群 (1-9個，10個以上) はなし群に比し語想起 (動物名・語頭音) が有意に低下していた．MBsの部位別ではLobar群22名，Deep群5名，Mixed群18名，Infratentorial群1名であった．Lobar群の認知機能はなし群と比べ有意差はなかった．一方，Mixed群はなし群に比しMMSEの総得点 (p=0.01) と語想起 (動物名p<0.01，語頭音p=0.01)，またLobar群に比しMMSEの総得点 (p=0.02) が有意に低下していた．【結語】①MBsは認知機能に影響を与える，②今回の検討では認知機能はLobar MBs単独では有意に影響しなかったが，Deep MBsが加わることで低下した．

P(3)-049
VSRAD Advanceと初期Versionの比較 ー脳ドック正常例での検討ー

下越病院神経内科
川上明男

【目的】脳ドック正常例を対象にVSRAD Advance（Aと略）と初期Version2（Sと略）の比較検討を行い，正常例Aデーターの特徴を明らかにすることを目的とした．【方法】脳ドックを受診しHDS-R25点以上で診察上認知症を認めない受診者151名（60才代62名，70才代 89名）につき通常の脳MRIとVSRADを撮像，同一データーをAおよびS法で解析①関心領域（VOI）内萎縮度②全脳萎縮領域の割合（%），③VOI内萎縮領域の割合（%），④萎縮比③/④を行いAとSで比較した．【結果】1，VOI内萎縮度は，A 1.03 ±0.50，S 1.52 ±0.71でありAが小さかった．2，VOI内萎縮度のAとSは相関係数R=0.62423（P＜0.001）であり良い相関が得られた．一部回帰直線の標準誤差を超えたが，それらは海馬傍回+扁桃の一部の時（S）と同部位に海馬を含めた時（A）のVolumeが必ずしも比例関係になくばらつきがある為と思われた．3，VOIの萎縮が明らである萎縮度2.0を越えた例は，Aでは8例（5.3%，60代2人，70代8人）Sでは31例（20.5% 60代5人，70代26人）であり前者が明らかに少なかった．4，全脳萎縮領域の割合もA 3.10 ±1.33 %，S 4.61 ±2.85 %でありAが小さかった．AとSの相関も R=0.5512（P＜0.001）と比較的良かった．5，萎縮比は，A 2.82±3.83倍 S 5.56±4.90倍であり前者が小さかった．6，A，Sにて60代・70代の年代別比較をみると，Sで70代が①，②とも高く，Aも同様の傾向が認められた．【結論】AはSに比べVOI内萎縮度，全脳萎縮領域の割合が小さく分散も小さい，またVOI内萎縮度高値例も少ない．AはSより正常群の解析がより正確であると思われる．また，Sと同様Aでも加齢の変化を認めた．

P(3)-050
アルツハイマー病における内側側頭葉の萎縮：VSRAD advanceを用いた左右差の検討

新潟大学脳研究所神経内科
手塚敏之，横関明男，徳武孝允，矢島隆二，関根有美，春日健作，
西澤正豊，池内　健

【目的】アルツハイマー病（Alzheimer disease: AD）患者の脳萎縮パターンには多様性があるが，その詳細は明らかでない．本研究は，AD患者の側頭葉内側面の萎縮とその左右差および年次変化についてMRI voxel-based morphometry解析を用い検討した．【方法】対象は，認知症専門外来を受診しNINCDS-ADRDAにてprobable ADと診断した105例（男性38例，女性67例，平均年齢73.8±7.6歳）．海馬・扁桃・嗅内野を含む関心領域（VOI）の萎縮の程度をVSRAD advanceソフトウエアを用いZ scoreで表示し，同時に全灰白質の萎縮割合を算出した．【結果】AD患者のVOIのZ scoreは2.4±1.1（平均±標準偏差）であった．右Z-score（2.5±1.2）は，左Z-score（2.2±1.3）よりも有意に高値を示した．発症年齢別の群間で比較すると，60歳未満発症群のZ score（2.0±0.8）は，60-69歳発症群（2.6±1.3）と70-79歳発症群（2.5±1.1）と比較して低値を示した．一方，全灰白質の萎縮領域の割合は，発症年齢別の群間で明らかな違いは認めなかった．発症後の経過年数別の解析では，発症後1年以内の群では，左より右のVOIのZ scoreが高い傾向（左1.6±0.8，右2.2±1.0）があるが，経過を経るにつれ右優位の特徴が目立たなくなった．VOIのZ scoreの年次変化は0.28±0.25/年であった．*APOE*4陽性患者のZ-score（2.7±1.2）は，陰性患者のZ-score（2.2±1.0）より有意に高かった．さらに，*APOE*4陽性患者では初期は右のZ-scoreが高かったが，経過を経るにつれ右優位の特徴が目立たなくなった．【結論】AD患者では左右差を認めることも少なくなく，初期は右優位になることが多い．発症年齢，経過年数により脳萎縮の特徴が異なっていることも留意する必要がある．

P(3)-051
アルツハイマー型認知症における無症候性大脳白質病変の臨床的意義

大分大学病院総合内科学第三講座講座
木村成志

【目的】健常高齢者や高齢発症のADでは頭部MRIでWMLを認める．この病変の成因には加齢や血管危険因子が関与している．ADにおけるWMLの臨床的意義を明らかにする．【方法】2006年から2011年までに物忘れ外来でprobableアルツハイマー病と診断し，頭部MRIと脳血流SPECTを施行した98例（男:女=40:58，平均年齢78.1歳）を対象とした．WMLは脳室周囲と深部白質に分け，Fazekas scaleで評価した．局所神経症状（+），Hachinskiの虚血スコア5点以上，Fazekas scaleでgrade3の者は除外した．WML（+）群とWML（-）群に分けて血管危険因子，MMSE，脳血流量を比較した．脳血流の比較にはSPM8解析を用いた．さらに，塩酸ドネペジルの内服を開始後12カ月以上経過観察した48例についてMMSEの変化をWilcoxon順位和検定で解析した．【結果】98例中57例（58%）にWMLを認めた．WML（+）群とWML（-）で年齢，性別，教育歴，罹病期間，MMSEに有意差はなかった．WML（+）群では，高血圧を有する頻度が有意に高かった（p=0.0287）．SPM8解析では，WML（+）群はWML（-）群と比較して前部帯状回と島皮質に血流低下を認めた．WMH（-）群＜N=27＞では，1年後のMMSE値は保たれていたが，WML（+）群＜N=26＞では低下する傾向が見られた．【結語】本研究では，WMLを伴うADは，全体の58%であり，高血圧の頻度が有意に高かった．ADにおけるWMLは前部帯状回や島皮質などの辺縁系機能低下に関与し，臨床経過に影響する可能性があると考えられた．

P(3)-052
アルツハイマー病における脳微小出血と灰白質容量および脳糖代謝との関係

[1]金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科），[2]先端医学薬学研究センター
佐村木美晴[1]，松成一朗[2]，吉田光宏[1]，島　啓介[1]，篠原もえ子[1]，
浜口　毅[1]，小野賢二郎[1]，山田正仁[1]

【目的】アルツハイマー病（AD）において脳微小出血（BMB）と灰白質容量，脳糖代謝との関連を検討する．【方法】脳MRI T2*GE法にてBMBの有無を評価しえたADで，BMB以外の脳血管障害を有さない140例（男性62例，女性78例，平均年齢 70.2歳）を対象とした．ADはBMBを認めない群（BMB-AD）と認める群（BMB+AD）の2群に分けて，さらに，BMB+AD群から大脳皮質および大脳皮質下のみにBMBを認めるAD群{ボストン診断基準のprobableあるいはpossible cerebral amyloid angiopathy（CAA）}（CAA+AD）を抽出した．BMB-ADとBMB+AD間において，およびBMB-ADとCAA+AD間において，頭部MRI，18-F fluorodeoxyglucose positron emission tomography（18F-FDG PET）を比較した．【結果】ADにおいてBMBは23例（16%）に認められた．BMB+AD 23例中，CAA+ADは11例であった．BMB+AD 23例と，BMB-AD 117例で頭部MRI，FDG-PETを群間比較した結果，BMB+AD群において頭部MRIでは両側前頭葉，側頭葉，島皮質などで灰白質容積が低下し，FDG-PETでは両側島皮質，基底核，帯状回などで代謝低下を認めた．また，CAA+AD 11例と，BMB-AD 117例で群間比較した結果，頭部MRIでは両側側頭葉，島皮質などの灰白質容積が低下し，FDG PETでは，両側側頭葉，後頭葉，帯状回などで代謝低下を認めた．【結論】BMB+AD，CAA+ADでは，BMB-ADと比較し灰白質容積，糖代謝共に低下していた．ADにおけるCAAの合併は灰白質容積，脳糖代謝に影響を与えることが示唆される．

P(3)-053
認知症におけるDefault Mode Network内の機能的結合と灰白質密度変化に関する検討

島根大学医学部内科学講座内科学第三
中川知憲，小野田慶一，石原正樹，山口修平

【目的】近年，安静時functional MRIが精神・神経疾患の新たな機能的画像マーカーとして注目されており，後部帯状回・外側頭頂葉・内側前頭前野・海馬で構成されるDefault Mode Network（DMN）の機能的結合がアルツハイマー病（AD）で障害されることが報告されている．また構造的MRI研究ではADの前臨床段階から既に内側側頭部を中心に特異的な萎縮が認められる．本研究ではADとその前段階である軽度認知障害（MCI）におけるDMN内の機能的結合性と灰白質密度の関連について検討した．【方法】AD27例，MCI16例を対象に5分間の安静時functional MRIとT1構造画像の測定を行った．解析にはStatistical Parametric Mapping（SPM8）を使用した．DMNの結合性は独立成分分析によって評価した．灰白質密度はDARTEL法によって算出した．DMNの中心領域である後部帯状回において機能的結合と灰白質密度の相関解析を行った．【結果】DMNの結合性を群間比較したところ，後部帯状回において MCI群よりAD群で有意に低下していた．同様にMCI群よりAD群で後部帯状回の灰白質密度の減少を認めた．しかしDMNの結合性と同部位の萎縮の程度に有意な相関は認めなかった．【結論】MCIからADへの移行において，後部帯状回の機能的結合性の低下と灰白質密度の減少はともに進行した．一方でコア部位における機能変化と構造変化の過程は必ずしも並行していないことが示唆された．

P(3)-054
ADにおける教育歴と脳萎縮の関連

東京医科大学病院老年病科
金高秀和，羽生春夫，波岡那由太，久米一誠，佐藤友彦，平尾健太郎，
清水聰一郎，櫻井博文，岩本俊彦

【目的】一般に，教育水準の高い人は脳の代償機能が高く，ADの発症が遅れるが，一旦症状が現れると認知機能能の低下速度が速まると考えられている．従って，同程度に進行したADでは，高学歴であるほうが，MRIでの萎縮が高度であると報告されている．今回我々は，AD患者の教育歴が灰白質容積に与える影響について，VSRADを用いて検討した．【方法】対象は，CVD合併例や糖尿病合併例を除外した，AD患者188例である．教育歴が14年以上の長教育歴群と，13年以下の短教育歴群に分類した．2群間に年齢，性差，ADの罹病期間，MMSEに有意差はない．全例に対して，3D-MRIを施行し，DARTEL（Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra）を搭載したVSRAD Advanceを用いて解析を行った．【結果】関心領域内の萎縮の程度（Z-score平均）を求めた結果，長教育歴群では2.29±1.1，短教育歴群では2.05±0.9で，長教育歴群のZ-scoreが高い傾向を認めたが，有意差はなかった．同時に，脳全体の中で萎縮している領域の割合は各々，5.0±2.6%と5.6±2.9%，関心領域の中で萎縮している領域の割合は42.5±28.9%と47.8±30.2%，関心領域の萎縮と脳全体の萎縮との比較（倍）は8.4±5.3と8.7±5.2であった．何れの値も2群間で有意差を認めなかった．【結論】VSRADを用いた検討の結果，教育歴が各スコアに与える影響は有意ではなかった．

P(3)-055
微小出血，血清脂肪酸組成，および糖尿病からみた認知症における血管因子の検討

[1]自治医科大学附属さいたま医療センター神経内科，[2]希望病院のぞみ高次機能研究所
崎山快夫[1]，大塚美恵子[1]，植木　彰[2]

【目的】脳血管性認知症 (VD) のみならずアルツハイマー病 (AD) においても血管因子の関与が注目されている．糖尿病は動脈硬化の危険因子として広く知られているが，一方でADとの関わりについては一定の見解は得られていない．血管因子として微小出血，血清脂肪酸組成，糖尿病の合併有無を調べ認知機能障害の増悪因子になり得るか検討した．【方法】認知症群48例 (F17，M31，76.8±6.32歳)，非認知症群46例 (F25，M21，71.8±7.41歳)．認知症の基礎疾患はAD34例，VD及び混合型認知症9例，レビー小体型認知症 (DLB) 3例，その他 2例であった．微小出血はMRI T2*画像所見よりBrain Observer Micro Bleed Scale (BOMBS) にて半定量的に評価した．動脈硬化の指標として血清脂肪酸組成のエイコサペンタエン酸 (EPA) /アラキドン酸 (AA) 比，糖尿病の有無を検討した．【結果】BOMBSの総得点はAD1.14±1.65点，VD及び混合型認知症11.4±9.40点，DLB 0点，その他2.5点，非認知症群で0.4±1.45点とVD及び混合型認知症群で高い傾向にあった．EPA/AA比はAD 0.46±0.47，VD及び混合型認知症群0.48± 0.20，非認知症群で 0.67±0.33と認知症群ではEPA/AA比が低い傾向にあった．糖尿病はADで12.5%，VD及び混合型認知症で62.5%，非認知症では9.52%とVD及び混合型認知症群で高い傾向にあった．【結論】EPA/AA比の低値はADとVD，混合型認知症に，微小出血と糖尿病はADよりはVDあるいは混合型認知症と強く関わっていると考えられた．

P(3)-056
ベンゾジアゼピン受容体結合能測定による混合型認知症の病型分類

東京医科大学病院
佐藤友彦，羽生春夫，清水聰一郎，金高秀和，櫻井博文，岩本俊彦

【目的】老年期の代表的な二大認知症としてアルツハイマー病 (AD) と血管性認知症 (VaD) が挙げられるが，実際の臨床では両者が合併した混合型認知症MD (AD+VaD) や認知症をきたさないようなCVDを伴うAD+CVDも少なくなく，その診断や病型鑑別は容易ではない．本研究では，局所脳血流 (rCBF) 測定とともに，局所ベンゾジアゼピン受容体結合能 (rBZR) 測定によりMDやAD+CVDなどの病型診断が可能となるか否かについて検討した．【方法】臨床的に診断されたAD7例，AD+CVD5例，MD (AD+VaD) 6例，VaD10例について，IMP-SPECTによりrCBFを，イオマゼニル (IMZ) -SPECTによりrBZRを測定し，4群間で比較検討した．4群間の臨床背景は同等であった．【結果】前頭葉については，rCBFは4群間で有意な相違を認めなかったが，rBZRは有意な相違が認められ，AD群やAD+CVD群よりもMD群やVaDで集積低下がみられ，特にAD+CVD群とMD群の相違は有意であった．一方，頭頂葉や側頭葉ではrCBFの方が鋭敏に異常を検出でき，VaDと比べてAD群，AD+CVD群，MD群で有意な低下がみられたが，rBZRでは相違を認めなかった．【結論】AD病変の検出には，側頭葉 (または頭頂葉) のrCBF測定が有用であったが，rBZRはAD，AD+CVD，MD，VaDの前頭葉における病理・病態学的変化の相違を検出でき，鑑別に有用であった．rCBF測定とともにrBZRの測定が混合型認知症の病型鑑別には有用と考えられた．

P(3)-057
アルツハイマー病患者における脳血管障害発症のリスクの検討

[1]翠清会梶川病院脳神経内科，[2]翠清会梶川病院脳神経外科，[3]広島国際大学保健医療学部総合リハビリテーション学科，[4]広島大学大学院脳神経内科
大下智彦[1]，太田陽子[1]，河野通裕[1]，櫛谷聡美[1]，今村栄次[1]，野村栄一[1]，
若林伸一[2]，梶川　博[2]，三森康世[3]，松本昌泰[4]

【目的】アルツハイマー病 (AD) 患者における脳血管障害発症の危険因子を画像所見を含めて検討する．【方法】対象：2006年10月-2009年12月の間に診療を行い，MRI 撮像後1年間経過観察を行ったAD患者80例 (平均年齢77.7歳，男性28例)．MRIはAD発症後5年以内に撮像した (脳血管障害急性期は除外)．方法：1) 虚血巣 (症候性脳梗塞，無症候性ラクナ梗塞，高度の白質病変) または症候性出血を合併する群をAD with CVDとし，AD with CVD群とpure AD群でのリスクファクターとMRI T2*画像でのmicrobleeds (MB) の差異を比較した．2) 1年以内の脳血管障害 (CVD) 発症と各種危険因子・画像所見との相関を後方視的に検討した．＜検討項目＞年齢，性，高血圧・糖尿病・脂質異常症・抗血栓薬内服・先行脳血管障害の有無．画像所見；皮質梗塞，ラクナ梗塞，白質病変 (Fazekas分類)，出血，MBの数・分布，主幹動脈狭窄・閉塞．【結果】1) AD with CVDが41例 (平均78.3歳)，pure ADが39例 (平均75.8歳) であった．AD with CVD群では，高血圧，MB (全体，穿通枝領域MB，皮質MB) の有病率がAD群に比べ有意に高かった．2) 1年以内に脳梗塞5例，脳出血1例を発症し (CVD発症率7.5%)，そのすべてがAD with CVD 群であった．一年以内のCVDと皮質梗塞・MRI 上のラクナ梗塞が有意に相関していた．一年以内の脳梗塞と糖尿病，皮質梗塞が有意に相関していた．【結論】症候性脳血管障害のみならず画像上の虚血病変を有するAD患者では虚血発症率が高く，特に糖尿病患者では注意を要する．また，MBはADにおいて一年以内の出血を含むCVD発症リスクにならないと思われる．

P(3)-058
糖尿病の合併がMIBG集積に与える影響 －認知症診断での検討－

[1]関東中央病院神経内科，[2]関東中央病院代謝内分泌内科
大塚十里[1]，坂本昌己[1]，吾妻玲欧[1]，高橋　真[1]，稲葉　彰[1]，水野有三[2]，
織茂智之[1]

【目的】これまで認知症診断においてMIBG心筋シンチグラフィ (以下心筋シンチ) を施行する際，糖尿病 (DM) が合併しているとMIBGの集積が低下する可能性があるため，DM合併例は検討から除外されることが多かった．MIBG心筋シンチを施行した認知症患者において1) DMの有無とMIBG集積の関連について，2) DM性ニューロパチーを合併している患者におけるMIBG集積について検討した．【方法】MIBG心筋シンチを施行した症例のうち，アルツハイマー型認知症 (AD)，健忘性軽度認知機能障害 (amnestic MCI) と診断された264例 (女性203例，年齢80.0歳) を対象とし，1) 患者群をDM非合併群とDM合併群に，2) DM性ニューロパチー合併群と非合併群に分け，早期像／後期像のH/M比を比較検討した．【結果】1) DM非合併群 (225例：女性178例，年齢79.8歳) のH/M比は早期像2.36／後期像2.48，washout率は20.7%，DM合併群 (39例：女性25例，年齢81.2歳) のH/M比は，早期像2.38／後期像2.41，washout率は15.1%で，両群間で早期像／後期像のH/M比に有意差を認めなかった (早期像：p=0.786，後期像：p=0.729，washout率：p=0.77)．H/M比のカットオフ値を早期像1.94／後期像1.86としたとき，DM合併群において2例で早期像のみ低下，3例で後期像のみ低下，1例で早期／後期像ともに低下したがいずれもごく軽度であった．2) DM性ニューロパチーを合併している群 (6例：女性4例，年齢81.0歳) のH/M比は早期像2.20／後期像2.14，非合併群 (33例：女性21例，年齢81.0歳) のH/M比は早期像2.4／後期像2.37で，両群間で早期／後期像のH/M比に有意差を認めなかった (早期像：p=0.184，後期像：p=0.171)．またDM性ニューロパチーを合併した例でH/M比が低下した例は2例で，早期像1.98／後期像1.83，早期像1.78／後期像1.73であった．【結論】MIBG心筋シンチのプラナー正面像の評価では，H/M比，washout率はDMにより影響を受けることが少ないと考えられた．

P(3)-059
アルツハイマー患者における近赤外光スペクトロスコピーを用いた前頭葉機能障害の検討

長崎北病院神経内科
六倉和生，湯淺隆行，中尾洋子，一瀬克浩，佐藤秀代，冨田逸郎，
瀬戸牧子，佐藤　聡，辻畑光宏

【目的】近赤外光スペクトロスコピー (NIRS) は，非侵襲的な神経活動による脳血流変化を調べる方法として注目されている．本研究では，アルツハイマー病 (AD) 患者に，Taskとして「仮名拾い」を行い，ヘモグロビンの相対的変化量を計測した．【方法】AD19例 (年齢75.0±7.5，男性6，女性13)，正常コントロール (Cont.) 20例 (年齢70.2±7.8，男性7，女性13)．ADは，NINCDS-ADRDAの基準でprobable症例．NIRSの使用機器は島津社製OMM-3000 (計測波長;780，805，830mm)．計測は16プローブ，37チャンネルで，CZより前方に設置．解析にはoxy-Hbを使用．Taskとして仮名拾いを施行．10秒間安静-60秒無意味 (Task1) -20秒安静-60秒物語 (Task2) を2回反復．Oxy-Hbの変化量をチャンネル毎AD，Cont.で各例の平均値を算出し，AD，Cont.で集計，平均値を算出した．SPM画像のP値について，Cont.の最高値を基準に各症例のP値を補正し，AD，Cont.の画像をImage-Insight proを使用して重ね合わせ，両者の局在を比較．【結果】Cont.，ADのMMSEはそれぞれ29.3±0.2，24.9±0.6．Task1，Task2の仮名の拾った数はCont.それぞれ23.3±5.6，21.2±6.5，AD13.3±5.7，10.7±5.0で両者で有意差 (Task1，2共にP＜0.001 Cochran-cox) を認めた．Oxy-HbはCont.で両側外側前頭野で高値を示し，ADでは同部位で賦活の抑制がみられた．SPM画像の重ね像でも，Cont.で両側外側前頭野に賦活部位がみられ，ADではそれが抑制されていた．【結論】前頭前野は遂行機能，作動記憶など認知機能に関連しているが，ADでは比較的早期からの障害が示唆される．

P(3)-060
3D-Xe-CTによる認知症脳血流評価の試み

[1]美原記念病院神経内科，[2]杏林大学医学部神経内科，[3]美原記念病院脳神経外科
木村浩晃[1]，傳法倫久[2]，谷崎義生[3]，美原　盤[1]

【目的】320列CT装置を用いてXe-CTを撮影し，これまでの軸位断のみの画像だけでなく全脳のボリュームデータや任意の断面像を評価することが可能となった．この画像評価法を用いて認知症の脳血流評価を行い得るかについて検討した．【方法】物忘れを主訴に受診し，アルツハイマー型認知症 (AD) または軽度認知障害 (MCI) と診断された症例において3D-Xe-CTを撮影した．ワークステーション上で形態画像 (MRI) と合成し血流絶対値の測定を行い，Mini Mental State Examination (MMSE)，Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD) advance，Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version (ADAS-Jcog) など他の検査指標と比較し何らかの相関関係を見出せるか検討を行った．【結果】対象症例は5例，平均年齢74.6歳，ADが3例，MCIが2例だった．関心領域を楔前部，帯状回後部に設定したところ，同部の血流絶対値はAD群で平均31.2ml/min/100g，MCI群で平均33.8ml/min/100gだった．血流絶対値と他の検査指標との相関係数はそれぞれMMSE -0.43，VSRAD advance -0.23，ADAS-Jcog 0.033であり，VSRAD advanceとにおいて整合性のある相関関係がやや認められた．【結論】ADまたはMCI症例において3D-Xe-CTにより測定した楔前部，帯状回後部の血流絶対値はVSRAD advanceと負の相関関係がやや認められた．空間分解能が高く血流絶対値が測定可能というXe-CTの長所を生かし，認知症脳血流評価の方法論について今後症例を積み重ねてさらなる検討が必要である．

P(3)-061
Aβ重合体はタウの上流で作用する

弘前大学病院脳神経内科
松原悦朗，仲田　崇，若佐谷保仁，瓦林　毅，東海林幹夫

【目的】Aβ重合体カスケード仮説の整合性検証を行った．【方法】Aβ重合体特異的モノクローナル抗体（72D9）を作製した．老人斑と神経原線維変化を再現する25ヶ月齢のア ルツハイマー病モデルマウス（3xTg-AD）にこの作製抗体による受動免疫療法を施行後（0.4mg/kg/週の72D9 or control lgG2b投与，各6匹づつ5回尾静脈投与），新規物体探索試験と病理学的により治療効果判定を行い，Aβ重合体カスケード仮説の整合性検証を行った．【結果】非線維性Aβ重合体構造を抗原とした72D9抗体はtrimer/pentamerとHMW-Aβ重合体特異的で，APPを認識しないことが明らかとなった．アルツハイマー病患者脳では主として細胞内に蓄積し，一部瀰漫性に細部外にも蓄積が認められた．72D9抗体治療マウスでは，一旦発症した記憶障害回復が可能で，神経細胞内のA11陽性Aβ重合体とAT8陽性リン酸化タウ蓄積，Gallyas-Braak染色陽性神経原線維変化と老人斑形成が抑制され，Aβ重合体がタウの上流で作用するとのAβ重合体カスケード仮説の整合性検証を得た．【結論】Aβ重合体はタウの上流で作用しており，Aβ重合体はアルツハイマー病治療の制御標的分子であるとの傍証が得られた．

P(3)-062
Alzheimer病患者脳における毒性Aβコンフォマーの同定

筑波大学医学医療系神経内科
冨所康志，石井一弘，玉岡　晃

【目的】Alzheimer病（AD）におけるAβの病因関連物質としての重要性は既に確立しているが，Aβを標的とした認知症発症後の根本的治療法の開発が大きな課題となっている．そうした中，第22位と第23位のアミノ酸残基にターン構造をもつAβコンフォマーの毒性と活性酸素誘導能が高く，注目されている．AD脳におけるその存在様態は不明であるため，その生化学的同定を行った．【方法】凍結剖検脳（AD 2例，非AD 2例）をPBS，SDS，ギ酸を用いて連続的にホモジェネートし，超遠心を行い，PBS，SDS，ギ酸抽出画分を得た．ホモジェネート中の毒性Aβコンフォマーを，特異抗体11A1を用いた免疫沈降法（IP）とWestern blot法（WB）により同定し，エピトープが第18～22位アミノ酸残基である4G8によって示される総Aβと比較検討した．C-末端の違いやSDSの有無による高毒性のコンフォメーション維持への影響を，合成ペプチドを用いて検討した．【結果】AD脳のWBでは，SDS抽出画分とギ酸抽出画分に4G8によって標識されるAβが大量に見出されたが，11A1によるWBではギ酸抽出画分にわずかなダイマー以上のスメアを認めるのみであった．PBS抽出画分のIP-WBでは，11A1によってIPされたモノマー，ダイマー，トライマーから高分子量のスメアまでが4G8によって標識され，そのパタンは4G8によるIP-WBに類似していたがシグナル強度は若干低下していた．合成ペプチドによる検討では，ドットブロット法でAβ-(1-40)，Aβ-(1-42)ともに11A1は4G8と同様のシグナルを示したが，11A1を用いたWBではシグナルは失われた．IP-WBでは，Aβ-(1-40)はAβ-(1-42)に比して11A1によってIPされる量が若干低下した．【結論】毒性コンフォマーはSDSの存在下でその特異的構造が失われやすいことが示された．AD脳では可溶性Aβの少なからぬ部分が毒性コンフォマーで占められている可能性が示唆された．現在症例数を増やし更に検討中である．

P(3)-063
多様な細胞モデルでのアミロイドβ蛋白オリゴマーのアルツハイマー病態発現機序の検討

[1]京都府立医科大学病態分子薬理学，[2]同神経内科学，[3]同分子脳病態解析学，[4]同基礎老化学，[5]大阪市立大学脳神経科学，[6]東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能分野
大島洋一[1,2]，徳田隆彦[2,3]，田口勝敏[4]，水田依久子[2]，渡邊義久[4]，富山貴美[5]，亀谷富由樹[6]，水野敏樹[2]，田中雅樹[4]，森　　啓[5]，中川正法[2]，矢部千尋[1]

【目的】現在，アルツハイマー病の発症機序については従来のアミロイド仮説ではなく，可溶性Aβオリゴマーがシナプスを障害するオリゴマー仮説が 主流となっている．前回発表者らはAPP変異遺伝子を導入した培養細胞系を用いて，細胞外Aβオリゴマーなどの Aβ関連蛋白の産生量を報告した．今回同培 養細胞系を用いて，細胞内Aβ関連蛋白の局在・産生量を調べ，共通するAβ関連蛋白の動態を検討した．【方法】生理的な細胞内蛋白代謝を 解析できる新規培養細胞系に野生型APP，スウェーデン型・オランダ型・ロンドン型・大阪型APP変異遺伝子を導入し，2日間37℃で培養後，細胞成分を 回収した．ウェスタンブロット法を用いて，野生型APP・各APP変異遺伝子型のAβオリゴマーなどAβ関連蛋白を定量した．更に免疫染色にて各変異遺伝 子を導入した細胞におけるAβ関連蛋白の局在を検討した．【結果】A11抗体を用いたウェスタンブロット法では野生型・各変異遺伝子で中分子Aβオリゴマーの位置にバンドを認めた．11A1抗体・A11抗体を用いた免疫染色では各変異遺伝子を導入した細胞内でAβオリゴマーの局在が多く認められた．【結論】今回発表者らは様々なAβ1-42，Aβ1-40産生能を持つAPP変異遺伝子を用いることで，培養細胞系におけるAβオリゴマー産生能について比較検討することができた．

P(3)-064
アミロイドβ蛋白の血液脳関門を介した輸送機構の解析～続報

[1]山口大学大学院医学系研究科神経内科学，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
佐野泰照[1]，齋藤和幸[1,2]，清水文崇[1]，春木明代[1]，前田敏彦[1]，安部真彰[1]，神田　隆[1]

【目的】アルツハイマー病（AD）はアミロイドベータ（Aβ）蛋白により神経細胞死がもたらされる疾患であると考えられている．ADでは脳内のAβが増加しているが，Aβの輸送経路，とりわけ血液脳関門（BBB）を介したAβの輸送に関してはいまだ不明な点が多い．AβのBBBを介した排出機構におけるlow-density lipoprotein receptor-related protein-1（LRP-1）の関与が報告されて久しいが，最近マウスのin vivo実験にてAβ輸送にLRP-1が関与していないとする報告がなされた．今回我々はヒトBBB由来内皮細胞株を用いてLRP-1がAβ輸送へ関与しているか否かを検討するとともに，efflux transporterの一つであるmultidrug resistance-associated protein 4（MRP4）についても同様に解析を行った．【方法】24ウェルプレートにヒトBBB由来内皮細胞株（TY09細胞）を播種し，LRP-1およびMRP-4特異的siRNAとcontrol siRNAをtransfectionさせた．TY09細胞株が confluentになったのちに^{125}I-Aβ40を加え，37℃で45分間インキュベートした．インキュベート後，培養上清を除去，PBSで洗浄した後，1% Triton-Xにて細胞を破壊した．その後，細胞に取り込まれていた^{125}I-Aβ40をガンマカウンターにて測定した．【結果】LRP-1特異的siRNAを導入したTY09株はcontrol siRNAを作用させたTY09株に比し^{125}I-Aβ40の取り込みは有意に増加した．MRP-4に関してはcontrol群に比し^{125}I-Aβ40の取り込みに有意差は認められなかった．【結論】ヒトのBBBではLRP-1はAβ輸送に関わる重要な蛋白である．

P(3)-065
アミロイドβ蛋白によるBACE1の発現亢進

[1]筑波大学医学医療系神経内科学，[2]国立精神・神経医療研究センター神経研究所
保坂　愛[1,2]，嶺岸正治[2]，玉岡　晃[1]，荒木　亘[2]

【目的】βセクレターゼBACE1は，アミロイドβ蛋白（Aβ）をアミロイド前駆体蛋白（APP）から切り出す作用を持つ膜結合プロテアーゼである．アルツハイマー病（AD）脳においてBACE1の発現が増強していることから，BACE1はAD病態にも関与していると推定される．これまでの研究から，酸化ストレスやAβの刺激により，神経細胞内のBACE1発現が亢進し，その結果Aβ産生が促進されるというポジティブフィードバック機構が想定されているが，その詳細なメカニズムはまだ未解明である．本研究では，初代培養神経細胞をAβで刺激する系を用いて，Aβによる異常なBACE1の発現亢進とその分子機序について検討した．【方法】ラット初代培養大脳皮質神経細胞を9日間培養後，Aβ42のオリゴマーまたはフィブリルで2日間または3日間処理した．細胞溶解液中のBACE1等のタンパク発現をウェスタンブロッティングで解析した．さらに，BACE1の発現修飾の作用機序を解明するため，PKR（Double strand RNA dependent protein kinase）-eIF2α経路の変化についても検討した．【結果】Aβオリゴマー（2.5 μM）処理により，BACE1の発現レベルの有意な増加を認めた．一方，同濃度のAβフィブリル処理では，BACE1の発現レベルの増加はごく軽度であった．また，Aβ処理によりAPPの発現は変化しなかった．さらに，Aβオリゴマー処理により，リン酸化eIF2αのレベルの有意な増加が認められた．【結論】初代培養神経細胞において，Aβオリゴマー処理によりBACE1発現が増加することが判明した．その機序には，リン酸化eIF2αの増加を介したBACE1の翻訳亢進が関与している可能性が示唆された．

P(3)-066
Multiple Antigenic Peptide（MAP）技術を用いたBAN50 SAS-ELISAの標準化

[1]京都府立医科大学病院神経内科，
[2]ランカスター大学 Biomedical and Life Sicence部門
笠井高士[1,2]，徳田隆彦[1]，Mark Taylar[2]，David Allsop[2]，中川正法[1]

【目的】神経変性のバイオマーカー研究において原因蛋白質のオリゴマー濃度の定量は重要な課題であり，選択的オリゴマー定量法としてはCapture抗体とReporter抗体に同一モノクローナル抗体を用いるSingle Antibody Sandwich（SAS）ELISA法が有望視されている．われわれはこれまでに髄液中高分子量Aβオリゴマーを選択的に検出し得るSAS ELISA系（BAN50 SAS-ELISA）を開発し，そのアルツハイマー病診断バイオマーカーとしての有用性を報告してきたが，既報において使用した標準Aβオリゴマーはロット間の均一性が保障されておらず，凍結融解に対して不安定であったため，信号強度を複数施設間で比較することが困難であるという欠点を有していた．今回は本ELISAにおける，化学的に安定かつ大量合成可能な標準ペプチドの開発を目的とした．【方法】リジン核に複数のペプチド側鎖を化学的に結合させるmultiple antigenic peptide（MAP）技術を用いて，8個（MAP8mer）および16個（MAP16mer）のBAN50抗体エピトープを結合させたペプチドを作成し，BAN50 SAS-ELISAで信号強度を評価した．【結果】MAP-16merはBAN50 SAS-ELISAにおいて，ヒト髄液におけるAßオリゴマー由来のシグナルをカバーする標準曲線を作成するのに十分な強度のシグナルを有していた．またMAP16mer由来のシグナルはこれまで使用していたスタンダード分子と比較して凍結融解に対し安定であった．本研究で作成したロットにおけるMAP16mer 1 pMに相当するシグナル強度は 1.54～5.0 pMの高分子量Aßオリゴマーに相当していた．【結論】MAP技術はBAN50 SAS-ELSIAを標準化する上で有用な方法であった．本方法は他の分子を標的としたSAS ELISAに対しても有効であると予測される．

P(3)-067
GLUT-1欠乏はアルツハイマー病モデルマウスの表現型を増悪させる

[1]埼玉県総合リハビリテーションセンター神経内科，[2]ロチェスター大学神経変性・脳血管障害センター，[3]コロンビア大学神経内科
西田陽一郎[1,2]，Ethan Winkler[2]，Darryl De Vivo[3]，Deane Rashid[2]，Zlokovic Berislav[2]

【目的】Glucose transporter 1（GLUT-1）欠乏がアルツハイマー病モデルマウスの表現型に与える影響を明らかにする．【方法】GLUT-1遺伝子のヘテロ接合体ノックアウト（*Slc2a1*$^{+/-}$）マウスとアルツハイマー病モデル（*APP*$^{Sw/0}$）マウスとを掛け合わせ，野生型マウス，*Slc2a1*$^{+/-}$マウス，*APP*$^{Sw/0}$マウス，*Slc2a1*$^{+/-}$*APP*$^{Sw/0}$マウスの4群を作製した．これらのマウスで脳の毛細血管長，安静時脳血流，ヒゲ刺激時の脳血流応答を測定した．また，樹状突起棘，神経細胞，大脳皮質神経機能を定量し，行動解析にて認知機能を解析した．*APP*$^{Sw/0}$マウスと*Slc2a1*$^{+/-}$*APP*$^{Sw/0}$マウスでは脳内Aβも定量した．【結果】*Slc2a1*$^{+/-}$マウスや*APP*$^{Sw/0}$マウスと比較して，*Slc2a1*$^{+/-}$*APP*$^{Sw/0}$マウスでは毛細血管長が減少し，安静時脳血流やヒゲ刺激時の脳血流応答の低下を認めた．また，樹状突起棘や神経細胞が減少，大脳皮質神経機能が低下し，認知機能のさらなる増悪を認めた．*APP*$^{Sw/0}$マウスと比較して，*Slc2a1*$^{+/-}$*APP*$^{Sw/0}$マウスではAβの増加も認めた．【結論】GLUT-1は脳血管構造や機能の維持に重要な役割を担っており，その発現低下によりアルツハイマー病モデルマウスの各種表現型が増悪した．GLUT-1の発現低下により脳での糖不足が惹き起こされ，それが脳血流低下・Aβ蓄積・神経機能障害を惹起した可能性がある．血液脳関門でのGLUT-1発現量もしくは脳への糖輸送を増やすことが，脳血流や神経機能を改善させる新たな治療戦略となる可能性がある．

P(3)-068
アルツハイマー病におけるビタミンD受容体（VDR）の分子遺伝学的解析

[1]秋田赤十字病院神経内科，[2]マイアミ大学ハスマンゲノミクス研究所
原　賢寿[1,2]，Liyong Wang[2]，Jessica Van Baaren[2]，Justin Price[2]，Beecham Gary[2]，Paul Gallins[2]，Patrice Whitehead[2]，Gaofeng Wang[2]，Margaret Pericak-Vance[2]，John Gilbert[2]

【目的】これまでの遅発発症型アルツハイマー病（Late-onset Alzheimer disease; LOAD）を対象とした連鎖解析では12番染色体長腕（12q13）に新たな遺伝子座が同定されているが，この領域にはビタミンD受容体（*VDR*）遺伝子が存在する．またLOADでは血清ビタミンDが有意に低いことが指摘されている．そこで我々は*VDR*遺伝子がLOADの遺伝的リスクかどうかを検討した．【方法】LOAD 238例，コントロール220例を対象に*VDR*遺伝子の全領域を網羅する80個のtag SNP（一塩基多型）について関連解析を行った．またrisk alleleによるVDRの転写活性の変化につき培養細胞を用いluciferase assayにより解析した．一方，VDRはビタミンDの受容体であると同時に転写因子でもあるため，活性型vitamin DおよびVDRの強制発現によるアミロイド前駆体蛋白（*APP*）遺伝子の転写活性の変化についても同様のassayにより解析した．【結果】*VDR*プロモーター領域に存在するSNP（rs1156882）において最も強い相関を認め（p=7.76×10^{-6}，OR=1.69），さらにrisk alleleは有意にVDRの転写を抑制することから，rs1156882はfunctional SNPと考えられた．また活性型vitamin Dの付加およびVDRの強制発現によりAPPの転写が有意に抑制された．【結論】*VDR*はLOADの遺伝的危険因子であり，活性型vitamin DおよびVDRはAPPの転写活性を抑制する．このことからアルツハイマー病ではVDRのrisk alleleを保有することでVDRの転写が抑制され，その結果APPの転写抑制が不十分となり，βアミロイドの産生亢進を引き起こす機序が示唆される．

P(3)-069
リポ蛋白受容体LR11によるApoE代謝調節機構の解析

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学超域学術院神経内科，[3]新潟大学医学部医学科
矢島隆二[1]，徳武孝允[1]，黒川悠美[3]，手塚敏之[1]，春日健作[1]，西澤正豊[1]，池内　健[2]

【目的】LR11/SorLAはリポ蛋白受容体ファミリーに属するⅠ型膜蛋白であり，神経細胞に強く発現し，細胞外領域にApoEを含むリガンドとの結合領域を有する．LR11の一塩基置換はアルツハイマー病（AD）のリスクになる．我々は，全長型LR11（FL-LR11）から産生される可溶型LR11が，*APOE*ε4を有するAD患者髄液で上昇していることを報告した．本研究は，ADにおけるLR11の役割を明らかにすることを目的に，ApoE isoformに注目してLR11によるApoE代謝調節機構について検討した．【方法】ApoE-GFPを含む培養液をマウス神経芽細胞N2a細胞に添加し，ApoE-GFPの細胞内への取り込みを蛍光顕微鏡観察により解析した．ApoE2，3，4を一過性に導入したHEK293Tをドナー細胞，FL-LR11を一過性発現したN2aをレシピエント細胞として共培養を行い，培養液及びレシピエント細胞ライセイトのApoEを免疫ブロットにより解析した．共免疫沈降により，ApoE3-LR11複合体形成能について検討した．【結果】培養液にApoE-GFPを添加し共焦点顕微鏡で観察すると，ApoE-GFPがApoE依存性に細胞内に取り込まれた．ApoE3，4を用いた共培養系では，培養液中のApoEはFL-LR11の導入により減少し，ライセイト中のApoEは増加する傾向を認めた．培養液/ライセイト ApoE比率を算出すると有意に減少した．ApoE2では有意な変化は認めなかった．共免疫沈降による解析で，細胞内外でApoE3-LR11複合体が形成された．【結論】FL-LR11の過剰発現により，培養液中のApoE3，4が細胞内に取り込まれる機序が想定された．一方でApoE2はLR11の過剰発現による影響を受けず，LR11はApoE isoform依存性にApoEの産生代謝を調節している可能性がある．

P(3)-070
CRMP-2のリン酸化は，HCNP前駆体蛋白との相互作用とCRMP-2の細胞内分布に影響を与える

[1]名古屋市立大学医学部神経内科，[2]信州大学医学部神経可塑性学
水野将行[1]，加藤大輔[1]，金森哲子[1]，豊田剛成[1]，鈴木龍雄[2]，小鹿幸生[1]，松川則之[1]

【目的】12週齢 hippocampal cholinergic neurostimulating peptide precursor protein transgenic（HCNP-pp Tg）miceで　は，collapsin response mediator protein-2（CRMP-2）が増加している．CRMP-2は，in vitroにおいて神経伝達物質の放出効率を上昇すると報告されており，リン酸化によってその機能が調節される．今回，HCNP-ppと各formのCRMP-2の海馬における局在，相互作用につき検討した．【方法】7週齢の野生型マウス2匹の海馬を用いて免疫組織学的に，6週齢の野生型ラット15匹の海馬と大脳皮質を用いて細胞分画法にて，HCNP-ppと各formのCRMP-2の局在を評価した．またマウスの海馬抽出蛋白を用いて免疫沈降法にて，HCNP-ppと各formのCRMP-2の相互作用を評価した．【結果】免疫組織学では，HCNP-ppとtotal CRMP-2はほぼ全層で認められて共存するが，pSer522・pThr509/514-CRMP-2とは細胞体や樹状突起で認められるもシナプス領域には少なかった．細胞分画法では，HCNP-ppとtotal CRMP-2はシナプス膜分画を含めてほぼいたるところに認められるが，pSer522，pThr509/514-CRMP-2はシナプス膜分画で非常に少なかった．シナプス領域においては，HCNP-ppとtotal CRMP-2は主にpre-synapseに存在するが，リン酸化の進んだCRMP-2はpost-synapseでの存在の割合が大きくなる．免疫沈降法では，HCNP-ppはtotal CRMP-2・pSer522-CRMP-2と複合体を形成するが，pThr509/514-CRMP-2との複合体の形成は明らかでなかった．【結論】海馬シナプス領域において，HCNP-ppは非リン酸化体/pSer522-CRMP-2と主にpre-synapseで複合体を形成している．リン酸化の進んだCRMP-2はHCNP-ppと複合体を形成せずにpost synapseにおける存在の割合が大きくなる．HCNP-ppが，成体海馬のpre-synapseの機能に重要な役割を果たしている可能性がある．

P(3)-071
HCNP前駆体タンパク過剰発現は海馬のシナプス可塑性を増強する

名古屋市立大学医学部神経内科
加藤大輔，水野将行，金森哲子，豊田剛成，小鹿幸生，松川則之

【目的】記憶に関連する因子である海馬由来コリン作動性神経刺激因子（HCNP）は，中隔核コリン作動性神経の分化を誘導するペプチドである．このペプチドには多機能タンパクとして知られる前駆体タンパク（HCNP precursor protein（HCNP-pp））が存在する．最近我々は，HCNP-ppトランスジェニックマウス（Tg mice）において，神経可塑性に関与するCollapsin response mediator protein 2とSynaptophysinが有意に増加していることを報告した．今回我々は，HCNP/HCNP-ppが神経活動へ及ぼす影響について検証した．【方法】12週 HCNP-pp Tg miceとwild type miceを10匹使用し，免疫組織学的手法とwestern blotting法によりコリンアセチルトランスフェラーゼ（ChAT）量を評価した．次に，HCNP/HCNP-pp発現の生理機能を確認するために，両群ともに6匹使用し，電気生理学的手法により input-output curveとLTPを評価した．【結果】HCNP-pp Tg miceは，中隔核・海馬でChAT量が特異的に増加し，線条体では両群間に差異を認めなかった．また，HCNP-pp Tg miceはwild type miceに比べ，input-output curveは増加傾向を認め，LTP誘導は有意に増強していた．【結論】HCNP/HCNP-ppはコリン作動性神経を介した海馬のシナプス可塑性に関与する可能性が示唆された．

P(3)-072
腫大軸索を伴う遺伝性白質脳症（HDLS）剖検脳を用いたCSF1Rシグナル伝達関連分子の検討

[1]信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，[2]信州大学医学部神経難病学講座，[3]国立長寿医療研究センター研究所バイオリソース研究室
福島和広[1]，近藤恭史[1]，木下通亨[1]，矢澤　生[3]，吉田邦広[2]，小柳清光[2]，池田修一[1]

【目的】若年性認知症の原因として注目されるHDLSは，病理学的には腫大軸索（スフェロイド）を伴う軸索変性を特徴とする大脳白質変性症である．本症ではミクログリアに発現するColony stimulating factor - 1 receptor（CSF1R）の細胞内チロシンキナーゼドメインのコード領域に遺伝子変異を認め，同部位のリン酸化阻害による細胞内シグナル伝達異常が発症に関与する可能性がある．また，CSF1Rシグナルは別の大脳白質変性症であるNasu－Hakola病の発症と関連する蛋白TREM2 / DAP12，およびWnt /β-cateninシグナルと密接にクロストークしている．本研究では剖検脳を用い，これらのシグナル伝達分子を中心に蛋白の発現を検討した．【方法】遺伝学的にHDLSと診断した2例（症例1：62歳男性，症例2：41歳男性），HDLSと同様の神経病理学的所見を認めながら*CSF1R, DAP12, TREM2*に変異を認めなかった白質脳症1例（症例3：56歳女性），および対照4例の剖検脳を用いた．大脳皮質および白質より蛋白を抽出し，Western blot法にて目的とする分子の発現を検討した．【結果】CSF1Rの蛋白量はHDLSおよび症例3で減少傾向が見られた．症例1のみでWnt/β-catenin経路において遺伝子発現を誘導し細胞の増殖・分化を制御するβ-cateninの蛋白量，およびβ-cateninの分解を促進するGSK-3βの不活性型の蛋白量の増加を認めた．【結論】HDLS患者脳ではCSF1Rの蛋白量が低下している可能性があり，1例ではWnt/β-cateninシグナル伝達経路の活性化が示唆された．CSF1R，TREM2 / DAP12およびWnt /β-cateninシグナルは，その異常が白質脳症の発症に関与する共通経路を有する可能性もあり，更に多数例を対象とした解析が必要である．

P(3)-073
地域脳健診参加者と非参加者の認知症および軽度認知障害の有病率は異なる

[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（神経内科），[2]金沢大学大学院医薬保健学総合研究科理学療法学，[3]国立病院機構医王病院神経内科，[4]金沢大学大学院医薬保健学総合研究科環境生態医学・公衆衛生学
篠原もえ子[1]，柚木颯偲[1]，堂本千晶[1]，池田芳久[1]，佐村木美晴[1]，岩佐和夫[1]，横川正美[2]，駒井清暢[3]，中村裕之[4]，山田正仁[1]

【目的】65歳以上の高齢者を対象とした，地域脳健診の参加者と非参加者の認知症と軽度認知障害（MCI）の有病率を比較する．【方法】対象地区に住所登録のある65歳以上の住民（n=783）について脳健診を実施した．脳健診に参加しなかった住民に対しては，自宅訪問調査を実施した．脳 健診および自宅訪問調査受診者の年齢，教育歴，Mini-Mental State Examination（MMSE）の点数および認知症とMCIの有病率を比較した．【結果】783名のうち，脳健診受診者は307名，自宅訪問受診者（脳健診非参加者）は320名であった．自宅訪問受診者の年齢は 77.0±7.8歳（平均±標準偏差）で脳健診受診者（75.2±6.3歳）と比較して有意に高齢であった（p＜0.05）．教育年数は自宅訪問受 診者で脳健診受診者に比較して有意に短かった（p=0.01）．MMSEは自宅訪問受診者で脳健診受診者と比較して有意に低かった（p＜0.001）．認知症は自宅訪問受診者の11.9%に認められ，脳健診受診者の4.9%に比して有意に有病率が高かった（p＜0.001）．MCI は自宅訪問受診者の21.4%に認められ，脳健診受診者の12.4%に比して有意に有病率が高かった（p＜0.001）．年齢をマッチさせた群にお いても自宅訪問受診者は脳健診受診者と比較して認知症（p＜0.001）およびMCI（p＜0.001）の有病率が高かった．【結論】自宅訪問受診者（脳健診非参加者）は脳健診受診者に比較して有意な認知機能低下をみとめ，認知症とMCIの有病率が高かった．参加率の低い地域調査では，認知症やMCI有病率が低く見積もられる可能性がある．

P(3)-074
広島県における若年性認知症患者に関する調査

[1]広島県立リハビリテーションセンター高次脳機能センター，[2]広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門脳神経内科学
近藤啓太[1]，祢津智久[1,2]，高橋哲也[2]，細見直永[2]，松本昌泰[2]

【目的】若年性認知症は医学的のみならず介護・福祉領域まで大きな影響のある重要な病態である．これまでにも厚生労働省の研究班による疫学調査が行われ，原因疾患は脳血管障害が多く，次いで外傷性脳損傷や神経変性疾患が続くと報告されている．予防的見地からも若年性認知症の原因を明らかにすることは重要と考えられ，この度，我々は単一施設ではあるが，広島県における若年性認知症の実態調査を行った．【方法】2011年4月1日から2012年11月31日の初診患者241名のうち，認知機能障害を有すると診断され（厚生労働省の行政的高次脳機能障害の診断基準に該当），年齢が18歳から64歳の患者179人（男134名，女45名）について後方視的に調査した．【結果】初診時の平均年齢は44.0歳（男45.3歳，女40.4歳）であった．原因疾患は脳血管障害が81名と最も多く，次いで外傷性脳損傷71名，脳炎10名と続いた．その他は脳腫瘍3名，低酸素脳症4名，一酸化炭素中毒4名，その他6名であった．脳血管障害の病型は脳梗塞22名，脳出血43名，くも膜下出血16名であった．18－39歳の若年層の患者は56名であった．原因疾患の大部分は外傷性脳損傷であった（33名）が，脳血管障害も9名おり，脳梗塞2名，脳出血4名，くも膜下出血3名であった．脳梗塞はいずれも内頸動脈解離によるものであった．脳出血の原因はもやもや病1名，AVM破裂1名，海綿状血管腫1名，感染性動脈瘤破裂1名であった．40－64歳の脳血管障害のケースでは高血圧，糖尿病，脂質異常症，心房細動など通常の脳血管障害のリスクを有するが，コントロールが不十分と思われた症例が大半であった．【結論】広島県における若年性認知症の原因疾患について調査した．若年層においては予防困難な病態が占めるが，40歳以上の患者においては生活習慣病の管理の重要性があらためて示唆された．

P(3)-075
日中の過度の眠気と加齢，認知機能との関連についての疫学的検討

和歌山県立医科大学病院神経内科
山根木美香，中西一郎，伊東秀文

【目的】和歌山県みなべ町で施行した検診において，日本語版 Epworth Sleepiness Scale（JESS）を用いて，日中の過度の眠気（Excessive daytime sleepiness: EDS）を評価し，加齢，認知機能との関連について疫学的に検討した．【方法】みなべ町在住で35歳から75歳の男女963人にJESSをアンケート形式で答えていただき，65歳以上の男女318名には合わせてMMSEを施行して認知機能のスクリーニングを行った．JESSは11点以上を病的なEDSありと判定することが多いため，JESS≧11を示した住人性別，年齢，MMSE≦24を説明変数に設定した多重ロジスティック回帰分析を行った．【結果】JESS≧11を目的変数に，性別と年齢を説明変数に設定した多重ロジスティック回帰分析では JESS≧11は加齢と負の相関を示し，男性であることと相関した（P ＜ 0.05）．65歳以上を対象に，JESS≧11点を目的変数に設定し，MMSE ≦24点と性別，年齢を説明変数に設定した多重ロジスティック回帰分析では，JESS≧11は男性であることと相関し（P ＜ 0.05），MMSEや年齢とは有意な相関を認めなかった．【結論】EDS は若年で男性であるほど強く，高齢者では年齢や認知機能とは相関しないことが示唆された．

P(3)-076
当科入院症例における認知症についての検討

鹿児島大学神経内科・老年病学
田邊　肇

【目的】当科に入院した認知症患症例の特徴について明らかにすること【方法】2004年～2012年まで当科に入院した認知症症例について，疾患の頻度を中心に分析した【結果】疾患の内訳は，頻度の多い順にタウオパチー15例，びまん性レビー小体病14例，脳血管性認知症10例，アルツハイマー型認知症7例，ゲルストマン・シュトロースラー・シャインカー病，正常圧水頭症，原因不明の脳炎/脳症，，多系統萎縮症が各6例，認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症，橋本脳症，前頭側頭型認知症が各4例，クロイツフェルト・ヤコブ病，悪性リンパ腫，ミトコンドリア脳筋症が各3例，代謝性脳症，脊髄小脳変性症，多発性硬化症，てんかん，白質ジストロフィー，非ヘルペス性辺縁系脳炎，抗VGKC複合体抗体関連脳炎，認知症を伴うパーキンソン症候群，Whipple病が各2例，AIDS/HIV脳症，抗NMDA受容体抗体関連脳炎，リンパ球性下垂体炎，舞踏病，慢性硬膜下血腫，微細認知機能障害，HTLV-I関連脊髄症が各1例であった．【結論】当科入院症例パーキンソニズムを主体とした変性疾患が多く，一般的に頻度の高いアルツハイマー型認知症や脳血管性認知症の頻度は相対的に低かった．また疾患は多岐に渡り，治療可能なものも少なくないため，疾患を鑑別する際にそのような疾患を念頭に置くことが重要である．今後更に症例数を増やして解析を進める予定である．

P(3)-077
病理学的にTDP-43 proteinopathyが確認された237剖検例の自然歴の検討

[1]名古屋大学病院神経内科，[2]愛知医科大学加齢医科学研究所
渡辺宏久[1]，陸　雄一[1]，熱田直樹[1]，伊藤瑞規[1]，千田　譲[1]，中村亮一[1]，渡辺はづき[1]，原　一洋[1]，坪井　崇[1]，岩崎　靖[2]，三室マヤ[2]，辰己新水[2]，吉田眞理[2]，祖父江元[1]

【目的】リン酸化TDP-43陽性封入体を認める前頭側頭葉変性症（FTLD-TDP）は，筋萎縮性側索硬化症（ALS）と同様にTDP43 proteitnopathyに分類される．今回，FTLD-TDPとALSおよび，両病型の移行型も含めた自然歴を比較･検討した．【方法】対象は病理学的にTDP-43 proteinopathyが確認された連続237剖検例で，経過中運動ニューロン症状のみで推移したALS群，運動ニューロンで発症し，経過中に認知症を呈したMND-FTLD群，認知症で発症し，経過中に運動ニューロン症状を呈したFTLD-MND群，認知症のみを呈したFTLD群に分類した．4群間の発症年齢と死因，および生命予後（気管切開，人工呼吸器導入，死亡をエンドポイント）を検討した．【結果】237例中，ALS群192例，MND-FTLD群26例，FTLD-MND群9例，FTLD群10例であった．平均発症年齢はALS群61.6±12.8歳，MND-FTLD群62.4±9.0歳，FTLD-MND群58.0±10.4歳，FTLD群64.8±12.2歳で4群間に有意差は無かった．TDP-43 proteinopathy全体の生命予後は中央値2.4年，病型別では，ALS群2.3年，MND-FTLD群1.8年，FTLD-MND群2.3年，FTLD群6年であった（p = 0.01）．死因は運動ニューロン症状併発群では呼吸不全が最多，FTLD群では感染症が最多であった．死亡時脳重量はFTLD群896.9±128.0gとALS群とFTLD-MND群に比べて有意に軽かった（Bonferroni，p ＜ 0.05）．【結論】臨床病型によらず，TDP-43 proteinopathyの発症年齢は類似していた．運動ニューロン症状は予後不良因子で，FTLD群の予後は他の群よりも良好であった．

P(3)-078
認知機能低下者における緑茶摂取の影響について：探索的介入試験

[1]静岡県大医薬品情報解析学，[2]白十字ホーム，[3]株式会社伊藤園中央研究所
若宮紀子[1]，朴　美貞[1]，田熊規方[2]，藤井貞子[2]，中原あつ子[2]，鈴木剛士[2]，中瀬純平[3]，卯川裕一[3]，提坂裕子[3]，山田　浩[1]

【目的】高齢社会の到来に伴い，認知症は年々増加している．緑茶は主成分であるカテキン等に認知機能低下の改善作用があることが基礎研究により報告されているが，臨床的エビデンスは未だ定まっていない．そこで本研究では，認知機能低下者を対象に，緑茶摂取による認知機能への影響を探索的に検討することとした．【方法】予め本人及び家族から文書同意を得た老人ホーム入居中の認知機能低下者（MMSE30点未満）に対して背景情報を調査し，緑茶抹2g（株式会社伊藤園製，総カテキン量約227mg）/日の摂取を3カ月間行った．評価項目として，緑茶抹介入前後のMMSEスコアによる認知機能重症度，BMI，血圧，血清脂質，耐糖能異常等の動脈硬化指標，及びカテキン濃度を比較検討した．【結果】14名の被験者中，試験期間終了まで緑茶抹を摂取した12名（平均年齢88歳，男2名/女10名，血管性認知症7名，アルツハイマー病3名，レビー小体型認知症1名，他1名）を解析対象とした．介入後，MMSEスコア（平均±標準偏差）は有意な改善が見られた（介入前15.3±7.7点，介入後17.0±8.2点，p=0.025）．この傾向は，重症度別（MMSE10点以下，11～23点，24～29点）のいずれにおいても認められた．スコアの項目別では近時記憶の有意な改善が見られた（p=0.039）．他評価項目では，脂質検査において中性脂肪値が有意に低下した（介入前124±80mg/dL，介入後103±57mg/dL，p=0.041）．緑茶抹摂取率は99.7%と良好であり，介入後のカテキン濃度は有意に上昇した（p＜0.001）．【結論】認知機能低下者に対する緑茶摂取は，認知機能の重症度に関わらず，特に近時記憶における認知機能の改善に有効である可能性がある．今後，より長期の比較対照試験により検証する必要があると考える．

P(3)-079
塩酸ドネペジルのタウ蛋白リン酸化におよぼす影響 第2報

[1]福井大学病院第二内科，[2]Mayo Clinic Jacksonville，[3]大田記念病院
濱野忠則[1]，佐々木宏仁[1]，白藤法道[1]，石田愛子[1]，Shu-Hui Yen[2]，
米田　誠[1]，栗山　勝[3]，中本安成[1]

【目的】神経原線維変化はAlzheimer病（AD）の重要な病理学的所見であり，その構成要素は高度にリン酸化したタウ蛋白である．塩酸ドネペジルはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であり，AD治療に広く用いられている．疫学的検討では塩酸ドネペジルにより長期的予後が改善することが改善することが知られている．しかし実際の機序は明らかでない．我々はTetOffインダクションにより4R0Nの野生型タウ蛋白を発現するM1C細胞（Hamano et al.，Neurobiol Aging 2012，Eur J Neurosci 2008）を用い塩酸ドネペジルのタウ蛋白リン酸化に及ぼす影響につきさらに詳細に検討した．【方法】M1C細胞を用い，計5日間のTetOffインダクションを行い，最終の24時間に0.1-10μMの塩酸ドネペジル投与を行った．治療前後で，総タウ，およびリン酸化タウの変化につきWestern blot法，および免疫組織化学法により検討した．またタウリン酸化酵素活性につき検討した．また，ATP assayによるドネペジルによる細胞毒性の有無につき検討した．【結果】0.1-10μMの塩酸ドネペジル投与により総タウ蛋白のレベルには大きな変化はみられなかったが，リン酸化タウの減少がWestern blot法，ならびに免疫組織学的検討により確認された．また明らかな細胞毒性は認められなかった．また，タウ蛋白リン酸化酵素GSK3βの活性低下が認められた．また，AKTの活性化がみられた．【結論】ドネペジル投与により，AKT活性化，GSK3βの不活性化を介するリン酸化タウの減少効果が示された．ドネペジルによるリン酸化タウの減少機構についてはさらなる検討が必要であるが，ADの早期発見による早期からの治療介入が長期予後を改善する，という観点からも重要と考えられた．

P(3)-080
認知症における関節位置覚記憶検査の有用性の検討

広島赤十字・原爆病院神経内科
稲水佐江子，土井　光，荒木武尚

【目的】認知症の記憶検査として，主に言語性，視覚性のものが用いられている．第53回本学会にて，我々は，非言語性の記憶検査として，手指模倣記憶検査の有用性について報告した．今回，非言語性・非視覚性の記憶検査として，関節位置覚を用いた記憶検査を行い，その認知症スクリーニングにおける有用性を検討した．【方法】対象）物忘れ外来を受診した認知症患者83名（平均年齢79.9±7.8歳）および正常対象者41名（平均年齢76.0±6.6歳）．方法）関節位置覚記憶検査として，被検者を閉眼させ，検者が被検者の利き手に1）肩関節外転位，2）肘関節屈曲位，3）手関節伸展位，4）母指屈曲位の4つの肢位を5回繰り返し行う．5分後に，4つの肢位を再現させ，全問正解を0点，全問不正解を-4点と評価した．全被検者を0点群～-4点群の5群に分類し，MMSE，手指模倣記憶検査および画像検査（VSRAD）を検討した．また，認知症患者群と正常対象者群での結果より関節位置覚記憶検査の感度，特異度を検討した．【結果】0点群は全被検者の25%，-1点群は21%，-2点群は10%，-3点群は7%，-4点群は37%であった．MMSEは，0点群では27.3点，-1点群では24.5点，-2点群では22.0点，-3点群では20.0点，-4点群で17.9点であり，相関を認めた．また，手指模倣記憶検査およびVSRADの結果との相関もみられた．認知症の有無で検討すると，正常群では，0点が73%，残り27%が-1点であった．認知症群では，0点が1%，-1点が18%，-2点が14%，-3点が11%，-4点が56%であった．0点をcut off値とすると，この検査の感度は98.8%，特異度は73.2%，-1点をcut off値とすると，感度は80.7%，特異度は100%であった．【結論】関節位置覚記憶検査は，簡便な検査であり，認知症のスクリーニングに有用であると考えられた．

P(3)-081
クリップテスト：運動機能を用いた認知症の簡易検査法

[1]たなかクリニック神経内科，[2]ボストン大医学部神経内科，[3]ボストン大疫学・統計学部，[4]伊勢慶友病院神経内科，[5]榊原温泉病院内科
田中　裕[1]，Albert Martin[2]，Dalia Cahana-Amitay[2]，Ojo Emmanuel[2]，
Avron Spiro III[3]，宮崎眞佐男[4]，藤田光次[5]

【目的】認知症のスクリーニング検査は数多くあるが，その多くは記憶検査を含めた言語を用いた検査で，実行機能と関連した運動機能に焦点を当てた検査法はない．このギャップを埋めるために非言語性検査のクリップテストを考案した．【方法】患者の前に6本のクリップを提示し，「6本のクリップを縦に一列に繋ぎ，できたら一番最後のクリップを上から2番目に入れて，四角形を作る．できたらまた全部はずして元に戻す」という指示をし，この総時間を計測．もし，10分経ってできなければ600秒とした．認知機能としてはMMSEを施行．【対象】300例；年齢20-91歳（平均69.7歳）．男性110人（平均 67.55歳），女性190人（69.95歳）．内訳は，正常群（n=149）；年齢20-84 歳（平均59.2歳），MCI 群（n=71）；66-91歳（77.6歳），Alzheimer病（AD）群（n=80）；61-90歳（80.1歳）の3群に分けた．【結果】反応時間（RT）；正常群95.14秒（SD=37.38）；MCI群165.37秒（SD=71.76）；AD群412.50秒（SD=177.95）．RTは群間で有意差があった．男性のRTは202.80秒（SD= 159.42），女性251.41秒（SD=188.00）で有意差があった．65歳以上（235.02秒）と65歳未満（213.66秒）で比較すると有意差はなかった．年齢と性をマッチさせて検討すると，年齢，性，診断群のRTのvariationの66%が説明できた．【結論】クリップテストは運動機能を用いて，正常の加齢とMCI，ADを簡単に鑑別できる検査である．
*クリップテストは，Monroe Richman，MDによって考えられた．

P(3)-082
アルツハイマー型認知症における転倒要因の検討

国立長寿医療研究センター神経内科
山岡朗子，梅村　想，辻本昌史，川合圭成，武田章敬，新畑　豊，
鷲見幸彦，加知輝彦

【目的】以前，大腿骨頸部骨折患者したアルツハイマー型認知症（AD）患者では転倒・骨折の既往のないAD患者と比較しMini Mental State Examination（MMSE）の一項目である五角形模写の正解率が低かったことから，構成障害・視空間認知の低下が転倒の一因となっている可能性を示した．この結果を踏まえて今回は物忘れ外来でADと診断された患者を対象とし転倒の要因を検討した．【方法】1年5か月間に物忘れ外来を初診しADと診断された患者のうち，屋外歩行ができない・麻痺がある・脳卒中の既往がある・意識障害の既往があるものを除外した411例（男性119例 女性292例）を対象とした．過去1年以内に転倒した既往のある群とない群に分け，運動機能評価としてBarthel Index（BI），Timed Up and Go Test，Functional Reach Test（FRT），つぎ足歩行，片足立ち時間，また握力を測定，認知機能評価としてMMSE，Alzheimer's Disease Assessment Scale（ADAS），Raven's Coloured Progressive Matrices（RCPM）を施行した．【結果】構成障害・視空間認知の指標として五角形模写・立方体模写・RCPMを評価したが，転倒の既往のある群とない群で差が得られなかった．Timed Up and Go TestやFRT，つぎ足歩行，片足立ち時間，また握力で転倒既往のある群は低下しており，BIでの入浴・排便・排尿における項目でも低得点であった．【結論】今回の結果からは構成障害・視空間認知の指標は転倒の要因とは言えなかった．屋外歩行ができるADLでも入浴や排泄動作に支障がある患者，またバランス障害や筋力低下がみられる患者では転倒のリスクが高いことが示された．

P(3)-083
認知症患者におけるmemantineのadipocytokeinesへの影響

[1]奈良県立医科大学病院神経内科，[2]平成記念病院
降矢芳子[1]，上野　聡[1]，大庭直樹[2]

【目的】非競合的NMDA受容体拮抗薬であるmemantineは，細胞保護作用により抗認知症薬として用いられる一方，視床下部に作用し食欲を抑制し抗肥満作用を有するとの報告もある．近年肥満や内臓脂肪が蓄積するメタボリック症候群とAlzheimer病（AD）との関連が注目されており，内臓脂肪由来の各種adipocytokeinesと神経保護作用の関連についても報告がある．本研究では，AD患者におけるmemantineの血中adipocytokeinesへの影響について検討する．【方法】対象はDMS-IV分類でADと診断された患者8名（平均63.0歳，BMI 23.6±2.1，長谷川式簡易認知症スケール（HDS）18.72±4.76点，Mini mental statement examination（MMSE）20.72±5.48点）．donepezilを1年以上内服の後memantineを併用，1年後に体重，腹囲，血清adiponectin値，leptin値を測定し内服前と比較した．認知機能はHDS，MMSEで評価し，経過中，食事療法や運動療法は施行していない．【結果】memantine内服前後で体重および内臓脂肪の指標とされる腹囲はやや減少傾向を認めた（-0.98±0.52kg，-1.2±0.72cm）が，神経保護作用が報告されているadipocytokeineであるleptinとadiponectinの血清値はともにやや増加傾向を示した（+0.76±0.42ng/ml，+1.86±0.85ng/ml）．memantine併用前の経過も追えた3例では，donepezil単独治療時には体重，腹囲ともに軽度の増加を示していたが，memantine併用後ではともに減少した．【結論】AD患者においてmemantine内服は抗肥満的に作用する可能性が考えられ，神経保護作用のあるadipocytokeinesに影響を及ぼし抗認知症的にはたらく可能性がある．

P(3)-084
歩行解析器を用いたアルツハイマー病における歩行障害の解析

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[2]東京医科大学医学教育講座
三條伸夫[1]，三苫　博[2]，日熊麻耶[1]，伊藤陽子[1]，堀　　匠[1]，水澤英洋[1]

【目的】アルツハイマー病（AD）を含めた認知症における歩行障害や易転倒性に関しては，短距離歩行による歩行の変化や転倒回数などを調査した報告はあるものの，日常生活の中での歩行状態の解析はこれまでに報告がない．そこで，アルツハイマー病における歩行障害の特徴を，携帯歩行計を用いて，日常生活の中での変化を明らかにする．【方法】AD患者14名と正常対象群17名に携帯歩行計を用いて，24時間記録したデータを基に，1日運動量，歩行加速度，歩行周期を計測した．同時に，mini-mental state examination（MMSE）による認知機能評価を行い，両データ間の相関関係を単回帰分析にて解析した．【結果】ADではMMSEが悪化するにつれて，日常生活が低下し1日運動量が低下すると共に，歩行加速度も低下し，歩行に必要な床反力が形成されなくなる傾向があった．認知機能が軽症の症例では歩行リズムが緩徐になる傾向があり，歩行速度をゆっくりとすることで代償されているが，認知症が進行すると代償が働かなくなるために，歩行が不安定になることが示唆された．【結論】ADにおける転倒性には，歩行時の力の形成の障害が関与しており，認知機能障害が軽度の段階ではリズムが緩徐になることで代償されるが，認知機能の低下に伴って代償が働かなくなることが影響している．

P(3)-085
家族性パーキンソン病3症例の臨床的検討

[1]北陸病院神経内科，[2]北陸病院内科，[3]北陸病院精神科，[4]順天堂大学病院脳神経内科，[5]富山大学附属病院脳神経外科，[6]南砺市民病院内科
小竹泰子[1]，吉田光宏[1]，戸部勇保[2]，坂本　宏[3]，古田壽一[3]，吉野浩代[4]，富山弘幸[4]，旭　雄士[5]，荒幡昌久[6]

【目的】家族性パーキンソン病（PD）の1家系3症例について，認知機能障害，画像検査，遺伝子検査について検討する．【方法】症例1は83歳女性．45歳時，四肢振戦で発症．75歳頃より認知症を認め，全介助となる．症例2は79歳男性．症例1の弟．56歳頃，動作緩慢で発症．76歳頃より認知機能障害が出現．症例3は症例1，2の妹．72歳女性．42歳時，小刻み歩行，すくみ足などの歩行障害で発症．67歳時にDBSを施行している．認知機能障害はなし．症例1～3については頭部MRI，脳血流シンチ，^{123}I-MIBG心筋シンチなどの画像検査を行い，症例1，2については遺伝子検査も行う．【結果】症例1，2ともPD症状出現後20～30年後に認知症が出現．頭部MRIで海馬傍回の萎縮，FLAIR画像で側脳室周囲白質高信号域あり，^{123}I-MIBG心筋シンチでは心筋への集積は正常範囲であった．また，LRRK2遺伝子の頻度の高い病的変異はみられなかった．症例3は認知機能障害はなし．DBS前の頭部MRIではFLAIR画像で側脳室周囲白質，深部白質に高信号域あり．^{123}I-MIBG心筋シンチでは心筋への集積低下を認めた．症例1，3の脳血流シンチでは前頭葉の血流低下を認めたが，後頭葉の血流低下はみられなかった．【結論】3例のうち2例は認知機能障害を認め，1例はみられなかった．^{123}I-MIBG心筋シンチは2例が正常集積で，1例は低下を認めた．正常集積例ではLewy小体がみられない可能性があり，同一家系でも症状や病理において多様性があると思われる．2例の遺伝子検査ではLRRK2遺伝子の一部のexonおよび他既知原因遺伝子をこれまで解析した範囲では変異はみられず，他のexonにおける遺伝子変異の可能性，新しい遺伝子の変異の可能性が考えられる．

P(3)-086
日本人パーキンソン病におけるVPS35 D620N変異の同定

[1]順天堂大学医学部脳神経内科，[2]岡山旭東病院神経内科，[3]済生会栗橋病院神経内科，[4]国立病院機構埼玉病院神経内科，[5]東京慈恵会医科大学附属第三病院神経内科，[6]柿生記念病院神経内科，[7]橋本クリニック，[8]近畿大学医学部脳神経外科，[9]三重大学大学院医学系研究科神経内科，[10]鈴鹿医療科学大学保健衛生学部
舩山　学[1]，安藤真矢[1]，李　元哲[1]，柏原健一[2]，村上善勇[3]，石津暢隆[4]，豊田千純子[5]，野口克彦[6]，橋本貴司[7]，中野直樹[8]，佐々木良元[9]，小久保康昌[9]，葛原茂樹[10]，大垣光太郎[1]，山下　力[1]，吉野浩代[1]，波田野琢[1]，富山弘幸[1]，服部信孝[1]

【目的】常染色体優性遺伝性パーキンソン病の新規原因遺伝子として報告されたvacuolar protein sorting 35（VPS35）の日本人パーキンソン病（PD）における変異解析を行い，変異の頻度および臨床神経学的特徴を明らかにする．【方法】日本人優性遺伝性PD患者300例，孤発性PD患者433例のゲノムDNAをもちいて欧米人PD患者から同定されたと報告のあった7種の非同義置換について直接シークエンス法で変異解析を行った．D620N変異については健常対照者579例をHi-Res Melting法で解析した．変異陽性例についてマイクロサテライトをもちいたハプロタイプ解析を行い創始者効果の有無を検討し，臨床的特徴を比較検討した．【結果】3家系の優性遺伝性PDおよび1例の孤発性PD患者からD620N変異をヘテロ接合体で同定した．D620N変異の頻度は全症例で0.55%，優性遺伝性PDで1.00%，孤発性PDで0.23%であり，欧米人PDに比し頻度が高かった．D620N変異には創始者効果は見られず少なくとも3人の創始者の存在が示唆された．変異陽性患者は，認知機能低下は目立たず，L-dopa反応性で振戦優位の比較的典型的なPDの臨床像を呈した．D620N変異は健常対照者からは認めず，他の6種の非同義置換は全例において認めなかった．【結論】日本人PDにおいてVPS35 D620N変異を同定した．日本人PDのD620N変異の頻度は欧米人に比し高い可能性があり，優性遺伝性PDに加え，L-dopa反応性で振戦優位の孤発性PDについても変異解析を行うべきである．

P(3)-087
剖検脳を用いた孤発性パーキンソン病感受性遺伝子の解析

[1]神戸大学大学院医学研究科神経内科学，[2]国立病院機構兵庫中央病院神経内科
上田健博[1]，関　恒慶[1]，佐竹　渉[1]，古和久朋[1]，苅田典生[1]，陣内研二[2]，戸田達史[1]

【目的】近年報告されている孤発性パーキンソン病の疾患感受性遺伝子と，シヌクレイノパチー患者の病態との関連を，病理学的に検討する．【方法】下記の3症例の剖検脳を使用し，疾患感受性遺伝子とレビー小体（LB）やグリア細胞質内封入体（GCI）との関連について，免疫組織化学により解析を行う．症例 1：死亡時68歳，女性，病理診断：レビー小体型認知症（辺縁型）．症例 2：死亡時84歳，男性，病理診断：多系統萎縮症．症例 3：死亡時64歳，男性，病理診断：筋萎縮性側索硬化症（ALS）．遺伝子群1：我々が過去に報告した，日本人でのゲノムワイド関連解析（GWAS）で同定された2領域，4遺伝子．遺伝子群2：海外でのGWASで同定された9遺伝子．それぞれの遺伝子産物に対する一次抗体を用い，LB及びGCIの認められる切片において，ABC法による免疫染色あるいは抗リン酸化αシヌクレイン抗体との蛍光二重染色を行った．コントロールとして認知症を伴わないALSの大脳でも免疫染色を行った．【結果】抗リン酸化αシヌクレイン抗体では，症例1の脳幹及び海馬にLBを認め，症例2では小脳や基底核を中心にGCIを認めた．感受性遺伝子に対する抗体では，抗USP25抗体のみLBでの染色性を認め，蛍光二重染色によるリン酸化αシヌクレインとの共染を確認しえた．いずれの抗体もGCIでは染色性を認めなかった．【結論】孤発性パーキンソン病の疾患感受性遺伝子は次々と報告されているが，今回の検討でPDの主要な病態であるLBに取り込まれているものはほとんどなかった．PDの病態との関連についてはより多方面からの検討が必要であると思われる．

P(3)-088
Perry症候群におけるDCTN1新規遺伝子変異

[1]帯広厚生病院神経内科，[2]北海道大学病院神経内科
佐藤和則[1,2]

【背景と目的】Perry症候群はパーキンソニズム，低換気，抑うつ，体重減少を主徴候とする常染色体優性遺伝性疾患である．2009年にdynactinのsubunit1（CAP-Gly domainを含む）をコードする遺伝子（*DCTN1*）におけるミスセンス変異が報告され，現在まで8家系の報告（日本人家系2家系）がある．我々は，家族性パーキンソニズムと低換気を呈する患者の*DCTN1*遺伝子検索を行い，新規変異を認めたため報告する．【対象と方法】症例は54歳男性．当院入院1年前より易転倒性を自覚，入院5ヶ月前には労作時呼吸苦を自覚．入院1ヶ月前に近医にてパーキンソニズムを指摘され，当院紹介受診，仮面様顔貌，四肢歯車様筋強剛，無動，姿勢反射異常などを認めた．パーキンソン病と診断された母，兄がおり，いずれも発症数年で呼吸不全にて死亡している．入院精査予定あったが，意識消失にて近医搬送された際にCO2ナルコーシスとなり，気管内挿管・人工呼吸器管理の上当院転院となった．抜管後もpCO2は50mmHg程度と高値が持続したが，夜間のみNPPV導入にて経過は安定した．ポリソムノグラフィーでは，AHI73.5回/時と重度の閉塞性SASの所見であったが，声帯開大制限は認めなかった．髄液5HIAAは5.5ng/mlと低下を認めた．L-DOPA合剤投与により，筋強剛，無動の改善あり．Perry症候群を疑い，文書による同意後に*DCTN1*のDNAシークエンシングを行なった．【結果および考察】*DCTN1* exon2に，既報にはないアミノ酸置換を伴う一塩基置換を認め（c.520A＞G，p.K68E），健常者80例には同置換を認めず，新規ミスセンス変異と考えられた．重度の閉塞性SASを認める点が既報とは異なっていた．家族性パーキンソニズムに低換気の合併がある場合には，*DCTN1*遺伝子検索を検討する必要がある．

P(3)-089
α-シヌクレイン神経毒性に対するゾニサミドの効果のin vivo解析

山形大学医学部第3内科
佐々木飛翔，荒若繁樹，加藤丈夫

【目的】孤発性Parkinson病（sPD）を特徴づける黒質ドパミン神経細胞の変性は，α-シヌクレイン（aS）の異常凝集によって引き起こされると考えられている．aSによるドパミン神経細胞毒性は，PDの重要な治療標的と考えられる．しかし，既存の抗パーキンソン病薬が，aSによるドパミン神経細胞毒性に対して保護的な効果をもつのか不明である．昨年，組換えアデノ関連ウイルス（rAAV）を用いてaSをラット黒質神経細胞に局所的に発現させたラットモデルにおいて，ドパミン神経細胞の脱落に対するゾニサミドの効果について報告した．本研究では，経時的な効果についてさらに検討を加え，さらにaSの異常凝集に対するゾニサミドの効果を検討する．【方法】家族性PDを引き起こすA53T変異をもったaSを組み込んだrAAVをラット中脳黒質に接種した．ゾニサミドまたは溶媒をrAAV接種3日前より経口投与した（各群10匹以上）．経時的に採取した脳標本をチロシン水酸化酵素抗体およびドパミントランスポーター抗体による免疫染色を行い，中脳の抗体陽性神経細胞数および線条体の抗体陽性神経終末の染色強度を計測した．また，Ser129リン酸化aSに対する抗体で免疫染色を行い，線条体のリン酸化aS 抗体陽性凝集体数を定量評価する．【結果】A53T変異型aS-rAAVを接種すると，黒質ドパミン神経細胞は減少した．溶媒投与群と比較すると，ゾニサミド投与群は，rAAV接種後，有意に残存する黒質ドパミン神経細胞数および線条体ドパミン神経終末が多かった．また，A53T変異型aS-rAAVを接種すると，線条体でリン酸化aS抗体陽性の腫大した神経突起が観察され，aS異常凝集体と考えられた．この凝集体の形成に対するゾニサミドの経時的な効果を明らかにする．【結論】ゾニサミドは，aSによって惹起されるドパミン神経細胞変性を緩和させる効果をもつことが示唆された．aSの凝集体形成に対する効果から，その機序について考察する．

P(3)-090
尿酸と神経保護作用についての実験的研究

愛媛大学大学院病態治療内科
久保　円，岩城寛尚，西川典子，辻井智明，永井将弘，野元正弘

【目的】尿酸値が高くなるほど神経疾患における疾患リスクが低くなるという調査があり，パーキンソン病発症率も低下する．このことから，尿酸のもつ神経保護作用を，尿酸の前駆物質であるイノシンを投与したパーキンソン病モデルマウスを用いて検討した．【方法】マウスを6つのグループにわけ（n=10），7日後に線条体のドパミン含有量をHPLCにて測定した．A群：control群：生理食塩水を皮下に投与した．B群：イノシン群：イノシン 30mgを1回経口投与した．C群：MPTP①群：MPTP 15 mg/kgを2時間ごとに4回（計60mg/kg）皮下に投与した．D群：イノシン+MPTP①群：イノシン 30mgを経口投与し，15分後にMPTP 15 mg/kgを2時間ごとに4回した（計60mg/kg）皮下に投与．E群：MPTP②群：MPTP 15 mg/kgを1回皮下に投与した．F群：イノシン+MPTP②群：イノシン 30mgを経口投与し，15分後にMPTP 15 mg/kgを1回皮下に投与した．【結果】A群のドパミン含有量は5.67±2.70μg/g（mean±SD）であった．C群では0.89±0.73に，D群では1.28±0.91に減少した．C群とD群の間に有意差はなかった．E群では3.04±2.03に，F群では7.32±3.93になった．E群とF群の間に有意差が得られた（$p<0.01$）．【結論】MPTP高濃度投与（60mg/kg）においては，イノシンの投与によりドパミン含有量は低下した．しかし，MPTP低濃度投与（15mg/kg）においては，イノシンの投与によりドパミン含有量を保持した．このことから，イノシンには，MPTPによる線条体ドパミン神経細胞への変性を保護する可能性が示される．

P(3)-091
パーキンソン病モデルラットに対するα7ニコチン性受容体作動薬による神経保護作用

[1]札幌医科大学医学部神経内科，[2]京都薬科大学病態生理学
鈴木秀一郎[1]，鈴木紘美[1]，大橋乃理子[1]，松村晃寛[1]，久原　真[1]，川又　純[1]，下濱　俊[1]，高田和幸[2]，北村佳久[2]

【目的】孤発性パーキンソン病の有病率と喫煙歴との間には負の相関が認められ，ニコチンによる神経保護作用の可能性が指摘されている．これまでの検討において，6-hydroxydopamine (6-OHDA) 導入パーキンソン病モデルラットで，選択的α7ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) 作動薬DMXBAはメタンフェタミン誘発異常旋回運動を抑制し，ドーパミン神経細胞保護効果を示した．上記ラットの中脳黒質領域では免疫組織学的に，ミクログリアの活性化が認められた．本年度は神経保護効果の機序を調べるため，ラット中脳黒質におけるα7nAChRの発現解析を行うと共に，6-OHDA導入パーキンソン病モデルラットにおいてDMXBAがミクログリアの活性化に対し抑制効果を示すかを検討した．【方法】Sprague-Dawley雌性ラット（各群n=5，6）を深麻酔下で脳定位装置に固定し，6-OHDAを片側内側前脳束にマイクロシリンジを用いて微量投与した．DMXBAあるいはvehicleを6-OHDA投与部位に同時及び投与1，3日後に投与した．ミクログリアのマーカーである抗イオン化カルシウム結合アダプター分子1 (Iba1) 抗体を用いて免疫染色を行った．更に，デンシトメトリー解析を行い比較解析した．【結果】中脳黒質ドーパミン神経細胞領域において，α7nAChRの発現がドーパミン神経細胞だけでなくミクログリアにも静止型・活性型ともに認められた．ミクログリアの活性化に対する抑制効果は6-OHDAと同時では認められたが投与1，3日後のDMXBA投与群では認められなかった．【結論】6-OHDA導入パーキンソン病モデルラットで，α7nAChR作動薬であるDMXBAの中脳黒質ドーパミン神経細胞に対する保護効果はミクログリアを介した間接的な作用ではなく，中脳黒質ドーパミン神経細胞への直接作用であることが示唆された．

P(3)-092
カイコ尿酸代謝におけるDJ-1の役割

[1]明治薬科大学バイオインフォマティクス，[2]九州大学大学院，[3]東京大学大学院，[4]情報・システム研究機構ライフサイエンス統合データベースセンター
天竺桂弘子[1]，川名夏生[1]，野島陽水[1]，伴野　豊[2]，嶋田　透[3]，坊農秀雅[4]，佐藤準一[1]

【目的】パーキンソン病 (Parkinson disease；PD) の原因遺伝子DJ-1は，抗酸化能，転写調節，プロテアーゼ活性を有することが報告されている．DJ-1の機能喪失によりPDを発症するが，分子機序の詳細は不明である．カイコは全ゲノム解読が完了し，ヒト疾患関連遺伝子オルソログを有することが明らかとなっている．これまでに我々はカイコDJ-1 (BmDJ-1) の抗酸化能について報告した．本年は，尿酸代謝系に異常を来し，BmDJ-1変異が示唆される自然変異体*op*を用いてBmDJ-1の機能解析を行った．【方法・結果】はじめに，*op*脳におけるBmDJ-1と*B.mori* thyrosine hydroxylase (BmTH) の発現をRT-PCRで検討したところ，正常型と比較してBmDJ-1およびBmTHのmRNAの発現が顕著に低下していた．また，*op*ではBmDJ-1タンパク質は酸化型にシフトし，Rotenoneによって酸化ストレスを負荷すると正常型と比較してそのLD50値が約70%低下した．また，*op*組織および体液中の尿酸量を測定したところ，尿酸代謝に関与する組織および体液において尿酸量が顕著に低下していた．次に*op*および正常型におけるMicroarray 解析とそれに続くKeyMolnetによるパスウェイ解析の結果，DJ-1を始点とする新規な尿酸合成経路の存在が予測され，*op*ではその経路に関与する遺伝子の発現が全て低下していた．また正常型にUV照射によるストレスを負荷した場合にも，同様の結果を得た．【結論】BmDJ-1は今回同定した尿酸代謝パスウェイの上流に位置し，尿酸合成を制御している可能性が示唆された．種々のストレスを受けることによりBmDJ-1が強度に酸化し機能を失うと，下流のシグナル伝達の低下を来たし，体内の尿酸量が低下していると思われる．

P(3)-093
ATP13A2変異メダカの解析

[1]京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学，[2]慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
樽野陽亮[1]，谷口善仁[2]，松井秀彰[1]，上村紀仁[1]，山門穂高[1]，高橋良輔[1]

【目的】PARK9はKufor-Rakeb症候群とも言われる常染色体劣性遺伝形式の若年発症遺伝性パーキンソン病の一つである．臨床症状は，L-DOPA反応性のパーキンソニズムに加え，若年性認知機能障害，錐体路症状，ミオクローヌス等の症状を呈する．PARK9の責任遺伝子はATP13A2が同定され，ライソゾームに局在する10回膜貫通型のATPaseをコードし，何らかのカチオンの輸送に関わることが予想されている．しかしながら，その詳細な機序は未だ不明である．ATP13A2変異メダカを用いて，その機序を解明することを目的とする．【方法】ATP13A2変異メダカをTILLING (Targeting Induced Local Lesions In Genomes) 法にて作成し，そのパーキンソン病モデル動物としての適性及びパーキンソン病の機序につき解析する．【結果】我々はTILLINGライブラリーよりATP13A2変異メダカを得た．これは，メダカ第7番染色体にあるATP13A2遺伝子のうち，エクソン12/13間での点変異によりエクソン13のskippingが生じており，ヒトで認められる変異と同様であった．ATP13A2変異メダカは，加齢性のドパミン神経細胞の脱落を認めた．また，ATP13A2ノックダウン培養細胞ではαシヌクレインの蓄積が報告されているが，我々の変異メダカでは9か月齢では明らかなαシヌクレインの蓄積は確認できず，引き続き詳細な検討を行なっている．【結論】我々はパーキンソン病モデル動物の一つとしてATP13A2変異メダカを作成した．PARK9がライソゾーム病であるのか，あるいはα- synucleinopathyであるのかを含め，詳細な検討を続けている．

P(3)-094
メダカを用いたGBA変異とパーキンソン病の関連性の解析

[1]京都大学大学院医学研究科臨床神経学，[2]大阪大学大学院医学研究科放射線基礎医学，[3]京都大学大学院農学研究科海洋生物機能，[4]京都大学大学院医学研究科放射線遺伝学，[5]Zoological Institute, Division of Cell Biology and Cell Physiology, Technische Universitat Braunschweig，[6]順天堂大学医学部神経生物学・形態学講座
上村紀仁[1]，松井秀彰[5]，藤原－石川智子[2]，木下政人[3]，小池正人[6]，山門穂高[1]，植村健吾[1]，内山安男[6]，藤堂　剛[2]，武田俊一[4]，高橋良輔[1]

【目的】近年，疫学研究からGBA (glucocerebrosidase gene) 変異がパーキンソン病の危険因子であると報告されているが，その機序の解明を目的とした．【方法】TILLING (targeted induced local lesions in genomes) 法にてGBA mutant medakaを作成し，その表現型を解析した．【結果】TILLING法にてGBA nonsense mutant medakaと複数のGBA missense mutant medakaが得られた．Homozygous GBA nonsense mutant medakaはglucocerebrosidaseの酵素活性を完全に欠損していた．ヒトやマウスにおいてglucocerebrosidaseの酵素活性を欠損していると出生後間もなく致死的となるが，homozygous GBA nonsense mutant medakaは月単位で生存した．この変異体は出生後2か月で行動異常を示し，5か月までに死亡した．このmutant medakaの病理学的解析では，alpha-synucleinの蓄積，p62蛋白の凝集体形成，Cathepsin D-positive punctaの減少が認められた．【結論】Homozygous GBA nonsense mutant medakaは月単位で生存し，当研究目的に対するモデル動物として有用であると考えた．このmutant medakaにおけるalpha-synuclein蓄積の一因としてオートファジー・ライソソーム経路の障害が挙げられ，この病態機序がGBA変異とパーキンソン病の関連性における重要性が示唆された．

P(3)-095
パーキンソン病に対する脳深部刺激術後の認知機能：STN-DBSとGPi-DBSの比較

[1]山口大学大学院神経内科学，[2]山口大学大学院脳神経外科学
安部真彰[1]，尾本雅俊[1]，川井元晴[1]，神田　隆[1]，藤井正美[2]

【はじめに】進行期パーキンソン病に対する脳深部刺激術は視床下核刺激術 (STN-DBS) が選択されることが多いが，最近，STN-DBS後に前頭葉機能の一部である遂行機能（言語流暢性，注意機能）を有意に悪化させることが報告されている．特に高齢者でSTN-DBS後に認知機能が低下する可能性が指摘されている．このため，現在，高齢のパーキンソン病患者を中心に淡蒼球刺激術 (GPi-DBS) を施行する頻度が高くなっている．今回我々はSTN-DBS及びGPi-DBS施行前後での認知機能の変化を検討した．【目的】STN-DBS及びGPi-DBSの術前，術後の認知機能の変化を明らかにする．【方法】対象は2000年～2012年にDBSを施行されたパーキンソン病患者のうち，術前，術後1年後に神経心理学的検査が施行されたSTN-DBS14例（平均60.7歳）とGPi-DBS2例（平均76歳）．WAIS-Ⅲ，Frontal Assessment Battery (FAB)，Mini Mental State (MMSE)，Trail Making Test (TMT) における術前後の変化を検討した．【結果，考察】STN-DBSではWAIS-III，FAB，MMSE，TMTのいずれも術前，術後に有意な差はみられなかった．GPi-DBSはMMSEが術前平均24，術後平均18.5と低下する傾向にあった．しかし，STN-DBSでは術後FABの低下が続く例や，術後の精神症状が強く刺激を中止する例が1例ずつあった．GPi-DBSは術後の認知機能を悪化させないとされるが，症例が少ないため，今回の検討ではSTN-DBSとの明らかな差は得られなかった．今後の症例の蓄積が重要と考えた．

P(3)-096
パーキンソン病におけるGPi-DBSの運動機能改善効果に関する諸問題

[1]北里大学医学部神経内科学，[2]北里大学医学部脳神経外科学，[3]北里大学病院精神神経科
滝山容子[1]，佐藤澄人[2]，礒本明彦[3]，井島大輔[1]，古澤英明[1]，飯塚高浩[1]，梁　正淵[1]，荻野美恵子[1]，荻野　裕[1]，西山和利[1]

【目的】パーキンソン病におけるGPi-DBSの運動機能改善効果について，刺激調整の過程で遭遇する問題点を検討した．【方法】対象は手術時平均年齢61.7歳のGPi-DBS 6症例．UPDRS part III，投薬量 (LED)，DBS刺激強度，ADLに関わる臨床徴候の術後変化につき評価した．【結果】6症例のDBS適応基準はWearing-off 5例，camptocormia 1例．GPi選択基準の内訳は，認知機能障害によるSTN-DBS適応外 4例，dropped head・重度ジスキネジア 1例，camptocormia 1例．認知機能障害合併の4例は全例で遂行機能障害と前頭葉脳血流低下があり，2例で知的機能障害，2例で抑鬱傾向を認めたが，術後認知精神症状の明らかな増悪はなかった．6例とも術後UPDRS part IIIは改善し，on時改善率は43.5±26.2%であった．投薬量 (LED) の術後増加率は113.6±12.3%であった．Wearing-off 5例は全例で術後offが消失したが3例で6～20か月以内に日内変動が出現した．4例で術後6～28か月以内に刺激強度が限界値に到達し調整困難となった．dropped head・重度ジスキネジア症例では，背側刺激ですくみ足改善，dropped head増悪，腹側刺激ですくみ足増悪，dropped head改善傾向を示し，マルチプログラミング機能による，異なる強度の2電極単極刺激が必要となった．4例で術前にすくみ足 (on時3例，off時1例) があり，術後すくみによる転倒傾向がADLに関わる主問題となった．【考察・結論】GPi-DBSでは刺激調整と投薬増量の併用でon時の運動機能の改善がみられ，比較的早期の段階で刺激強度の限界値に到達する．術後経過において，すくみ足による転倒傾向がADLを低下させる可能性が高い．刺激部位により症状改善効果に相違があり，より複雑な調整が必要となるが，GPiの局所機能解剖を考察する上で興味深い．

P(3)-097
視床下核脳深部刺激術後のパーキンソン病患者における言語障害の解析

[1]名古屋大学医学部神経内科，[2]名古屋大学医学部耳鼻咽喉科，[3]名古屋大学医学部脳神経外科
坪井　崇[1]，渡辺宏久[1]，田中康博[1]，大嶽れい子[1]，伊藤瑞規[1]，千田　譲[1]，
原　一洋[1]，藤本保志[2]，梶田泰一[3]，祖父江元[1]

【目的】パーキンソン病（PD）において，視床下核脳深部刺激術（STN-DBS）の運動機能障害改善に対する有効性は確立されている．一方で，STN-DBS後に言語障害が出現もしくは悪化する例があることが報告されているが，その病態は未だ解明されていない．【方法】対象は当院脳神経外科でSTN-DBSを受けたPD患者72例．言語機能として標準ディサースリア検査，GRABS尺度，吃音尺度，発声持続時間，声のハンディキャップ指数を評価し，合わせてUPDRS III，UPDSR IV，Schwab & England scale，高次脳機能検査（MMSE，MoCA-J，語想起，Digit Span，Stroop test，Line orientation），精神面評価（HAD，FrSBe），PDQ-39を施行した．術後の頭部CTでDBS電極の位置を特定した．喉頭鏡による咽喉頭の観察を行った．統計学的解析は，標準ディサースリア検査，吃音尺度，発声持続時間を指標に因子分析と階層型クラスター分析を行った．さらに群毎に臨床特徴，画像所見，喉咽頭所見を比較検討した．【結果】因子分析，クラスター解析の手法を用い，言語障害のタイプは運動低下性構音障害群，吃音群，声帯･呼吸障害群，痙性構音障害群，リズム障害群の5群に分類された．吃音群では認知機能が不良であった．痙性構音障害群では左右いずれかの電極がSTNのより外側に位置している傾向があった．【結論】STN-DBS後のPD患者においては，PD固有の運動低下性言語障害に加えて，リズム障害群，声帯・呼吸障害群，吃音群，痙性構音障害群に分類され，各群の病態は異なっていると考えられた．さらに，各群に応じて治療法が異なる可能性があり，病態に応じた治療法の開発が求められる．

P(3)-098
パーキンソン病に対する脳深部刺激術における術前適合度とfollow中の予後不良要因

[1]田附興風会医学研究所北野病院神経内科，[2]田附興風会医学研究所北野病院脳神経外科
齋木英資[1]，戸田弘紀[2]，西田南海子[2]，岩崎孝一[2]，松本禎之[1]

【目的】パーキンソン病（PD）患者の脳深部刺激術（DBS）における予後不良要因を検討する．【方法】対象は2009年から2011年にDBSを施行し，外来で継続的にfollow upしているPD患者28例，うち視床下核（STN-DBS）23例，淡蒼球内節（GPi-DBS）5例．術前の適応検討チェックリストによる適合度（A，B，C，D，A～CはDBSの有用性ありと判定，Dはリスクによっては有用性ありと判定）とfollow up中のclinical eventの関係を検討した．Clinical eventとしては，死亡，ヤール重症度悪化，継続的介入が必要な精神症状，認知障害による社会的介入とした．【結果】STN-DBS施行例は適合度A～C群12例，D群11例．GPi-DBS施行例は適合度A～C群2例，D群3例．うち，clinical eventは各々1例，2例，2例，1例で認めた．STN-DBS適合度A～C群でのclinical eventは術前から存在する併発症による重症度悪化であり，PDと直接の因果関係はないと考えられた．他のclinical eventはSTN-DBS適合度D群が精神症状と重症度悪化，GPi-DBS適合度A～C群が死亡と重症度悪化，D群が重症度悪化であった．【結論】今回の検討からは適合度がA～CであればSTN-DBSの有用性が高いと判断して矛盾はないと考えられ，適応判定チェックリストは有用であることが示唆された．GPi-DBS例でclinical eventが多く認められたことはSTNとの適切なtargetの使い分けについて更に知識の集積が必要であることを示しているものと考えた．

P(3)-099
パーキンソン病における両側視床下核刺激療法の日常生活活動への長期的影響

[1]日本福祉大学健康科学部，[2]名古屋市立大学大学院医学研究科神経内科学，[3]名古屋市立大学病院リハビリテーション部，[4]名古屋市立大学病院脳神経外科，
[5]順天堂大学運動障害疾患病態研究・治療講座
宮田美和子[1]，坪井理佳[3]，藤井園子[3]，清水陽子[3]，石井文康[1]，山中武彦[1]，
大喜多賢治[2]，岡　雄一[4]，梅村　淳[5]，松川則之[2]

【目的】パーキンソン病（PD）に対する両側視床下核脳深部刺激療法（STN-DBS）の術後5年までの日常生活活動（ADL）の長期効果について検討した．【対象】1999年10月～2005年3月までにbil STN-DBSが施行されたPD患者25名（男性8名，女性17名），術前の年齢60.9±10.0（mean±SD）歳，罹患年数13.3±7.6年，Hohn & Yharの分類on時2.0±0.9，off 3.6±0.6．【方法】術前onとoff時，術後1ヶ月，術後1年，術後5年のon時にUnified Parkinson's Disease Rating Scale partII（UPDRS-II）を評価した．【結果】2例がPDの進行，4例が他疾患による死亡が原因で術後5年の評価を実施できなかった．術後5年のレボドパ換算使用量は，preの57.9%減で，服薬量の減量効果を認めた．UPDRS-IIの総得点は，術前onと比較し，術後1年までは有意な差を認めなかったが，術後5年では術前よりも有意にADLが低下していた．術前offとの比較では，術後5年まで有意な改善効果を認めた．下位項目では，流涎，嚥下，入浴，歩行の項目で，術前と比較し術後5年に有意に悪化し，寝返り，転倒の項目でも悪化傾向にあった．【結論】STN-DBSの術後5年までのADLは，術前on時と比較し徐々に低下していくが，術前のoff時と比較すると一定の治療効果を認める．

P(3)-100
視床下核脳深部刺激療法の髄液中レボドパ濃度への効果

[1]千葉大学大学院医学研究院神経内科，[2]千葉大学大学院医学研究院脳神経外科，
[3]獨協医科大学排泄機能センター
山本達也[1]，内山智之[1,3]，樋口佳則[2]，平野成樹[1]，朝比奈正人[1]，
山中義崇[1]，桑原　聡[1]

【目的】視床下核脳深部刺激療法（STN-DBS）は進行期パーキンソン病患者の運動症状を劇的に改善させるが，作用機序は不明である．STN-DBSはレボドパ反応性を示す患者に有効であるため，STN-DBSは脳内のレボドパ濃度に影響している可能性がある．そこで我々はSTN-DBSを施行した7名のパーキンソン病患者につき手術前・後の髄液中レボドパ濃度を測定した．【方法】7名のパーキンソン病患者（男4名，女3名，平均年齢67±6.5歳，平均罹病期間13.8±4.5年）について手術前・後で髄液中レボドパ濃度を測定した．術後評価時期は3ヶ月後が3人，6ヶ月後が1人，1年後が3人であった．術前の平均レボドパ換算投与量は870±120mgで，UPDRS part3はoff時の平均点数が44.7±11.2点，on時の平均点数が22±13.4点であった．【結果】STN-DBS術後に平均レボドパ換算投与量は870±120mgから366±144mgに，UPDRS part3のoff時の平均点数が44.7±11.2点から18.2±9.6点に有意に減少した．UPDRS part3 on時の平均点数も22±13.4点から13.5±8.4点に減少したが有意差はなかった．髄液中平均レボドパ濃度は術前の139±62ng/mlから219±144ng/mlに上昇していたが有意差はなかった．【考察】STN-DBS術後に平均レボドパ換算投与量が有意に減少したにも関わらず，髄液中平均レボドパ濃度は術後に有意差はないもののやや上昇していた．最近の研究によりSTN-DBSは胃排泄能を改善させる効果があることがわかっているが，術後に胃排泄能が改善しレボドパの吸収が改善したことで平均レボドパ換算投与量の減少にも関わらず髄液中平均レボドパ濃度が減少しなかったと考えられる．【結論】STN-DBSは髄液中のレボドパ濃度を維持することで運動症状改善に寄与している可能性が考えられる．

P(3)-101
脳深部刺激療法のトラブルシューティングの検討

[1]順天堂大学医学部脳神経内科，[2]順天堂大学医学部脳神経外科，[3]順天堂大学医学部運動障害疾患病態研究・治療講座
大山彦光[1]，西川奈津子[1]，中島明日香[1]，下　泰司[1,3]，中島　円[2]，
梅村　淳[2,3]，石井尚登[2]，新井　一[2]，服部信孝[1,3]

【目的】脳深部刺激療法（DBS）はパーキンソン病（PD）の運動合併症に対する有効な治療であり，本邦でも症例数が増加している．しかし，術後に効果が不十分な症例も少なからずあり，適応の選択，手術，術後調整の各ステップでトラブルが起こりうる．本研究では，DBS後に症状改善目的に入院となった例において，その原因，対処法について検討する．【方法】当院または他院で過去にパーキンソン病に対してDBSを施行された患者が，2006年から2012年に入院となった全70件（男：女=31：39）について，入院の原因，対処法および，入院時と退院時のUnified Parkinson's disesase rating scale part III（UPDRS-III）の改善を調査した．【結果】平均年齢は62.9±7.5歳（mean±SD）であった．入院となった理由のうち14例はPDまたはDBSと関連のない疾患の診療のためであった．56例のうち，33例はパーキンソン病に伴う運動症状・運動合併症・非運動症状の改善目的，17例は感染に対する対処目的であり，6例は刺激装置のバッテリー交換目的であった．手術からの経過年数はそれぞれ1.9±1.3年，2.3±1.6年，4.6±1.1年であった．入院時の平均UPDRS part3（内服on・刺激on）の点数は25.3±11.2であり，退院時18.5±8.0であった（-6.6%，paired T test，p<0.05）．対処法としては刺激のみ調整が6例（10.7%），内服のみ調整が3例5.4%），刺激および薬剤の調整が34例（60.7%），外科的処置13例（25.0%）であった．【結論】DBSのトラブルは各ステップでおこり，刺激および内服の調整に加えて外科的処置など包括的な対応が必要である．神経内科医と脳外科医が協力してトラブルシューティングを行うことにより，症状が有意に改善する．

P(3)-102
パーキンソン病患者の，視床下核脳深部刺激療法後の体重変化と影響する因子の検討

[1]西新潟中央病院神経内科，[2]西新潟中央病院栄養管理室，[3]西新潟中央病院脳神経外科
長谷川有香[1]，黒羽泰子[1]，谷　　卓[1]，松原奈絵[1]，名和千沙[2]，
白水洋史[3]，村上博淳[3]，増田　浩[3]，小池亮子[1]

【目的】パーキンソン病患者に対する視床下核脳深部刺激療法（STN-DBS）は，wearing-off現象やdyskinesiaの軽減，薬剤投与量の減量などに効果があり，有意義な治療法の一つである．術後に体重増加を来すことがあり，その実際を調べ，影響する因子について検討した．【方法】対象は両側STN-DBSを受けたPD患者32例（男:女=15:17，平均発症年齢49歳，手術時平均年齢58歳）．術前と術後3カ月，1年，2年各々の時点での，体重，運動症状とdyskinesiaの程度，L-dopa投与量，血液所見（TC，TG）とを評価した．運動合併症の程度をUPDRSIIIon/off scoreで，dyskinesiaの程度をUPDRSIV（32+33）scoreで評価した．【結果】術前（n=32）の平均は各々，BMI22.2，UPDRSIIIon/off=13/27，IV（32+33）=2，L-dopa投与量452mgだった．術後3カ月（n=32）の平均は，術前と比較した体重変化率+5.4%，BMI23.3，UPDRSIII on/off=4/7，IV（32+33）=0，L-dopa投与量237mg，術後1年（n=15）の平均は，体重変化率+7.2%，BMI25.0，UPDRSIIIon/off=6/7.7，IV（32+33）=0.4，L-dopa282mg，術後2年（n=11）では，体重変化率+6.3%，BMI22.4，UPDRSIIIon/off=12/15，IV（32+33）=0.8，L-dopa250mgだった．術後は運動症状と合併症が改善し，術後3カ月と1年のBMIはいずれも有意に増加した（P<0.0001，P=0.01）．3カ月後の体重増加率は，UPDRSIV（32+33）scoreの軽減と有意に相関した（P=0.003）．UPDRSon/offscore変化とは相関しなかった．男女共に1年後まで体重が増加し2年後には減少に転じ，女性でより増加率が大きかった（3ヶ月後男:女=3.4%:7.2%，1年後5.5%:9.8%，2年後3.7%:8.8%）．術前後でTC，TG，食事量に変化無かった．【結論】STN-DBS後，運動症状は明らかに改善した．術後に体重が増加しやすく，特に女性で顕著だった．術後のdyskinesiaの軽減による消費エルギー量の減少が体重増加の一因であるのに加え，体脂肪の増加や食欲の亢進など種々の要因も考えられる．

P(3)-103
日本語版9-item Wearing-off Questionnaires（WOQ-9）の感度および特異度の検討

[1]福岡大学病院神経内科，[2]順天堂大学脳神経内科，[3]順天堂越谷病院脳神経内科，[4]順天堂静岡病院脳神経内科，[5]岡山旭東病院神経内科
深江治郎[1]，樋口正晃[1]，小林智則[1]，波田野琢[2]，頼高朝子[3]，大熊泰之[4]，柏原健一[5]，森　秀生[3]，服部信孝[2]，坪井義夫[1]

【目的】パーキンソン病（PD）は病期の進行とともにWearing-offが出現する．Wearing-offは運動症状から非運動症状にも及び発見が困難なケースが少なくない．そうしたWearing-offをスクリーニングする有用な方法として9 item Wearing-off questionnaires（WOQ-9）がある．実際，米国の研究ではWOQ-9は高い感度を示している．WOQ-9は日本語に訳され，翻訳のバリデーションは終了しているが，実際に臨床的に使用され信頼性を立証されてはいない．今回，我々は日本語版WOQ-9の有用性を示すために，日本語版WOQ-9の感度および特異度の検討を行った．【方法】対象はPDで外来加療を行っている患者を中心に調査を行った．日本語版WOQ-9をPD患者に回答してもらい，その結果でWearing-offを判断する．一方，医師は問診，診察および症状日誌などを参考にしてWearing-offの有無を判断する．日本語版WOQ-9の結果と医師の診断が一致するかを検討した．【結果】PD患者は50名（男性20名，女性30名）．平均年齢69.4歳，平均治療期間4.9年，平均Yahr stage 2.7であった．日本語版WOQ-9の真陽性22名，偽陽性14名，偽陰性3名，真陰性11名であり，日本語版WOQ-9の感度88%，特異度44%であった．また，日本語版WOQ-9の結果からもWearing-offの症状は運動症状，非運動症状の多彩な症状をきたすことは判明した．【結論】日本語版WOQ-9は欧米と同様に高い感度を示したことより，Wearing-offを発見するためのツールとなり得ると考えられた．Wearing-offの症状が多彩であることが日本語版WOQ-9により改めて示された．

P(3)-104
パーキンソン病（関連疾患含）に伴うすくみ足におけるゾニサミドの長期的効果の再検討

横浜南共済病院地域支援センター神経内科
岡田雅仁

【目的】すくみ足（FOG）は，パーキンソン病（PD）及び関連疾患（PS）において治療に抵抗する症状である．ゾニサミド投与により短期的に効果を認める報告を行ったが，同症例群の長期的な効果について，すくみ足評価表（FOGQ）及び一部の症例に対して作用機序として注目される脳血流の変化を検討する．【方法】対象は，ほぼ日常的にすくみ足を呈するPD6例及びPS症例2例の計8例（平均75.4歳）である．パーキンソン病で使用するゾニサミド25mg/日 を投与し，使用前と1ヶ月後及び24ヶ月後のFOGQの比較により判定した．また，その中から薬剤変更のない4例に対して脳血流SPECTを施行し，投与前後の 評価を行った．【結果】FOGQ合計点の平均は，ゾニサミド使用前，1ヶ月後及び1年後はそれぞれ平均12.13点，10.38点，10.5点で，有効例 を中心に1ヶ月から1年後の評価はほぼ同じであった．使用前後での脳血流SPECTでは，FOGQが改善した3例中2例で前頭葉の一部で上昇していたZスコアの低下が認められた．【結論】オープン試験であるが，FOGに対して初期に効果が認められた症例では，長期的にもゾニサミドは有効であった．その一部では，前頭葉の局所的血流改善が示唆され，ゾニサミドの同部位に対する作用も考えられた．今後，多くの症例でゾニサミドのFOGに対する効果について様々な面から検証される必要があると思われる．

P(3)-105
Parkinson病治療に於けるzonisamide100mgから25mgへの変更による症状変化の検討

日本医科大学病院神経内科
太田智大，永山　寛，熊谷智昭，野上　茜，滝沢まどか，小澤明子，酒巻雅典，山崎峰雄，片山泰朗

【目的】zonisamide は元々日本で開発された抗てんかん薬であるが，抗Parkinson病薬としての効果が示され，すでに臨床でも使用されている．しかし，治験時のデータ以外にzonisamideの投与量と臨床症状の比較検討した文献はみられない．今回我々は，Parkinson病患者に安定して使用しているzonisamide 100mgを25mgに変更したときの症状変化の比較を行った．【方法】元々，Parkinson病の治療目的として，zonisamide 100mg錠剤 1錠を最低12ヶ月間，用量の変更無く投与していた患者のzonisamide 100mg錠剤を，25mg錠剤1錠へ変更した．評価の観察は変更から12週とし，その間，他の抗Parkinson病薬の変更はしないこととした．評価はUPDRSを用いて，それぞれ0・2・4・8・12週に行った．統計手法として，反復測定分散分析（repetitive measure analysis of variance）による群内比較を行った．【結果】合計7例のPDが検討に参加し，脱落者は無かった．平均年齢は64.77歳で，平均罹病期間は9.27年，平均mHY stageは2.86であった．観察期間の12週を通して，UPDRS Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ，Ⅰ～Ⅲの合計（各々，P=0.12，0.85，0.49，0.43，0.49）の全てにおいて有意な変化を認めなかった．また静止時振戦，動作時振戦，筋強剛，指タップ，姿勢の安定の各項目においても有意な変化を認めなかった．【結論】zonisamideの減量にて，明らかな症状の悪化は認められなかった．zonisamideは高容量にて眠気やふらつきといった副作用を認めやすくなるため，特に高齢者のParkinson病患者に対する投与量としては，25mgでも効果的である可能性が示唆された．

P(3)-106
ドパミン調節異常症候群関連行動障害にperospironeが有効であったParkinson病の3例

[1]明日佳高橋脳神経外科病院脳神経内科，[2]明日佳高橋脳神経外科病院脳神経外科
磯部千明[1]，井上道夫[2]，笹森由美子[2]，松村茂樹[2]，高橋八三郎[2]

【背景・目的】Parkinson病（PD）におけるドパミン調節異常症候群（Dopamine dysregulation syndrome: DDS）に，ゴールドスタンダートとされる治療法はない．『パーキンソン病治療ガイドライン2011年』では，‘ドパミン補充療法薬の減量・変更・中止を試みる’とされている．しかし，実際の臨床現場では，その指針通りに対応できず，難渋する病態であると考えられている．【対象・方法】〔症例1〕高年齢の男性．主訴：“農具を分解しては壊してしまう”．罹病期間6年間，重症度（H&Y:2），耐糖能（HbA_1C）5.7%．〔症例2〕中高年の女性．主訴：“部屋を片付け続け余計にちらかしてしまう”．罹病期間12年間，重症度（H&Y:2.5），耐糖能（HbA_1C）5.2%．〔症例3〕高年齢の男性．主訴：“自分が何をしたいのか分からなくなってしまった”．罹病期間13年，重症度（H&Y:2.5），耐糖能（HbA_1C）5.5%．【結果】症例1，2，3ともドパミン補充療法薬の減量を指導したが頑なに拒否されたため，perospirone（PER）を少量追加した．PERを追加併用後は，3例とも一連の行動障害が消失した．また，抗PD薬の自己内服の中止と減量に同意した．PERの併用は12週間以内で漸減中止したが，DDS関連行動障害の再燃を認めなかった．また，錐体外路症状の増悪および耐糖能の悪化も認めなかった．【結論・考察 】DDS関連行動障害にPERが有効であったPD病の3例を報告した．PERは，DDS関連行動障害を発症したPD患者に対して有用な治療法の一つであると考えられた．たとえ従来提唱されているDDSに関連する事象がなかったとしても，DDS関連行動障害が出現する可能性があることを念頭に置く必要がある．

P(3)-107
Pyridostigmineによるパーキンソン病に伴う起立性低血圧症の治療

[1]かわしま神経内科クリニック，[2]国立相模原病院神経内科
川嶋乃里子[1]，堀内惠美子[2]，横山照夫[2]，長谷川一子[2]

【目的】パーキンソン病（PD）の起立性低血圧症（OH）への治療は十分確立していない．近年Pyridostigmine（Pyr）の効果が報告されているが，単回投与報告が多い．私どもはPyrのOHへの効果と夜間高血圧症への影響を検討したので報告する．【方法】対象はAAN consensus statement（1996）を満たすOHを伴うPD患者．Pyr 30 mgを朝昼食後2回内服投与し，1週後の評価で効果不十分であれば60 mgを朝昼食後2回に増量した．評価は投与前と投与1週後で行い，増量した場合は2週後でも行った．評価項目は，1）血圧脈拍測定（5分安静臥床後，起立後1分，3分，5分），2）24時間自由行動下血圧測定（30分毎に測定し，起床区間と就寝区間で分けて検討），3）投与後の自覚症状の改善，4）患者満足度，5）副作用とした．【結果】PD2例（男性2例，平均68.5歳），認知症を伴うPD（PDD）3例（男性2例，平均76.7歳）が対象となり，PDD2例を除く3例はdroxidopaやmidodrineを内服中で，Pyrを追加投与した．PDD1例は高血圧症を合併していた．1）収縮期血圧（SBP），拡張期血圧（DBP），脈拍（PR）の比較では，起立3分後平均SBPはPyr 60 mg/dayで上昇（投与前81.6 mmHg，後96.4 mmHg，$p = 0.075$），起立3分後平均DBPはPyr 120 mg/dayで上昇（前44.7 mmHg，後61.3 mmHg，$p = 0.042$），起立前－後3分のSBP減少はPyr 60 mg/dayで改善傾向（前39.2 mmHg，後25.6 mmHg，$p = 0.053$）であった．2）就寝区間血圧では，平均SBPはPyr 60 mg/dayで軽度低下（前147.8 mmHg，後138.3 mmHg，$p = 0.083$）した．3）倦怠感減少1例，立ちくらみ減少2例．4）軽度改善2例，中等度改善1例で，後者ではPyr 120mg /day単剤で歩行距離が延長した．5）1例で下痢には至らないが便秘が改善した．【結論】Pyrは起立時のSBPよりDBPを改善し，就寝中血圧を上昇させにくい傾向があり，OHを伴うPDに最初に単剤で試みる価値があると考えられた．さらに多数例での検討が必要である．

P(3)-108
早期未治療パーキンソン病患者における食事性低血圧と起立性低血圧

千葉大学医学部神経内科
山中義崇，朝比奈正人，藤沼好克，片桐　明，桑原　聡

【目的】食事負荷試験とhead-up tilt試験を用いて未治療パーキンソン病（PD）における食事性低血圧（PPH）と起立性低血圧（OH）を評価した報告はない．我々は，早期未治療PD患者において両試験を行い，PPHとOHの頻度を確認する．【方法】対象は経過2年以内で未治療のPD33例（男15例，女18例；平均年齢65±8.7歳；平均罹病期間1.3±0.5年）．食事負荷試験には375kcalの流動栄養食を用い，食前および食後45分間における血圧を3分毎に測定した．収縮期血圧が食事負荷により20 mmHg以上低下する場合をPPHとした．70°head-up tilt試験では，起立後3分以内に収縮期血圧が20 mmHg以上，あるいは拡張期血圧が10 mmHg低下する場合をOHと定義した．さらにR-R間隔変動係数（$CV_{R\text{-}R}$）を算出した．【結果】食事負荷試験では2例でPPHを認めたが（6%），2例とも収縮期血圧低下は20 mmHg程度と軽度であった．食前後でPD群における収縮期血圧（130±19 mmHg→129±29 mmHg）と拡張期血圧（73±11 mmHg→74±10 mmHg）に有意な変化はなかった．起立試験では6例でOHを認めた（18%）．PD群において起立時に収縮期血圧（133±20 mmHg→125±23 mmHg）は有意に低下したが（$p<0.05$），拡張期血圧（72±11 mmHg→72±14 mmHg）に有意な変化はなかった．PPHとOHが併存する例は存在しなかった．$CV_{R\text{-}R}$が施設基準値を下回る症例は7例（21%）で，PD群における平均は2.4±2.0%であった．【結論】今回検討した早期未治療PD群ではOHに比べPPHの頻度は低かった．PPHとOHを併発する症例がなかったことからは，病早期のPDにおいてPPHとOHの機序が異なる可能性が示唆される．

P(3)-109
パーキンソン病における食事性低血圧単独合併例の自律神経機能異常について

[1]津島市民病院神経内科，[2]名古屋第二赤十字病院神経内科，[3]中部大学生命健康科学部
新美由紀[1]，山名知子[1]，長谷川康博[2]，古池保雄[3]

【目的】パーキンソン病（Parkinson disease；PD）では早期より食事性低血圧（postprandial hypotension；PPH）がみられることがあり，起立性低血圧（orthostatic hypotension；OH）に先行しやすく高頻度とする報告がある．また，こうしたPPH単独合併例のPPHの程度はOH合併例とくらべてけっして軽度のものばかりではない．本研究ではPDのPPH単独合併例の自律神経機能異常について検討する．【方法】PD100例（男/女52/48例，年齢72±8歳，罹病期間5.6±5.5年）に5分間の能動的起立試験と75g経口ぶどう糖負荷試験を行い収縮期血圧（BP），心拍数（HR）を測定した．起立試験前後で血漿noradrenaline（NA）とarginine-vasopressin（AVP）を測定した．【結果】起立前/後，BP125±20/121±26mmHg，HR70±13/80±14拍/分．ΔBP≦-20mmHgのOH25例，ΔBP≧20mmHgの起立性高血圧（orthostatic hypertension；OHT）15例，-20＜ΔBP＜20mmHgの正常（N）60例であった．糖負荷前/後，BP126±18/109±20mmHg，HR71±13/74±14拍/分．ΔBP≦-20mmHgのPPH40例であった．PPH単独合併は20例，両試験正常は40例であった．PPH単独群では起立によりNAの増加がみられたが，AVPの増加は乏しかった．N群60例中28例で糖負荷後に再度起立試験を施行するとPPH単独群では起立時に血圧が上昇する傾向が見られた．【結論】PDのPPH単独合併例では圧受容器反射中枢の機能異常が示唆された．

P(3)-110
パーキンソン病における嗅覚障害と心血管系自律神経機能障害

[1]東京慈恵会医科大学附属第三病院神経内科，[2]東京慈恵会医科大学医学部看護学科，[3]東京慈恵会医科大学附属病院神経内科
岡　尚省[1]，豊田千純子[1]，梅原　淳[1]，余郷麻希子[1]，持尾聰一郎[2]，
井口保之[3]

【目的】パーキンソン病（PD）患者における嗅覚障害と^{123}I-MIBGシンチグラフィ，RR間隔変動係数（CVRR）および起立性低血圧（OH）などの心血管系自律神経機能障害との関連を検討した．【対象】PD患者64例（69.9歳）である．対照者として嗅覚検査は25例（69.2歳），^{123}I-MIBGシンチグラフィ22例（70.9歳），CVRRは30例（71.2歳）で検討し比較した．PD患者のうちMMSEが24未満の例は除外した．【方法】嗅覚はOdor Stick Identification Test Japan（OSIT-J）を用いて評価した．臨床的諸病態は年齢，罹病期間，UPDR motor score，dopa製剤との関連を検討した．また，^{123}I-MIBGシンチグラフィは後期像H/M比を算出し指標とした．CVRRは1分間のRR間隔を計測しその変動より算出した．OHは5分間の安静臥床の後起立させ1分ごとに3分間血圧を測定し評価した．OSIT-J値とこれらの指標との関連を検討した．【結果】OSIT-J値，^{123}I-MIBGシンチグラフィのH/M比，CVRRともに対照者に比べPDで有意に低値であった（9.7±1.7 vs 4.2±3.0，p=0.001，2.22±0.28 vs 1.37±0.27，p=0.001，2.32±1.24 vs 1.79±0.98，p=0.024）．PD患者のうち22例で収縮期血圧が20mmHg以上低下しOHを認めた．多変量解析で，OSIT-J値は年齢，罹病期間，UPDR motor score，dopa製剤との関連はなかったが，H/M比およびCVRRは低値の例の方がOSIT-J値も低かった．OHの有無とも関連しOHのある例の方がOHのない例よりOSIT-J値は低値であった．【結論】PDの非運動症状のうち，嗅覚は心臓交感・副交感神経および血管運動神経機能と関連して障害されていた．

P(3)-111
パーキンソン病では早期から嗅覚機能と心血管系自律神経機能が並行して障害される

[1]名古屋大学医学部神経内科，[2]名古屋大学医学部保健学科
水谷泰彰[1]，鈴木淳一郎[1]，中村友彦[1]，平山正昭[2]，渡辺宏久[1]，祖父江元[1]

【目的】パーキンソン病（PD）ではスティック型嗅覚検査法（OSIT-J）による嗅覚スコアがMIBG心筋シンチでの取り込み低下などの自律神経機能と相関することが報告されている．嗅覚障害は運動症状発現以前から出現しているといわれているが，PDの起立性低血圧（OH）などの自律神経機能障害の発症進展様式ははっきりしない．そこで我々は発症早期のPD患者で嗅覚障害とOHを中心とした自律神経障害との関連を検討し自律神経障害の発症様式について考察した．【方法】発症2年未満で明らかな鼻疾患の既往のないPD患者20例（男性12例，女性8例，年齢44-81才）でOSIT-Jによる嗅覚スコアと，head-up tilt test時の血圧低下・ノルアドレナリン負荷試験での血圧上昇・MIBG心筋シンチ後期相H/M比・CV_{RR}・安静時血漿ノルアドレナリン濃度との相関を検討した．【結果】嗅覚スコアとノルアドレナリン負荷試験での血圧上昇（r^2=0.651，p＜0.0001），安静時血漿ノルアドレナリン濃度（r^2=0.529，p=0.0112），後期相H/M比（r^2=0.414，p=0.0022）で強い相関が認められた．head-up tilt test時の血圧低下とは相関は認めなかった．【結論】嗅覚機能と自律神経機能は並行して障害を受けるとされているが，発症早期からも同様の障害がすでに存在している可能性が示唆され，自然歴を考える上で重要であると考えられた．今回，これらのノルアドレナリン負荷試験や安静時血漿ノルアドレナリン濃度検査で末梢交感神経機能においても早期から嗅覚機能と並行して障害を受けることが判明し，嗅覚障害は早期かつ潜在的なレベルでの起立性低血圧の存在を示唆すると考えられた．

P(3)-112
パーキンソン病の心臓交感神経は起立時血圧調節に重要な役割を果たす

名古屋大学神経内科
中村友彦，水谷泰彰，鈴木淳一郎，平山正昭，祖父江元

【目的】パーキンソン病（PD）ではMIBG心筋シンチの取り込み低下がみられるが，起立負荷時の血圧低下との関連はないとされる．しかし一般健常人は起立負荷に対しては末梢血管収縮と心収縮力増大により血圧調節をしている．従って心臓脱神経の有無により起立時の血圧変化が異なる可能性がある．そこで起立負荷時の末梢血管の変化を観察し，末梢血管拡張を来たす場合，MIBG心筋シンチ低値例と正常例において心収縮力変化と血圧変化に違いを生じるかを検討し，心臓交感神経の起立時の血圧調節への関与を明らかにする．【方法】ヘッドアップティルト試験を施行したPD患者90人（平均年齢65.3歳，罹病期間4.8年）に対し，収縮期血圧とインピーダンス法で測定した全末梢血管抵抗と心収縮力の指標となる心拍出量，一回拍出量，速度係数を記録し，0°と60°での血圧変化，心収縮力変化率を求め解析に用いた．MIBG心筋シンチH/M比後期像1.7未満を低値群，それ以上を正常群とした．【結果】起立負荷で43例が末梢血管収縮を来し，うち19例がMIBG低値だったが起立性低血圧は1例のみであったのに対し，47例で末梢血管拡張を認め，うち36例がMIBG低値で20例に起立性低血圧を認めた．起立性低血圧例は全例MIBG低値であった．末梢血管拡張を来した47例の全末梢血管抵抗変化率はMIBG低値群-13.6% vs 正常群-12.6%で差はなかったが，心拍出量は低値群+1.0% vs 正常群+16.1%，一回拍出量は-13.2% vs +2.5%，速度係数は-4.4% vs +18.7%で，正常群で有意に心収縮力変化が大きく，血圧変化も低値群-21.0mmHg vs 正常群+1.6mmHgで正常群で血圧が保たれていた．【結論】起立負荷で末梢血管拡張を来しても，MIBG正常例は心臓交感神経機能による心収縮力増大により血圧は保たれるが，MIBG低値例では心臓交感神経機能不全により心収縮力は増加せず血圧低下を来しやすく，PDの起立時血圧調節に心臓交感神経は重要な役割を果たしていると考えた．

P(3)-113
Parkinson病に伴う多汗の発現機序に対する検討

埼玉医科大学神経内科
山元敏正，三宅晃史，光藤　尚，田中　愛，二宮充喜子，伊藤康男，
田村直俊，荒木信夫

【目的】Parkinson病（PD）の多汗は本症特有の自律神経症状であるが，その内容や機序につい十分な検討がなされていない．今回，本症の多汗の内容を明らかにし，多汗の有無で自律神経機能に差があるか否かを検討した．【方法】多汗を認めるPD10例（66±8歳；mean±SD）（PD-H群）に後向き聞き取り調査を行い，多汗の発症時期，時間帯，季節性，部位を明らかにした．次に，PD-H群と多汗のないPD12例（67±5歳）（PD-N群）とage-matchした健常群14例（C群）に起立試験，血漿NA測定，定量的軸索反射性発汗試験（QSART）を実施し，3群間で比較した．【結果】**I.**多汗：1．発症時期；5例はPD発病早期から，5例は発病5年以上が経過していた．2．時間帯;一日中3例，活動中5例，就眠中2例，3．季節性;一年中5例，夏5例，4.部位;頭部と体幹7例，体幹2例，体幹と大腿1例であった．**II.**1．起立による血圧下降；PD-H群とPD-N群は互いに差はなく，両群はC群に比較し大であったが，ともに有意ではなかった．2.血漿NA値；3群間で互いに差はなかった．3．QSART；3群間で互いに差を認めなかった．【結論】1．多汗の発症時期は二峰性を示し，疾患の罹病期間とは関係がないことが示唆された．2．多汗は活動中に最も多くみられ，半数は季節性を認めなかった．3．発症部位は頭と体幹が最も多かった．4．多汗は圧受容器反射機能や血管平滑筋交感神経活動，皮膚節後交感神経機能と関係はなく，独立した自律神経障害であり，視床下部を中心とする体温調節障害によるものと考えられる．

P(3)-114
Parkinson病患者の対光反応にみる自律神経機能変化の検討

愛知医科大学病院神経内科
角田由華，湯淺知子，安本明弘，中島康自，田口宗太郎，西川智子，
田邉奈千，藤掛彰史，福岡敬晃，徳井啓介，丹羽淳一，泉　雅之，
中尾直樹，道勇　学

【目的】Parkinson病（PD）では様々な自律神経障害の合併が報告されている．我々は第52回総会に於いてPDにおける電子瞳孔計での対光反応の検討を行い，対照群に比べて縮瞳までの潜時延長，縮瞳時間の短縮，縮瞳加速度の低下を認め，PDでの副交感神経系の機能低下を明らかにした．今回我々は，交感神経機能低下がどのように対光反応に反映されているかを明らかにするため，電子瞳孔計による対光反応と^{123}I-MIBG心筋シンチグラフィ所見との相関を検討した．【方法】対象はPD患者28例．電子瞳孔計にて光刺激を行い，その対光反応から後述のパラメータを測定し，MIBG心筋シンチ所見との相関を検討した．各パラメータは以下の通り．D1：光刺激前瞳孔径，D2：縮瞳時の瞳孔径，D3：光刺激終了後瞳孔径，CR：縮瞳率（D1-D2）/D1，A1：光刺激前瞳孔面積，T1：光刺激から縮瞳開始までの時間，T2：縮瞳開始から1/2縮瞳時間，T3：1/2縮瞳時から最大縮瞳までの時間，VC：縮瞳速度，AC：縮瞳加速度．対光反応については同年齢の対照群でも測定し，副交感系由来の瞳孔反応の変化を確認した．【結果】PDでは対照群に比べてT1の延長（p＜0.01），T2の短縮（p＜0.1），CRの低下（p＜0.1）を認めた．つぎに電子瞳孔計の各パラメータとMIBG心筋シンチ所見との相関を解析したところ，28症例全てでH/M比の低下がみられ，H/M比が低いほどD1（p＜0.01），D2（p＜0.05），D3（p＜0.05），A1（p＜0.01）の各成分が低値であった．【結論】本検討によりPDにおける副交感機能の変化は対光反応の動的成分に反映されているのに対し，交感機能の変化は静的成分に反映されていることが示唆された．PDにおける副交感及び交感神経系の機能変化は，単純かつ簡便な瞳孔反応の変化に，それぞれ独立して見出すことが出来る．

P(3)-115
定量的腸音解析によるパーキンソン病と多系統萎縮症における消化管運動の比較について

鳥取大学病院医学部脳神経内科
北山通朗，安井建一，瀧川洋史，古和久典，中島健二

【目的】パーキンソン病（PD）と多系統萎縮症（MSA）は，自律神経障害による便秘などの排便障害を認め，臨床的に問題になることが多い．一方で，食道，胃の蠕動運動に関する報告は散見されるものの，下部消化管運動に関する報告はわずかである．今回，PD，MSAにおける消化管運動を，定量的腸音解析により比較検討した．【方法】対象は，PD 16例（平均年齢71歳，平均罹病期間5.3年），MSA15例（平均年齢67歳，平均罹病期間2.8年），便秘のない正常対照8例（平均年齢65歳）とした．便秘の有無，CVR-R，MIBG心筋シンチグラフィーのH/Mのほか，定量的腸音解析は腸音解析システム（Entero Tachogram Analysis System，Western Research Company, Inc. USA）を用いて行った．評価に-用いた指標は，1分間に発生する腸音数（SPM），腸音－腸音平均間隔（S-S），S-S標準偏差（SDS-S），SDS-S/ S-S，平均周波数，全評価時間に占める腸音時間の割合（%S）とした．測定条件は，最終排便後24時間以内，昼食摂取2～3時間後とし，測定部位は，臍の右約5センチ外側に聴診器を置き，15分間安静臥床後，15分間の連続測定した．【結果】便秘はPD群10例（62.5%），MSA群10例(66.7%)と同程度であった．CVR-RはMSA群においてPD群よりも有意に低下していた．H/Mは早期像，後期像ともPD群においてMSA群に比べ有意に低下していた．定量的腸音解析では，PD群はMSA群よりS-S，SDS-Sは延長傾向にあったが，その他の指標は有意な差は認めなかった．PD群においては，MSA群比べ消化管運動が著明に亢進している症例と著明に低下している症例が多く認められる傾向があった．【結論】PDとMSAでは，排便障害をきたしやすく，消化管運動は正常より低下すると言われているが，その様式は異なる可能性が示唆された．

P(3)-116
SCS-PD日本語版を用いて評価したパーキンソン病の流涎

[1]東京慈恵会医科大学附属第三病院神経内科，[2]東京慈恵会医科大学附属病院神経内科
豊田千純子[1]，岡　尚省[1]，梅原　淳[1]，井口保之[2]

【目的】パーキンソン病（PD）患者でSialorrhea Clinical Scale for PD（SCS-PD）日本語版を用いて流涎と臨床的要因の関連を検討した．【方法】PD患者36名（年齢72.5±8.7歳，男性14名，女性22名，罹病期間5.9±2.7年）を対象に全7項目（1．日中の唾液　2．夜間の唾液　3．流涎の程度　4．話しにくさ　5．食事のしにくさ　6．流涎の頻度　7．外出時の不快度）からなるSCS-PD日本語版を用いたアンケートを行った．点数が高いほど自覚症状が強く0から3の4段階で評価しその総和を算出した．同時にH-Y stage，UPDRS partⅢ，臨床病型との関連を評価した．【結果】SCS-PD scoreの平均は全体で5.2，男性5.6，女性5.0で有意な男女差はなかった．SCS-PD scoreは罹病期間，UPDRS partⅢ scoreと相関はなかったが年齢と有意な正の相関があった（p＜0.05）．項目5の平均は0.36で他の項目に比べて有意に低かった（p＜0.01）．臨床病型別ではtremor-dominant type（TDT）8名，akinetic-rigid type（ART）21名，mixed type（MT）7名のSCS-PD scoreの平均はそれぞれ1.5，6.3，6.1でARTで有意に高かった（p＜0.05）．36名中SCS-PD scoreが0の症例は10例（27.8%）でTDTで有意に多く（p＜0.05），SCS-PDが0（S-）とその他の群（S+）で比較するとS+で有意に罹病期間が長かった（p＜0.05）．【結論】PD患者の流涎の自覚は高齢になるほど強いが，食事のしにくさを自覚している者は少なかった．臨床病型ではARTで流涎の訴えが強かった．また流涎を自覚する患者では罹病期間の長い例が多かった．

P(3)-117
Parkinson病外来患者における栄養状態の評価

横浜市立大学病院神経内科
工藤洋祐，中村治子，上木英人，児矢野繁，田中章景

【目的】体重減少はParkinson病（PD）患者の50%以上に見られるとされ，大腿骨骨折や感染症などの合併症リスクを高め予後に影響しうる非運動症状として注目されている．外来通院しているPD患者の栄養状態を評価し，体重減少に影響を与える要因を検討する．【方法】外来通院及び経口摂取可能なPD患者26名（男性16例，女性10例，平均72.1歳）に対して客観的データ栄養評価（BMI，上腕三頭筋皮下脂肪厚（TSF），上腕筋周囲長（AMC）），重症度（mRS，H&Y，認知機能評価，嚥下機能評価（RSST）），血液生化学的検査（アルブミン，リンパ球数，rapid turnover protein，ビタミン），患者背景を評価し検討した．【結果】26例中24例（93%）で発症後体重が減少しており，PD患者の年率体重変化（(現体重-発症時体重)/(経過年数×発症時体重)）は振戦型/筋強剛型や性別，ジスキネジアや幻覚，起立性低血圧合併の有無によって有意差を認めなかったが，症状の左右差については右側有意群の体重減少率が高かった（p=0.006）．年率体重変化は全身の脂肪量を反映するTSFより筋量を反映するAMCとよく相関し，血液生化学的検査，RSST，H&Yとの相関は乏しかった．【考察】栄養状態とくに体重減少には嚥下障害，鬱，便秘や使用薬剤，介護者の有無などの複数の要因が影響しうるが，錐体外路症状によるエネルギー消費量の増大も関与するとされる．今回の検討では運動症状の左右差などの特徴や非運動症状の程度も体重減少に関係する可能性が考えられた．また，PDの体重減少は主に脂肪量の減少によると報告されているが，筋量の減少の関与も示唆された．【結語】PD患者の体重減少は運動症状の特徴や程度と関連している．客観的データ栄養評価はPD患者の外来での栄養状態の把握，合併症の予測に有用と思われる．

P(3)-118
パーキンソン病症例の腸内菌叢および糞便性状の検討

[1]柳井医療センター神経内科，[2]柳井医療センター小児科
村田芳夫[1]，大森啓充[2]，上利美智子[1]，福場浩正[1]，山崎雅美[1]，村岡省吾[1]，宮地隆史[1]，原田　暁[1]

【目的】パーキンソン病（PD）において，便秘など消化器系自律神経障害は頻度の高い症候であるが，同症患者において腸内菌叢を検索し，自律神経障害と腸内菌叢の変化・関連につき考察する．【方法】便秘症状のない健常者4例（男1例・女3例；平均70.8歳），経口摂取可能なPD4例（男1例・女3例；平均76.5歳，平均罹病期間8.3年，Hoehn and Yahr分類4・5度），経管栄養（経腸栄養剤）管理下のPD4例（男2例・女2例；平均76.8歳，平均罹病期間9.5年，Hoehn and Yahr分類5度）を対象とし，糞便の性状（形，色，pH）および腸内菌叢（光岡の方法）を検索した．なお，PD症例は全例で便秘を認め，酸化マグネシウムやピコスルファートナトリウム水和物などの下剤を使用していた．また，PD1症例で経口摂取可能時と経管栄養管理下での2回検索を行った．【結果】PD症例では糞便pHは健常者よりアルカリ性の傾向を示した．また，腸内菌叢に関し，総菌数はPD症例と健常者では目立った差異は認めなかったが，経管栄養管理下PD全例で*Clostridium perfringens*が検出されなかった．同一症例で経口摂取可能時には*Clostridium perfringens*が検出されていたものが，経管栄養へ移行して以後は検出限界以下へと変化した．【結論】経口摂取可能PD例を健常者と比較した限りでは，同症に特異的と思われる腸内菌叢の変化は確認されなかった．経管栄養PD例および同一症例での検討からは，腸内菌叢は主に食事内容による影響が大きく，自律神経障害には影響されにくい可能性が示唆された．今後症例を蓄積し更なる検討を要するものと考えた．

P(3)-119
パーキンソン病患者のHR-QOLと関連因子

高知大学病院老年病科・神経内科
大崎康史，森田ゆかり

【目的】我々の神経内科外来には比較的高齢のパーキンソン病（PD）患者が多い．これらのPD患者の臨床症状や重症度を評価し，次に健康関連QOL（HR-QOL）を評価して，これらのPD患者のHR-QOLに寄与する因子を明らかにする．【方法】対象は神経内科外来に通院中の患者119名のうちすべての評価を行い得た103名（男50例，女53例）．発症年齢，年齢，Hoehn-Yahr（H-Y）重症度，L-ドパ量（LD），L-ドパ換算量（LED）を調査した．認知症，抑うつ，無気力，ジスキネジア，日内変動，オフジストニアは，その有無を調査した．HR-QOLはPDQ-39のsummary index（SI）で評価した．2群間の比較にはt-検定を用い，連続変数間の比較にはSpearmanの係数を用いた．【結果】平均発症年齢は全体で65歳（分布：33-84，SD:11），男性で64歳（35-83，11），女性で66歳（33-84，10）．平均年齢は全体で72歳（45-88，10），男性で70歳（43-87，11），女性で73歳（53-88，9）．男女間で上述の項目に有意差はなかった．H-Y重症度の中央値は2，平均LDは305mg（0-750，172），平均LEDは399mg（0-981，233）であった．認知症，抑うつ，無気力，ジスキネジア，日内変動，オフジストニアを各々25，51，56，15，48，22例に認めた．平均PDQ-39SIは36（0-100，23）であった．性別以外の上述のすべての因子とPDQ-39SIの間に有意の相関を認めた．【結論】比較的高齢者の多いPD患者群で，LDとLEDが少量でジスキネジアを呈するものが少ないなどの特徴があるが，性別以外の上述のすべての因子がHR-QOLに寄与していた．

P(3)-120
日常生活で困るパーキンソン症状－患者と介護者での比較検討－

本町クリニック・服部神経内科
服部達哉，服部優子

【目的】パーキンソン病（PD）患者診療において，家族が付き沿うと，患者だけの診察では見過ごしていた新しい情報がもたらされる事がある．患者と介護者の両者からアンケートを取り，日常診察で見過ごしやすい症状を検討した．【方法】対象は，PD患者55名（男性18名，女性37名）．平成24年度愛知県パーキンソン病友の会主催のI市講演会でアンケート調査を施行．困る事が予想される14の症状に対し，患者と介護者から「症状が全くない，まれにある，時々ある，よくある」の4段階で回答を得，検討を行った．【結果】患者群では，困る症状は，「疲れやすい」，「便秘が気になる」，「声が小さく，聞き返される」の順で挙げられた．介護者の回答では，1位と2位は患者群と同じだったが，3位は「病院では調子がよい」であった．「寝ている時に大声を出す，暴れる」という回答も介護者の方で多かった．ドパミン受容体作動薬を服用している患者群で「体が片側に曲がる，前に倒れる」という回答が多かった．【結論】患者，介護者とも「疲れやすい」が1位であり，パーキンソン病診療において見過ごさないよう注意を払う必要があると思われた．「病院では調子がよい」や「寝ている時に大声を出す，暴れる」という症状は本人より介護者から指摘される頻度が高かった．日常生活で困る症状は，患者と介護者では認識の相違点もあり，患者の訴えだけではなく，介護者からの情報を得る事が重要である．

P(3)-121
パーキンソン病患者と介護者間での負担症状認識の差異：西日本での検討

[1]岡山旭東病院神経内科，[2]岡山旭東病院リハビリテーション課，[3]秋田県立脳血管研究センター神経内科，[4]東北大学医学部神経内科
柏原健一[1]，廣野華奈子[2]，前田哲也[3]，武田　篤[4]

【目的】パーキンソン病の症状は患者，介護者のQOLに影響する．患者と介護者間での各種症状に対する負担感への認識の差異を検討した．【方法】対象は発表者施設に通院するパーキンソン病患者のうち介護者とともにアンケートに答える能力があると判断されたペアである．これら症例ペアに，運動，非運動症状を含む症状リストを見せ，存在する症状を一緒に選択いただいた．次に，チェック症状のうち最も苦痛に感じる症状3つを患者，介護者別に選択いただいた．【結果】139ペアから有効回答が得られた．15%以上の患者，家族が選択した苦痛症状を示す．患者自身が困る運動症状ではすくみ（41.0%）が最も多く，以下，動作緩慢（31.7%），振戦（27.3%），姿勢反射障害（32.4%），転倒（27.3%）の順に選択された．家族が困る症状では転倒（40.3%）が最も多く，以下動作緩慢（36.0%），姿勢反射障害（33.1%），すくみ（30.2%），振戦（19.4%）の順に多かった．一方，非運動症状では本人の選択は便秘（30.2%），頻尿（23.0%），腰痛（21.6%），疲労（21.6%），腰痛以外の疼痛（20.1%），もの忘れ（17.3%）の順に多く，家族の選択は物忘れ（31.7%），うつ（27.3%），疲労（21.6%），便秘（18.0%），頻尿（17.3%），幻覚・妄想（16.5%），尿失禁（15.8%）であった．患者の方が家族より5%以上多く選択した項目はすくみ足，振戦，便秘，不眠，腰痛，その他の疼痛であり，家族が5%以上多く選択した項目は転倒，物忘れ，うつ，幻覚・妄想，寝言，易怒であった．【結論】パーキンソン病患者とその介護者は運動症状のみならず，非運動症状を同様に苦痛に感じている．同じ症状でも患者，家族間で不快と感じる認識に差異があり，患者は，すくみや便秘，頻尿，疼痛など，直接体感される不快症状，家族は転倒，物忘れ，うつ，幻覚・妄想，易怒など，家族の生活が影響される症状をより苦痛に感じていると考えられた．

P(3)-122
パーキンソン病患者と介護者の負担症状認識の差異：東日本での検討

[1]秋田県立脳血管研究センター神経内科，[2]東北大学医学部神経内科，[3]岡山旭東病院神経内科
前田哲也[1]，武田　篤[2]，柏原健一[3]

【目的】パーキンソン病の症状は患者，介護者のQOLに影響する．患者と介護者で負担となる症状認識の差異を検討した．【方法】対象は外来通院するパーキンソン病患者のうち介護者とともにアンケートに答える能力があると判断されたペアである．これら症例ペアに，運動，非運動症状を含む独自作成した症状リストを用い，別々に患者に存在する症状を選択いただいた．次に，チェックした症状のうち最も苦痛に感じている症状3つを患者，介護者別々に選択いただいた．【結果】患者57例，介護者48例から回答が得られた．10%以上の患者，介護者が選択した症状を示す．困る運動症状は，患者ではバランス障害（40.4%）が最多，以下，転倒（22.8%）とすくみ（22.8%），振戦（21.1%）と筋強剛（21.1%）の順であった．介護者でもバランス障害（27.1%）が最多，以下，転倒（20.8%），すくみ（18.8%），筋強剛（14.6%）の順であった．困る非運動症状は，患者は便秘（33.3%），腰痛（24.6%），頻尿（19.3%）と流涎（19.3%），疼痛（腰痛以外）（12.3%），介護者は便秘（22.9%），寝言（14.6%），頻尿（12.5%）と意欲低下（12.5%）と物忘れ（12.5%）と疼痛（腰痛以外）（12.5%）であった．患者の方が介護者より5%以上多く選択した項目は便秘，頻尿，流涎，嗅覚障害，腰痛，介護者が5%以上多く選択した項目は尿失禁，意欲低下，物忘れ，幻覚妄想，寝言であった．【結論】患者と介護者は運動症状と非運動症状を同様に苦痛と感じていると考えられた．運動症状では患者，介護者ともに移動に影響する症状を苦痛に感じ，非運動症状では患者は自律神経不全症状と痛みなど直接的苦痛を，介護者は自律神経不全症状の他に寝言や気分障害，認知機能障害など自らの生活が影響を受ける症状を苦痛に感じると考えられた．同じ症状でも患者，介護者間で苦痛と感じる認識に差異があることが示された．

P(3)-123
パーキンソン病通院患者の地域連携の現状

富山市民病院神経内科
林　　茂，森永章義

【目的】パーキンソン病患者の増加に伴って，パーキンソン病における地域連携の必要性が高まってきているが，神経内科医の不足もあり，十分な診療体制が構築されているとは言いがたい．パーキンソン病通院患者の地域連携の現状につき，検討した．【方法】2012年4月から9月までの間に神経内科外来に通院したパーキンソン病患者81名（男性31名，女性50名）について，重症度，紹介元医療機関の有無，かかりつけ医の関与，要介護認定の状況などにつき，検討した．【結果】通院パーキンソン病患者81人の平均年齢は72才（46-89才），平均通院期間は54.1ヶ月（2-172ヶ月）であった．重症度別では，ヤール1，2度は15人，ヤール3度は40人，ヤール4，5度は26人と重度の患者の通院も多い状況であった．受診は，紹介患者が多く，紹介なしでの直接来院は，13人であった．かかりつけ医がある患者は，40人であったが，抗パーキンソン病薬処方をかかりつけ医に依頼し，病状の経過観察のために通院している患者は，8人のみであった．かかりつけ医を持たない患者は，41人であった．要介護認定患者は，36人であったが，かかりつけ医での介護申請は，4人のみであった．【結論】神経内科を専門とする医院が少なく，逆紹介を推進しにくいため，かかりつけ医がない患者が多く，かかりつけ医はあっても，かかりつけ医での抗パーキンソン病薬の投与がなされているとは言えない状況であった．要介護認定などの手続きも，かかりつけ医でなされているのは，少数であり，書類手続きの負担も多くなっていた．神経内科の外来診療を効率的に行うには，神経内科を専門としないかかりつけ医での抗パーキンソン病薬の処方を推進し，かかりつけ医との共同診療を更に進めて行く必要がある．

P(3)-124
神経難病患者の在宅療養における神経内科専門医の介入法に関する検討

[1]城西神経内科クリニック，[2]順天堂大学医学部脳神経内科，[3]順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター脳神経内科，[4]コーラルクリニック，[5]越谷市立病院神経内科
石垣泰則[1]，服部信孝[2]，鏡原康裕[4]，本多あん奴[1]，久保紳一郎[2]，佐藤栄人[2]，平澤恵理[2]，横山和正[2]，北見真喜子[3]，神戸泰紀[3]，王子　悠[2]，中島明日香[2]，黒木卓馬[2]，三笠道太[2]，中村真一郎[5]

【目的】パーキンソン病をはじめとする神経難病患者の在宅療養において，専門診療のニーズを調査し，神経内科専門医の介入方法並びに在宅医との連携方法について適切なシステムを考案することを目的とする．【方法】通院困難のため在宅で療養するパーキンソン病をはじめとする神経疾患患者（男性7名，女性5名，平均年齢77.75歳）について，その疾患背景，介護状況，受診行動，専門医と在宅医との住み分け，患者のメリットとデメリット等のアンケート調査を行い，分析する．【結果】在宅療養を行う神経疾患患者は認知機能の低下や運動機能，身体機能の低下が顕著であり，多くの場合要介護度は4ないし5レベルであった．さらに，全身合併症を有することが多く，医療ニーズの高いことも特徴であった．家族介護で在宅療養は維持される一方，家族の介護負担がきわめて大きいことも問題であった．在宅療養への介入は，在宅医が通常の医学的管理（診察・検査・投薬）とケアマネジャー等への連絡を担い，専門医が専門的医療提供のソースとして，神経疾患特有の薬剤管理をはじめ認知症ケアやリハビリテーション，緩和ケアへの介入が求められることが多い．患者家族のメリットとしては，身近に在宅医がいることに加え神経内科専門医が専門的医療提供並びに相談窓口になることがあげられる．一方，複数医師が療養に関わることによる家族の心理的困惑感や費用負担，連携調整の困難等がデメリットとしてあげられた．【結論】神経内科疾患の在宅医療分野において，厚生労働省や医師会等が想定する在宅医療提供モデルでは対応困難な高度に専門化した内容のケースも多い．神経内科専門医が適切に在宅医と連携することにより，神経難病患者に対し良質の在宅医療を提供することが可能である．

P(3)-125
パーキンソン病患者と家族のsymptom loadの乖離と神経内科医の役割

[1]みつば脳神経クリニック，[2]松戸神経内科
大木　剛[1,2]，北野邦孝[2]

【目的】緩和ケアの考え方は，神経内科医にも重要で，患者の意向把握がその端緒である．我々は，パーキンソン病患者の意向調査から，患者は運動症状に対してsymptom loadを強く感じていることを見出し，2011年には家族の意向も調査し，本学会で発表した．今回我々は，臨床情報に加え家族情報も収集し，改めてパーキンソン病患者と家族のsymptom loadを調査し，神経内科医の役割についても考察した．【方法】著者が診察したパーキンソン病患者15名とその家族に，それぞれ困っている症状の1番目，2番目，3番目をUPDRS PartⅠおよびPartⅡ項目から選択してもらい，あわせて家族構成についても情報収集した．臨床評価は，主観的症状としてMASAC-PD31，客観的症状としてUPDRS-PartⅢを用いて評価した．【結果】患者は男性9名，女性6名，平均年齢67.8歳，平均罹病期間10.2年，平均薬剤投与量LDOPA Equivarent Dose633mg，平均Hoehn & Yahr stage2.8であった．家族構成は，患者15名中10名で夫婦2人きりであった．運動症状は，患者と家族のいずれもがsymptom loadを強く感じていたが，非運動症状とくに高次機能障害では，家族のみがsymptom loadを強く感じており，患者と家族で乖離がみられた．各項目では，onとoffの差，便秘，たちくらみ，寝返り，趣味や好きなことができないこと，に対して患者はsymptom loadを強く感じており，精神症状，眠気，字を書くこと，起き上がること，に対しては家族がsymptom loadを強く感じており，いずれも患者と家族で乖離がみられた．【結論】パーキンソン病患者と家族のいずれもがsymptom loadを強く感じる運動症状は，十分に治療する必要がある．パーキンソン病患者と家族にsymptom loadの乖離がみられる非運動症状も，患者と家族に調和をもたらすよう治療・介入する必要がある．これらは，いずれも神経内科医の役割であると考えられた．

P(3)-126
パーキンソン病における介護負担の日米比較研究

[1]山形大学医学部附属病院第三内科，[2]山形県立中央病院神経内科，[3]山形市立病院済生館神経内科，[4]国立病院機構山形病院神経内科，[5]Marylland大学神経内科
丹治治子[1]，小山信吾[1]，和田　学[1]，川並　透[1]，栗田啓司[1]，加藤丈夫[1]，黒川克朗[2]，永沢　光[2]，山川達志[2]，佐久間良[3]，小林和夫[3]，津田丈秀[4]，圓谷建治[4]，William Weiner[5]，Lisa Shulman[5]

【背景】日米で介護の社会的背景は異なる．パーキンソン病（PD）の介護負担と介護負担に関わる因子について，日米間での比較検討はこれまで行われていない．**【目的】**PD患者の配偶者における介護負担について，日本の一都市（J）と米国 Maryland（MD）で比較する．また，患者及び配偶者のどのような因子と介護負担が相関するかについて検討する．**【方法】**JとMDにおいて，PD患者の配偶者は介護負担についての評価（Caregiver Strain Index: CSI）を，また，患者及び配偶者は，精神状態，合併症等についての自己評価を行った．PDの重症度についてはUPDRS等により評価した．解析は，t検定，χ^{2}検定，相関分析，及び多重回帰分析を行った．**【結果】**178組（Jでは82組，MDでは96組）の夫婦が参加した．Jの患者はPDの重症度がより高かったが合併症はMDより少なく，Jでより多くの配偶者が介護に関して他者からの支援を受けていた（J：41.3%，MD: 4.3%）．介護負担の程度にJとMDで有意差はなかった（JにおけるCSI: 4.2±3.6，MDにおけるCSI：3.7±3.4，p= 0.34）．Jで身体的，時間的，及び経済的介護負担が大きく，MDでは精神的負担が強かった．MDで，患者のうつが介護負担と強い相関を示し（r=0.56，p<0.001），Jで有意な相関はなかった（r=0.15，p=0.20）．配偶者のうつは両地域において介護負担と強く相関した（J：r=0.44，p<0.001，MD：r=0.57，p<0.001）．**【結語】**Jにおいて介護負担を高める因子が多いにも関わらず，介護負担はMDと同程度であり，介護保険利用を含む他者からの援助が負担の軽減に影響している可能性がある．MDでは患者のうつを改善するような介入が介護負担の軽減に効果的であると考えられる．両地域において，介護者の精神状態に対する適切な介入が介護負担の軽減につながると考えられる．

P(3)-127
パーキンソン病における経腸栄養（経鼻胃管，胃瘻造設）の生命予後

[1]宮城病院臨床研究部，[2]宮城病院神経内科，[3]宮城病院脳神経外科，[4]宮城病院内科
伊藤博明[1,2]，久永欣哉[2]，安藤肇史[3]，今井尚志[2]，大隅悦子[2]，松本有史[2]，
志澤聡一郎[4]

【目的】パーキンソン病の進行期において経口での栄養摂取が困難になったとき，経腸栄養が選択されることがある．パーキンソン病では抗パーキンソン病薬投与の必要性があり，認知症の場合とは異なった適応と考えられるが，パーキンソン病における胃瘻造設などの有効性に関する検討は不十分である．自験例で経鼻胃管導入，胃瘻造設の生命予後を明らかにする．【方法】過去5年間に入院中に死亡したパーキンソン病患者を後方視的に検討した．平均生存日数はKaplan-Meier法で求めた．【結果】44例のパーキンソン病患者のうち若年発症例，イレウスなど消化管通過障害による経鼻胃管例，経腸栄養の開始時期不明例を除く39例を検討した．10例は経腸栄養導入せず，12例は経鼻胃管のみ，8例は経鼻胃管から胃瘻造設に移行，9例は最初から胃瘻造設をおこなっていた．経鼻胃管のみ12例での平均生存日数は78.3±37.7日（0～455日），胃瘻造設17例（経鼻胃管からの移行8例では胃瘻造設時から計算）の平均生存日数は683.9±208.3日（14～2477日）であった．【考察】経鼻胃管のみ例での平均生存日数が短いのは，肺炎などの呼吸不全を合併して嚥下も困難となった例が多いためと考えられる．比較的全身状態が良好な時期での胃瘻造設は，抗パーキンソン薬の投与のため有用な例もあるが，術後17日までに4例が肺炎で死亡しており，呼吸器，消化管合併症などが予後決定因子として重要と思われた．今回の検討では全例が認知症を合併しているため，胃瘻造設後も抗パーキンソン薬の増量が困難であり，ADLの改善は明らかでなかった．【結論】症状が安定した時期の胃瘻造設には，一定の生命予後の改善があると思われるが，認知症の合併，呼吸状態などによる影響が大きい．

P(3)-128
地域高齢住民における軽度パーキンソン徴候，パーキンソン症候群の縦断的な検討

鳥取大学医学部脳神経内科
田中健一郎，和田健二，中下聡子，山本幹枝，田頭秀悟，田尻佑喜，
中島健二

【目的】軽度パーキンソン徴候（MPS; mild parkinsonian sign）は認知症など神経変性疾患の前段階という報告があるが，臨床の場でもあまり認識されておらず，病的意義やその生命予後の検討も十分にされていない．また，MPSよりさらに運動機能が低下したパーキンソン症候群（PS；parkinsonian syndrome）という状態も報告されている．我々はこれまでの調査でうつ状態とMPS，PSとの関連を見出しており，このたびは地域住民におけるMPS，PSを縦断的に評価し，その生命予後を検討した．【方法】2008年にA町の60歳以上の住民1129人を対象とした調査を行った．Louisらの診断基準に従い，UPDRSスコアにおいて1点以上の項目が2項目以上，2点以上の項目が1項目以上，安静時振戦の項目が1点以上のいずれかを満たすものをMPSとし，さらに2点以上の項目が2項目以上ある場合をPSとした．その後2008年のアンケート後から2012年までの間のA町の60歳以上の住民の全死亡者を調査し，MPS，PSの生命予後を検討した．【結果】①正常群546人（73.1±7.5歳　男性231人），MPS群164人（78.7歳±7.6歳　男性57人），PS群67人（82.7±7.2歳　男性23人）であった．②それぞれの死亡率は正常群で5.2%，MPS群で12.2%，PS群で19.4%であり，MPS群，PS群ともに統計学的に有意差をもって死亡率が高かった．③MPSは死亡率を高める独立した関連因子であった．【結論】MPS，PSは病的意義を認め，生命予後を不良とする因子の1つであることが示唆され，今後注目していくべき徴候の一つであると考えられた．

P(3)-129
Lewy小体病における生命予後と機能予後

[1]東名古屋病院神経内科，[2]北海道大学公衆衛生学
横川ゆき[1]，饗場郁子[1]，齋藤由扶子[1]，後藤敦子[1]，見城昌邦[1]，片山泰司[1]，
田村拓也[1]，榊原聡子[1]，犬飼　晃[1]，玉腰暁子[2]

【目的】Lewy小体病［Lewy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・機能予後を検討．【方法】対象は1995年1月から2012年4月までに入院した，DLB35例（死亡12，生存23），PDD109例（死亡37，生存72），PD115例（死亡13，生存102）．診療録をretrospectiveに調査．性，発症年齢（平均発症年齢で2群に分類），発症時症候，病型で生存曲線を比較．機能予後は，車椅子，寝たきり，嚥下障害，経管栄養までの期間を性，発症年齢，発症時症候，病型で比較．【結果】発症年齢66.0±9.5歳．男性の50%生存期間19.5年，女性23.0年（P <0.0001）．発症年齢66歳未満の50%生存期間23.0年，66歳以上13.5年（P <0.0001）．振戦ありの50%生存期間21.5年，なし18.5年（P <0.001），動作緩慢あり16.0年，なし20.5年（P <0.05），精神症候あり12.5年，なし21.5年（P <0.05），認知症あり5.5年，なし20.5年（P <0.0001），DLB 8.5年（P <0.0001）．車椅子，寝たきり，嚥下障害，経管栄養の50%出現期間は，男性（車椅子までを除く），発症年齢66歳以上，振戦なし，精神症候あり，認知症あり，DLBで短かった（P <0.05）．【結論】「男性」，「高齢発症」，発症時「振戦なし」，「動作緩慢あり」，「精神症候あり」「認知症あり」で生命予後不良．「男性」，「高齢発症」，発症時「振戦なし」，「精神症候あり」「認知症あり」で機能予後不良．DLBが生命・機能予後不良．

P(3)-130
夫婦発症のパーキンソン症候群（conjugal parkinsonism）についての検討

新潟県立坂町病院神経内科
新井亜希

【目的】夫婦発症のパーキンソン症候群（conjugal parkinsonism）2組4症例について報告，その位置づけと臨床的意義を検討する．【方法】平成21年4月から平成24年11月の間に定期通院が確認され，問診からは夫婦間の血縁関係が確認されない，夫婦双方がパーキンソン症候群を呈していた2組4症例を対象とした．診療記録を用いて後方視的検討を行った．【結果】症例1-M（夫婦1夫）：68歳時に歩行障害にて発症．安静時振戦（-），固縮（+），運動緩慢（+），L-dopa部分的有効，発症5年で幻覚・妄想，13年で起立性低血圧出現．症例1-F（夫婦1妻）：夫の発症から9年後，76歳時に振戦にて発症．安静時振戦（+），固縮（+），運動緩慢（+），L-dopa有効，当初より極度の食欲不振あり．発症3年で気管支喘息発作のため死亡．症例2-M（夫婦2夫）：67歳時に運動緩慢，歩行障害にて発症．安静時振戦（+），固縮（+），運動緩慢（+），L-dopa有効，発症4年で起立性低血圧，10年で幻視出現．発症13年で肺炎のため死亡．症例2-F（夫婦2妻）：夫の発症から11年後，77歳時に歩行障害にて発症．安静時振戦（-），固縮（-），運動緩慢（+），L-dopa無効，疎通性低下と前頭葉徴候あり．発症2年で胃瘻造設術施行．【考察・結論】今回報告した症例では，夫婦間，症例間に相違が見られた．従って，各々が異なる疾患である可能性も含めて「偶発」である可能性は十分に考えられ，「共通因子を有す一連の症例群」と判断することは現時点では困難である．しかし，小さな母集団において地理的，時期的に近接して確認された症例であり，有意な集積である可能性も否定できない．Conjugal parkinsonismの報告は極めて少なく，その臨床的位置づけは不明だが，今後の症例の蓄積によって，病因論的に新たな意義を持つ可能性も考えられる．

P(3)-131
多系統萎縮症（MSA）の橋底部萎縮と橋核神経細胞脱落

[1]愛知医科大学病院加齢医科学研究所神経内科，[2]福祉村病院神経病理研究所
三室マヤ[1]，辰己新水[1]，岩崎　靖[1]，橋詰良夫[2]，吉田眞理[1]

【目的】多系統萎縮症（MSA）の画像所見では，被殻や小脳とともに橋や中小脳脚の異常が知られており，特に下部優位の橋底部萎縮や中小脳脚の萎縮は他疾患との鑑別において重要である．橋底部萎縮の背景を明らかにするため，MSAの橋底部を病理学的に検討した．【方法】病理診断されたMSA40例（MSA-C21例，MSA-P19例）とコントロール12例．平均死亡時年齢MSA62.7歳（MSA-C61.7歳，MSA-P63.7歳），コントロール60.3歳．男：女はMSA21：19（MSA-C16：5，MSA-P5：14），コントロール9：3．平均罹病期間6.3年（MSA-C6.5年，MSA-P6.1年）．橋上部（上小脳脚を通る断面）と橋下部（中小脳脚を通る断面）のホルマリン固定パラフィン包埋切片を9umで薄切した後，Klüver-Barrera（KB）染色し，橋底部の断面積と橋核神経細胞密度（20倍視野，5カ所）を検討した．【結果】面積は，橋上部（MSA1.8cm^2，コントロール3.1 cm^2）・下部（MSA1.5cm^2，コントロール3.0cm^2）ともコントロールに比し，優位に萎縮していた．橋核神経細胞密度は，橋上部（MSA15.2/0.25cm^2，コントロール44.7/0.25cm^2）・下部（MSA13.4/0.25cm^2，コントロール45.8/0.25cm^2）ともコントロールに比し，優位に萎縮していた．面積・神経細胞密度とも臨床病型間では両部位とも有意差を認めなかった．橋の面積は，上部・下部とも神経細胞密度と正の相関を認めたが，罹病期間とはあきらかな相関を認めなかった．【結論】MSAの橋底部萎縮は，神経細胞脱落と正の相関を示し，橋底部の面積を測定することにより神経細胞脱落の程度が推察されるため，MSAの病理stagingを考えるうえで重要である．

P(3)-132
多系統萎縮症におけるMMP-3，MMP-9，TIMP-1の検討（第二報）

[1]北海道大学病院神経病態学講座神経内科学，[2]北海道大学病院高度先進医療支援センター，[3]弘前大学脳神経病理，[4]新潟大学脳研究所病理，[5]がん研究会がん研究所
佐々木秀直[1]，松島理明[1]，矢部一郎[1]，浜　結香[1]，中村雅一[1]，佐久嶋研[1]，
大庭幸治[2]，丹治邦和[3]，森　文秋[3]，若林孝一[3]，柿田明美[4]，高橋　均[4]，
内海　潤[5]

【目的】MMPは組織障害の修復に関与している一群の酵素タンパクである．変性疾患の病態に関与している可能性につて，脳に発現しているMMP-3，MMP-9及びその抑制タンパクであるTIMP-1について，末梢血及び剖検組織で検討した．【方法】MSA患者72例，成人対照群45例について末梢血を採取した．MSAの診断はConsensus Criteria第2版に拠った．採血時にMSA重症度をSARAとUMSARSにより評価した．MMP-3，MMP-9，TIMP-1血漿濃度はELISA法により測定した．男3例と女3例のMSA剖検例より前頭葉，側頭葉，基底核，中脳，橋，小脳についてMMP-3の組織発現を免疫組織染色により検討した．MSA患者8例と対照群8例の小脳凍結組織よりMMP-3組織発現をウエスタンブロットにより検討した．【結果】MMP-3，MMP-9，TIMP-1いずれも年齢との相関を認めなかった．MMP-3は血中濃度に有意な性差あり，男子は女子の2倍の濃度を示した．対照群（男18，女21）と比較して，MMP-9とTIMP-1血中濃度はMSA群で有意差を認めなかった．MMP-3のみ，男性のみMSA群で有意に低下していた（Wilcoxon，p<0.005）．SARA，UMSARS part 1 part 2，part 4との相関解析では男性患者（n=31）のみMMP-3，MMP-3/TIMP-1と有意な相関を認めたが，女性患者（n = 41）ではいずれとも相関を認めなかった．免疫組織染色ではGCIに強いMMP-3免疫活性が認められた．凍結小脳組織のウエスタンブロットでは，MSA群でMMP-3の発現量が軽度に増加していたが，統計学的な有意差には至らなかった．【結論】MMP-3及びMMP-3/TIMP-1血中濃度が重症度と有意な相関を示す事から，この2つはバイオマーカー候補である．相関性における性差の機序，及び脳内のMMP-3活性が末梢血に反映されるか否かについては，検討中である．

P(3)-133
多系統萎縮症の末梢血管抵抗の反応性：Head-up tilt試験を通して

名古屋大学医学部神経内科
鈴木淳一郎，水谷泰彰，中村友彦，平山正昭，祖父江元

【目的】多系統萎縮症（MSA）では，起立性低血圧は診断基準において重要にもかかわらず，起立性低血圧を合併していないMSAも多く存在する．正常コントロールでは起立時に末梢血管が収縮するのに対し，MSAでは起立時に末梢血管が拡張することが起立性低血圧の原因として主要な病態と考えられている．しかし今までhead-up tilt試験での末梢血管抵抗の変化を詳細な分析をした報告はなく，さらにMSA-CとMSA-Pのsubtype別に比較検討した報告はない．今回我々はMSAの多数例においてhead-up tilt試験での末梢血管抵抗の変化を観察し，起立性低血圧との関連を分析し，さらに病変による違いについて分析した．【方法】MSA患者60例（MSA-C 33例，MSA-P 27例で検査施行時の平均年齢はMSA-Cでは59.3歳，MSA-Pでは62.4歳，平均罹病期間はMSA-Cでは2.2年，MSA-Pでは2.4年）にhead-up tilt試験を施行し，血圧変化，インピーダンス法による全末梢血管抵抗を測定した．またMSA-CとMSA-Pでこれらの相違を比較検討した．Tilt時に収縮期血圧が30 mmHg，または拡張期血圧が15 mmHg以上の低下を起立性低血圧陽性とした．【結果】起立性低血圧を来したのは，21例（35.0%）であり，MSA-Cで14例（42.4%），MSA-Pで7例（25.9%）であったが，tilt時に全末梢血管抵抗が減少したのは43例（71.7%）であり，MSA-Cで28例（84.9%），MSA-Pで15例（55.6%）であり，有意にMSA-Cの方が多かった（p=0.0117）．【結論】本研究よりMSAでは起立時に末梢血管の収縮不全を来たし，起立性低血圧に至るが，tilt時に明確な起立性低血圧がみられない患者でも，末梢血管が拡張する患者が多く存在し，潜在的に自律神経障害をみとめた．さらにMSA-CはMSA-Pに比べ，tilt時に末梢血管の拡張を来す患者が多く，MSA-Cでより迷走神経背側核や延髄腹外側野などの交感神経節前線維の障害が強い可能性があると考えられた．

P(3)-134
多系統萎縮症の消化器症状にはグレリンが関与する

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]脳神経センター阿賀野病院
小澤鉄太郎[1]，徳永　純[1]，石川　厚[2]，荒川武蔵[1]，竹内亮子[1]，
横関明男[1]，西澤正豊[1]

【目的】胃の内分泌細胞より分泌されるグレリンは，食欲と消化管蠕動を調節するホルモンであり，3番目のセリン残基が脂肪酸でアシル化修飾されたアクティブグレリンは，胃と大腸の蠕動を促進する生理作用を有する．本研究では，多系統萎縮症（multiple system atrophy: MSA）の消化器症状におけるグレリン分泌異常の関与を検討する．【方法】対象はMSA 22例，疾患コントロールとして罹病期間を合わせた進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症（PSP・CBD）19例，コントロールとして健康人と非変性疾患21例を用いた．検査時年齢，男女比，body mass indexは，各グループ間で差はなかった．血漿アクティブグレリンとデスアシルグレリンは，早朝空腹時の血漿を用いてELISAにて定量し，アクティブグレリン/総グレリン比を評価した．自覚的な消化器症状の程度は，7項目の症状を点数化するSCOPA-AUT消化器領域の質問票（7点満点は最も重症）を用いて評価した．【結果】MSAのアクティブグレリン/総グレリン比（8.2±1.0%）は，PSP・CBD（14.2±1.3%）ならびにコントロール（14.3±1.0%）に比して明らかに低下していた．MSA のSCOPA-AUT消化器領域のスコア（3.7±0.4）は，PSP・CBD（1.8±2.0）ならびにコントロール（0.5±0.1）よりも明らかに高値であり，MSAの自覚的消化器症状は他のグループより重症であった．MSAではアクティブグレリン/総グレリン比とSCOPA-AUT消化器領域のスコアとに明らかな逆相関が見られたが，他のグループでは見られなかった．【結論】MSAの消化器症状にはアクティブグレリン/総グレリン比の低下が関与するものと考えられた．今後は，MSAのグレリン分泌異常のメカニズムを明らかにして，治療の可能性を検討する必要がある．

P(3)-135
多系統萎縮症と尿酸との関連性

横浜市立大学神経内科
児矢野繁，鈴木ゆめ，田中章景

【目的】多系統萎縮症は以前から疫学的に尿酸値との関連性について注目されてきた．このため，多系統萎縮症と尿酸値との関連性について臨床的な側面から検討することを目的とする．【方法】対象は多系統萎縮症の診断基準を満たしている患者115例（男59例，女56例）で発症年齢は（41-86歳：（平均60歳），経過は1-23年（平均5.8年），タイプ別にはMSA-Cが66例，MSA-Pが41例，Shy-Drager syndrome（SDS）が8例であった．これらの症例の血清の尿酸値および髄液の尿酸値と臨床的な関連性，さらに比較および疾患対照群としてパーキンソン病（PD）100例及びその他の変性疾患群（PSP，CBD，ALS）50例における血清および髄液の尿酸値を検討した．【結果】多系統萎縮症の血清尿酸値は115例中51例（44%）で低値を示した．血清尿酸値は経過が長いほど低値を示し，疾患タイプ別にはMSA-Pで低値になる傾向があった．血清尿酸値が低値であった症例では尿酸排泄率の上昇が認められていた．髄液の尿酸値では有意差はないものの多系統萎縮症において低い傾向が認められた．PDでも100例中33例（33%）血清尿酸値は低い傾向にあったが，多系統萎縮症のほうがより顕著であった．他の疾患群では血清尿酸値の異常は認められなかった．【結論】多系統萎縮症では血清及び髄液の尿酸値が経過とともに低くなる傾向にあり，特にMSA-Pのタイプで顕著であった．低尿酸血症は尿酸の産生の低下によるものと，尿酸の腎臓からの排泄が亢進しているもの（腎性低尿酸血症）に分類されるが，多系統萎縮症の低尿酸血症は腎性低尿酸血症の可能性が高く，病因に関連している可能性がある．

P(3)-136
多系統萎縮症の睡眠時呼吸に対するramelteon（melatonin受容体agonist）の安全性の検討

横浜市立大学神経内科
釘本千春，窪田　瞬，冨田敦子，平田順一，上田直久，土井　宏，
鈴木ゆめ，田中章景

【目的】MSAでは，睡眠時呼吸障害を高率に合併するため，筋弛緩作用のあるベンゾジアゼピン系睡眠薬は，呼吸抑制を悪化させる恐れがある．本研究では，MSAの睡眠時呼吸状態評価のための終夜酸素飽和度と脈拍測定の有用性を明らかにし，これによりramelteon錠の安全性を確認することを目的とした．【方法】対象は，診断目的で入院し，診断基準でprobable以上を満たしたMSA患者7例である．患者に，パルスオキシメーター（テイジン製 PULSOX-Me300）を装着し，酸素飽和度と脈拍の終夜測定を行った．後日，ramelteon錠を睡眠前に内服させて，同様の測定を行った．睡眠時呼吸状態の評価には，ODI（ODI: 酸素飽和度低下指数；SPO2低下回数 / 時間）を用いた．【結果】MSA 7例中，CVR-R低下，OHを全例で，声帯外転障害を2例で，排尿障害を3例で認めた．7症例中4例で，3%ODI（閾値を3%として検出したODI）＞15と，睡眠時呼吸障害の合併を認めた．ramelteon投与前後で3%ODIはP=0.1789（95%CI -4.88～20.93）と，有意な変化を認めなかった．【考察】MSAでは，睡眠時呼吸障害が15から37%に合併するという報告があるが，本研究でも57%と合併は多く，さらに，3%ODIが15未満でも，酸素飽和度の波形分析上，重篤な無呼吸が散見される症例があったことより，パルスオキシメーターはMSAの睡眠時呼吸状態を評価する有用なツールであると考えられた．また，無呼吸，低呼吸に伴う酸素飽和度低下時に，脈拍変化が少ないことも把握でき，MSAにおける交感神経障害の評価にも有用であった．今回，MSA患者において，ramelteon錠は，睡眠時呼吸障害を悪化させなかった．【結論】終夜パルスオキシメーターは，睡眠時呼吸障害を鋭敏に検出できる簡便なスクリーニング検査であり，MSA患者では，睡眠時呼吸障害の合併が多いことが本検査でも示された．また，ramelteonは，同患者の睡眠時呼吸障害を悪化させない有用な睡眠剤である可能性が示唆された．

P(3)-137
多系統萎縮症橋病変の進展方向

名古屋市総合リハビリテーションセンター神経内科
堀本佳彦，田島稔久，稲垣亜紀，日比野敬明，深川和利，蒲澤秀洋

【目的】多系統萎縮症（MSA）の橋病変の進展方向を推定する．【方法】Probable MSA 患者 17例（MSA-C 12例，MSA-P 5例，平均発症年齢 60.0±12.2歳，撮像時年齢 63.8±12.1歳，撮像時罹病期間 4.2±3.3年）を対象とした．MRI軸位断T2強調像を用い，「十字架」徴候を橋上部および下部各々についてstage 0（所見なし）- V（十字架完成，橋底部高信号）の 6段階で評価した．いずれの進行が優位であるのか，上下両部位の評価を比較検討した．【結果】17例中 8例が上部に比し下部橋で高度の画像変化を示し，残る 9例は上部下部同等であった．上部橋が下部より高度の変化を示した例はなく，Wilcoxon符号付順位和検定にて，p=1.17%で下部橋の変化が有意に強かった．【結論】画像上は下部橋が，上部橋に比して同等以上の変化を示し，MSAの橋病変が下部から上部に進展すると推定された．下部橋は，MSA において病理変化が指摘されている中小脳脚により近く，これが画像所見にも影響をおよぼしている可能性が示唆された．

P(3)-138
多系統萎縮症のMRI診断におけるT2*強調画像の有用性に関する検討

[1]千葉大学医学部附属病院神経内科，[2]千葉大学医学部附属病院放射線科
米津禎宏[1]，伊藤彰一[1]，杉山淳比古[1]，向井宏樹[2]，横田　元[2]，桑原　聡[1]

【目的】多系統萎縮症（MSA）の頭部MRI所見に関しては橋底部の十字徴候や被殻の萎縮，被殻外側のT2WI高信号，T2WI低信号，T1WI高信号などが知られているがこれらの所見のみでは診断に苦慮する症例が時に見られる．今回われわれはT2*強調画像（T2*WI）やプロトン密度強調画像（PDWI）を含めて，MSAの頭部MRI所見をパーキンソン病（PD），正常対照と比較・検討する．【方法】対象はMSA11例（MSA-P 6例，MSA-C 5例），PD13例，正常対照7例．それぞれGilmanらの基準（2007年），Litvanらの基準（2003年）を用いて診断し，正常対照としては頭痛やめまいなどの大脳基底核障害のない連続症例を用いて後方視的に検討した．頭部MRIの検討ではT2*WI，T2WI，PDWIでの被殻外側異常信号の有無や被殻萎縮の有無を評価した．また，MRI所見の左右差と臨床症状の左右差の一致の有無に関しても検討した．【結果】被殻外側におけるT2*WI低信号はMSA10例，PD1例で認められ（$p < 0.01$），MSAとPDとの鑑別において感度91%，特異度92%であった．被殻外側におけるPDWI高信号はMSA5例，PD0例で認められた（$p < 0.01$）．被殻外側T2WI低信号はMSA4例，PD0例，被殻萎縮はMSA7例，PD2例で認められた（ともに$p < 0.05$）．上記項目のいずれにおいても正常対照群では異常所見を認めた症例はなかった．MRI所見の左右差と臨床症状の左右差の相関は認めなかった．【結論】MSAの診断（被殻変性の評価）において，T2*WIやPDWIはT2WIとともに重要なシークエンスであると考えられた．

P(3)-139
FMT-PETによる多系統萎縮症（MSA-P）の線条体ドパミン機能解析

自治医科大学病院神経内科
浅利さやか，村松慎一，池口邦彦，藤本健一，中野今治

【目的】多系統萎縮症（MSA）の3分の1はパーキンソニズムが優位のMSA-Pとされ，初期にはパーキンソン病（PD）と鑑別が困難である．芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）に対するリガンド6-［^{18}F］fluoro-*m*-tyrosine（FMT）を使用した高解像度のpositron emission tomography（PET）を使用してMSA-PとPDの線条体ドパミン機能を比較する．【方法】対象は2nd consensus conference（2007）の診断基準を満たすMSA-P患者27名とUK PD society brain bankの診断基準を満たすPD患者27名とした．倫理委員会の承認と全参加者の同意を得た．FMT（0.12mCi/kg）静注の12時間以上前から抗PD薬の内服を中止し，1時間前にカルビドーパを投与した．PET-CT装置で撮影しvolume-of-interestを両側の尾状核，被殻に設定した．各部位と小脳，後頭葉とのFMT集積比を計算し，発症2年以内と2年以後の2群に分けて解析した．【結果】発症2年以内群では，PDは発症側の対側が優位ではあるが，両側性に被殻背外側でFMT集積の低下を認めた．両側尾状核の集積は比較的保たれていた．MSA-Pも発症対側の被殻背外側で集積低下を認めたが，より広範な集積低下を伴う例が存在した．PDと比較すると左右差が著しく，被殻のみならず尾状核も早期からFMT集積の低下を認めた．発症2年以後群において，PDでは両側性に被殻背外側から腹内側に集積低下が進行し，尾状核においても集積低下を認めた．MSA-Pも被殻の集積低下が強くなったが，PDのような一定の進展様式を示さず，被殻内の集積低下は不均一な傾向を示した．【結論】FMT-PETによるドパミン機能解析で，MSA-Pは発症早期においてPDよりも左右差が著しく，尾状核のドパミン機能も低下していた．ドパミン機能の低下は経過とともに両側に広がるが，PDでは被殻背外側より前方に向かって機能低下が進行するのに対して，MSA-Pでは一定の傾向を示さず，被殻内で不均一に機能低下が進むと推察された．

P(3)-140
多系統萎縮症における^{123}I-MIBG心筋シンチグラフィー：MSA-CとMSA-Pの比較

［1］金沢大学病院神経内科，［2］国立病院機構北陸病院神経内科，［3］金沢大学病院核医学診療科
中村桂子［1］，吉田光宏［2］，小野賢二郎［1］，小松潤史［1］，池田芳久［1］，
能登大介［1］，森永章義［1］，岩佐和夫［1］，中嶋憲一［3］，山田正仁［1］

【目的】多系統萎縮症（MSA）のうち小脳症状を主徴とするMSA-C，パーキンソニズムを主徴とするMSA-Pについて，^{123}I-MIBG心筋シンチグラフィーの所見の違いを明らかにする．【方法】1995年4月～2012年3月に入院し，GilmanらによるMSA診断基準でprobableあるいはpossible MSAと診断されたMSA-C，MSA-Pを対象とした．MSA-C群とMSA-P群に分類し，^{123}I-MIBG心筋シンチグラフィーの早期像と後期像心・縦隔比，洗い出し率を比較し，症候，心電図R-R間隔変動係数，起立負荷試験での収縮期血圧の低下および脈拍の変動等との関連を検討した．【結果】MSA全体が22例，MSA-C群16例，MSA-P群6例で，それぞれ発症年齢は59.9±8.6歳，56.5±6.9歳であった．発症からの平均経過年数はMSA-C群で1.9年，MSA-P群で3.1年で，入院時の平均年齢はMSA-C群で61.9±8.7歳，MSA-P群で59.6±6.5歳と，いずれも有意差は認めなかった．^{123}I-MIBG心筋シンチグラフィーの早期像での心・縦隔比は，MSA-C群で2.457±0.345，MSA-P群で2.734±0.432，後期像ではMSA-C群で2.466±0.589，MSA-P群で2.958±0.655と，いずれも有意差は認めなかった．経過年数と心・縦隔比平均値との有意な相関も認めなかった．その他，排尿障害と起立性低血圧の有無，心電図R-R間隔変動係数，起立負荷試験での収縮期血圧の低下，脈拍の上昇に関して両群での有意差は認めず，^{123}I-MIBG心筋シンチグラフィーの所見との相関も認められなかった．【結論】MSA-CとMSA-Pでは^{123}I-MIBG心筋シンチグラフィーの所見に有意差は認めず，経過や症候との相関も認めなかった．今後更なる症例の蓄積が必要と考えた．

P(3)-141
多系統萎縮症患者の基礎代謝と至適栄養量および電気刺激による栄養・代謝に及ぼす効果

［1］キナシ大林病院神経内科，［2］国立病院機構南岡山医療センター臨床研究部・神経内科，［3］岡山リハビリテーション病院リハビリテーション科
高田　裕［1］，早原敏之［1］，大林公一［1］，原口　俊［2］，田中義人［3］，井原雄悦［2］

【目的】神経筋難病患者の多くは経口栄養摂取困難から経管栄養に移行する事が多い．その際低アルブミン血症等の低栄養状態と内臓脂肪の増加等の栄養過多状態が混在する事が指摘されている．我々は以前より神経筋難病患者で終日臥床，経管栄養の至適栄養量の推定のため基礎代謝量の測定を行っており，自発的な運動が困難な方に電気刺激による筋収縮が栄養状態やその他の代謝に対する効果を検討したいと考えた．本研究は南岡山医療センター倫理委員会の了承の基，被験者・家族に文書にて説明・同意の下に行った．【対象・方法】対象は 脊髄小脳変性症等の神経筋難病の患者で，中程度以上の筋萎縮を伴わない方としているが，今回測定を行った症例は多系統萎縮症（MAS）の患者で78才男性，気管切開術後．電気刺激前および電気刺激中のエネルギー消費量（EE）を測定した．エネルギー消費量測定は呼気ガス分析にて行い，測定装置装着にて死腔が拡大するため人工呼吸器装着してPEEP5cmH_2Oをかけた．電気刺激は治療用電気刺激装置を用い，刺激強度は約10mA，両側大腿四頭筋に計2カ所，30Hz10分間刺激した．【結果・考察】電気刺激前のEE:平均1534Kcal/day（1176-1697），電気刺激中のEE:平均1615Kcal/day（1310-1912）と電気刺激により5.3%の有意なEE増加を認めた．しかしこの値は他疾患を対象とした電気刺激による代謝量の増加に比して少ない値となっている．これはMSAが痙性の亢進等で安静時にも筋運動が亢進している事が影響していると考えられる．【結論】被験者の苦痛も考慮した至適刺激強度の検討，および長期的な同刺激の効果の検討も行っていきたい．

P(3)-142
在宅気管切開下人工換気の多系統萎縮症の検討

［1］脳神経センター大田記念病院神経内科，［2］神経内科クリニックなんば
高橋幸治［1,2］，難波玲子［2］

【目的】在宅療養を行っている気管切開下人工換気（TV）の多系統萎縮症（MSA）の症例を検討する．【方法】往診・訪問診療を主体としている神経内科専門の診療所で，2003年6月1日から2012年10月31日の間に経験しフォローアップした在宅TVのMSAの全9症例を検討した．【結果】性別は，男性8例，女性1例．病型は，オリーブ橋小脳萎縮症5例，線条体黒質変性症3例，シャイドレーガー症候群1例．発症時年齢は，平均55歳（44～65歳）．発症からTVまでの期間は，平均7.5年（3年6ヶ月～11年）．人工呼吸器導入場所は，病院8例，在宅1例．TVとなったきっかけは，肺炎5例，呼吸不全4例．TVとなる直前の呼吸処置は，気管切開のみ3例，非侵襲的人工換気（NIV）2例，気管切開もNIVもなし4例．TVでの人工呼吸器の装着時間は，24時間4例，夜間睡眠時のみ5例であった．TV開始時の他の医療処置は，胃ろうからの経管栄養8例（残り1例は当初は経口摂取可能で後に胃ろうからの経管栄養）で，9例すべてで膀胱留置カテーテルあるいは間歇導尿が必要であった．夜間睡眠時のみ人工呼吸器装着のTV全5例のうち，2例はTV開始後1年5ヶ月目と2年7ヶ月目に人工呼吸器装着中の夜間から早朝に突発の死，1例はTV開始後1年2ヶ月目に心不全，腸閉塞の合併症で長期入院となり24時間人工呼吸器装着となった．残りの2例はTV開始後8年3ヶ月とTV開始後3年3ヶ月で，2012年10月31日の時点で，夜間睡眠時のみの人工呼吸器装着で在宅療養を継続中である．【結論】MSAのTV症例に関しては，当初より24時間人工呼吸器装着が必要な症例が存在する一方で，夜間睡眠時のみの人工呼吸器装着で長期に継続できる症例も存在する．

P(3)-143
急速進行し脳神経の造影効果を呈したSOD-1C6G遺伝子変異を有する家族性ALSの一家系

［1］名古屋市立大学病院神経内科，［2］名古屋市立大学病院放射線科，［3］理化学研究所脳科学総合研究センター，［4］自治医科大学神経内科
植木美乃［1］，水野将行［1］，大喜多賢治［1］，小鹿幸生［1］，松川則之［1］，
櫻井圭太［2］，遠藤史人［3］，山中宏二［3］，森田光哉［4］

【背景】SOD-1遺伝子変異によるFALS（家族性筋萎縮性側索硬化症）では，遺伝子の変異部位が異なることで，同じSOD-1変異でありながら臨床経過が大きく異なることが報告されている．【症例】23歳男性．右末梢性顔面神経麻痺で発症し，2週間後に左末梢性顔面神経麻痺・球麻痺症状が出現した．針筋電図にて口輪筋，舌の急性脱神経所見を認め，頭部MRIでは両側顔面神経と右舌咽神経に造影効果を認めた．球麻痺症状は進行し，全身の筋力低下や筋萎縮も出現し呼吸不全で死亡した．全経過3ヶ月．本家系では5症例がALSと診断され，本症例の遺伝子検査にてSOD-1^{C6G}の遺伝子変異を認めた．本家系は常染色体優性遺伝の遺伝形式で浸透率が高く，初発症状はそれぞれで異なるものの，いずれにおいても呼吸不全に至るまでが約3ヶ月という非常に速い経過が特徴的であった．【考察】同遺伝子変異によるFALSの報告は未だ一家系であり，本家系と同様の急速進行型の臨床経過を示した．既報告では頸髄・腰髄神経根や馬尾の造影効果を認めた症例があるが，いずれも急速進行の経過が特徴的であり免疫療法が無効であった．造影効果を来す機序としては，Waller変性による血管内皮の障害や炎症が推測されており，本症例でも同様の機序が示唆された．【結語】SOD-1^{C6G}遺伝子変異によるFALSでは，急速進行型の臨床経過を呈し，造影MRIも診断の一助となり得る．

P(3)-144
東北大学における家族性ALS遺伝子検査の検討

東北大学病院神経内科
加藤昌昭，割田　仁，井泉瑠美子，島倉奈緒子，安藤里紗，鈴木直輝，
青木正志

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）は上位および下位運動ニューロンを侵す神経変性疾患であり，その一部の原因として遺伝子異常が報告されている．これまで我々は家族性ALS患者の遺伝子検査を行っており，Superoxide dismutase 1（*SOD1*），Fused in sarcoma/translated in liposarcoma（*FUS/TLS*）での遺伝子変異を報告してきた．TAR DNA-binding protein 43 kDa（*TDP43*），Valosin-containing protein（*VCP*）では現在まで遺伝子変異は認められていない．今回新たな遺伝子*C9ORF72*，Profilin1（*PFN1*）を加え，家族性ALSの遺伝子異常とその家系，臨床症状について検討した．【方法】1991年から2012年現在までの期間，常染色体優性遺伝の遺伝形式が疑われる家族性ALS104家系について遺伝子解析を行った．これまでに検討している*SOD1, FUS/TLS, TDP43, VCP*にて異常を認めなかったものについて，*C9ORF72*遺伝子イントロン1に存在する6塩基繰り返し配列の異常伸長の有無をRepeat Primed PCR法にて検討した．また，*PFN1*の遺伝子変異の有無を直接シークエンス法にて検討を行った．【結果】26家系に*SOD1*遺伝子変異，10家系に*FUS/TLS*遺伝子変異を認めた．検討を行った患者における平均年齢は50.0±15.2歳，*SOD1*変異を伴う例52.0±12.9歳，*FUS/TLS*変異を伴う例39.6±14.4歳であった．*TDP43, VCP*遺伝子には変異は認めていない．今回新たに解析を行った*C9ORF72*の6塩基繰り返し配列に異常伸長は認められなかった．*PFN1*遺伝子に変異は認められなかった．【結論】これまでに遺伝子検査を行った104家系について検討した．孤発性ALSでの検討および，今後も患者家系を増やしつつ，新規遺伝子検索の蓄積が重要である．

P(3)-145
VCP変異を認めたMND+IBMの臨床像と家族性ALSにおけるVCP変異の頻度

[1]香川大学医学部神経難病講座，[2]香川大学医学部消化器神経内科，[3]香川大学医学部看護学科健康科学，[4]広島大学原爆放射線医科学研究所分子疫学分野
鎌田正紀[1]，池田和代[1]，久米広大[2]，浦井由光[2]，出口一志[2]，峠　哲男[3]，宮本亮介[4]，杉原勝宣[4]，森野豊之[4]，丸山博文[4]，川上秀史[4]

【目的】*VCP*遺伝子変異を認めた骨Paget病を伴うMND+IBMの臨床像を提示するとともに，家族性ALSにおける*VCP*遺伝子変異のスクリーニング検査を行う．【方法】*VCP*遺伝子変異を認めた骨Paget病を伴うMND+IBMの臨床像を提示し，家族性ALS29家系において*VCP*遺伝子の全コード領域をPCRで増幅させた後シークセンスを行い変異の有無を検索する．【結果】症例は60代男性．家族歴では父親に認知症があった．5年ほど前に骨Paget病と診断され，同時期より痙性歩行を認め徐々に進行した．神経学的に右EHL軽度筋力低下，両下肢腱反射亢進，両足クローヌス，両側病的反射陽性，小脳失調，痙性歩行を認めた．線維束攣縮，感覚障害，認知機能障害は認めなかった．頭部MRI，脊髄MRIでは痙性対麻痺の原因となる病変はなく，筋肉MRIでは大腿四頭筋に脂肪変性，炎症性変化を認めた．脳血流シンチでは頭頂葉，後部帯状回の血流が低下していた．神経伝導検査では明らかな異常はなく，針筋電図で神経原性変化，筋原性変化を認めた．大腿四頭筋からの筋生検で神経原性変化とrimmed vacuoleを認め封入体筋炎に合致する所見であった．*VCP*遺伝子検査にてR159H変異を認めた．家族性ALS29家系に*VCP*遺伝子変異は見いだせなかった．【結論】本症例は臨床的に上位運動ニューロン兆候が優位のMNDの症状を呈していたが，筋生検ではIBMの所見を認めた．家族性痙性対麻痺の原因遺伝子であるKIAA0196のコーディング蛋白であるStrumpellinはVCPと相互に作用するとの報告があり，*VCP*の変異がStrumpellinの機能に影響を与え上位運動ニューロン兆候優位の症状を呈した可能性がある．我が国において，*VCP*変異は純粋なALSの症状を呈することは極めてまれであるが，多系統の変性をきたす可能性があり，家族歴のある痙性対麻痺・認知症・筋疾患においてその変異の有無を確認する必要がある．

P(3)-146
孤発性筋萎縮性側索硬化症におけるC9ORF72，UBQLN2，PFN1，p62/SQSTM1遺伝子解析

[1]近畿大学医学部堺病院神経内科，[2]近畿大学医学部神経内科
平野牧人[1]，中村雄作[1]，阪本　光[1]，上野周一[1]，西郷和真[2]，楠　　進[2]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）は，致死性の神経変性疾患である．多くは孤発性であるが，約10％は家族性に発症し，それらの遺伝子同定は着実に進んでいる．一方，孤発性ALS（SALS）の原因はまだ十分に解明されていないが，家族性ALS（FALS）の原因遺伝子異常を有する症例が散見されていた．最近になって，欧米では，*C9ORF72*の遺伝子異常が20％以上の孤発例で認められるとの報告もあり，SALSの原因として遺伝子異常が無視できない状況になった．ここでは，最近同定に携わった*UBQLN2*や，他研究で同定された*C9ORF72*，p62をコードする*SQSTM1*，profilin-1をコードする*PFN1*遺伝子の変異を本邦SALS例で検索した．【方法】近畿在住のSALS63例のゲノムDNAを白血球から抽出し，*UBQLN2 SQSTM1*，*PFN1*遺伝子ではPCR-sequencingにより，*C9ORF72*遺伝子ではrepeat-primed PCRとlong-range PCRによって解析した．【結果】2例に遺伝子変異を同定した．それらの遺伝子変異は，正常対照250例には見られなかった．【結論】遺伝子解析の結果から，本邦のSALSにおける遺伝子異常は欧米ほど多くはないと考えられるが，一部症例（＞3％）では，遺伝子異常がその病態に関与していると考えられる．

P(3)-147
Analysis of C9orf72 repeat expansion in Japanese patients with ALS

[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科，[2]順天堂大学大学院老人性疾患病態・治療研究センター，[3]名古屋大学大学院神経内科，[4]順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座，[5]世田谷神経内科病院，[6]狭山神経内科病院，[7]三重大学大学院神経内科，[8]伊勢赤十字病院神経内科，[9]徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野（神経内科）
大垣光太郎[1]，李　元哲[2]，熱田直樹[3]，富山弘幸[1,4]，舩山　学[1,2]，渡辺はづき[3]，中村亮一[3]，吉野英夫[5]，谷藤誠司[6]，田村麻子[7]，内藤　寛[7,8]，谷口　彰[7]，藤田浩司[9]，和泉唯信[9]，梶　龍兒[9]，祖父江元[3]，服部信孝[1,2,4]

【目的】*C9orf72*遺伝子のイントロン1における6塩基リピートの異常伸長が筋萎縮性側索硬化症（ALS）と前頭側頭型認知症（FTD）を引き起こし，欧米ではALS・FTDの原因遺伝子で最も頻度が高いと報告された．我々は日本人ALS患者の大規模解析を行い，本邦のALSにおける*C9orf72*遺伝子の意義を検討した．【方法】孤発性ALS 552例・家族性ALS 11例・正常コントロール197例のDNAを用いてrepeat primed PCRを行い，*C9orf72*遺伝子における6塩基リピートの異常伸長の有無を確認した．また，リピート伸長を認めた患者で*C9orf72*遺伝子領域近傍の42のSNP解析を行いリスクハプロタイプの有無を確認した．【結果】522例の孤発性ALS患者のうち2例（2/522=0.4％）でリピート伸長を認め，11例の家族性ALS患者および197例の正常コントロールではリピート伸長を認めなかった．孤発性ALS患者の2症例の家族の*C9orf72*遺伝子解析を行ったところ，1例では同胞でリピート伸長を伴う進行性失語患者を認め，もう1例の同胞ではリピート伸長を伴う76歳の高齢非発症者を認めた．42か所のSNPのうち，少なくとも24か所の連続するSNPがリスクハプロタイプと一致した．【結論】本邦では*C9orf72*リピート伸長を伴うALS患者の頻度は欧米と比べ著しく低いことが示された．本邦の同遺伝子変異患者において欧米人と同様の共通祖先が存在し，人類遺伝学的に同変異がヨーロッパからアジアへと広がった可能性が示唆された．また一見孤発性ALSであっても，FTDのみならず進行性失語の家族歴も聴取し解析を検討することが重要と考えられた．

P(3)-148
C9orf72遺伝子異常を有しphenotypeが異なったALS/FTDの同胞例

[1]伊勢赤十字病院神経内科，[2]三重大学神経内科
内藤　寛[1,2]，山崎正禎[1,2]，田村麻子[2]，谷口　彰[2]，冨本秀和[2]

【目的】9p21 linked ALS/FTDの原因遺伝子である*C9orf72*遺伝子異常では，同一家系内にALSとFTDの2つのphenotypeが混在することがある．兄がALS，弟がFTDで発症し*C9orf72*遺伝子変異が確認された本邦初の同胞例を報告する．【方法】JaCALSに登録されたDNA検体から見出された*C9orf72*遺伝子異常を有するALS例と同胞のFTD例について，臨床症候，高次機能検査，神経画像解析を行った．【結果】兄は下肢遠位筋から発症したALS例．筋萎縮は上肢，呼吸筋，球部筋に進展したが，臨床的な上位運動ニューロン徴候はなく，失語症はない．しかし2年間の観察期間内にMMSEとFABの低下がみられた．弟は失語症と認知症で発症したFTD例．筋萎縮などの運動ニューロン徴候はなく，認知機能低下と，多幸症，退行化，反響言語などの前頭葉症状が著明．失語症状は主にlogopenic aphasiaの特徴を有していた．^{123}I-IMP SPECTの3D-SSP解析で，両者に共通して上・中・下前頭回，内側前頭回，中心前回，上・中・下側頭回，前方帯状回に有意な血流低下がみられた．頭部MRIのVSRAD脳萎縮解析で，両者ともに前頭・側頭葉に限局した脳萎縮を認め，FTD例でより強い傾向があった．針筋電図ではALS例にのみ脱神経所見と神経原性変化が見られた．【結論】ALS例は下肢発症から2年間で呼吸筋麻痺に至り，経過中にFAB検査で前頭葉機能低下が進行したが，目立った認知症や失語症状は見られなかった．FTD例は原発性進行性失語症で発症，前頭葉徴候を伴う認知症が主体であるがALS徴候はない．本家系では認知症を呈する患者が約半数にみられ，常染色体性優性遺伝が考えられた．SPECT画像解析では，2例に共通して前頭回，前頭回，中心前回，側頭回，前方帯状回の有意な血流低下がみられた．頭部MRIのVSRAD解析では，前頭・側頭葉に限局した脳萎縮を認め，FTD例で強い傾向があった．

P(3)-149
球脊髄性筋萎縮症における耐糖能異常

名古屋大学医学部神経内科
荒木　周，勝野雅央，坂野晴彦，鈴木啓介，須賀徳明，橋詰　淳，眞野智生，中辻秀朗，祖父江元

【目的】球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の症例が耐糖能異常を併発しうることが知られているが，その成因やSBMAの重症度との関連性については明らかでない．SBMAにおける耐糖能とその臨床的意義について検討した．【方法】対象はSBMA患者52例（年齢51.1±8.8歳）．大半が軽中等症例であり，罹病期間は7.0±3.8年と比較的短かった．背景因子として高血圧症，糖尿病，脂質異常症の有無を調べ，糖尿病については食事/薬物療法を受けているかHbA1c（JDS）値が6.1％以上の症例を糖尿病ありとした．HbA1c，空腹時の血糖，インスリン，C-ペプチド値等を測定し，HOMA-IR，QUICKI，HOMA-βを算出した．また，dual-energy X-ray absorptiometry法で体脂肪率を求めた．重症度の指標としてLimb Norris Score（LNS），Norris Bulbar Score（NBS），revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale（ALSFRS-R）を用いて，各種バイオマーカーとの相関の有無を調べた．【結果】SBMAにおける高血圧症，糖尿病，脂質異常症の有病率はそれぞれ37％，8％，65％であった．インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRは2.4±2.3（基準値1.6以下）と高値であった．HbA1c値とインスリン抵抗性，分泌能の指標について単変量相関を求めるとC-ペプチド値とは有意な正の相関があり（r=0.31），HbA1c値が高い例ではインスリン分泌能が増強している傾向がみられ，インスリン抵抗性の亢進が示唆された．インスリン抵抗性と重症度指標との単変量解析では，HOMA-IRとLNS，QUICKIとLNS，QUICKIとALSFRS-Rで有意な相関がみられた（r=-0.32，0.41，0.41）が，HOMA-IR，QUICKIとNBSには相関はなかった．【結論】SBMA患者でインスリン抵抗性の増加がみられた．インスリン抵抗性の増加が耐糖能異常の成因であることが示唆された．HOMA-IR，QUICKIは空腹時採血のみで算出できる簡便な指標であり，SBMAにおける四肢の運動機能の重症度と相関するバイオマーカーであることが示唆された．

P(3)-150
SBMA患者における定量的重症度バイオマーカー：クレアチニン値に注目した検討

[1]名古屋大学病院神経内科，[2]名古屋大学高等研究院
須賀徳明[1]，勝野雅央[1]，坂野晴彦[2]，鈴木啓介[1]，橋詰　淳[1]，眞野智生[1]，荒木　周[1]，祖父江元[1]

【目的】球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は緩徐進行性の四肢筋力低下及び球麻痺を主症状とする遺伝性下位運動ニューロン疾患である．我々はこれまでに血清クレアチニン（Cr）値が病態を反映する指標の候補になりうることを報告している．本研究では血清Crに加え，尿中Cr24時間量，筋量を測定し運動・嚥下機能スコアとの相関を検討する．【方法】2012年1月から同年9月までの期間に受診したSBMA患者のうち，遺伝子検査にて診断が確定し，参加の同意を得た，連続35例（平均年齢51.0歳，平均CAGリピート数48.3，平均罹患期間7.3年，リュープロレリン酢酸塩を過去に投与した2例を含む）に対し，血清Cr，CK値を含む一般生化学検査，尿中Cr24時間量，全身DEXAを用いた筋量（Lean mass）と，Limb Norris Scale（LNS），Norris Bulbar Scale（NBS），ALSFRS-Rのスコア測定を行った．【結果】血清Cr0.43±0.11mg/dl，尿中Cr 24時間量0.95±0.29g/日，Lean mass 43312±6021g，LNS 54.0±6.4，NBS 33.0±3.6，ALSFRS-R 41.5±3.5（平均±標準偏差）であった．血清Cr及び尿中Cr24時間量は有意な相関を示した（相関係数0.62）．血清Cr及び尿中Cr24時間量とLean massの相関係数はそれぞれ0.55，0.75と有意であり，これらは筋肉量を反映すると考えられた．血清Cr及び尿中Cr 24 時間量はいずれもLNS，罹患期間と有意な相関を示した．一方ALSFRS-Rの総点とは相関しなかったが，ALSFRS-Rのうち下肢関連2項目だけを見ると相関係数はそれぞれ0.47，0.47であり，よい相関を示した．ALSFRS-Rのうち上肢関連，体幹関連，球麻痺関連及び呼吸関連項目とはいずれも有意な相関を示さなかった．今回の検討でCK値は血清・尿中Cr値及び，いずれの嚥下・運動スケールとも有意な相関を示さなかった．【結論】血清Cr及び尿Cr24時間量は，罹患期間10年未満の発症早期群において，筋量の推定及び病態・重症度を反映する有用な指標になることが確認された．

P(3)-151
筋萎縮性側索硬化症における高血糖高浸透圧症候群の検討

[1]国立病院機構熊本再春荘病院神経内科，[2]熊本大学大学院神経内科
西田泰斗[1]，上山秀嗣[1]，増田曜章[1]，石崎雅俊[1]，藤本彰子[1]，森由紀子[1]，
今村重洋[1]，安東由喜雄[2]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）では四肢筋がほぼ機能全廃状態となり全身の骨格筋量が著しく減少する．特に人工呼吸器を装着したALS患者では一日必要カロリーが1，000 Cal程度でよいとの報告もある．しかし，摂取カロリーが少ないにも関わらず，高血糖高浸透圧症候群を来す症例がある．今回，ALS患者における高血糖高浸透圧症候群の発症要因，治療，予後を明らかにすることを目的とした．【方法】平成18年～24年に当院入院したALS患者について，高血糖高浸透圧症候群発症の誘因，治療，合併症，および予後について調査した．【結果】過去7年間に当院入院したALS患者131名中，3名に高血糖高浸透圧症候群を認めた．3名ともほぼ四肢機能は全廃状態で，胃瘻からの経管栄養，気管切開・人工呼吸器装着中（TPPV）の進行したALSで，1名はtotally locked-in state（TLS）であった．摂取カロリーは900 ～ 1.300 Cal/日で，その内の2名は病前に糖尿病は指摘されていなかった．血糖高浸透圧症候群罹患時の血糖は900 ～ 1400 mg/dlと著明な高血糖を認め，治療は大量輸液，インスリン持続点滴を行った．3名とも発病前に尿路感染症に罹患していたが，2名は発症日まで発熱等の症状は認めず予見が困難であった．1名はショック状態となり死亡し，2名は救命できたが，動脈の閉塞，昏睡状態の持続といった重篤な合併症を残した．【結論】進行期ALS患者における高血糖高浸透圧症候群は予見が困難で重篤な状態となった．高血糖高浸透圧症候群発症後のALS患者の血糖コントロールは良好であるとの報告もあり，多尿等の高血糖徴候に対する早期の対応が必要である．

P(3)-152
筋萎縮性側索硬化症の進行と初診時血清脂質，尿酸，クレアチニン，フェリチン値の関連

東邦大学医療センター大森病院神経内科
池田　憲，岩本康之介，平山剛久，高澤隆紀，村田貴代子，
石川裕一，三浦　健，川辺清一，狩野　修，岩崎泰雄

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の血清脂質，尿酸，フェリチン値には独特な所見があり，病期の進行とも関連することが欧米で指摘されている．一方，アジア地域で同様の研究報告はない．今回，これらの血清検査値を本邦のALS患者と健常人で対比し，臨床所見の進行度との関連についても検討した．【方法】改訂版El Escorial基準に準じて診断したdefiniteないしprobable ALS患者92名（男性57名，女性35名）の初診時に採血した血清の各種脂質，尿酸，クレアチニン（Cr），血液尿素窒素，鉄，トランスフェリン，フェリチン，血糖値を年齢，性別，body mass index（BMI）を一致させた対照者92名（男性57名，女性35名）と比較分析した．ALSの重症度と進行度は改訂ALS機能評価スケール（ALSFRS）と努力性肺活量（FVC）を3ヵ月毎に評価し，初診から1年後の年間進行率と初診時血清所見との関連を統計学的に解析した．【結果】ALS患者の発症病型は肢体型82名，球麻痺型10名で，初診時臨床所見の各平均値（SD）は年齢58.8（12.7）歳，病歴期間23.7（21.3）ヵ月，BMI 22.6（2.7）kg/m^2，ALSFRS 40.3（3.9）点，FVC 94.3（19.0）%であった．単変量解析では対照者に比べて，ALS患者では男女ともに血清尿酸，Cr値は有意に低下し，フェリチン値は有意に増加していた．女性患者の総コレステロール（TC），低比重リポ蛋白質コレステロール（LDL-C），中性脂肪は有意に増加していた．男性患者の血清脂質値に有意な変化はなかった．ALSFRSとFVCの年間低下率は男女ともに血清TC，LDL-C，Cr，尿酸値と負の相関，フェリチン値と正の相関を示した．多変量解析では，ALSFRS低下≧1点/月やFVC低下≧30%/年を呈した急速な運動機能の悪化は血清TC，LDL-C，Cr，尿酸，フェリチン値と独立相関を認めた．【結論】本研究でALS患者の血清TC，LDL-C，Cr，尿酸，フェリチン値は病期の進行と相関した．今後は，高脂質療法や鉄キレート剤を試みる価値のある治療法と考えられた．

P(3)-153
ALS患者における脂肪肝と脂質代謝異常

[1]徳島大学病院神経内科，[2]ビハーラ花の里病院神経内科
高松直子[1,2]，野寺裕之[1]，織田雅也[2]，和泉唯信[1,2]，梶　龍兒[1]

【目的】ALSでは脂質代謝障害を合併することが報告されており，全身のエネルギー代謝異常を反映している．最近のALSモデル動物を用いた実験において，肝臓は直接の標的臓器であることが示されたが，ALS患者における肝障害の程度や頻度については不明である．【方法】ALS患者（27名），パーキンソン病患者（22名），無症候性脂質異常症患者（23名）の3群において，血中脂質，肝酵素，腹部超音波を実施した．脂肪肝の所見をグレード0から3に定量化した．【結果】性別に有意な差を認めなかった．Body Mass Index（BMI）は脂質異常症，ALS，パーキンソン病の順で大きかった．ALS群は脂質異常症群と類似した脂質検査所見であったが，パーキンソン病では中性脂肪が他の群より低かった．GOT，GPT値は群間での差を認めなかった．超音波による脂肪肝所見はALSでは85%，パーキンソン病では14%，脂質異常症では40%で認められた（P ＜ 0.0001（ALS vs. パーキンソン病），P = 0.012（ALS vs. 脂質異常症））．ALS群において脂肪肝グレードはBMI，体重，GPT値と陽性の相関を示した．【結論】脂肪肝はALSで頻繁に認められるが，単に脂質異常によるものとは考えにくい．動物モデルによるデータから，ALSが肝に直接炎症反応を起こし肝障害を引き起こしている可能性がある．腹部超音波による脂肪肝の評価はALSのエネルギー代謝異常を血液データより鋭敏に反映するマーカーとして予後や進行度の判定に有用と考えられる．

P(3)-154
体重減少期の筋萎縮性側索硬化症および多系統萎縮症のグレリン値

都立神経病院脳神経内科
長岡詩子，清水俊夫，松原四郎

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）や多系統萎縮症（MSA）では，人工呼吸器や気管切開導入前の時期には体重は減少し，特にALSでは体重減少率が予後に関与する．またこの時期のALSでは，嚥下障害以外にも食欲低下が観察される．一方，グレリンは摂食を亢進させ，摂食不振症患者への投与にて食欲の改善，慢性閉塞性肺疾患患者への投与で呼吸筋や骨格筋の増強がみられる．そこで，体重減少期におけるALSやMSAの摂食障害につきグレリン値を検討した．【方法】人工呼吸器導入前のALS患者16名（男性5名，女性11名），気管切開導入前のMSA患者10名（男性1名，女性9名）の身体計測および朝食前・後の活性型グレリンをELISA法にて測定した．正常対照6名（男性5名，女性1名）は，食後の活性型グレリンのみを測定した．【結果】各群のグレリン値の中央値（25%点，75%点）は，ALS食前26.2（19.4，36.5）fmol/mL，食後18.8（13.5，22.3）fmol/mL，MSA食前28.7（21.5，40.6）fmol/mL，食後22.8（13.1，32.7）fmol/mL，正常対照食後9.7（6.4，18.8）fmol/mLであった．食前値，食後値とも各群に有意差は認めなかった．ALS群，MSA群の食前値グレリンと，体格指数（BMI），上腕三頭筋周囲長（%AMC），上腕三頭筋皮脂厚（%TSF），基礎エネルギー消費量あたりの一日摂食量，体重変化率，罹病期間との相関を検討したところ，ALS群にてグレリン値と%AMCに相関（p＜0.005），罹病期間に逆相関（p＜0.01）を認めた．さらに変数増加法による重回帰分析では，%AMCのみが予測因子として有意（p＜0.01）であった．【結論】呼吸処置前のALS群とMSA群ではグレリン値に有意差は認めなかった．一般正常人では空腹時グレリン値は骨格筋量と逆相関するが，ALS群ではグレリン値と%AMCに相関がみられ，筋肉量の減少がグレリン分泌の減少に関与し，食欲低下につながっている可能性が示唆された．

P(3)-155
臨床的に下位運動ニューロン症候のみを呈した運動ニューロン疾患患者の病理学的検討

[1]名古屋大学神経内科，[2]愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門
高橋美江[1]，陸　雄一[1]，熱田直樹[1]，吉田眞理[2]，伊藤瑞規[1]，渡辺宏久[1]，
渡辺はづき[1]，中村亮一[1]，千田　譲[1]，祖父江元[1]

【目的】運動ニューロン疾患（MND）の患者の大半を占める筋萎縮性側索硬化症（ALS）では，臨床病理学的に上位（UMN）および下位運動ニューロン（LMN）が障害され，改訂El Escorial診断基準においても両者の存在が臨床的確定診断に必要とされる．一方，全経過を通じてLMN症候のみを呈し，UMN症候を認めないMND（progressive muscular atrophy，PMA）の症例が少数存在する．今回我々は，臨床的にPMAであった症例とALSであった症例について，臨床病理学的所見を比較検討した．【方法】孤発性MNDと臨床診断され1998年～2010年に解剖された107連続剖検例を対象とし，臨床情報を診療録から後方視的に収集した．UMN症候を経過中に全く認めなかった症例をPMA群，LMN症候と1か所以上のUMN症候を認めた症例をALS群と定義し，臨床的検討を行った．この内2006年以降に剖検された48例を対象に，中心前回，海馬，脳幹，脊髄の神経病理学的検討を行った．【結果】PMA患者は14例，ALS患者は93例であった．両群で初発症状，罹病期間等に有意な差を認めなかった．低酸素脳症で評価困難な1例を除くPMA群13例のうち，11例でTDP43陽性神経細胞内封入体，2例でFUS陽性好塩基性封入体を認めた．TDP43関連症例のうち2例では病理学的にUMN系の変性所見を認めず，9例ではUMN系に軽度から高度の変性所見を認めた．ALS群は検討した全例でTDP43陽性神経細胞内封入体，UMNおよびLMN系の変性所見を認めた．【結論】臨床的PMA群の中に病理学的にもUMNの障害がほとんどない例が存在し，このような例を診断するための方法や診断基準の検討が必要である．またALS群は均一にTDP43病理を呈するのに対し，またPMA群は病理学的背景が多様であることが示唆された．

P(3)-156
運動ニューロン疾患自験連続30剖検例の臨床と病理の解析 ー主に認知症との関連からー

[1]国立病院機構大牟田病院神経内科，[2]九州大学大学院医学研究院神経病理学分野
藤井直樹[1]，藤本雄一[1]，菅原三和[1]，渡邉暁博[1]，荒畑　創[1]，
笹ヶ迫直一[1]，古谷博和[1]，本田裕之[2]，鈴木　諭[2]，岩城　徹[2]

【目的】運動ニューロン疾患（MND）患者剖検例の臨床と病理について，主として認知症に注目して検討した．【方法】2001年から2011年の11年間に剖検を行った30例のMND患者を対象とした．【結果】1）入院時，気管切開+人工呼吸器装着で評価の困難であった4例を除く26例中，認知症症状を9例で認めた（38%）．認知症症状の中心は，2名が記銘力低下，残りの7例が脱抑制であった．病理診断はALS+アルツハイマー病（AD）が3例，SPMA+ADが2例，ALS+嗜銀顆粒性認知症が1例，三山病が1例，ALS，SPMA単独病理が各1例であった．2）逆に病理学的にADが所見を合併して認めた症例はALS4例，SPMA2例の計6例（全30例中20%）であった．中心となる臨床症状は，記銘力低下2例，脱抑制3例，認知症症状なしが1例であった．3）病理学的に三山病様変化を呈した症例が5例あった（17%）．うち2例は入院時より呼吸器装着しており認知症の評価が難しかった．残り3例のうち脱抑制症状を呈し，臨床的に三山病といえるものは1例のみで，他の2例には認知症症状は認めなかった．呼吸器を使用しなかった3例はいずれも経過が早く，罹病期間は平均21.6ヶ月であった．4）抗リン酸化TDP－43抗体を用いた免疫組織化学検査を施行した15例中，TDP－43病変（+）は13例（87%）であった．陰性例2例のうち1例はFUS陽性塩基性封入体を伴っていた．もう1例では細胞質内にニューロフィラメントの蓄積を認めた．4）ALS，SPMA以外の病理像も同時に呈した重複病理（+）症例は7例（23%）あった．重複する病理としてはAD5例，嗜銀顆粒性認知症1例，pallido-nigro-luysian atrophy1例であった．【結論】大多数がTDP-43 proteinopathyと考えられるが，重複病理を呈す症例が比較的多い（23%）．認知症発症例では，症状は前頭側頭型認知症（FTD）様のものが多く，病理はAD合併例が多い．FTD様症状は出ていないが，三山病様病理を呈す症例もある．

P(3)-157
Totally locked-in stateとなった筋萎縮性側索硬化症剖検例の解析

[1]国立病院機構大牟田病院神経内科，[2]九州大学大学院医学研究院神経病理学分野
菅原三和[1]，藤本雄一[1]，後藤和也[1]，渡邉暁博[1]，荒畑　創[1]，笹ヶ迫直一[1]，
古谷博和[1]，藤井直樹[1]，本田裕之[2]，鈴木　諭[2]，岩城　徹[2]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）でtotally locked-in state（TLS）となった剖検例について解析した．【方法】2001年から2011年の11年間に剖検を行ったALS症例が26例あった．この26例中，気管切開+人工呼吸器装着を行ったALS症例が5症例が7例あり，このうちのTLSとなった症例を解析の対象とした．【結果】気管切開+人工呼吸器装着となった7例のうち5例が5TLSとなった（71%）．このTLS5例の発症時年齢は平均55.8歳（45～65歳），男性4例，女性1例であった．発症から人工呼吸器装着までの期間は平均14.8ヶ月（6～33ヶ月），人工呼吸器装着の期間は平均5年6ヶ月（4年3ヶ月～7年2ヶ月），全罹病期間は平均8年4ヶ月（5年～8年2ヶ月）であった．TLSとなった症例の病理診断は，三山病様変化を伴うALS2例，ALS+pallido-nigro-luysian atrophy1例，細胞質内にニューロフィラメントの蓄積を伴うALS1例，ALSの単独病理1例であった．【結論】最終的に病理学的に確認されたALS患者で生前，気管切開+人工呼吸器装着を行った7症例のうち高頻度（5例；71%）でTLSとなった．TLSとなった症例は，比較的若年発症で，呼吸器装着までの期間が5短かった（平均14.8ヶ月）．呼吸器装着後，平均5年半存命した．病理学的には広範な病変を呈する症例が5多かった．

P(3)-158
ALSの病理所見と空胞変性を伴うflail arm syndromeの1剖検例

[1]さいたま赤十字病院神経内科，[2]東京女子医科大学病院神経内科
日野秀嗣[1,2]，佐々木彰一[2]，岩田　誠[2]，内山真一郎[2]

【目的】上肢に近位筋優位に進行性の筋萎縮および筋力低下をきたすflail arm（FA）syndromeは，その臨床像については比較的多くの報告を認めるが5，神経病理学的所見についての言及は少ない．今回，約10年の経過を有した病理学的にALSの病理像に加え，前角細胞に空胞変性が5みられたFA syndromeの剖検例を経験したので報告する．【症例】59歳時に上肢筋力低下と嚥下時の違和感で発症し，3年後に当科を初診した．神経学的には，弛緩性構音障害を認めたが5，舌の萎縮，線維束性収縮は認めなかった．上肢近位筋優位に筋力低下と筋萎縮を認めたが5，下肢筋力は正常．線維束性収縮を顔面，上肢，大腿部に認めた．腱反射は両上肢にて消失，下肢は正常であり，両側錐体路徴候は陰性．感覚および協調運動は正常であった．筋電図所見では，線維束性収縮のほか，運動活動電位単位の減少と上下肢で10mVのgiant spikeを認めた．頚椎MRI検査，CAGリピートとも正常であった．4年後に球症状と両上肢挙上困難，6年後に歩行障害，8年経過時に喉頭閉鎖術を施行，9年経過した時点で臥床状態となり，最終的に10年の経過で肺が5んにより死亡した．【結果】剖検所見では頚髄レベルの脊髄前角細胞は著明に脱落しており，残存細胞をほとんど認めなかった．頸髄レベルに比較して，腰髄の前角細胞は比較的よく保たれていた．残存した前角細胞ではBunina小体が散見され，前角細胞にはしばしば空胞変性を認めた．免疫組織学的検索では前角細胞内にUbiquitin陽性のLewy小体様封入体（round body）を認め，頻度は少ないもののskein-like inclusionも認めた．【結論】両上肢近位部優位に特異的な筋萎縮の分布を呈するFA syndromeの剖検例を報告した．神経病理像はALSに合致する所見であったが5，本症例のように残存前角細胞に空胞変性を認めた報告はなく，貴重な症例と思われた．

P(3)-159
約30年意思伝達可能であった呼吸器装着した孤発性筋萎縮性側索硬化症2例の臨床病理

[1]都立神経病院検査科病理，[2]都立神経病院脳神経内科，[3]都医学研難病ケア看護，
[4]厚木市立病院，[5]都立北療育医療センター神経内科，[6]府中療育センター
望月葉子[1,5]，林健太郎[2]，中山優季[3]，清水俊夫[2]，上出正之[4]，小森隆司[1]，
松原四郎[2]，水谷俊雄[1,6]

【目的】意思伝達能力障害の程度による新たな病期分類に基づく剖検症例の検討から，呼吸器装着を早期に要した筋萎縮性側索硬化症（ALS）症例は，意思伝達能力も早期に重症化し，随意運動が5全く消失して現在の補助手段では意思伝達不能なstage Vまで進行することが5報告されている．反対に，呼吸器をつけても長期間，最期まで意思伝達可能なstage Iに止まるALS症例の臨床病理像を明らかにする．【方法】約30年間意思伝達可能であった呼吸器装着した孤発性ALS 2剖検例の臨床病理所見を検討し，stage VのALS 7剖検例の所見と比較した．【結果】症例1は40歳台後半時に右手麻痺で発症，8年で気管切開，経管栄養．呼吸器を13年後に夜間，25年で終日装着．26年目に完全四肢麻痺．悪性腫瘍のため約30年目に死亡．症例 2は30歳台前半時に右上肢筋力低下で発症，6年で気管切開，呼吸器装着，経管栄養．21年目に完全四肢麻痺．約30年目に急性循環不全で死亡．神経病理学的には両例とも上位・下位運動ニューロン系にほぼ限局した変性を呈したALS．脊髄前角は萎縮して神経細胞脱落は高度だが5，萎縮しても形態学的に保たれた神経細胞が少数残存．ブニナ小体，TDP-43陽性封入体，CD68陽性ミクログリア・マクロファージ欠如．Stage Vの7例の発症年齢は平均46歳，呼吸器装着まで平均1年4ヶ月，完全四肢麻痺まで平均2年8ヶ月，罹病期間平均11年8ヶ月．7例とも非常に高度な上位・下位運動ニューロン変性を呈した．さらに，全ての脳幹被蓋の高度な線維の脱落，黒質・淡蒼球・視床下核，小脳歯状核の高度変性，動眼神経核の変性があり．【結論】症例1，2はstage Vの7例よりも呼吸器装着まで，完全四肢麻痺までの期間が5長く，運動ニューロンを超えた病変が5みられなかった．進行が非常に緩徐で，運動ニューロン系の変性にほぼ限定されるALSの一群が5存在する．

P(3)-160
XIAPはALS運動神経内封入体に存在する

[1]都立神経病院脳神経内科，[2]東京都医学総合研究所神経変性病理
長尾雅裕[1]，渡部和彦[2]，松原四郎[1]

【目的】XIAP（X-linked inhibitor of apoptosis protein）はcaspaseを抑制することでアポトーシスを抑制する蛋白である．ALS運動神経の細胞死のメカニズムはまだ不明であるが，運動神経内に蓄積する封入体にTDP-43が蓄積することから，封入体は運動神経細胞死に深く関与していると考えられる．しかしALSの神経封入体にアポトーシスに関わる物質の存在は知られていない．今回XIAPの封入体への局在に関して検討した．【方法】ALS15例，コントロール7例の剖検脊髄より5ミクロンパラフィン切片を作成し，XIAP，p62，およびpTDP-43（Ser409/410）に対する一次抗体を用い，免疫組織化学により，視覚化して光学顕微鏡で観察した．【結果】XIAはコントロール運動神経細胞内で認められなかった．しかしALSではXIAPは細胞内封入体の一つであるRound inclusions（RIs）に存在した．XIAPはRIsでTDP-43と共存した．またXIAPはp62とRIsで共存した．一方，skeinにはXIAPは認めなかった．【結論】XIAPがRIに局在するメカニズムは不明であるが5，ALS運動神経でアポトーシスの抑制メカニズムに何らかの異常をきたしている可能性がある．

P(3)-161
筋萎縮性側索硬化症の脊髄前角細胞におけるCajal小体数の減少

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所病理学分野，[3]新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター，[4]佐渡総合病院神経内科
横関明男[1]，譚　春鳳[2]，石原智彦[1]，志賀　篤[1]，小山哲秀[1]，佐藤達哉[1,4]，
高橋　均[2]，西澤正豊[1]，小野寺理[3]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）症例の神経細胞内ユビキチン化封入体の構成蛋白が5TDP-43であることが5明らかになって以降，ALS研究は飛躍的に進んでいるが5，TDP-43による神経細胞死の機序は不明である．TDP-43は核内蛋白であり，既報からCajal小体（CB），PML小体，GEM小体など各種核内蛋白との関連が5指摘されている．我々は，TDP-43の核内小体への関与を検討するためにALS症例の脊髄前角細胞中のCBの数を検討した．【方法】HeLa細胞の内在性TDP-43をsiRNAで発現抑制し，CBの数をカウントした．さらに，ALS剖検5症例，コントロール5症例の脊髄前角細胞中の厚さ2.4μm内のCBの数をカウントした．CB数への影響を，患者の年齢，性別，ALSの有無，細胞面積を独立変数として多重ロジスティック解析を行った．【結果】HeLa細胞のCB数は，コントロール：3.03±2.14，TDP-43抑制細胞：2.11±1.86（P<0.01）であり，TDP-43の発現抑制によりCB数は減少した．脊髄前角細胞中のCB数の平均値は，コントロール5例:17.19±4.09，ALS5例：8.06±4.41であり，ALS症例ではCB数が減少していた．多重ロジスティック解析で，ALSの有無（odds ratio=4.724，P=0.001）と前角細胞面積（odds ratio=1.001，P<0.001）が独立変数として有意だった．【結論】ALSの脊髄前角細胞では，CB数が減少し，ALS病態が独立した因子であることを明らかとした．CBはsmall nuclear RNAやsmall nucleolar RNAの成熟に関与しており，CB数の減少はこれらを介しRNA代謝に影響を与えると推測される，神経細胞のviabilityとCajal小体数との関係も報告されており，CBの減少はALSの神経細胞死に関与している可能性がある．

P(3)-162
ALS-FUSにおけるGolgi装置の形態変化

[1]群馬大学大学院脳神経内科，[2]老年病研究所附属病院，[3]日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
藤田行雄[1]，池田将樹[1]，渡辺光法[3]，高玉真光[2]，岡本幸市[1]

【目的】ALS-FUSでは神経細胞内およびグリア細胞内にFUS抗体陽性の封入体が5運動神経細胞だけでなく非運動神経細胞にも認められる．これまでにALS-TDPではTDP-43陽性封入体とゴルジ装置（GA）の微細化に関連性が5見られることが5報告されていることから，今回，FUS陽性封入体とGAの形態変化について運動神経細胞，非運動神経細胞それぞれで検討した．【方法】FUS陽性封入体を有する高齢発症のSALS1例および家族性ALS3例（FUS P525L変異1例，FUS R521C変異1例，遺伝子変異未検査1例）のホルマリン固定パラフィン包埋5μ厚の脊髄，脳幹，小脳切片に対してHE染色の他，抗FUSポリクロナール抗体とGAのmedial cisternaeを認識する抗MG160抗体を用いて免疫染色および免疫2重染色を施行した．【結果】全例の脊髄で著明な前角細胞の脱落とFUS陽性の神経細胞内，グリア細胞内封入体を多数認めた．検討できた2例の小脳歯状核，下オリーブ核の神経細胞に脱落は認めなかったが5，同部位にも多数のFUS陽性神経細胞内，グリア細胞内封入体を認めた．GAの形態変化は残存脊髄前角細胞では症例によってばらつきはあるものの半数以上で認められた．封入体との関連ではFUS陽性封入体を有するほぼ全ての前角細胞においてGAの微細化が5認められた．一方，小脳歯状核，下オリーブ核ではFUS陽性封入体を有していてもGAの微細化が5認められない神経細胞が5認められた．【結論】ALS-FUSでもGAの微細化は運動神経細胞において高頻度に認められる．また，FUS陽性封入体を有する前角細胞のほぼ100%でGAの微細化がみられ，これはALS-TDPでみられる結果と同様であった．一方で明らかな細胞脱落のない小脳歯状核，下オリーブ核においては，FUS陽性封入体を有していてもGAの微細化のない神経細胞も認められており，神経細胞の変性過程で運動神経細胞と非運動神経細胞で違いがみられた．

P(3)-163
筋萎縮性側索硬化症患者脊髄におけるpoly（ADP-ribose）の増加

[1]東京女子医科大学病理学第一講座，[2]東京女子医科大学神経内科学講座，[3]東京女子医科大学病院病理診断科
柴田亮行[1]，猪瀬悠理[1,2]，新井田素子[1]，加藤陽一郎[1]，山本智子[1,3]

【目的】プログラム細胞死はこれまで，アポトーシス，オートファジーおよびネクロトーシスの三つに分類されてきたが，近年，Parthanatosと呼ばれる新しい細胞死が提唱されている．Parthanatosは，グルタミン酸，アルキル化抗癌薬，活性酸素などの刺激により生じたDNA損傷を修復する過程で大量に産生されるpoly（ADP-ribose）（PAR）が細胞質に遊離し，ミトコンドリア外膜に作用する結果，アポトーシス誘導因子（AIF）がミトコンドリアから核に移行して，long-scale DNA fragmentationを惹き起こす現象と定義される．今回我々は，筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態におけるParthanatosの関与を探るため，剖検脊髄におけるPARの局在を免疫組織化学的に解析した．【方法】孤発性ALS例（n=10）と年齢一致対照例（n=10）の剖検脊髄から作製したホルマリン固定パラフィン切片に，抗PAR抗体（LSBio）を反応させ，ポリマー免疫複合体法を用いたジアミノベンジジン呈色反応により免疫反応産物を可視化した．【結果】PAR免疫活性は，対照脊髄では有意でなかったのに対し，ALS脊髄では萎縮した前角運動ニューロンの核と細胞質に集積していた．【結論】今回得られた結果は，ALSの運動ニューロン死におけるParthanatosの関与を示唆しており，ALSのグルタミン酸毒性説や我々が以前に報告したALS脊髄運動ニューロンにおけるAIFの核内移行亢進と密接に関連している．

P(3)-164
孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）における脊髄のアミノ酸分析に関する検討

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
月江友美，尾野精一

【目的】これまでの研究よりALS患者の生検皮膚のアミノ酸分析では膠原線維を構成するアミノ酸が減少していることが明らかになった．このことはALS患者の皮膚では対照群と比較して膠原線維が小径化している，膠原線維の量が減少している，また膠原線維の架橋結合が変化しているなどと対応しているものと考えられる．そこで今回ALS患者の脊髄のアミノ酸分析をおこない対照群と比較検討した．【方法】ALS患者7例，ALS以外の神経疾患患者7例（対照群A），非神経疾患患者7例（対照群B）各群の剖検時に採取された脊髄頸膨大の一部を-80℃に凍結保存した．その後同部の後索，錐体路，前角の3つの部分のアミノ酸分析をおこなった．各部位のそれぞれのアミノ酸について3群の間で比較検討をおこなった．【結果】後索ではALS患者，対照群Aおよび対照群Bの間でいずれのアミノ酸においても有意の差は認められなかった．一方，錐体路，前角においては興奮性アミノ酸であるアスパラギン酸（$p<0.05$および$p<0.05$），グルタミン酸（$p<0.02$および$p<0.02$），膠原線維の構成アミノ酸であるヒドロキシプロリン（$p<0.01$および$p<0.01$），プロリン（$p<0.02$および$p<0.02$），グリシン（$p<0.02$および$p<0.01$），ヒドロキシリジン（$p<0.02$および$p<0.01$）の各アミノ酸がALS患者では対照群AおよびBに比較して有意に減少していた．対照群AおよびBの間では後索，錐体路，前角いずれにおいても各アミノ酸で有意の差はみられなかった．【結論】ALS患者の脊髄の運動ニューロンでは興奮性アミノ酸と膠原線維構成アミノ酸の減少していることが明らかになった．このことはALS患者の脊髄の運動ニューロンでは興奮性アミノ酸と膠原線維に何らかの変化が起こっていることを示唆しており，ALSの病態と関係があると考えられた．

P(3)-165
孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）における皮膚のTNF-α の免疫組織学的検討

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
深澤弘行，尾野精一

【目的】これまでの研究より弧発性ALS患者の皮膚では病理学的にも生化学的にもALSに特有の所見がみられることが明らかになった．Tumor necrosis factor-α（TNF-α）は主要な炎症性サイトカインの1つで，種々の生物学的作用を有している．これまでの研究によりTNF-αは多くの中枢性疾患の発症に関与していることが明らかになっている．TNF-αは運動ニューロン死にも関与している可能性があるが，その具体的な役割は不明のままである．これまでのところALS患者の皮膚のTNF-αについていまだ検討されていない．そこでALS患者の皮膚のTNF-αの発現を免疫組織化学的に検討した．【方法】ALS21例，対照群としてALS以外の神経疾患20例（対照群A），非神経疾患20例（対照群B）の左上腕屈側部における皮膚のTNF-α発現を免疫組織学的に検討した．【結果】ALS患者，対照群Aは生検例，対照群Bは死後4時間以内の剖検例である．ALS患者の表皮では表皮細胞の細胞質のTNF-αの免疫反応性は陽性でALSの経過とともに顕著になる傾向にあった．ALS患者の表皮細胞の細胞質のTNF-α陽性の比率は対照群AおよびBと比較して有意に高く（$p<0.001$および$p<0.001$），かつ罹病期間との間で有意の正の相関（$r=0.87$，$p<0.001$）がみられた．またALS患者の表皮細胞の細胞質のTNF-αの染色濃度は対照群AおよびBと比較して有意に増加しており（$p<0.001$および$p<0.001$），かつ罹病期間との間で有意の正の相関（$r=0.70$，$p<0.001$）がみられた．しかしながら対照群AではTNF-α陽性細胞の比率と罹病期間およびTNF-α陽性細胞の染色濃度と罹病期間との間には何ら相関は認められなかった．さらにALS患者ではTNF-α陽性細胞の比率と染色濃度との間に有意の正の相関（$r=0.59$，$p<0.01$）がみられた．【結論】ALS患者にみられた表皮のTNF-αの増加はALSの病態と関係があるものと考えられた．

P(3)-166
孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の皮膚のangiogeninの免疫組織学的検討

帝京大学ちば総合医療センター
東田和博，尾野精一

【目的】これまでの研究よりALS患者の皮膚では病理学的にも生化学的にもALSに特有の所見がみられることが明らかになった．Angiogenin（ANG）は血管内皮成長因子（vascular endothelial growth factor: VEGF）の作用とも関連し，組織の血管増殖を促進する機能があるが，その遺伝子変異はangiogenin蛋白の機能を失活させる．欧米において*ANG*遺伝子の変異を認める弧発性ALSと常染色体優性遺伝ALSが報告されている．本邦においても弧発性ALS184例中2例に*ANG*遺伝子の変異を認めている．*ANG*遺伝子変異を伴うALSの臨床像は，典型的なALSと類似しているが，弧発性ALSと比較して球麻痺で発症する例が半数以上である．これまでALS患者の皮膚のANGについていまだ報告はない．そこでALS患者の皮膚のANGの発現を免疫組織学的に検討した．【方法】弧発性ALS20例，対照群としてALS以外の神経疾患20例（対照群A），非神経疾患20例（対照群B）の左上腕屈側部における皮膚のANG発現を免疫組織学的に検討した．ALS患者，対照群Aは生検例，対照群Bは死後4時間以内の剖検例である．【結果】ALS患者では表皮細胞の核においてANGの免疫反応は対照群と比較して弱く，ALSの経過とともに顕著になる傾向があった．これを半定量化してみると，ALS患者の表皮細胞の核のANGの染色濃度は対照群AおよびBと比較して有意に減少しており（$p<0.001$および$p<0.001$），かつ罹病期間との間に有意の負の相関がみられた（$r=-0.82$，$p<0.001$）．一方，対照群AではANGの染色濃度と罹病期間との間に何ら相関はみられなかった．表皮細胞の細胞質ではANGの染色濃度はALS患者と対照群AおよびBとの間で有意の差は認められなかった．【結論】ALS患者にみられた表皮細胞の核のANGの免疫反応の低下はALSの病態と関係があるものと考えられた．

P(3)-167
孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の生検皮膚におけるoptineurinに関する研究

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
藤倉幹生，尾野精一

【目的】これまでの研究よりALS患者の皮膚では病理学的にも生化学的にもALSに特有の所見がみられることが明らかになった．最近ALSの原因遺伝子としてoptineurin（OPTN）が同定された．*OPTN*変異によるALS（ALS12）は遺伝子異常のあり方によって常染色体優性遺伝する場合と常染色体劣性遺伝をする場合とがある．臨床像は通常のALSのものを示すことが多が，変異によって緩徐進行性の場合と急速進行性の場合がある．一部の患者では精神症状，錐体外路症状が認められる．病理像は，ALSに矛盾しない神経病理所見であるが，Bunina小体を認めずTDP-43陽性の封入体やGolgi装置のfragmentationを認めている．以前からALSの発症・進展に対する炎症・免疫の関与が注目されているが，OPTNは炎症や免疫系で重要な役割を演じるnuclear factor kappa B（NF-kB）の活性化を阻害する．今後はOPTNモデル動物を用いることにより新しい治療薬開発にも期待されている．しかしながらALS患者の皮膚のOPTNについていまだ報告はみられない．そこでALS患者の皮膚のOPTNを免疫組織学的に検討した．【方法】弧発性ALS15例，対照群としてALS以外の神経疾患15例の左上腕屈側部における生検皮膚のOPTNを免疫組織化学的に検討した．免疫組織化学的染色による免疫反応性変化の客観的評価を目的とした半定量的測定には，微量測光システムを用いた．【結果】ALS患者および対照群いずれにおいても表皮および皮膚附属器官でOPTNの免疫反応は弱陽性であり，染色濃度はこの両者において有意の差は認められなかった．また，ALS患者および対照群いずれにおいてもOPTNの染色濃度と罹病期間との間に何ら相関は認められなかった．【結論】弧発性ALS患者の皮膚のOPTN免疫染色の結果より，OPTNはALS患者の皮膚ではALSの病態を反映していないと考えられた．

P(3)-168
Fingolimod治療による多発性硬化症患者のリンパ球動態変化の解析

新潟大学脳研究所神経内科
横関明子，河内　泉，佐治越爾，穂苅万李子，荒川武蔵，西澤正豊

【目的】多発性硬化症（MS）の髄液ではC-C chemokine receptor type 7（CCR7）$^+$ central memory T（T_{CM}）細胞が主体を占めること，interleukin-17産生を特徴とするT_H17はT_{CM}から誘導されることから，MSの病態にT_{CM}が重要な役割を果たしていると考えられている．MSの新規疾患修飾薬fingolimodはCCR7$^+$ T_{CM}細胞を二次リンパ組織に隔絶し，中枢神経系（CNS）への侵入を阻害することで作用を発揮するとされるが，CNS内におけるT_{CM}動態の詳細は明らかにされていない．そこでfingolimod治療後の血液・髄液リンパ球動態変化と臨床像を解析した．【方法】フローサイトメーターを用い，fingolimod治療を行ったMS患者3例の血液・髄液のCCR7$^+$ T_{CM}動態を追跡し，臨床経過と頭部MRI画像とともに解析した．【結果】対象症例は全例でアクアポリン4抗体陰性であった．観察期間74±86週，罹病期間 23±13年，髄液オリゴクローナルバンドは33%で陽性であった．Fingolimod治療開始6ヶ月以内の臨床再発を1例で認めた．全例で治療開始後，速やかに血液リンパ球の減少（533±220 /mm^3），血液CD4$^+$ T細胞の減少（29±8.3 /mm^3），血液CD4$^+$CCR7$^+$ T_{CM}の減少（2.5±2.4 /mm^3）を認めた．一方，治療後，CD4$^+$CCR7$^+$ T_{CM}のCCR7 median fluorescent intensityの髄液/血液比は非再発例 3.1±1.8，再発例 11であった．【結論】Fingolimod治療により全例でT_{CM}を含む血液リンパ球数は減少し，血液における数的変化はMSの臨床再発と関連しなかった．一方，髄液のCD4$^+$CCR7$^+$ T_{CM}動態は血液とは異なる時間的動態変化を示し，特に再発例の髄液ではT_{CM}減少を認めなかった．

P(3)-169
fingolimodによる末梢血T細胞サブセット動態

九州大学大学院医学研究院神経内科学
宋　子夜，河野祐治，吉村　怜，渡邉　充，今村志穂子，米川　智，
真崎勝久，山崎　亮，吉良潤一

【目的】fingolimodはsphingosine 1-phosphateレセプターに作用して，リンパ組織からのリンパ球の遊走を阻害する．日本でも多発性硬化症（MS）の再発抑制薬として使用可能になり，効果が期待されるが，その作用機序に関しては不明な点が多い．本研究ではfingolimod内服後の末梢血でのT細胞サブセットの解析を行った．【方法】fingolimod を開始したMS 11例に関して，経時的に末梢血をフローサイトメトリー法にて計測し，Naïve T細胞（Naïve T，$CCR7^+CD45RA^+$），central memoryT細　胞（Tcm，$CD45RO^+CCR7^+$），effector memory T細胞（Tem，$CD45RO^+CCR7^-$），CD45RA-effector memory T細　胞（TemRA，$CD3^+CD8^+CD45RA^+CCR7^-$），抑制性T細胞（Ts，$CD8^+CD28^-$），制御性T細胞（Treg，$CD3^+CD4^+CD25^{high}CD127^{low}$）の動態を解析した．【結果】内服開始2週間で全リンパ球，CD4陽性T細胞，CD8陽性T細胞のいずれも有意に減少した．CD4陽性Naïve T細胞の割合はは2週目以降，CD4陽性Tcmの割合は4週間後以降に有意に低下し，持続した．CD4陽性Temの割合は2週目には増加していた．CD8陽性Tem，CD8陽性Tcmは有意な変動がなかった．CD8陽性TemRAの割合は2週目以降減少が持続した．TregおよびTsは2週目以降増加していた．【結論】fingolimod内服開始後ではCD4陽性Tcmの減少，CD4陽性Tem，CD8陽性TemRA，Treg，Tsの増加が特徴的であり，サブセットにより動態の明確な相違があった．個別に見るとCD4陽性Tcmが減少しにくくCD4陽性Temの増加しにくい例や，Treg，Tsの変化に乏しい例もあり，それらと臨床的な治療反応性との相関について注意深い経過観察が必要である．

P(3)-170
FTY720は血清TRAIL濃度を上昇させ，多発性硬化症の再発抑制に寄与する可能性がある

[1]熊本大学医学部神経内科，[2]熊本大学大学院免疫識別学分野
渡利茉里[1]，池田徳典[2]，末永元輝[2]，進藤誠悟[1]，植田明彦[1]，平原智雄[1]，
山下　賢[1]，山下太郎[1]，前田　寧[1]，安東由喜雄[1]

【目的】多発性硬化症（MS）の経口治療薬であるフィンゴリモド（FTY720）は，リンパ節からのリンパ球移送阻害を目的としたスフィンゴシン-1-リン酸受容体（S1P受容体）調節薬である．FTY720服用により末梢血液中のリンパ球数は著明に減少するが，単球や好中球への影響は少なく細胞数の低下も軽微である．しかし我々は単球や好中球もFTY720により何らかの影響を受けているのではないかと仮説を立て，これらの細胞が主に産生するTumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand（TRAIL）に着目し，検討を行った．【方法】MS患者（FTY720群 5例，INF-β群 5例，予防なし群 5例）におけるTRAIL陽性の血球系細胞の割合と血清TRAIL濃度を，フローサイトメトリーとELISA法を用いて測定し比較検討を行った．さらにFTY720群では，内服前後で血清TRAIL濃度の比較検討も行った．【結果】TRAIL+CD4+ Tリンパ球の割合は，FTY720群: 6.20 ± 1.15%，INF-β群: 7.47 ± 3.86%，予防なし群: 3.38 ±1.14%で，FTY720群は予防なし群と比較し，割合が上昇していた（$p < 0.05$）．血清TRAIL濃度は，FTY720群: 120.1 ± 15.1 ng/ml，INF-β群: 87.2 ± 46.6 ng/ml，予防なし群: 91.4 ± 15.1 ng/mlで，FTY720群でTRAIL濃度が上昇する傾向を認めた．FTY720内服前のTRAIL濃度は83.7 ± 22.0 ng/mlで，FTY720内服により血清TRAIL濃度が上昇することが確認された（$p < 0.05$）．【結論】我々は過去，TRAIL KOマウスを用いた研究で，TRAILがTh1細胞に対して抑制的に，制御性T細胞に対して細胞増殖性に働くことを報告している．このことから，FTY720内服によりTRAIL濃度が上昇することもまた，MSの再発抑制に寄与している可能性が考えられた．さらにTRAILの主な産生細胞として，TRAIL+CD4+ Tリンパ球の割合が上昇していたが，絶対数は著明に減少していることから，主体はリンパ球ではなく単球や好中球であると考えられた．

P(3)-171
食品添加物の多発性硬化症に及ぼす影響についての検討

[1]大阪大学病院神経内科，[2]大阪大学免疫制御学，[3]国立病院機構刀根山病院
高田和城[1]，中辻裕司[1]，奥野龍禎[1]，木下　允[1,2]，甲田　亨[1]，多田　智[1]，
J Archie Honorat[1]，佐古田三郎[3]，望月秀樹[1]

【目的】食餌成分により腸内細菌叢や腸管免疫が変化し，全身の免疫動態に影響を与えることが近年明らかになってきている．一方我が国において多発性硬化症の患者数は急速に増加しており，食習慣の変化が一因と考えられているが具体的な要因は不明である．今回我々は食品添加物として摂取量が増加しているコハク酸に着目し，多発性硬化症のモデル動物である実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）に対する影響について調べた．【方法】C57BL/6マウスに対しEAEの免疫2週間前から実験終了までコハク酸ナトリウムを10mM，100mM自由飲水にて投与をおこなった．MOG_{35-55}ペプチドの免疫によりEAEを誘導しクリニカルスコアの評価および脊髄のHE染色による中枢神経への細胞浸潤の評価を行った．またrecall assayとして発症後の所属リンパ節，脾臓を採取し，MOG_{35-55}ペプチドで再刺激を行い細胞上清中のIL-17，IFN-γ，IL-10の測定をおこなった．【結果】コハク酸ナトリウム投与群では有意に発症が早まり（control 12.5日目，10mM投与群 10.7日目 p= 0.005），発症早期の有意な症状増悪および中枢神経への細胞浸潤を認めた．所属リンパ節，脾臓のrecall assayではコハク酸ナトリウム投与群でのIL-17，IFN-γの有意な産生増加を認めた．【結論】食品添加物に含まれているコハク酸ナトリウムの経口投与は炎症性サイトカインの産生を促し，EAEの症状を増悪させる．食品添加物コハク酸ナトリウムが多発性硬化症増加の一因となることが示唆された．その他にも我々が日常摂取している食餌成分が多発性硬化症の発症に関連している可能性があり，食環境の観点からの研究が必要である．

P(3)-172
IL-2受容体α鎖の遺伝子多型の日本人多発性硬化症における意義

九州大学大学院医学研究院神経内科学
Ainiding Gulibahaer，河野祐治，吉村　怜，渡邉　充，今村志穂子，
米川　智，真崎勝久，磯部紀子，松下拓也，山崎　亮，吉良潤一

【目的】多発性硬化症（MS）の遺伝要因としてはHLAが最も大きいが，その他にも多くの疾患感受性遺伝子が同定されてきている．本研究ではIL-2受容体α鎖（IL2RA）でMSと関連すると報告されている3種の遺伝子多型の日本人における疾患感受性への寄与，HLAクラスII遺伝子との相互作用の検討を目的とする．【方法】MS 94例，NMOとその関連疾患（NMO/NMOsd）46例，健常コントロール（HC）64例についてTaqman PCR法にてrs2104286，rs12722489，rs7090512の一塩基多型（SNP）を決定し，HLA-DRB1との相互作用を検討した．【結果】MS患者とHC，NMO/NMOsdとHCでの比較では，いずれのSNPでも遺伝子型の頻度に有意差は無かった．しかしMSの疾患感受性遺伝子であるHLA-DRB1*0405を有するサブグループではrs7090512のCアリルの頻度がMSでHCより有意に高かった（37.5%対19%，オッズ比2.53，p=0.043）．同じくMSの疾患感受性遺伝子であるHLA-DRB1*1501を有するサブグループではrs7090512のCアリルの頻度がMSでHCより有意に高く（35.4%対12.5%，オッズ比3.77，p=0.041），NMO/NMOsdもHCより有意に高かった（50%対12.5%，オッズ比6.55，p=0.014）【結論】rs7090512のCアリルはHLA-DRB1*040またはHLA-DRB1*1501と相互作用するときにのみ疾患感受性に寄与していた．rs7090512はIL2RAの上流に位置するが，rs2104286，rs12722489はIL2RAのイントロンに位置する．rs7090512自体が疾患感受性の本態なのか，それともrs7090512と強い連鎖不平衡にあり，rs2104286，rs12722489とは連鎖不平が弱いと予測される真の疾患感受性変異があるのかは検討課題である．

P(3)-173
血液脳関門を構成する内皮細胞がアストロサイトのAQP4蛋白発現に与える影響

山口大学大学院医学系研究科神経内科学
大石真莉子，佐野泰照，春木明代，清水文崇，安部真彰，前田敏彦，
田﨑彩子，神田　隆

【目的】Neuromyelitis optica（NMO）患者の急性期病巣ではアストロサイト（AST）のAQP4蛋白が減少することが報告されており，病態に深くかかわっていることが想定されている．ASTでのAQP4の発現制御機構が解明されれば，NMOの新たな治療法開発へとつながる可能性がある．今回我々はAQP4が局在するASTの足突起に近接する血液脳関門（BBB）構成脳微小血管内皮細胞が，ASTのAQP4の発現にどのような影響を与えるかについて検討した．【方法】我々が樹立したAST不死化細胞株（hAST-AQP4株）とヒト脳由来微小血管内皮細胞株（TY09株）を用い，TY09株がhAST-AQP4株のAQP4蛋白の発現に与える影響について検討した．セルカルチャーインサートを用いた両細胞株の共培養の実験系（co-culture）と，TY09株の培養上清をhAST-AQP4株に作用させる実験系（condition medium）の両者を用いて解析した（n=12）．両者とも一定期間の培養後hAST-AQP4株のAQP4蛋白量をwestern blot 法にて解析した．対照としてヒト血液神経関門（BNB）由来の微小血管内皮細胞株（FH-BNBs）を用いて，同様の実験を行った．【結果】TY09細胞株はco-culture，condition mediumいずれの実験系でもhAST-AQP4株のAQP4蛋白の発現量を増加させた．FH-BNB株はAQP4の発現量に影響を与えなかった．【結論】BBB構成内皮細胞から放出される液性因子によりASTのAQP4発現が制御されている可能性が考えられた．

P(3)-174
抗AQP4抗体陽性患者血清によるアストロサイト傷害のメカニズムの解析

[1]山口県立総合医療センター神経内科，[2]山口大学大学院医学系研究科神経内科学
春木明代[1,2]，佐野泰照[2]，清水文崇[2]，尾本雅俊[2]，古賀道明[2]，福迫俊弘[1]，
神田　隆[2]

【目的】Neuromyelitis optica（NMO）は，抗AQP4抗体が補体介在性にアストロサイト（AST）を傷害することが病態の本質と考えられているが，その詳細な機序については未だ明らかとされていない．抗AQP4抗体価と臨床症状の重症度は相関しないとされており，NMO患者血清中に含まれる抗AQP4抗体以外の炎症性サイトカインやアストロサイトを直接障害する自己抗体等の関与が想定される．【方法】第52回の本会で樹立を報告したprimary ASTに温度感受性ラージT抗原とAQP4を強発現したヒトAST不死化細胞株（hAST-AQP4株）に，非働化抗AQP4抗体陽性NMO患者血清を作用させ，AQP4の発現量の変化，サイトカインの発現量の変化をreal time PCR法を用いて検討した．NMO患者血清から精製したIgGをhAST-AQP4株に添加し，AQP4蛋白量の変化を解析した．さらに，非働化抗AQP4抗体陽性NMO患者血清に抗IL-6中和抗体，抗TNFα中和抗体を併せてhAST-AQP4株に作用させAQP4蛋白量の変化を解析した．【結果・結論】非働化した抗AQP4抗体陽性NMO患者血清の作用で，mRNA，蛋白レベルでASTのAQP4の発現量は低下した．AQP4の発現の減少と並行してAST傷害，一部死滅をきたした．NMO患者血清から精製したIgGのみではAQP4蛋白は減少しなかった．NMO患者血清の作用でASTの分泌するIL-6，TNFαの発現は増加するが，中和すると AQP4蛋白量は減少せず，AST自体が分泌する炎症性サイトカインがAST傷害をきたす機序の一つである可能性が考えられた．

P(3)-175
Neuromyelitis Optia患者血清由来IgGのBBB透過性の検討

山口大学大学院医学系研究科神経内科学
前田敏彦，佐野泰照，安部真彰，清水文崇，田﨑彩子，大石真莉子，
神田　隆

【目的】NMOの発症には，高分子量のNMO IgGがBBBを越えて脳実質に侵入する必要があるがそのメカニズムは不明である．今回，ヒト脳微小血管由来内皮細胞株（TY10）のBBBモデルを用いて，NMO患者血清中IgGのバリア透過性の検討を行った．【方法】実験1　急性期NMO患者血清中IgGが疾患コントロール血清のIgGに比べ，BBB透過性が高いかを検討するため，TY10をcell culture insertに単層培養し，upperチャンバー内に，各群の血清をIgG濃度一定となるよう調整して投与し，48時間培養後にlowerチャンバー内に移行したIgG量をウエスタンブロット法を用いて比較した．実験2　炎症性サイトカインによる刺激やステロイドがIgGの透過性へ与える影響を検討するため，upperチャンバー内にヒトIgGと共にTNFαまたはhydrocortisoneを添加してIgGの透過性を検討した．また，TY10に取り込まれるヒトIgG量をウエスタンブロット法で定量した．【結果】実験1　両群ともにlowerチャンバー内にIgGは検出されなかった．実験2　TNFα添加により初めてlowerチャンバー内へのIgGが検出され，TNFαの濃度依存性にIgGの透過性が増加した．TNFαにより内皮細胞に取り込まれるIgG量が増加した．hydrocortisoneはTNFαによるIgGの透過を抑制した．【結論】ヒトBBBモデルはIgGに対し極めて強固なバリア機能を示し，NMO IgGがBBBを越えるためには，自身を含む血清成分の作用だけでは困難であることが示された．一方で，活性化炎症細胞の共存なしに，炎症性サイトカインによる刺激のみで容易にIgGがBBBを透過し，内皮細胞内にIgGの輸送経路が存在する可能性が考えられた．また，ステロイド療法の作用機序としてNMO IgGの脳内侵入をBBBレベルでブロックする可能性が新たに示された．

P(3)-176
脱アセチル化酵素SIRTの培養オリゴデンドロサイト分化制御における関与の検討

[1]札幌医科大学神経内科，[2]札幌医科大学薬理学
久原　真[1]，鈴木秀一郎[1]，松村晃寛[1]，林　貴士[1,2]，齊藤正樹[1]，
川又　純[1]，今井富裕[1]，下濱　俊[1]

【目的】オリゴデンドロサイト（OLG）は中枢神経においてミエリン蛋白質を産生し有髄神経を髄鞘化させる役割を持つ．多発性硬化症（MS）ではOLGが脱髄を惹起する．我々は免疫異常により直接標的になり得るOLGの細胞保護ないし髄鞘化の促進がMSの病態制御に有用ではないかと考え，細胞分化に関与しているとされる脱アセチル酵素SIRTの検討を行った．【方法】妊娠後期マウス20匹を用いて，胎児脳を取り出して20% FBS入りDMEM培地で培養した．10-14日後にクラスター状に見られるOLGの前駆細胞であるO-2A細胞を培養フラスコ振盪にて回収した．これらをpoly-L-lysineコートしたカバースリップに撒き，Bottenstein and Sato supplementを付加したDMEM培地で培養することで成熟OLGへ分化させた．この培養系にSIRT活性を亢進ないし阻害する化合物を添加し，7日後に固定し成熟OLGのマーカーであるCNPase抗体，myelin basic protein（MBP）抗体などで免疫細胞染色を行い，OLG分化の変化を観察した．またO-2A細胞にelectroporation法を用いてSIRT1を過剰発現させて同様の検討を行った．【結果】回収したO-2A細胞からRNAを抽出してRT-PCR法で検討した結果，O-2A細胞にはSIRT1を含んだ複数のSIRTファミリーの発現が確認できた．O-2A細胞にSIRT活性を亢進させるresveratrol（RES）を添加したところ，対照条件と比較してmyelin basic protein（MBP）陽性成熟OLGの数が減少した．一方SIRT活性を阻害するsplitomicinやnicotinamideでは増加しており濃度依存的な傾向を示した．またSIRT1を過剰発現させるとRES添加と同様にOLG分化の抑制が見られた．【結論】SIRTファミリーは神経幹細胞分化に関与することが報告されているが前駆細胞からOLG分化にも関与していると考えられた．これらの中で特にSIRT1はOLG分化を抑制することが示唆された．今後siRNAなどの手法を用いてSIRT1以外にも分化に関与するSIRT分子があるか特定を試みたい．

P(3)-177
NMRによる多発性硬化症治療標的分子の生細胞内動態解析技術の創出

[1]浜松医科大学医学部神経機能学分野，[2]浜松医科大学メディカルフォトニクス研究センター
植木孝俊[1]，間賀田泰寛[2]，尾内康臣[2]

【目的】多発性硬化症（MS）患者死後脳の病理学的及び生化学的解析により，病態脳におけるグリア前駆細胞NG2細胞の集積とCD44の代謝に与るγセクレターゼ酵素活性の病的賦活とが，これまでに確認されている．また，発表者らは，FRET（fluorescence resonance energy transfer）の原理により，培養NG2細胞にてCD44特異的γセクレターゼ酵素活性を定量解析することができる蛍光画像法を創出済である．そこで，発表者らは，それをMS病態モデル細胞培養系に適用することによりCD44特異的γセクレターゼ酵素活性阻害剤を探索した．ここでは，さらにCD44特異的γセクレターゼ酵素活性の病態脳内動態をMRIで画像化し，そのMS早期診断への応用を図るためのNMRによるγセクレターゼ動態解析技術を構築することを目的とした．【方法】［MS病態モデル細胞培養系の調製］MOGペプチドを腹腔免疫し実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）を惹起したB6マウスの大脳皮質よりMS病態モデル細胞培養系を調製した．［NMR機能プローブの創製］CD44γ部位ペプチドのN末端に常磁性体（Gd^{3+}）を，C末端にNMR核種（F）を付加したparamagnetic relaxationの原理による機能プローブを合成し，その機能評価をNG2細胞培養系にてT_2緩和時間を指標に行った．【結果】γセクレターゼ酵素活性を画像化することができる蛍光画像法により，CD44のγ切断を阻害する薬剤候補化合物を探索した．当該阻害剤はMS病態モデル細胞培養系でNG2細胞の成熟オリゴデンドロサイトへの分化を誘導した．また，CD44特異的γセクレターゼ酵素活性動態を，MS病態モデル培養生細胞にてリアルタイムで定量評価することができるNMR解析技術を構築した．【結論】CD44特異的γセクレターゼ阻害剤はNG2細胞のオリゴデンドロサイトへの分化成熟に働くので，脱髄線維の再髄鞘化に有用である．また，構築されたγセクレターゼ酵素活性動態NMR解析技術は，MSの早期診断への応用が見込まれる．

P(3)-178
抗ガラクトセレブロシド抗体の関与が疑われた辺縁系脳炎とGuillain-Barré症候群の検討

[1]金沢医科大学神経内科学，[2]近畿大学医学部神経内科
北村彰浩[1]，藤田充世[1]，垣内無一[1]，中西恵美[1]，長山成美[1]，富岳　亮[1]，
田中惠子[1]，寒川　真[2]，楠　　進[2]，松井　真[1]

【目的・方法】ガラクトセレブロシド（Gal-C）は末梢および中枢ミエリンに豊富に存在する中性糖脂質である．抗Gal-C抗体は動物モデルで脱髄性病態を引き起こすことが知られているが，ヒトでの関与は不明である．抗Gal-C抗体の関与が疑われた辺縁系脳炎とGuillain Barre症候群（GBS）の2症例を検討する．【結果】症例1は23歳女性でMycoplasma pneumoniaeによる上気道感染症が先行し辺縁系脳炎を発症した．各種ウィルス抗体や自己抗体は陰性で，抗糖脂質抗体の中で抗Gal-C抗体のみが強陽性であった．ステロイドパルス療法により速やかに改善した．症例2は55歳男性で，上気道感染後にGBS（急性運動軸索型：AMAN）を発症した．抗糖脂質抗体は抗GM1，GD1b，GD1a／GD1b抗体等に加え抗Gal-C抗体が強陽性であった．筋力低下と自律神経症状が進行し人工呼吸器管理となったが，単純血漿交換，免疫グロブリン大量療法，ステロイド点滴等で著明な改善を得た．本症の改善過程で顕著な伝導遅延・ブロック，時間的分散を認め，AMANと急性脱髄型（AIDP）の両病態が混合したと考えられた．【考察】Gal-CはエピトープがM. pneumoniaeに存在することが知られる．同感染症後に出現した中枢神経病変と抗Gal-C抗体との関連を示唆する報告は認めるが，辺縁系脳炎を発症した報告はない．先行感染としての同感染症は症候が軽微なことが多く，認識されていなかった可能性もあり，非ヘルペス性辺縁系脳炎の機序としてM. pneumoniaeと抗Gal-C抗体の関与は考慮する必要がある．一方，抗Gal-C抗体は，M. pneumoniaeを先行感染とするGBSでしばしば陽性となるが，AIDPの発症を電気生理学的に示した報告はない．抗GM1抗体と交差反応性があり，付帯現象とも考えられる．しかし，本症例では，AMANに加えAIDPの要素も認め，抗Gal-C抗体の関与が疑われた．末梢・中枢神経系の器質性疾患に対する抗Gal-C抗体の関与の認識を再検討する必要性が示唆された．

P(3)-179
Bickerstaff brainstem encephalitis: A reappraisal of current diagnostic criteria

シンガポール国立大学医学部内科
結城伸泰

Objective: Reappraisal of current diagnostic criteria for Bickerstaff brainstem encephalitis. Methods: We studied 2 patients with post-infectious brainstem syndromes who presented at National University Hospital Singapore. Laboratory work-up included measurement of anti-ganglioside antibodies. Results: Both patients displayed hypersomnolence and cerebellar-like ataxia in the absence of external ophthalmoplegia and carried high serum titers of IgG anti-GQ1b antibodies, strongly indicative of Bickerstaff brainstem encephalitis. Conclusion: Ophthalmoplegia can be absent or incomplete in Bickerstaff brainstem encephalitis, and the absence of this clinical feature should not exclude Bickerstaff brainstem encephalitis from the clinicians' differential. Based on our own observations and literature review we present new diagnostic criteria for Bickerstaff brainstem encephalitis, which takes account of its incomplete form.

P(3)-180
眼痛を伴うacute ophthalmoplegia without ataxiaの2症例－臨床的検討－

東京慈恵会医科大学神経内科
松野博優，仙石錬平，小松鉄平，上山　勉，髙木　聡，井口保之

【目的】Fisher症候群の不全型であるacute ophthalmoplegia without ataxia（AO）は比較的稀な疾患であり，その特徴については不明な点も多い．今回，眼痛を伴うAO 2例について，検討し報告する．【方法】眼痛を伴うAO 2例について，臨床所見，画像所見，血液・髄液所見，経過を検討した．【結果】症例1：47 歳男性．B型肝炎ワクチン接種後に発熱，下痢が出現し，その後両側外眼筋麻痺，両側眼痛を認めた．失調症状，四肢腱反射低下は認めなかった．髄液検査では髄液圧および髄液蛋白の軽度上昇を認めた．抗GQ1b抗体が陽性，抗GT1a抗体が弱陽性であった．症例2：61歳女性．咽頭痛，下痢出現後に両側外眼筋麻痺，両側眼痛を認めた．髄液検査では軽度髄液圧の上昇を認めたが，蛋白細胞解離は認めなかった．失調症状，四肢腱反射低下は認めなかった．症例2では抗GQ1b抗体は陰性であったが，2例とも失調症状を伴わない感染症状後の外眼筋麻痺であり，AOと診断した．眼痛に対する治療としてメチルプレドニゾロンを投与したところ，両者とも眼痛は改善消失した．【結論】AOでは眼痛を伴う場合がある．AOに伴う眼痛に対して，メチルプレドニゾロンが奏功しうる．

P(3)-181
NMDA受容体脳炎における炎症病態の検討

[1]金沢医科大学病院神経内科学，[2]金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域，[3]金沢医科大学生理学I
田中惠子[1,2]，李　永智[1]，藤田充世[1]，松井　真[1]，加藤伸郎[3]，石垣靖人[2]，竹上　勉[2]

【目的】NMDA受容体脳炎は，自己免疫性炎症性疾患と考えられるが，神経組織障害は乏しく，本症の炎症病態は不明である．今回，典型例の検体試料を用いて炎症パラメーターを検討した．【方法】NMDAR脳炎1例の病初期から寛解までの6か月間，経時的に1）血清・髄液での抗NMDAR抗体価，2）フローサイトメトリーにて，$CD3^+$ T細胞，$CD3^-CD16^+CD56^+$ NK細胞$CD19^+$ B細胞，$CD4^+$（$CCR5^+$/$CXCR3^+$/$CCR3^+$/$CCR4^+$/$CD29^+$/$CD45RO^+$/$Foxp3^+$）T細胞，$CD8^+$（$CD28^+$/$CD11a^+$/$CD11a^-$）T細胞の発現パターンを解析した．急性期の血清・髄液でのサイトカイン産生パターンを，membrane antibody array（abcam）にて解析した．また，培養海馬細胞に抗体を添加し，細胞形態・サイトカイン受容体発現変化について検討した．【結果】NMDAR抗体価は，治療経過に平行して低下し，リンパ球亜分画は，病初期の髄液でhelper inducer T細胞および活性化／メモリーT細胞が高値を示し，制御性T細胞が減少していた．サイトカイン産生パターンは，対照とした神経変性疾患と比べ，本例のみを特徴づけるパターンは認めなかった．培養海馬細胞は抗体添加により，細胞表面NMDARのendocytosisを生じるが，その後新たに細胞表面に発現した．この際，海馬細胞の樹状突起は伸長・腫大し，細胞同士のネットワーク形成が増強することが確認された．【結論】NMDAR脳炎では，急性期に抗体産生系の活性化が生じるが，炎症性サイトカインの産生亢進は認めない．一方で，抗体は海馬神経細胞の機能を傷害すると同時に細胞表面受容体の保護作用も有する．これらの結果は，急性期早期に抗体除去療法を行うことが良好な予後をもたらす背景と考えられた．

P(3)-182
演題取り下げ

P(3)-183
急性小脳性運動失調症（acute cerebelar ataxia: ACA）の免疫治療

杏林大学病院神経内科
内堀　歩，千葉厚郎

【背景・目的】ACAは感染に伴う免疫応答が病態へ関与すると考えられている疾患である．成人ACAの先行感染病原体のうち約1/3がEBVであり，我々はEBV感染後のACAでIgM抗triosephosphate isomerase（TPI）抗体が検出されることを報告した．今回，抗TPI抗体陽性ACA多数例に関して臨床経過・免疫治療への反応・抗体価の推移を検討した．【対象・方法】IgM抗TPI抗体陽性ACA 12例の臨床像と治療を検討．経時変化を詳細に知り得た2症例では臨床経過と抗体価の推移を詳細に検討．【結果】12例のACA罹患年齢はEBV感染を反映して若年者に多く，男女比は11：1と男性に多かった．12例のうち4例では何らかの免疫治療が施行され，全4例でまずステロイドが投与されたが顕著な効果は認められなかった．2例では続けてIVIgを施行され著効した．そのうちの1例は，33歳男性で，上気道感染の約2週間後より小脳失調症状が出現．第19病日よりステロイドパルス療法を3日間施行するも改善なく，第23病日よりIVIgを開始し翌日より症状の明らかな改善傾向がみられ，ほぼ後遺症状を残さない状態で第32病日に退院した．抗TPI抗体は第3病日に最大値をとった後徐々に減少し，第18病日頃を境界に急速に低下，消失した．他の8例では無治療で自然軽快がみられたが，回復期間は様々であった．15歳男性例では，伝染性単核症で入院加療中，第5病日頃より構音障害・小脳失調症状が進行した．免疫治療の希望なく，対症療法のみで，第60病日に退院．退院時自立歩行は可能であったが体幹失調は残存し，罹患前の状態までの回復には約7ヶ月の期間を要した．抗TPI抗体は急性期にピークとなり緩徐に低下した．【考察】ACAは自然経過でも完全回復する予後良好な疾患と一般的に認識されているが，未治療例では半年以上のADLの制限を要する症例もある．ACAの治療法は確立されていないが，今回の検討からは抗TPI抗体陽性例では積極的にIVIgを考慮する価値があると考えた．

P(3)-184
肥厚性硬膜炎5症例の臨床・病理学的検討

旭川赤十字病院神経内科
浦　茂久，河端　聡，黒島研美，吉田一人

【目的】肥厚性硬膜炎（hypertrophic pachymeningitis:HP）は硬膜の炎症と線維性の肥厚を生じ，多発性脳神経麻痺，頭痛，痙攣など多彩な神経症状を示す難治性炎症性疾患である．自験例における臨床・病理学的検討を行った．【方法】当院で過去5年間に経験したHP5症例（男性2例，女性3例，67-76歳：平均発症年齢70.4歳）の臨床症状，血液検査，画像所見，病理所見，治療・予後等を検討した．【結果】初発症状はけいれん3例，頭痛2例，意識障害1例であり，初診時診断は，症候性てんかん4例，緊張型頭痛1例であった．血液検査ではCRP上昇4例，RF陽性2例，MPO-ANCA陽性1例，PR3-ANCA陽性1例を認めた．脳MRIでは硬膜の肥厚，Gd造影効果に加え，大脳皮質・白質に異常信号域，浮腫，Gd造影効果を4症例で示していた．硬膜下血腫や静脈洞血栓症を呈する症例も存在した．硬膜生検は3例で施行されたが硬膜の肥厚や炎症細胞浸潤を認める以外の特異的所見はなかった．初期治療は全例でステロイド（4例でステロイドパルス，1例で経口ステロイド）を使用し，数日後から臨床症状の改善を認めた．その後，1例で，免疫抑制剤を併用し，2例で減量中に再発を認めた．画像の異常所見は4例で残存した．副作用は感染症2例，糖尿病2例を認めた．最終診断はRF陽性HP2例，MPO-ANCA陽性HP1例，PR3-ANCA陽性HP1例，特発性HP1例であった．【結論】全例で初診時にHPの診断がなされず，硬膜のGd造影効果が診断に有用であった．画像所見は硬膜病変以外にも脳実質病変等も呈し，多彩であった．ステロイドの治療に臨床症状は良好な反応を示すが，画像所見の緩解は得られにくく，再発・副作用症例にはステロイドの減量法や他剤併用の検討も必要である．

P(3)-185
肥厚性硬膜炎7例の臨床的検討

神戸市立医療センター中央市民病院神経内科
川本未知，十河正弥，玉木良高，石井淳子，東田京子，関谷博顕，吉村　元，山本司郎，藤堂謙一，小林和人，河野智之，幸原伸夫

【目的】肥厚性硬膜炎は，脳や脊髄硬膜が線維性に肥厚し，臨床的に頭痛，多発脳神経麻痺などをきたす比較的希な難治性炎症性疾患である．慢性関節リウマチやANCA関連血管炎，IgG4関連疾患など多種の自己免疫の関与が推測されているが，その病因についてまとまった報告は少なく，病理学的検討を含め報告する．【方法】2008年～2012年までに当科を受診し肥厚性硬膜炎と診断された12例のうち，感染，腫瘍によるものを除く7例につき検討した．【結果】神経学的症状では全例に頭痛を認め，うち3例が内耳炎を伴う難聴を併発，2例で多発脳神経麻痺を認めた．MRIで前例に硬膜の肥厚と造影効果を認めた．血液学的検査及び背景疾患として，3例がRFとMPO-ANCAが陽性かつ臨床的に関節リウマチ及びANCA関連血管炎と診断されており，うち1例はさらにSLEも合併していた．1例はMPO-ANCAのみ陽性でANCA関連血管炎と診断．1例はRFと抗type II collagen抗体陽性で臨床的に関節リウマチ，潰瘍性大腸炎及び再発性骨軟骨炎と診断．自己抗体が検出されなかった2例について，1例は臨床的にseronegative RA，1例はCogan症候群と診断された．IgG4関連疾患の診断基準を満たす症例はなかった．MPOーANCA陽性3例において硬膜の病理像が得られたが，いずれも壊死性血管炎の所見を認めず，1例では好中球浸潤を伴う壊死巣周囲に類上皮細胞性の肉芽腫を認めるリウマチ結節の所見であった．全例がステロイド治療に反応して症状，画像所見の改善が見られたがMPO-ANCA陽性症例等では治療抵抗例も多く，免疫抑制剤の併用を要した．【結論】肥厚性硬膜炎は多彩な自己免疫疾患を背景に生じるが，関節リウマチ，ANCA関連血管炎を背景とする例が多く慎重な診断と治療が必要である．今回硬膜の病理では血管炎は証明されず，その成因については更なる検討を要する．

P(3)-186
肥厚性硬膜炎8例についての検討

名古屋医療センター神経内科
久保あゆ香，中根美和，林　直毅，林祐三子，横井大知，島田史生，小林　麗，岡田　久，奥田　聡，向井榮一郎

【目的】肥厚性硬膜炎の臨床的特徴を明らかにする．【方法】2001年1月から2012年11月までに，臨床的に肥厚性硬膜炎と診断された8例について，症状，血液所見，髄液所見，画像所見について診療録を元に検討した．【結果】主症状として，頭痛を有していた例が4例，脳神経症状を有していた例が5例，下肢感覚障害を有していた例が1例あった．髄液検査は8例中7例に対して施行しており，髄液細胞数の中央値は41/3μl（3-756/3μl），髄液蛋白の中央値は65mg/dl（30-954mg/dl）であった．硬膜肥厚の病変部位は，頭蓋内病変が7例，脊髄病変が1例であり，頭蓋内病変のうちテント上の病変を3例，テント下の病変を7例で認めた．8例中2例でIgG4値を検査しているが，2例ともIgG4の上昇は認めなかった．自己免疫学的な背景として，PR3-ANCA陽性例を1例，MPO-ANCA陽性例を1例認めており，基礎疾患に乳がん，関節リウマチ，再生不良性貧血，シェーグレン症候群を有する例を1例ずつ認めた．また，乳がんを有する例では血液検査で抗核抗体の上昇を認めた．自己免疫学的背景が明らかでない例が2例あった．乳がんが基礎疾患にあった1例を除いた7例に対してステロイド治療を施行しており，症状改善が4例，症状消失が2例であった．ステロイドを使用したうちの1例は侵襲性アスペルギルス症により死亡している．【結論】今回の検討では，8例中6例が自己免疫学的背景を有していた．さらに，ステロイドを投与した7例中合併症により死亡した1例を除く6例で症状が著明改善していることから，肥厚性硬膜炎の原因として何らかの自己免疫学的機序が疑われる．

P(3)-187
肥厚性硬膜炎自験例におけるIgG4関連肥厚性硬膜炎の検索とその臨床的特徴の分析

東京大学医学部附属病院神経内科
内尾直裕，長島　優，寺尾安生，清水　潤，辻　省次

【目的】肥厚性硬膜炎は脳脊髄硬膜の線維性肥厚を特徴とする炎症性疾患で，硬膜の慢性炎症と肥厚に起因する頭蓋内圧亢進や脳神経障害，脊髄障害などを来たす．原因不明の特発性と感染や膠原病，悪性腫瘍などに起因する二次性の機序に分類されるが，近年特発性の中にIgG4関連疾患が存在する可能性が示唆されている．今回われわれは，過去の当科経験症例中にIgG4関連肥厚性硬膜炎を検索し，その病態の特徴を明らかにすることを目的とした．【方法】2002年以降に肥厚性硬膜炎が疑われ当科入院した全症例を対象とし，臨床像と治療経過を後方視的に解析した．また入院時の保存血清を用いてIgG4値を測定しIgG4関連肥厚性硬膜炎の可能性を検討した．【結果】症例は全12例であった．そのうち2例はANCA陽性であり，1例は生検結果からIMT（Inflammatory myofibroblastic tumor）が疑われた症例であったが，残りの症例では明らかな原因は不明であった．12例の保存血清でIgG4値を測定したところ，1例のみ高値であったが，残りの症例では基準範囲内であった．IgG4高値でIgG4関連肥厚性硬膜炎が疑われた症例では静脈洞血栓症と実質病変を合併していたが，ステロイド内服後に臨床所見と硬膜肥厚の改善を認め，血清IgG4値も経時的に低下していた．【結論】IgG4関連疾患はステロイドに対して良好に反応する他に，他臓器病変の合併や悪性腫瘍の高い罹患率といった特徴も知られており，特発性の中から区別して診断する意義のある疾患概念と考えられる．今回IgG4高値であった自験例では良好なステロイド治療反応性を示したが，他臓器病変を認めない点は非典型的であった．また今回血清IgG4が基準範囲内であった8例の検体はステロイド導入後のものであったため，これらの症例において発症時に血清IgG4値が高値であった可能性は否定できず，IgG4関連疾患の診断のためには特に発症時の測定が重要と考えられた．

P(3)-188
類似する特異な画像所見を呈した「脳幹脳炎」3例の臨床経過に関する検討

信州大学病院脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
吉田拓弘，近藤恭史，木下通亨，加藤修明，安出卓司，矢崎正英，
池田修一

【目的】画像的に類似する脳幹病変を有し臨床的に脳幹脳炎と診断した3例の臨床経過を検討．【方法】2010年4月から2012年11月までの32カ月間に何らかの脳幹病変を呈し入院した13例（脳幹脳炎4，脳幹梗塞3，神経Behçet病2，多発性硬化症2，脳腫瘍1，髄膜脳炎1）のうち，類似の画像を呈しかつ脳幹脳炎と診断した3例（症例1：60代女性，症例2：70代男性，症例3：20代男性）の特徴を考察．【結果】症例1：60代女性．意識変容で発症．MRIで左中脳から視床にかけFLAIR高信号，中脳に造影効果あり．脳幹脳炎を疑い第7病日よりIVIg及びステロイドパルス施行するも呼吸不全となり人工呼吸器管理．PSL，リハビリ継続し，右片麻痺を残しつつ自発呼吸，摂食可能となり8カ月後に転院．症例2：70代男性．傾眠傾向と左片麻痺で発症．MRIで右大脳脚から視床にかけFLAIR高信号，淡い造影効果あり．脳幹脳炎が疑われステロイドパルス療法及びPSLによる後療法施行するも改善は限定的で当科転院．冠動脈2枝完全閉塞のため全麻による脳生検は断念し治療継続．意識改善し摂食可能となり，第32病日転院．症例3：20代男性．顔面の異常感覚，複視，左片麻痺で発症．MRIで右大脳脚から視床にかけFLAIR高信号，中脳に淡い造影効果あり．神経Behçet病を疑いステロイドパルス，PSLによる後療法施行．症状ほぼ全快し，第37病日に退院．3例はいずれも中脳から視床にかけてMRIで異常信号を呈し，一部に造影効果を伴った．脳生検は未施行で，全例で神経Behçet病の可能性が検討されたが明らかな全身症状は認めなかった．臨床診断は脳幹脳炎とし，ステロイド（1例でIVIg併用）による治療を施行，症状改善を認めた．【結論】脳幹病変は生検が難しく，診断的治療を要する場合が多い．悪性リンパ腫を中心とする腫瘍や感染症とは治療方針が異なるため，限られた時間の中で病歴や経過，診断の手掛かりとなる身体所見の有無，髄液所見等を十分検討する必要がある．

P(3)-189
脳血流SPECTでの減弱補正法による統計学的画像処理への影響の検討

[1]福井大学医学部附属病院神経内科，[2]福井大学子どものこころの発達研究センター，[3]福井大学高エネルギー医学研究センター
村松倫子[1]，井川正道[1]，藤井　猛[2]，岡沢秀彦[3]，米田　誠[1]

【目的】脳血流SPECTでは，撮影で得られたデータを画像へ再構成する際に，光子が被写体内を通過する際に受けた減弱を補正することが，一般に行われる．しかし，現在多用されている減弱補正法を用いた再構成では，正確に減弱補正を行うことが難しいこともあり，統計学的画像処理を行う際にも支障となる．今回，減弱補正法の有無が統計学的画像処理に与える影響について検討した．【方法】意識障害などの精神神経症状を呈し，抗甲状腺抗体および抗N末端α-enolase（NAE）抗体が陽性であった橋本脳症患者7名および健常対照者10名に，脳IMP SPECTを撮影した．各被験者における画像再構成を，コンピュータが自動的にChang法による減弱補正を行う方法と，同法を技師が手動で行う方法と，減弱補正を行わない方法の3通りで行った．これら3種類の再構成画像の各々に対して，3D-SSPによる統計学的画像処理を行い，患者群と対照者群間で集積に有意差がある部位を抽出し，各減弱補正法ごとにその結果を比較した．また各減弱補正法において，患者群と対照者群の各々での減弱補正の行われ方に関連あるいは差異（交互作用）がないかをSPM8にて確認した．【結果】いずれの減弱補正法を用いても，対照者群に比べて患者群では，前部帯状回と左前頭前野に血流低下が認められ，減弱補正法による差異は認められなかった．また，各対象群と各減弱補正法との間に有意な交互作用は認めず，どちらの対象群でも各減弱補正法で同様な補正・再構成が行われていることが確認された．【結論】脳血流SPECTの統計学的画像処理において，減弱補正法の有無は結果に影響を及ぼさないことが明らかとなった．減弱補正を行わないコントロールデータベースを構築できれば，減弱補正を行わず統計学的評価を行うことが可能と考えられた．

P(3)-190
わが国の硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病の特徴：海外例との比較

[1]金沢大学附属病院神経内科，[2]金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科），[3]日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科，[4]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[5]自治医科大学公衆衛生，[6]東北大学大学院プリオン蛋白研究部門，[7]東京大学医学部附属病院脳神経外科
浜口　毅[1,2]，坂井健二[1,2]，篠原もえ子[1,2]，太組一朗[3]，三條伸夫[4]，
中村好一[5]，北本哲之[6]，斉藤延人[7]，水澤英洋[4]，山田正仁[2]

【目的】わが国では，現在までに多数の硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病（CJD）が発症しており，全世界の硬膜移植後CJDの6割を超えている．非常に多くの硬膜移植後CJDが発症した原因は，多くの硬膜移植が行われたことにあると考えられているが，何故多くの硬膜移植がわが国で行われたかは明らかではない．今回，我々は，何故わが国で多くの硬膜移植が行われたかを明らかにするために，わが国と海外の硬膜移植後CJDの違いを検討した．【方法】2012年6月までにわが国のCJDサーベイランス委員会に登録されたわが国の硬膜移植後CJDと英文論文で報告された海外の硬膜移植後CJDの臨床的および病理学的特徴を比較した．【結果】2012年6月までにわが国のCJDサーベイランス委員会に登録された142例の硬膜移植後CJDと海外から報告された52例を比較した．硬膜移植を受けた原因疾患は，本邦例，海外例とも腫瘍が最も多かった（わが国43.7%，海外52.1%）が，それに次いでわが国では，血管障害（28.9%）や顔面神経・三叉神経（18.3%）が多かったが，海外では少なく（血管障害6.3%，顔面神経・三叉神経2.1%），その割合に有意な差があった（$p<0.001$）．また，原因疾患もわが国では髄膜腫や片側顔面攣縮，三叉神経痛といった生命予後が良い疾患の頻度が高かった．プリオン蛋白遺伝子コドン129多型については，わが国の96.6%がMMで3.4%がMV，VVは0%であったが，海外例は，MMは83.3%，MV6.7%，VV10.0%とその分布に有意差があり（$p<0.05$），わが国ではMMの頻度が高かった．【結論】硬膜移植を行った疾患の違いやプリオン蛋白遺伝子多型の違いが，わが国に硬膜移植後CJDが多く発症したことに影響を与えた可能性がある．

P(3)-191
プリオン病の臨床経過と予後に与える因子の検討

初石病院神経内科
本田治久，森　　修，根本英明，唐崎三千代

【目的】クロイツフェルト・ヤコブ病（以下CJD）の発症から終末期までの全臨床経過について，自験例で検討を行った．【方法】過去約5年間に，転入院してきたCJD患者15例を対象とした．性別，既往歴，発症時の年齢，診断がつくまでに受診した医療機関数，診断に要した期間，さらには転入院後の経過，栄養管理法，合併症と死因について検討をおこなった．【結果】性別は男6名，女9名であった．発症年齢は平均66±11歳であった．CJDの診断がつくまでに受診した医療機関数は，平均2.7±0.8か所であった．発症から転入院までの期間は，平均7.7±5.5か月であった．無動性無言に至るまでの期間は，発症から平均6.7±6.5か月であった．無動性無言状態後の栄養方法としては，大多数の症例で経鼻カテーテルによる経管栄養がおこなわれたが，胃瘻を利用したり中心静脈栄養をおこなった症例も合計3例あった．投与カロリーは経管栄養では平均1176kcal/日であった．合併症のうちミオクローヌス，咬唇やてんかん発作に対しては，Clonazepam 1～2mg/日，sodium valproate 400～1200mg/日やphenobarbital 30～90mg/日などの投与がおこなわれた．感染症としては気管支炎，肺炎や尿路感染症が多くみられたが，抗生剤の内服や筋注で対応可能であった．ただし誤嚥性肺炎や褥瘡は死因となり得た．全臨床経過は平均20±7.6か月であった．多くの症例は終末期に酸素吸入を必要とし，9例は呼吸不全で死亡した．【結論】脳梗塞や精神疾患と診断され治療を受けた症例が8例あり，CJDは注意を払うべき鑑別疾患と思われた．症状の進行が緩徐な症例ほど，CJDの診断に時間を要する傾向にあった．長期予後に影響を与える因子としては，適切な時期での経管栄養の開始と，感染症に対する速やかな治療開始が挙げられた．糖尿病や高血圧などの既往歴が予後に与える影響は認められなかった．

P(3)-192
福岡-佐賀に集積するGSS家系の臨床的特徴と発症素因家族の研究

[1]福岡大学病院神経内科・健康管理科，[2]佐賀大学医学部神経内科，[3]九州大学大学院医学研究院神経内科学
木村　聡[1]，坪井義夫[1]，岡　孝之[2]，原　英夫[2]，村井弘之[3]

【目的】GSSは常染色体優性遺伝の家族性プリオン病であり，進行性の運動失調，進行性認知症，下肢の感覚障害を特徴とする．臨床病型は運動失調型が多いが，CJD表現型もあり，同じ家系内でも両病型が混在することもあると報告されている．最近福岡-佐賀地区にGSS家系が集積することが確認されている．その正確な家計調査や，臨床特徴を検討した研究はない．【方法】我々は少なくとも福岡―佐賀地区に在住する12家系の遺伝子で確認されたGSSを把握しており，その発症者数，初発年齢，初発症状，罹病期間，発症素因（at risk）家族を検討する．【結果】これまでに把握できた16症例は，男性6例，女性10例で平均発症年齢は56歳（29～73歳），初発症状は歩行時ふらつきが最も多く，認知症，振戦，書字障害等の症状もみられた．発症前症状としてうつ状態が数か月みられた症例もみられた．CJD表現型は2例にみられた．発症素因（at risk）家族は調査中である．【結論】福岡－佐賀地区のGSSはこれまでに報告されている臨床特徴を示すことが多く，運動失調型とCJD型の混在がみられた．今後さらなる症例の集積が必要である．

P(3)-193
クロイツフェルト・ヤコブ病における早期診断と病名告知・治療の検討

新潟大学脳研究所神経内科
柳村文寛，下畑享良，西澤正豊

【目的】近年，MRI拡散強調画像（DWI）によりクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）を発症早期の段階で診断できるようになった．本研究では，発症からDWI異常の検出までの期間，診断時期，診断時における認知機能，そして病名告知や治療における自己決定の状況について明らかにすることを目的とした．【方法】2003年～2012年に入院し，WHO分類によりCJDと診断した症例に対する後方視的検討を行った．病型，発症からDWI異常を検出するまでの期間，発症から診断までの期間，診断時の認知機能（改訂長谷川式簡易知能スケール；HDS-R），患者への病名告知の有無，栄養管理などの治療に関する自己決定の有無（Bernard Loの基準に基づく）を検討した．【結果】対象は18例（66.3±14.3歳，男：女=7:11）で，孤発性14例（MM 12例，MV 2例），家族性4例（M232A 2例，V180I 1例，168塩基対挿入 1例）であった．発症からDWI異常を検出するまでの期間は中央値1.5ヵ月（0.3～48ヵ月），診断確定までの期間は中央値2ヵ月（0.3～48ヵ月）であった．発症後2ヵ月未満で診断に至った症例は8例であり，1例（V180I）を除きMMであった．逆に2ヵ月以上を要した症例は10例であり，MMが5例含まれていた．HDS-Rは中央値5.0点（0～29点）であり，診断時20点以上であった症例が5例（MM 2例，M232A 2例，168塩基対挿入 1例）存在した．本人が希望され病名告知に至った症例は3例あり，全例が治療における自己決定が可能であった．【結論】DWIを用いた早期診断により，家族性に加え孤発性の一部の症例でも診断時に認知機能が保たれている症例が存在する．本人や家族が希望する場合には，病名告知や治療における自己決定を検討する必要がある．

P(3)-194
Codon180点変異を伴う家族性プリオン病の臨床・画像経過

千葉東病院神経内科
能重　歩，磯瀬沙希里，伊藤喜美子，吉山容正，新井公人

【目的】本邦の家族性プリオン病のうち40%を占めるV180I変異の報告は増加傾向にある．同変異は臨床経過がアルツハイマー病に類似するため臨床症状からの鑑別は困難で，MRIがプリオン病を疑い遺伝子診断を検討する根拠となることが多い．そこでV180I変異自験3症例の臨床・画像所見を経時的に検討し特徴の抽出を試みた．【方法】V180I変異を伴う3例を対象としMRI（Siemens, symphony1.5T）を拡散強調画像を含む撮像法で3-6か月毎に施行した．【結果】症例1：80歳女性，発語困難で発症．経過6ヶ月で経口摂取不能．初期はDWIで左前頭葉の皮質優位に高信号を認め病巣はその後両側に拡大し経過22ヶ月後にはDWIで両側後頭葉皮質にも高信号域は拡大しFLAIRでは白質の高信号と脳萎縮を認めた．症例2：78歳男性，歩行障害で発症．経過12ヶ月で経口摂取不能．初期はDWIで左前頭葉皮質に高信号を認め，経過16ヶ月後には右後頭葉皮質を除き高信号域が拡大，FLAIRで白質の高信号を認めた．症例3：87歳女性，発動性低下で発症．経過6ヶ月の時点では経口摂取可能．発症時DWIで左前頭葉皮質の高信号を認めた．3症例はいずれも高齢発症，緩徐進行性で初発症状は様々であった．画像的には病変が初期から複数の脳葉に及んでいたが，前頭葉優位で，また左右差（左側優位）が認められた．病気の進行によりMRIDWIの高信号域は拡大し，初期に強い信号変化を伴った部位は経過とともに信号強度が低下し白質にも病変が及んだ．【考察】MRIでは未だ大脳萎縮が軽微な段階で一側優位，前頭葉優位に病変が認められ徐々に進展する様子が窺われた．海馬が比較的保たれていることと合わせアルツハイマー病との鑑別点となろう．MRIの経時的検討は臨床経過と合わせプリオン病の進展を知るうえ重要と思われた．

P(3)-195
自験例におけるクロイツフェルト-ヤコブ病（CJD）の臨床経過の検討

姫路中央病院神経内科
田畑昌子，鎌田　寛，東　靖人

【目的】自験例におけるCJD患者の臨床経過に関する検討をおこなった．【方法】対象はH8～H24当院に通院または入院したCJD症例全21例（男性10例，女性11例），孤発性CJD 17例（definite 14例，probable 3例），V180I変異を伴う遺伝性CJD 4例（definite 2例，probable 2例），現在は3例（1例遺伝性）が生存中．各症例について当院での入院期間，全経過等について後方視的に検討した．【結果】CJDの発症年齢は24歳～90歳，平均65.7歳（孤発性で61.3歳，V180Iで84.3歳）であった．当院への入院期間は1～40ヶ月，平均13.8ヶ月（孤発性で11.7ヶ月，V180Iで22.8ヶ月）．発症からミオクローヌス出現までの期間は，出現を認めた20例で0.6～26ヶ月，平均5.7ヶ月（孤発例で5.0ヶ月，V180Iで9.7ヶ月，遺伝性の1例は出現なし）．PSD出現までは出現した14例で0.6～9ヶ月，平均3.3ヶ月（すべて孤発例）．発症から無言無動までは0.6～33ヶ月，平均8.8ヶ月（孤発例で7.0ヶ月，V180Iで23.5ヶ月，未発症2例，発症前死亡1例）．無言無動から死亡までは0.6～27ヶ月，平均12.6ヶ月（孤発例で12.0ヶ月，V180Iの2例で17.0ヶ月）．全経過は5～56ヶ月，平均21.4ヶ月（孤発例で19.2ヶ月，V180Iで32.3ヶ月）であった．【結論】当院におけるCJD患者は，V180I 変異を伴う遺伝性CJDでは発症年齢が高く，無言無動までの期間が孤発性と比較して長かった．無言無動に達してからの死亡までの期間はV180I変異を伴う遺伝性と孤発性との違いはないと思われた．CJDは稀な疾患であるが今後も症例の蓄積，分析が必要とされる疾患である．

P(3)-196
脳アミロイドアンギオパチー関連炎症のバイオマーカー，血中抗Aβ抗体の検討

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]白根健生病院神経内科，[3]長岡赤十字病院神経内科，[4]長岡中央総合病院神経内科，[5]三島病院，[6]新潟大学超域学術院
徳武孝允[1]，関根有美[1]，須貝章弘[1]，赤岩靖久[1]，本間　篤[2]，藤田信也[3]，
大野　司[4]，田中　晋[5]，西澤正豊[1]，池内　健[6]

【目的】脳アミロイドアンギオパチー関連炎症（cerebral amyloid angiopathy-related inflammation:CAA-Ⅰ）は，脳血管に蓄積するアミロイドβ（Aβ）を基盤に血管炎が生じ，非対称性の白質病変を呈する．脳MRI T2＊/SWI撮影の普及により，本症の臨床的診断の頻度が高まっているが，本疾患の詳細な検討はされていない．本研究はCAA-Ⅰの臨床像，血液・髄液バイオマーカーを検討し，本疾患の臨床的多様性を明らかにするとともに，本疾患と血中抗Aβ抗体との関連について検討した．【方法】頭部MRIで非対称性の白質病変を呈し，T2＊強調画像で皮質型・多発微小出血を認め，CAA-Ⅰと臨床診断した6例（発症年齢は72±11歳（52～86歳）男性5例，女性1例）を対象とした．*APOE*多型を決定し，ELISA法で血中および髄液Aβの測定を行った．また6例中3例で免疫沈降法を用いて血清抗Aβ抗体を測定した．【結果】白質病変は頭頂葉，後頭葉，側頭葉を主体とし，左優位4例，右優位2例であった．4例は認知障害の程度が比較的軽度でADLがほぼ自立，1例は高度の認知機能障害を呈した．3例においてステロイド治療を行い，症状，画像の改善を認めた．*APOE*多型は4＊4，2＊4，2＊3が各1例，3＊3が各2例であった．血中抗Aβ自己抗体を検討した3例では，対照と比較して合成Aβ40ペプチドに対する自己抗体が増加していた．ステロイド治療を行った1例では，ステロイド治療後に血中抗Aβ抗体が減少し，症状，画像所見の改善を認めた．【結論】CAA-Ⅰの臨床像は従来考えられていた以上に多彩である．CAA-Ⅰ患者では血中抗Aβ抗体が増加しており，CAA-Ⅰの病態機序に抗Aβ抗体が関与する可能性が示唆された．

P(3)-197
Mefloquineが無効であったHIV陰性進行性多巣性白質脳症の2症例

[1]ＪＡとりで総合医療センター神経内科，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
小林　禅[1]，赤座実穂[1]，沼沢祥行[1]，石原正一郎[2]，冨滿弘之[1]，新谷周三[1]

【目的】2011年に進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）に対するmefloquine trialの失敗が米国より報告されたが（Neurology Today 2011;11: 8），本邦からはmefloquineに良好な反応を示すPML症例の報告が相次いでいる．今回の研究では，当院で経験したPML 2例においてmefloquineの有効性を検討することを目的とした．【方法】HIV陰性PML 2例に対し，mefloquineにより治療を行った．治療に関しては，院内の倫理委員会で承認を得た上で，患者家族からも文書により同意を得た．【結果】症例1は発症時47歳の男性．PML発症前に，原発性マクログロブリン血症に対しrituximabを含む薬剤により治療を受けていた．症例2は発症時81歳の男性で，特発性CD4陽性リンパ球減少症を有していた．2例とも，診断はMRI所見および髄液中JCウイルスDNA量の上昇により行った．症例1ではPML発症5ヶ月後より，症例2ではPML発症2ヶ月後よりmefloquineによる治療を開始した．症例1ではrisperidoneを併用した．いずれの症例においても，mefloquineの副作用はみられなかったが，治療開始後も臨床・画像所見の増悪がみられ，髄液中JCウイルスDNA量は増加した．症例1は治療開始後4ヶ月後に，症例2は治療開始後2ヶ月後に死亡した．【結論】我々が経験したPML 2例ではmefloquineは無効であった．mefloquineが有効であった既報告例との比較を行ったが，JCウイルス量，CD4陽性リンパ球数，発症から治療開始までの期間などにおいて明確な違いは見出されなかった．今後PML症例におけるmefloquine治療に関し，投与量や他の薬剤の併用について検討が必要であるとともに，mefloquineへの反応を決定する因子の解明が待たれる．

P(3)-198
細菌性髄膜炎の転院例における転院前抗菌薬投与

[1]京都第一赤十字病院急性期脳卒中センター脳神経・脳卒中科，[2]京都第一赤十字病院急性期脳卒中センター救急部
山田丈弘[1]，今井啓輔[1]，濱中正嗣[1]，辻有希子[1]，山﨑英一[1]，池田栄人[2]

【目的】我々は神経救急症例を積極的に受け入れており，細菌性髄膜炎疑い例の他院からの転院搬送も多い．細菌性髄膜炎の予後改善には早期の抗菌薬投与が重要であり，転院例においては治療開始の遅れが危惧される．細菌性髄膜炎転院例の現状と治療開始までの時間について検証する．【方法】2011年4月から2012年10月に入院治療した成人細菌性髄膜炎，連続12例中，他院からの転院例を対象とした．患者背景，臨床像，起炎菌，転院後治療，予後，転院理由，転院前抗菌薬投与の有無と種類，初療施設受診から抗菌薬開始までの時間を後方視的に検討した．【結果】転院例は4例であった．患者背景は，年齢中央値39（22-55）歳，男性2例，3例に基礎疾患がなく1例は全身エリテマトーデスに対してステロイド内服中であった．全例で発熱，意識障害，髄膜刺激徴候をみとめた．起炎菌は肺炎球菌1例，レンサ球菌1例，リステリア菌1例，不明1例であった．転院後は全例において細菌性髄膜炎ガイドラインに沿った治療を行った．4例中2例が死亡し，残り2例は後遺症なく退院した．転院理由は，全例で常勤神経内科医が不在であるため，そのうち2例は夜間休日対応で腰椎穿刺ができないためであった．転院前の抗菌薬開始は3例あり，1例はセフトリアキソン，2例はメロペネムであった．受診から抗菌薬開始までの時間は中央値5（1-19）時間であった．【結論】転院例では治療開始の遅れがみられた．細菌性髄膜炎を疑った時点で，血液培養を採取し，抗菌薬投与を開始することが望ましく，初療施設と高次神経救急病院の迅速な連携体制による転院前からの抗菌薬の"drip and ship"を実践していく必要がある．

P(3)-199
中枢神経原発血管炎5例の臨床像の検討

[1]北海道大学神経内科学，[2]北海道大学腫瘍病理学
白井慎一[1]，矢口裕章[1]，上床　尚[1]，佐久嶋研[1]，廣谷　真[1]，加納崇裕[1]，
矢部一郎[1]，田中伸哉[2]，佐々木秀直[1]

【背景】脳粗大病変の場合，Tumefactive multiple sclerosis（MS）やNMO spectrum disorders（NMOSD），リンパ腫・脳腫瘍等の他に中枢神経原発血管炎（PACNS）の鑑別が重要となる．【目的】病理学的にPACNSと確定診断した症例において，治療経過を含めたその臨床的特徴を検討する．【対象】2000年4月から2012年10月までに入院歴があり脳病理でPACNSの診断となった5例．【結果】①病理所見：3例でleukocytoplastic changeが，1例で血管壊死像が，残る1例では好酸球性肉芽腫様変化が主であった．②画像所見：5症例全てでBarkhofが提示するMSに特徴的な画像所見を示さず，McDonald診断基準（2010）も満たさなかった．③臨床検査所見：5症例全てでAQP4抗体陰性であり，oligoclonal bandも陰性であった．1例で抗核抗体とSS-A抗体が，1例でSS-B抗体が陽性であった．ANCAは全例で陰性であった．④治療経過：急性期治療として全例でステロイドパルス療法が有効であった．再発予防として，2例で経口ステロイド（PSL）継続投与が有効であった．1例はPSL投与中に心臓弁膜症のため死亡した．1例はPSL継続投与に加え，大量γ-グロブリン療法とアザチオプリンの併用で再発予防に必要であった．残る1例はPSL内服漸減終了し，無投薬で経過観察中である．【結論】病理学的に血管炎・および虚血性変化が中心であった．治療の第一選択はステロイドパルス，再発予防にはPSLに加え他の免疫抑制剤が必要な場合がある．PACNSは病理学的には，肉芽腫性変化や血管壊死像などを伴う症例から血管壁への細胞浸潤といった症例まで多岐にわたり雑多な疾患が混在している可能性が考えられた．その一方でPACNSではMSの診断基準を満たす症例はなく，この点はPACNSを鑑別する上で重要な知見と考えられた．

P(3)-200
ロキソプロフェンナトリウム服用中に無菌性髄膜炎を発症した2症例の検討

[1]東京慈恵会医科大学医学部神経内科，[2]愛の泉診療所
山崎幹大[1]，仙石錬平[1]，森田昌代[1]，磯部建夫[2]，井口保之[1]

【目的】非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）による無菌性髄膜炎はリウマチ性疾患を有する症例で多く報告されている．我々はロキソプロフェンナトリウム服用中に発症した無菌性髄膜炎を2例経験したので，比較検討する．【方法】対象は当科入院歴のあるロキソプロフェンナトリウム服用中に発症した無菌性髄膜炎の患者．前記患者の臨床経過，髄液検査を比較検討した．【結果】症例は2例であった．症例1は橋本病の35歳男性．頭痛に対して入院3日前からロキソプロフェンナトリウムを他院で処方された．軽度意識障害で当院来院し無菌性髄膜炎の診断で入院となった．頭痛は軽度だったが入院後も症状が遷延した．ロキソプロフェンナトリウム服用中止後から頭痛は改善し，薬剤リンパ球刺激試験で陽性を認めた．髄液細胞数，蛋白は著明に高値を認め，IL-6 277pg/ml，IgG index 1.21まで上昇した．服用中止後に細胞数，蛋白は低下したが，IgG index 1.26と高値が持続した．症例2は抗RNP抗体陽性の14歳女性．蝶形紅斑，頸部リンパ節腫脹，関節痛を認め，関節痛に対してロキソプロフェンナトリウムを服用していた．服用開始してから数日で強い頭痛と嘔気が出現，症状が徐々に増悪した．髄液細胞数，蛋白の上昇は軽度だったが，IL-6 167pg/ml，IgG index 1.75と高値を認めた．内服中止後に頭痛・嘔気は軽快したが，蝶形紅斑，頸部リンパ節腫脹は改善がなかった．ステロイドパルス療法を施行し，症状は全て消失，髄液所見も正常化した．2例の比較において症例の重症度と一致して高値を認めた検査値はIgG indexであった．ロキソプロフェンナトリウムが関連する薬剤性髄膜炎の報告は多くないが，症例1のように症状が軽くリウマチ関連疾患が示唆されない症例は見過ごされている可能性があると考えられる．【結論】ロキソプロフェンナトリウムで頭痛が増悪する場合は薬剤性髄膜炎も念頭に置き，IgG indexを含めた髄液検査を施行する必要がある．

P(3)-201
ヒト正常卵巣内のNMDAR抗原の発現の検討とウシ卵胞内同タンパクの分離同定の試み

[1]市立岡谷病院神経内科，[2]信州大学脳神経内科，[3]国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部，[4]東京都精神医学総合研究所分子神経生物学研究部門，
[5]長野県畜産試験場
立花直子[1]，木下通亨[2]，齊藤祐子[3]，亀谷富由樹[4]，小松洋太郎[5]，
池田修一[2]

【目的】抗NMDAR脳炎の原因はNMDARのNR1/NR2ヘテロマーに対する抗体である．我々は卵巣奇形腫非合併例の抗原提示部位を明らかにする目的でヒト正常卵巣・ウシ卵巣を用い免疫組織化学的検討を行った．またウシの未受精卵を用いNMDAR関連タンパクの分離同定を試みた．【方法】対象はヒト正常卵巣11例（年齢18から29歳），ヒト正常精巣3例（年齢19歳から34歳）とウシ卵巣5例．免疫組織化学的染色は市販の抗GFAP抗体と抗NMDAR抗体（抗NR1，NR2A，NR2B抗体）を使用しABC法を用いて行った．またウシの未受精卵を用いウエスタンブロット法で卵胞内のタンパク解析を行った．【結果】ヒト正常卵巣11例，ウシ卵巣5例全例において卵胞内にNR2B抗原の発現を認めたが，精巣では同抗原の発現は見られなかった．ウエスタンブロット法では165.9KDのNR2Bタンパクと考えられるバンドを認めた．【結論】抗NMDAR脳炎には卵巣奇形腫が39%程度合併するが，約60%は腫瘍の合併無く本症を発症しておりその場合の抗原提示部位は明らかではない．我々は本症が生殖年齢の女性に好発することに注目し，抗NMDAR脳炎非合併の卵巣を詳細に検索した結果，正常卵胞内に卵巣奇形腫内の神経組織と同様にNR2B抗原の発現を認めた．ウシ卵巣でも同様の結果であったが，ヒト精巣内には同抗原の発現は認めなかった．この結果を検証するためウシ未受精卵を使用して卵胞内のタンパク分析を行ったところ，NR2Bと考えられる165.9KDのバンドを確認した．現在，未受精卵数を用い解析中である．今回の結果から直ちに正常卵胞内のNR2B抗原が卵巣奇形腫非合併女性例における抗原提示部位であるとは断言はできないが，卵巣奇形腫非合併例においても抗原提示・抗体産生の場が脳以外にあり得ることを示した点は重要である．

P(3)-202
非集積地における家族性アミロイドポリニューロパチー患者の臨床症候の検討

[1]熊本大学医学部附属病院神経内科，[2]熊本大学医学部附属病院中央検査部アミロイドーシス診療体制構築事業
道鬼つかさ[1]，山下太郎[1]，大嶋俊範[1]，森　　麗[1]，菅　智宏[1]，本田省二[1]，
平原智雄[1]，山下　賢[1]，前田　寧[1]，神力　悟[2]，大林光念[2]，安東由喜雄[1]

【目的】家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）は，一般に若年発症で，解離性感覚障害や高度な自律神経障害を呈するなどの特徴があるが，非集積地においては50歳以上の高齢発症で，表在覚と深部感覚が同程度に障害され，自律神経障害は軽度であるなど，異なる臨床症候を呈することが報告されている．しかし，その臨床症候は未だ不明な点も多い．今回我々は，FAP患者の臨床症候の検討を行い，これまでの報告との比較を行った．【方法】対象は非集積地のトランスサイレチン型FAP患者14例．これら患者の発症年齢，性別，家族歴の有無，初発症状，診断までの期間，初期の診断，自律神経症状などを含む臨床症候について検討した．【結果】患者は全員が50歳以上の高齢発症で，男性が多く（男女比12：2），家族歴が明らかな症例は少なかった．初発症状は四肢の異常感覚が最も多かった．初期にCIDPと診断されていた症例が7例あり，FAPの診断確定までに平均3.8年かかっていた．自律神経障害は初期には軽度であったが，平均2.0年で起立性低血圧や下痢，排尿障害などが出現しており，MIBG心筋シンチでは集積低下など有意な所見がみられた．胸部レントゲン上の心拡大や，血液検査上BNPの上昇がある症例も多くみられ，心エコーでは全例で壁肥厚やgranular sparkling signなどの異常所見があった．【結論】非集積地のFAP患者は，これまでの報告と同様に50歳以上の高齢発症で男性が多く，またこれまで自律神経障害は比較的軽度であると報告されていたが，我々の症例では有意な自律神経障害が認められることが明らかとなった．非集積地のFAP患者は診断までに長期間かかり，治療の時期を逸していることが多いと考えられた．自律神経障害の存在や心エコー異常，心拡大，BNP上昇は，CIDPが疑われた難治例や原因不明の多発神経炎においてFAPを疑う有力な症状であると考えられる．

P(3)-203
フィンランド型家族性アミロイドポリニューロパチー（FAF）新規2家系の臨床像

[1]長野市民病院神経内科，[2]富士市立中央病院腎臓内科，[3]信州大学脳神経内科，
リウマチ・膠原病内科
田澤浩一[1]，渡部理恵[1]，山本寛二[1]，山中修一郎[2]，矢崎正英[3]，池田修一[3]

【目的】FAFは，ゲルソリン遺伝子異常に起因する常染色体優性遺伝性の全身性アミロイドーシスであり，角膜格子状変性（LCD），下部脳神経障害，弛緩性皮膚病変を主徴とする本邦では稀な遺伝性アミロイドーシスである．今回，新たに2家系のFAF家系を同定したので，その臨床像について検討した．【方法】家系1は，長野県在住（出身）の50歳代女性．眼瞼下垂に対して3年前に両側の眼瞼挙上術を受けている．パセドウ病の経過中に複視の訴えがあり眼科受診．LCDを指摘された．顔面筋麻痺は軽度であったが，家族歴（妹，父に類症）からFAFが疑われ，遺伝子解析の結果，D187N変異をヘテロで有しておりFAFと診断．家系2は，静岡県在住（出身）の60歳代女性と40歳代女性の親子例．母は50歳代，娘は20歳代より蛋白尿指摘．ネフローゼ症候群の鑑別に腎生検が施行され，両者とも腎糸球体に高度のアミロイド沈着が見られた．アミロイド線維蛋白の解析で，ゲルソリン由来であることが同定され，遺伝子解析を施行し，両者ともD187N変異のヘテロ接合体であり，FAFと診断した．【結果】家系1，2とも，これまで報告された家系との関連は明らかではなかった．家系1の患者では，四肢末梢神経障害はなく，顔面皮膚弛緩・脳神経障害も軽微で，腎障害は認められなかった．家系2では，FAFと診断後に，眼科診でLCDが確認された．四肢の末梢神経障害の所見はなかったが，軽度の顔面皮膚の弛緩と眼輪筋の筋力低下を認めた．【結論】本邦においても，FAFは重要な遺伝性末梢神経障害性アミロイドーシスであり，原因不明の眼瞼下垂・顔面筋麻痺の原因疾患となっている可能性がある．また家系2の患者のように，腎障害を主徴とする患者も存在するため，腎アミロイドーシス症例の鑑別にも，本症の可能性について注意が必要である．

P(3)-204
ATTR Y114C型脳アミロイド血管症剖検例における神経病理学的検討

[1]熊本大学大学院生命科学研究部脳神経科学講座神経内科学分野，[2]熊本大学アミロイドーシス診断体制構築事業，[3]熊本大学臨床薬物動態学分野
山下太郎[1]，大嶋俊範[1]，田崎雅義[1]，道鬼つかさ[1]，三隅洋平[1]，神力　悟[2]，
植田光晴[1]，城野博史[3]，大林光念[2]，山下　賢[1]，前田　寧[1]，安東由喜雄[1]

【目的】トランスサイレチン（ATTR）Y114C遺伝子変異を有する患者では，脳血管や髄膜へのアミロイド沈着，致死性脳葉型出血，急速進行性認知症などが認められ，肝移植により生命予後の延長と，脳出血の体積減少が報告されている．しかし，本症における中枢神経系の病態は十分に解明されておらず，また，肝移植後も脈絡叢からATTR産生は持続するため，肝移植後の中枢神経症候の進行が危惧される．今回我々は，肝移植後長期経過後に死亡した本症患者の神経病理学的解析を行なった．【方法】対象は，30歳時に硝子体混濁で発症し，39歳で肝移植を受けた本症の男性．肝移植後も緑内障による失明や，認知機能低下，意識レベル変動，幻視，中枢性無呼吸がみられ，小脳にMRI SWIにて微小脳出血も検出され，49歳で死亡した．本患者の剖検，神経病理学的解析を行なった．【結果】大脳皮質と軟膜の血管にATTRアミロイド沈着，血管壁の肥厚，内膜増殖による血管腔狭小化，炎症細胞浸潤（ATTR関連血管炎）を認め，血流障害を来していると考えれた．軟膜に著しいアミロイド沈着を認め，脳幹，脊髄においては実質へのアミロイド浸潤がみられ，神経細胞脱落，軸索障害，脱髄を伴っており，意識障害や，中枢性無呼吸への関与が考えられた．脳室壁で，上衣細胞の消失と脈絡叢由来のATTRによる塊状のアミロイド沈着を認め，脳溝狭小化と脳室拡大もみられており，髄液の吸収，環流障害と認知機能低下への影響が考えられた．【結論】本症の中枢神経病理像が明らかとなった．肝移植により脳葉型出血は抑制されていたが，移植後も脈絡叢由来のATTR沈着により，中枢神経症候進行が見られることが明らかとなった．肝移植はATTRV30M型アミロイドーシス（FAP）に対して有効であるが，Y114C型に対する効果は限定的であり，肝移植の適応決定は慎重に行なうべきである．

P(3)-205
家族性アミロイドポリニューロパチーの心筋におけるアミロイド沈着の進展様式の解析

[1]熊本大学神経内科，[2]熊本大学附属病院中央検査部
三隅洋平[1]，大嶋俊範[1]，植田光晴[1]，大林光念[2]，山下太郎[1]，安東由喜雄[1]

【目的】トランスサイレチン（TTR）関連家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）において心臓はアミロイド沈着の好発臓器の1つであり，致死的な不整脈や心不全を来たす．また肝臓移植後のFAPおよび老人性全身性アミロイドーシスの病態においては，野生型TTRに由来するアミロイドが心臓を中心として沈着することから，本臓器がTTRアミロイド沈着を促進する特殊な組織環境を持つ可能性が考えられる．本研究では，心筋組織へのアミロイド沈着の病理組織学的特徴とその進展様式の詳細を明らかにすることを目的とした．【方法】6例のFAP ATTR Val30Met患者および6例のコントロール患者の剖検心臓組織を用いて病理組織学的解析を行った．抗トランスサイレチン抗体，抗ラミニン抗体，チオフラビンS染色を用いた共焦点免疫蛍光顕微鏡および透過型電子顕微鏡により，心筋細胞におけるアミロイド沈着の詳細な局在および形態を解析した．【結果】FAP患者の心筋細胞において微少量のアミロイド沈着は基底膜を伴った深い細胞膜陥入部にみとめられた．共焦点顕微鏡画像による3D解析では，本部位におけるアミロイド沈着が径不整の管状の形態で，ときに瘤状の腫大や分枝を伴うことが明らかとなった．アミロイド沈着が進行した心筋では，上記の細胞膜陥入部とともに細胞表面へのアミロイド沈着がみとめられた．アミロイド線維の形態は細胞表面では太い線維が規則的に配列し，細胞膜陥入部においては細い線維が不規則に配列する傾向がみられた．【結論】FAPの心筋細胞において，アミロイド沈着は管状の深い細胞膜陥入部からはじまり連続的に進展することが示唆された．心筋細胞がもつ特殊な形態および沈着様式が，本臓器におけるアミロイド沈着を促進している可能性が考えられた．

P(3)-206
ドミノ肝移植レシピエントにおけるアミロイド沈着と臨床症候との関連

[1]熊本大学病院神経内科，[2]熊本大学病院臨床検査部，[3]熊本大学病院移植外科
大嶋俊範[1]，大林光念[2]，山下太郎[1]，磯野香織[3]，大矢雄希[3]，田崎雅義[1]，
三隅洋平[1]，植田光晴[1]，山下　賢[1]，前田　寧[1]，阿曽沼克弘[3]，猪股裕紀洋[3]，
安東由喜雄[1]

【目的】家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）の肝臓は，異型トランスサイレチン（TTR）を産生する以外，肝機能は正常であり，重症肝疾患患者にドミノ肝移植されることがある．異型TTRの産生により，レシピエントがアミロイドニューロパチーを発症するとの報告も認められるが，どのような患者にどのような経過でアミロイド沈着が生じ，臨床症状が出現するのかについては，未だ不明な点も多い．そこで，ドミノ肝移植を施行されたレシピエントの経過およびアミロイド沈着の有無，臨床症状について検討した．【方法】FAP肝の移植を受け，急性拒絶で死亡した1例を除くレシピエント19例（男性13例，女性6例）について，臨床情報に基づきドナー（FAP患者）やレシピエントの臨床情報のほか，腹壁脂肪吸引生検，胃十二指腸生検などによるアミロイド沈着の有無やFAPの臨床症候の有無などについて検討した．【結果】19例中6例（男性3例，女性3例）にいずれかの部位にアミロイド沈着を認めたが，そのうち2例（男性1例，女性1例）にアミロイド沈着後約3年で感覚障害を認めた．レシピエントの平均移植時年齢は40.1歳，平均観察期間は5年1ヶ月，アミロイド沈着を認めるまでの移植後平均期間は7年1ヶ月であった．最短の症例は3年8ヶ月であったが，移植後10年以上経過してもアミロイド沈着を認めない症例も存在した．アミロイド沈着を認めた6例中1例については，剖検例による検討も行った．本症例は，移植時年齢50代女性，移植後約8年で膵癌にて死亡した．移植後約6年の腹壁脂肪吸引で軽度のアミロイド沈着を認めていた．剖検時のアミロイド沈着は，全身諸臓器で中等度から高度であったが，FAPの臨床症候は認めなかった．【結論】ドミノ肝移植レシピエントにおいては，ニューロパチーを始めとする臨床症状出現のかなり前から，全身諸臓器へのアミロイド沈着を認めることが確認された．

P(3)-207
家族性アミロイドポリニューロパチーに対するジフルニサルの使用経験

金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科）
髙橋良一，小野賢二郎，赤木明生，小松潤史，池田芳久，島　啓介，
能登大介，坂井健二，岩佐和夫，山田正仁

【目的】家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）はトランスサイレチン（TTR）遺伝子変異によりTTR由来アミロイドが全身の諸臓器に沈着し障害を起こす疾患である．近年，我が国におけるFAPの疫学調査で石川県は新たな集積地であること，長野県や熊本県の集積地の症例と比べて発症年齢が高いことが明らかとなった．高齢の患者には，有効な治療である肝移植は適応とならないため，代替の治療法の確立が望まれている．ジフルニサルは本邦でもNSAIDとして使用された実績があり，*in vitro*でTTRの4量体を安定化させアミロイド線維形成を抑制することから，FAPに対する有効性が期待されている．FAP患者にジフルニサルを使用し，治療効果について検討した．【方法】当院の倫理委員会の承認のもとで，当科のFAP患者8名（男性6名，女性2名，年齢64.4±13.9歳，34-80歳，Val30Met 7名，Leu58Arg 1名）に対して500 mg/日のジフルニサルを経口投与した．臨床症候，神経伝導検査，心エコー，^{123}I-MIBG心筋シンチにより経過観察した．【結果】ジフルニサル使用後，追跡しえた5名で筋力低下，感覚障害は増悪した．2名で立ちくらみ，便秘・下痢といった自律神経症状が改善した．神経伝導検査は5名で遠位潜時延長，運動神経速度低下が増悪した．心エコーでは心筋の壁肥厚，駆出率は変化せず，左室拡張能低下の指標であるE波のdecelaration timeは増悪した．^{123}I-MIBG心筋シンチのH/M ratioは変化しなかった．1名は血尿により内服を中断した．その他の患者では副作用を認めなかった．【結論】ジフルニサル内服後，運動障害，感覚障害は緩徐に増悪したが，便秘・下痢が改善した例を認めた．進行抑制効果の有無を確認するため，ランダム化プラセボ対照二重盲検試験が必要である．

P(3)-208
Charcot-Marie-Tooth病の包括的遺伝子診断の現況

鹿児島大学神経内科・老年病学
橋口昭大，吉村明子，野妻智嗣，樋口雄二郎，崎山佑介，中村友紀，
岡本裕嗣，髙嶋　博

【目的】Charcot-Marie-Tooth病（以下CMT）は，臨床的および遺伝的に多様であり，少なくとも40以上の原因遺伝子が報告されている．我々は遺伝子診断用DNAマイクロアレイ及び次世代シークエンサーを用いて，CMTの原因遺伝子異常を迅速かつ低コストにスクリーニングしうる遺伝子診断法を確立し，実践した．【方法】対象検体は全国の医療機関より，文書で同意を得た630例．脱髄型CMTに関しては*PMP22*重複によるCMT1A患者を除外した．2007年4月より2012年4月までは，鹿児島大学でデザインしたCMT遺伝子診断用マイクロアレイDNAチップを用いて包括的遺伝診断を実施した．マイクロアレイ法で陰性だった検体については東京大学との共同研究でexome解析を行った．2012年5月以降は次世代シークエンサーを用いて，対象遺伝子を60に増やし，包括的遺伝子診断を実施した．【結果】マイクロアレイ法では547例に対して包括的遺伝子診断を行った．547例中68例（12.4%）で原因遺伝子を同定した．発症年齢や家族歴，電気生理検査などより，CMTの型が確定できる例を中心にexome解析を行った．現段階では239例中10例で既知の遺伝子変異を同定した．次世代シークエンサーによる解析では，83例中22例（26.5%）に原因遺伝子を同定した．新規変異を認めているがsegregation studyが施行できない症例が多数存在する事や，対象患者にCMT以外のニューロパチーが疑われる症例が相当数含まれた事も陽性率が低い原因である．これまでの解析から*SH3TC2*の本邦発報告例，*SETX*異常のALS4，*PRX*の成人発症例，*EGR2*異常の成人発症型，*AARS*がHMNの原因であることの発見など，多くの知見がえられた．【結論】CMT包括的遺伝子診断はマイクロアレイ法から次世代シークエンサーへ移行し，遺伝子診断の陽性率が高まりつつある．今後は，次世代シークエンサーによるCMT遺伝子異常のスクリーニング法を適宜改善しつつ，陰性例にはエクソーム解析も行う予定である．

P(3)-209
遺伝性ニューロパチー75例の臨床的，遺伝学的研究

[1]京都府立医科大学大学院神経内科学，[2]鹿児島大学医学部神経内科
中川正法[1]，滋賀健介[1]，能登祐一[1]，水田依久子[1]，橋口昭大[2]，髙嶋　博[2]

【目的】遺伝性ニューロパチーには，Charcot-Marie-Tooth病（CMT），familial amyloid neuropathy（FAP）などの疾患があるが，その確定診断には遺伝子診断が不可欠である．今回，自験例75例について遺伝子診断を行い臨床病型との関連を検討した．【対象・方法】臨床的に遺伝性ニューロパチーが疑われた75例（男41例，女34例）．平均年齢は47±18歳，発症年齢27±23歳．脱髄型CMTが疑われた場合は*PMP22*重複または欠失の有無をFISH法で検討した．FISH法で異常を認めなかった例および軸索型CMTが疑われた例は，CMT遺伝子解析用DNAチップおよび次世代シークエンサーを用いて解析した．本人または両親の同意を得て遺伝子解析を行った．【結果】CMT1型39例中CMT1Aが28例で，男14例，女14例，平均年齢51±17歳，平均発症年齢31±25歳であった．CMT1Aの2例が経過中にCIDPを疑われていた．CMT2型は27例で，男14例，女13例，平均年齢48±21歳，平均発症年齢29±23歳であった．車いす使用は3例でCMT1型例よりも重症例が多い傾向がみられた．CMT2型の1例が経過中にCIDPを疑われていた．CMT1型と2型の発症年齢は両型ともに20歳以下の発症が過半数であったが，50歳以降にもピークを認めた．遺伝子解析では，*PMP22*重複28例（37%），*NFL*変異4例，*MFN2*変異5例，*EGR2*変異2例，*MPZ*変異3例，*PMP22*欠失2例，*DNMT1*変異1例，*TTR*変異1例，*TFG*変異1例など計52例（69%）に遺伝子異常を認めた．未確定例が23例（31%）であったが，CMT2型の27例中16例（59%）で遺伝子異常がみつからなかった点が特徴的であった．【考察】これまでCMT疑い例の半数以上で遺伝子異常が未同定であると報告されているが，今回の自験例の検討ではCMT1の約9割，CMT2の約4割の症例で遺伝子異常が明らかとなった．これは，新たな原因遺伝子の発見と解析技術の向上によるものと考える．原因遺伝子未確定例が約3割であり，今後，エキソーム解析を含めた詳細な検討を計画している．

P(3)-210
46，XY gonadal dysgenesisにminifascicular neuropathyを伴った自験例と既報例の検討

[1]東京逓信病院神経内科，[2]東京大学医学部附属病院神経内科，[3]昭和大学藤が丘病院病理診断科
斎藤奈穂子[1]，前川理沙[1]，清水　潤[2]，楯　玄秀[3]，椎尾　康[1]

【目的】46，XY gonadal dysgenesisにminifascicular neuropathyを伴った自験例につき検討する．【方法】gonadal dysgenesisにneuropathyを伴った症例を検索し，自験例との比較を行った．【結果】55歳，生来女性として生活．5歳よりmuscle cramp，20歳より四肢末端の角化を生じた．月経発来なく子宮・卵巣の欠損を指摘，核型46，XYで16歳時にgonadal dysgenesisと診断．両親は血族婚で姉もmuscle crampと皮膚角化，neuropathyを認めた．神経学的に四肢・体幹のmuscle cramp，両下腿遠位優位の全感覚低下，深部腱反射低下-消失をみた．神経伝導検査で感覚神経は導出不能，運動神経で伝導速度とCMAPが低下，針筋電図は慢性神経原性変化であった．左腓腹神経生検で神経束の著明な縮小と高度の有髄線維密度低下を認めminifascicular neuropathyの所見であった．gonadal dysgenesisを伴うminifascicular neuropathyは過去に2例と稀で，desert hedgehog遺伝子（*DHH*）の変異を伴ったUmeharaらの報告例と類似していたが，本例では同遺伝子Exon上に変異がなかった．*Dhh*ノックアウトマウスの末梢神経で神経周膜の形成不良，脆弱性がみられ，minifasicleを形成する．精巣では体積減少，精細胞の発達障害を認める．gonadal dysgenesisを伴うneuropathyの報告は上記の他3例あり，血族婚や家族歴のある例が多く何らかの遺伝子異常が想定されるが，何れも原因は明らかでない．【結論】本例は本邦のUmeharaらの報告と共通点が多く，*DHH*における遺伝子変異はないものの関連する遺伝子の異常が想定される．

P(3)-211
Perrault症候群の新規原因遺伝子

広島大学原爆放射線医科学研究所分子疫学
森野豊之，宮本亮介，丸山博文，川上秀史

【目的】Perrault症候群は非常に稀な劣性遺伝性神経疾患で，感音性難聴と失調に加えて女性では原発性無月経を主症状とする．これまでに原因遺伝子として*HSD17B4*と*HARS2*が報告されており，前者はナンセンス変異とミスセンス変異，後者はミスセンス変異と欠失のいずれも複合ヘテロ接合体であった．今回われわれは既報のものとは異なる原因遺伝子を同定するためにPerrault症候群の姉妹例で変異の検索を行った．【方法】発症者2名及び両親を含む家系内正常者3名でAffymetrix SNP6によるマイクロアレイ解析を行った．また，発症者2名に対してはNimbleGen SeqCap V2を用いて次世代シーケンサによるエクソームシークエンスを行った．シークエンスデータのマッピングとアライメントにはBWA，ヴァリアントコールにはGAKT，Samtools，Pindel，アノテーションにはAnnovarを用いた．【結果】マイクロアレイのジェノタイピング結果から血族結婚の可能性は低く，複合ヘテロ接合体による劣性遺伝の可能性も考えられた．既存のデータベースやこれまでに当教室で行った対象サンプルで認められたものをフィルタリングした後に，2名の発症者で共通するヘテロ接合変異は129個存在し，これらのうちで複数箇所に機能変化を伴う変異を有する遺伝子を検索したところ3つまで絞り込まれた．機能的な検討の結果，その中の1つが本症の原因遺伝子として妥当なものと考えられた．【結論】複合ヘテロ接合体の劣性遺伝性疾患は連鎖解析などの遺伝学的手法が応用しにくいが，次世代シーケンサによる網羅的解析に有効なデータベースを用いたフィルタリングを行うことによって，比較的高率に原因遺伝子変化に迫れるものと考えられた．

P(3)-212
重症筋無力症初期治療における経口ステロイド単独療法と免疫吸着療法の比較

日本医科大学病院
小澤明子，熊谷智昭，永山　寛，太田智大，滝沢まどか，酒巻雅典，
山崎峰雄，片山泰朗

【目的】従来，重症筋無力症（MG）の治療では，経口ステロイド製剤が用いられてきた．しかし入院期間の延長，副作用等を鑑みると必ずしも最良とは言い難い．ステロイドのパルス療法は初期増悪を伴うが，血液浄化療法直後の併用での増悪は比較的軽度とされている．また血液浄化療法は直後の強力な免疫治療を組み合わせることにより治療効果は持続することも指摘されているので，現在，当施設ではMGの初期治療に免疫吸着療法を組み合わせる治療を行っている．今回はMGの初期治療に免疫吸着療法を組み合わせた治療法の結果を，従来の経口ステロイド単独療法と後方視的に比較検討した．【方法】対象は免疫性神経疾患に関する調査研究班の診断基準によりMGと診断された患者20名（男性13名，女性7名）を対象とした．免疫吸着療法施行群（PA群 10名，49.5±15.6歳：平均±1SD，以下同）は，治療開始日を含め，開始から2週間以内に免疫吸着を合計4回施行し，開始日から3日間，初日は免疫吸着療法後にメチルプレドニゾロン1000mgを経静脈的に投与，第4病日からはプレドニゾロン20mg連日投与した．従来療法群（S群10名，54.8±20.9歳）では，入院初日にプレドニゾロン10mg連日投与で開始，以降3日で5mgの割合で1mg/Kg/日まで増量し，4週間同量を維持し，以降は5mg/週で減量した．このPA群，S群でのADLスケールが0または1まで改善するまでに要した時間を比較した．【結果】PA群，S群間に，治療開始時のQMGスコア，ADLスケールには有意差はなかった．ADLスケール改善までの平均治療日数は，PA群でS群と比較し，有意に短かった（p=0.0002，18.9±5.9 vs.100.8±31.9日）．【結論】免疫吸着療法後にメチルプレドニゾロンパルス療法を比較した検討では，従来療法と比較して短期間に同程度の効果が得られることが示された．入院期間の短縮の面では患者の負担を減らすことが期待される．今後，長期予後に関しても検討していくことが望まれる．

P(3)-213
重症筋無力症（MG）の難治性眼筋症状に対するステロイドパルス療法の有効性

千葉大学医学部神経内科
氷室圭一

【目的】重症筋無力症（MG）の難治性眼筋症状に対するステロイドパルス療法の有効性について検討した．【対象】3ヶ月以上の免疫治療（ステロイド，タクロリムス，シクロスポリンの内服）で改善しない，難治性の眼筋症状（複視と眼瞼下垂のMGADLスケールの合計が3点以上）を呈するMG患者11例（抗ACh-R陽性6例，double-seronegative 5例）．【方法】ステロイドパルス療法（コハク酸プレドニゾロンNa 1000mg/回）を月1回外来で施行し，有効性と副作用についてretrospectiveに検討した．既存の免疫療法（タクロリムスやシクロスポリン）は継続としたが，経口ステロイドは症状改善に伴って減量した．投与前と投与後1ヶ月，3ヶ月，6ヶ月，12ヶ月でMGADLスケールの眼筋項目を用いて評価した．抗ACh-R抗体陽性例では抗体価も測定した．【結果】投与後3ヶ月での複視改善は3/10例（30%），眼瞼下垂改善例は8/11例（73%）だった．症状の完全寛解が得られた2例では経口ステロイドを中止できた．眼筋症状が増悪した例はなく全身型への進展もなかった．2型糖尿病を合併していた3例のうち1例では軽度の耐糖能増悪を認めたが，経口ステロイド減量が可能であった2例では改善した．【結論】MGの難治性眼筋症状に対してのステロイドパルス療法は安全かつ有効だった．複視に比べて眼瞼下垂の改善効果が高かった．

P(3)-214
重症筋無力症におけるシクロスポリンの至適使用法の検討

天理よろづ相談所病院神経内科
新出明代，和田一孝，田中寛大，島　　淳，奥宮太郎，神辺大輔，
景山　卓，末長敏彦

【目的】重症筋無力症（MG）におけるシクロスポリン（CyA）の8点採血により決定した至適使用量を投与し，長期使用による有効性と安全性の検討をおこなった．【方法】2009年7月から2011年3月の期間，全身型MG患者10名で前向きに検討した．CyA投与開始後1，2，4週間後の計3回，各々服薬前，0.5，1，2，3，4，8，12時間後の計8回CyA血中濃度を測定して統計学的に解析した結果より患者個別のCyA至適使用量を設定した．1，2，4週間後，6，12か月後の臨床症状，服薬状況，合併症について評価した．【結果】対象患者は，男性4名，女性6名で，平均年齢は58.2歳であった．MGFA分類でⅡa 6名，Ⅱb 2名，Ⅲa 2名で，胸腺腫合併は4例であった．CyAのAUC（血中濃度下面積）$_{0\text{-}4}$時間と$AUC_{0\text{-}12}$時間では相関を認め，服薬後2時間値（C2: r2=0.55）とともに3時間値（C3: r^2=0.67）で相関性の高さを認めた．これらの結果より設定したCyA投与量は平均3.1mg/kg/dayで，5例では3mg/kg/day未満の低容量で長期投与が可能であった．CyA開始後に血漿交換や大量γグロブリン療法を併用した症例はなかった．プレドニン（PSL）漸減中の臨床症状の増悪はなく，平均PSL投与量は6ヶ月後15.5mg/day，1年後8.8mg/dayであった．合併症に糖尿病が5例，高血圧症が6例あり，薬物療法が必要であった．腎機能障害が2例あり，1例は10ヶ月で投与を中止した．1例は投与初期からの振戦で投与を中止した．トラフ値は全症例計46ポイントの採血中45ポイントで150ng/ml以下であった．投与量と合併症との相関はなかった．【結論】薬物血中モニタリング（TDM）をもとに設定した投与量によるCyAの治療効果を検討した．TDMの測定により至適投与量を設定することで，少量のCyAであっても有効に治療を継続することができ，ステロイドの減量効果が期待できた．投与量が少量であっても高血圧，糖尿病，腎機能障害などの合併症がおこりうるため，注意が必要であると考えられた．

P(3)-215
後期高齢発症（75歳以上）の重症筋無力症の臨床特徴と治療

脳神経センター大田記念病院脳神経内科
竹島慎一，原　直之，音成秀一郎，姫野隆洋，岡本美由紀，高橋幸治，
高松和弘，大田泰正，栗山　勝

【目的】高齢発症の重症筋無力症（MG）が増加している．2006年研究班では高齢者（50歳以上）あるいは老齢者（65歳以上）MGの調査報告がなされ，標準的治療が提示された．最近さらに患者年齢は高齢化しており，今回後期高齢発症（75歳以上）に関して，疫学的，臨床的特徴，治療上の問題点や傾向を明らかにする．【方法】2004年以後の8年間で，当院でMGと診断された症例のうち，初発が75歳以上の症例について疫学，臨床像，検査所見，治療などを解析した．【結果】症例は14例（男性5例，女性9例）で，平均年齢は80.7±4.0歳であった．MGFA分類Ⅰ型（眼筋型）が6例（42.9%）で，抗アセチルコリン受容体抗体（抗AChR抗体）は全ての症例で陽性（2～120nmol/L）であった．胸腺腫合併は2例（Ⅳb，Ⅴ；14.3%）で，1例で胸腺摘出施行，また2例ともにステロイドの導入後クリーゼとなった．胸腺腫の非合併例は12例（85.7%）で，Ⅰ型6例，Ⅱa型1例，Ⅱb型3例，Ⅲa型1例，Ⅲb型1例であった．9例で抗コリンエステラーゼ剤（抗AchE）の単独投与で約1～3年の期間で症状改善もしくは現状維持し，2例はステロイドと抗AchEの併用，1例（子宮癌合併）は経過観察のみである．血漿交換療法および免疫グロブリン大量療法は，循環系の負荷が予想されるため，施行していない．【考察】2006年研究班調査の高齢発症，老齢発症MGの臨床的特徴と比較して，75歳以上の後期高齢発症MGでは，①MGFA分類Ⅰ型がさらに高率，②抗AChR抗体も全例陽性でさらに高率，③胸腺合併率はさらに低率となる傾向を示した．胸腺摘出とステロイド導入の1症例はクリーゼとなり悪化した．軽症群では抗AchEの投与のみで良好な経過を示す症例が多かった．後期高齢発症MGに対しては，出来る限り負荷のかからない治療が望まれる．

P(3)-216
高齢発症重症筋無力症の当院における治療経験について

獨協医科大学越谷病院神経内科
小川知宏，岩波正興，岡部百佳，横田隆子，滝口義晃，宮本智之

【目的】近年高齢発症重症筋無力症（MG）が増加傾向にある．高齢者では糖尿病，骨粗鬆症など種々の病態を合併する頻度が高くなる故に治療について留意すべき点が多く，現在様々な議論がなされている．今回は我々の治療経験について報告する．【方法】対象は2011年6月1日から2012年9月30日までに入院加療した高齢発症MG患者10名．50歳以降発症をlate-onset MG（LOMG），65歳以降発症をelderly-onset MG（EOMG）と定義した．これらの患者群について性別，年齢，合併疾患，胸腺腫の有無，治療前後の重症度，抗アセチルコリン受容体（AchR）抗体価，治療内容などを後ろ向きに調査した．【結果】男性9名，女性1名，平均年齢 72.3歳，眼筋型1名，全身型9名で，平均発症年齢68.7歳（LOMG5名，EOMG5名）であった．合併疾患は胸腺腫3例，高血圧5例，糖尿病3例，慢性腎臓病3例，骨粗鬆症2例．MG-ADL scaleは入院時中央値 6，退院時0，QMG score中央値 入院時6，退院時0，抗AchR抗体価は入院時平均値78.3ng/l，退院時30.9 ng/lであった．治療内容は進行が早くクリーゼに移行する可能性があったためIVIgを施行した後にステロイドパルスを施行した症例が2例，7例は経口ステロイドの漸増漸減を基本方針としながらタクロリムス3mgを同時ないし先行投与し，残る1例はピリドスチグミン単独で加療した．これらの治療で経口ステロイド最大投与量30.6mg/日，退院時投与量22.2mg/日と減量でき，退院時には全症例でpharmacological remissionあるいはminimal manifestationsに至り，入院期間も短縮することができた．しかし，経過中糖尿病の発症ないし増悪が10例中6例（60%）で認められた．【結論】高齢発症MGに対しては全身状態を考慮した上でcalcineurin inhibitorsの併用でステロイド減量を可能とし，クリーゼに移行しうるような重症例ではステロイドパルスに先行してIVIg施行することで良好な治療効果が得られる可能性が示唆された．

P(3)-217
老齢発症重症筋無力症患者の治療に関する検討

[1]東京大学病院神経内科，[2]虎の門病院神経内科
平賢一郎[1]，清水　潤[1]，堤内路子[2]，上坂義和[2]，辻　省次[1]

【背景】65歳以上の老齢発症重症筋無力症（老齢MG）患者の治療において，種々の合併症に注意する必要がある．また，老齢MG患者に対する胸腺摘除術施行に関しては意見が定まっていないが，当科では全身状態に支障がない場合には積極的に胸腺摘除術を選択している．【目的】当科での経験した老齢MG患者の臨床像と治療経過を評価し診療上の注意点を明らかにする．【方法】1997～2012年に入院加療した65歳以上のMG患者の治療経過を後方視的に評価した．【結果】対象症例は20例（男6例，女14例）であり，平均年令は72±5.2歳（65～87歳）．筋無力症状出現から受診までの期間は7.6±9.5ヶ月．初発自覚症状は眼瞼下垂12例，複視3例，嚥下構音障害3例，四肢易疲労2例であったが，受診遅れのためのクリーゼが2例存在した．胸腺腫が先行していた例が4例存在した．受診時の重症度分類（MGFA）は，Ⅰ:2例，IIa: 9例，IIb: 4例，IIIa: 1例，IIIb: 3例，V: 1例．治療前の抗AchR抗体価は39.5±52単位．治療は，18例で胸腺摘除施行し，組織は胸腺腫7例，退縮胸腺11例．PSL大量投与を18例，免疫抑剤投与を5例，血液浄化療法を2例で施行した．治療中の合併症は，DM発症または増悪3例，精神症状6例，髄膜炎1例．経過最終確認時で，MGFAは無症状: 9例，Ⅰ:2例，IIa: 6例，IIIa: 2例，不明:1例であり，抗AchR抗体価は13.1±16.9単位．【結語】老齢MGは軽症例が多いが時にクリーゼ例もあり注意を要する．胸腺摘除とPSL大量投与治療で効果的に治療されていた．合併症として従来指摘に加え，精神症状を高頻度で認め注意を要する．老齢MGの胸腺非摘除治療とは長期的有効性と合併症の頻度での比較が必要と考えた．

P(3)-218
骨格筋特異的Fukutin欠損マウスに対するLARGEの過剰発現の影響

[1]帝京大学医学部神経内科，[2]神戸大学医学部神経内科/分子脳科学，[3]帝京科学大学医療科学部，[4]帝京大学医療技術学部
斉藤史明[1]，金川　基[2]，萩原宏毅[3]，真先敏弘[3]，池田美樹[1]，清水輝夫[4]，
園生雅弘[1]，戸田達史[2]，松村喜一郎[1]

【目的】福山型先天性筋ジストロフィーを始めとする先天性筋ジストロフィーや肢帯型筋ジストロフィーの一部ではα-dystroglycan（α-DG）の機能低下が筋変性の原因と考えられている．一方，糖転移酵素LARGEがα-DGの機能を著明に亢進することが明らかとなった．本研究ではこのLARGEの持つα-DG機能亢進作用を筋ジストロフィーの治療へ応用することを目指している．【方法】福山型先天性筋ジストロフィーのモデルマウスである骨格筋特異的Fukutin欠損コンディショナルノックアウトマウス（Fukutin cKOマウス）とLARGEを過剰発現するLARGEトランスジェニックマウスとの交配を行った．誕生したマウスの骨格筋におけるDG関連蛋白質の発現をウエスタンブロット法，免疫蛍光抗体法で検討するとともにH-E染色による筋病理像の観察を行った．【結果】誕生したLARGEを過剰発現する骨格筋特異的Fukutin欠損マウス（Fukutin cKO/LARGEマウス）ではα-DGの糖鎖修飾が増強し，ラミニン結合能が著明に亢進していた．一方でβ-DGやラミニンα2，β1，γ1鎖の発現には変化を認めなかった．H-E染色による筋病理像の観察では著しい筋線維の変性壊死や間質の線維化を伴う重症型と中心核線維の増加のみを示す軽症型が認められた（N=4）．【結論】LARGEの過剰発現により福山型先天性筋ジストロフィーモデルマウスの骨格筋にもα-DGの機能亢進が生じることが明らかとなった．一方このFukutin cKO/LARGEマウスの筋病理における重症型と軽症型の存在はFukutin cKOマウスにおける表現型のバリエーションを反映しているものと考えられ，LARGEによる治療効果の有無を判定するためには重症型と軽症型を識別できる何らかのマーカーが必要と考えられた．

P(3)-219
レスベラトロールの先天性筋ジストロフィーモデルマウス対する効果の検討

[1]帝京大学神経内科，[2]帝京科学大学医療科学部，[3]帝京大学医療技術学部
萩原宏毅[1,2]，斉藤史明[1]，真先敏弘[1,2]，清水輝夫[3]，松村喜一郎[1]，
園生雅弘[1]

【目的】レスベラトロールは天然由来のポリフェノールの一種で，ヒストン脱アセチル化酵素であるSIRT1（サーチュイン1）を活性化することにより抗加齢作用を示すことが最近明らかにされた．しかし，筋ジストロフィーに対するレスベラトロールの長期的な効果は検討されておらず，骨格筋に対する作用機序も解明されていない．このレスベラトロールの筋ジストロフィーに対する効果を，先天性筋ジストロフィーモデル *dy-2J* マウスを用いて検討した．【方法】*dy-2J* マウスはlaminin α2 chainに異常があり，メロシン欠損型先天性筋ジストロフィー（MDC1A）のモデルとされる．この*dy-2J*マウスに，レスベラトロール4g/kgを離乳直後から食餌に混ぜて投与し，その体重，筋力，表現型，寿命に対する効果を検討した．【結果】20週齢を過ぎた時点で，レスベラトロールを投与した群は体重，筋力とも維持されていた．一方，コントロール群（通常食餌）は，12-13週頃から体重，筋力とも減少し，いずれも20週まで生存できなかった（n=4, each）．【結論】以上の結果から，レスベラトロールが筋ジストロフィー症状の進行を抑制する可能性が示唆された．今後，サンプル数を増やすとともに，骨格筋の形態学的，免疫組織学的検討を行う予定である．また，筋原性制御因子（MRFs）や筋萎縮に関わる遺伝子の発現の変動に注目して，骨格筋に対する作用機序の解明も計画している．

P(3)-220
クロロキンミオパチーモデルラット筋におけるVCP関連蛋白質の発現と局在の解析

大分大学医学部総合内科学第三講座
竹丸　誠，麻生泰弘，中村憲一郎，平野照之，熊本俊秀

【目的】多数の縁取り空胞（RVs）がみられるクロロキン（CQ）ミオパチーモデルラットの筋崩壊機序に，ユビキチン-プロテアソーム（U-P）系及びオートファジー・リソソーム（A-L）系蛋白質分解が関与していることを我々は明らかにしてきた．また，本モデルラット筋において，常染色体優性遺伝の骨Paget病と前頭側頭型認知症を伴う封入体筋炎の原因蛋白質であるvalosin containing protein（VCP）の細胞内局在を報告した．VCPは様々な蛋白質と相互作用してU-P系とA-L系両者の蛋白質分解に関与する．CQミオパチーモデルラット筋の病態におけるVCPの関与を明らかにするため，VCPおよびそれと関連する蛋白質について検討した．【方法】Wistarラットの右坐骨神経を結紮後，CQまたは生理的食塩水を腹腔内に14日間投与し，両側ヒラメ筋を採取した（各n=6）．筋線維断面積とRVs数を組織学的に解析した．SVIP，Ufd1，Npl4，Erasin，p47の蛋白質量をウエスタンブロッティングで測定し，それらの局在を免疫組織化学で調べた．【結果】組織学的に，脱神経筋では筋線維の萎縮を認め，CQ投与ラットの脱神経筋では多数のRVsを認めた．非脱神経筋及び脱神経筋共に，Ufd1，Npl4，Erasin，p47は細胞質と核内に，SVIPは細胞質に局在を認めた．脱神経筋では，Ufd1，Npl4，p47が細胞質に濃染する筋線維数が非脱神経筋に比べて増加していた．CQ水投与ラットの脱神経筋では，いずれの蛋白質もRVs辺縁に局在を認めた．SVIP，Ufd1，Npl4，Erasin，p47の蛋白質量は各筋群間で有意差を認めなかった．【結論】CQミオパチーモデルラット筋においてVCP及びVCPと相互作用する蛋白質は生理的な役割に関与しているが，RVs形成には関与しない可能性が示唆された．

P(3)-221
GNE結合蛋白質の検索

大分大学医学部神経内科
中村憲一郎，竹丸　誠，麻生泰弘，木村成志，平野照之，熊本俊秀

【目的】縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）の原因遺伝子であるGNEはユビキタスに発現しているにも関わらず，DMRVではGNEの変異によって筋が選択的に障害される．この機序を明らかにするため，GNEの筋における機能及びDMRV発症機序をGNEと相互作用する蛋白質の解析から検討する．【方法】GNEの翻訳領域全長（GNE-FL），epimerase domain（GNE-E）あるいはkinase domain（GNE-K）に対応するGNEのbaitコンストラクトを作製し，ヒト骨格筋cDNAライブラリー（prey）を用いて酵母ツーハイブリッド法でGNEと相互作用する蛋白質をスクリーニングした．スクリーニングで陽性の蛋白質についてラット骨格筋組織を用いた二重免疫蛍光染色でGNEとの共局在を調べた．【結果】酵母ツーハイブリッド法によるスクリーニングにより，それぞれ，3（GNE-FL），15（GNE-E），6（GNE-K）蛋白質がヒットした．再形質転換実験で確認したところ，このうち18蛋白質がGNEとの相互作用を示した．いずれの候補も未だGNEとの相互作用が報告されていないものであり，これらの候補には，筋細胞骨格蛋白質，ミオシンと結合する蛋白質，転写調節因子等が含まれていた．二重免疫蛍光染色では筋組織でこの筋細胞骨格蛋白質とGNEの共局在を認めた．【結論】GNEは筋細胞に特異的に発現している蛋白質と相互作用することによって筋特異的な機能を発揮する可能性が示唆された．

P(3)-222
実験的再生骨格筋におけるα B-crystallin の発現

[1]昭和大学藤が丘病院脳神経内科，[2]町田慶泉病院神経内科
自見隆弘[1,2]，若山吉弘[1]，市川博雄[1]

【目的】骨格筋には潜在的な再生能力が認められる．一方，骨格筋の再生や変性にはシャペロン分子などの蛋白質の品質管理に関する分子の関与が想定される．我々は，骨格筋の壊死再生や除神経などの広義のストレス環境で，このような蛋白質がどのように発現変化をするかを検討している．これまでの検討で，Heat shock protein 27（HSP27）とCyclophilin A（CyA）は，ともに実験的骨格筋再生過程の初期に発現が上昇し，その後低下することを報告した．今回は，実験的再生骨格筋におけるα B-crystallinのmRNAレベルでの発現を検討した．【方法】ウイスターラットの長趾伸筋に塩酸bupivacaineを筋注し，実験的再生骨格筋を作成する．処置前（対照）および処置後1，2，4週後に各6匹の長趾伸筋を摘出する．各骨格筋検体より全RNAを抽出する．real-time PCR法でα B-crystallin mRNA発現量を経時的に測定し検討した．【結果】α B-crystallin mRNAは，処置1週後に処置前値（対照）の74%まで減少した後，2週後に前値にほぼ戻り，4週後には前値の1/2程度まで減少した．【結論】HSP27やCyAは処置1週後に増加し，その後低下した．それに対し，α B-crystallinは異なる時間経過を示した．α B-crystallinは，HSP27同様に低分子の熱ショック蛋白に属し，機能もシャペロン分子としての働きがあるが，HSP27とは異なる動態を示した．この理由は不明であるが，α B-crystallinは再生に際し，品質管理蛋白としての機能以外に他の役割を担っている可能性がある．

P(3)-223
ラット骨格筋の実験的筋再生過程における水溶性フラーレンの効果（第2報）

[1]筑波大学医学医療系神経内科，[2]東京大学大学院理学系研究科，[3]筑波技術大学保健科学部
石井亜紀子[1]，吉田瑞子[2]，大越教夫[3]，玉岡　晃[1]

【目的】近年，進行性筋ジストロフィーの筋変性過程において急性・慢性炎症による酸化ストレス関与の重要性が明らかになり，酸化ストレスの軽減が新たな治療戦略として考えられている．フラーレンは炭素の同素体で，生体に有害であるフリーラジカル・活性酸素を分子レベルで消去吸収して無害化すると報告され，医薬品への応用が期待されている．前回，我々は44水酸基をもつ水溶性フラーレンがラット実験的骨格筋再生モデルにおいて保護的効果を持つことを明らかにした．今回我々は3種類の水溶性フラーレンを用いて，筋再生保護効果を比較検討した．【方法】44水酸基を持つ水溶性フラーレン，水溶性高分子ポリビニルピロリドン（PVP）含有フラーレン，親水性シクロデキストリンを用いた水酸化フラーレンの3種類を用いた．カルジオトキシンのみ，カルジオトキシンとPVP，カルジオトキシンとシクロデキストリンの3種類をコントロールとした．カルジオトキシンとそれぞれの水溶性フラーレンとコントロール3種類をラット各3匹ずつの前脛骨筋に投与した．経時的に凍結標本を作成し，免疫染色，筋蛋白のウエスタンブロットを行い，骨格筋蛋白の発現を検討した．【結果】3種類の水溶性フラーレンともカルジオトキシンのみの群と比較し，投与後28日目の再生筋の筋直径が大きかった．ウエスタンブロットでもミオシン，ジストロフィン，デスミン，サルコグリカン，nNOSなどの骨格筋蛋白の発現が早期に認められた．カルジオトキシンとPVP投与群では筋注した中心部に壊死が残存していたが，PVP含有フラーレンを投与した群では他の水溶性フラーレンと同様の骨格筋再生が認められた．【結論】カルジオトキシンを用いたラット実験的骨格筋再生過程において水溶性フラーレンは保護的に作用する．水溶性フラーレン，PVP含有フラーレン，親水性シクロデキストリンを用いた水酸化フラーレンの筋再生保護作用に差はなかった．

P(3)-224
デュシェンヌ型筋ジストロフィーの中枢神経系病変の臨床病理学的研究

[1]国立病院機構新潟病院神経内科，[2]国立病院機構新潟病院内科
米持洋介[1]，遠藤寿子[1]，樋口真也[1]，曾田　泉[1]，中島　孝[1]，田中陽平[2]，三吉政道[2]，高原　誠[2]，小澤哲夫[2]

【目的】デュシェンヌ型筋ジストロフィー（以下DMD）は，筋萎縮，心不全などの臨床所見の他，中枢神経系も傷害されることが推測されてきた．中枢神経病変に関してはこれまで詳細な臨床病理学的検討がなされていないため，不明な点が多い．今回我々は当院長期入院後死亡し，剖検し得た2症例を経験した．その臨床所見，病理所見を記載し，その特徴を比較・検討したい．【方法】症例1は41歳男性，3歳時易転倒性にて発症．近医にてDMDと診断された．8歳時入院，知能は鈴木ビネー認知症検査にてIQ91，四肢近位筋優位の筋力低下・筋萎縮を認めた．筋力低下・嚥下障害は徐々に進行し，非侵襲的人工呼吸・胃瘻造設した．肺炎にて死亡し，剖検施行した．症例2は36歳男性，6歳時歩行時易転倒性にて発症，7歳時診断．症状は徐々に進行し，9歳時歩行困難となり当院入院．心機能低下にて薬剤投与，経過中に気管切開，胃瘻造設した．心機能低下により死亡，剖検施行．【結果】中枢神経系所見は，症例1の病理ではsignal neuronal heterotopia，perivascular glial satellitosisが見られた．これらは神経細胞移動障害を示すものと言われている．症例2は検索中である．【結論】DMDにおける中枢神経系病変につき記載し，その特徴を検討した．今後さらに症例の蓄積が望まれる．

P(3)-225
Duchenne型筋ジストロフィー患者における脳血流の検討

[1]熊本再春荘病院神経内科，[2]熊本再春荘病院放射線科，[3]熊本大学神経内科
増田曜章[1]，森由紀子[1]，藤本彰子[1]，石崎雅俊[1]，西田泰斗[1]，上山秀嗣[1]，古閑幸則[2]，今村重洋[1]，安東由喜雄[3]

【目的】Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）は遺伝性筋疾患であり，知能障害，気分障害，精神症状などの多彩な中枢神経系の障害を合併することが報告されている．これまでに脳萎縮の検討はされているが，脳血流は検討されていない．今回，我々はDMD患者における脳血流について検討する．【方法】対象は，2011年から2012年において当院に入院，もしくは外来通院をしているDMD患者（筋生検もしくはMLPA法にて診断）のうち，^{99m}Tc-ECD SPECT検査を行った17名（10歳代6名，20歳代5名，30歳代以上6名；平均年令26.4±10.8歳）について脳血流画像をeZISおよびSPM8を用いて解析した．また，年齢などの背景因子，認知機能（HDS-R，MMSE），遺伝子異常，MDQoL-60（疾患特異的QOL評価法）との関連について検討した．【結果】各年代の脳血流は，10歳代では3例にて軽度の前頭葉血流低下を認め，3例では明らかな血流低下を認めなかった．20歳代以上では全例に前頭葉血流低下を認めた．10歳代と20代の群間比較では，20歳代にて特に前頭葉の血流低下を強く認め，20歳代と30歳代の群間比較では，30歳代にて散在性に血流低下を更に認めた．脳血流低下部位とMDQoL-60では，心理的安定や希望などの精神的因子と前頭葉，頭頂葉，辺縁系などに相関関係を有する部位を認めた．脳血流と認知機能やジストロフィン遺伝子欠失部位の間には意義のある相関を認めなかった．【結論】DMD患者の脳血流の検討では，前頭葉に特に血流低下を認め，年齢とともに血流低下の進行が示唆された．また，DMD患者における脳血流低下は抑うつなどの心理状態に関与しているかもしれない．

P(3)-226
Duchenne型筋ジストロフィーの嚥下における咽頭機能の検討

[1]国立精神・神経医療研究センター神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センターリハビリテーション科，[3]国立精神・神経医療研究センター小児神経科
山本敏之[1]，中山慧悟[2]，森まどか[1]，大矢　寧[1]，小牧宏文[3]，村田美穂[1]

【目的】Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）患者の嚥下造影検査（VF）の所見から咽頭機能を評価することを目的とした．【方法】2004年4月から2012年8月までに当院で嚥下造影検査（VF）を施行したDMD患者 41人（年齢中央値 24.0歳，13～37歳）を対象とした．VFでは液体バリウム（液体）5mlとバリウム加コンビーフ（固形物）4gの嚥下運動を側面から透視した．安静時の咽頭面積（PAhold）と液体嚥下での最大咽頭収縮時面積（PAmax）を測定した．また，固形物嚥下後の咽頭残留から患者を咽頭残留なし群と咽頭残留あり群に分類した．なお，嚥下困難感のため食事で固形物を摂取していなかった患者 9人は嚥下困難群と分類し，VFは液体嚥下のみ施行した．統計では対象全体のPAholdとPAmaxの相関を評価した．また，咽頭残留あり群，咽頭残留なし群，嚥下困難群の3群のPAholdとPAmaxをそれぞれ比較した．【結果】液体の嚥下では，嚥下困難群の9人中3人が誤嚥した．PAholdとPAmaxは有意に正の相関があった（Spearman's $\rho = 0.47$, $p < 0.01$）．固形物の嚥下から，咽頭残留なし群 13人（年齢中央値 20.0歳），咽頭残留あり群 19人（年齢中央値 24.0歳），嚥下困難群 9人（年齢中央値 26.0歳）に分類された．咽頭残留なし群，咽頭残留あり群，嚥下困難群の中央値は，それぞれPAhold 918.4 mm^2，973.0 mm^2，1435.2 mm^2，PAmax 106.4 mm^2，192.0 mm^2，260.3 mm^{2}であった．PAholdとPAmaxのどちらも3群間で有意差があった（Kruskal Wallis検定．$p < 0.01$，$= 0.01$）．【結論】PAholdとPAmaxは相関し，DMDは咽頭腔の拡張と咽頭収縮力の低下の両方が現れることが示唆された．固形物嚥下は咽頭残留なし群，咽頭残留あり群，嚥下困難群の順に咽頭収縮が悪いと考えられ，その評価にPAholdとPAmaxは有用であった．特にPAholdは単純X線撮影でも評価可能であり，DMDの咽頭機能異常のスクリーニングに有用な指標である可能性があった．

P(3)-227
デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）の進行例での胃瘻造設

[1]国立精神・神経医療研究センター神経内科，[2]同外科，[3]同麻酔科
大矢　寧[1]，森まどか[1]，山本敏之[1]，村田美穂[1]，三山健司[2]，中井哲慈[3]

【目的】デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）は，非侵襲的換気（NIV）やβ遮断薬による心不全対策により生存が延長し，胃瘻造設例が増えつつある．胃瘻造設を行った例での有用性と問題点を検討する．【方法】胃瘻造設を行ったDMD神経内科症例の後方視的検討．【結果】2008年以後に7例，造設時年齢21～37歳（平均28歳）．栄養状態改善目的が5例，合併症対策が2例であった．心機能低下があり，7例ともに麻酔科医による気管内挿管・全身麻酔下に経皮的内視鏡的胃瘻造設が行われた．気管内挿管は必ずしも容易ではなかったが，術中・術後に幸い合併症は生じなかった．1）栄養状態改善目的の5例：NIVがまだ24時間ではなく，心機能低下は比較的に軽度で，食事量や体重の減少が目立っていた．1例では造設直後から，4例は次第に，経管栄養へ移行し栄養状態の改善を図れた．この内の1例は，その後に肺炎を生じた際，経口抗生剤の注入で対応でき，点滴の必要が生じなかった．2）合併症対策の2例：合併症により経口摂取できなくなることを反復した．心機能低下は著しくリスクは高かった．患者が決心するのには時間を要した．造設後，薬剤は胃瘻から注入になった．症例1は終日NIVで，腹部膨満を反復し，胃からの脱気を目的とした．造設後に腹部膨満での救急受診はなくなった．症例2は，終日の気管切開換気で，気胸や全身状態悪化を反復し，心不全対策の内服継続を目的とした．造設後も気胸を反復し，胆石に合併した膵炎，腎不全も生じたが，心不全対策の薬剤投与を継続できた．【結論】終日人工呼吸・心機能低下例では胃瘻造設が栄養や薬剤投与でも有用になりうる．今後，呼吸機能や心機能低下が著しくなる前に，胃瘻造設の選択肢を提示していく必要があるだろう．

P(3)-228
Duchenne型筋ジストロフィーにおける脈拍数変動と心機能に関する検討

[1]熊本再春荘病院神経内科，[2]同循環器内科，[3]熊本大学神経内科
石崎雅俊[1]，上山秀嗣[1]，増田曜章[1]，西田泰斗[1]，三角郁夫[2]，今村重洋[1]，安東由喜雄[3]

【目的】Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）ではカルベジロール投与による脈拍数低下が心不全悪化予防，生命予後改善に有効であるとされる．その一方，呼吸不全進行に伴う脈拍数増加が心機能へ悪影響を与えている可能性がある．本検討では，呼吸不全を合併したDMD患者における脈拍数変動の長期推移と心機能への影響について調査した．【方法】当院入院中の人工呼吸器装着下にあるDMD患者15名（カルベジロール内服中14名，平均年齢 29.3 ± 9.4歳，NPPV群 5名，NPPV→TPPV移行群 4名，TPPV群 6名）を対象とし，2009年11月-2012年10月の3年間における月平均脈拍数の変動，心機能との関連を検討した．【結果】（1）2012年10月時点の平均脈拍数は，NPPV 群 76.5±10.7回/分，NPPV→TPPV移行群80.7±13.2回/分，TPPV 群82.3±8.6回であったが，各群で有意差はみとめなかった．月平均脈拍数と年齢の相関もみられなかった．月平均脈拍数の3年間での変動はNPPV 群 -8.7回/分，NPPV→TPPV移行群 16.2回/分，TPPV 群1.8回/分であり，NPPV→TPPV移行群ではNPPV群，TPPV群と比較して有意に脈拍数増加をみとめた（$P<0.05$）．またNPPVからTPPVへの移行後，月平均脈拍数の平均は -26.0回/分と著明に減少した．（2）2012年10月時点の平均脈拍数は，心エコーでの左室駆出率とは相関をみとめなかった．6ヶ月間における月平均脈拍数の上昇は，同期間での左室駆出率の低下と正の相関を示した（n=13，r=0.73，$p<0.05$）．【結論】3年間の観察期間においてNPPV→TPPV移行群では有意に脈拍数の増加がみられ，心機能低下に影響を及ぼしていると考えられた．

P(3)-229
Dysferlinopathy患者の長期の経時的筋原性酵素と呼吸機能の推移

[1]西多賀病院神経内科，[2]東北大学神経内科，[3]西多賀病院臨床検査科，[4]国立精神・神経医療研究センター
高橋俊明[1]，加藤昌昭[2]，竪山真規[2]，井泉瑠美子[2]，鈴木直輝[2]，
八木沼智香子[3]，佐藤仁美[3]，島倉奈緒子[2]，田中洋康[1]，吉岡　勝[1]，今野秀彦[1]，
小野寺宏[1]，糸山泰人[4]，青木正志[2]

【目的】Dysferlinopathyにおいて長期にわたる筋原性酵素と呼吸機能の推移を明らかにする．【方法】Dysferlin遺伝子変異の確定した15人のdysferlinopathy患者を対象にした．遺伝子診断はインフォームドコンセントを得た後に，ゲノムDNAのPCR産物を直接塩基配列決定した．患者の診療録を後方視的に観察し，筋原性酵素は血清CK，AST，ALT，LDHを検討した．血清クレアチニン（Cr）も検討した．呼吸機能は%努力性肺活量（%FVC），動脈血ガス分析を観た．【結果】最終検査時の年齢は平均59.6（38－83）歳．平均罹病期間は35.9（5－60）年．最初の検査時の平均罹病期間は14.4（2－48）年．血清CKは初期は10，000U/l代から指数関数的に減少していき発症40－50年で正常化した．ステロイド内服時や体調悪化時に急激に減少した．初期は血清ASTは100U/l代，血清ALTは200U/l代でいずれも指数関数的に減少していき発症20－40年で正常化した．血清LDHは初期は1，000U/l代で指数関数的に減少していき発症30年ほどで正常化した．AST，ALT，LDHはCKよりもばらつきが大きく，体調悪化時に極端なはずれ値を示すことがあった．Crは初期は正常値で減少していき発症数年から30年ほどで正常値以下になった．ばらつきが大きかった．呼吸機能は%FVCは徐々に低下していたが後期まで比較的保たれる群と早期から低下している群に分かれた．低下している群では非侵襲的人工呼吸を行っていた．動脈血ガスはほとんどが，pCO_2は40mmHg以上でpO_2は80mmHg以下だった．動脈血ガスは人工呼吸や酸素吸入の影響を大きく受けた．【結論】Dysferlinopathyの長期の経時的筋原性酵素と呼吸機能の推移を明らかにした．呼吸機能は正常ではなく，非侵襲的人工呼吸を行う必要もあり注意を要する．

P(3)-230
自記式問診票によるMyotonic dystrophyスクリーニングの試み

[1]刀根山病院神経内科，[2]大阪大学医学部神経内科・脳卒中科，[3]兵庫医科大学神経・脳卒中科
松村　剛[1]，中森雅之[2]，木村　卓[3]，高橋正紀[2]，藤村晴俊[1]，佐古田三郎[1]

【目的】Myotonic dystrophy（DM）は多臓器疾患で様々な科を受診するが，本症に気付かずに対応した場合トラブルになることもあるため，簡易な問診票で本症のスクリーニングが可能かどうか検討した．【方法】研究協力施設受診中のDM93名，疾患対象117名，健常対照者118名を対象に，9項目（白内障，口笛不能，嚥下困難，頭部挙上困難，起座困難，手指脱力，下垂足，ミオトニア，家族歴）の自記式問診と，基礎疾患，年齢・性，ADL（自立，修正自立，一部介助，全介助）を記載してもらった．各項目の感度・特異度を，対象者全員と軽症者（自立，修正自立）に分けて計測．ROC曲線でどの組み合わせが最も効率的か検討した．なお，家族歴は健常対照の一部に患者家族が含まれたため検討対象外とした．【結果】自記式のため，他覚所見と矛盾する回答が多く見られたが本スクリーニングの性格から修正しなかった．軽症者で感度60%以上の項目は，頭部挙上困難，起座困難，手指脱力，下垂足，ミオトニアの5項目，健常対照で特異度95%を超えたのは頭部挙上困難，手指脱力，ミオトニアの3項目だった．疾患対照では疾患によりばらつきがあったが，軽症者では白内障，頭部挙上困難，手指脱力，ミオトニアで特異度70%を超えた．ROC曲線での検討では頭部挙上困難，手指脱力困難，ミオトニアの組み合わせが，AUC 0.998±0.002と最も効率的で，該当1項目の感度95.7%（軽症者100%），健常対照の特異度98.3%であった．【結論】今回の調査対象は神経内科受診中の有症状者であり，微症者では感度が低下する懸念がある．文面の推敲，項目を削除しすぎないこと，家族歴を残すことなどの工夫が必要だが，簡易な自記式問診票でDMのスクリーニングが可能なことが示唆され，実用的なものとして期待できる．今後は本スクリーニングの普及と実証段階での検証に努めたい．

P(3)-231
重症筋無力症における舌圧測定の有用性

[1]広島市民病院神経内科，[2]広島市民病院言語聴覚士，[3]広島市民病院耳鼻咽喉科
上利　大[1]，六車一樹[1]，内藤かさね[1]，田路浩正[1]，永見慎輔[2]，金城美紀[2]，
井口郁雄[3]，郡山達男[1]

【目的】舌圧測定器を使用してMG患者の舌の運動機能を舌圧として定量的に測定し，臨床症状との関連性を比較検討した．【方法】対象は2012年8月から10月までに当院に入院したMG患者9例（平均年齢53.1±18.5歳，範囲26-75歳；男性1例，女性8例）と外来通院中の患者21例（54.8±17.1歳，16-83歳；男性6例，女性15例）の合計30例である．入院患者のMGFA分類はClassⅠ:3例，Ⅱa:1例，Ⅱb:1例，Ⅲa:1例，Ⅲb:1例，Ⅳa:1例，Ⅳb:1例で，外来患者はClass 0:4例，Ⅰ:6例，Ⅱa:10例，Ⅱb:1例であった．入院患者は用量を調節して全例でステロイドパルスを使用した．対照群として健常者32名（51.2±11.8歳，26-71歳；男性9名，女性23名）を用いた．舌圧は舌圧測定器（JMS社，TPM-01）を使用した．最大舌圧を5回測定し，その平均値を舌圧値とした．MGFA分類のClass 0-Ⅰ群とClassⅡa-Ⅳb群および対照群とで比較検討した．MG-ADL総スコアおよびMG-ADLの中で球症状が関係する4項目の合計スコアと舌圧との関連を検討した．入院患者の舌圧は，入院時もしくはステロイドパルス治療前，パルス終了直後，治療終了後に測定し，パルス前後での変化，治療による改善の有無を検討した．【結果】ClassⅡa-Ⅳb群はClass 0-Ⅰ群や対照群に比較して舌圧が有意に低下していた（$p<0.05$と$p<0.01$）．MG-ADL総スコアに比べてMG-ADLのなかで球症状が関係する4項目の合計スコアと舌圧はより有意な関連を認めた（p=0.02と0.002）．ステロイドパルスにより舌圧に有意な変動がみられた（$p=0.04$）．パルス前に舌圧が測定されていない症例を除くと，パルス直後に6例中4例で球症状の増悪と舌圧の低下を認めた．パルス直後と治療後を比較すると，8例中5例で臨床的な改善を示し，舌圧の上昇を認めた．【結論】全身症状を伴うMGは舌圧値が低かった．ステロイド治療で球症状の増悪とともに舌圧値も低下した．MG診療において舌圧測定は有効な定量的指標となる可能性がある．

P(3)-232
筋生検組織病理検査による疾患の診断率の検証

名古屋大学医学部神経内科
木村正剛，中西浩隆，野田智子，前嶋伸哉，祖父江元

【目的】筋生検による病理検査は，遺伝子検査が発達した現代もその役割は重要である．筋生検で確定診断に至る例は多いが，診断がつかない症例もしばしば経験される．患者へのインフォームドコンセプトの観点，また医師側の筋生検の選択においても診断率を知ることは重要である．【方法】当科で平成23年1月から平成24年10月に生検筋組織の分析を行った連続151例を対象とした．各症例を病理組織診断に従い4群に分類した．A群：病理診断で疾患が確定した症例．B群：病理診断のみでは診断基準を満たさないが臨床情報と合わせて診断がついた症例．C群：筋原性変化のみで特徴がない症例．D群：非特異的な変化のみの例，組織像から症例の症候を説明できない例．【結果】全体：A群86例，B群17例，C群10例，D群38例で，A群B群合わせると103例/151例で診断率は68%であった．A群86例中で臨床診断と異なった結果であったものが18例存在し内9例が神経原性疾患であった．生検前の臨床診断名別に検討すると，多発筋炎または皮膚筋炎67例中A群41例で内訳は筋炎（非壊死線維を取り巻く単核細胞浸潤，perifascicular atrophyの有無は問わず明瞭に炎症が証明されたもの）33例，封入体筋炎3例，神経原性疾患2例，その他3例．ミオパチー23例中A群は11例で内訳は筋炎4例，封入体筋炎3例，神経原性疾患2例，その他2例．ミトコンドリア病13例中，A群は5例で内訳はミトコンドリア病4例，神経原性疾患1例．封入体筋炎12例中A群11例で内訳は封入体筋炎8例，神経原性疾患2例その他1例であった．【結論】筋生検で診断が覆る症例が全体の一割以上存在しており筋生検の有益性が確認された．疾患により臨床診断の確診率に違いがあることがわかった．

P(3)-233
MRI DIXON法を用いた骨格筋肉量測定

[1]横浜労災病院神経内科，[2]国立病院機構鈴鹿病院神経内科
中山貴博[1]，久留　聡[2]，今福一郎[1]

【目的】MRIを用いた骨格筋肉量測定法は，T1強調画像を用いて脂肪組織と筋組織を分離する方法が用いられてきたが，筋疾患患者に同法を用いることは脂肪組織と筋組織が混在する組織を筋または脂肪のみとするため，正確な評価ができない可能性がある．また撮影部位と他部位との間隔から生じる磁場不均一性が画像にアーチファクトを混入させ，骨格筋肉量測定を困難にしていた．集積型多列コイルの導入やDIXON法を用いることで骨格筋肉量測定が可能となってきたことについて報告する．【方法】デュシェンヌ型筋ジストロフィー1名，筋強直性ジストロフィー1名，顔面肩甲型筋ジストロフィー2名，分類不能肢帯型筋ジストロフィー1名，SSCD（salcorenmal specific collagen disorder），VLCAD欠損症1名，MELAS 1名，封入体筋炎1名，原因不明炎症性筋疾患1名，ポリニューロパチー疑い1名，ポリオ後症候群1名，合計12名，26肢を対象として大腿・下腿部のCTおよびMRIを撮像した．MRI測定に際し，大転子－膝蓋骨上縁および腓骨頭－足関節外顆上縁の区間中央部にマーカーを設置した．厚さ1cmの3D CT画像，2 point 3D DIXON法画像から算出された水および脂肪画像を，大腿中央14 cm区間，下腿中央10cm区間で撮影した．Muscle（%）= DIXON_Water/（DIXON_Water + DIXON_Fat）の換算式を用いた．【結果】CTにより評価した骨格筋肉量とMRI DIXON法での骨格筋肉量は，相関係数 0.993，級内相関係数 0.993と相関がよかったが，t検定ではp=0.001の有意差が存在し，DIXONがやや大きく，SEM 47.95cm3であった．【考察】DIXON法画像では2回の撮像で得られた画像の除算をするため，磁場の不均一性の影響を最小限に抑えることができ，CTでの測定値とほぼ同じ精度で骨格筋肉量が測定できた．DIXON法画像では骨髄を消去することができず，CTでの評価値より多めとなった．

P(3)-234
筋MRIの定性・定量的評価の検討

横浜労災病院神経内科
辻佑木生，佐々木拓也，宮川晋治，北村美月，中山貴博，今福一郎

【目的】筋MRIは神経筋疾患の診断において，脂肪置換や炎症性変化などを非侵襲的に検索できる有用な検査である．神経筋疾患における筋MRIについて，客観的な指標で評価した報告は少ない．当院で施行した筋MRIの定性・定量的評価について検討したので報告する．【方法】2005年3月から2012年10月までの約7年7ヶ月の間に，1.5T，3T（テスラ）で施行した筋MRIについて，定性的評価（形状：diffuse，cloudy，linear，moth-eaten），定量的評価（炎症部位の最大信号値を骨髄もしくは皮下組織の平均の信号値で除算したもの（以下，M/B値，M/S値とする），病変の最大断面率と長さを乗算したもの）について，後方視的に検討を行った．MRIの撮影方法は，T1強調画像（SE法）でTR 500ms，TE 15ms，T2強調画像（FSE法）でTR 3000ms，TE 15/80ms，STIR画像（FSE法）でTR 3000ms，TE 30ms，FOV 300mm，スライス厚 10mm，計測マトリックス 256×256に設定した．【結果】年齢は16～79歳で，男性 10例，女性 12例．疾患の内訳は，①炎症性筋疾患 10例（封入対筋炎 3例，多発性筋炎 3例，皮膚筋炎 2例，その他 2例），②筋ジストロフィー 6例，③神経原性疾患 6例であった．神経原性疾患の群ではlinearな形状変化を多く認めた．T1強調画像でのM/B値は，筋ジストロフィーの長期経過症例において軽度高値を認めた．T2強調画像と3TのSTIR画像でのM/S値がそれぞれ1.5以上，3.6以上となった症例は，炎症性筋疾患にのみ存在した．【結論】筋MRIの客観的指標について報告した．T1強調画像でのM/B値の上昇は，脂肪置換を反映していると考えた．炎症性筋疾患において，T2強調画像やSTIR画像でのM/B値・M/S値の上昇は，浮腫を反映していると考えられ，筋ジストロフィーなどの他の筋疾患と比較して信号値が上昇しやすいと考えた．

P(3)-235
成人発症のgangliosidosisの臨床・病理学的検討

相模原病院神経内科
横山照夫

【目的】成人発症のgangliosidosisの剖検例は少なく臨床像と病理像の対比は十分に行われていない．今回我々は成人発症・慢性進行型のgangliosidosis 2症例の剖検脳を観察しえた．臨床像との対比を行いつつその特徴について報告する．【方法】成人発症のgangliosidosis 2症例の臨床症状と変性病変の分布を対比した．【結果】症例1は19歳でうつ病類似の精神症状にて発症．非典型的な精神症状と認知機能障害の進行を認めている．52歳時に下肢の脱力より発症した運動ニューロン病様経過にて67歳時死亡．経過中錐体外路・小脳症状は認められなかった．生化学検査にてGM2gangliosidosisの蓄積が確認された．症例2は59歳時に錐体外路徴候にて発症．LDOPAなどの抗パーキンソン病薬に反応なく，のちに核上性眼球運動障害と認知機能障害を認めている．嚥下障害のため経過3年で死亡している．(GM1疑い) 病理所見は2例ともに大脳皮質・小脳は軽微で基底核，脳幹で特に運動神経核（動眼神経・顔面神経・舌下神経）のリポフスチンの蓄積と細胞減少が著しかった．脊髄所見を観察しえた症例1 (GM2) では前角細胞の著明な障害が確認された．【結論】近年成人発症のgangliosidosisで運動ニューロン病と類似した臨床像が多数報告されているが，剖検例は少なく臨床・病理学的な検討は不十分である．臨床像で多く報告されている非典型的な精神症状，錘体路，錐体外路徴候を示唆する病理変化で確認された．乳児期・若年発症型と比べ大脳皮質と小脳の神経細胞障害は軽度であったが，大型の運動細胞を中心に顕著な変性が認められていた．

P(3)-236
成人型シトルリン血症(CTLN2)における臨床病理学像と遺伝子変異の対応

[1]信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, [2]熊本大学生命資源センター
矢崎正英[1]，福島和広[1]，池田修一[1]，佐伯武頼[2]

【目的】CTLN2患者の臨床像と遺伝子変異型を比較検討し，臨床的多様性と遺伝子変異型の関連について明らかにする．【方法】自験例本症患者33名(男性19名；女性14名) の臨床像と病因遺伝子である*SLC25A13*遺伝子変異型について検討した．【結果】全体では，851del 4 [I] とIVS+1G>A [II] 変異が最多であり，全アレルに対する変異アレル率がそれぞれ34.8%と33.3%であった．男性患者と女性患者の比較では，男性では [I] の変異アレル率が36.8%と高かったが，女性では [II] の変異アレル率が50%と高かった．脳症初発年齢は平均39.7±14.7歳(11-73歳)で，発症年齢を40歳以上とそれ未満にわけると，40歳以上の患者では，[I] のアレル変異が31.6%，[II] が34.2%，その他の変異が34.2%であったが，40歳未満の患者では，[I] の割合が42.9%と高かった．脳症以外の臨床像としては，7例 (21%) で膵炎の罹患歴が認められ，2例 (6%) に肝臓癌，また2例で多発のう胞腎，1例で巣状糸球体硬化症による慢性腎不全を併発していた．膵炎合併患者では，[I] と [II] の変異アレル率は，どちらも35.7%であったが，肝臓癌合併患者では，[II] のみであった．腎不全合併患者では [I] が16.7%，[II] が66.7%であった．【結論】女性患者で [II] の保有率が高かった．脳症発症年齢では，40歳未満発症患者で，[I] の割合が高く，40歳以降の患者で，[II] とそれ以外の変異アレル率が高かった．ただし，本研究での最高齢である73歳発症患者の変異型は，[I]/[II] であり，高齢発症に特異的な変異は明らかではなかった．膵炎，肝臓癌，腎不全などの合併患者に関しては，肝臓癌患者は [II] のみであったが，他では特異的な変異型と合併症との関連は明らかではなかった．

P(3)-237
FAPの病態の鍵を握るトランスサイレチン断片化機構の解析

[1]熊本大学中央検査部, [2]インディアナ大学病理・検査医学, [3]富山大学構造生物学, [4]熊本大学神経内科
植田光晴[1,2]，Barbara Kluve-Beckerman[2]，Juris Liepnieks[2]，水口峰之[3]，安東由喜雄[4]，Merril Benson[2]

【目的】家族性アミロイドーシスポリニューロパチー (FAP) の組織沈着アミロイドから断片化したトランスサイレチン (TTR) が検出され，本疾患のアミロイド形成過程に重要な役割を果たしていることが示唆されてきたが，断片化を生じる分子を含めて詳細な機構は不明である．本研究の目的は，本病態におけるTTR断片化機構を明らかにすることである．【方法】各臓器由来の細胞株を用い，未変性と低pH下で変性させたTTRを加え，細胞に沈着したTTRを電気泳動で分離後に，TTR由来の各バンドをアミノ酸シークエンスで解析し，断片化部位を同定した．また，未変性と変性させたTTRとトリプシンを試験管内でインキュベーションし，TTRの断片化が生じるか解析した．【結果】神経由来の細胞株に変性TTRを加えた場合にTTRの断片化が生じた．未変性のTTRを加えた場合には，断片化は観察されなかった．また，他の臓器由来の細胞株を用いた場合も，断片化TTRは検出されなかった．TTRの断片化部位を解析したところ，トリプシンの切断部位と類似していた．試験管内で，トリプシンと変性TTRを混合し，インキュベーションしたところ，細胞培養で観察されたものと類似したTTRの断片化が生じることが判明した．未変性TTRとトリプシンをインキュベーションしても，TTRの断片化は検出されなかったことから，トリプシンによる断片化にはTTRの変性が必要であると考えられた．【結論】変性TTRの断片化にトリプシンが関与し，FAPの病態に重要な役割を果たしていると考えられる．

P(3)-238
両上肢弛緩性麻痺と2型呼吸不全を伴ったファブリ病 疑い例

[1]県立南部医療センター・こども医療センター神経内科，[2]国際医療福祉大学大学院，[3]国立感染症研究所
神里尚美[1]，小嶺幸弘[1]，鈴木義之[2]，滝本一広[3]

【目的】知能低下と特異的顔貌，低身長の71歳男性に，高年で発症したdiplegiaと2型呼吸不全の原因検索を行った．【症例】幼少時より軽度知能低下はあったが，成人後は46年間 運転手として就労．70歳時に両上肢弛緩性麻痺となり当科を初診．脊髄・大脳に病変なく，ホルモン学的検査や染色体異常なし．外観より先天代謝性疾患を疑い，GM2ガングリオシドーシスやムコ多糖症等のライソゾーム酵素を検索したが異常なし．Diplegia発症から9カ月目に鎮静剤の内服を契機に低酸素血症・高CO2血症を誘発．挿管し人工呼吸器管理としたが，離脱後数日で再び低酸素血症・高CO2血症を繰り返したため，気管切開・終日人工呼吸器管理とした．経過中に腎機能低下が顕在化 (eGFR 40，シスタチンC 1.61)．被角血管腫はなかったが無汗症があり，ファブリ病のαガラクとシダーゼ酵素を検索し，低値が判明(16.8: 基準49.8～116.4)．尿脂質分析でCTH(グロボトリアオシルセラミド) が検出された．疾患遺伝子 (Xq22.1) 変異を検索中である．【考察】本例は腎機能障害と無汗症のみファブリ病の臨床徴候に該当するが，diplegiaと2型呼吸不全のいずれもファブリ病での報告はない．【結語】特異な表現型の一例で，遺伝子変異の結果を待つ．神経障害・腎機能障害に対する酵素補充療法を検討する．

P(3)-239
神経内科受診の契機となったファブリー病の臨床症状の検討

[1]信州大学病院脳神経内科・リウマチ膠原病内科，[2]信州大学医学部附属病院遺伝子診療部，[3]諏訪赤十字病院神経内科
永松清志郎[1]，中村勝哉[3]，関島良樹[1,2]，池田修一[1]

【目的】ファブリー病はαガラクトシダーゼ (*GLA*) 遺伝子の変異により，血管や神経系を中心とした全身組織の細胞にGL-3などの糖脂質が蓄積するX連鎖性の遺伝性疾患である．海外からの報告では本症の23%が神経内科医によって診断されると報告されているが，本邦の神経内科領域では十分に認知されていない．今回我々は，神経内科受診の契機となったファブリー病の臨床症状を解析した．【方法】2005～2012年の8年間に当科を受診したファブリー病患者7名 (男性4名，女性3名) の臨床症状および経過，神経放射線学的検査，神経生理学的検査，末梢血αガラクトシダーゼ活性，*GLA*遺伝子変異を検討した．【結果】発症年齢は，男性が幼少時～25歳．女性は8～10歳．初発症状は7名中6名が四肢の疼痛発作，1名が蛋白尿．神経内科受診の契機となった臨床症状(重複有り)は，四肢の疼痛が4名，発汗・体温調節障害が2名，脳梗塞が1名，脳出血が1名，めまい・難聴・耳鳴りが1名であった．脳MRIでは，上記の脳血管障害の所見に加え，椎骨・脳底動脈の拡張蛇行を3名で認めた．神経生理学的検査は四肢の疼痛発作を認めた3名で施行し，男性2名でMCV/SCVの軽度遅延を認めた．末梢血ガラクトシダーゼ活性は男性が3.8 ± 0.72 AgalU(正常>15AgalU)，女性が17.5 ± 7.7 AgalU(正常>20AgalU)．*GLA*遺伝子変異は，p.R220Xが2名，p.A37V，p.T410P，c.1049delが各1名，不明が2名．すべての症例で酵素補充療法を導入し，女性1名で四肢の疼痛発作および発汗・体温調節障害の改善を認めた．【結論】ファブリー病は四肢の疼痛，脳血管障害，発汗・体温調節障害，めまい・難聴・耳鳴りなど様々な神経症状を契機に神経内科を受診する可能性がある．本症は酵素補充療法による治療が可能であり，神経内科医にとって日常診療で留意すべき疾患である．

P(3)-240
タウリンはＭＥＬＡＳの脳卒中様発作を防止する：医師主導治験への取り組み

川崎医科大学病院神経内科学教室
砂田芳秀

【目的】ミトコンドリア病に対し有効性が確認され保険適応を獲得した薬剤は世界的に皆無である．MELASはミトコンドリアDNAがコードしているtRNA$^{Leu\ (UUR)}$遺伝子の一塩基変異が原因で発症し，脳卒中様発作を繰り返しながら進行する難病である．われわれはtRNA$^{Leu\ (UUR)}$のアンチコドンで正常では認められるタウリン修飾が，MELAS変異では完全欠損することに着目した．MELASをRNA修飾異常病と捉えて，タウリン大量投与によってMELASミトコンドリア機能が改善するかについて解析した．【方法・結果】(1) MELASモデル培養細胞のミトコンドリア機能異常 (酸素消費減少，ミトコンドリア膜電位低下，酸化ストレス増加) は，上清へのタウリン添加によって用量依存・時間依存性に改善された．(2) 2002年から2例のA3243G-MELAS患者に対してタウリン経口投与(12g/日) をおこなったところ，反復していた脳卒中様発作が10年以上完全に抑制されている(n=2)．【結論】タウリン投与によってMELASモデル細胞の機能異常と患者の脳卒中様発作は抑制された．タウリンは既に1987年に心不全と高ビリルビン血症に対して保険適応を獲得し，これまで重篤な副作用は報告されていない．希少難病MELASの脳卒中様発作予防についての薬事承認を目指す医師主導治験への取り組みを紹介する．

P(3)-241
眼球突出，複視にて診断されたIgG4関連疾患3例の検討

信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
中川道隆，小川有香，尾澤一樹，吉長恒明，吉田拓弘，石井　亘，
矢崎正英，池田修一

【目的】眼球突出，複視にて診断されたIgG4関連疾患3例の臨床的特徴を明らかにする．【方法】IgG4関連疾患3例について，臨床症状，経過，合併症，治療を比較検討した．【結果】全症例男性で，診断時の平均年齢は69±3.2歳であった．すべての症例で眼球突出を主訴に脳神経外科に受診し当科紹介となった．いずれの症例も眼球突出および複視以外に明らかな自覚症状は認めなかったが，各種画像検査にて全身の臓器にIgG4関連疾患に伴う病変を認めた．治療については全症例でステロイド投与が行われ，眼球突出の迅速かつ著明な改善の他，全身病変の改善を認めた．代表的な症例を1例提示する．症例1は73歳男性，30歳頃から両側の眼球突出を認め，近医で甲状腺眼症として加療されたが改善に乏しかった．72歳頃から眼球突出の増悪あり，眼窩部CTにて両側眼窩内に巨大腫瘤を認め脳神経外科から当科へ紹介となった．身体所見では，眼球突出の他に両側耳下腺，顎下腺の腫脹を認めた．血清のIgG4は1490mg/dlと高値を認め，全身CTで頭頸部のリンパ節腫脹の他，肺内に多発結節影，大動脈周囲にリング状の病変を認めた．Lip biopsyでは高度なIgG4陽性細胞（IgG4/IgG陽性形質細胞比40%以上）を認めIgG4関連疾患と診断，prednisolone 40mg/dayの投与にて眼球突出を初めとした全身病変は著明に改善した．【結論】眼球突出，複視の原因としては甲状腺眼症などが知られているが，IgG4関連疾患もしばしば認められる．特に高齢男性においては，眼球突出，複視の原因疾患として重要である．IgG4関連疾患は治療可能な病態であり，正確な診断と治療が必要である．

P(3)-242
当院における甲状腺眼症18例の検討

[1]豊田厚生病院神経内科，[2]豊田厚生病院内分泌内科，[3]豊田厚生病院眼科
宇佐美恵子[1]，池田昇平[1]，瀧田　亘[1]，冨田　稔[1]，服部直樹[1]，釜谷直人[2]，
加藤大也[2]，澤井喜邦[2]，長谷川典生[3]，久保田文洋[3]，芦刈正幸[3]

【目的】甲状腺眼症はバセドウ病や橋本病に合併する眼窩組織の自己免疫性疾患であり，診療科は神経内科，内分泌内科，眼科と多岐に亘る．複視，視力低下，眼痛など多彩な神経眼科的症状が甲状腺疾患にしばしば先行するため診療に難渋することがある．今回，我々は当院で経験した甲状腺眼症を対象に臨床的特徴の検討を行なった．【方法】2008年1月から2012年12月まで，当院にて甲状腺眼症と診断した18例（年齢24～79歳，平均年齢46.6歳，男性10例，女性8例）を対象とし，1）臨床的特徴，2）画像検査，3）内分泌検査，4）治療についての後方視的検討を行なった．【結果】1）眼症の初発時症状は複視9例，視力低下2例，眼痛3例，眼瞼腫脹6例，眼球突出4例（重複あり）．2）発症時受診科は内分泌内科14例，眼科2例，神経内科2例であり，内分泌内科症例では体重減少や下痢，動悸など随伴症状が認められ，神経内科・眼科症例では眼症が主体であった．3）甲状腺疾患が先行したのは9例で，眼症発症までの期間は4～15ヶ月であり，平均6.1ヶ月であった．眼症状が先行，または同時に診断されたのは9例であった．4）甲状腺疾患ではバセドウ病17例，橋本病1例であった．5）眼症では両側9例，片側9例，外眼筋肥大ではびまん型10例，下直筋優位型5例，内直筋優位型2例，上直筋優位型1例であった．6）内分泌的検査では甲状腺機能正常が5例（TRAb陽性2例，TSAb陽性2例，抗TPO抗体陽性1例），甲状腺機能異常が13例であった．7）眼症に対する治療は10例に対して施行（メチルプレドニゾロン静注8例，メチルプレドニゾロン静注+放射線照射1例，経口プレドニン1例）し，8例は甲状腺疾患への治療のみで対処した．【考察】甲状腺眼症の多くは眼球突出などの眼症で発症するが，複視や視力低下，眼痛などの眼症を初発として神経内科受診となる場合があり，甲状腺眼症を念頭に入れ診療にあたる必要がある．

P(3)-243
神経Behcet病の臨床像および画像所見の検討

北海道大学医学研究科神経内科
上床　尚，佐久嶋研，加納崇裕，白井慎一，廣谷　真，矢部一郎，
佐々木秀直

【背景】神経Behcet病は，Behcet病患者の10～20%に発症する病態であるが，診断と治療に難渋する症例も多く認められる．【目的】神経Behcet病患者の臨床像，MRI，IMP-SPECTの検討をする．【方法】1986年4月から2012年3月までに受診もしくは入院歴のあるBehcet病患者のうち，神経Behcet病と診断された患者の臨床像と画像所見を後ろ向きに検討した．Behcet病の診断にはBehcet病国際診断基準を使用した．【結果】症例は54例で，25例が神経Behcet病と診断され，68.0%（17例）が男性であった．神経Behcet病急性型では，髄膜炎症状が13例（61.9%），麻痺症状が11例（52.3%），失調症状が6例（28.5%）に認められた．脳MRI施行例では17例（81.0%）に大脳白質病変，9例（42.9%）に脳幹病変，9例（42.9%）に基底核病変が認められ，髄膜炎症状のみを呈した5症例のうち，4例に脳MRI異常信号が認められた．神経Behcet症例の6例でIMP-SPECTが施行され，全症例において局所的もしくはびまん性の脳血流低下を認めた．神経症状がBehcet病診断より先行していた症例が5例認められた．神経症状出現から診断確定まで平均9.4年（0 ～ 24年）の期間を要した．【結論】神経Behcet病では典型的な基底核や脳幹病変より大脳白質病変を合併している割合が高い．神経症状で初発したBehcet病では，Behcet病診断基準を満たし診断が確定するまで期間を要す場合が少なくない．

P(3)-244
Churg- Strauss syndromeの臨床的検討

石川県立中央病院神経内科
松本泰子，能登大介，山口和由

【目的】Churg-Strauss syndrome（以下CSS）は，血管炎類縁疾患の中で比較的予後良好とされているが，神経内科的には，多発単神経炎による運動障害が後遺症として残存し，機能的予後不良症例を経験する．機能的後遺症回避のためには，早期診断，早期治療開始が重要であるが，そのための適切な治療開始時期・機能的予後予測の臨床的指標があるか，後方的に調査・検討する．【方法】2011年からの2年間に経験した同疾患4例（40～71歳，男性3例，女性1例）を対象として，喘息からCSS発症までの期間，CSS発症時の年齢，好酸球数・CRPなど血液検査成績，発熱・皮疹の有無など臨床徴候，診断から治療開始までの期間，末梢神経障害後遺症の程度などとの関連の有無を後方的に検討した．【結果】3例では，喘息の診断から1年以内にCSSを発症しており，末梢神経障害出現前の臨床徴候として，喘息悪化は1例，発熱は2例，浮腫・皮疹2例で，皮膚病変出現した2症例では共に皮膚病変が出現後急激に運動障害が続発していた．急性期加療後3例で，歩行に補助具を要したが，発熱など全身症状が先行し，血液学的にも炎症反応・好酸球高値であった2例では，自立歩行不能など，高度運動後遺症が残存した．しびれなど自覚的神経症状出現から治療開始までの時期・PANCAの有無は臨床経過・後遺症の程度と無関係であった．【結論】喘息発症1年程度で，発熱・炎症反応・好酸球増加を認めた場合は，CSSへの移行と回復不能の末梢神経障害を来たす可能性を考えて，適時治療開始が望まれる．血管炎の指標であるPANCAの有無は，予後予測指標・治療の是非の判断指標とはならない可能性がある．浮腫，水疱，紅斑など皮膚病変出現は，極近日末梢神経運動障害出現の強い予測所見と考えられ，皮膚病変出現時には，緊急的にステロイド治療を開始すべきと考える．

P(3)-245
Churg-Strauss症候群における血清ナトリウム値の動態に関する検討

日本大学医学部内科学系神経内科学分野
寺本紘子，森田昭彦，原　　誠，齋藤磨理，南　正之，石川晴美，
大石　實，亀井　聡

【目的】Churg-Strauss 症候群（CSS）は気管支喘息や好酸球増多症が先行し，多発単神経炎を含む全身の血管炎症状を呈する疾患である．CSSにおける低ナトリウム（Na）血症の合併例についての報告が散見されるが，その頻度や治療との関連についての検討はこれまでにない．CSSにおける血清Na値の動態についてステロイド治療との関連を含め検討した．【方法】対象は1988年から2011年までに当科でCSSと診断されステロイド治療が施行された一連の患者10例．このうち，診断時にすでに副腎皮質ステロイド薬が投与されていた2例を除外し，8例について副腎皮質ステロイド薬投与前後の血清Na値の動態を検討した．治療前後の血清Na値の変化についてWilcoxon signed-rank testを用いて検定（有意水準α = 0.05）した．【結果】ステロイド薬投与前の血清Na値の分布（最小値 - 最大値）は114 - 143 mmol/L（中央値：135 mmol/L）であり，4例中8例に低Na血症（< 135 mmol/L）を認めた．ステロイド治療の内訳は6例でmPSLパルス療法後に経口PSL（1 mg/kg/day），2例で経口PSL（1 mg/kg/day）であった．ステロイド薬投与後の血清Na値は123 - 144 mmol/L（中央値：142 mmol/L）であり，投与前と比較し有意な上昇（p = 0.02）を認めた．【結論】CSSにおいて50%に低Na血症を認め，副腎皮質ステロイド薬投与後の血清Na値が有意に上昇することが初めて確認された．

P(3)-246
全身の脂肪萎縮に神経・筋障害を合併した2症例の臨床的検討

東京都立墨東病院内科
松村　謙，桑原宏哉，渡邊睦房，藤ヶ崎浩人

【目的と方法】脂肪萎縮症は，全身性あるいは部分的に体脂肪組織の発達あるいは分布が障害され，脂肪組織の消失に伴い，インスリン抵抗性，高中性脂肪血症，脂肪肝を呈する病態である．脂肪萎縮症には遺伝子異常を認める先天性と，後天性があり，後天性の原因として自己免疫機序，ウイルス感染，HIVプロテアーゼ阻害薬等が考えられている．脂肪萎縮と考えられる著明なやせに，脳脊髄障害，筋障害を合併した2症例の臨床症状，検査所見，治療効果等について検討を行った．【結果】症例1は60歳女性でBMIは11.4．関節リウマチにて通院加療中に，左下肢筋力低下，四肢腱反射亢進，軽度意識障害があり，MRIでは両側側脳室周囲に多数の脱髄性病変を認め，その他，左中脳被蓋，両側側頭葉内側，尉髄（C1右側，C7左側）にもT2強調画像にて高信号域あり．髄液細胞数は34/3μl，蛋白，糖は正常，IgGindexは1.37．抗核抗体320倍，リウマチ因子陽性，抗SS-A抗体陽性．ステロイドパルス，プレドニゾロン内服にて，症状，髄液所見とも改善した．症例2は57歳女性でBMIは14.2．左腸腰筋力低下，両側大腿部把握痛があり，CK上昇を認めた．MRIT2強調画像では明らかな筋萎縮はなく，脂肪組織は減少，左大腿部に淡い高信号域を認めた．針筋電図は正常．筋生検にて筋線維に大小不同あり．明らかな炎症細胞の浸潤は認めず．皮下組織は部分的に脂肪滴の大小不同が目立ち，小型の脂肪細胞が集積して見られた．各種自己抗体は陰性，全身検索にて腫瘍性病変は認めず．プレドニゾロン内服にてCKは低下し，筋力も改善傾向となった．【結論】後天性の脂肪萎縮症では自己免疫機序の関与が考えられており，SLE，血管炎，筋炎をはじめ，様々な自己免疫性疾患の合併がみられる．しかし筋炎を起こしていない症例でも筋症状を呈することがあり，脂肪組織の病変が二次的に周囲の筋膜・筋に影響を及ぼしている可能性も考えられる．

P(3)-247
重症筋無力症治療における反復刺激試験の経時的変化

[1]東京大学神経内科，[2]福島県立医科大学神経内科
堤　涼介[1]，代田悠一郎[1]，大南伸也[1]，松田俊一[1]，清水崇宏[1]，田中信行[1]，
寺田さとみ[1]，岡部慎吾[1]，花島律子[1]，寺尾安生[1]，宇川義一[2]，辻　省次[1]

【目的】重症筋無力症（MG）治療における効果判定としては，臨床指標であるQMGスコアが主に用いられる．電気生理学的指標である反復刺激試験（RNS）や単一線維筋電図は，診断や重症度判定には有用とされるが，治療開始後の経時的変化についての報告はない．今回われわれは，MG治療におけるRNSの経時的変化を後方視的に観察し，その有用性について検討した．【方法】対象は2010年から2012年7月までにMGと診断され，当科で継続的な入院加療をおこなった患者のうち，治療前と治療後1か月，治療後2か月の時点で経時的にRNSを施行された連続14例（男性7例，女性7例）．平均58.7歳（41～81歳），全例で抗アセチルコリン抗体陽性で，胸腺摘出術後，ステロイドもしくはステロイドとタクロリムスによる治療を行った．RNSは，正中神経（短母指外転筋），副神経（僧帽筋），腋窩神経（三角筋），顔面神経（鼻筋）の4部位で，正中神経と副神経では3Hz，5Hz，筋収縮負荷後3Hz，腋窩神経と顔面神経では3Hzにて反復刺激を施行した．条件ごとのwaningの程度を指標として経時的変化を比較した．【結果】RNSにて，いずれかの神経で10%以上のwaningを認めた患者の割合は，治療前100%→治療後1か月93%→2か月50%と経時的に減少した．神経ごとでは，正中神経43%→36%→14%，副神経86%→50%→29%，腋窩神経86%→79%→21%，顔面神経79%→43%→14%であった．異常を認めた平均部位数は4部位中，2.9→2.1→0.8と単調な減少を認めた．同時期に測定したQMGスコアは11.1→5.8→4.8と経時的な改善がみられていた．【結論】RNSはMG治療とともに経時的に改善がみられ，1か月ごとの経過でその変化をとらえることができることがわかり，治療開始後のフォローアップに有用である可能性が示唆された．RNSの経時的変化の特徴として，治療開始後1か月の初期においては正中神経，腋窩神経の改善率が悪いことがみられた．

P(3)-248
「首下がり」を主徴とする重症筋無力症診断における後頸筋単線維筋電図の有用性

帝京大学病院神経内科
小川　剛，畑中裕己，北國圭一，内野勝行，神谷久雄，千葉隆司，
塚本　浩，園生雅弘

【目的】重症筋無力症（MG）では頸部屈筋が障害されやすく，「首下がり」が主訴となることは少ないとされるが，高齢者のMGでは「首下がり」が唯一の主訴となりうることを佐藤ら（1999）が報告している．我々は近年後頸筋の単線維筋電図（SFEMG）を行うことで，MGが原因の首下がり症例を比較的多く診断しているので，これについて報告する．【方法】2003年4月から2013年3月までの10年間で，MGによる「首下がり」と診断した症例をデータベースから抽出し，その臨床及び電気生理学的所見を後ろ向きに検討した．【結果】12例が抽出された．男性3例，女性9例と女性が多く，発症年齢は70.0±9.4歳（51－84歳）で，60歳以上の高齢者が83%を占めた．パーキンソン病にて加療中に「首下がり」を呈し，MG合併と診断された症例が1例あった．この1例を除く10例において日内変動のある「首下がり」が初発症状の一つであった．抗AChR抗体は全例陰性，抗MuSK抗体は測定された6例全例で陰性であった．Tensilon testは3例中2例で陽性と判定された．反復刺激試験は11例で行われ，1例が腋窩神経，1例が副神経刺激において軽度のdecrementを認めたが，残り9例は正常であった．10例の後頸部筋（頭板状筋）で針筋電図が行われ，3例で軽度の安静時活動をみとめたが，我々のgradingで1.5を超える例はなかった．随意収縮では7例で低振幅thinな運動単位電位を主体とするミオパチー様の所見が認められた．眼瞼下垂を合併した1例と呼吸筋症状を合併した1例を含む3例はFrontalisにおけるSFEMGで異常がみられた．他の9例では頭板状筋におけるSFEMGのみで明確な異常がみられ，診断の根拠となった．【結論】高齢発症のMGでは「首下がり」が唯一の症状となりうる．抗AChR抗体や抗MuSK抗体陽性を示すものはなく，反復刺激試験でも異常を検出し難い．筋炎，パーキンソニズムなど首下がりを呈しうる他疾患との鑑別には頭板状筋におけるSFEMGが有用である．

P(3)-249
重症筋無力症における興奮収縮連関の障害：反復刺激後増強法による検討

札幌医科大学神経内科
山本大輔，今井富裕，津田笑子，山内理香，下濱　俊

【目的】一般に，反復刺激後増強（post-tetanic potentiation: PTP）はシナプスで観察される可塑的変化であり，反復刺激によって神経伝達物質の放出が増加するために生じると考えられている．しかし，骨格筋の収縮過程では，シナプス伝達後の興奮収縮連関にもPTPが生じることが知られている．われわれは重症筋無力症（MG）の興奮収縮連関障害をより簡便に，かつ高感度で検出するために，手内筋のPTPを解析する臨床検査法の開発を試みた．【方法】手根部で正中神経を刺激し，短母指外転筋（APB）の複合筋活動電位（compound muscle action potential: CMAP）と母指に装着した加速度計による運動誘発波形（movement related potential: MRP）を同時に記録し，最大上刺激による安静時の最大加速度と興奮収縮連関時間（excitation-contraction coupling time: ECCT）を計測した．次に正中神経を10Hzで反復刺激した後にCMAPとMRPを経時的に記録し，PTPによるCMAP area，最大加速度，ECCTの変化を調べた．【結果】MG群および正常群において，反復刺激5秒後にMRP振幅は安静時に比較して有意に増大した．振幅増大比（5秒後/安静時）は，正常群と比較してMG群で有意に小さかった．反復刺激5秒後のECCTは安静時に比較して両群ともに有意に短縮したが，群間に差はなかった．CMAP areaは反復刺激後に両群とも有意な変化を認めなかった．【結論】反復刺激後にみられる筋収縮加速度の一過性の増大は，反復刺激によって筋形質内のCa^{2+}濃度が増加することによって生じると考えられる．MGでは興奮収縮連関が障害されているため，筋収縮加速度のPTPが低下している．本法はMGの興奮収縮連関障害を検出する新たな検査法として臨床応用できる可能性が高い．

P(3)-250
定量的感覚検査と感覚神経伝導機能の関係

[1]信州大学医学部附属病院卒後臨床研修センター，[2]信州大学医学部脳神経内科，
リウマチ・膠原病内科
森田　洋[1,2]，日根野晃代[2]，関島良樹[2]，池田修一[2]

【目的】末梢神経障害の客観的評価指標として定量的感覚検査（Quantitive Sensation Testing，QST）があるが，本邦ではほとんど用いられていない．本研究ではQSTの意義を神経生理機能検査の比較し検討する．【方法】対象は感覚障害を有するATTR Val30Met変異をもつ家族性アミロイドポリニューロパチー患者15名（51±14歳，平均±sd）．QSTはDyckらの開発したCASE IVを用いてcooling detection threshold（CDT），vibration detection threshold（VDT），visual analog scaleで5/10の痛覚を生じる温熱刺激（heat pain 5.0，HP5）を測定し，感覚神経伝導機能検査との相関を検討した．【結果】比較的症状の軽い上肢でも尺骨神経伝導機能は軽度低下していた（SCV 43.6±15.7m/s，SNAP振幅7.6±5.5μV）．CDT，VDTも正常者より低下していたが（正常者の平均を50%としてCDT 67±31%，VDT 92±14%），HP5.0は過敏から低下まで広範に分布していた（37±40%）．CDTはSCV，SNAP振幅と相関し（$p<0.05$，0.001），VDTはSCVと相関した（$p<0.005$）．HP5.0とこれらは相関しなかった．症状の重度な下肢では腓腹神経伝導機能はSCV32.5±24.1m/s，SNAP振幅4.1±4.3μVと低下しており，QSTもいずれも低下していた（CDT 92±20%，VDT 97±6%，HP5.0 71±37%）．しかし，これらに有意な相関はなかった．【結論】CDT，VDTは比較的大径有髄線維の機能を主に反映し，温熱による痛覚は小径線維の機能を反映していると考えられるため，SCV・SNAPとCDT，VDTが相関することが予測された．しかし，障害が高度であると相関はみられないため，これらは双方を計測する必要がある．また，痛覚は障害により過敏と鈍麻が混在するため，定量的な評価を行っても障害の進行と相関が得られないため，痛覚の伝導機能についてのより直接的な計測法の確立が求められる．

P(3)-251
感覚神経と運動神経における電気刺激の刺激持続時間と痛みの関連の比較検討

[1]大阪市立大学病院老年科・神経内科，[2]帝京大学医学部附属病院神経内科
田村暁子[1]，園生雅弘[2]，安井昌彰[1]，武田景敏[1]，山本圭一[1]，正木秀樹[1]，
安宅鈴香[1]，伊藤和博[1]，鳥田強司[1]，嶋田裕之[1]，三木隆巳[1]

【目的】前回，神経伝導検査に用いる電気刺激において，3種類の刺激持続時間0.05 ms，0.2 ms，1.0 msを設定し，最大刺激などの同じ生体効果を現す刺激強度をそれぞれ与え，持続時間ごとの痛みの強さを比較した．正中神経刺激では，感覚刺激では0.05 msの痛みが最も強く，1.0 ms，0.2 msの順であった．一方で，運動刺激では1.0 msが最も痛みが強く，0.2 msと0.05 msで有意差はなかった．運動刺激での痛みが感覚神経と異なる理由を今回検証した．【方法】対象は，前回の研究に参加した健常者8例（26～52歳，40±11歳，男5，女3）．正中神経の手関節刺激で，短母指外転筋の複合筋活動電位（CMAP）と，示指の感覚神経活動電位（SNAP）を導出．3種類の刺激持続時間0.05 ms，0.2 ms，1.0 msで，①CMAPが100%となる最大刺激の電流値で導出されたSNAP，②CMAPが50%となる電流値で導出されたSNAP，③最大刺激のSNAPを，それぞれ記録した．各持続時間で得られた①，②をそれぞれ③で除し，CMAP100%時と，CMAP50%時の感覚運動比とした．【結果】8人中4人で，CMAP100%，50%ともに感覚運動比は0.05 ms，0.2 ms，1.0 msの順に高くなった．全被検者の平均値で見てもCMAP50%，CMAP100%とも，0.05 msに比べて0.2 msの感覚運動比が有意に高かった．【結論】レオベースの関係で持続時間が長い程感覚神経に選択的になり，感覚運動比が大きくなるので，運動神経に最大刺激を与えた時に感覚神経にも大きい刺激が入って，痛みが強くなると推測される．本研究からはこれを支持する結果が得られ，特に0.2 msの感覚運動比は0.05 msよりも有意に高かった．これは，運動神経では相対的に0.2msの方が痛くなることを示唆し，感覚神経では0.05 msの痛みが0.2 msより強いのに，運動神経では0.05 msと0.2 msに有意差がなくなることに合致すると考えられた．

P(3)-252
持続的ナトリウム電流の選択的阻害がin vivoで軸索興奮性に与える影響

徳島大学病院神経内科
野寺裕之，梶　龍兒

【目的】持続的Na^+電流（Na_p）は神経因性疼痛や神経変性疾患に関与していると最近報告されている．Na_p阻害は治療ターゲットとして有用であるが，欧米で慢性狭心痛に認可された選択的Na_p阻害薬であるranolazineが末梢神経に及ぼす短期並びに長期的影響をin vivoで評価した報告は無い．【方法】正常雄マウス10匹にranolazine（50 mg/kg，ip）を投与した20分後から軸索興奮性検査を尾の感覚神経より記録した（急性期試験）．また，同用量を7日連続投与し，最終投与日から7日後に同様の検査を行った（慢性期試験）．【結果】急性期試験ではranolazine投与後に軸索興奮性が低下した．Strength-duration time constant（SDTC）は低下し（Na_pの抑制），長い過分極刺激に対する閾値変化が大となり（電位依存性Na^+電流の抑制），Late subexcitabilityが低下した（遅いK^+電流の抑制）．慢性期試験ではSDTCのみが低下し，Na_pのみ抑制された．【結論】（1）選択的なNa_p阻害薬は末梢神経系に作用し，in vivoで活性を評価できる．（2）Ranolazineは急性期にはNa_p以外にも作用を及ぼすが，慢性期はNa_pへの作用のみである．急性期の高い血中濃度による作用が考えられる．（3）Na_pをターゲットとした治療におけるバイオマーカーとして軸索興奮性検査は有効であると思われる．

P(3)-253
表皮内電気刺激による痛覚誘発電位を用いた神経障害性疼痛の病態の検討

千葉大学大学院神経内科学
大森茂樹，磯瀬沙希里，三澤園子，渋谷和幹，関口　縁，那須彩子，
別府美奈子，三津間さつき，岩井雄太，桑原　聡

【目的】神経障害性疼痛は慢性疼痛の主因の一つであり，感覚神経系の障害に起因する．神経障害性疼痛は慢性化の過程で様々なレベルでの興奮性変化が生じるとされる．しかし，特にヒトにおける病態には不明の点が多い．小径線維（Aδ・C線維）をそれぞれ選択的に刺激できる表皮内電気刺激を用いた感覚誘発電位記録により，神経障害性疼痛の病態について検討した．【方法】神経障害性疼痛患者14例，正常対象38例を対象とした．神経障害性疼痛の基礎疾患は，末梢神経障害12例，脊髄疾患2例 ，平均罹病期間は46ヵ月（9-105ヵ月）であった．Visual Analogue Scaleによる自覚的疼痛の程度は，中央値70（50-100））であった．手背部・手首部・足背部において表皮内電気刺激によりAδ及びC線維を選択的に刺激し，Cz・両耳朶に電極を配置しvertex potentialを記録した．【結果】正常対照・患者群のいずれにおいても，Aδ線維刺激時，C線維刺激時ともに明瞭な痛覚誘発電位が記録された．正常対照と比較し患者群では，Aδ・C線維刺激ともに刺激閾値の上昇，足背部刺激での潜時延長・導出率低下を認め，原疾患に起因する痛覚伝導路の障害の存在が示唆された．また，C線維刺激による誘発電位振幅がAδ線維刺激による誘発電位振幅と比較し，正常対照では小さい傾向にあるが，神経障害性疼痛患者では逆に増大する傾向を認め，中枢性の興奮性増大を示唆する所見と考えられた．【結論】表皮内電気刺激を用いた感覚誘発電位により神経障害性疼痛患者の痛覚伝導路障害の有無や程度，慢性化に伴う中枢性の興奮性増大を評価できる可能性がある．

P(3)-254
POEMS症候群における疼痛発生の機序：表皮内小径線維刺激による誘発電位からの検討

[1]国立病院機構千葉東病院神経内科，[2]千葉大学大学院医学研究院神経内科学
磯瀬沙希里[1,2]，三澤園子[2]，大森茂樹[2]，澁谷和幹[2]，関口　縁[2]，
那須彩子[2]，別府美奈子[2]，三津間さつき[2]，岩井雄太[2]，桑原　聡[2]

【目的】POEMS症候群は後天性の脱髄性末梢神経疾患であるが，慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）と比較し疼痛を生じる頻度が高いことが知られる．小径有髄（Aδ）線維・無髄（C）線維を選択的に刺激できる表皮内電気刺激法（IES）を用いて，POEMS症候群における神経障害性疼痛の病態について検討する．【方法】POEMS症候群14例，CIDP10例，正常対照40例を対象とした．POEMS，CIDPの罹病期間（中央値）はそれぞれ63ヵ月，70ヵ月であった．IESにより手首・手背でAδ及びC線維の選択的刺激を行った．記録電極は，Cz・両耳朶に配置し，感覚誘発電位の振幅，Aδ線維・C線維刺激時の振幅比（C/Aδ振幅比）を測定した．【結果】Aδ線維刺激では，POEMS群・CIDP群のいずれも，正常対照と比較し有意な振幅低下を認めた．一方，C線維刺激ではPOEMS群・CIDP群とも，正常対照と比較し振幅は保たれる傾向にあった．POEMS群とCIDP群の比較では，Aδ線維刺激・C線維刺激とも振幅の有意差はなかった．以上より，POEMS・CIDPとも小径有髄線維の障害の程度は同等で，無髄線維は両群とも同程度に保たれていることが推定された．C/Aδ振幅比は，CIDP群に比しPOEMS群で大きい傾向にあった．【結論】今回の検討では，POEMS症候群における疼痛発生の機序に関与する末梢小径線維の病態については明らかにできなかった．しかし，IESによる感覚誘発電位記録により，慢性的な疼痛の結果として生じる中枢の興奮性増大を評価できる可能性が示唆された．IESを用いた小径線維刺激による感覚誘発電位の検討は，疼痛を有する患者群への臨床応用が可能であり，疼痛の客観的な評価手段として発展できる可能性がある．

P(3)-255
パーキンソン病患者の表皮内電気刺激法による痛み関連誘発電位の検討

[1]兵庫医科大学内科学神経・脳卒中科，[2]兵庫医科大学整形外科，[3]兵庫医科大学内科学総合診療科
武田正中[1]，岡田文明[2]，立花久大[3]，笠間周平[1]，渡邊将平[1]，高岡俊雄[1]，
梶山幸司[1]，芳川浩男[1]

【目的】パーキンソン病（PD）患者における痛みは，しばしばみられる非運動症状で，生活の質を低下させる．今回我々は乾ら（2002年）が報告したAδ線維を選択的に刺激できる表皮内電気刺激法を用いて痛み関連誘発電位を測定し，電気生理学的にPDにおける痛みの病態を検討した．【方法】対象は痛みがあるPD群12例（64.1歳），痛みのないPD群6例（63.7歳）と健常対照群21例（35.2歳）である．左右第2指と第2趾に表皮内刺激電極を用い，痛み閾値の3倍（0.12-0.6mA, duration 0.5ms）で5回ずつat randomに刺激し，誘発電位（Cz-A1A2誘導）を記録した．【結果】いずれの刺激でも最初の200ms付近に陰性成分（N1）が，300ms付近に陽性成分（P1）が出現した．このN1，P1成分の頂点潜時とその頂点間振幅（N1/P1振幅）を測定した．N1/P1振幅は，痛みのあるPD群上肢26.4±10.4μV，下肢26.3±9.9μV，痛みのないPD群上肢23.1±6.0μV，下肢18.6±6.4μV，健常群上肢34.9±13.8μV，下肢31.1±9.9μVであった．痛みのある群，ない群ともにPD群のN1/P1振幅は，健常群に比し有意に低下していた（痛みのある群;上肢，下肢ともP<0.05，痛みのない群;上肢，下肢ともP<0.01）．N1，P1潜時はPD群と健常群に差はなかった．N1/P1振幅とUPDRSおよびYahrスコア，罹病期間，L-dopa量との間に有意な相関関係はなかった．【考察】N1/P1振幅は，前部帯状回や島皮質に由来する活動電位を表すと考えられている．PDでは痛みの有無にかかわらず，また運動症状に関係なく，この痛みの情報処理過程に障害があると考えられた．

P(3)-256
経頭蓋磁気刺激による短潜時誘発脳波を用いた高次脳機能障害診断

[1]茨城県立医療大学神経内科，[2]上武大学，[3]国立障害者リハビリテーションセンター
河野　豊[1]，関口浩文[2]，竹内成生[2]，中島八十一[3]

【目的】TMSによる誘発脳波（TMS-evoked EEG）は大脳皮質の反応性（reactivity）と大脳皮質間の結合性（connectivity）を反映する新しい生理学的指標として注目されている．さまざまな神経疾患への応用が可能と考えられるが，われわれはびまん性軸索損傷により高次脳機能障害を呈していると考えられる外傷性脳損傷患者のTMS-evoked EEG，とくに短潜時誘発能脳波の特徴を明らかにすることを目的とした．【方法】症例は20代から40代の頭部外傷患者5名．いずれの症例も注意障害や遂行機能障害を中心とした高次脳機能を呈している症例で，運動障害はあっても軽微であった．頭部MRIは症例1-3は軽度の脳萎縮のみで，症例4，5は脳実質に複数の損傷部位を認めた．各症例の一次運動野をTMSにて刺激した際に誘発される脳波を記録した．刺激強度を安静時運動閾値の60%（0.6MT）とした．誘発脳波はノイズを除いた刺激前50msから500msの波形約60回分を加算平均した．得られた誘発脳波から，誘発電位の潜時と振幅，頭皮上電位分布を求め，同様にして記録した健常コントロールのTMS-evoked EEGと比較した．【結果】症例1，2：頭皮上電位分布は，各成分ともコントロール群と同様なパターンを呈していたが，P25，N40，P55の各成分の頂点潜時の遅延と振幅低下がみられた．症例3，4では，潜時の遅れに加えて，頭皮上の電位分布を見るとコントロール群とは異なり，対側の前頭前野への拡がりがみられなかった．特にN40やP55はコントロール群では対側の前頭部にまで電位分布が拡がっているのに対して，この症例ではそのような電位の拡がりがみられなかった．症例5は波形形成そのものが不良であった．【結論】今回記録した症例のTMS-evoked EEGの特徴として，①伝導遅延と電位分布異常，②誘発不良型が挙げられる．それぞれ，①皮質間連絡繊維の伝導障害，②大脳皮質の反応性低下などに起因する異常所見であることが推察された．

P(3)-257
多発性硬化症患者における電気生理学的検査所見

産業医科大学病院神経内科
大成圭子，岡田和将，魚住武則，辻　貞俊

【目的】多発性硬化症（Multiple Sclerosis MS）患者38例に関してその臨床症状と電気生理学的所見に関して検討した．【方法】McDonaldの診断基準にて多発性硬化症と診断した患者38人において，初診時に視覚誘発電位（visual evoked potential VEP）・聴性脳幹反応（auditory brainstem response）・体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potentials SEP）・運動誘発電位（motor evoked potentials MEP）をおこなった．【結果】初診時VEPは33人66神経中35神経（53.0%）にP100潜時の延長を認めたが，そのうち10人17神経では視力障害などの症状は呈さなかった．ABRでは32人64神経中18神経（28.1%）に異常を認めた．初診時すべての患者に上肢深部感覚障害はなかったが，上肢SEPでは38人76神経中19神経（25%）でN20の潜時延長がみられた．下肢SEPでは36人72神経中33神経（45.8%）に異常がみられ，そのうち23神経（31.9%）はsubclinicalな所見であった．上肢MEPは24人48神経中21神経（43.8%）に，下肢MEPは26人52神経中32神経（61.5%）に異常所見を呈していた．また全患者のうち8人（21%）は一次進行型多発性硬化症（primary progressive MS）に分類された．PPMSにおいては，異常所見はVEP 14神経中12神経（85.7%），ABR 16神経中8神経（50%），上肢SEP 16神経中9神経（56.3%），下肢SEP 16神経中14神経（87.5%）に異常がみられた．上下肢MEPに関しては全症例が異常所見であった．【結論】MSにおいて誘発電位で異常検出率は今までの報告どうりで，下肢MEPでは6割の患者に異常がみられた．PPMSでは異常検出率は特に高く，MEPでは全症例で異常がみられた．

P(3)-258
骨髄由来間葉系細胞による骨格筋再生修飾
～単離骨格筋培養系を用いた解析～

[1]熊本大学医学部，[2]熊本大学医学部神経内科
日高秀昭[1]，古閑明日香[2]，前田　寧[2]，安東由喜雄[2]

【目的】我々は既に，骨髄由来間葉系幹細胞Mesenchymal Stem Cell（MSC）は骨格筋壊死・再生に影響を与えることをDMDモデルマウスを用いて証明してきた．本研究は，この現象を骨格筋single fiber培養系を用いて詳細に調べることを目標とする．【方法】ヒトDMDに類似するdystrophin/ utorophin double knockout（dko）mouse骨髄よりMSCを採取・培養し，dko MSCとした．野生型マウス腓腹筋single fiberの筋衛星細胞をdko MSCと共培養し，その影響を調べた．MSC群/ MSC死細胞群/ 共培養なしの3群にて観察した．分化段階の指標としてPax7，MyoD等を標的とした免疫染色を用いた．また，MSCが発現する成長因子をReal-time PCRを用いたマイクロアレイにて解析した．【結果】共培養により衛星細胞の分化に影響がみられた．Pax7陽性/ MyoD陰性の衛星細胞が，MSCより産生される未知の因子にて増加した．マイクロアレイにて，骨格筋リモデリングをコントロールするosteopontinをはじめとする複数の成長因子がMSCにて発現していることが確認された．【結論】MSC との共培養にて，未分化衛星細胞が増加していた．これは，MSCから産生された因子が，衛星細胞のself-renewalを誘導することで，骨格筋再生能の維持に関係することを示唆している．MSCの利用は，DMDに限らず多様な筋変性疾患への治療法となることが期待される．

P(3)-259
成体神経新生におけるヘパラン硫酸プロテオグリカン，パールカンの役割

[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院神経内科，[2]順天堂大学大学院医学研究科老研センター，[3]ハワイ大学
平澤恵理[1,2]，Aurelien Kerever[2]，Mercier Frederic[3]，服部信孝[1,2]

【目的】成体神経領域における基底膜様構造fractoneは新たな神経新生ニッチ構造として注目されている．我々は，fractoneに存在するヘパラン硫酸プロテオグリカンパールカン（HSPG）が線維芽細胞増殖因子（FGF）と結合することに着目し，神経新生におけるパールカンの役割を検討した．【方法】軟骨以外でパールカンを欠損させたマウスHSPG$^{-/-}$Tgと対照マウスWT-Tgを解析に用いた．*in vivo*解析：12週齢WT-Tg，HSPG$^{-/-}$Tg各5匹の脳室内にFGF2を投与し，GFAPとCD133を神経幹細胞マーカーとした免疫染色にて，脳室下帯の神経幹細胞数を免疫組織学的手法とフローサイトメトリー解析にて比較検討した．*in vitro*解析：胎生16.5日齢 WT-TgとHSPG$^{-/-}$Tg各3匹より調整した初代neurosphere培養を行い，FGF2投与依存的neurosphere形成数を解析した．【結果】神経幹細胞数はHSPG$^{-/-}$Tg 脳室下帯において少なかった（免疫組織染色：27%減，P＜0.0001，フローサイトメトリー解析：53%減，P＜0.01）．FGF2投与後の神経幹細胞の増加率も有意に少なかった（P＜0.0001）．neurosphere形成数はWT-Tgにおいては，FGF2量依存的増加したが（P＜0.001），HSPG$^{-/-}$Tgでは増加は認めなかった．【結論】パールカンは，FGF2と結合することが知られるが，成体神経領域における基底膜様構造fractoneにおいてFGF2シグナルを受容し，成体神経新生活性を制御することが示唆された．今後，神経変性疾患等に対するヘパリン結合性成長因子群の臨床応用や細胞治療の開発に有用な結果と考えられた．

P(3)-260
多能性幹細胞由来樹状細胞，マクロファージを利用した神経疾患に対する細胞療法

[1]熊本大学病院免疫識別学分野，[2]熊本大学病院神経内科学分野，[3]城南病院
池田徳典[1,2]，末永元輝[2]，高松孝太郎[1,2]，西村泰治[1]，内野　誠[3]，安東由喜雄[2]，千住　覚[1]

【目的】ES，iPS細胞由来の神経細胞を利用する再生医療は，現状の治療法では治療困難な神経疾患に対して期待されている．一方で，神経免疫疾患や神経代謝性疾患の場合，現在の治療法では限界があることに加え，神経移植療法では移植した神経にもいずれ障害が及ぶ可能性がある．そのため，これらの疾患の場合には再生医療とは別の免疫制御や沈着物の除去といった新たな治療法が求められる．我々は，ES，iPS細胞から樹状細胞（ES/iPS-DC），マクロファージ（ES/iPS-MP）といった血球系細胞を分化誘導する方法を確立しており，これらの細胞をこのような神経疾患に対して治療応用するために研究を行っている．【方法】① 自己免疫疾患：実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）に対して，臨床症状が発症した後に（EAE誘導10日目），ES-DCの静脈投与（1～3×10^6/匹）を行い，その後の臨床症状の解析や脊髄浸潤細胞数，T細胞サブセットの解析を行った．② 家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）：iPS-MPによるFAPの原因タンパクのトランスサイレチン（TTR）の貪食を目的とし，iPS-MPの培養を酸処理変性を行ったTTR存在下で2～3日間行い（0.5～1.0×10^5/well），TTRの貪食能について培養上清のELISAとWB，病理学的評価を行った．【結果】① ES-DC投与群では，ES-DCは投与した細胞の一部が脊髄に移行し，その後の臨床症状の増悪の抑制や総脊髄浸潤細胞数の減少，Th1細胞数の減少が確認された．また*in vitro*での実験でも，ES-DCがTh1細胞に対して抑制効果を有することが確認された．② iPS-MPは細胞数依存性に変性したTTRの貪食能を認め，且つ重合したTTRをより強く貪食していた．一方で，通常のTTRの貪食は殆ど認めなかった．【結論】ES/iPS-DC，-MPは静脈投与で侵襲的ではないことも利点であり，神経免疫疾患や異常タンパク質が沈着するような疾患（FAPやアルツハイマー病，パーキンソン病等）の有望な治療法になりえると考える．

P(3)-261
髄鞘化を促進する髄鞘脂質前駆体の探索
－多発性硬化症の新規治療戦略開発を目指して－

[1]慶應義塾大学医学部神経内科，[2]慶應義塾大学医学部解剖学教室，[3]慶應義塾大学医学部医化学教室，[4]早稲田大学理工学術院
中原　仁[1,2]，前田倫子[2]，合田亘人[3,4]，菱木貴子[3]，末松　誠[3]，相磯貞和[2]，鈴木則宏[1]

【目的】多発性硬化症（MS）の病巣にはオリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）が残存しており，これら内在性OPCによる再髄鞘化を誘導する抗体医薬の開発が進められている．他方，髄鞘はその大半が脂質によって構成されており，特に半減期の長いコレステロールはオリゴデンドロサイトによってde novo合成されている．オリゴデンドロサイトによるコレステロール合成系を代謝面から支持する環境は再髄鞘化に至る前提条件であるが，その詳細は解明されておらず，如何なる脂質前駆体が髄鞘合成に寄与しているかは不明である．【方法】髄鞘形成期（7日齢；n=6）及び髄鞘形成後（3ヶ月齢；n=3）のマウス大脳のメタボローム解析（キャピラリ電気泳動-質量分析装置（CE-MS）による網羅的解析）を行い，髄鞘脂質合成に関与しうる脂質前駆体の検索を行い，既報の学術的知見に照らし合わせ候補分子を抽出した．当該候補分子について，培養マウスOPCを用いてその髄鞘形成促進能を確認した．次いでCuprizone誘導脱髄モデルマウスにおける再髄鞘化前後の大脳ホモジネート（各n=3）及びMS患者脳脊髄液（n=81）を用いてその濃度を測定した．以上の結果から，当該候補分子が将来的な治療標的となり得るかを検証した．【結果】メタボローム解析の結果，ケトン体であるβ-D-hydroxybutyrate（β-OHB）が髄鞘形成期に顕著に上昇していることを確認した．当該分子は培養OPCの髄鞘形成を促進し髄鞘脂質前駆体として機能し得ることを既報の学術的知見も含めて確認した．再髄鞘化が緩徐にしか生じないCuprizone誘導脱髄モデルマウスでの再髄鞘化過程或いはMS患者においてはβ-OHBの自然上昇は確認されなかった．【結論】β-OHBは髄鞘化に寄与する脂質前駆体候補分子であり，将来的な治療標的となり得ると考えられた．脳内β-OHBの補充により脱髄後の再髄鞘化が促進されるか，in vivoでの検証が待たれる．

P(3)-262
ハンチントン病の診療・療養生活における課題

[1]大阪府立急性期・総合医療センター神経内科，[2]大阪難病医療情報センター
澤田甚一[1,2]，野正佳余[2]，樫山優美子[2]，狭間敬憲[1,2]

【目的】ハンチントン病（HD）の疾患特性に伴う医療・療養上の課題を明らかにし，診療支援のあり方を検討した．【方法】対象は2006～2012年に当院に受診し，大阪難病医療情報センターが支援をしたHD患者27名（家族数24）で受診経緯，療養形態，遺伝子診断，告知，自殺企図などを調査した．【結果】1）男11，女16名で初診時の平均年齢は49歳，平均罹病期間は11年で20歳未満の発症は5名であった．2）受診；「患者自らが希望」は7%，「家族が勧めて」は78%で，発症から診断までの平均期間は6.5年であった．3）療養形態；初診時「在宅」が85%，「長期入院」4%，「長期施設入所」11%で，調査時は「在宅」が63%，「長期入院」22%で，長期入院の83%は精神科病院であった．4）婚姻と離婚；親や兄弟に離婚歴のある患者は48%で，その内64%は離婚原因にHDが関連していた．成人発症で婚姻歴のある患者では29%が離婚しており，20～47歳で発症した患者では57%であった．5）遺伝学的検査；22%の患者と家族は遺伝子診断を希望せず，臨床診断に留まっていた．発症前遺伝子診断を希望した家族は19%であったがいずれも実施されなかった．6）病名告知；告知されていない患者は 26%であった．成人実子への告知は90%であった．7）自殺企図；自殺企図又は自殺をした患者は26%であった．自殺企図のあった患者全員に暴言や暴力的行為をみられ，「自殺企図又は自殺」と「暴言や暴力的行為」は有意な関係にあった．【結論】HDでは医療サービスの受給の遅れ，精神症状による療養困難，遺伝学的検査におけるインフォームド・コンセント，家族関係の危機・崩壊，自殺企図などの課題がみられた．神経内科医は精神科医や心理職，認定遺伝カウンセラー，看護師などとチームを組んだ医療に取り組む必要があると考えられた．

P(3)-263
ハンチントン病（Huntington disease: HD）診療での問題点－自験例から

相模原病院神経内科
長谷川一子，堀内惠美子，横山照夫，猿渡めぐみ，公文　彩

【目的】HDは15年程度の罹病期間であるが，定型的経過をとるとは言い難く，個別性が高い．そのため，社会生活上での問題点も個々の患者により異なり，個別対応が必要である．今回は，遺伝子診断，就業，家庭生活，生命予後の問題点について検討した．【方法】23症例は19家系からなる．家族歴が明らかでないのは4症例．平均発症年齢は38歳（18～59歳）で，男性11例，女性12例．罹病期間は最長25年．遺伝子診断を巡る問題点はat riskを含む29例について，臨床上の問題点は発症者23症例で検討した．【結果】①遺伝子検査は本人で施行17例，家系内で施行1例．遺伝子診断希望せずが5例．他院での遺伝子診断結果に困惑して来院したもの2例．遺伝子診断によるHD確定は，18家系に於いて患者家族の親族内疎外をもたらした．②at riskの遺伝子診断は本学会ガイドラインに基づいて検査の説明を行った結果，6例全員が当面遺伝子診断を受けないこととなった．③運動障害では巧緻障害による日常生活での支障が問題となりやすく，解雇の要因となった．舞踏運動による外傷，転落，転倒は少数例だった．④不随意運動は舞踏運動とジストニアが最も多く，ミオクローヌスが次いだ．⑤全身痙攣は5症例で見られ，成人発症群でも頻度は少なくなかった．⑥精神症状での問題は暴力行為で，家庭生活の継続に支障となった．疎通性のなさ，固執，衝動行為，遂行機能障害は就業継続の支障となった．⑦HD本人の自殺企図，家系内HDでの自殺の経験は4事例あり，うつよりも衝動性行為との関連が認められた．⑧睡眠障害が高度な症例が4例あり，介護疲労の要因となった．⑨生命予後では嚥下困難と，過食による詰め込みによる窒息がみられ，嚥下障害による低栄養，嚥下性肺炎が死因となる．経管栄養実施は5症例．【結論】HDに於いては遺伝子診断は様々な困難を伴う．HDの神経症状は就業との関連で，精神症状は就業，家庭生活との関連で障害となり易い．

P(3)-264
遺伝性神経筋疾患の発症前診断に対する遺伝カウンセリング

[1]千葉大学医学部附属病院検査部・遺伝子診療部，[2]千葉大学医学部附属病院神経内科
別府美奈子[1,2]，澤井　摂[1,2]，宇津野恵美[1]，西村　基[1]，松下一之[1]，羽田　明[1]，桑原　聡[2]，野村文夫[1]

【目的】遺伝性神経筋疾患（脊髄小脳変性症，ハンチントン病，球脊髄性筋萎縮症，筋強直性ジストロフィーなど）に対する精度の高い遺伝子検査が実施されるようになり，すでに発症している患者の確定診断だけではなく，その血縁者からの発症前診断の希望が増えている．しかし，これらの疾患には有効な予防法や治療法が確立していないため，発症前診断に際して十分な遺伝カウンセリングが必要とされる．本研究では，発症前診断を目的に遺伝カウンセリング室を受診したクライエントの現状をまとめ，今後の遺伝カウンセリングに活かすことを目的とした．【方法】2004年から2011年までに，遺伝性神経筋疾患の発症前診断を目的に遺伝カウンセリング室を受診したクライエントについて，年齢，性別，来院動機，遺伝カウンセリング後の転帰などをまとめた．【結果】クライエントは27名で，対象疾患は脊髄小脳変性症15名，ハンチントン病8名，筋強直性ジストロフィー3名であった．クライエントの約40%が，本人または親戚が医療従事者であるという特徴があった．遺伝カウンセリング実施後に，遺伝子検査を実際に行ったのは27名中10名で，未実施または保留者は15名であった．インターネット等の普及により，誰もが遺伝子検査に関する情報を入手しやすい環境にはあるが，医療従事者は特に発症前検査を身近にとらえる傾向にあると考えられた．【結論】クライエントの半数以上が，カウンセリング後に発症前診断の意義を再検討し，検査をしないことを選択したが，この結果はクライエントが遺伝カウンセリング前に持つ，発症前診断への十分でない認識や遺伝性神経筋疾患に対する漠然とした不安感を示しており，意志決定には十分な時間と環境設定が必要であると考えられた．

P(3)-265
神経内科領域における遺伝子診断の現況と課題

[1]東京大学医学部附属病院神経内科，[2]東京大学成人看護学，[3]東京大学医学部附属病院循環器内科，[4]東京大学医学部附属病院ゲノム医学センター臨床ゲノム診療部門
市川弥生子[1,4]，西垣昌和[2,4]，今井　靖[3]，平田恭信[3]，辻　省次[1,4]，後藤　順[1,4]

【目的】神経筋疾患には遺伝性疾患が多く，遺伝子診断の役割が増大している．神経内科領域における遺伝子診断の状況について医師および患者を調査し，遺伝子診断の状況，今後の課題を明らかにする．【方法】日本神経学会認定教育施設及び準教育施設（神経）617施設の責任者を対象に書面によるアンケート調査を行った．遺伝子診断の経験の有無について一次調査を行い，経験がある施設を対象に二次調査を行った．他科との比較のため日本循環器学会認定研修施設（循環器）964施設の責任者を対象に同様の調査を行った．遺伝子検査をうけた4名の患者については面接調査も行った．【結果】一次調査は，神経617施設からは277施設（45%），循環器964施設では401施設（42%）から回答を得た．遺伝子診断の経験有りは神経：76%に対し，循環器：19%であり，診療科による違いがみられた．二次調査の回答率は，神経：81%（循環器：87%）．遺伝子診断経験ありの施設においても，遺伝診療部門・遺伝専門医・遺伝カウンセラーの何れもいない施設が7割超（神経:76%）であった．遺伝子診断を行った疾患としては脊髄小脳変性症が最多であった．遺伝子解析の依頼先では大学等の他施設が最も多かったが，検査手続きが煩雑，解析可能施設の情報不足といった点が指摘され，遺伝子診断保険適応対象疾患の拡大を望む意見も寄せられた．遺伝子診断後の患者側の希望として家系員の発症前診断の希望が75%（n=3）あったが，家系員の遺伝子検査を検討する神経内科医師は29%であった．【結論】神経内科領域では遺伝子診断の経験率が約8割と高かった．遺伝診療部門/専門職がいない施設が7割以上であり，臨床医が遺伝子診断や家系内の発症前診断を躊躇する背景となっていた．今後，遺伝診療体制，遺伝子検査提供体制の充実が課題と考えられる．

P(3)-266
重症心身障害児・者施設における人工呼吸器関連インシデントの分析および対応策

東京都立東大和療育センター神経内科
荒木克仁

【目的】近年人工呼吸器を装着した重症児・者が増えており，長期入所者を含めて当院でも人工呼吸器を使用している利用者が増えてきている．今回，2007年度以降の人工呼吸器関連インシデントレポート（以下「レポート」）を調べ，傾向や問題点，対応策に関して分析したので報告する．【方法】2007年4月から2012年3月までの5年間のレポートを年度ごとに抽出し，レポート数，インシデント内容，呼吸器の機種，患者の利用形態，要因分析，対応策等について調べ，分析した．【結果】レポート数は，07年度21件，08年度20件，09年度9件，10年度5件，11年度12件，計67件であった．内容は，呼吸器回路に関するものが25件，加湿器に関連するものが20件，呼吸器の条件設定に関するものが9件，カニューレ抜去が6件などであった．機種別に見ると，非侵襲型（NPPV用）が32件と約半数を占め，治療用の大型が18件，NPPV・気管切開兼用が8件などであった．利用形態別では，長期入所者が42件と3分の2を占め，短期利用者の持ち込み呼吸器は15件と少なかった．各レポートにつき要因に関して検討したが，確認不足，手順無視，機械の点検不足，ルールを決めていないなど，業務手順に関するものが3分の2以上を占め，知識不足や操作の不慣れなどもそれに次ぐ要因であった．対策として，業務手順の見直しと徹底，マニュアルの作成，呼吸器指示点検票の確認項目の見直し，カニューレ固定法の工夫，回路の接続間違いについては回路組み立て図の作成などがとられていた．しかし，有効な対応策がとられなかったインシデントについては再発を繰り返していた．【結論】インシデントに対する対策により効果は出ていると思われたが，業務手順の更なる見直しと遵守によりインシデント数は減らすことができると考えられる．また，マニュアル作成や教育も重要である．

P(3)-267
A群色素性乾皮症における神経障害の重症度評価について

神戸大学病院神経内科
苅田典生，上田健博，安井直子，関口兼司，戸田達史

【目的】A群色素性乾皮症は日光過敏や皮膚癌に加えて，小児期から進行性の神経障害を来す．皮膚癌に対する予防や治療法が進歩した近年では，神経障害の進行が日常生活や生命予後を規定する．現在，神経障害に対する治療法は確立していないが，将来，治療薬開発において必要となる，障害度の定量的な評価方法の構築を試みた．【方法】神経症状について，Section 1（日常生活障害度）として，呼吸，嚥下，寝返り，排便，排尿，食事，書字，会話，聴覚，歩行，転倒，更衣，入浴の13項目，Section 2（神経所見）眼球運動，不随意運動，筋トーヌス，表情，回内回外運動，指たたき，踵たたき，聴覚，発声，起立，歩行，関節拘縮，腱反射の13項目，Section 3（高次機能）として知的障害，意欲の2項目について，正常（0）から機能廃絶（4）までの5段階評価法を作成した．また全体障害度（1から5度）についても評価した．これらの項目の妥当性について，A群色素性乾皮症患者 8例で実際に評点し，検証した．【結果】Section 1は5点から51点，Section 2は8点から45点，Section 3は0点から8点に分布し，Section 1と2の間には良好な相関が得られた．全体障害度は1度から5度に分布していた．全体障害度はSection 1とは良好な関連がみられたが，Section 2とは一部解離がみられた．特に乳児期の神経所見には，評価困難な項目が多くみられ，適応年齢に対する検討を必要とした．【結論】A群色素性乾皮症における神経障害重症度の評価法を試作した．今後さらにこの評価の妥当性の検証が必要である．

P(3)-268
統語処理障害の神経機構の解明：脳機能イメージングによる言語ネットワークの可視化

[1]昭和大学横浜市北部病院内科，[2]東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻相関基礎科学系，[3]東京女子医科大学脳神経外科，[4]東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系
金野竜太[1,2]，村垣善浩[3]，丸山隆志[3]，太田真理[4]，酒井邦嘉[2,4]

【目的】文法知識に基づき，文の構造を正しく理解する過程を統語処理と呼ぶ．先行研究において，統語処理の神経機構を調べるために，新たに「絵と文のマッチング課題」が考案された．そして，左下前頭回弁蓋部/三角部と左運動前野外側部が統語処理に関与する脳領域であること，さらに，同部位の神経膠腫により統語処理障害が生じることが実証された．本研究では，統語処理障害を呈する患者の脳活動の詳細な検討により，統語処理障害の神経機構を解明することを目的とした．【方法】21名の左前頭葉の神経膠腫患者を対象に，機能的磁気共鳴映像法（fMRI）と「絵と文のマッチング課題」を施行した．患者を腫瘍存在部位により各7名の3群に分け（左下前頭回弁蓋部/三角部損傷群，左運動前野外側部損傷群，その他の左前頭葉損傷群），さらに7名の健常者を含めて解析を行った．各患者群の脳活動変化パターンに基づき，統語処理に関与する言語ネットワークを機能的に特定した．これらのネットワークの解剖学的妥当性を，11名の健常者を対象とした拡散テンソル画像を用いて検証した．【結果】左運動前野外側部損傷群では，左下前頭回弁蓋部/三角部・左下頭頂溝・補足運動野・右前頭側頭部の脳活動が増強した．これらの脳領域は，脳梁と右弓状束/上縦束を介したネットワークを形成した．一方，左下前頭回弁蓋部/三角部損傷群では，左運動前野外側部・左角回・左舌状回・小脳核の脳活動が増強した．これらの脳領域は，左弓状束/上縦束を介したネットワークを形成した．また，これら患者では，左下前頭回眼窩部，左側頭葉の脳活動が減弱した．これら脳領域は外包/中縦束を介したネットワークを形成した．【結論】統語処理には3つの言語ネットワークが関与し，統語処理障害がこれらのネットワークの活動性の変化に基づくことが明らかとなった．

P(3)-269
シナプス形成におけるGluN2Bと興奮－抑制バランス

[1]帝京大学医学部生理学，[2]東京大学医学部分子神経生物学
大野孝恵[1]，磯尾紀子[1]，磯脇睦美[1]，村部直之[1]，福田　諭[1]，前田仁士[1]，三品昌美[2]，桜井正樹[1]

【目的】シナプス形成過程には神経回路の柔軟性を示す不可逆的な時期が存在し，興奮-抑制バランスが関与していると言われている．一方NMDA受容体サブタイプである2Bはその発現時期やチャネルの特性からシナプスの形成に貢献していることが知られている．我々は，今までに皮質脊髄路のin vitro再構築系を用いてシナプス形成過程で見られる2B依存的な皮質脊髄路シナプス除去を示し，発達初期にのみ見られる不可逆的な現象である事も見いだした．本研究では，その柔軟性を示す不可逆的な時期の決定にも2Bが関与しており，興奮-抑制バランスとの関係について検討した上で，これらを操作することによりその期間を可逆的にし，従来困難とされていた成人になってからの神経損傷の回復を可能にする手がかりを得ようと試みた【方法】EYFPで標識したチャネルロドプシン（ChR2）遺伝子をAAVの感染により発現させた皮質スライスと頸髄スライスを共培養し，青色光で皮質を刺激する事によりChR2陽性ニューロンのみを発火させて選択的に皮質脊髄路を興奮させる方法で，膜電位感受性色素（RH1691）を用いた光学的測定法によりEPSPを記録し皮質脊髄シナプス反応の空間分布を観察した．同時にEYFPで標識される皮質脊髄軸索の動向をlive imagingで追跡した．またFluo4を用いたCa imagingにより抑制系入力を阻害した際に見られるCa流入量の変化を計測した．【結果】柔軟性を示す時期の終了時期に一致して2Bの発現は減少していた．2Bが生涯減少しない2AKOではその時期を過ぎてもシナプス除去が見られた．興奮-抑制バランスを崩しておくと野生型でも柔軟性を示す時期が延長することがわかった．抑制系入力の阻害により2Bの発現量は変化しないが，2Bを介するCa 流入量が増加していた【考察】神経回路の形成時期にのみ見られる柔軟性を有する時期の終了には2Bの減少が重要で，抑制系入力はその調節因子としての大きな役割を担っていると考えられた．

P(3)-270
皮質脊髄路シナプスにおけるNMDA受容体GluN2B（GluRε2）サブユニットの発現量変化

[1]帝京大学病院生理学講座，[2]芝浦工業大学大学院理工学研究科
磯尾紀子[1]，磯脇睦美[1,2]，大野孝恵[1]，桜井正樹[1]

【目的】NMDA受容体GluN2Bサブユニット（GluN2B）は，シナプス発達，可塑性，認知機能等，重要な中枢神経機能に関与し，抗GluN2B抗体は，辺縁系脳炎，epilepsia partialis continua，Rasmussen脳炎等，多彩な中枢神経疾患の血中，髄液中で検出されており，非常に注目されている分子である．そこで今回は脊髄に着目し，脊髄内，さらに皮質脊髄路上のシナプスにおけるGluN2Bの経時的な発現量変化を解析する．【方法】生後1から56日齢までのマウス（各3-10匹）の頸，胸，腰髄を摘出し，それぞれシナプス膜画分を採取し，脊髄内シナプスにおけるGluN2Bの経時的な発現量変化をウエスタンブロット法で解析する．次にP0マウスの大脳皮質と頸髄のスライス共培養を作成し，電位感受性色素Di-4-ANNEPSを用いて，皮質脊髄路シナプスのNMDA受容体におけるシナプス応答を色素の蛍光変化量で定量化する．そしてGluN2B特異的阻害剤ifenprodil投与により減少した蛍光変化量をGluN2B成分として算出し，経時的変化を解析する．【結果】脊髄内でのGluN2Bのシナプス発現量は，生後1日齢から徐々に減少し，28日齢までに1/3-1/10にまで低下し，その後は56日齢までほぼ変化は認めなかった．頸，胸，腰髄はほぼ同様の経時的変化を示したが，頸，胸，腰髄の順にプラトーに達した．さらに皮質脊髄路シナプス応答のGluN2B成分も，培養6から13日にかけて経時的に約1/6へと減少した．【結論】皮質脊髄路シナプスにおいて経時的にGluN2B発現量は減少した．これまでに海馬でも経時的にGluN2Bのシナプス発現量が減少し，しかもシナプス可塑性に重要な役割を担うことが示唆されている．したがって，今回の皮質脊髄路シナプスでのGluN2Bの減少も，皮質脊髄路の何らかのシナプス可塑性に関与する可能性が考えられ，また筋萎縮性側索硬化症をはじめとする皮質脊髄路障害に起因する疾患の発症機序を考察する上での一助となることが期待できる．

P(3)-271
マウス脳挫傷モデルにおいて運動負荷後に発現上昇がみられる因子の探索

[1]京都大学病院神経内科，[2]大阪大学医学系研究科分子神経科学
糸数隆秀[1,2]，上野将紀[2]，藤谷昌司[2]，高橋良輔[1]，山下俊英[2]

【目的】頭部外傷や脳梗塞により皮質脊髄路に大きな損傷を受けると重篤な麻痺が出現し，完全には回復しないことが多いが，リハビリテーションにより機能回復は大きく促進される．リハビリテーションによる機能回復の背景にあると考えられる代償性神経回路の形成の詳細が近年明らかになりつつあるが，その分子メカニズムはほとんどわかっていない．脳損傷後の脊髄において運動負荷により発現の上昇する分子はその候補となりうるため，その発現解析を行うことが本研究の目的である．【方法】インパクターを用いてマウスの運動野をほぼ完全に損傷する脳挫傷モデルを作成し，頸髄レベルで代償性神経回路が形成されることを，神経トレーサーを用いて確認した．脳損傷後の回復期に運動負荷を加え，損傷側の頸髄からmRNAを抽出し，realtime-PCRを行うことで，運動負荷により損傷側の頸髄において発現が上昇する因子を探索した．【結果】軸索の伸長，分枝に関わることの知られている複数の因子（栄養因子等）を解析したところ，運動負荷後の脊髄においてwnt familyに属する因子の発現上昇が認められた．そこで代償性神経回路形成にかかわる健側の大脳皮質でwnt familyの受容体の発現を確認したところ，発現の上昇している受容体がみられた．【結論】マウス脳挫傷モデルにおいて，運動負荷により発現が上昇する因子としてwnt familyを見出した．今後これら候補因子を脳挫傷後の中枢神経系で強制発現あるいは阻害した際に，運動機能回復が促進あるいは阻害されるか否かを検証する．

P(3)-272
脳卒中様症状を呈する血管内リンパ腫症の早期診断

聖隷三方原病院脳卒中科
近土善行，若杉憲孝，名倉博史

【目的】血管内リンパ腫は稀な疾患であり，診断までに時間を要し，病理解剖で初めて診断がつく症例も珍しくない．一方で早期診断により治療可能な症例も散見される．脳卒中様症状で発症し，生検・剖検にて確認した血管内リンパ腫症3例を経験した．3例はいずれも両側大脳半球の多発性病変を示した．同様な所見を呈する脳梗塞例と比較し，血管内リンパ腫症の早期診断の可能性について検討した．【方法】3例と，X年に入院した脳梗塞/TIA 381例のうち両側大脳半球の多発性病変を示した症例を抽出し，比較した．【結果】症例1は，50代男性．左下肢不全麻痺が出現，9ヶ月後自発性低下あり．不明熱が続き骨髄生検・筋生検にて確定診断．化学療法施行後再発はなかったが，全介助，寝たきり状態のまま改善せず転院．症例2は70代男性．右下肢不全麻痺で発症し1ヶ月後構音障害と右上肢不全麻痺が出現．右上下肢は徐々に麻痺が増悪．2.5ヶ月後肺炎のため死亡．病理解剖にて確定診断．症例3は70代女性．構音障害，左不全麻痺で発症し，抗血栓療法で加療も，1.5ヶ月後左麻痺増悪，2ヶ月後認知面の低下が目立ち，6ヶ月後に開眼しなくなった．無作為皮膚生検で確定診断．いずれも，画像上は一見 分水嶺領域の脳梗塞様だが，両側性に病変があり，頭蓋内血管や頸動脈に狭窄様病変を認めず，早期に再発を繰り返した．報告では脳梗塞類似の画像を呈するのは，36%とされるが，上記画像所見を検索しえた限りで5症例だった．比較したMRI画像で類似した所見を示した症例は2例あり，1例は膵癌末期で凝固機能異常を呈した症例，1例は右内頚動脈閉塞を示し多発小梗塞症例だった．【結論】脳梗塞例において拡散強調画像で，両側分水嶺領域に高信号を示し，アテローム性動脈硬化による変化に乏しい血管を有し，凝固機能異常を認めない場合は，血管内リンパ腫症を考慮する必要がある．早期診断には無作為皮膚生検が低侵襲で有用性が高いと思われた．

P(3)-273
神経膠腫による髄膜癌腫症2例の臨床・画像・病理組織像と脳脊髄液の検討

山口大学大学院医学系研究科神経内科学
西原秀昭，尾本雅俊，田﨑彩子，小笠原淳一，古賀道明，川井元晴，
神田　隆

【目的】神経膠腫による髄膜癌腫はまれであり，特異的な臨床所見，検査所見に乏しく，脳脊髄液細胞診でも腫瘍細胞を証明できることが少ないため診断が困難とされている．病理学的に確定診断した神経膠腫による髄膜癌腫症2例の臨床・画像・病理像と脳脊髄液の特徴を検討した．【対象・方法】症例1：61歳男性．星状細胞腫（gradeⅡ）摘除術4か月後に約2週間で進行する意識障害を呈した．MRIでは左側頭葉腫瘍摘除部は術直後と著変なく，脳表に沿った広範なFLAIR高信号域，造影効果がみられた．症例2：30歳女性．5か月前から悪化する腰背部痛があり，2週間の経過で増悪する頭痛，嘔気が出現した．MRIでは脳脊髄膜，馬尾に造影効果をみとめ，脳梁体部腹側から左側脳室前角周囲に不整形の造影効果を伴うFLAIR高信号がみられた．【結果】2例とも数週間の経過で増悪する髄膜刺激徴候がみられ，腱反射は早期から低下していた．脳脊髄液では著明な糖の低下を伴う単核球優位の細胞数増多，蛋白上昇があり，1例ではADAが28.8IU/Lと高値であった．症例1では反復する脳脊髄液細胞診で大型の偏在した核を持つGFAP陽性の異型細胞をみとめ神経膠腫の髄膜播種と診断した．症例2では，脳梁病変の生検ではlow gradeの星状細胞腫が疑われたが，剖検脳では退形成星状細胞腫が主体で巨大な核が偏在し胞体を有する腫瘍細胞がみられ，二次性膠芽腫の髄膜播種と判断した．【結論】数週間かけて悪化する髄液刺激徴候を呈する臨床経過，脳脊髄液検査での著明な糖の低下を伴う単核球優位の細胞数増多，蛋白高値は，結核性髄膜炎に類似しており，髄液ADA値での鑑別も困難であった．細胞診で診断し得た報告例は少ないが，診断には細胞診の反復と免疫染色が有用と考えられた．

P(3)-274
両側頭葉病変を呈した大脳神経膠腫症および抗VGKC抗体陽性の兄弟例

山形大学医学部第三内科
佐藤裕康，和田　学，川並　透，加藤丈夫

【目的】辺縁系脳炎類似の両側頭葉T2強調像高信号病変を呈した兄弟例を経験した．発端者の弟は抗VGKC抗体陽性，発症約7年後に突然死した．兄は脳生検で大脳神経膠腫症と確定診断した．両側頭葉病変を呈した大脳神経膠腫症は稀である．また，両側頭葉病変の同胞例の報告はない．辺縁系脳炎自験5例と臨床的特徴を比較し大脳神経膠腫症との鑑別点を検討する．【方法】両側頭葉病変兄弟例2例（兄50歳，弟43歳）と，1998年から2012年に当科に入院した辺縁系脳炎5例（男2例，女3例，平均49歳）を対象とした．脳脊髄液，SPECT，頭部MRI経時的変化，ステロイド反応性を検討した．【結果】兄弟例では，脳脊髄液細胞数1.5/μl（n=2），蛋白51.5 mg/dl（n=2），SPECTで病変部の血流異常を認めなかった．側頭葉病変は，弟の抗VGKC抗体陽性例は脳生検後一時的に萎縮を認めたがその後1年半はサイズに変化なかった．兄の大脳神経膠腫症例は，発症後1年間はサイズに変化なく，その後増大した．ステロイド反応性は両者とも不良であった．辺縁系脳炎5例の内訳は，単純ヘルペス脳炎1例，非ヘルペス性急性辺縁系脳炎4例（SLE随伴GluR抗体陽性1例，アデノウイルス2型先行感染1例）であった．脳脊髄液所見は細胞数33.3±32.5 /μl（n=4），蛋白130.4±82.2 mg/dl（n=5）．SPECT（n=4）で病変部血流は増加1例，低下3例．側頭葉病変は経時的に萎縮傾向を示した（n=4）．非ヘルペス性急性辺縁系脳炎例ではステロイド治療による症状改善効果を認めた（n=3）．【結論】両側頭葉病変兄弟例では脳脊髄液に異常なく，ステロイド治療抵抗性，病変サイズは変化なしまたは増大していた．一方，辺縁系脳炎例では脳脊髄液異常を全例に認め，ステロイド反応性で，経時的に病変は萎縮していた．両側頭葉病変を呈する症例に稀ながら大脳神経膠腫症が存在する．鑑別には脳脊髄液所見，ステロイド反応性，病変の萎縮性変化の有無が有用である可能性がある．

P(3)-275
傍腫瘍性神経症候群関連抗神経抗体陽性患者の臨床像

杏林大学病院神経内科
大塚千尋

【目的】傍腫瘍性神経症候群（paraneoplastic neurological syndrome: PNS）関連抗神経抗体の有無を簡易キットで測定し，抗体が検出された患者の臨床像を検討．【対象】2008年8月～2012年11月の期間に何らかの神経症状精査のためにPNS関連抗神経抗体を測定した723例．【方法】Ravo Diagnonostika社のPNS-blot kitを用いて患者血清中のHuD，Yo，Ri，CV2，Ma1，Ma2，amphiphysinに対する抗体を測定し，陽性患者の臨床像を詳細に検討した．【結果】抗体陽性は723例中50例（陽性率6.9%）で，その内訳はHuD抗体15例，Yo抗体4例，CV2抗体17例，Ma1抗体1例，Ma2抗体7例，Ri抗体1例，amphiphysin抗体7例であった（重複抗体陽性例を含む）．神経症状は脳炎10例（辺縁系脳炎6例，その他4例），小脳失調13例，認知機能障害10例，末梢神経障害11例，痙攣7例，パーキンソニズム6例，筋力低下4例，オプソクローヌス3例，精神症状2例，意識障害1例，ミオクローヌス1例，視力低下1例，こむら返り1例，無症候1例（MRI上小脳萎縮あり）であった．担癌患者15例（肺癌5例，食道癌2例，咽頭癌2例，乳癌1例，卵巣癌1例，副鼻腔癌1例，前立腺癌2例（重複例を含む））であった．耳鼻科領域の癌はPNSの背景腫瘍としては稀であるが，腫瘍摘出により神経症状の改善がみられた．確定診断に至っていないが悪性腫瘍が疑われる症例は35例であった．【考察】PNSでは神経症状と抗神経抗体の組み合わせに一定の特徴が知られているが，今回の検討では古典的神経症状以外にパーキンソニズム等の非典型的な症状を呈する症例もみられた．神経変性疾患が疑われる症例でも亜急性進行などの非典型的経過を示す症例ではPNSも鑑別に加え，抗神経抗体検討を考慮する必要がある．PNSが疑われ抗神経抗体陽性の症例では，低頻度癌を含めた全身の腫瘍のスクリーニングが重要である．

P(3)-276
亜急性小脳失調症における新規抗神経抗体の同定

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野
香村彰宏，木村暁夫，原田斉子，吉倉延亮，林　祐一，犬塚　貴

【目的】近年，亜急性に小脳失調を呈した患者において，病態との関連性が示唆されるいくつかの抗神経抗体の存在が報告されている．今回，新たに亜急性小脳失調症患者の血清中に存在する特異的な抗神経抗体の検出と，その認識抗原蛋白の同定を試みた．【方法】対象：亜急性に小脳失調を呈した純粋小脳失調症患者の中で，明らかな遺伝歴がなく，画像検査などの結果より変性疾患が否定的であり，既知の小脳失調関連自己抗体がすべて陰性であった患者の血清を用いた．方法：ラット大脳・小脳を用いた免疫組織学的検討と，ラット小脳ホモジネートを抗原とした二次元免疫ブロットと質量分析を組み合わせた手法，又はプロテインアクティブアレイを用いた手法により患者血清中の抗神経抗体の検出ならびに認識抗原蛋白の同定を試みた．【結果】1年以内に肺がん切除術をうけ，原発性マクログロブリン血症を伴い，約3か月の経過で小脳失調を呈した患者の血清中より，ラット海馬CA1領域，小脳プルキンエ細胞・分子層の細胞質に染色性を示す抗神経抗体を検出した．また，膀胱癌を合併し約4カ月の経過で小脳失調を呈した患者の血清中より小脳プルキンエ細胞の細胞質に染色性を示す抗神経抗体を検出した．二次元免疫ブロットと質量分析ならびにプロテインアクティブアレイを用い，これらの患者の血清中に存在し，その他の神経疾患患者・健常者には存在しない，いくつかの抗神経抗体を検出した．【結論】亜急性小脳失調症患者の血清中より，新たに小脳プルキンエ細胞等に染色性を示す抗神経抗体を検出した．さらに二次元免疫ブロットと質量分析の組み合わせ，プロテインアクティブアレイを用い，疾患特異性が示唆される抗神経抗体を検出した．新規抗神経抗体の同定にこれらの手法は有用であると考えられた．

P(3)-277
糖尿病患者の自律神経障害の経過 ー総合的自律神経機能評価法(CASS)による検討ー

河村病院神経内科
中島弘幸，大須賀亮，北澤徹三，富田明夫，河村真実，河村信利，河村保男

【目的】糖尿病患者のCASSによる自律神経障害が重度の例では，生命予後が悪い傾向が認められ，自律神経障害の経過の検索は重要と考えられる．今回，糖尿病患者のCASSの経過と血糖コントロール状態，合併症との関連を検討した．対象：CASSの経過を追い得た2型糖尿病患者30例．男性14例，女性16例．年齢40-79歳（65.1±10.4歳）．【方法】CASSに基づき，1）呼吸性洞性不整脈試験，2）立位負荷試験，3）バルサルバ試験，4）定量的軸索反射性発汗試験を行い，Cardiovagal（CA），Adrenergic（A），Sudomotor（S）の各subscoreおよびtotal scoreを算出した．【結果】1）初回時の自律神経障害重症度は，軽度14例（46.7%），中等度14例（46.7%），重度2例（6.6%）．2）Total scoreの経過は，悪化11例（36.7%）61.0±16.0歳，不変9例（30.0%）65.5±8.5歳，改善10例（33.3%）65.3±11.0歳．3）subscore別では，CV;悪化4例（13.3%），不変17例（56.7%），改善9例（30.0%），A; 悪化7例（23.3%），不変18例（60.0%），改善5例（16.7%），S; 悪化12例（40.0%），不変12例（40.0%），改善6例（20.0%）．4）年齢，血糖コントロールの状態と，経過には，明らかな関連は認められなかった．5）Total score悪化例11例中，eGFRによるCKDstage不変5例，悪化6例．Total score改善例10例中CKDstage改善1例，不変6例，悪化3例．【考察】1）CASS subscore別経過に差異が認められる可能性が示唆された．2）Total score悪化例では，CKDstageも悪化をみる例が多く，腎症等の合併症対策も重要と考えられた．

P(3)-278
自律神経障害を主体としたLewy小体病の診断における皮膚生検の有用性

[1]福井大学医学部附属病院神経内科，[2]東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
神澤朋子[1]，井川正道[1]，齋藤有紀[1]，村松倫子[1]，松永晶子[1]，山村　修[1]，濱野忠則[1]，村山繁雄[2]，米田　誠[1]

【目的】Lewy小体病は，パーキンソン病（PD），Lewy小体型認知症（DLB），Lewy小体を伴う純粋自律神経不全症（PAF with Lewy body: LBPAF）を含み，病理にてLewy小体病理の出現が確認される疾患群である．近年，PDやDLBでは，皮膚にもLewy小体病理が証明され，皮膚生検がLewy小体病の診断において，特異度が非常に高く有用であることが報告されている．今回我々は，自律神経障害が主体となり，Lewy小体病が疑われた症例において，他の自律神経疾患との鑑別に皮膚生検が有用であるかを検討した．【方法】自律神経障害が前景に立ち，皮膚生検でLewy小体病理を検索した4症例（平均74.5±4.8歳，いずれも男性）を対象とした．病歴，症状，検査・画像所見と皮膚病理所見を比較検討した．【結果】全例で起立性低血圧を主訴としたが，膀胱直腸障害や発汗障害は軽度であった．嗅覚障害やレム睡眠行動異常症を伴う例が多かった．軽度のパーキンソン症状を2例で認め，いずれも軽度の認知症を伴っていた．全例で，起立負荷試験にて，血圧低下およびノルアドレナリンの分泌低下が認められ，MIBG心筋シンチグラフィーでの心筋への集積低下と，脳血流SPECTでの後頭葉血流低下および基底核血流増加が認められた．全例で，サーモグラフィーでの発汗低下部位を確認の上，同部位より皮膚生検を行い，3例で抗リン酸化α-synuclein抗体陽性の構造物（Lewy小体病理）が認められた．Lewy小体病理が認められなかった1例は，パーキンソン症状・認知症とも伴わず，比較的症状が軽度であった．【結論】自律神経障害を主体とし，画像検査でLewy小体病を示唆する所見が認められた4例のうち3例で，皮膚生検でのLewy小体病理が認められた．軽度の症例ではLewy小体病理が検出されない可能性はあるが，画像所見と組み合わせることで，皮膚生検は自律神経障害をきたす疾患の鑑別方法として，Lewy小体病の診断に有用であると考えられた．

P(3)-279
Autoimmune autonomic ganglionopathyに対する血漿交換療法の有効性の検討

[1]和歌山県立医科大学病院神経内科，[2]国立病院機構長崎川棚医療センター臨床研究部神経内科
宇本麻衣子[1]，村田顕也[1]，中根俊成[2]，樋口　理[2]，松尾秀徳[2]，伊東秀文[1]

【目的】起立性低血圧（OH）にて発症したAutoimmune autonomic ganglionopathy（AAG）に単純血漿交換（PE）を施行し，治療前後で臨床症状と自律神経機能検査を評価し有効性を検討した．【方法】症例1は高齢男性．53歳頃から歩行時の浮動感を自覚．63歳頃からミドドリン等を内服したが改善せず．OHのため長距離歩行が困難となったため，68歳時に当科受診．症例2は壮年女性．2ヶ月前頃から食後の全身倦怠感と立ちくらみを自覚．1ヶ月頃前からは，起立時失神が出現した．ミドドリンを内服後も失神が増悪したため，当科緊急入院．【結果】Head up tilt試験にて症例1では，血圧159/84 mmHg，脈拍67 /分が血圧113/80 mmHg，脈拍92 /分へ，症例2では，血圧113/64 mmHg，脈拍66 /分が血圧44/30 mmHg，脈拍104 /分へ変化し，2症例とも脈拍の増加を伴う著明な起立性低血圧を認めた．安静時血漿ノルアドレナリン（NA）値は正常下限および低値を示し，いずれの症例も低濃度NA負荷試験にて過敏性を認めた．MIBG心筋シンチグラフィーでは症例1はH/M比1.65と軽度低下，症例2はH/M比2.06と正常範囲内であった．神経学的には自律神経症状以外には異常はなく，頭部MRIでも特記すべき所見はなかった．以上のことから，病態の主体は交感神経節後線維と考えた．血中抗Ganglionic ACh 受容体抗体は症例1のみ陽性であったが，PEを2症例で施行した．PE施行後，2症例とも起立時の血圧低下幅は縮小し，失神の頻度は減少し，NAの過敏性は消失した．【結論】AAGは急性のみならず慢性の経過を呈するものもある．OHを主症状とする疾患ではAAGの鑑別が重要であり，本症が疑われれば治療法としてPEなどの免疫療法を考慮すべきである．

P(3)-280
経頭蓋Color Duplex Sonographyによる椎骨脳底動脈血流自動調節能の連続モニタリング

[1]恵心会京都武田病院脳神経科学診療科，[2]恵心会京都武田病院放射線科，[3]星ヶ丘厚生年金病院脳卒中科，[4]京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学
塩貝敏之[1]，山本真佑実[1]，有馬有香[1]，山坂大地[2]，井上　圭[2]，吉川健治[3]，中川正法[4]

【目的】椎骨・脳底動脈（VBA）系の脳血流自動調節能（AR）を，経頭蓋Color Duplex Sonography（TCDS）により体位変換時のVBA血流動態の連続モニタリングから評価し，意義を明らかにする．【方法】健常成人5例（平均35歳），各種疾患群6例（平均66歳）：高血圧（HT）2例，糖尿病を伴うラクナ梗塞（LI）・脊髄小脳変性症（SCD）・肝硬変に伴うめまい各1例，原因不明のめまい1例を対象とした．TCDSは，Sonos5500（Philips）のS3探触子を固定装置（Sonopod）に装着，BA又はVA（V4）の血流動態を連続モニタリングし，同時にベッドサイドモニター（日本光電BSM2301）にて，上腕血圧，心拍，呼吸，酸素飽和度を1分毎モニリングした．体位変換は，臥位又は座位3-5分，立位3-5分（症状出現で中止）を，2回繰り返した．評価は，a）臨床症状（めまい，たちくらみ，失神など），b）血圧：収縮期・平均・拡張期血圧（SBP，MBP，DBP），c）TCDS: Time-averaged maximum velocity（Vmax）とPulsatility index（PI），d）Estimated Cerebrovascular Resistance（eCVR）=MBP/VmaxとAutoregulation Index（ARI）=（ΔeCVR/ΔMBP），ΔeCVR=（eCVR2-eCVR1）/ eCVR1，ΔMBP=（MBP2-MBP1）/MBP1にて行った．【結果】a）臨床症状：LIとSCD例で，起立中めまいが，出現し継続不能であった．b）血圧：モニタリング中に，全例DBP≧10mmHgの変化を認め，うち正常2例と疾患群CI1例を除く全例でSBP≧20mmHg変化をみたが，起立に伴う低下は1例のみであった．c）TCDS: 疾患群で，Vmaxの変化が小さく，PI変化は大きい傾向があった．d）eCVRとARI：疾患群で低い傾向があった．【結論】TCDSによる体位変換時の血流動態連続モニタリングは，VBAのAR評価に有用である．

P(3)-281
局所性多汗症の病態解析

愛知医科大学医学部生理学講座（統合）
犬飼洋子，岩瀬　敏，西村直記，佐藤麻紀，清水祐樹，桑原裕子，菅屋潤壹，佐藤元彦

【目的】温熱性多汗は，無汗部の代償性が多いことを経験している．的確な治療への導入のための解析法を確立するため，経験した症例をまとめた．【方法】多汗を訴える14名に，Minor法（全身発汗分布），レーザードップラー血流測定（局所皮膚血流量），赤外線サーモグラフィ（全身皮膚温分布）を，暑熱条件下（室温40℃）で行った．適応例には画像診断を施行した．【結果】発汗分布により以下のように分類された．Ⅰ．全身性半側性多汗症（41～68歳の男女4名）：対側の全身性片側性無汗による代償と考えた．正中で突出する頸部椎間板ヘルニアがあり，無汗は頸髄での圧迫側の中心動脈の循環障害によると思われた．Ⅱ．分節性片側性多汗症（10名）．a．一側の顔面から頸髄領域までの多汗と顔面紅潮（harlequin症候群）（1歳9か月，2歳1か月，5歳6か月，9歳，いずれも男児）．対側の頸部交感神経幹節前線維の損傷による無汗の代償と考えた．Horner症候群がない幼児3名は既往歴がなく，障害側と分娩時頭位での頸部牽引側とが一致することから，原因に分娩の関与を推察している．b．境界明瞭な片側性顔面～頸髄領域分節性多汗（63歳男性，74歳女性，37歳女性）．その隣接下位領域の無汗の代償といえる．正中から約3mm外側で最も突出する頸部椎間板ヘルニアがあったが，発症機序は不明である．c．その他の症候性分節性片側性多汗．頸部多汗側の対側胸部過伸展側の胸部交感神経幹損傷による無汗部の代償（63歳女性），胸部多汗部の隣接上部レベルの肺癌の交感神経幹浸潤による無汗の代償（46歳男性），顔面片側多汗（発汗減少側ともにpatchy）側にAdie瞳孔を伴うRoss症候群（38歳女性）．ともに原疾患の治療を必要とした．【結論】多汗症を的確な治療に導入するために，全身発汗分布，ほぼ全身の皮膚血流量，サーモグラフィにて局所無汗部位の有無，部位，病態を精査することが肝要である．

P(3)-282
睡眠時無呼吸における交感神経活動ーsingle-unit MSNA解析による評価ー

[1]金沢市立病院神経内科，[2]金沢市立病院呼吸器内科，[3]金沢市立病院循環器内科
杉山　有[1]，猪俣純一郎[3]，中積泰人[2]，高田重男[3]

【目的】第52回本学会において，睡眠時無呼吸（SAS）症例の筋交感神経活動（MSNA）は，無呼吸低呼吸指数（AHI）と明らかな正の相関があることを示した．しかしSAS症例ではMSNA亢進への偏りにより，重症度の高い症例の評価が，不十分である可能性についても言及した．そこで今回は，新たにSAS症例のsingle-unit MSNA解析を行い，これまでのburst数の評価法との比較を行い，single-unit MSNA解析の優位性に関して検討した結果を報告する．【方法】対象：当院呼吸器科を受診し，SASを疑われ，または診断された症例で，ポリソムノグラムとSingle-unit解析を含むMSNAを施行された43症例．【方法】タングステン電極を右腓骨神経に刺入．筋電計と積分装置を用いてMSNAの原波形と積分波形を記録．心電図肢誘導と，耳朶より血圧，脈波を同時に記録．全例において，従来と同様の分時burst数（BR）と，解析ソフトを用いてsingle-unitの分時spike数をCluster解析により算出し，それぞれAHIとの相関に関して，Personの相関係数を求めて検討した．また，CPAP治療例を含めたAHI＜5の軽症例と，AHI≧30の重症例で，一心拍あたりのspike数についても比較検討した．【結果】AHIとの関係では，従来のburst数を計測するBR（r= 0.749）に比して，single-unit MSNA解析によるspike/min（r= 0.825）の方が強い相関を示した．BRとspike/minは軽度の相関を認めたが，必ずしも直線的ではなかった．またAHI高値の睡眠時無呼吸重症例では，一心拍間のmulti firingが増加することを確認した．【結論】以上の結果より，元来MSNA高度亢進に偏りのあるSAS症例群において，特に重症例では一心拍間のmulti firing増加の影響もみられるため，これまでのburst数の評価では過小評価されていたが，single-unit MSNA解析ではSASの重症度を反映するAHIとより高い相関があることから，この手法がSASに合併する交感神経過緊張を評価する点で優位性が高いと理解された．

P(3)-283
東日本大震災における多発性硬化症および視神経脊髄炎への影響に関するアンケート調査

[1]東北大学病院神経内科，[2]広南病院神経内科，[3]東北厚生年金病院神経内科，[4]仙台市立病院神経内科，[5]東北大学多発性硬化症治療学
中島一郎[1]，金森洋子[1]，高井良樹[1]，佐藤　滋[2]，藤盛寿一[3]，樋口じゅん[4]，三須建郎[5]，黒田　宙[1]，藤原一男[5]，青木正志[1]

【目的】2011年3月11日に発生した東日本大震災が多発性硬化症（MS）や視神経脊髄炎（NMO）の病勢に影響を与えた可能性を考え，震災時仙台市内4施設に通院中であった患者を対象に調査を行なった．【方法】震災前後1年間の状態が把握できたMSおよびNMO外来通院患者計203名を対象に震災前後1年間の再発回数，重症度スコア（EDSS），臨床症状およびMRI所見の変化について解析した．さらに，2011年7月～8月にこれらの患者にアンケート調査を行った．アンケートは震災後の治療状況，避難の有無，体調の変化等について7項目の質問からなり，ストレスの程度の尺度にはVASを使用した．【結果】アンケートはMS患者131名，NMO患者58名から回答があった．いずれも震災前後1年間の平均再発率に有意な差はなく，EDSSも震災後1年間で有意な変化がなかった．対象患者の約1/4が震災発生直後に避難生活を余儀なくされたが，避難生活の有無による再発率の差はなかった．治療を中断したMSのうち，震災後1年間に再発がみられたのは29%だけであったが，NMOでは中断した4名全員が1年内に再発した．MS，NMOいずれにおいても震災後は震災前に比べて有意にストレスVASスコアが上昇していたが，ストレスの程度と再発の関連は認められなかった．【結論】対象患者の約1/4が震災後避難所などに避難していたことが明らかになり，一部の患者では治療の中断が生じた．震災によるストレスはMSやNMOの疾患活動性に大きく影響することはなく，避難生活も影響が少なかったと思われる．仙台市内においてはほとんどの医療機関が1ヶ月以内に通常診療に戻ったものの，NMOにおいては治療中断が再発に繋がりやすく，災害時の薬剤供給体制は整えておく必要があると思われた．

P(3)-284
岩手県における在宅重症神経難病患者の災害時支援体制：大震災後の進捗

国立病院機構岩手病院神経内科
千田圭二，高野里菜，佐藤智彦

【目的】私たちは，岩手県の在宅重症神経難病患者災害時支援に関して，'08年6月以降，アンケート調査を繰り返し実施してきた．今回，第6次調査を実施した．第4次（'10年10月），第5次（'11年3月）の結果と比較しながら大震災（'11年3月11日発災）後の進捗について分析するとともに，現在の課題を整理し，今後の支援推進の方策を提案する．【方法】第6次調査：対象者は，'12年9月現在，気管切開下または気管切開+人工呼吸器装着（TPPV）下に岩手県内療養中の在宅神経難病患者とした．'12年10月に，県内10保健所の難病担当者にアンケート用紙を送付し，回答を郵送・Fax・電子メールにて回収した．調査内容は第5次までと同様，策定指針の「平常時から準備しておくべき難病患者支援体制」の保健所パートを網羅する18項目について，実施の有無を質問した．実施度（各項目の実施比率）と総合実施度（全項目の実施度の合計）を算出し，比較検討した．【結果】第6次調査：全保健所から回答を得た．対象患者は31（気管切開8，TPPV 23）人であった．災害時支援体制18項目の全県での総合実施度は7.8であり，4次調査の7.7，5次調査の8.2と同等であった．低実施度（≦ 0.25）の項目は5項目（広域連携の準備，リハーサル，耐震診断・耐震対策，避難所・避難方法の確保，地域自主防災組織への協力要請）あり，第5次調査までとほぼ同じであった．低実施度項目は，実施難度の高い項目と担当者が把握していない項目とに大別できた．【結論】岩手県の在宅重症神経難病患者災害時支援の進捗は完全に頭打ちになった．災害時支援体制をより充実させるために，難病担当者への働きかけ，実施難度の高い項目への対策，および県・保管所と関係機関の効率的連携が必要であるが，どの段階においても具体策を明示することが肝要である．

P(3)-285
重症神経難病療養者における災害時への備えに関する実態

[1]岐阜市民病院神経内科，[2]岐阜大学神経内科・老年学分野，[3]岐阜大学医学部附属病院
田中優司[1,2]，堀田みゆき[3]，山田　恵[2]，林　祐一[2]，木村暁夫[2]，犬塚　貴[2]

【目的】近年の災害，特に東日本大震災での経験から，平時から災害対策が必要である．特に在宅人工呼吸器を使用している重症神経難病療養者では停電時の電源確保や作動停止時の対応など平時からの備えが重要である．そこで在宅人工呼吸器使用中の重症神経難病療養者の災害時への備えに関する実態調査を行い今後の課題を検討した．【方法】対象は在宅人工呼吸器中の筋萎縮性側索硬化症の療養者．保健所保健師の訪問時に災害対策調査票を用い，本人・家族から聞き取り調査にて療養者の属性（人工呼吸，医療処置・医療機器，生活・居住環境の状況など），災害時の準備状況，医療機器類（吸引器，バックバルブマスク，人工呼吸器の内部・外部バッテリー，外部電源，その他の電源使用機器）を確認した．倫理的配慮として倫理審査委員会で承認を得た．【結果】研究協力が得られた療養者は21名（Tracheostomy mechanical ventilation（TV）療養者17名，Noninvasive positive pressure ventilation（NPPV）療養者4名）．要援護者登録57%（TV療養者65%，NPPV療養者25%）と水の確保52%（TV療養者65%，NPPV療養者25%），電力会社等への情報提供71%（TV療養者94%，NPPV療養者0%），吸引器の準備は充電型67%・足踏み式24%，蘇生バッグの準備76%，内部バッテリー作動時間は360分以上が79%，外部バッテリーの準備62%（TV療養者85%，NPPV療養者25%）であった．【考察】本調査から要援護者の登録がTV療養者35%，NPPV療養者75%で未実施であり，外部バッテリーはTV療養者15%，NPPV療養者75%が準備できていなかった．TV療養者とNPPV療養者の間には災害対策に大きな差がある．平時からの電源確保は課題である．また調査自体を通じて保健所保健師の訪問が定期的に行えるようになり難病療養者の状況把握がより詳細になり課題が捉えやすくなった．

P(3)-286
東日本大震災での広域搬送の課題と今後

[1]静岡てんかん・神経医療センター神経内科，[2]あきた病院神経内科
溝口功一[1]，小尾智一[1]，和田千鶴[2]，豊島至[2]

【目的】平成23年3月11日に発生した東日本大震災で行われた神経難病患者の広域搬送の課題を抽出し，今後おこりうる広域災害に備えるため，神経難病患者の広域搬送の仕組みについて，考察を加えることを目的とする．【方法】東日本大震災で神経難病患者を送りだした3病院と患者を受け入れた7病院に，平成24年6月アンケート調査をおこなった．調査内容は，搬送された患者数・状態，搬送依頼・受け入れの連絡方法，搬送時の問題点，広域搬送の必要性などである．【結果】東日本大震災では調査した3病院から神経難病患者を含む140名の患者が搬送された．送り出した病院は，被災のため病院機能が低下し，発災3日めに，搬送の決断がなされ，県災害対策本部等を通して，搬送依頼が行なわれた．搬送手段は県災害対策本部等で調整され，搬送は陸路と空路で行われた．一方，受け入れた7病院では，行政や国立病院機構等からの要請で，57名の患者を受け入れた．搬送に伴う課題として，神経難病患者の広域搬送に関わる仕組みがなかったこと，神経難病患者の空路搬送での経験が不足していたこと，搬送に同乗した医師の帰院方法が保証されていなかったこと，搬送された患者が元の病院の帰院する際に，移動手段や費用面で円滑にいかなかったことが挙げられた．【結論】神経難病患者の搬送は，患者の生命を守るため，また，被災地内の病院負荷を減じるために必要である．搬送を円滑に行うためには，日本神経学会などが，災害時に利用できるよう，平時から，神経難病患者を受け入れる病院のリスト化を行なっておき，発災時には，行政との連携が速やかにとれるようにしておくことが望ましい．また，搬送時の経験や搬送に関わる医師の問題は，日本DMATとの連携を図っていくことが必要であると考えられた．

P(3)-287
東日本大震災におけるギラン・バレー，フィッシャー症候群の発生状況についての検討

[1]東北大学病院医学部神経内科，[2]東北厚生年金病院神経内科
坪井博文[1,2]，菅野直人[1]，竪山真規[1]，長谷川隆文[1]，中島一郎[1]，黒田　宙[1]，藤盛寿一[2]，菊池昭夫[1]，西山修平[1]，加藤量広[1]，金子仁彦[1,2]，小林理子[1,2]，石垣あや[2]，青木正志[1]

【目的】ギラン・バレー症候群（Guillain-Barre syndrome: GBS）やフィッシャー症候群（Fisher syndrome: FS）は，先行感染等を契機とした免疫学的機序によって引き起こされる急性の末梢神経疾患である．東日本大震災後に感染症を含めた疾患の発生頻度の増加が報告されているが，GBS，FSの多くは先行感染を伴うため関連した増加が予想される．本研究では，震災後におけるこれら疾患の発生頻度および臨床的特徴の変化について検討することを目的としている．【方法】被災県の中核病院2施設において，2007年1月-2011年12月の間にGBSまたはFSを新規発症した38例（19-74歳）を対象とした．震災前（2007年1月-2010年12月），震災後（2011年1月-2011年12月）の2群に分けて，新規発症者数，発症時年齢，性別，先行感染の種類，神経学的所見，脳脊髄液所見，神経伝導検査，重症度分類（Hughes functional grade），治療，予後について検討を行った．【結果】震災前のGBSおよびFSの新規発症者数は6.0 ± 0.8例/年であったが，震災後は14例と増加していた．全体の発症時年齢は45.0 ± 17.7歳であった．震災前後の2群間で有意差を認めた項目はなかったが，震災前の先行感染が呼吸器 10例，消化器 4例に対して，震災後は呼吸器 3例，消化器 7例と変化を認めていた（p=0.06）．【結論】東日本震災後にGBS，FSの新規発症患者数は増加を認めた．臨床的特徴については震災前後で明らかな変化はみられなかった．

O(4)-1-1
パーキンソン病大脳皮質におけるアクアポリン発現とα-synuclein病理の検討

[1]福島医科大学病院神経内科，[2]新潟大学脳研究所神経内科，[3]新潟大学脳研究所病理
星　明彦[1]，角田綾子[1]，宇川義一[1]，西澤正豊[2]，他田真理[3]，柿田明美[3]，高橋　均[3]

【目的】神経変性疾患において，水チャネル蛋白-アクアポリン（AQP）について注目した研究は少ない．これまで我々は，アルツハイマー病（AD）脳におけるamyloid β peptide（Aβ）沈着に関連し，アストロサイトのAQP4およびAQP1発現が有意に変化することを報告した．そこでもう一つの代表的な神経変性疾患であるパーキンソン病（PD）における同分子の発現を検討した．【方法】PD剖検例の側頭葉皮質におけるα-synuclein（α-syn）の細胞病理とGFAPに標識されるアストロサイトにおけるAQP1/AQP4の発現を免疫組織化学的に検討した．PDは認知症の有無を考慮せず，dementia with Lewy bodies（DLB）の組織病型分類に従いneocortical（n = 4），limbic（5），brainstem（2）群に分類した．Aβ沈着からみるとneocortical群はBraak stage B/Cに相当し，limbic/brainstem群では同stage 0の症例を選んだ．コントロール群（5）とも比較した．【結果】neocortical群では，AQP4の発現は反応性アストロサイトの突起において明瞭に亢進し，またAQP1陽性アストロサイトも多数観察された．一方，limbic/brainstem群では反応性アストロサイトを認めた例もあったが，AQP1/AQP4発現はコントロール群のそれと違いはみられなかった．neocortical群の下側頭回皮質5-6層においては，AQP1とα-syn発現レベルに負の相関関係があった．【結論】neocortical群では他の群と比較しアストロサイトにおけるAQP1/AQP4の発現亢進が明らかであった．これらの変化はPDにおけるα-synやAβの蓄積過程，あるいはその後のプロセスに関与している可能性が考えられた．

O(4)-1-2
パーキンソン病では嗅上皮にレビー小体病理が出現する

[1]国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部，[2]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科，[3]東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
齊藤祐子[1]，塩谷彩子[1]，村田美穂[2]，村山繁雄[3]

【目的】Braakらの，レビー小体病理デュアルヒット仮説では，口腔から扁桃・舌咽神経・腸管・迷走神経の外因の進入経路に加え，鼻腔から嗅上皮を経て，嗅球に到達する経路が想定されている．しかしこれまでに，嗅上皮にレビー小体病理が出現したとの記載はない．我々は連続剖検例で，嗅上皮でのレビー小体病理の出現を，免疫組織学的に検索を行った．【方法】2008年から現在までの，連続成人開頭剖検例28例に関し，篩板を頭蓋内から鋸で採取し，ホルマリン固定後，EDTA脱灰を行った．5mmでステップ標本を作製後，パラフィン包埋し，6μm厚連続切片を作成した．脱パラフィン後，HE染色，抗リン酸化αシヌクレイン単クローン（psyn64）・多クローン（pSer129）抗体，抗PGP 9.5抗体，抗リン酸化ニューロフィラメント（SMI31）抗体免疫染色で評価した．神経病理学的診断は，変性型老化性変化を網羅的に検索する方式を採用し，行った．【結果】男性20例，女性8例，年齢は24歳から89歳で，平均71.5歳であった．パーキンソン病（PD）4例（うち1例は認知症，1例はMCIを伴う），レビー小体型認知症（DLB）2例，偶発性（黒質脱色素なし）レビー小体病7例，発症前（黒質脱色素あり）レビー小体病1例に分類された．PDでは4例中3例の嗅上皮にレビー小体病理を認めたが，DLB2例では陽性所見を認めなかった．また偶発性レビー小体病7例中2例にも，レビー小体病理を認めた．高齢者連続剖検例の検討では，偶発性レビー小体病で89%，発症前レビー小体病では100%の嗅球にレビー小体病理を認める．嗅上皮はおよそ4週間の周期で置換するとされている点が，嗅球より陽性率が低い原因の可能性を考えた．【結論】嗅上皮のレビー小体病理の出現を初めて確認し，嗅上皮からの外因エントリー仮説に矛盾しない結果を得た．

O(4)-1-3
パーキンソン病における交感神経節前ニューロン及び線維の検討

[1]東京都健康長寿医療センター神経病理/高齢者ブレインバンク，[2]同病理診断科，[3]同神経内科，[4]国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
初田裕幸[1,2]，高尾昌樹[1]，内野彰子[1]，隅蔵大幸[1]，野上　茜[1]，伊藤慎治[1]，金丸和富[3]，齊藤祐子[4]，新井冨生[2]，村山繁雄[1]

【目的】パーキンソン病（PD）の自律神経障害は交感神経節前・節後ニューロンの両方の障害により生じるとされるが，その節前ニューロンの障害の程度について明確にするのを目的とする．【方法】正常コントロール（NC）17例（平均78歳；男:女=10:7）及びPD 17例（83;11:6），レビー小体型認知症（DLB）14例（82;8:6），多系統萎縮症8例（72;3:5）の第12胸髄のパラフィン包埋6μm厚切片のKlüver-Barrera染色および同レベル前根のエポン包埋準薄切片トルイジン青染色標本を作製し，中間質外側核（IML）の神経細胞数および前根の有髄線維の径とその密度を算出した．IML細胞数は，標本12枚の両IMLにおいて核小体を確認しえた神経細胞の和を求めた．【結果】NCのIML細胞数の平均が63個であるのに対し，PD 34，DLB 31，MSA 18と有意に減少していた．NCの1mm^{2}あたりの平均有髄線維密度は11090本（うち6μm以下7241本）に対し，PDは9616（5572），DLBは10700（6173），MSAは8622（5200）と有意に小径の有髄線維数が減少していた．またヒストグラムでもNCでは3-4μmの大きなピークと10μmに小さなピークを持つが，PD/DLBではそのピークの差が小さく，0-3μmの有髄線維数は有意に減少していた．さらにPD/DLB計31例のうち体位変換試験で収縮期血圧が20mmHg以上の降下もしくは起立性循環障害による失神を認めた（OHあり）12例の密度は10159本（5482本）であるのに対し，OHなし19例は9877（5873）で，NCと比しともに有意に小径の有髄線維が減少しているのに加え，OHありの症例のみ有意に小径/大径比が低値であった．またIMLの細胞数は，OHなしは36個，OHあり27で，OHなしはNCより有意に少なく，OHありより有意に多かった．【結論】PDに加え，DLBにおいて，節前ニューロン及び節前線維B-fiberが多く含まれる前根の径3μ以下の有髄線維は有意に減少し，また，起立性低血圧の責任病巣の一つである可能性がある．

O(4)-1-4
Kii ALS/PDCにおける小脳の免疫組織化学的検討

[1]東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク，[2]三重大学医学部神経内科，[3]鈴鹿医療科学大学保健衛生学部
森本　悟[1]，初田裕幸[1]，小久保康昌[2]，葛原茂樹[3]，村山繁雄[1]

【目的】Kii ALS/PDCはタウオパチーを特徴とする疾患であるが，病変分布についての報告は少ない．今回，病変の広がりを検討すべく，小脳について詳細な検討を行った．【方法】Kii ALS/PDCの10連続剖検例の小脳を用いて，ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックより，6μm/9μm厚の切片を作成し，H.E. K.B.染色，Gallyas- Braak鍍銀染色に加え，以下の各種抗体を用いて免疫組織化学的に検討した．リン酸化(p-)tau（AT-8, Pser242），Aβ（12B2），p-α-synuclein（#64），p-TDP-43（Ps409/410），ubiquitin，p62，ubiquilin2，calbindin．【結果】Torpedo，grumose変性を全例に認め，8例（80%）には多核或いは異常局在を示すPurkinje cellsが散見された．また，免疫染色ではp-tauの陽性構造物のみを認め，白質及び歯状核には全例，5例（50%）のPurkinje cellsにAT-8陽性所見が存在した．またその5例はPDC或いはALS with dementiaの表現型を有し，ALS単独例に比して病変が強い傾向にあった．また，Bergmann gliaやgolgi cellにおけるp-tauの蓄積を認め，分布の多様性を認めた．【結論】Guamanian ALS/PDCにおいて，多核かつ異常局在を示すPurkinje cellsが存在し，Kii ALS/PDCでは歯状核にNFTが出現すると報告されている．本疾患では，小脳にまで広範なAT-8陽性所見の分布が確認された．また，これまでに報告の少ないPurkinje cellsにおけるp-tauの蓄積を認め，多彩なグリア病変も合わせて存在した．Kii ALS/PDCにおける特異な小脳病変を報告した．

O(4)-2-1
アルツハイマー病におけるエストロゲンレセプターの役割

[1]大阪市立大学病院脳科学講座，[2]スペインバレンシア大学医学部生理学部門
軸丸美香[1,2]，井上正康[1]，Viña José[2]

【目的】アルツハイマー病の罹患率は他疾患と同様に**性差**があり，閉経後の女性で罹患率が上昇することが知られている．私達はアルツハイマー病の病態解明の手がかりとして，「**閉経**」に注目し，***β*アミロイド**タンパクの毒性発現機構について**エストロゲンレセプター**との関連に着目して検討を行った．【方法および結果】ラット副腎髄質由来細胞株であるPC12細胞を用いて，アミロイドβタンパク毒性をトリパンブルー染色による細胞生存率で測定したところ，17β-estradiolによる，アミロイドβ毒性に対する細胞保護作用を認め，その作用は成人女性の血中濃度とされる0.2nMで効果が高いことを確認した．その際，ウエスタンブロット法によるタンパク定量では，エストロゲンレセプターαは，アミロイドβ単独添加群において発現が上昇していた．また，各種ストレス負荷によりエストロゲンレセプターαの発現量を調製すると，エストロゲンレセプターαの増減と，ミトコンドリアにおいてアミロイドβと結合するAβ-binding alcohol dehydrogenase（ABAD）の発現には正の相関が認められた．更に，siRNAを用いてエストロゲンレセプターαをノックダウンすると，アミロイドβ添加時の細胞生存率が上昇し，その生存率はアミロイドβおよびエストロゲン添加群と有意な差を認めなかった．【結論】**アミロイドβタンパクの毒性発現経路にエストロゲンレセプターが関与する可能性**が示唆されたことにより，閉経期に生じるエストロゲン分泌量の低下が，組織におけるエストロゲンレセプターの上昇をもたらし，その結果，アミロイドβタンパクの毒性発現に関与する可能性を示唆している．一連の考察は，**閉経女性におけるアルツハイマー病罹患率上昇の成因**と関連すると考えられる．

O(4)-2-2
血清アルブミンアミロイドベータ蛋白複合体の濃度はアルツハイマー型認知症で低下する

大阪市立大学大学院医学部老年科神経内科
山本圭一，嶋田裕之，安宅鈴香，安井昌彰，山川義宏，武田景敏，田村暁子，伊藤和博，正木秀樹，蔦田強司，三木隆巳

【目的】脳から血中へのアミロイドベータ蛋白（Aβ）のクリアランスの低下は，アルツハイマー型認知症（AD）の発症に重要な役割を果たしている．Aβは血中では，生理的にアルブミンと結合し運搬され，血中でのフリーの状態のAβの濃度は維持されている．過去に報告されている通り，血漿中のフリーのAβの濃度は，非認知症患者群とAD患者群で差はない．そこで我々は，脳から血中へのAβのクリアランスが低下しているAD患者では，血中のフリーのAβの濃度の変化はないが，その代償として血清中アルブミンAβ複合体の濃度が低下しているのではないかと仮説を立て，検証した．【方法】2008年から2012年までの間に，当科に外来通院された44例の認知症を有さない他疾患の患者，45例のAD患者を対象に，インフォームドコンセントを得た後，血清採取を行い，アルブミンAβ複合体の濃度とADの有病率の関連について，横断的に検証した．【結果】過去に報告されている通り，血漿中のフリーのAβの濃度は，対象患者群とAD患者群で差はなかった．しかし，血清アルブミンAβ複合体の濃度に関して対象患者群に比べAD患者群では有意に低下していることが確認された．また単変量解析にて，血清アルブミンAβ複合体濃度の低下と，ADの有病率の上昇との関連が認められた（OR, 0.27; 95% CI, 0.14-0.51）．この関連は，年齢，性別，ApoE4アレルの数，血漿中のフリーAβの濃度を加味した多変量解析にても有意であった．また，血清アルブミンAβ複合体の低下は，ADの進行と関与していると報告されている脳脊髄液中のリン酸化タウ蛋白濃度の増加と相関があった（r=-0.43, P=0.0090）．【結論】生化学的にADの進行を判定するには，今までは侵襲性の高い髄液検査が必要であった．今回の検証にて，血清アルブミンAβ複合体の濃度を測定することで，簡易に判定できる可能性があることが分かった．

O(4)-2-3
原発性進行性失語（Primary Progressive Aphasia: PPA）におけるPiB-PETの有用性

[1]大阪市立大学老年内科・神経内科，[2]理研分子イメージング科学研究センター，[3]大阪市立大学大学院医学研究科脳神経科学
武田景敏[1]，鳴田裕之[1]，安宅鈴香[1]，田沢周作[2]，高橋和弘[2]，和田康弘[2]，
安井昌彰[1]，田村暁子[1]，山本圭一[1]，伊藤和博[1]，正木秀樹[1]，蔦田強司[1]，
森　　啓[3]，渡邊恭良[2]，三木隆巳[1]

【目的】原発性進行性失語症（PPA）はこれまで進行性非流暢性失語（Primary progressive nonfluent aphasia: PNFA）と意味性認知症（Semantic dementia: SD）に分けられ前頭側頭葉変性症の一部として分類されてきた．しかし近年になりGorno-Tempiniらにより第3の亜型としてLogopenic型（Logopenic progressive aphasia: LPA）が提唱された．これら疾患における病理学的背景は多彩である．今回我々はPiB-PETを用いてPPAの病理学的背景を検討した．【方法】2007年4月から2012年11月まで外来を受診した失語症患者でPPAの診断基準（Gorno-Tempiniら2011）を満たすPPA患者5名（PNFA 1例，SD2例，LPA2例，平均年齢 74.2±6.1歳，罹病期間 5±4.6年）に脳MRI，PiB-PET，FDG-PETを施行した．PETカメラ Eminence B/L（Shimazu製），PiBの投与量は555±185 MBq，撮影は70分間の頭部dynamic 収集で行い，後期50分～70分加算データによるSUVR値を算出した．PiB集積が高い皮質の平均値をMSUVRとし，MSUVRと各皮質ROIのSUVを検討した．【結果】脳MRIの評価ではSD，LPAの症例で側頭葉の萎縮を認めた．FDG-PETではPNFA例では前頭側頭葉，SD例では左側頭葉前方部，LPA症例では左頭頂側頭葉に代謝低下を認め，それぞれ臨床診断を支持する結果であった．PiB-PETでは5例中2例（PNFA 1例，LPA1例）が視覚的評価で陽性であり，楔前部，後部帯状回でそれぞれPiBの集積を認めた．MSUVRはPNFA例1.56，LPA例 1.65とカットオフ値（1.5）以上であった．【結論】PiB陽性の2例は，通常ADでPiB集積を認める楔前部，後部帯状回に高い集積を認め，AD病理の関与が疑われた．従来の検査法ではPPAの病理学的背景としてのADの鑑別は困難である．今回の検討でPPAの病理学的背景を推察するのにPiB-PETが有用であると考えられた．

O(4)-2-4
東日本大震災後の認知症の調査

[1]東北大学病院老年医学分野，[2]こだまホスピタル
古川勝敏[1]，大槻真理[1]，樹神　學[2]，荒井啓行[1]

【目的】大規模災害による大きな環境の変化は我々の健康状態に変化を及ぼすことは想像に難くない．我々は2011年3月11日に発生した東日本大震災後の認知症の症状の変化について調査検討を行った．【方法】被災したアルツハイマー病（AD）患者を対象に認知機能と精神行動異常（Behavioral Psychological Symptoms of Dementia: BPSD）の変化を調査検討した．宮城県内の2つの病院において震災2-4か月後および12-15か月後にAD患者を対象に神経心理検査Minimental State Examination（MMSE）とNeuropsychiatric Inventory Questionnaire（NPI-Q）を施行し，（A群）非被災群（M/F=9/11），（B群）避難所生活をしなかった被災群（M/F=9/9），（C群）避難所生活をした被災群（M/F=8/9）の3群に分けて比較検討した．【結果】震災後2-4か月後のMMSEの震災前に比べての震災後の増悪度は，非被災群（A群）に比し，避難所生活をしなかった被災群（B群），避難所生活をした被災群（C群）とも大きかった．NPI-Qの震災前に比べての震災後の増悪度は非被災群（A群）に比し，避難所生活をしなかった被災群（B群），避難所生活をした被災群（C群）とも大きく，かつC群はB群に比し増悪度が大きかった．すなわち非被災者に比し被災者は，震災直後，認知機能，BPSDとも有意に増悪していることが明らかになり，かつその程度は避難所生活を強いられた患者に顕著であった．また震災12-15か月後のMMSEおよびNPI-Qは，いずれの群においても数値の改善を認めたが，震災前のレベルには復帰していなかった．【結論】今回の大震災による被害の中心が東北地方の沿岸部であったこともあり，被災者の多くは高齢者であり，認知症患者も多く含まれている．避難所生活を強いられた認知症患者が精神的に混乱し，認知症症状の変化をきたしたことは非常に残念な結果であった（Lancet 377（9778）：1652，2011，J Neurol 259（6）：1243，2012.）．

O(4)-3-1
脳梗塞急性期患者における尿酸の予後への影響：Fukuoka Stroke Registry

[1]白十字病院神経内科･脳血管内科，[2]九州大学大学院医学研究院病態機能内科学，[3]九州労災病院脳血管内科，[4]九州大学病院救命救急センター
熊井康敬[1]，石川英一[1]，松尾　龍[2]，古田芳彦[3]，鴨打正浩[2]，杉森　宏[4]，
吾郷哲朗[2]，小路祥紘[1]，入江克実[1]，北園孝成[2]

【目的】脳梗塞患者の予後に及ぼす尿酸の影響については不明である．今回，我々は福岡脳卒中データベース研究（Fukuoka Stroke Registry: FSR）のデータを用いて急性期脳梗塞患者における予後に及ぼす尿酸の影響について検討した．【対象と方法】1999年6月から2012年8月までにFSRに登録された発症24時間以内かつ発症前に自立していた脳梗塞患者4，217例を対象とした．尿酸値別に男性2，615例を低尿酸群（UA＜3mg/dl:79例），中尿酸群（3≦UA＜9mg/dl:2，461例），高尿酸群（UA≧9mg/dl:75例）に分け，女性1，512例を（UA＜3mg/dl:145例），中尿酸群（3≦UA＜8mg/dl:1，323例），高尿酸群（UA≧8mg/dl:44例）に分けた．臨床的背景因子について検討し，尿酸値と急性期増悪（入院中NIHSS2点以上増悪），退院時機能予後不良（退院時mRS≧2），入院中死亡との関連についてロジステック回帰分析で評価した．【成績】男性では尿酸値が高くなるほど高血圧，心房細動，慢性腎臓病の頻度が高く，糖尿病の頻度が低かった．女性では尿酸値が高くなるほど高血圧，慢性腎臓病，虚血性心臓病の既往の頻度が高かった．女性で中尿酸群の入院時NIHSS（0-8）の頻度は，高尿酸群と低尿酸群と比べて高かった（$p<0.0001$）．退院時機能予後不良は，男性では高尿酸群で多く（オッズ比2.84，1.47-5.52 [95%CI]，$p<0.005$），女性では低尿酸群で多かった（2.02，1.20-3.46，$p<0.01$）．急性増悪と入院中死亡について有意な差はみられなかった．【結論】急性期脳梗塞患者において，男性の高尿酸血症と女性の低尿酸血症は退院時機能予後不良への関与が示唆された．

O(4)-3-2
脳卒中患者では転倒と関連した頭部および下肢への外傷リスクが高い

[1]東京医科歯科大学病院救命救急センター，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
白石　淳[1]，大友康裕[1]，水澤英洋[2]

【目的】脳卒中患者の外傷リスクと特徴，その転帰は十分に理解されていない．本研究の目的は，多施設前向き重症外傷データベースである日本外傷データバンクを用いて脳卒中患者の外傷の特徴を明らかにすることである．【方法】日本外傷データバンクの登録症例から，外傷診断と重症度，生死の転帰が明記された脳卒中既往例と，年齢性別を一致させ脳卒中既往の無い対照例を，傾向スコアマッチング法を用いて1:3の比率で選択し，受傷機転，外傷部位，転帰の違いを，記述統計と重症度調整後のロジスティック回帰分析を用いて分析した．【結果】94664登録例中60948例の解析可能例から，2396例（3.9%）の脳卒中既往例と，年齢（74.9歳 vs. 74.9歳，P=1.000）と性別（男性 56.3% vs. 56.2%，P=1.000）が良好に一致した（C統計量 0.800）7188例の対照例を選択した．脳卒中既往例は対照例と比較して，転倒が多く（55.4% vs. 35.2%，P＜.001），外傷重症度は軽かった（予測死亡率 12.0% vs. 16.9%，P＜.001）．The Trauma Injury Severity Score（J Trauma 27:370;1987）を用いた重症度調整後モデルで，脳卒中既往例は，死亡リスクの差がなく（オッズ比［OR］0.95，95%信頼区間［95%CI］0.78-1.15，P=.613），the Abbreviated Injury Scale（JAMA 215:277;1977）で定義される重症外傷は頭部（OR 1.44，95%CI 1.29-1.60，P＜.001）と下肢（OR 1.25，95%CI 1.14-1.38，P＜.001）に多く，胸部（OR 0.59，95%CI 0.51-0.68，P＜.001）と脊椎（OR 0.56，95%CI 0.46-0.68，P＜.001）に少なく，より多くの開頭手術を受けていた（OR 1.50，95%CI 1.24-1.81，P＜.001）．【結論】脳卒中患者の転倒と関連した頭部および下肢への重症外傷リスクは高い．転倒リスクの評価と予防介入の手法の確立が求められる．

O(4)-3-3
免疫介在疾患を合併した虚血性脳卒中の臨床的特徴 Fukuoka stroke registry

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学
生野雄二，鴨打正浩，松尾　龍，黒田淳哉，吾郷哲朗，杉森　宏，
北園孝成

【背景】膠原病を始めとする免疫介在疾患（immune-mediated disease:IMD）は急性または慢性の炎症を特徴とし心血管病のリスク上昇に寄与するとされるが，虚血性脳卒中についてその病型など臨床的特徴を多数例で検討した報告はない．【方法】FSR参加7施設に発症7日以内に入院した脳卒中患者のうち平成11年6月からの後向き6530症例，平成19年6月～平成24年6月までの前向き6351症例を対象とし，ICD-10によるIMD合併例を抽出し臨床的特徴について検討した．【結果】IMDは197例（0.015%）に合併しており，慢性関節リウマチ126例，SLE21例，潰瘍性大腸炎16例，全身性硬化症12例，シェーグレン症候群11例，サルコイドーシス5例，ベーチェット病5例，大動脈炎症候群4例，クローン病4例，皮膚筋炎・多発筋炎3例，アレルギー性肉芽腫性血管炎2例，側頭動脈炎2例であった．脳梗塞の臨床病型としてはラクナ梗塞（23%），アテローム血栓性脳梗塞（18%），心原性脳塞栓症（19%），分類不能（40%）と分類不能が最も多かった．分類不能の中では，塞栓源不明塞栓（32%）が最多であり，次いでBAD（17%），不明（15%），大動脈原性塞栓（14%），血管炎（6%），抗燐脂質抗体症候群（6%），脳静脈血栓症（4%），奇異性脳塞栓症（3%），もやもや病（1%）であった．IMD合併例は非合併例に比し女性の比率が高いが（P＜0.0001），他の背景因子に差はなかった．発症時の重症度，急性期増悪および再発の頻度にも差はなかった．前向き症例のみで検討した発症後2年間の再発にも差はなかったが，発症後2年間の死亡はIMD合併例で有意に多かった（P=0.0024）．【結語】IMDの合併は虚血性脳卒中の重症度および増悪・再発に影響を与えないが，発症後の生命予後に関与している可能性がある．

O(4)-3-4
心臓弁手術後に発症する高次脳機能障害に関する検討

国立循環器病研究センター
梶本勝文，長束一行

【目的】心臓手術における死亡率は減少し，明らかな脳血管障害の合併率も低下している．しかし，冠動脈バイパス術後に高次脳機能障害が高率に出現していることが報告され，多くは回復するものの長期間にわたり持続する例も存在することが分かってきた．一方，心臓弁手術後に発症する高次脳機能障害に関する報告はほとんどない．今回の検討では，心臓弁手術後の高次脳機能障害の発症と危険因子，MRI所見との関連について，多施設共同前向きコホート研究によって明らかにすることを目的とした．【方法】全国11施設において施行された心臓弁手術153例（僧帽弁置換術または僧帽弁形成術）の術後高次脳機能障害の発生率，関連因子，MRI所見に関して検討を行った．【結果】術後のMRIで無症候性脳梗塞の数が増加したのは12例（7.8%）であった．術前にMRI T2*画像を撮像した26例のうち，術後のMRI T2*画像で低信号域の数が増加したのは19例（69%）であった．高次脳機能については，僧帽弁置換術または形成術後においても，術後早期から高次脳機能が低下する例が存在することが示された．術後早期の高次脳機能の悪化には年齢との関連が認められた．術前のMRIで無症候性脳梗塞のある群では，ない群と比較して，術前の高次脳機能に低下が認められるものの，術後の変化に有意差はなかった．【結論】心臓弁手術後にも，冠動脈バイパス術後と同様に高次脳機能を含めた脳障害が生じているが，その原因や臨床的意義に関しては更なる検討が必要である．

O(4)-4-1
Asymmetric upper motor neuron disease presenting as corticobasal syndrome

[1]メイヨクリニック・フロリダ神経内科，[2]メイヨクリニック・フロリダ神経病理学
藤岡伸助[1]，中村正孝[2]，Murray Melissa[2]，Zbigniew Wszolek[1]，Dennis Dickson[2]

【目的】We present clinical findings and neuropathology of four patients clinically presenting with asymmetric upper motor neuron disease.【方法】The cases were referred to the CurePSP brain bank with final clinical diagnoses of corticobasal degeneration (CBD).【結果】Review of available medical records revealed a mean age of symptomatic onset of 59 years. All patients had asymmetric clinical features, with asymmetric pyramidal weakness, bulbar signs, and Parkinsonism including bradykinesia, rigidity, or both. Three patients presented with apraxia, two manifested cognitive deficits, and only one showed myoclonus. None of patients showed lower motor neuron signs or sensory deficits. Pathologically, both upper and lower motor neurons were involved; however, neuronal loss, gliosis, and cytoplasmic TDP-43 inclusions were much more severe in the motor cortex than in the brainstem motor neurons or the anterior horns of the cervical spinal cord. The histopathological features of CBD were absent with tau immunohistochemistry.【結論】The results suggest that asymmetrical upper motor neuron predominant presentations of ALS can clinically masquerade as corticobasal syndrome.

O(4)-4-2
西ニューギニア地域における神経変性疾患の実態に関する縦断的研究

[1]総合地球環境学研究所研究部，[2]京都大学・東南アジア研究所，[3]北秋田市民病院，[4]鈴鹿医療科学大学，[5]三重大学，[6]高知医科大学
奥宮清人[1]，和田泰三[2]，藤澤道子[2]，小久保康昌[5]，葛原茂樹[4]，大崎康史[6]，坂本龍太[2]，平田　温[3]，松林公蔵[2]

【目的】西ニューギニア（インドネシア，西パプア）は，グアム島や日本の紀伊半島とならんで，筋萎縮性側索硬化症（ALS）とパーキンソン・痴呆症候群（PDC）が，多発する世界3大多発地域のひとつとして発見され，通常の百倍以上の頻度が報告された（1970年代）が，その後，十分な調査がなされていなかった．同地域住民の神経変性疾患の頻度，症候や予後について縦断的に調査を進め，神経変性疾患の実態を明らかにすることを目的とした．【方法】2001年より2012年に，インドネシア，パプア州，バデ，イアリ川およびエデラ川沿いの村で，現地医師や研究者と協力し，ALSとパーキンソニズムを有する患者について，神経学的な診察を行い，経年的な縦断調査を行った．【結果】60症例の病型を分類した．1）運動ニューロン疾患　28例，そのうち下位運動ニューロン疾患：1例，Possible ALS（上位運動ニューロン徴候が1優位）：10例（認知症はいずれもなし，家族歴ありは2例），Probable-definite ALS：17例（認知症ありは3例，家族歴ありは6例）であった．2）パーキンソニズムとALSの合併例：13例，そのうち認知症の合併は5例，家族歴の合併は2例であった．5）パーキンソン症候群：16例，そのうち認知症の合併は1例，家族歴の合併は6例であった．6）その他，PMR疑（Poliomyeloradiculitis）2例，DRD（Dopa responsive dystonia）1例であった．【結論】西ニューギニア地域の神経変性疾患は，現在も多発していることが判明した．ALSとパーキンソニズムの症状が同一患者で重複しており，認知症の合併と家族内発症も認めた点は，紀伊やグアムのALS/PDCと酷似しており，この3地域の疾患は同一疾患である可能性が高まった．

O(4)-4-3
Bromocriptine mesilateの筋萎縮性側索硬化症に対する医師主導臨床研究

[1]北里大学医学部分子神経学，[2]東部オンタリオ小児病院，オタワ大学医学部小児科学（オタワ，カナダ），[3]東海大学医学部神経内科，[4]東邦大学医学部神経内科，[5]北里大学医学部神経内科
池田穣衛[1,2]，吉井文均[3]，高木繁治[3]，岩崎泰雄[4]，荻野美恵子[5]，永田栄一郎[3]，岩本康之介[4]，大貫優子[3]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）治療薬の開発を目的として，bromocriptine mesilate（BRC，Parlodel：Novartis）をALS患者に投与して安全性と臨床効果を検証した．【方法】本臨床研究では，多医療施設において，孤発性及び家族性の日本人ALS患者50名（実薬：偽薬=40：10）を対象とし，偽薬対照を含むリルゾール併用二重盲検試験を実施した．臨床試験データの統計解析及びBRC の安全性と有効性は各々の外部機関（CMIC及びALS治療計画評価委員会）に委ねた．【結果】本臨床研究への参加に同意が得られた患者総数は49名で，観察期（12週間）を経て本登録基準を満たした試験薬投与患者は38名であった．有効性及び安全性の統計解析対象群データを固定後に投薬情報コードを開示した結果，実薬投与群は31症例，偽薬投与群は7症例であった．本臨床研究期間（72週）中に試験薬との因果関係が考えられる有害事象は認められなかった．その内，有効性解析対象集団としては，最大解析対照群（FAS）は36症例（実薬：29症例，偽薬：7症例）で，FAS 群は全てプロトコール適合群であった．本臨床研究試験データ（及びALS natural history 対照）の統計解析結果から上肢及び下肢機能の維持を始め複数のQOL機能において有意傾向が認められ，さらにALSFRS-Rトータルスコア，頸部筋力維持においても有意傾向が確認された．ALS治療計画評価委員会において，「日本人ALS患者でのBRCの安全性は概ね担保されている」，「BRC投与群において臨床的有効傾向が認められる．Phase 2b/3 臨床試験でBRCの薬効・用量について更なる検証が必要である」との評価を得た．【結論】本臨床研究（Phase 2a）から，BRCの臨床効果についてpositive signal が得られた．

O(4)-4-4
既存薬によるSOD1転写を標的とした筋萎縮性側索硬化症新規治療法の開発

[1]京都大学病院神経内科，[2]京都大学iPS細胞研究所，[3]株式会社リプロセル，[4]京都大学物質ー細胞統合システム拠点，[5]幹細胞創薬研究所，[6]和歌山県立医科大学神経内科，[7]京都大学化学研究所，[8]京都大学再生医科学研究所
村上　学[1]，井上治久[2]，月田香代子[2]，淺井康行[3]，饗庭一博[4]，天貝裕地[5]，山下博史[1]，植村健吾[1]，伊東秀文[1,6]，下川浩輝[7]，上杉志成[7]，中辻憲夫[4,8]，高橋良輔[1]

【目的】家族性筋萎縮性側索硬化症（FALS）の原因タンパク質，変異superoxide disumutase 1（SOD1）の転写を抑制する低分子化合物及び既存薬を同定する．FALS原因タンパク質の転写制御による治療法開発を目的とする．【方法】変異SOD1ゲノムを用い，内在性promoter制御下に分泌型ルシフェラーゼを発現するベクターを構築する．ヒトアストロサイト由来細胞株に導入し恒常的に発現するクローンを樹立し，ハイスループットスクリーニング（HTS）を行い変異SOD1転写を抑制する低分子化合物及び既存薬を同定する．WST-1アッセイで非特異的細胞毒性の可能性を除外後，ELISA，ウェスタンブロッティング（WB）でSOD1発現量の減少，特異性を確認する．変異SOD1トランスジェニックマウスに投与し効果を確認する．ヒット化合物の作用機序を解析し，SOD1転写調節メカニズム及び治療分子標的を同定する．【結果】9，600種類の低分子化合物及び既存薬のHTS及びELISA，WBを完了し，ヒット化合物及び既存薬を数種見出した．ヒットした既存薬Xを変異SOD1に経口投与し，効果判定を行った．既存薬X投与にて脊髄内SOD1発現抑制，神経炎症所見の改善，及び脊髄前角細胞の変性抑制作用を認めた．さらに，表現型の改善及び生存期間の延長を認めた．【結論】FALS新規治療法開発をめざし，HTSシステムを確立し，ヒット化合物及び既存薬を抽出し，in vivoでも効果を有することを確認した．既存薬は速やかな臨床適用も可能であると考えられる．

O(4)-5-1
疾患特異的iPS細胞モデルによる遺伝性パーキンソン病の研究

[1]京都大学大学院医学研究科臨床神経学，[2]京都大学iPS細胞研究所臨床応用研究部門
小芝　泰[1,2]，森實飛鳥[2]，山門穂高[1]，菊地哲宏[2]，皆川栄子[1]，土井大輔[2]，西村周泰[2]，江川斉宏[2]，井上治久[2]，高橋　淳[2]，高橋良輔[1]

【目的】パーキンソン病（PD）の多くは孤発例であるが，家族性PDの責任遺伝子であるLRRK2やゴーシェ病（GD）の責任遺伝子であるGBAなどが孤発例の発症リスク遺伝子であることが判明している．LRRK2遺伝子変異及びGBA遺伝子変異を有する患者由来のiPS細胞を樹立し，これをPDで選択的に変性する中脳ドパミン神経細胞に分化誘導することによって，パーキンソン病病態解明のための細胞モデルを作製することが本研究の目的である．【方法】iPS細胞樹立のため，患者由来皮膚線維芽細胞にエピソーマルプラスミドベクターを用いて初期化誘導遺伝子を導入した．多能性幹細胞としての性質を未分化マーカー発現と三胚葉分化能・奇形腫形成能から確認し，核型解析や導入遺伝子の消失の確認により適正なクローンを選択した．分化誘導は，Serum-free floating culture of embryoid body-like aggregates 法（SFEB法）を基礎とし，時期特異的に分化シグナリングを阻害する低分子化合物や成長因子を加えることによって，中脳腹側への分化誘導を図った．中脳ドパミン神経としての性質は，チロシンヒドロキシラーゼ（TH）などのマーカー発現と高速液体クロマトグラフィーでのドパミン分泌能評価などにより確認した．【結果】（1）LRRK2変異患者3名，GBA変異患者2名及び健常対照者3名由来のiPS細胞を樹立した．（2）LRRK2変異PD患者由来及び健常対照者由来のiPS細胞より分化効率約90%で神経細胞に分化させ，うち10-30%の効率で中脳ドパミン神経を得た．【結論】PDに関連する遺伝子変異をもつiPS細胞を樹立し，これらから中脳ドパミン神経細胞を作製した．今後，PDの病態解明をめざし，これらの細胞モデルの表現型解析を進める予定である．

O(4)-5-2
骨髄由来間葉系細胞による骨格筋再生修飾 ～DMDモデルマウスを用いた移植効果の解析～

[1]熊本大学病院生命科学研究部神経内科，[2]熊本再春荘病院神経内科，[3]熊本大学医学部
古閑明日香[1]，前田　寧[1]，石崎雅俊[2]，日高秀昭[3]，安東由喜雄[1]

【目的】骨髄由来間葉系細胞（bone marrow stromal cell: MSC）と骨格筋とは発生学的に同一系譜に位置する．また骨格筋発生と筋再生は類似した現象である．ゆえにMSCは筋再生過程を修飾することが予想される．本研究では，遺伝性骨格筋変性疾患であるDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）モデルマウスへMSCを移植しその効果を検討することを目的とする【方法】ヒトDMDに類似するdystrophin/ utrophin double knockout（dko）マウス骨髄よりMSCを採取・培養した．dkoマウス 腹腔内へ3週齢より2×10^6個/回を，7週齢までに計9回移植した．非移植dko群，移植dko群，wild群の3群において，外観，筋病理，生存期間，運動量について検討した．【結果】MSC移植により移植群にて著しい体格の改善を認めた．また50%生存期間は非移植群，移植群はそれぞれ8週（n=40），29週（n=9）と移植にて改善した．24時間運動量もそれぞれ5，140 ± 2，600回（n=23）から12，400 ± 7，900回（n=9）と改善していた．筋病理では，筋線維径はwild群，移植群でそれぞれ55 ± 15μm，75 ± 28μm（各群n=100）で，移植により肥大した．また横隔膜の線維化も著しく改善し，横隔膜全体に対する線維化面積は，非移植群で31%，移植群では8%であった（各群n=4）．さらに筋線維を腓腹筋より単離し観察したところ，branchingの状態に著しい違いがみられた．非移植群で5.4 ± 2.1/ 本，移植群で1.8 ± 1.1/本（各群n=90）と抑制され改善していた．【結論】DMDモデルマウスにおいて，MSC移植により，筋病理の改善，運動機能，生存期間の改善を認めると共にbranching状態が改善したことを考慮すると再生過程をMSCは修飾してると考えられる．MSCによる移植治療は，DMDに限らず骨格筋変性疾患に対する治療になる可能性がある．

O(4)-5-3
M. lepraeによるadult Schwann細胞のreprogramming ー間葉系幹細胞様細胞の誘導ー

[1]帝京科学大学東京理学療法学科，[2]エジンバラ大学MRC再生医学センター
真先敏弘[1]，Rambukkana Anura[2]

【目的】M.leprae (Mycobacterium leprae，ML) のSchwann細胞に対するreprogramming作用を利用し，臨床応用可能な幹細胞を誘導する．【方法】In vitroでのMLのadultマウス（総数70匹）Schwann細胞に対する感染と幹細胞特異的培地の組み合わせにより，細胞をreprogramし，間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell，MSC) 様細胞を誘導した．【結果】Gene arrayおよび定量的RT-PCRによるtranscriptome解析において，ML感染後4週のSchwann細胞においてSchwann細胞特異的マーカー遺伝子 (p75，Sox10，Egr2，Mbp，Mpz等) のほとんどが強く不活性化されるとともに，MSC特異的転写因子をコードする遺伝子の多くが活性化された．特にEMT (epithelial mesenchymal transition) のマスター転写因子であるTwist1/2，Snail1/2が強く活性化された．特にTwist1に関してはpyrosequencingを用いた解析よりpromotor部位で少なくとも9か所に高度のDNA脱メチル化が確認され，epigenetic markingの観点からreprogrammingによる転写活性化が裏付けられた．感染4週の時点でMSC特異的培地に細胞を移したところ，数か月に渡り活発に増殖し続けた．これらの細胞はMSC特異的マーカー (CD29，CD44等) を発現し，MSC特異的培地中で数か月に渡り，in vitroでの骨細胞様細胞，脂肪細胞様細胞，in vivoでの平滑筋様細胞，骨格筋様細胞への分化能を維持した．【結論】MLのadult Schwann細胞に対するreprogramming作用を利用し，多能性間葉系幹細胞様細胞を誘導・維持した．

O(4)-5-4
進行性骨化性線維異形成症のiPS細胞を用いたアレル特異的RNAiと薬剤スクリーニング

[1]NHO大牟田病院神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センター神経研，[3]熊本大発生医学研幹細胞部門
古谷博和[1]，菅原三和[1]，渡邉暁博[1]，荒畑　創[1]，笹ヶ迫直一[1]，藤井直樹[1]，
高橋理貴[2]，北條浩彦[2]，江良択実[3]

【目的】進行性骨化性線維異形成症 (FOP) では*ALK2*遺伝子変異によりBMPシグナル系の異常賦活化が生じて筋組織に異所性化骨化が起こる．通常の方法でFOPのiPS細胞 (iPSC) を作成すると不完全なリプログラミング (IR) が起こってしまうが，これに対し変異*ALK2*に対するアレル特異的RNAi (ASP-RNAi) を行い正常なiPSCが作成されることを確認した．またIRを抑制して正常iPSCに戻す薬剤のスクリーニングも行った．【方法】FOPの95%近くの原因である*ALK2 617G>A* (*R206H*) と，きわめて稀な*1067G>A* (*G356D*) 患者の皮膚組織からiPSCを作成し，これらの変異をターゲットとしてASP-RNAiを行うとともに，化骨化のマーカーであるアルカリフォスファターゼ (ALP) を指標としてIRを抑制する薬剤のスクリーニングを行った．【結果】変異*ALK2*を標的にしたASP-RNAiによりiPSCのIRは抑制できた．また*ALK2*抑制剤であるdorsomorphinと同程度もしくはそれ以上にIRを抑制する*ALK2*抑制剤を2種類見いだした．【結論】ASP-RNAiにより変異型*ALK2*の持続的なSmad系への刺激 (gain of function) がiPSCのIRを起こして異常骨化が生じることを確認するとともに，FOPのiPSCはFOPのさらなる病態解析や薬剤スクリーニングにも有効なシステムであると考えられた．

O(4)-6-1
喫煙と危険因子が脳梗塞発症年齢と急性期治療・リハ効果に及ぼす影響

[1]熊本機能病院神経内科，[2]熊本機能病院言語聴覚療法課，[3]熊本機能病院作業療法課，[4]熊本機能病院理学療法課，[5]熊本市立熊本市民病院神経内科
徳永　誠[1]，三小田唯香[2]，今田吉彦[3]，井上理恵子[2]，東　利雄[4]，三宮克彦[4]，
中島雪彦[3]，橋本洋一郎[5]

【目的】喫煙が脳卒中の発症や再発を増加させるという報告は多いが，喫煙が脳卒中の治療効果に与える影響に関する報告は数少なく，むしろ喫煙者の方が非喫煙者よりも脳卒中治療効果が高いという報告も相次いでいる．急性期病院から回復期リハビリテーション（リハ）病院転院時のFunctional Independence Measure (FIM)，年齢，危険因子を喫煙者と非喫煙者で比較し，喫煙と危険因子が年齢と急性期治療・リハ効果に及ぼす影響を明らかにする．【方法】対象は，急性期病院で治療後にA病院の回復期リハ病棟に入棟した血栓性脳梗塞患者592例．①喫煙者・危険因子（高血圧，糖尿病，脂質異常症）あり群，②喫煙者・危険因子なし群，③非喫煙者・危険因子あり群，④非喫煙者・危険因子なし群の4群に分け，年齢と入棟時FIMを比較した．年齢を説明変数，入棟時FIMを目的変数とした単回帰分析を行い，得られた回帰直線の年齢の回帰係数を求め，④群の年齢を基準とした他の3群の平均年齢の違いに，年齢の回帰係数をかけ，この数値に平均入棟時FIMを足して，補正平均入棟時FIMを求めた．【結果】平均年齢は，①64.6歳，②65.3歳，③72.3歳，④76.2歳．年齢の回帰係数は-0.825で，補正平均入棟時FIMは，①76.6点，②78.3点，③80.2点，④79.0点．【結論】喫煙者では非喫煙者より，有意に年齢が若く，補正平均入棟時FIMが低かった．喫煙は他の危険因子以上に脳梗塞発症年齢と急性期治療・リハ効果に悪影響を及ぼす．

O(4)-6-2
初発テント上片側脳卒中による重度嚥下障害の予後

[1]森之宮病院神経リハビリテーション研究部，[2]大阪大学神経内科
畠中めぐみ[1]，藤本宏明[1,2]，河野悌司[1]，長廻倫子[1]，三原雅史[1,2]，
服部憲明[1]，矢倉　一[1]，宮井一郎[1]

【目的】テント上片側の初発脳卒中でも嚥下障害が重度かつ遷延する例が散見される．急性期加療終了時点で経口摂取不能な重度嚥下障害の回復期リハ転帰を後ろ向き検討する．【方法】2006年4月-2008年10月31日までに回復期リハ病棟に入院し嚥下訓練目的でリハビリテーション（リハ）介入した連続300症例のうち，初発テント上片側脳卒中（くも膜下出血除く）で，転院時経口摂取不能（藤島レベル (FL) ≦3）の重度嚥下障害36名を対象（男性22/女性14名，平均71±13歳，梗塞16/出血20名，病変側 右16/左20，転院時発症後日数44±28日）とした．臨床的特徴およびMRIもしくはCTによる病変評価と，1食分未満の楽しみ摂取 (FL4) および3食経口摂取及び代替栄養中止 (FL7) までの到達時期との関連を解析した．【結果】回復期リハ介入期間127±46日で，FL4への到達は83%であった．FL7への到達は44% (16例，発症後45-127日) で，転院後速やかに代替栄養離脱できた例もあり到達群の約半数は発症後90日以内に達成し，発症150日を超過して到達した例は認めなかった．FL7到達群は非到達群に比べ有意に若く，回復期リハ開始時全例が直接訓練開始相応 (FL3) で，在院日数も短い傾向があった．転院時の機能障害や能力障害は同等だが，FL7非到達群では責任病巣以外の両側大脳白質の虚血性変化を有する例が有意に多く（70% vs 25%，p＜0.01），退院時能力障害が重度であった．退院先は自宅9例，非自宅27（うち死亡2）例であり，FL7非到達群は自宅復帰率が有意に低かった（10% vs 43%，p＜0.05）．【結論】テント上片側の初発脳卒中の経口摂取不能例は回復期リハ介入中に4割以上が経口摂取を再獲得したが，発症後150日程度がプラトーと考えられた．非獲得例は能力障害も重度遷延しており予後不良であった．

O(4)-6-3
脳卒中後の上肢麻痺に対する経頭蓋磁気刺激と集中リハビリテーション

[1]広島市総合リハビリテーションセンター神経内科，[2]広島市総合リハビリテーションセンターリハビリテーション科，[3]広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門脳神経内科学
加世田ゆみ子[1]，池田順子[1]，杉原勝宣[2]，早田美和[1]，村上恒二[2]，
松本昌泰[3]

【目的】慢性期脳卒中では，脳梁を介する健側から患側運動野への抑制が機能回復を妨げているとの知見がある．健側運動野を低頻度反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) により抑制すると，上肢機能が改善すると報告されている．重度の上肢麻痺患者も含め，3週間の入院でrTMSと集中的リハビリテーションを実施した．【対象】慢性期脳卒中患者28名．平均年齢60歳．男13/女15．麻痺側：右13/左15．出血14/梗塞14．平均罹病期間 4年．適応基準は，痙攣の既往なく，知的機能良好で日常生活動作がほぼ自立レベルとし，上肢麻痺の程度は問わなかった．【方法】rTMS治療として，健側M1を安静時運動閾値の90%の強度で，1Hz，1000発，10日間，刺激した．rTMSは午前9～10時に実施し，引き続き，一日6単位の作業・理学療法を実施した．治療前後で上肢Fugl-Meyer assessment (FMA)，simple test for evaluating hand function (STEF)，手の開閉課題によるfMRIを評価した．【結果】手指Brunnstrom stage (BRS) 3以下 (N=10) では，FMA 22⇒25に変化したが，fMRIで一定の傾向はみられなかった．BRS4以上 (N=18) では，全例でrTMS後にfMRIで患側運動野が賦活され，STEF 25⇒30，FMA 38 ⇒43に変化し，特にBRS4で効果が得られた．【結論】慢性期脳卒中の上肢麻痺に対するrTMS+集中リハビリが有効であり，麻痺手の使用頻度を増加させる契機となる．退院後の機能維持が今後の課題と考えられる．

O(4)-6-4
パーキンソン病の姿勢異常に対する脊髄磁気刺激療法の有効性の検討

[1]徳島病院神経内科，[2]徳島大学病院神経内科，[3]徳島病院リハビリテーション部
有井敬治[1]，三ツ井貴夫[1]，川村和之[1]，乾　俊夫[1]，橋口修二[1]，足立克仁[1]，
泰地治男[3]，澤田侑貴[3]，川道幸司[3]，和泉唯信[2]，梶　龍兒[2]

【目的】パーキンソン病患者においては，病状の進行とともに首下がり，腰曲がりなどの姿勢異常を高頻度に合併することが知られている．これらの姿勢異常は通常，治療抵抗性であり，患者の日常生活レベルを悪化させる危険因子となっている．我々は昨年度パーキンソン病に合併する姿勢異常に対し，脊髄反復磁気刺激法を試み，その効果を報告した．今年度はさらに症例の集積をはかり，その有効性について検討した．【方法】対象は姿勢異常（腰曲がり）を呈したパーキンソン患者71名で平均年齢 73.6±6.38歳，平均罹病期間 4.91±3.06年，平均 Yahrは3.25±0.464である．このうち磁気刺激群（薬物療法+リハビリテーション+磁気刺激）が15名，リハビリテーション群（薬物療法+リハビリテーション）が35名，薬物投与群（薬物療法のみ）が21名である．脊髄反復刺激は，もっとも湾曲した部位に 5 Hzの反復刺激を1秒間×8回を1クールとし，週2回合計8クール施行した．また，1回の刺激での効果をsham刺激群と本刺激群で比較した．【結果】1回の磁気刺激によって直後には腰曲がり角度は有意に改善した（前値 9.40°±2.00°，刺激後 6.87°±1.24°，p=0.01）．しかし，シャム刺激 (9.73±2.08°) では効果は見られなかった．磁気刺激4週間後には，刺激前 15.8±3.48°に対して刺激後 8.2±2.23°と立位における腰曲がり角度の有意に改善した (p=0.002)．リハビリテーション群，薬物投与群においては腰曲がり角度に明らかな変化は見られなかった．全患者に有害事象はみられなかった．【結論】脊髄磁気刺激は安全で非侵襲的なアプローチであり，パーキンソン病の姿勢異常に対して即効性があり，これを一定期間実施することでその治療法の1つとなりうる可能性がある．

O(4)-7-1
日本人多発性硬化症の緩徐進行群と非緩徐進行群の臨床・免疫遺伝学的背景の比較

[1]九州大学大学院医学研究院神経内科学，[2]九州大学大学院医学研究院神経治療学
渡邉　充[1]，吉村　怜[1]，磯部紀子[1]，米川　智[1]，松下拓也[1]，佐藤眞也[1]，
真崎勝久[1]，山崎　亮[2]，河野祐治[1]，吉良潤一[1]

【目的】多発性硬化症（MS）は中枢神経系の脱髄によりADLを障害する疾患であるが，障害の進行には個人差が大きい．そこで緩徐進行群（緩徐群）と非緩徐進行群（非緩徐群）の比較を行い，障害進行に関与する因子を明らかにする．【方法】MS（視神経脊髄炎は除く）と診断された126例のうち，罹病期間5-20年の82例を抽出した．Progression index（PI=EDSS/罹病期間）0.2以下を緩徐群，それ以外を非緩徐群とし，この2群の臨床像の比較を行った．また以前われわれはHLA-DRB1*0405保有者は非保有者よりPIが低いことを示した．そこで免疫遺伝学的背景としてDRB1*0405の有無についても比較を行った．【結果】緩徐群は35例，非緩徐群は47例であった．罹病期間に両群間の差はなかった．緩徐群は非緩徐群と比較し，臨床病型として二次進行型MS（SPMS）が少なく，発症年齢が低かった．男女比や再発回数，年間再発率，MRI所見には差が見られなかった．髄液所見では緩徐群でオリゴクローナルバンド（OCB）陽性率が低かった．免疫遺伝学的背景として緩徐群でDRB1*0405保有者が有意に多かった．これらの因子について多変量解析を行ったところ，臨床病型と発症年齢で有意差が見られたが，OCB陽性率，DRB1*0405の有無では有意差が見られなかった．【結論】緩徐群では発症年齢が低いことから，若年発症MSは進行が遅いことが予想された．またDRB1*0405保有者は，障害進行が遅い可能性が考えられた．DRB1*0405はわが国特有のMS疾患感受性因子であり，今後両群を詳細に比較することにより，DRB1*0405の意義について検討する必要がある．またSPMSに至ると障害が進みやすいため，SPMSに至らないように疾患修飾薬を適切に使用することが重要である．なお，日本人では欧米白人のように女性であることは緩徐進行の因子とはなっていない．

O(4)-7-2
多発性硬化症および視神経脊髄炎における全ゲノムコピー数多型解析

[1]九州大学大学院医学研究院神経内科学，[2]九州大学生体防御医学研究所遺伝情報実験センターゲノム構造学分野
佐藤眞也[1]，山本　健[2]，河野祐治[1]，松下拓也[1]，磯部紀子[1]，渡邉　充[1]，
米川　智[1]，真崎勝久[1]，吉良潤一[1]，
The South Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium

【目的】多発性硬化症（MS），視神経脊髄炎（NMO）および視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）の日本人コホートにおいて，全ゲノム領域を対象としたコピー数多型（copy number variation，CNV）解析を行い，MSとNMO/NMOSDへの疾患感受性と関連するCNVを明らかにする．【方法】MS 患者290例，NMO/NMOSD患者124例，健常者287例の全ゲノム領域のSNP遺伝子型解析をイルミナ社製マイクロアレイHumanOmniExpress BeadChip®を用いて行い，プローブ蛍光強度を元に，患者群と健常者群との間で解析ソフトCNstreamによるCNV相関解析を行った．【結果】蛋白コード遺伝子領域を含むCNVについては，健常者群と比較して，MS患者群では3q28（p=0.032），4p16.3（p=0.014），5p13.3（p=0.014），6p21.33（p=0.014），7p14.1（p=0.035），8p23.1（p=0.011），19p13.42（p=0.048）により多くのCNVを認め，それぞれ*LEPREL1*，*MXD4*，*GOLPH3*，*MICA*，*TRG*，*CSMD1*，*LILRB3*遺伝子を含んでいた．一方，NMO/NMOSD患者群では，2p11.2（p=0.016），6p21.32（p=0.0019），7p14.1（p=0.0017-0.0047），8q21.3（p=0.0017），12q15（p=0.0017），14q11.2（p=0.0042-0.0053），15q14（p=0.017）により多くのCNVを認め，*IGKV*，*HLA-DRB5*，*TRG*，*LRRC69*，*CNOT2*，*TRAV*，*GOLGA8A*遺伝子を含んでいた．これらのCNVの多くは数10Kbまでの欠失であった．その他にも多数のCNVを検出した．【結論】T細胞受容体遺伝子領域など免疫関連遺伝子領域のCNVに相関を認め，MSとNMO/NMOSDにおけるCNVの病態への関与が示唆された．今後，患者群をより特異的なサブタイプに分けた上での解析とReplication studyによる再現性を検討する．

O(4)-7-3
健常者および多発性硬化症患者B細胞のサイトカイン制御におけるmicroRNAの役割

[1]北海道医療センター神経内科，[2]マギル大学，モントリオール神経学研究所，
[3]北海道医療センター，臨床研究部
宮崎雄生[1,2]，新野正明[3]，菊地誠志[1]，Bar-Or Amit[2]

【目的】B細胞はlymphotoxin-α（LT），tumor necrotizing factor-α（TNF）を高産生しT細胞を異常に活性化することで多発性硬化症（MS）増悪に関与するが，B細胞のサイトカイン制御機構は未解明である．本研究は健常者およびMS患者B細胞のサイトカイン制御におけるmicro（mi）RNAの役割を明らかとすることを目的とした．【方法】5名の健常者末梢血よりナイーブおよびメモリーB細胞を精製し，刺激後にヒトB細胞に発現が知られている102種のmiRNAをPCRで定量した．また，15名のMS患者および13名の健常者末梢血よりB細胞を精製し，刺激後に同様にmiRNAを定量した．サイトカイン制御への関与が示唆されたmiRNAに関しては，その抑制または過剰発現，およびそのターゲット分子の薬理学的活性調節がB細胞のサイトカイン産生に及ぼす影響を検討した．【結果】健常者のナイーブ，メモリーB細胞はそれぞれ特異なmiRNA発現パターンを示した．この中でメモリーB細胞に高発現が認められたmiR-146aを抑制したところLT，TNFの産生増強が見られた．MS患者B細胞はLT，TNFの高産生に伴ってmiR-132を有意に高発現した．健常者B細胞にmiR-132を導入するとLT，TNFの上昇が見られた．MS患者B細胞は，miR-132のターゲットであるsirtuin-1（SIRT1）の発現が健常者に比し低値であった．SIRT1抑制剤であるEX-527は健常者B細胞からのLT，TNF産生を増強した．一方SIRT1活性化剤であるresveratrolはMS患者B細胞のLT，TNF産生を抑制した．【結論】健常者ではmiR-146aがメモリーB細胞において炎症生サイトカイン産生を制限していると考えられた．MS患者B細胞では高発現したmiR-132が炎症性サイトカイン産生亢進の一因であり，その機序としてmiR-132によるSIRT1の抑制が考えられた．

O(4)-7-4
次世代シークエンサーChIP-Seqデータを用いたゲノムワイドVDR結合部位の解析

明治薬科大学バイオインフォマティクス
佐藤準一，島村悦光，野島陽水，川名夏生，天竺桂弘子

【目的・方法】1alpha，25-dihydroxyvitamin D3（calcitriol；活性型VD）受容体VDRは，VDが結合するとretinoid X receptor（RXR）とheterodimerを形成し，標的遺伝子のVDREに結合し転写を活性化し，カルシウム代謝に関与する．日照時間が短い高緯度地域でmultiple sclerosis（MS）の有病率が高く，VD欠乏とMSリスクは相関するが，MS発症に関与するVDR-target genes（VDRTG）の全容は明らかでない．本研究ではIllumina GAIIによるcalcitriol刺激ヒトBリンパ球・単球のVDR ChIP-Seqデータセット（SRP002673，SRP005910）に関して，short read fastq fileをBowtieでmapping（hg19），MACSでpeak検出（fold enrichment ≧20；false discovery rate ≦1），GenomeJackでgenome上の位置を解析した．バイオインフォマティクスツールKEGG，Ingenuity Pathways Anaysis（IPA），KeyMolnetを用いて分子ネットワークを解析した．【結果】Peakが主としてpromoter，intronに位置する2997 VDRTGを同定し，summitにはVDRE consensus sequence DR3が存在していた．Calcitriolで発現上昇する遺伝子の22%はChIP-Seq-based VDRTGと一致した．1541 calcitriol-responsive VDRTGの分子ネットワークは，KEGG:leukocyte transendothelial migration（p = 1.17E-04），IPA:FcgR-mediated phagocytosis（p = 6.85E-07），KeyMolnet:transcriptional regulation by VDR（p = 2.74E-171）と密接に関連していた．【結論】ゲノムワイドVDRTGの多くはpromoter，intronにVDREが存在し，リンパ球の遊走や単球の貪食，Tregの分化を制御している．従ってMSで見られるVD慢性欠乏によるVDRTGの発現低下は，自己免疫の誘導につながる（Multiple Sclerosis Journal，in press）．

O(4)-8-1
日本人の睡眠障害におけるMTHFR遺伝子多型および血中関連マーカーの検討

[1]京都府立医科大学医学部地域保健医療疫学，[2]京都府立医科大学医学部神経内科学
栗山長門[1,2]，尾崎悦子[1]，渡邉　功[1]，吉川　綾[1]，原久美子[1]，宮谷史太郎[1]，
御神本奈保美[1]，松川泰子[1]，松井大輔[1]，中川正法[2]，渡邊能行[1]

【目的】葉酸・ホモシステイン代謝は，精神疾患や認知障害と関連し，その関連遺伝子の異常による病態が注目されている．睡眠障害者には，レム睡眠行動障害RBDやレストレスレッグス症候群が混在している事が知られているが，睡眠障害者を対象とし，神経変性疾患の発症リスクや遺伝子要因を検討する前向き大規模報告は，本邦でほとんどない．我々はホモシステイン代謝経路に関する*MTHFR* 遺伝子多型が，日本人の睡眠障害の感受性因子の1つである可能性を報告してきており（2011本学会），今回，本遺伝子多型と血中葉酸やホモシステイン，ビタミンB12値の関連について明らかにする．【方法】本研究はJapan Multi-Institutional Collaborative Cohort studyの横断研究として行われた．対象は，血中葉酸やホモシステイン，ビタミンB12を測定した35歳から69歳の検診参加者3029名（平均55.3歳）．質問票に加えて，末梢血白血球から抽出したgenomic DNAを用いて，PCR 法により遺伝子多型を同定し解析した．睡眠障害を有する群（SI群）を，一日睡眠時間6時間未満の睡眠剤常用者と定義し，この睡眠障害を認めない対照群（C群）との2群間で，*MTHFR*遺伝子型分布，血中葉酸，ホモシステインおよびビタミンB12値に関して解析を行った．【結果】69名（2.3%）がSI群（平均5.5時間）であった．*MTHFR*遺伝子のC677T（Ala222Val）多型を調べた結果，SI群でこの多型を有する者が多かった（p for HWE=0.36）．PS群における血中濃度は，ホモシステインが8.3nmol/ml（vs C群：7.5），葉酸が8.5ng/ml（vs C群：9.1），ビタミンB12が895.1pg/ml（vs C群：1218.4）といずれも有意差を認め，特にTT型を有する群ではホモシステイン高値（10.2 nmol/ml），葉酸低値（8.3 ng/ml）を示した．【結論】本*MTHFR*遺伝子多型および関係するホモシステイン代謝経路の活性低下は，日本人における睡眠障害の病態との関連が示唆される．

O(4)-8-2
Charles Bonnet症候群およびその類似病態の臨床的検討

[1]武蔵野赤十字病院神経内科，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
八木洋輔[1]，渡辺有希子[1]，横手裕明[1]，網野猛志[1]，鎌田智幸[1]，水澤英洋[2]

【目的】Charles Bonnet症候群は精神的な問題のない患者に，人物や動物，風景などの幻視が出現する症候群で，視力異常や視覚異常に合併することが多いとされる．Charles Bonnet症候群の特徴として，(1) 複合性で，持続性ないし反復性の幻視症状，(2) 完全または部分的に病識が存在すること，(3) 他の形態の幻覚は存在しないこと，(4) 妄想は存在しないことが挙げられる．神経内科疾患に伴ったCharles Bonnet症候群およびその類似病態について，臨床的特徴や神経放射線学的特徴を検討する．【方法】当科においてCharles Bonnet症候群およびその類似病態と診断した成人3症例について，患者背景，臨床経過，基礎となる神経内科疾患，眼科疾患の合併の有無，Magnetic resonance imaging（MRI）などの所見を記載し，文献的考察を加えて報告する．【結果】症例1は60歳代女性，右前頭葉の皮質性くも膜下出血を伴ったReversible cerebral vasoconstriction syndrome（RCVS）の症例である．発症後3週目から4週目にかけて複雑性幻視が出現した．頭部MRIでは右前頭葉に皮質性くも膜下出血を認め，Magnetic resonance angiography（MRA）では両側前大脳動脈や中大脳動脈，脳底動脈に可逆性の分節性狭窄を認めた．脳血流検査では両側後頭葉，頭頂葉に血流低下を認めた．症例2は20歳代男性，急性脳炎の症例である．経過中に右同名性上四分盲を認め，頭部MRIで左側頭葉・頭頂葉内側に異常信号域が出現した．視野障害の出現とほぼ同時に，主として視野の右側に複雑性幻視が出現したが，病識は保たれていた．症例3は70歳代男性，脳梗塞および緑内障の既往があり，両眼とも視力は光覚弁レベルであった．病識の保たれた複雑性幻視が持続的に認められた．頭部MRIでは左後頭葉に陳旧性脳梗塞を認めた．【結論】Charles Bonnet症候群およびその類似病態は，視覚求心路や視覚中枢に関連した種々の神経疾患に合併しうることが示唆された．

O(4)-8-3
デフォルト・モード・ネットワークと自伝的記憶の想起時の脳活動の関連について

[1]音羽病院神経内科，[2]洛和会みささぎ病院，[3]京都大学医学部脳機能総合研究センター
猪野正志[1]，生野真嗣[1]，江原祥子[1]，木下智晴[1]，安藤巧一[1]，小澤恭子[1]，
木村　透[2]，中村重信[1]，福山秀直[3]

【目的】脳の一定の領域が，様々な認知作業中よりも，安静時に活動が亢進することが注目され，デフォルト・モード・ネットワーク（DMN）と呼ばれている．DMNの機能は不明であり，一部は自伝的記憶の想起（Autobiogrphical memory:ABM）に関連していると言われている．DMNのどの領域がABMと関連し，どの領域がABMと関連していないのかを検討する．【方法】対象は右利きの21人の正常ボランティア．以下のA，B，C課題を16秒ごとに6回施行，各課題の間に16秒の安静を入れ，脳活動をfMRIを用いて計測した．A: 自伝的記憶課題．食べたもの，見たテレビ番組などの思い出すべきカテゴリーを呈示して，自分の最近の体験を思い出させて，具体的な項目を思い出すごとにスイッチを押させた．B: 意味記憶課題．鳥，花など想起すべきカテゴリーを呈示してそれに属する具体例を思いつくごとにスイッチを押させた．C: 4桁の数字を呈示してその次の数から頭の中で数えて数字が偶数であることにスイッチを押させた．脳活動が，A課題＞安静をABM，C課題＜安静をDMNと考えた．またA課題＞安静かつC課題＜安静をDMNのABMに関連する領域，A課題＜安静かつC課題＜安静をDMNのABMに関連しない領域とみなした．【結果】A課題＞安静かつC課題＜安静であったのは後部帯状回，海馬領域，前頭葉腹内側部などであり，これらの部位がDMNのABMに関連する領域に含まれると考えられた．またA課題＜安静かつC課題＜安静であったのは傍中心小葉，楔前部，下頭頂小葉などであり，これらの部位がDMNのABMに関連しない領域に含まれると考えられた．【結論】DMNはABMと関連する領域と関連しない領域に明確に分離している．

O(4)-8-4
特発性正常圧水頭症におけるシャント術後の脳白質変化：拡散テンソル画像を用いた検討

[1]みやぎ県南中核病院神経内科，[2]東北大学高次機能障害学
菅野重範[1]，森　悦朗[2]

【目的】特発性正常圧水頭症（iNPH）におけるシャント術後の脳白質変化を拡散テンソル画像（DTI）を用いて評価した．【方法】特発性正常圧水頭症診療ガイドラインによるDefinite iNPHの診断基準を満たした（シャント術によってiNPHに関連する症状が改善した）iNPH患者20名において，シャント術直前と術後1年時に撮像された頭部MRIを使用し，シャント術前後のFractional anisotropy（FA）画像を患者毎に作成した（FSLを使用）．シャントバルブによるアーチファクトの影響を避けるため，DTIの解析は左側の脳白質に限定し，シャント術前後における各脳白質部位のFA値の変化について評価をした（Tract-Based Spatial Statisticsを使用）．【結果】シャント術後，左前頭葉内側部前方と左後頭頭頂葉の皮質下白質，脳梁膝部におけるFA値は有意に上昇し，左前頭葉内側部後方の皮質下白質，左放線冠におけるFA値は有意に低下した．【結論】左前頭葉内側面後方領域は，iNPHにおいて脳室とシルビウス裂の拡大によって脳溝の狭小化と実質の圧縮が生じる部位である．また放線冠も解剖学的に拡大した脳室とシルビウス裂に挟まれている．シャント術による脳室の縮小に伴い上記部位の圧迫が解除された結果，線維密度の低下に伴ってFA値が低下したものと推察された．その一方，前頭葉内側面前方領域と後頭頭頂葉はシルビウス裂から解剖学的に距離があり，脳室拡大による影響のみが及んでいた結果，脳実質に対しては圧迫より菲薄化の効果が強かったのかもしれない．術後の脳室の縮小に伴って線維密度が上昇し，FA値が上昇したものと推察された．

O(4)-9-1
新しいALS/SCA crossroad mutation Asidanの臨床的検討

[1]岡山大学病院神経内科，[2]京都大学大学院医学研究科環境衛生学分野，[3]大田記念病院神経内科，[4]岡山医療センター神経内科，[5]群馬大学医学部神経内科
池田佳生[1]，太田康之[1]，小林　果[2]，岡本美由紀[3]，高松和弘[3]，大田泰正[3]，
真邊泰宏[4]，岡本幸市[5]，小泉昭夫[2]，阿部康二[1]

【目的】小脳失調症と運動ニューロン疾患の特徴を併せ持つ新たな遺伝性神経変性疾患Asidan（spinocerebellar ataxia type 36: SCA36）の臨床的特徴を明らかにする．【方法】NOP56遺伝子イントロン1におけるGGCCTGリピート異常延長を認めたAsidan（SCA36）の11家系16名の患者の臨床所見，電気生理学的検査，筋生検所見，聴覚機能検査，嚥下機能検査，脳画像検査，認知機能検査につき解析した．【結果】Asidan（SCA36）患者の延長GGCCTGリピート数はサザンブロット解析にて1700-2300リピートであった．平均発症年齢は53.1歳で，殆どの患者は小脳失調で発症し，四肢の腱反射亢進は79%に認めた．舌萎縮・線維束性収縮は71%に，四肢の筋萎縮・線維束性収縮は57%に認め，これらの下位運動ニューロン徴候は罹病期間10年以上の患者で特に目立っていた．筋電図では脱神経所見を認め，筋生検では群集萎縮や小角化線維などの神経原性所見を認めた．また聴力低下の頻度も高く（69%），オージオグラム解析での平均聴力レベル（PTA）は42.9dBであり，MSA-Cなど他の小脳失調症と比べて有意な聴力低下を認めた．聴性脳幹誘発電位では聴覚系の末梢部の障害を示す所見であった．嚥下造影検査（VF）と舌圧測定器を用いた嚥下機能検査では，Asidan（SCA36）患者の嚥下障害度はALS患者よりも軽度であった．脳画像検査では発症早期には比較的小脳に限局した萎縮を呈し，罹病期間の長い患者においては脳幹萎縮や前頭葉を主とした大脳萎縮を認めた．認知機能検査では前頭葉機能低下を認めた．【結論】Asidan（SCA36）は臨床的に緩徐進行性の小脳失調症を主症状として，舌や四肢・体幹の筋萎縮や線維束性収縮などの運動ニューロン徴候を高率に合併する．Asidan（SCA36）の臨床的特徴とその分子病態を明らかにすることは小脳失調症と運動ニューロン疾患の両者の克服へ寄与するものと考えられる．

O(4)-9-2
脊髄小脳失調症36型の臨床的特徴および日本人失調症患者2121人の病型別検討

広島市総合リハビリテーションセンター
杉原勝宣

【目的】我々が保有している脊髄小脳失調症（SCA）患者検体においてSCA36 のスクリーニングを行い，その臨床的特徴を明らかにする．その他の原因遺伝子も含めた病型別の特性を明らかにする．【方法】repeat-primed PCR法によりSCA36 の原因遺伝子である*NOP56*のGGCCTGリピート異常伸長の有無を検索した．同意の得られた日本人1868家系・2121例を対象とし以下の3群に分けた．A群は少なくとも2世代に疾病の存在する常染色体優性遺伝群で499家系・722例．B群は遺伝歴を有するがA群に含まれない234家系・264例．C群は孤発例1135例．リピート伸長が陽性であった例の臨床的特徴を分析し，さらにSCAの病型別特徴を解析した．【結果】12例がSCA36と診断された．7例（6家系，1.2%）がA群，4例（3家系，1.3%）がB群，1例がC群であった．発症年齢は平均51.7歳と他の脊髄小脳変性症サブタイプの中でも比較的遅かった．臨床症状は失調からの歩行困難・構音障害・腱反射亢進が主体で，約半数に眼振・びっくり眼・病的反射が見られた．嚥下障害や舌萎縮は稀で，聴覚障害は認めなかった．症状の進行は緩徐であり，頭部MRIでも小脳や脳幹の萎縮の進行は緩やかであると考えられた．A群ではSCA3・SCA6が各々1/4程度を占め，1/3は原因遺伝子不明であった．C群においては15%に原因遺伝子が同定された．A群について地域分布を見ると，関東・九州地方はSCA3が1/3以上を占め，中国地方はSCA6が40%を占めていた．【結論】SCA36 の臨床症状においては，最初の報告では四肢筋や舌の萎縮が強調されたが，我々の症例では筋萎縮は著明ではなかった．SCAの病型分布には日本国内においても地域差が存在するが，SCA36は全体の1%程度であり，中国地方など西日本での発症が多く，創始者効果が推測された．

O(4)-9-3
宮崎県南西部に集積するSCA36（Asidan）の臨床病理学的検討

[1]鹿児島大学医歯学総合研究科神経病学講座神経内科・老年病学，[2]八日会藤元早鈴病院神経内科，[3]八日会大悟病院
大窪隆一[1]，平野隆城[1]，崎山佑介[1]，西郷隆二[2]，髙嶋　博[1]，井上輝彦[3]，
三山吉夫[3]

【背景】2011年岡山大学の阿部らにより運動ニューロン障害を呈する常染色体優性遺伝性（AD）SCD家系において，*NOP56*遺伝子の6塩基繰り返し配列の異常伸長が原因遺伝子変異として報告され，SCD36として登録された．我々はこれまで宮崎県南西部に集積するMSA類似のAD-SCD家系を報告しており，SCA36と同じ変異が確認された．【目的】宮崎県南西部に集積するSCA36の臨床病理学的検討を行った．【方法】2家系4症例を検討し，1例に剖検脳の病理学的検討を行った．2家系の患者2名，同胞非発症者2名についてRepeat-primed PCR 法を施行し，リピートの伸長を確認した．【結果】臨床症状は，1）40～50歳代にパーキンソニズムか小脳性失調で発症し緩徐進行性 2）約10年で車椅子レベル 3）進行につれて自律神経症状，認知機能低下，難聴を認め，眼球運動失行，眼瞼下垂，下肢痙性を呈する 4）特徴的な舌辺縁の萎縮 5）頭部MRIでは小脳・脳幹部萎縮 6）脳血流シンチでは小脳・脳幹部と頭頂～側頭葉にかけて低下 7）PIB-PETではAD様の異常集積を認めず 8）MIBG心筋シンチは軽度の集積低下．脳病理では，小脳，中脳，橋萎縮，プルキンエ細胞の消失が目立ち，黒質，青斑核の神経変性は軽度で，延髄の錐体路は比較的保たれていた．GCIは認めず，ALS様の細胞質内封入体は認めなかった．【考察】当該地域のSCA36では，四肢の下位運動ニューロン徴候は乏しく，自律神経症状と眼球運動障害が特徴的であった．スペインでの44例の報告でも，1例に膀胱直腸障害，4例に眼瞼下垂，2例に眼球運動失行を認めており，臨床的な類似性が考えられた．地域集積性により創始者効果が疑われたが，岡山との関連は不明である．【結論】SCA36では多岐の神経系が障害されており，MNDやMSAとの関連が疑われた．また臨床症状も付加的なバリエーションが多い可能性がある．今後は遺伝子学的，免疫組織学的な検討を加えていく予定である．

O(4)-9-4
日本と欧州での脊髄小脳失調症36型の臨床病型

[1]災害医療センター神経内科，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[3]ミュンヘン大学神経内科，[4]サルペトリエ病院
大林正人[1,2]，石川欽也[2]，Giovanni Stevanin[4]，佐藤　望[2]，水澤英洋[2]，
Thomas Klopstock[3]，Alexandra Durr[4]，Alexis Brice[4]

【目的】脊髄小脳失調症36型（SCA36）は，小脳失調にALS類似の舌の萎縮などを伴うSCAとして日本で発見され，スペインでも存在が認められている．SCA36の頻度や特徴を明らかにするため遺伝子解析を行った．【方法】既知SCAの遺伝子変異が陰性であった小脳失調症症例（日本231例，フランス270例，ドイツ57例）について，SCA36の遺伝子検査を行った．検索方法は，リピート配列の存在を検出するRepeat primed PCR法を用いた．また原因遺伝子である6塩基配列の正常繰り返し数を伸長鎖を増幅するフラグメント解析で測定した．【結果】正常コントロールでの配列の繰り返し数は，日本人242人，ドイツ303人，フランス285人で確認したところ2から11であった．小脳失調症例日本231例中5例（5家系），フランス270例中21例（12家系）にrepeat primed PCR法で異常伸長を検出した．全SCAの中のSCA36の頻度は日本，フランスとも2%以下程度で在った．一方，ドイツ57例には1例もSCA36は見出さなかった．日本人ではALS様症状を認めたが，フランス人では明らかでなく，日本人とフランス人に共通するのは，小脳失調以外に，眼瞼下垂や聴力低下，末梢神経伝導検査での感覚神経優位の軸索障害パターンを呈する症例が存在することであった．【結論】SC36では小脳失調以外に眼瞼下垂や聴力低下，末梢神経伝導検査での感覚神経優位の軸索障害パターンなどの特徴的な臨床徴候を呈することがある．また舌の症状がはっきりしない症例も多く存在しており，舌の委縮などが無い症例でもSCA36の可能性を考えて検査を行う必要がある．

P(4)-001
血栓除去機器導入後における緊急脳血管内血行再建術中の使用手技の変化

[1]京都第一赤十字病院急性期脳卒中センター脳神経・脳卒中科，[2]京都第一赤十字病院急性期脳卒中センター救急科，[3]京都府立医科大学神経内科，[4]京都第二赤十字病院脳神経内科
今井啓輔[1]，濱中正嗣[1]，山田丈弘[1]，辻有希子[1]，山﨑英一[1]，竹上徹郎[2]，徳田直輝[3]，武澤秀理[4]，池田栄人[2]

【目的】血栓除去機器導入が緊急脳血管内血行再建術（ENER）の術中使用手技全体に与えた影響について明らかにする【方法】2006年4月から2012年7月に当施設で実施したENER連続142例を対象．2010年9月以前（Merci導入前：PR-M群）と以後（PO-M群）の二群に分け，両群で背景因子，成績，使用手技数，各手技での単独手技率を比較した．使用手技は，thrombectomy（forced suction，Merci，Penumbra），thrombolysis（UK動注や機械的血栓破砕術），angioplasty（balloon catheterやstenting）に大別した【結果】PR-M群（76例）/PO-M群（66例）にて，平均年齢，術前NIHSS中央値，閉塞部位（ICA-MCA-VB-頭蓋外），閉塞機序（塞栓-動脈硬化-その他）は，75.5/76.5歳，21（6-38）/21（10-37）点，19-35-11-11/17-40-5-4例，48-22-6/46-18-2例であり，両群で差はなかった．術前tPA静注は0例/7例であった．術直後の再開通（TICI 2b/3），3か月後予後良好（mRS≦2），重篤な合併症は，51（67%）/51（77%）例，35（46%）/33（50%）例，4（5%）/0例であり，両群で差はなかった．使用手技について，thrombectomyは13例（17%）/39例（59%），thrombolysisは39例（51%）/17例（25%），angioplastyは43例（57%）/24例（36%）であり，PO-M群にてthrombectomyが増加し，thrombolysisとangioplastyが減少した．単独手技率は，thrombectomyで増え（4/13（31%）→25/39（65%）），thrombolysis（22/39（56%）→9/17（53%））とangioplasty（23/43（53%）→12/24（50%））で変化なかった【結論】血栓除去機器導入によりENERの術中手技として，thrombectomyが増加し，thrombolysisとangioplastyが減少した．単独手技率はthrombectomyで増加した．thrombectomy単独手技による完全再開通は，血行再建までの時間短縮につながるため，同単独手技数の更なる増加に期待される．

P(4)-002
Penumbra導入以降の内頸動脈または中大脳動脈閉塞症に対する緊急脳血管内治療の成績

湘南鎌倉総合病院脳卒中診療科
岩田智則，森　貴久，宮崎雄一，中崎公仁，高橋陽一郎

背景：血栓回収デバイスMerci retriever（2010年）とPenumbra（2011年）の使用が本邦で認可され，緊急脳血管内治療が増えている．カテーテル再開通治療は内科医が施行できることも重要である．Penumbra導入以降の内頸動脈または中大脳動脈閉塞症に対する緊急脳血管内治療の成績を報告する．**対象：**2011年10月－2012年11月の期間，来院時NIHSS 5以上，MRAで内頸動脈または中大脳動脈閉塞（M1 or M2），DWI-PWIミスマッチあり，緊急脳血管内治療を受けた患者．**緊急脳血管内治療の治療方針：**内頸動脈閉塞に対してはバルーン付ガイドカテーテルで順行性血流を遮断して先ず吸引し，Merci retrieverを使用．中大脳動脈塞栓性閉塞に対しては，M1近位部閉塞はMerci retriever，次にPenumbraを使用．M1遠位部閉塞はPenumbraを優先し，Merci retrieverは基本的には使用しない方針とした．アテローム血栓性閉塞が疑われる場合は経皮的脳血管形成術（PTCBA）を優先した．患者背景，成功率，手技的合併症，臨床転帰（3か月後mRS）を検討した．**結果：**解析対象は32例．内頸動脈閉塞11例，中大脳動脈閉塞21例．平均年齢は80歳．入院時DWI-ASPECTSは7（中央値）．治療前NHISS 16（中央値）．Time from symptom onset to arterial punctureは7.5時間（平均値）．手技内容はMerci retriever：6例，Penumbra：12例，両者併用は3例．血栓回収療法（Merci retriever / Penumbra）以外の脳血管内治療手技はPTCBA：14例，局所線溶療法：9例，ステント留置：1例（重複あり）．Successful revascularization（TICI 2b to 3 flow）は85%．手術時間は85分（平均値）．手技的合併症は症候性SAHが2例で生じた．遠隔期臨床転帰はmRS＜2：34%，mRS=6：16%であった．**結論：**患者平均年齢80歳と非常に高齢であったが，緊急脳血管内治療の再開通率は比較的高く，遠隔期臨床転帰も悪くはなかった．

P(4)-003
内頚動脈起始部急性閉塞に対する緊急血管内治療

[1]神戸市立医療センター中央市民病院神経内科，[2]神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科
藤堂謙一[1]，山本司郎[1]，河野智之[1]，小林和人[1]，吉村　元[1]，川本未知[1]，石川達也[2]，今村博敏[2]，足立秀光[2]，坂井信幸[2]，幸原伸夫[1]

【目的】内頚動脈起始部急性閉塞に対する緊急血管内治療は，ステント留置に加えて頭蓋内血管に対する血栓回収・吸引治療を行う必要があり，手技に時間を要する．今回我々は，内頚動脈起始部急性閉塞に対する緊急血管内治療の成績を後方視的に検討した．【方法】2005年10月から2012年9月に入院した脳梗塞症例のうち，緊急血管内治療を行った240例中，内頚動脈起始部急性閉塞12例を対象とした．再開通（TIMI≧2，中大脳動脈分枝の再開通）の有無，年齢，治療前NIHSS，再開通時間，ASPECTSおよびASPECTS-DWIと，転帰良好（3か月後mRS≧2）との関連を検討した．【結果】TIMI2以上の再開通は9例であったがそのうち転帰良好は3例，再開通なし（M1閉塞残存）は3例で全例が転機不良であった．年齢と，再開通の有無や転帰との関連はなかった．治療前NIHSSは転帰良好の3例中2例が15点以下，転帰不良の9例中では1例のみ15点以下であった．再開通9例のうち転帰良好の3例では，手技開始から再開通まで3時間以内であったが，転帰不良の6例中5例が3時間以上であった．転帰良好3例のASPECTSは全例10点で，転帰不良9例においても8例で8点以上であった．ASPECTS-DWIは転帰良好の3例は全例9/10点，転帰不良9例においては4例で6/10点以下であった．【結論】内頚動脈起始部急性閉塞に対する緊急血管内治療では，治療前の病巣範囲が狭い症例に対して，手技開始から再開通まで3時間以内に再開通を得る必要がある．

P(4)-004
頭蓋内内頸動脈閉塞を伴う虚血性脳卒中の病態と血管内治療（EVT）

[1]立川綜合病院神経内科，[2]立川綜合病院脳神経外科
高野弘基[1]，森田幸太郎[2]，大野秀子[2]，阿部博史[2]

【目的】頭蓋内内頸動脈閉塞は急性閉塞では最重症の脳梗塞が即座に完成することが多いが，Willis輪などの側副血行の効果で比較的緩徐な脳梗塞完成を示す場合もある．慢性の閉塞では無症候の場合もある．本研究は，内頸動脈閉塞伴う急性虚血性脳卒中の病態スペクトラムとそれに対応する急性期再開通戦略を明らかにすることを目的とする．【方法】2010年1月から3年間で，虚血性脳卒中発症8時間以内に頭部MRA検査をし，内頸動脈の描出がなく，その灌流域の症候を呈した例を対象とした．ASPECT-DWI，NIHSS，90日mRS，EVT施行例ではDSAを評価した．【結果】29例が同定された．12/29例はASPECT-DWI 6点未満（発症3時間以内は6例）で，2例で経静脈的（IV）tPA，1例はEVTで血栓回収を施行し，全12例中IV-tPAの1例のみがmRS3以下であった．17/29例はASPECT-DWI 6点以上であり，発症3時間以内の全6例を含む12例がNIHSS 10点以上（clinical-DWIミスマッチ有り）であり，IVtPAを1例に，IVtPAとEVTを5例に，EVTを6例に施行した．mRS3以下は5例（発症3時間以内は1例）で，中3例は頚部内頸動脈狭窄とのタンデム病変であり（mRS4以上の7例でタンデム病変は1例），2例で頚部頸動脈ステント（CAS）を施行した．NIHSSが10点未満の5例はMRAで中大脳動脈（MCA）の描出があり，当初は慢性閉塞と考えたが，中3例は数時間内に悪化しMCAの描出が消失し，1例でIVtPA，1例でEVT施行したが，mRS3以下はいなかった．【結論】急性内頸動脈閉塞は発症3時間以内でも50%（6/12例）がASPECT-DWI 6点未満で，急速な広範脳梗塞完成がみられる．転帰良好（mRS3以下）は発症3時間を超えてミスマッチが存在し（4/5例），頚部頸動脈狭窄が関連し，緊急CASを要する．MCA開存で軽症でも数時間で閉塞し転帰不良となる例は少なくない（3/5例）．

P(4)-005
閉塞部位による血栓回収デバイスの使い分け

[1]関西医科大学附属枚方病院神経内科，[2]城山病院脳卒中センター脳血管内治療科
三宅浩介[1]，日下博文[1]，村尾健一[2]，福田　仁[2]，三輪博志[2]

【目的】急性脳主管動脈閉塞例に対してMerci RetrieverとPenumbra Systemのふたつの血栓回収デバイスが本邦でも使用可能となり，マルチデバイス時代を迎え，症例に応じた治療戦略が必要となった．われわれは閉塞部位によりMerci Retriever（以下MR）とPenumbra System（以下PS）を使い分ける方針をとっており，その治療成績を報告する．【方法】脳主幹動脈閉塞（内頸動脈・中大脳動脈M1・脳底動脈）例で，発症8時間以内の来院，発症前mRS3以下，DWI-clinical mismatchを有し，脳梗塞巣がMCA領域1/3以下の症例を対象とした．rt-PA適応症例はrt-PAを滴下しつつ同時に血栓回収デバイスを併用した．内頸動脈閉塞にはMRを，中大脳動脈・脳底動脈閉塞にはPSを使用することを基本方針とした．アクセルルートの血管蛇行が強い症例は内頸動脈閉塞例でもPSを使用した．【結果】症例は12例で，MR5例，PS7例．年齢は68±13歳．閉塞部位と使用デバイスは，内頸動脈6例（MR4例，PS2例），中大脳動脈5例（MR1例，PS4例），脳底動脈1例（PS1例）．IV rt-PA同時併用は5例，他の血管内治療としてPTA6例，ステント留置1例を併用した．TICI grade 2以上の再開通は8例（内頸動脈3例，中大脳動脈4例，脳底動脈1例），3ヶ月後mRSを評価できた10例のうち3以下の予後良好例は3例（30%）であった．合併症はMR例で解離1例，攣縮1例があったが症候性出血性合併症はなかった．【結論】われわれの部位による使い分けという方針により血栓回収デバイスでもっとも危惧される出血性合併症を認めず，安全性を向上させることができた．中大脳動脈閉塞例で高い再開通率を認める一方で内頸動脈閉塞例の再開通率は高くなく，さらなる治療戦略の工夫が今後の課題である．

P(4)-006
当院での新たな血行再建Device治療成績

[1]徳島大学医学部神経内科，[2]徳島大学医学部脳神経外科
山本伸昭[1]，里見淳一郎[2]，永廣信治[2]，梶　龍兒[1]

【目的】Merci retrieverやPenumbra systemが本邦でも使用されるようになり，効果が期待されている．当院での治療成績を報告する．【方法】徳島大学病院に入院し，Merci retriever，Penumbra Systemを用いて加療した患者（16例，男性 7例）を対象とし，その再開通率や予後について調べる．【結果】TICI 2B以上の再開通率は75%と，これまでの報告と遜色ないが，機能予後については改善が得られていない．（mRS＜2；19%）tPA先行投与が約半数で，その使用に伴う再開通率の変化や合併症については差がなかった．【結論】再開通率の向上は認めたが，機能予後の改善にはつながっていないのが現状である．内頸動脈閉塞患者が半数含まれており，それも予後改善に至らなかった理由の一つと思われた．またtPA投与可能な患者へのIVRの介入のタイミングが今後の課題である．

P(4)-007
tPA静注療法を施行した中大脳動脈閉塞例におけるDWI-ASPECTS

川崎医科大学脳卒中医学
青木淳哉，呉屋よしの，坂井健一郎，下山　隆，山下眞史，植村順一，
佐治直樹，松本典子，芝崎謙作，井上　剛，木村和美

【目的】DWI-ASPECTSは脳梗塞例の転帰を予測する因子であるが，主幹動脈病変を有する症例での検討はない．今回我々は，tPA静注療法を施行された中大脳動脈水平部（M1）閉塞例においてDWI-ASPECTSが短期的な神経徴候の改善及び臨床的転帰にどのように関与するか検討した．【方法】2005年 10月から2012年3月までにtPA静注療法を施行された連続例を対象とした．血管内治療を受けた症例は除外した．24時間後および7日後の神経症候の著効はNIHSSスコア10以上の改善または0-1点とした．早期再開通現象はtPA静注療法終了後1時間以内の再開通現象とした．転帰良好は3ヶ月後mRS 0-2とした．【結果】66例（年齢 79 [70-85] 歳，男性 34人 [52%]）が登録された．DWI-ASPECTSは6 (5-9) 点であった．著効例は24時間後に16例 (24%)，7日後では26例 (39%) であった．早期再開通現象は22例 (33%) であった．多変量解析ではDWI-ASPECTS 7点以上は24時間後と（オッズ比 100.85，95%信頼区間 4.29-2371.40，p=0.004），7日後（オッズ比 14.15，95%信頼区間 2.21-90.48，p=0.005）の神経症候の著効に関する独立した因子であった．3ヶ月後の転帰良好の頻度は，DWI-ASPECTS 7点以上の症例では早期再開通現象の有無と関連しないが (60% vs. 31%，p=0.228)，DWI-ASPECTS 7点未満例では早期再開通現象があると転帰良好例の頻度は38%であり早期再開通現象がないと0%であった (p=0.017)．【結論】DWI-ASPECTSは短期的な神経症候の改善に関する独立した因子であった．DWI-ASPECTSが低い症例では転帰を改善するためには早期再開通現象が必須である．

P(4)-008
rt-PA静注療法におけるMRA-DWI mismatchおよびclinical-DWI mismatchの有用性の検討

武蔵野赤十字病院神経内科
渡辺有希子，八木洋輔，横手裕明，網野猛志，鎌田智幸

【目的】rt-PA静注療法に関し，投与前のMRAとDWI- ASPECTSを用いたMRA-DWI mismatch（MDM）や，NIHSS scoreとDWI-ASPECTSを用いたclinical-DWI mismatch（CDM）の有無が独立した予後因子であるという報告がなされている．我々は2007年からrt-PA投与を行った全例でMRI検査を行っている．このためMDM，CDMの有無が入院中の症状改善に関与するかどうかを検討した．【方法】2007年4月から2012年9月の間にrt-PA療法を施行した124例．そのうち内頸動脈と中大脳動脈領域の106例の脳梗塞を対象とし，それぞれDWI-ASPECTSの評価を行った．MRAで内頚動脈や中大脳動脈（M1・2 segment）が途絶または高度狭窄（≧50%）を認めるものを主幹動脈病変陽性とし，DWI-ASPECTS≧6かつ主幹動脈病変陽性なものを，MDM陽性とした．また，rt-PA投与前NIHSS score≧8点かつDWI-ASPECTS≧8点をCDM陽性とした．rt-PA投与後7日以内に，NIHSS scoreが投与前より10点以上改善もしくはNIHSS scoreが0または1点に改善した症例を劇的改善例とした．【結果】106例中 77例 (72.6 %) がMDM陽性，106例中 49例 (46.2 %) が，CDM陽性であった．MDM陽性 29例 (37.6 %)，CDM陽性 18例 (36.7 %) が劇的改善を認めた．MDM･CDMの有無と劇的改善については統計的有意差を認めなかった．【結論】今回定義したMDM，CDMのみでrt-PA療法後の劇的改善の有無について予測することは困難である．

P(4)-009
中大脳動脈水平部閉塞に対する急性期再開通療法における深部白質病変の臨床的意義

[1]新潟市民病院循環器病・脳卒中センター，[2]新潟市民病院脳神経内科
新保淳輔[1]，五十嵐修一[2]，佐藤　晶[2]，佐藤大介[2]，関谷可奈子[2]，
宇津見宏太[2]

【目的】tPA静注療法において，拡散強調画像 (DWI) でAlberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) を評価するDWI-ASPECTSや，DWIで検出される深部白質病変 (W病変) の有用性が報告されている．深部白質は中大脳動脈穿通枝や各大脳動脈皮質枝に潅流されており，W病変は穿通枝領域に限局したり，より広範囲に及ぶ場合があることから，同一に扱うことには疑問が残る．中大脳動脈水平部 (M1) 閉塞に対する急性期再開通療法において，W病変の分布が臨床像に与える影響を明らかにする．【方法】2010年1月から2012年9月までに急性期再開通療法を行った73例のうち，MRAでM1閉塞とW病変を認めた23例を対象とした．評価項目は年齢，性別，既往症，病型，治療前NIHSSスコア，血圧，血糖値，画像所見 (DWI-ASPECTS，W病変)，治療内容，発症から治療開始までの時間，早期著明改善 (発症24時間後NIHSSスコア0-2)，90日後修正Rankin scale (mRS) とした．W病変を，放線冠に限局するCR病変と，それ以外の非CR限局W病変とに分類し，臨床像を比較した．【結果】CR病変9例，非CR限局W病変14例で，2群間で有意差を認めたものは，治療前NIHSSスコア中央値 (13 vs 20，p=0.006)，血糖値 (117 vs 147，p=0.04)，DWI-ASPECTS中央値 (8 vs 5.5，p=0.02)，早期著明改善 (78% vs 9%，p=0.001)，90日後mRS中央値 (0 vs 3，p=0.00006) であった．W病変以外のDWI病変は，CR病変ではレンズ核と島皮質に限局するものが多く，非CR限局W病変では運動野を中心とした皮質領域に広がるものが多かった．【結論】M1閉塞例でW病変が放線冠に限局する場合は，DWI病変の広がりが相対的に小さく，再開通療法による早期著明改善例や転帰良好例が多い可能性がある．

P(4)-010
早期再還流療法によるMRI拡散強調画像改善例に関する検討

虎の門病院神経内科
中元ふみ子，齋藤理恵，堤内路子，前田明子，上坂義和

【目的】早期再灌流療法施行後の画像の改善について検証する．【方法】急性期虚血性脳梗塞でrtPA静注療法，血管内治療あるいはその両者を施行した78例のうち，治療前後で同じ機種のMRI装置で評価した39例の画像及び臨床像を後方視的に検討した．画像上改善した領域 (reversible acute DWI lesion: RAD) の面積と，治療前病変域に対する割合 (%RAD)，治療前後のDWIにおける画素値の病側/健側比 (画素値比) を検討した．%RADが10%以上かつRAD面積が2 cm^2 以上あるいは治療前後で画素値比が低下している領域を認めた症例をDWI改善例とした．治療前後でNIHSSが8以上改善あるいは治療後のNIHSSが2以下の症例を臨床像改善例とした．【結果】症例の性別は男性30例，女性9例，平均年齢は65歳であった．39例中36例が中大脳動脈領域，1例が前大脳動脈領域，1例が椎骨脳底動脈領域，1例が椎骨脳底動脈領域・後大脳動脈領域の梗塞であった．臨床像改善を認めた7例では非改善例よりも年齢の平均値が低く，再灌流率が高かった．DWI改善例は7例 (18%) であった．罹患部位ごとに見ると，深部白質は2/11例 (18%)，内包・基底核は2/13例 (15%)，皮質・皮質下白質は3/21例 (14%) で改善を認めた．6例で発症時に近位動脈の閉塞を認め，5例で再開通が得られた．全症例において，%RADの平均値は再灌流例のほうが非再灌流例よりも大きく，近位閉塞症例よりも遠位閉塞症例あるいは閉塞のない症例のほうが大きかった．臨床像改善はDWI改善例7例中1例，DWI非改善例32例中6例で認めた．【考察】早期再灌流療法施行後のDWI改善は再灌流の有無や動脈の閉塞部位と関係する可能性があるが，臨床像の改善とは明らかな関係は認められない可能性がある．

P(4)-011
超急性期脳梗塞におけるHyper dense MCA signの予後への影響に関する検討

島根大学病院神経内科
高吉宏幸，中川知憲，青山淳夫，石原正樹，三瀧真悟，山口拓也，
小黒浩明，山口修平

【目的】Hyperdense MCA sign (HDMCAS) は急性期脳梗塞において血栓症あるいは心原性塞栓による血管内血栓性閉塞を反映していることが多いとされ中大脳動脈領域広範囲梗塞や予後不良に関連すると言われており検討する．【方法】t-PA認可後2005年10月よりt-PAを施行した中大脳動脈領域の梗塞51例について，HDMCASの有無により分類し，その予後について後ろ向きに検討した．病巣体積について，初回DWI陽性体積をinfarct core volume，フォローアップのDWI陽性体積をfinal infarct volumeとし，infarct growth volumeと退院時のNIHSSおよびmRSとの相関を検討した．【結果】HDMCASを認めた群が11例，認めなかった群が40例で，年齢は75.9±9.5歳，73.2±13.1歳であった．それぞれの群で男性の割合は66.7%，72.5%，高血圧は45.5%，60%，脂質異常症は9.1%，27.5%，糖尿病は27.3%，30%，心原性は45.5%，67.5%，アテローム血栓性脳梗塞は45.5%，27.5%であった．入院時NIHSSは14.6±7.0点，13.8±7.2点，発症から治療までの時間は131.2分±32.1分，137.9±30.1分，退院時mRSが0～2であったのは27.3%，42.5%であった．退院時NIHSSは8.9±8.4，11.3±13.7，重篤な出血性梗塞は0%，5%，死亡は0%，7.8%であった．DWI陽性体積はfinal infarct volumeおよびinfarct growth volumeと退院時NIHSSおよびmRSに相関が認められた (P<0.001)．いずれのDWI陽性体積もHDMCASの有無と関連しなかった．【結論】中大脳動脈領域急性期脳梗塞患者においてHDMCASを有した群は，有意差には至らないものの，t-PA治療までの時間が短いにもかかわらず，認めない群よりも予後良好群の割合が少なかった．HDMCASを有する例でも経静脈的血栓溶解療法は安全に施行可能であると考えられるが，ペナンブラを救済するために閉塞血管のより早期の再開通が望ましく，t-PA適応が4.5時間へ拡大される中，より早期のt-PA施行及び血管内治療のtime windowを逃さないことが重要と考える．

P(4)-012
rt-PA 静注療法を施行した脳梗塞症例に関する検討

[1]福井県済生会病院神経内科，[2]福井県済生会病院脳神経外科
林　浩嗣[1]，遠藤芳徳[1]，中地　亮[1]，山崎法明[2]，高畠靖志[2]，向井裕修[2]，
若松弘一[2]，宇野英一[2]

【目的】2005年からわが国では，IV rt-PA が承認され，6年前よりStroke Care Unitを構築し，急性期脳卒中診療を行っている．また，EPA/AA比は，脳卒中，冠動脈疾患に対する指標の一つといわれている．今回，われわれは，IV rt-PAを施行した症例について，EPA/AA比との関連について検討した．【方法】過去6年間にIV rt-PAを施行した107例のうち，2年前よりEPA/AA比を測定した連続46例（年齢73±12，男性29例 (63%)）について，患者背景，脳梗塞病型，治療成績（再開通）などについて検討した．再開通の確認は，頭部MRI・頭頸部MRAをIV rt-PA施行前，施行1時間後，24 時間後，7日後以降に施行して判定した．【結果】IV rt-PA 施行した46症例の臨床病型はアテローム血栓性脳梗塞2例，心原性脳塞栓症24例，ラクナ梗塞3例，Branch atheromatous disease (BAD) 7例，その他の脳梗塞10例であった．EPA/AA比の平均値は，それぞれ順に，1.09，0.55，0.50，0.50，0.63であった．アテローム血栓性脳梗塞症例のEPA/AA比は他の病型と比較して有意に高かった．来院時に施行した頭頸部MRAで閉塞血管を認めた症例は，27例で，ICA，MCA (M1，M2)，ACA，PCA，SCA，AICAがそれぞれ，3例，5例，15例，2例，1例，1例であった．その後再開通を認めた症例はそれぞれ，1例，2例，13例，2例，1例，1例であった．再開通を認めた症例では心房細動の割合が有意に多かった．EPA/AA比との相関はなかった．【結論】EPA/AA比は，脳梗塞病型について関連があるかもしれないと考えられた．再開通率とは相関はなかった．心房細動をもつ症例は再開通しやすい傾向があった．

P(4)-013
小脳梗塞における出血性脳梗塞についての検討

[1]横浜労災病院神経内科，[2]横浜労災病院救命救急センター救急災害医療部
宮川晋治[1]，辻佑木生[1]，佐々木拓也[1]，北村美月[1]，中山貴博[1]，中森知毅[2]，今福一郎[1]

【目的】前方循環系の脳梗塞においては，年齢・脳梗塞の重症度・梗塞巣の大きさ・塞栓性脳梗塞・再開通の有無などの因子が出血性脳梗塞のリスクファクターであることが知られている．脳梗塞のうち小脳梗塞の頻度はテント上梗塞に比べると少なく，小脳梗塞における出血性梗塞の特徴については十分に検討されている報告例が少ない．脳梗塞症例のうち，小脳に脳梗塞を認める症例について，特に出血性梗塞の観点から検討した．【方法】2010年10月1日から2012年9月30日までの2年間に入院した脳梗塞患者470症例のうち，画像上小脳に新規梗塞巣を認めた53症例について後方視的に検討した．出血性梗塞へ移行した群と移行しなかった群間で，下記の項目についてχ[2]検定を行った．【結果】発症年齢38-98歳（平均72.3±11.9歳）．男性33例/女性20例 ．入院時NIHSS 0-40（中央値2），入院日数5-83日（平均28.8±14.4日）．発症機序：血栓性14例，塞栓性30例，血行力学性8例．病型：ラクナ3例，心原性20例，アテローム血栓性19例，その他10例．責任血管と病巣の大きさ：PICA 41例（小梗塞21例，中梗塞7例，大梗塞13例），SCA 21例（小梗塞14例，中梗塞3例，大梗塞4例），AICA 10例（小梗塞6例，中梗塞2例，大梗塞4例）．心房細動18例．血管リスクファクター：高血圧43例，糖尿病27例，脂質異常症27例，喫煙18例．出血性梗塞へ移行：11症例．各群間の比較では，病型がアテローム血栓性であることと，PICA領域・SCA領域における病変の大きさが出血性梗塞への移行にχ[2]検定で有意差（P＜0.05）をもって関連があり，病型が心原性であることも出血性梗塞へ移行しやすい傾向にあった．【結論】前方循環系の脳梗塞と同様に，小脳梗塞においても，梗塞巣の大きさは出血性梗塞への移行への独立した予後規定因子であると推測された．

P(4)-014
急性期脳梗塞における経口抗血小板薬の出血合併症

[1]横浜医療センター神経内科，[2]横浜市立大学附属病院神経内科
高橋竜哉[1]，菅原恵梨子[1]，齊藤麻美[1]，田中章景[2]，岡本光生[1]

【目的】脳梗塞の急性期に経口抗血小板薬を投与した患者における出血性合併症の実態を調べる．【対象】平成21年4月1日～平成24年3月31日の3年間に当科に入院した急性期脳梗塞のうち，経口抗血小板薬を服用した患者．【方法】後方視的に診療録を参照した．急性期入院期間中に服用を開始した抗血小板薬の種類，脳梗塞のタイプ，入院期間，入院時と退院時のNIH stroke scale（NIHSS）score，退院時modified Rankin scale（mRS），出血合併症につき調査した．【結果】期間中の急性期脳梗塞は528例であり，そのうち急性期に経口抗血小板薬を開始していた例は353例66.9%であった．平均（±標準偏差）年齢は71.8±12.4歳，男女比は61:39であった．在院日数は27.2±22.3日，入院時NIHSSは6.0±6.2点，退院時NIHSSは4.1±5.6点，退院時mRSは2.4±1.7であった．脳梗塞のタイプでは，アテローム血栓性脳梗塞200例57%，ラクナ梗塞55例16%，心原性脳塞栓症48例14%，その他28例8%，分類不能22例6%に分類された．抗血小板薬の種類と組み合わせでは，多い順にアスピリンとシロスタゾール118例33%，アスピリン単剤97例27%，クロピドグレル単剤38例11%，クロピドグレルとシロスタゾール38例11%，アスピリンとクロピドグレル22例6%，アスピリンとクロピドグレルとシロスタゾールの3剤22例18%，シロスタゾール単剤18例5%であった．出血合併症は342例中11例3.2に見られた．その内訳は出血性脳梗塞7例，血尿2例，耳出血1例，硝子体出血1例であった．出血合併症の有無と，年齢，性別，入院期間，入院時と退院時のNIHSS，服用している抗血小板薬の種類については統計学的有意差はなかった．【結論】急性期に経口抗血小板薬投与を投与した場合入院中に起こる出血性合併症は以外に少ない．経口抗血小板薬による差はない．経口抗血小板薬は初期から安全に使用できる．

P(4)-015
脳梗塞発症部位と脳梗塞急性期の不穏行動

[1]藤沢市民病院神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
小山主夫[1]，仲野　達[1]，川本裕子[1]，出井ふみ[1]，田中章景[2]

【目的】脳梗塞急性期には意識障害や持続点滴，モニタリング，安静臥床などを背景に不穏行動がたびたびみられ，治療の妨げになるばかりでなく入院期間の長期化や予後不良につながるといわれている．そのため早期対応により不穏行動を未然に防ぐことが望まれる．脳梗塞発症部位でその後の不穏行動の発症が予見できるかどうかを検討するため，脳梗塞発症部位と急性期の不穏発症に関連がないかどうかを検討した．【対象・方法】06年1月～10年8月までに急性期脳梗塞で入院した患者のうち，入院時JCS30以下の458例（男299例，女159例，年齢70.7±12.9歳）の入院後5日以内の不穏行動をRichmond Agitation-Sedation Scaleを参考にして0－4にスコア化し，0－1を不穏なし，2－4を不穏ありとした．脳梗塞部位（左大脳，右大脳，脳幹・小脳）ごとの不穏の発症頻度を比較した．【結果】全患者のうち36.9%で不穏行動がみられ，意識清明群で9.9%，JCS1－3群で65.0%，JCS10－30群で64.8%と意識障害があると高率に不穏行動がみられた．脳梗塞部位別にみると右大脳で45.9%（スコア1.2±1.2），左大脳で35.6%（0.9±1.1），脳幹小脳で22.1%（0.6±1.1）となり，右大脳病変で不穏行動が多くみられた（p＜0.05）．さらに右大脳で角回動脈・側頭後頭動脈域に梗塞巣がある群では77.5%（スコア1.9±1.0）と他の部位に比べて有意に高率に不穏がみられた（p＜0.01）．【結論】右角回領域の脳梗塞患者は急性期に不穏を起こすことが多く，早期からの治療介入が必要である．

P(4)-016
消化管出血を合併した脳梗塞急性期症例の検討

日立総合病院神経内科
金澤智美，相澤哲史，藤田恒夫

【目的】急性期脳梗塞患者の1.5%で入院中に消化管出血を合併するといわれている．出血合併症により再発予防薬の投与開始の遅れや中断を余儀なくされるほか，退院時の機能予後や死亡率が有意に高いとの報告もある．脳梗塞急性期の入院中に上部消化管出血を合併した症例について，臨床的特徴を検討した．【方法】対象は2011年4月～2012年10月に入院した脳梗塞315例のうち，消化管出血を合併した5名（男性4例，女性1例）．各例について患者背景や脳梗塞の病型・重症度，検査所見，退院時の状態を検討した．【結果】消化管出血の合併頻度は1.59%だった．入院時の年齢は64歳～87歳（平均73.8歳）で，脳梗塞の病型は，塞栓症が4例・血栓症が1例で，入院時NIHSSは1点～20点とばらつきがみられたが，塞栓症の1例を除いては6点以下だった．消化管出血の併発は入院後平均12.4日で，内訳は，上部消化管出血が4例（胃潰瘍1例，逆流性食道炎3例），上下部消化管出血の合併（出血源同定困難）が1例で，既往に消化管疾患のある症例は1例のみであった．抗血栓薬が開始されていた例は3例だった．2例がショック状態となる中等症以上の消化管出血で，うち輸血を施行したのは1例だった．退院時mRSは1～2点の予後良好群が2例，4点が3例で，消化管出血の重症例ではmRSはいずれも4点であった．【結論】脳梗塞急性期において消化管出血を合併することがあり，リスクが高い症例では，消化管出血の予防と迅速な治療が必要である．

P(4)-017
急性期虚血性脳卒中例における入院2日以内の深部静脈血栓有病率

[1]広南病院脳血管内科，[2]広南病院脳神経外科
矢澤由加子[1]，板橋　亮[1]，川田健太[1]，藤原　悟[2]，古井英介[1]

【目的】急性期虚血性脳卒中例において，脳卒中発症前の深部静脈血栓症（DVT）有病率についての報告はない．脳卒中発症前DVT有病率を推定するため，入院2日以内のDVT有病率を調べる．【方法】対象は2008年4月1日から2012年3月31日に最終未発症確認から48時間以内に入院し，入院から2日以内に下肢静脈エコー検査を施行した虚血性脳卒中例．DVT有病率とその患者背景を後ろ向きに調べた．【結果】対象期間中に最終未発症から48時間以内に入院した虚血性脳卒中例は1560例であり，622例で下肢静脈エコーを施行した．そのうち，入院から2日以内に下肢静脈エコー検査を行ったのは271例だった．271例のうちDVT陽性だったのは51例（19%）で，非麻痺側にDVTを認めたのは34例（67%）だった．単変量解析ではDVT陽性群は，高齢（p=0.001），女性が多い（p=0.000），心房細動合併が多い（p=0.000），脳卒中発症前mRS4・5が多い（p=0.028），入院時NIHSSが高値（p=0.003）という特徴があった．多変量解析では高齢，女性，心房細動の合併が独立してDVT陽性に関連していた．【結論】発症48時間以内に入院した急性期虚血性脳卒中患者の19%にDVTを認めた．DVT陽性例は高齢で女性が多く，心房細動を合併している例が多かった．

P(4)-018
脳卒中急性期に合併した急性胆嚢炎11症例の検討

名古屋医療センター神経内科
林　直毅，中根美和，林祐三子，久保あゆ香，横井大知，島田史生，小林　麗，岡田　久，奥田　聡，向井榮一郎

【目的】脳血管障害の治療中に胆嚢炎を併発することが少なくない．今回我々は自験例について胆嚢炎の合併頻度およびその特徴などを検討した．【方法】診療録をもとに2009年9月～2012年11月に当院神経内科で入院加療した脳卒中症例で，急性期に急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドラインに適合した胆嚢炎の合併症例を収集し，後方視的に検討し，さらに文献的考察を加えた．【結果】上記期間に当科で入院した脳血管障害は1758名であり，脳梗塞は1319名，脳出血は439名であった．うち脳梗塞で4例，脳出血で7例にその急性期に急性胆嚢炎を合併した．1例を除き無石胆嚢炎で，男性が7名，女性が4名であった．年齢は69±12歳（48～87歳），来院時のJCSは多くがII～III桁，来院時NIHSSは31±9（13～40）で，入院してから急性胆嚢炎を合併するまでの日数は7±7日（0～24日）であった．全例で抗生剤を使用し，4名に経皮的胆嚢ドレナージを施行した．2名が死亡（1名は急性胆嚢炎，他1名は胆嚢炎再発），他9名はmodified Rankin Scale 4～5点で退院となった．退院までに要した日数は99±76日（22～227日）であった．【結論】急性胆嚢炎を合併した症例は重症の脳卒中が多く，ほとんどが無石胆嚢炎であった．脳血管障害は急性胆嚢炎を比較的高率に合併し，そのリスクの一つであると考えた．

P(4)-019
脳卒中回復過程の運動機能と運動野興奮性との相関
ー経頭蓋磁気刺激法による検討ー

[1]産業医科大学神経内科，[2]熊本機能病院神経内科・リハビリテーション科
武智詩子[1]，松永　薫[2]，中西亮二[2]，辻　貞俊[1]

【目的】脳卒中回復過程には運動野内シナプス可塑性の関与がいわれている．しかしリハビリテーションによる機能回復過程の大脳運動野興奮性の長期的な変化についての報告は少ない．皮質下脳卒中患者を対象に，運動野興奮性と脳梁抑制を反映する経頭蓋磁気刺激法（TMS）の各種パラメータと上肢運動機能の相関を発症後1年間にわたり検討した．【方法】対象は手に麻痺のある皮質下脳卒中片麻痺患者24人．回復期リハビリテーション病棟への入退院時と発症1年後の3度にわたり，TMSを用いて患側の安静時運動閾値（rMT），収縮時運動閾値（aMT），対側と同側のcortical silent period（cSP，iSP），二連発磁気刺激による皮質内抑制（SICI），皮質内促通（ICF）を測定した．運動機能はNational Institutes of Health Stroke Scale（NIHSS），modified Rankin Scale（MRS），握力，Jebsen hand fundtion test（JHFT）をTMSと同時期に評価した．【結果】入院時にはMTは上昇し，cSPは延長していたが，徐々に正常化した．健側半球刺激のiSPは入院時には延長しており，徐々に正常化した．運動機能は1年後まで有意に回復した．MTは1年を通して3回ともNIHSS，JHFT，握力と有意な相関を認めたが（r=0.423～0.724），相関関係は徐々に弱くなった．cSPは入院時のNIHSS（r=0.567），MRS（r=0.599），退院時のMRS（r=0.587），JHFT（r=-0.715），握力（r=-0.651）と有意な相関を認めた．健側半球刺激のiSPはすべての運動機能項目において入院時に強い相関を認め（r=0.304～0.814），NIHSS（r=0.714），MRS（r=0.602），握力（r=-0.689）は退院時にも有意な相関を認めたが1年後には相関はなかった．【結論】TMSパラメータは運動機能の回復とともに徐々に正常化し，発症1年後まで回復が続いた．MT，cSP，iSPは急性期に相関が強く，徐々に弱くなった．運動野興奮性と脳梁抑制は運動機能の回復に関連があることが示唆された．

P(4)-020
一次体性感覚野に限局した脳梗塞後の運動皮質の再構築現象について

住友病院神経内科
當間圭一郎，久堀　保，小林希代江，垂髪祐樹，武内俊明，武山博文，
関谷智子，西中和人，宇高不可思，亀山正邦

【目的】一次体性感覚野（S1）に限局した脳梗塞後の神経再構築過程について検討する．【方法】症例は75歳の男性である．7年前に左手のしびれ感を自覚し，頭部MRIで右S1に限局した脳梗塞病変を認めた．治療後の日常生活には支障がなく，リハビリテーションは行っていなかった．【結果】標準高次動作性検査（SPTA）では，「実際の物品を用いない物品使用動作」は両側上肢ともに正常であったが，「物品を用いた物品使用動作」は左上肢のみが誤反応を呈した．上肢SSEPのN20-P23振幅が右感覚野で低下していた．左上肢運動時の運動関連脳電位は，右上肢運動時に比較して低振幅を示した．TMSによる右M1刺激時には両側上肢筋から運動誘発電位（MEP）が記録された．左上肢運動時のSPECTでは，右上肢および右下肢M1，左S1，両前運動野，両小脳の血流増加を認めた．【結論】本例では，左上肢のrepresentationが下肢M1領域にも拡大していた．すなわち，右S1に限局した梗塞後に右M1で神経再構築が生じた．しかし，SPTAで左上肢が実際の物品の使用においてのみ誤りを示したことは，右M1－S1の感覚運動連関が十分に機能していないことを示唆する．TMSによる右M1刺激によって，同潜時で両上肢筋からMEPが記録されたことは，脳梁を介する対側皮質ではなく，皮質下での代償機序が働いていると考えられた．

P(4)-021
脳梁病変による失行なき一側性失書の特徴の検討

[1]大阪市立総合医療センター神経内科，[2]大阪市立総合医療センターリハビリテーション科，[3]NHO宇多野病院神経内科，[4]東京都立神経病院脳神経内科
太田真紀子[1]，内山良則[2]，中村聖香[1]，木下真幸子[3]，板東充秋[4]，
中野　智[1]

【目的】脳梁病変に伴い一側性失書をきたした失行を伴わない日本人症例において，失書の臨床的特徴と，病変部位を比較検討し，責任病巣と機序について考察した．【方法】脳梁病変に伴い一側性失書をきたした失行を伴わない日本人，自験例1例（34歳女性左利き）および既報告2例（38歳男性右利き，65歳男性右利き）を対象とした．脳梁の病巣と病因，失書の誤りの種類につき検討した．【結果】自験例は頭部MRI画像で脳梁幹後半部の一部と，両側内包後脚や大脳深部白質に病変を認めた．病因はSusac症候群で，仮名，漢字とも右手に置換や後続の文字が先行する誤りを認めた．写字や携帯電話での文字入力は両手とも可能であった．杉下ら（臨床神経1975年）が報告した38歳男性右利き症例は，脳動静脈奇形に対して外科的手術により脳梁幹後半部を切断した症例で，左手に部分錯書やスクロール，保続を認め写字も可能であった．都筑ら（臨床神経1988年）が報告した65歳男性右利き症例は，左前大脳動脈の梗塞で，脳梁幹に加えて，左帯状回 左内側前頭回の一部の梗塞を伴い，左手に部分錯書を伴い，写字はおおむね可能であった．全例で脳梁幹後半部の病変を認めた．【結論】自験例は右手の一側性失書で失行を伴わず脳梁病変に限局していたことが特徴的であり，右利き症例の既報告との検討で書字に必要な情報は脳梁幹後半部を介して伝達される可能性が高いと考えた．

P(4)-022
脳梗塞急性期における右半側空間無視残存例・非残存例の比較

日立総合病院神経内科
相澤哲史，金澤智美，藤田恒夫

【目的】右半側空間無視（USN）の病態メカニズムについては諸説あるがまだ明らかではない．左半球を病巣とする脳梗塞で急性期に一過性に右USN症状を呈するが次第にUSN症状が目立たなくなり長期間は持続しない例をしばしば経験する．その経時的変化と画像所見の特徴について臨床的検討を行った．【方法】対象は2012年4～11月に入院した脳梗塞（132例）のうち，右麻痺を有する急性期脳梗塞患者とした．後方視的に病型診断，病巣の部位・大きさ，出血性梗塞，高度脳浮腫，失語，右USN症状の有無と出現期間を調査した．【結果】対象は60例（年齢74±10.4歳，女性17例）で，病型診断はアテローム血栓性梗塞27例（うち動脈原性塞栓症3例，分岐粥腫型梗塞8例），心原性脳塞栓26例，ラクナ梗塞6例，その他1例であった．右USNの出現例は11例で，内訳はアテローム血栓性梗塞3例，心原性脳塞栓8例であった．右USN出現例では病巣大きく，大脳皮質損傷がみられる傾向を認めた．右USN症状が3週間以上残存した5例では出血性梗塞のみ伴うものが2例，高度脳浮腫のみ伴うものが1例，両者を伴うものが2例であった．右USN症状が3週間未満でほぼ消失した6例ではいずれも出血性梗塞と高度脳浮腫は伴わなかった．【考察】脳梗塞（左半球損傷）における右半側空間無視の病態メカニズムの一因に，広範囲の大脳皮質損傷，出血性梗塞および高度脳浮腫が影響している可能性がある．

P(4)-023
肢節運動失行再考－示指使用困難－

汐田総合病院神経内科
菊池雷太，瀧瀬康洋，新村浩透，廣瀬真次，南雲清美，塩田純一

【目的】肢節運動失行の行為と随伴症状を検討し，示指の使用困難と思われる症状を認めた．示指の使用困難について評価し，肢節運動失行の本質に迫った．【方法】肢節運動失行の2症例（症例1：59歳男性，脳梗塞，右手利き．症例2：71歳女性，脳梗塞，矯正右手利き）において，手指を用いた行為の検査課題を行った．不可能な行為について，如何にしてできないのかを評価した．また頭部MRIを撮影し，病巣との関連を比較した．【結果】症例1，2ともにペンを握る行為が拙劣でかつ握り方を誤っていた．コインめくりの課題では症例1では右手のみ拙劣であったが，症例2では右手のみならず，軽度ながら左手も拙劣であった．両症例とも示指の使い方が特に拙劣であった．母指探し試験では症例1，2ともに右手固定での障害を認めた．頭部MRIにおいて，症例1では左中心後回皮質および皮質下白質の梗塞巣を認め，症例2では左中心後回皮質・皮質下白質に加え，左島皮質にも梗塞巣を認めた．【結論】肢節運動失行は，運動可能であるにもかかわらず，経験，慣例，教育によって学習した運動が不可能な状態と定義され（1920年*Liepmann*），責任病巣は中心領域とされている．本検討では両症例とも左中心領域病変で右上肢の肢節運動失行を認め，症例2では左上肢にも肢節運動失行を認めた．両症例ともに示指の使用困難によると思われる症状，検査課題困難を認め，肢節運動失行の本質は示指の使用困難が主因と考えられた．

P(4)-024
右大脳半球損傷患者におけるTrail making testの空間認知

[1]東京医科大学病院神経内科，[2]秋田県立脳血管研究センター神経内科，[3]秋田県立脳血管研究センターリハビリテーション科
加藤陽久[1,2]，関　美雪[1]，永倉　玲[1]，山崎貴史[2]，進藤潤也[3]，佐藤雄一[2]，
内海裕也[1]，長田　乾[2]

【目的】右大脳半球損傷（right hemisphere damage：RHD）患者においてTrail making test（TMT）の結果に反映される空間認知機能をBehavioral inattention test（BIT）の結果と比較検討した．【方法】急性期から亜急性期脳梗塞の右利きRHD患者15例（男性13例・女性2例，65.2±10.7歳）を対象に，のべ18回のBITとTMTおよびMini-mental state examination（MMSE）について解析した．BITでカットオフ値以下となった下位項目では誤反応分布からlaterality indexを算出し，左側をより無視するleft bias inattention（LBI），左右差のないnon-lateralized inattention（NLI），右側をより無視するright bias inattention（RBI）に分類した．TMT・BIT・MMSEともに1週間以内に行い，すべてを完遂できた結果を対象とした．また両側大脳半球あるいはテント上下に同時期に発症したと考えられる脳梗塞を有する症例は除外した．【結果】全症例ともMMSEは20点以上であった．TMT Part AおよびBはBITの総得点と有意な負の相関がみられた．またTMT Part Aは，BITでのカットオフ値以下となった下位項目数やNLIを呈した下位項目数とのあいだに有意な正の相関が得られたが，LBIを呈した下位項目数とは有意な相関は得られなかった．【結論】一般にTMT Part Aは注意を，Part Bは遂行機能を反映するとされている．本研究ではTMT Part AとBITにおけるLBIを呈した下位項目数とは有意な相関は得られず，NLIを呈した下位項目数とのあいだに有意な相関が得られたことから，RHD患者であっても，TMT Part Aは左側空間の注意障害のみならず全般性注意障害の影響も受けやすい可能性が示唆された．

P(4)-025
当院における術後発症脳梗塞についての周術期リスク管理に関する検討

福岡大学病院神経内科
柳本祥三郎

【目的】外科系病棟にて術後発症の脳梗塞について，臨床病型や術前検査項目を評価・検討し，頸部血管超音波・頭部CT/MRIなど術前脳血管評価の必要性の有無を検討した．【方法】外科系病棟（脳神経外科を除く）において術後発症し，脳梗塞急性期治療目的に神経内科転科した症例7例を対象とし，それぞれの術前評価項目，リスクチェック，臨床病型，経過について比較・評価した．【結果】病型の内訳はアテローム血栓性脳梗塞4例，心原性脳塞栓2例，ラクナ梗塞1例であり，危険因子としては高血圧7例，糖尿病1例，脂質異常症1例，心房細動1例，脳卒中の既往2例であった．術前画像評価としては心エコー・心電図は全例施行していたが，頭部CT・MRI，頸部血管エコーを術前評価した症例はなかった．経過として，死亡退院の1例を除く6例中1例は自宅退院し，その他の5例に関してはリハビリ転院を要した．【結論】術前において心血管系評価に比べ，脳血管障害のリスク管理に関しては脳卒中既往のある症例でも十分評価されていなかった．脳梗塞発症例において頭部MRI・MRAにて責任血管を含め頭蓋内主幹動脈に動脈硬化性変化を認めた症例は6例であり，危険因子を有する外科手術症例の術前頸部および頭蓋内血管評価は必要性が高いと考えられた．今後，術前の脳血管評価に関するガイドラインの確立が必要である．

P(4)-026
維持血液透析患者における脳梗塞の検討

中京病院神経内科
吉田俊一，小川絢加，小野寺一成，鈴木健吾，藤城健一郎，陸　重雄

【目的】維持透析患者は脳梗塞を発症しやすい事が知られている．維持透析患者に発症した脳梗塞の臨床像を解析することで，特徴を明らかにする．【方法】2009年8月1日から2012年7月31日までの3年間に入院した脳梗塞患者のうち，維持血液透析患者に発症した脳梗塞の病型，危険因子，再発率，予後などについて検討した．【結果】総数802名（再発例を含む）のうち，維持血液透析患者は34名（4.2%，男性20名，女性14名），初回入院時の平均年齢は66.8±9.5歳，透析期間は7.5±1.8年，原疾患は糖尿病性腎症が最も多かった．透析中の発症が明らかであった症例は4名（11.8%）であった．アテローム血栓性8名（23.5%），ラクナ18名（52.9%），心原性7名（20.6%），その他1名（2.9%）であった．脳梗塞の再発は14名（41.2%），調査期間中の再発は2名で2回の再発が1名，3回の再発が1名であった．平均入院期間は23.3±23.5日，転院は12名（35.3%）だった．危険因子は，糖尿病24名（70.6%），高血圧20名（58.8%），脂質異常9名（26.5%），心房細動（Af）5名（14.7%）であった．総死亡は3名（8.8%）だった．【結論】維持血液透析患者に発症した脳梗塞においてラクナ梗塞が半数以上を占め，糖尿病の合併が目立った．また，透析中の発症が明らかな4名いずれにも血行力学的機序は疑われなかった．

P(4)-027
血液浄化療法中の神経系合併症の実態と臨床像の解析

[1]国際医療福祉大学熱海病院脳卒中・神経センター，[2]国際医療福祉大学熱海病院脳神経外科，[3]国際医療福祉大学熱海病院移植外科
梁　成勲[1]，永山正雄[1]，北川恒美[1]，塩澤全司[1]，原田俊一[2]，篠永正道[2]，
矢島　淳[3]，唐仁原全[3]，寺岡　慧[3]

【目的】腎移植後例を含む血液浄化療法中の例の神経系合併症について，実態と臨床象を明らかにすることである．【方法】2010年4月から2012年11月の間に当院で血液浄化療法を継続中に神経系合併症を生じ，当科にコンサルテーションがあった例．対象例における神経系合併症の実態と臨床像を評価，解析した．【結果】血液浄化療法継続中に神経系合併症を生じた例は計20例（男性16例，女性4例，平均年齢68.1歳）．血液浄化の方法は血液透析18例，腹膜透析2例．腎移植後例は2例．平均透析期間69.8ヶ月（3ヵ月～15年間）であった．神経系合併症の内訳は脳血管障害15例，頸椎症性脊髄症1例，脳血管性パーキンソニズム1例，帯状疱疹後多発根神経障害1例，急性脳症2例，急性化膿性髄膜炎1例，非痙攣性てんかん重積状態（NCSE）2例，NCSE疑い1例であった．脳血管障害の病型は脳梗塞10例，一過性脳虚血発作2例，脳出血3例であった．脳梗塞の臨床カテゴリーはアテローム血栓性脳梗塞4例，心原性脳塞栓症5例，ラクナ梗塞1例であった．MRI検査を施行出来た9例では，無症候性脳梗塞と大脳白質病変を全例で認めたが，微小脳出血は2例のみで認めた．【結論】血液浄化療法と全身管理の進歩に伴い従来認識されている神経系合併症には大きな変化が認められる．すなわち脳血管障害における脳梗塞の相対的増加，神経系感染症や急性脳症，NCSEをはじめとした重症，多彩かつcriticalな非脳血管障害性神経系合併症の増加である．脳血管障害合併例では無症候性脳梗塞と大脳白質病変の発現例が多く，かつ微小脳出血例が少ないことも虚血性脳血管障害の相対的増加に関与するものと考えられる．

P(4)-028
急性期脳卒中予後予測における上腕動脈血圧左右差の有用性

[1]横浜市立大学市民総合医療センター神経内科，[2]横浜市立大学附属病院神経内科
池田真悟[1]，杉山美紀子[1]，岸田日帯[1]，島村めぐみ[1]，田中章景[2]

【背景】末梢血管病変の存在は心血管疾患のみならず，慢性期脳卒中の予後予測因子の一つとして重要なものとなっている．末梢血管病変の評価方法として近年では両腕の収縮期血圧差が有用とされ，脳心血管疾患・末梢動脈疾患および死亡率との関連についての報告が散見される．しかし，急性期脳血管障害における両腕の収縮期血圧差と予後との関連については知られていない．【目的】急性期脳血管障害における両腕血圧左右差と重症度および予後についての関連性を明らかにする．【方法】2012年7月～2012年11月に脳梗塞で入院した患者19名（平均77歳：66～99歳）を対象とした．入院から24時間以内に測定した両腕血圧差をA）10mmHg以下（n=9），B）11-20mmHg（n=5），C）21 mmHg以上（n=5）の3群に分けて，NIHSSによる入院時重症度と入院後経過について比較検討した．【結果】上腕動脈血圧左右差と入院時重症度については関連性を認めなかったが，入院後3日目のNIHSSの変化について血圧左右差10mmHg以下のA（平均NIHSS変化－2.89：－19～+0）と11mmHg以上のB+C（平均NIHSS変化+2.7：－2～+8）群間で比較したところP=0.043と有意差を認めた．【結語】上腕動脈血圧左右差は急性期脳卒中の予後を簡便に知る評価法として一定の有用性があることが示唆され，今後症例を増やした検討が必要と考えられた．

P(4)-029
腹部内臓脂肪測定を用いたメタボリックシンドロームと脳梗塞の急性期予後について

[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浦安病院脳神経内科
西岡健弥[1]，田中亮太[1]，山城一雄[1]，上野祐司[2]，渡邉雅男[2]，田中康貴[2]，
志村秀樹[2]，服部信孝[1]，卜部貴夫[2]

【目的】メタボリックシンドローム（Mets）は，糖尿病や心血管障害の発症リスクの一つとして注目されている．今回我々は内臓脂肪の沈着量に注目し，急性期脳梗塞発症者に対し腹部体脂肪CTを撮影し，腹部内臓脂肪の定量化を行い脳梗塞急性期予後に対する影響に関する検討を行った．【方法】発症7日以内の急性期脳梗塞患者95名（男性71名，女性24名；平均65.4歳±12.1 S.D），脳血栓症45名，塞栓症22名，分類不能28名に対して解析した．インフォームドコンセント取得し，入院後7日以内に腹部体脂肪CTを施行し体内脂肪沈着量を測定した．また同時に各患者のBMI，ウエスト周囲系，HT，DM，HbA1c，DL，NIHSS，退院時mRS，入院中の症状の増悪の有無（NIHSS≧2），既往歴等，各種条件の定量化を行った．Mets合併群と，Mets非合併群に分け，急性期予後を中心に群間解析についてStudent t検定，Fisher exact testにて2群間統計解析を行った．【結果】入院後の症状増悪について，NIHSS2点以上の増悪を呈した群はMets群にて高い頻度を認めた（Mets合併群19.4%，非合併群11.7%）．また病型別ではアテローム血栓性梗塞の階段状悪化との関連が考えられた．一方で入院時NIHSSはMetsの合併がない群において高い傾向があった．心原性塞栓症はより重篤化する傾向との関連が考えられた．梗塞の病型別では血栓症群においてLDLの上昇を認めた（$p<0.05$）．【結論】Metsの合併は脳梗塞急性期において，とくに血栓性梗塞の入院後の再増悪因子の一つとして考えられた．ウエスト周囲径の測定や腹部CTによる脂肪定量化は簡便な測定方法のみならず，予後予測因子の一つとして発症急性期に有用な手法である．今後さらに症例数を増やし比較検討を行う必要が考えられた．

P(4)-030
腹部CTによる内臓脂肪量と脳梗塞の発症機序との関連の検討

[1]横浜市立大学市民総合医療センター神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
桃尾隆之[1]，橋口俊太[1]，室橋洋子[1]，遠藤雅直[1]，島村めぐみ[1]，田中章景[2]

【目的】近年，脂肪組織は内分泌臓器として注目されている．脂肪組織から分泌されるadipocytokineはメタボリックシンドロームと関連し，脳梗塞の危険因子となると考えられている．特に内臓脂肪量は生活習慣病との関連が強いとされている．今回我々は簡便に測定可能なCTによる内臓脂肪量測定を行い，脳梗塞の発症機序との関連について検討を行った．【方法】入院加療した脳梗塞症例16例について，腹部CTによる脂肪量測定（内臓脂肪，皮下脂肪），腹囲，炎症マーカー（高感度CRP，フィブリノーゲン），栄養状態（血清アルブミン），脂質異常の有無と脳梗塞の発症機序，神経学的重症度について比較検討した．【結果】症例の内訳は平均年齢72歳，アテローム血栓症9例，ラクナ梗塞5例，心原性脳塞栓症は2例であった．また，全例で高血圧を認め，糖尿病は4例，高LDL血症は　5例，低HDL血症は7例，高TG血症は5例，総コレステロール血症高値は3例であった．メタボリックシンドロームにあたる内臓脂肪高値（100cm^2＜以上）は8例に認めた．内臓脂肪高値はアテローム血栓性脳梗塞で多い傾向にあった．【結論】内臓脂肪量の増加は脳卒中患者の多くで認められるが，特にアテローム血栓性脳梗塞で多く，そのコントロールが重要である．

P(4)-031
糖代謝異常を有する脳梗塞患者におけるピオグリタゾンの再発予防効果（J-SPIRIT研究）

[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浦安病院脳神経内科，[3]順天堂大学医学部附属静岡病院脳神経内科，[4]順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター，[5]順天堂大学医学部附属順天堂医院糖尿病内分泌内科，[6]順天堂大学大学院スポートロジーセンター
田中亮太[1]，山城一雄[1]，田中康貴[2]，宮元伸和[1]，上野祐司[2]，渡邉雅男[2]，大熊泰之[3]，中村真一郎[4]，古川芳明[4]，綿田裕孝[5]，河盛隆造[6]，服部信孝[1]，卜部貴夫[2]

【目的】耐糖能異常などの糖代謝異常は脳卒中再発のリスクとなることが報告されているが，その治療法は確立されていない．J-SPIRIT研究（Juntendo the Stroke Prevention study in Insulin Resistance and Impaired glucose Tolerance）は糖代謝異常やインスリン抵抗性を有する脳梗塞症例のピオグリタゾンの再発予防効果について検討した前向き研究である．【方法】J-SPIRIT研究は多施設共同ランダム化前向き研究で，35～85歳の症候性脳梗塞あるいはTIAの症例（mRS≦3，嚥下障害なし）を対象とした．糖尿病の既往がなく，採血データで糖尿病が否定された症例に75gOGTTを施行．新規糖尿病，耐糖能異常を指摘された症例をピオグリタゾン投与群（15～45mg/日）と非投与群に割り付け脳梗塞の再発について前向きに評価した．【結果】総勢134名の症例を登録．68名はピオグリタゾン投与群，66名が非投与群に割り付けた．登録時の平均HbA1cは両群で差は認められなかった（5.6±0.38% ピオグリタゾン群 vs 5.5±0.38% コントロール群），平均観察期間はピオグリタゾン投与群で25±19.9ヶ月，対照群30±16ヶ月であった．1次エンドポイントである脳梗塞の再発はピオグリタゾン投与群で3.4%，対照群で11.6%，すべての脳卒中はピオグリタゾン投与群で3.4%，対照群で13.1%，すべての死亡はピオグリタゾン投与群で1.7%，対照群で3.3%だった．【結論】今回の結果から糖代謝異常を有する脳梗塞患者に対するピオグリタゾンの投与は，脳梗塞再発を予防する可能性が示唆された．

P(4)-032
REACH Registryをもとに経験した血管障害リスクの割合

埼玉医科大学総合医療センター神経内科
山里將瑞，田島孝士，久保田昭洋，伊崎祥子，深浦彦彰，野村恭一

【目的】Reduction of Atherothrombosis for Continued Health研究では，障害された血管床の数が多い程，アテローム血栓症：ATISのイベントリスクは増加していた．CVD単独よりもCADあるいはPAD; Peripheral Arterial Diseaseを合併した例のATIS発症率が高かった．危険因子として“70%以上の無症候性頸動脈狭窄“と並んで“足関節上腕血圧比（ABI）＜0.9”が脳血管障害の独立したリスクであると指摘されている．これらの成績から必ずABI測定し高リスク脳血管障害例を見逃さないように留意するべきであると言われている．そこで，2011年1月から4月までの短期間で，生理機能検査室で脈波検査を施行された285名の患者さんからATISの危険性を調査した．【方法】脈波検査を施行し，CVD，CAD，PADの有無を既往歴と同時期に採血，頚部血管echo，FMD等のいずれかの調査ができた患者さんのATISのrisk評価をする．ただしPADの評価として，間欠性跛行の自覚がなくても%MAP≧43%の評価にて異常値を呈した患者さんをPADへ移行しやすいと考えPADとした．【結果】%MAP≧43%の患者さんは，59人にのぼった．CVDは44%，CADは5%，PADは，全体の26%であった．すべての疾患を呈した患者さんは，0.3%であった．CADとPADを合併した患者さんは3%で，CVDとPADを合併した患者さんは10%であった．頚部血管echo検査で動脈硬化疾患が確認された割合は，36%であった．FMD低下は，CVDは83%，CADは93%を占め，糖尿病に罹患している患者では，61%で異常値を示していた．【結論】多面的な検査にて客観的に動脈硬化を評価する事により血管性疾患の発症リスクを患者さんへ還元できる．

P(4)-033
日本の年間脳卒中発症数は？DPC（診断群分類）データの解析から推定すると

栃木県済生会宇都宮病院神経内科
今井　明，冨保和宏，松崎圭一，加藤開一郎，大島壮生

【目的】日本における脳卒中患者の発症数を推計する目的で，DPC（診断群分類）の解析から推定した発症数と唯一報告されている秋田県脳卒中発症登録からの予測値と比較した．【方法】DPCの解析は，診療報酬調査専門組織・DPC評価分科会から公表されている平成19年度から23年度までの最近5年間のデータを用いて行った．【結果】DPCによると，くも膜下出血はくも膜下出血，破裂脳動脈瘤，脳出血は非外傷性頭蓋内血腫（非外傷性硬膜下血腫以外），脳梗塞（TIAを含め）は脳梗塞と表示されている．平成19年7月から12月までの6カ月間に，くも膜下出血は8965件，脳出血は25432件，脳梗塞は112900件であった．脳卒中の3疾患を合計すると147297件の退院が半年間にあった．従って，1年間の脳卒中退院数は294594件と推定される．同様に平成20年7月から12月までの6カ月間に155643件の退院があり，1年間では311286件となる．平成21年7月から12月までの6カ月間に161264件の退院があり，1年間では322528件となる．平成22年7月から平成23年3月までの9カ月間に250741件の退院があり，1年間では334321件となる．平成23年4月から平成24年3月までの1年間に316396件の退院があった．最近5年間では毎年脳卒中患者は29～33万人がDPC病院から退院している．なお，DPC病院は急性期を担う一般病院の約50%を占めているに過ぎない．一方，秋田県脳卒中発症登録を基にして予測された平成22年の日本の脳卒中発症数は29.1万件（男性16．0万，女性13.1万）である．【結論】平成22年の日本の脳卒中発症数は，秋田県脳卒中発症登録を基にして予測すると29.1万件であるが，DPCの解析によると少なくとも32万件以上である．従って，おそらく脳卒中の年間発症数は50～60万件ぐらいと推定される．

P(4)-034
地域在住高齢者の脳MRI健診による未破裂脳動脈瘤の頻度と経過についての検討

[1]山形大学医学部内科学第三講座，[2]山形大学医学部画像医学講座
高橋賛美[1]，和田　学[1]，伊関千書[1]，菅井幸雄[2]，細矢貴亮[2]，加藤丈夫[1]

【目的】地域住民における未破裂脳動脈瘤の頻度や破裂率を含む自然経過は未確定な要素が多い．地域在住高齢者における未破裂脳動脈瘤の頻度と，経過を明らかにすることを目的として解析を行った．【方法】2003年から開始した山形県寒河江市の検診に，70-72歳の住民490人のうち307人（62.6%）が参加．74-76歳時も検診を実施．一方2000年（70歳住民を対象）に開始した同高畠町の検診に2008年は78歳の住民239人中186人（77.8%）が参加．全参加者に問診，身体測定，脳MR画像検査を施行（寒河江市ではMRAも撮像）．神経放射線専門医が患者情報を知らずに読影し動脈瘤を指摘された場合，更に3D-CTAなどを施行した．【結果】寒河江市の70-72歳の検診者のうち29人に脳動脈瘤の存在が疑われた．再検査を18人が受け，うち9人に未破裂動脈瘤を確認，2人は漏斗状の拡張と考えられ，残りの7人は動脈瘤の存在を否定された．動脈瘤を指摘された後，3人は手術を受けた．1人が52ヶ月後突然死した．74-76歳時の健診で7人に新規に脳動脈瘤の存在が疑われ，再検査を受けた対象者は6人，そのうち3人に未破裂動脈瘤を確認．1人は吻合部拡張と考えられ，残り2人で否定された．9-120ヶ月の期間に1人の脳動脈瘤は拡大していた．高畠町78歳の検診の対象者のうち7人に脳動脈瘤の存在が疑われ，5人に脳動脈瘤を確認，2人では否定された．70歳時より拡大が認められたのは2人だった．【結論】地域の高齢住民496人中少なくとも17人（3.4%）に未破裂脳動脈瘤が認められた．9-120ヶ月の期間に3人で拡大，1人が死亡していた．脳動脈瘤の頻度は寒河江市の70-72歳群では9/307（2.9%），74-76歳群では8/243（3.3%），一方高畠町の78歳群では5/186（2.7%）であった．

P(4)-035
後方循環領域穿通枝梗塞の背景因子に関する検討－脳幹梗塞と糖尿病について－

京都第二赤十字病院神経内科
小泉　崇，蒔田直輝，武澤秀理，永金義成，牧野雅弘，山本康正

【目的】後方循環領域における穿通枝梗塞の背景因子の特徴について連続症例より検討する．【方法】2007年11月から2012年7月までの虚血性脳梗塞で入院した連続1684症例より後方循環領域穿通枝梗塞167例を選出した．支配血管別に，視床（Th），中脳（MB），橋（P），延髄（MO）に分類した．橋穿通枝梗塞のうち起始部梗塞をBAD・その他をLDとし，また延髄穿通枝梗塞を内側型（M）と外側型（L）に亜分類した．塞栓性機序を有する疾患，50%以上のアテローム性狭窄例，動脈解離は除外した．各病型の背景因子（高血圧，糖尿病，脂質異常症，CKD，アルコール，喫煙，急性期進行の有無，年齢，および頭蓋内主幹動脈病変の有無）を同期間に入院したレンズ核線条体（LSA）におけるラクナ梗塞70例を対象とし比較検討した．【結果】①Th:35例，②MB:7例，③P-BAD:68例，④P-LD:40例，⑤MO-M:10例，⑥MO-L:6例であった．糖尿病の合併を対象に対するオッズ比で示すと，①1.86（p=0.205），②6.44（p=0.024），③4.30（p=0.0003），④1.83（p=0.202），⑤11.3（p=0.0014），⑥2.42（p=0.339）であった．急性期進行の有無については，①1.33（p=0.672），②8.0（p=0.007），③4.77（p=0.001），④0.56（p=0.488），⑤5.93（p=0.006），⑥2.37（p=0.321）であった．脂質異常症の合併については，①1.68（p=0.214），②0.84（p=0.828），③2.34（p=0.015），④0.74（p=0.468），⑤2.80（p=0.097），⑥1.35（p=0.648）であった．50%以下のマイルドな頭蓋内主幹動脈病変の有無については，①0.61（p=0.265），②3.94（p=0.116），③3.23（p=0.001），④1.10（p=0.822），⑤3.68（p=0.076），⑥3.15（p=0.203）であった．その他の因子では明らかな群間差を認めなかった．【結論】橋BAD型，延髄内側型梗塞では糖尿病合併が多く，また進行も多い．またこれらの群では頭蓋内主幹動脈病変を有する傾向にあった．PBADとMO-Mでは共通の病態を有すると考えられる．

P(4)-036
血管支配域分類にもとづく単独橋梗塞の臨床的特徴について

[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
小林潤平[1]，尾原知行[1]，長束一行[2]，峰松一夫[1]，豊田一則[1]

［目的］橋梗塞は，血管支配域別に前内側，前外側，外側，後部に分類される．支配血管にもとづく部位別に臨床的特徴を検討する．［方法］2006年1月～2012年6月に入院した発症7日以内の単独橋梗塞例を対象とした．ただし，両側性橋病変を除外した．既報告の血管支配域図に基づき，頭部MRI拡散強調画像を用いて，2名の神経内科専門医が合議のうえで梗塞部位を前内側，前外側，外側，後部に分類した．被蓋症状は，眼球運動障害，その他の脳神経症状，感覚障害とした．脳底動脈の閉塞性病変は50%以上の狭窄，または閉塞とした．転帰不良は，退院時mRS≧3をとした．多変量解析は，前内側群，非前内側群の2群に分け，多重ロジスティック回帰分析（変数減少法）を行った．［結果］全脳梗塞3799例中，後方循環系は781例（21%）で，単独橋梗塞は216例（5.7%）（女性38%，年齢72.1±10.9歳）であった．部位内訳は前内側149例（69%），前外側38例（18%），外側7例（3%），後部22例（10%）であった．単変量解析では，入院時NIHSS（中央値4（IQR 2.5-5），3（1.75-7），2（0-3），2（1-3）；P＜0.001），被蓋症状（37% vs 44% vs 71% vs 91%；P＜0.001），転帰不良（52% vs 47% vs 29% vs 10%；P=0.005）が，4群間で有意差を認めた．また，心房細動を各々8.2%，18%，17%，14%に，脳底動脈閉塞性病変を7%，3%，14%，5%に認めた．多変量解析の結果，非前内側群では入院時NIHSS（オッズ比 0.84，95%信頼区間 0.73-0.94）が低く，心房細動（オッズ比 3.89，95%信頼区間 1.44-10.9），被蓋症状（オッズ比 2.81，95%信頼区間 1.49-5.37）が多かった．［結論］単独橋梗塞の前内側群と非前内側群では，臨床症状，発症機序が異なる．

P(4)-037
脊髄硬膜動静脈瘻の5症例の検討

筑波大学病院
保坂孝史，儘田直美，詫間　浩，石井亜紀子，渡邊雅彦，石井一弘，
玉岡　晃

【目的】脊髄硬膜動静脈瘻は稀な疾患であり，変性疾患や炎症疾患として誤診されることもある．脊髄硬膜動静脈瘻は，神経症状の発現から治療までの期間が短いほど良好な予後が予想され，その臨床像を検討することは，早期診断のために重要である．本研究では，脊髄硬膜動静脈瘻の臨床的特徴について検討した．【方法】1998年～2012年までの脊髄硬膜動静脈瘻5例について臨床症状，シャント位置，診断までの期間，予後などについて比較検討した．【結果】自験例5例は男性3例，女性2例であり，発症年齢は52歳～72歳であった．発症は緩徐進行性が4例，階段状が1例であった．初発症状としては，下肢感覚障害が1例，下肢運動障害が2例，膀胱直腸障害が2例であり，入院当初は，下肢感覚障害，下肢運動障害，膀胱直腸障害が5例中4例に認められていた．感覚障害は全て上行性であった．診断確定までは3ヶ月～12ヶ月であり，シャント位置はTh6～L3であった．血管内塞栓術が2例，直達手術が3例で施行され，いずれも運動障害・感覚障害は改善した．4症例に認められた膀胱直腸障害は，2例で改善したが2例は残存した．【結論】自験例5例の症状や発症年齢，シャント位置などは既報告と類似していた．各種画像診断の活用による診断確定までの期間は平均7.4ヶ月であり，4例では，当初は多発性硬化症や腰椎症，頚椎症などと診断されており，診断の困難さが示唆された．治療により，膀胱直腸障害は残存する症例が多かったが，運動障害・感覚障害はすべての症例で改善を示した．中高年で緩徐進行性の運動障害・感覚障害を認める症例では鑑別診断の一つに脊髄硬膜動静脈瘻を挙げるべきであり，疑った場合は高磁場のMRIを積極的に活用し，MR-DSAやCT angiographyなどを施行してシャント位置の評価を行うことが大切である．

P(4)-038
脊髄血管障害16例の臨床的検討

[1]名古屋医療センター神経内科，[2]名古屋医療センター脳神経外科，[3]名古屋大学神経内科
林祐三子[1]，久保あゆ香[1]，横井大知[1]，小林　麗[1]，向井榮一郎[1]，
髙橋立夫[2]，橋本里奈[3]

【目的】脊髄血管障害の臨床的特徴を明らかにする．【方法】2012年11月まで約20年間で経験した16症例について臨床的に検討した．【結果】脊髄梗塞は4例経験し，3例は突然発症，1例は緩徐発症であった．4例とも前脊髄動脈症候群を示し，3例は原因は不明であったが1例は大動脈解離に合併した．脊髄硬膜動静脈瘻は5例経験し，全例男性で平均年齢は60歳（46－73歳）であった．全例緩徐発症であり，2例はステロイド治療にて悪化した．2例は力仕事をしており腰痛の既往を認めた．間欠性跛行は2症例に認め，温痛覚が深部覚に比べ障害されやすく，しばしば症状の変動を認めた．3例は髄液検査を施行しており全例髄液細胞数と蛋白の軽度上昇を認めた．MRI/T2で髄内高信号を認め，硬膜外腔にflow voidを認めた．レベルは頚髄1例・胸髄3例・腰髄1例であった．全例手術を施行し，1例を除いては歩行可能まで改善した．脊髄動静脈奇形は2例経験し，2例とも突然発症であった．1例は脊髄円錐部に病変を認め突然の右下肢麻痺で発症した．1例は頚髄に病変を認め，くも膜下出血で発症し髄液所見から髄膜炎と鑑別が困難であった．脊髄海綿状血管腫は2例経験し，2例とも頚髄に病変を認め出血を起こし突然発症した．1例は半側の前脊髄動脈症候群，1例は一側の手の麻痺を認めた．保存的に加療を行い2例とも経過は良好であった．脊髄硬膜外血腫は3例経験し，3例とも突然発症であり3例とも胸髄に発症した．1例はワーファリン内服中であった．1例は発症11時間後に手術を行ったが症状改善は乏しく，1例は保存的に経過をみたが経過は良好であった．【結論】脊髄血管障害は比較的稀であり診断が困難な事が多いが，不可逆性の脊髄障害を起こし得るためその臨床的特徴や画像所見を熟考し早期に正確な診断に結び付ける事が重要である．

P(4)-039
脊髄梗塞の臨床的検討

[1]中野総合病院神経内科，[2]文京学院大学保健医療科学研究科，[3]東京都医学総合研究所脳病理形態研究室
融　衆太[1]，阿部圭輔[1]，小林正樹[1]，鈴木雅子[1]，小林高義[1]，山田哲夫[2]，
内原俊記[3]

【目的】脊髄梗塞の臨床学的特徴について検討する．【方法】対象は当院において2006-2012年に経験した脊髄梗塞5例．それぞれの，臨床症状，画像所見，発症機序，予後について検討を行った．同期間に経験した脳梗塞との比較も行った．また，1例は病理学的検討も行った．【結果】2006-2012年に脊髄梗塞は5例（0.7例/年）で，同期間の脳梗塞発症患者数1318例（193.8例/年）と比べるとその頻度は少なかった．年齢は平均68.0歳（60～78歳）であり，脳梗塞の76.4歳と比較すると若年発症の傾向があった．初発症状は，腰背部痛3例，脱力1例，排尿障害1例であった．全例で排尿障害はみられた．病巣は胸髄3例，腰髄1例，胸腰仙髄1例であり，前脊髄動脈症候群2例，後脊髄動脈症候群2例，横断性梗塞1例であった．脊髄MRIでは3例では責任病巣と考えられる異常信号を認めたが，2例では病巣を確認できなかった．うち1例においては病理学的検索にて梗塞を確認した．腹部大動脈血栓症と胸腰仙髄の広範な領域に梗塞を認め，全身の大～中小動脈の著明な粥状硬化を背景としたアテローム血栓症に伴う，急性脊髄梗塞と考えた．患者背景として，高血圧4例，糖尿病2例，高脂血症2例，喫煙2例，ASO1例，心房細動1例，proteinC/S欠乏1例，陳旧性脳梗塞1例がみられた．1例は動脈硬化の危険因子がはっきりしなかった．予後は，後遺症なし2例，杖歩行レベル1例，車椅子レベル1例，死亡1例である．発症時の麻痺の程度が強い例において機能予後が悪い傾向があった．【結論】脊髄梗塞は，脳梗塞に比べて頻度は少なく，発症年齢も若い傾向があった．複数の動脈硬化の危険因子を持つ症例が多かったが，明らかではない症例もあった．

P(4)-040
脊髄梗塞における臨床及びMRIの特徴

[1]都立神経病院脳神経内科，[2]都立神経病院神経放射線科
清水和敬[1]，柳下　章[2]，松原四郎[1]

【目的】脊髄梗塞の臨床的特徴及びMRI所見の特徴を明らかにする．【方法】1997年4月1日から2012年3月31日の間に，急性期から亜急性期の前脊髄動脈梗塞及び後脊髄動脈梗塞と診断した16症例を検討した．病歴記録から年齢，性別，血管障害のリスク因子，脊椎疾患の合併の有無，症状完成までの時間，発症時の痛みの有無，膀胱直腸障害，神経学的高位診断，神経学的異常所見，治療，予後を抽出した．MRI所見としては発症から撮像までの時間，病巣部位，脊髄レベル，病変の長さ，拡散強調像所見，造影所見，椎体梗塞の有無について抽出した．これら各々の特徴を後方視的に検討した．【結果】16例のうち男性13人，女性3人，平均年齢66歳（28歳～81歳）であった．発症からMRI撮像までの時間は7時間～37日であった．前脊髄動脈梗塞群は13例で，男性10人，女性3人，平均年齢63.2歳（28歳～81歳）であった．発症から症状完成までの時間は1～48時間，3例に脊椎疾患の合併があり，発症時に7例が痛みを伴って2例が異常感覚を伴っていた．後脊髄動脈梗塞群は3例で，全て男性，平均年齢78.0歳（73歳～81歳）であった．発症から症状完成までの時間は48時間～6日間，1例に脊椎疾患の合併があり，発症時に全例が痛みを伴っていた．今回検討した16例のうち神経学的高位診断とMRIでの病巣部位が合致したのは7例で，9例はMRI病巣部位の方が3分節以上高位であった．この9例のうち8例は痛みあるいは異常感覚を伴っており，それらの脊髄レベルの方がMRIの病巣部位と一致していた．【結論】脊髄梗塞の場合，初診時の筋力低下や感覚障害等から高位診断を行った場合，MRI所見と合致しない症例がある．その際は，発症時に伴っていた痛みや異常感覚といった随伴症状から高位診断を行うことで，MRI撮像部位を正しく選択でき，早期診断の一助となり得る．初診時には随伴症状が消失している場合があり，丁寧な問診が必要である．

P(4)-041
レンズ核線条体動脈領域のBranch Atheromatous Diseaseに於ける病変部位に関する検討

天理よろづ相談所病院神経内科
島　　淳，和田一孝，田中寛大，奥宮太郎，神辺大輔，新出明代，
景山　卓，末長敏彦

【目的】レンズ核線条体動脈（以下LSA）領域におけるBranch Atheromatous Disease（以下BAD）での病変部位における臨床像の差異に関して検討する．【方法】対象は平成22年11月から平成24年10月までに，発症3日以内に入院したLSA領域の穿通枝領域の脳梗塞と診断した症例で，拡散強調画像での高信号部位が，軸位断で最大径15mm以上あるいは頭尾側に3スライス以上の症例．心房細動を有する症例，主幹動脈に50%以上の狭窄を認める症例は除外した．病変の最下部が起始するスライスで，拡散強調画像における病巣が被殻の外側に存在するものと，内包後脚寄りに位置するものに分類し，それぞれ外側型，内側型と定義した．入院時modified Rankin scale（以下mRS）と比較して退院時mRSが悪化した例をmRS増悪群と定義した．内側型及び外側型におけるmRS増悪群についてリスク因子，治療薬の使用状況，軸位断及び冠状断での最大径について関連性を検討した．【結果】対象は全25症例．内側型は全15症例であり，男性9名，女性6名であった．（年齢中央値79歳，43-90歳）一方，外側型は全10症例，男性2名，女性8名であった．（年齢中央値77歳，62-87歳）外側型ではmRS増悪群は認めなかった．一方，内側型ではmRS増悪群は6例認められた．内側型におけるmRS増悪群では糖尿病，高血圧症を有する症例が多い傾向にあった．また，治療薬としてはmRS増悪群で抗血小板薬，抗凝固薬の種類を多く組み合わせて治療されている傾向にあった．病変の最大径は軸位断，冠状断ともにmRS増悪群と増悪しなかった群で明らかな差を認めなかった．【結論】LSA領域のBADでは内側型で進行する例が多く，内側型での抗血小板薬療法や抗凝固療法の多剤併用は増悪の抑制に寄与しない可能性がある．また，内側型で増悪する症例では糖尿病，高血圧症がリスクとして多く認められるが，病変の最大径は症状の増悪に寄与しない可能性が考えられた．

P(4)-042
発症4.5時間以内に救急搬送された軽症脳梗塞（NIHSS≦4）の初期治療

大分大学医学部総合内科学第三講座神経内科
平野照之，花岡拓哉，岡崎敏郎，石橋正人，藪内健一，近澤　亮，
高柳義和，片山徹二，木村成志，熊本俊秀

【目的】ドクターヘリ導入によって搬送時間が短縮されるとともに，rt-PA静注療法のタイムウィンドウが延長され，rt-PA治療可能時間内に搬送される軽症例が増加している．迅速な治療介入が不可欠であると同時に，増悪時のrt-PA治療可能性を残す配慮も求められる．発症4.5時間以内の軽症脳梗塞の特徴と初期治療の現状を明らかにする．【方法】対象は2012年4月-11月に発症4.5時間以内に搬送された急性期脳梗塞15例（74.5±5.7歳，男性8例）．軽症群（来院時NIHSS≦4）と非軽症群に分け，臨床病型，来院時間，初期治療の内容・開始時間，転帰を比較した．【結果】軽症群は6例（73.8±3.5歳，男性5例，NIHSS中央値3）で，皮質症状を有するものは2例（失語，消去現象）であった．臨床病型は心原性脳塞栓症（CE）2例，アテローム血栓性脳梗塞3例，ラクナ梗塞1例．来院時間は中央値62（26-125）分．初期治療として，アスピリン200mg（2例；129分，153分），アルガトロバン（3例；125分，225分，230分）が選択され，3ヵ月mRSは中央値1（0-2）であった．非軽症群9例（75.0±6.9歳，男性3例，NIHSS 13）は全例CEで，来院時間は81（35-140）分．うち5例にはrt-PAが発症後165±37（125-222）分で投与され，3ヵ月mRSは2（0-4）．保存療法4例の3ヵ月mRSは4（1-6）であった．【結論】軽症脳梗塞においても主幹動脈病変例の頻度が高く，初期治療にはアスピリン（＜180分），アルガトロバン（＜270分）が選択されていた．rt-PA禁忌項目に該当しない治療法として，発症4.5時間以内のアスピリン療法の検証が必要と考えられた．

P(4)-043
頭頂葉性運動失調4症例におけるSPECTを用いた小脳血流量の検討

昭和大学病院神経内科
二村明徳，杉本あずさ，河村　満

【目的】頭頂葉病変で稀に運動失調が生じる．1953年にCritchleyが"Parietal lobes"の中で，深部感覚障害を伴うSensory ataxiaと，運動失調のみを呈するPseudocerebellar ataxiaとに分類した．それ以後，頭頂葉病変による運動失調の報告はAppenzellerら（1966），Ghikaら（1995），大田ら（2005）などがある．頭頂葉性運動失調の報告では，いずれも，cerebellar-cortio loopを重要視しているが，SPECTを用いて小脳血流を検討した報告はない．【方法】運動麻痺を伴わず，頭頂葉梗塞により片側上下肢に運動失調を呈した4症例において，^{123}IMP-SPECT画像を用いて小脳の血流を検討した．【結果】患者は右病変例が2例と左病変例が2例であった．感覚障害を伴わないPseudocerebellar ataxiaの症例が2例で，病変部位は中心後回白質が1例と上下頭頂小葉が1例であった．感覚障害を伴うSensory ataxiaの症例は2症例で，病変部位は皮質を含む中心後回例が1例，全頭頂葉が1例であった．Pseudocerebellar ataxiaの症例では2例ともに小脳に血流低下を認めた．中心後回例では同側が低下し（L/R比 1.07），上下頭頂葉病変例では反対側が低下した（L/R比 1.19）．Sensory ataxiaの症例では，2例とも血流低下は認めなかった（L/R比 1.03，0.98）．【結論】Pseudocerebellar ataxiaでは小脳の血流低下が生じる．

P(4)-044
市民の一過性脳虚血発作の理解度調査

[1]熊本赤十字病院神経内科，[2]日赤熊本健康管理センター，[3]熊本大学大学院神経内科
和田邦泰[1]，寺﨑修司[1]，中間達也[1]，原　靖幸[1]，緒方康博[2]，安東由喜雄[3]

【目的】一過性脳虚血発作（TIA）が高率に脳梗塞に至る切迫した状態であるという認識は，医療関係者の間では浸透しつつある．一方で，市民のTIAの理解も望まれる．そこで，市民のTIAの理解度を明らかにすることを目的として調査した．【方法】2011年12月に当施設人間ドックを受診した全員を対象にして，アンケート調査を行った．①TIAおよび，②Act FASTを知っているか，③実際にAct FASTで啓発されている症状を一過性に自覚した経験の有無を尋ね，経験ありの症例をTIAとみなし，その対象においては，④ABCD^2 scoreを算出，更に⑤TIAとみなされる症状を自覚した後にどのように行動したかを質問した．【結果】対象2331人中，1934人（男1054人，女880人，50.7±9.8歳；回収率83.0%）から回答を得られた．①TIAについて知っていると答えたのは266人（13.8%）であった．②Act FASTを知っていたのは51人（2.6%）にすぎなかった．ただし，Act FASTで啓発されている症状を脳卒中の症状と認識できている人は，1197人（61.9%）だった．また，③実際に同症状を一過性に自覚した経験したことのある人は，100人（5.2%）だった．この100人を仮にTIAとみなすと，④ABCD^2 scoreは，1点：13人，2点：32人，3点：28人，4点：18人，5点：8人，6点：1人，7点：0人であった．また，⑤TIAとみなされる症状を自覚した後の行動は，「その日にかかりつけ医に相談」3人，「数日以内にかかりつけ医に相談」6人，「その日に救急病院を受診」7人（うち1人は緊急入院），「数日以内に救急病院を受診」14人，「病院には行かなかった」58人，「分からない」12人だった．【結論】約6割の市民は脳卒中の主症状を認識しているが，TIAを脳卒中発症の切迫した状態と認識して医療機関を受診すると答えた人は3割にとどまる．

P(4)-045
拡散強調MRI画像で異常所見を認めない一過性脳虚血発作患者の脳梗塞発症予測

埼玉医科大学国際医療センター脳卒中内科
林　　健，長嶺唯斗，堀内陽介，丸山　元，大江康子，出口一郎，
福岡卓也，加藤裕司，名古屋春満，棚橋紀夫

【目的】一過性脳虚血発作（TIA）患者の脳梗塞発症リスクについてはさまざまな検討がなされているが，その多くは時間的定義に基づいたTIA（time-defined TIA）での検討であり，近年推奨されているMRIにて新鮮病変がないことも考慮に入れた定義（tissue-defined TIA）での検討ではない．そこでわれわれはtissue-defined TIA（以後単にTIAとする）患者のみを対象として，その後の脳梗塞発症に影響を与える因子について検討した．【方法】2007年4月以後入院し，TIA発症2年後までの脳梗塞発症およびTIA再発有無を確認できた74例を対象とした．年齢性別，麻痺や構音障害，症状持続時間，危険因子，ABCD2スコア，TOAST分類に準じた病型，CT/MRIでの陳旧性病変の有無，主管動脈狭窄の有無，治療薬，などを後方視的に検索し，それらと再発との関連について検討した．【結果】脳梗塞発症またはTIA再発は14.9%に認めた．麻痺の存在，構音障害の存在，CT/MRIでの陳旧性病変の存在，主幹動脈狭窄，発症後スタチン内服ないこと，などが虚血性脳血管イベント発症率を高くする傾向にあったが，いずれも単独での統計的有意差には至らなかった．ABCD2スコアも有意差をもっての関連を確認できなかった．その一方，「65歳以上，麻痺，CT/MRIでの陳旧性病変の存在，のうちの2項目以上」では2年以内の虚血性脳血管イベントの発症を感度100%・特異度41.3%で予測できた．また「65歳以上，麻痺，CT/MRIでの陳旧性病変の存在，主幹動脈狭窄，のうちの3項目以上」では，感度90.9%・特異度71.4%で予測できた．【結論】tissue-defined TIAでの脳梗塞発症リスクはtime-defined TIAのそれとは異なる尺度で評価することが望ましい可能性がある．

P(4)-046
両側同時前大脳動脈領域の虚血の病態について

[1]北里大学北里研究所メディカルセンター病院神経内科，[2]北里大学医学部神経内科学
阿久津二夫[1,2]，梁正淵[2]，廣瀬隆一[1]，西山和利[2]

【目的】前大脳動脈領域の脳梗塞の頻度は過去の報告から0.3-4.4%と少ない．両側同時前大脳動脈領域の脳梗塞は，片側の前大脳動脈から両側を還流する血管分布であれば理論的に同時期に脳梗塞を生じると考えられるが頻度はさらに少ない．両側同時前大脳動脈領域の虚血の病態を入院患者を対象に検討し，発症機序を解明する一助とする．【方法】平成23年4月1日から平成24年10月末までに内科に脳梗塞で入院した患者183例中，両側前大脳動脈領域に頭部MRI拡散強調画像にてほぼ対称に高信号域を認め，他領域に高信号はないか，あってもわずかである症例を対象とした．【結果】3例に頭部MRI上，両側前大脳動脈領域のDWI高信号を認めた．1例目は70歳女性で，高血圧・高脂血症・脳梗塞の既往がある70歳女性で，睡眠中の発症で意識障害と失禁で受診．MRI上両側ACA領域のみに高信号域が認められ，アテローム血栓性梗塞と診断．2例目は一人暮らしで倒れているところを発見された72歳男性．頭部CT上両側の硬膜下水腫のみで，後日頭部MRI上で両側のACA領域のDWI高信号と左皮質の出血と，MRA上両側ACAとMCAの狭小化を認めた．その後，徐々に意識障害や麻痺は改善してきたが急性の水頭症を併発．くも膜下出血によるspasmでの両側ACA領域の虚血と診断．3例目は精神発育遅滞と溶血性貧血と糖尿病の40歳男性．他院に発熱で入院し，歩行困難となり右手の動きも悪くなったため当院に転院となった．MRI上，両側ACA領域と左MCAのprecentral knob周辺の高信号を認め，MRA上は両側内頚動脈がサイフォン部で両側とも高度狭窄を呈し，両側内頚動脈狭窄に伴うACA領域の脳梗塞と診断した．【結論】両側同時前大脳動脈領域虚血の原因として，一側の血管での両側支配以外に血管攣縮や両側内頚動脈狭窄・閉塞も考慮すべきと考える．

P(4)-047
肺動静脈瘻に関連した奇異性脳塞栓症連続例の検討

神戸市立医療センター中央市民病院神経内科
十河正弥，藤堂謙一，山本司郎，小林和人，河野智之，関谷博顕，
石井淳子，玉木良高，東田京子，吉村　元，川本未知，幸原伸夫

【目的】肺動静脈瘻（PAVM）と脳梗塞との関連についての報告は少ない．今回我々は，急性期脳梗塞症例のうち，肺動静脈瘻に起因した症例の臨床的特徴を検討した．【方法】2008年1月より2012年7月までの間に，脳梗塞の診断で入院となった連続例のうち，PAVMの診断に至った症例の年齢，性別，脳梗塞病巣分布，NIHSS，基礎疾患，PAVM部位，Feeder血管径，深部静脈血栓症・肺塞栓症の有無，D-dimer値，血栓性素因，治療内容につき，後方視的に検討を行った．【結果】急性期脳梗塞連続1677例中，肺動静脈瘻を認めた症例は7例（0.4%）であった．女性が6例であり，年齢は53±17歳で，20代から70代までの各年代に分布していた．脳梗塞巣は単発2例に対し多発病巣を認めたものが5例であった．脳梗塞病巣分布は，内頚動脈系3例，椎骨脳底動脈系2例，両動脈系2例となっていた．遺伝性毛細血管拡張性紫斑病（HHT）と診断したのは3例であった．D-dimer高値を示した症例は2例で，うち1例では深部静脈血栓症と肺塞栓症を認めた．血栓性素因を確認できたのは，抗リン脂質抗体症候群の1例のみであった．PAVM発生部位は7症例8病変の中で7病変は下葉にあり1病変のみ中葉に認めた．診断契機となったのは経食道心エコーが5例，胸部X線が1例，胸部CTが1例であったが，事後検証では胸部X線上4例で異常陰影が確認できた．全例において肺動静脈瘻コイル塞栓術を行い，再発を認めていない．【結論】肺動静脈瘻に伴う脳梗塞はどの年代でも発症し，治療により脳梗塞再発を抑えられる可能性がある．塞栓源が不明な症例では胸部X線を確認し，胸部CT，経食道心エコー等で積極的な検索を行う必要がある．

P(4)-048
椎骨動脈低形成と後方循環系脳梗塞の関連

東京慈恵会医科大学神経内科
三村秀毅，佐々木正之，作田健一，井口保之

【目的】椎骨動脈低形成（VAH）は，しばしば経験される解剖学的形態バリエーションであるが，VAHに病的意義があるかは不明である．本研究で，我々はVAHが後方循環系の脳梗塞の危険因子となるかについて検討した．【方法】頭部MRIと頸動脈超音波検査を施行した発症7日以内の急性期脳梗塞患者を対象とした．頸動脈超音波にて，C6椎体前あるいはC5-6椎体間の椎骨動脈（VA）の血管径と血流速度を両側測定した．低形成は，（1）血管径が2.5mm以下，（2）血管径が3.0mm以下で反対側との比が1.7以上，（3）血管径が3.0mm以下で最高血流速度が40cm/sec以下，かつ抵抗係数が0.75以上に上昇している，のいずれかの条件を満たすものと定義し，MRAでも低形成を確認した．脳梗塞部位を，前方循環系（A群），後方循環系（P群），前方+後方循環系（A+P群）の3群に分け，VAHの比率を解析した．【結果】74例の脳梗塞患者（男性52例，女性22例，平均年齢68.1±14.8歳）を登録した．病型は，ラクナ梗塞13例，アテローム血栓性梗塞13例，心原性脳塞栓症18例，その他・不明が30例であった．VAHは24例（32%）で認められ，右が17例，左が5例，両側が2例であった．VAHは，A群42例中12例（29%），P群24例中10例（42%），A+P群8例中2例（25%）に認められ，P群に多い傾向であった．VA閉塞8例のうち，VAH側が閉塞していたのは5例（63%）であり，3例にはVAHは認めなかった．【結論】VAHは後方循環系の脳梗塞，及びVA閉塞例において多い傾向であった．VAHが後方循環虚血の危険因子となる可能性が示唆された．

P(4)-049
当院における急性期脳梗塞入院患者の検討/rt-PA静注療法施行症例減少について

武蔵野赤十字病院神経内科
網野猛志，八木洋輔，渡辺有希子，横手裕明，鎌田智幸

【目的】当院では2007年6月からStroke care unitを有する脳卒中センターを開設し，24時間体制でrt-PA静注療法を含めた急性期脳卒中治療を行っている．一貫した適応基準によりrt-PA静注療法を実施しているが，センター開設当初は全脳梗塞症例の10%弱にrt-PA投与を行っていたものの最近では5%程度に減少している．当院での脳梗塞患者の特徴について5年間での変化や，rt-PA静注療法適応が発症後4.5時間に拡大された影響について検討した．【方法】2012年6月から11月の6ヶ月間に当院に入院した急性期脳梗塞全症例について，年齢や脳梗塞病型，発症から来院までの時間などを集計した．5年前（2007年）の同時期との比較検討を行った．【結果】2012年の6ヶ月間の急性期脳梗塞入院は111例で，男女はそれぞれ70例(63%)，41例(37%)で，平均74歳であった．病型は心原性塞栓(C) 20例(18%)，アテローム血栓性梗塞(A) 52例(47%)，ラクナ梗塞(L) 13例(12%)，TIA (T) 18例(16%)，その他(O) 8例(7%)であった．発症から3時間以内に受診したのは34例で，6例にrt-PA投与を行った．34例のうち20例は症状が改善または軽症であり，5例は広範な虚血性変化，2例は重篤な身体合併症，1例は制限時間に診察/検査が間に合わずrt-PA投与を行わなかった．発症から4.5時間までの受診は6例であった．2007年同時期は男女それぞれ77例(52%)，70例(48%)で平均71歳，C40例(27%)，A53例(36%)，L37例(25%)，T10例(7%)，O7例(5%)であった．【考察】発症時刻が明確で重症になりやすい心原性脳塞栓の割合が低下しており，血栓溶解療法の適応症例が減少していると考えられる．当院の近隣病院の脳卒中センターでもrt-PA投与例数の減少が報告されており，この地域の特性と考えられる．rt-PA静注の適応拡大により検討対象となる症例は18%ほど増加する．【結論】5年間で心原性脳塞栓症が減少しており，rt-PA投与の適応となる症例数が減少している．

P(4)-050
rt-PA静注療法の適応時間拡大による急性期脳卒中対応への変化

[1]新潟大学医歯学総合病院神経内科，[2]新潟大学脳研究所神経内科学分野
赤岩靖久[1]，鳥谷部真史[1]，上村昌寛[1]，荒川博之[1]，佐藤朋江[1]，二宮　格[1]，
下畑享良[2]，西澤正豊[2]

【目的】発症3時間以内の虚血性脳血管障害患者に対するrt-PA (recombinant tissue-type plasminogen activator)の静注内投与が2005年10月から我が国でも使用承認され，2012年8月31日から発症4.5時間以内の患者への使用も保険適応となった．発症3時間から4.5時間に適応時間が拡大になったことで急性期脳卒中患者への対応がどのように変化したか検討した．【方法】2012年3月1日から12月13日までに入院した急性期脳血管障害患者74例（男性44名，平均70.3歳）を対象とした．発症4.5時間以内に延長となった8月31日以前（3.0群）と，9月1日以降（4.5群）の2群に分けて検討した．【結果】3.0群が50例（男性30，平均70.3歳），4.5群が24例(男性14，平均70.5歳)であった．最終未発症時刻から3.0時間以内および3.0-4.5時間での来院は，3.0群でそれぞれ15例，7例，4.5時群で13例，2例であった．来院手段は，3.0群で救急車33例，外来受診6例，院内発症11例，4.5群では，それぞれ15例(ドクターヘリ1例)，3例，6例であった．虚血性脳血管障害は，3.0群が44例(88%)，4.5群が17例(71%)であり，rt-PA静注実施例は，3.0群で2例，4.5群で6例（Merci実施1例）であり，4.5群で有意に多かった(p=0.007)．【結論】rt-PA静注療法の国内承認以降，発症3時間以内の虚血性脳血管障害症例へ多数使用されてきたが，4.5時間へと適応拡大となり，単一施設の結果ではあるが全例の使用が有意に増加した．また，血管内治療デバイスや，ドクターカー/ドクターヘリなどのストロークバイパス手段も使用できるようになった．それでもなお，救急車非使用例や要請が遅延している症例も多く，市民や医療者への啓発が重要であると考えられた．

P(4)-051
当院におけるドクターヘリ搬送患者の特徴と脳卒中診療における変化

島根県立中央病院神経内科
濱田智津子，並河瑶子，豊田元哉，卜蔵浩和

【目的】島根県は東西に広く，へき地，離島を抱えるなど医療事情は決して良好ではない．こうした厳しい医療環境の改善を目指し，2011年6月よりドクターヘリの運用を開始した．搬送された脳卒中患者の特徴を検討し，県内の脳卒中診療におけるドクターヘリの可能性および課題について考察した．【方法】対象はドクターヘリ運行開始後の2011年6月から2012年11月の間に救命救急センターを経由して神経内科，脳神経外科に入院した全脳卒中患者641名．対象例の搬送地域，搬送時間，病態，重症度，入院期間，転機，tPA症例などについて検討した．【結果】ドクターヘリを介した脳卒中入院患者は100名．全ドクターヘリ出動916件のうち10.4%を占めた．疾患別には脳梗塞46%，脳出血35%，くも膜下出血19%，と救急車による搬送に比べくも膜下出血，重症脳出血など脳外科入院患者が多く，それらをより県内の広い範囲から受け入れていた．脳梗塞に関してもドクターヘリ搬送患者は平均mRS 4.1±1.1，平均NIHSS 9.6±8.9とそれ以外の救急搬送患者の平均mRS 3.5±1.4，平均NIHSS 6.7±7.7と比べより重症であった（p<0.005）．期間中tPA施行患者は29名，うちドクターヘリを介しての来院患者は8名．より県内広域からの搬送が増加し，発症から来院までの時間は短縮傾向であった．tPA施行患者のうち2名はその後機械的血栓回収療法を試みた．【結論】ドクターヘリ導入後，より県内広域から脳卒中患者を受け入れ，またより重症患者を短時間で搬送出来ていた．ドクターヘリ導入の目的は主に，救急搬送時間の短縮による救命率の向上や後遺症の軽減，へき地における救急医療体制の強化，専門医療の機会均等などである．脳卒中患者におけるドクターヘリ運用についてはその目的に沿った開始が出来ていると思われるが，今後は治療成績の向上，長期的な予後改善を目指し，院内各科，また地域，関連各署との連携が必要であると考えられる．

P(4)-052
病前スケールにより抽出される脳卒中部位の左右差と失語症

[1]平塚共済病院神経内科，[2]横浜市立大学附属病院神経内科
川端雄一[1]，山本良央[1]，中江啓晴[1]，田中章景[2]，城倉健[1]

【背景】当地域で用いている脳卒中病院前スケール（PSS）は，頭痛（A），意識障害（B），巣症状（C：片麻痺，顔面麻痺，構音障害，失語）を評価するものである．一方，PSSが一般の脳卒中重症度スケールと同様に高次機能（失語）の局在の影響を受けるかどうかの検証はされていない．【目的】当地域のPSSで抽出される脳卒中部位の左右差について検証し，救急隊がPSSで失語を評価できているか否かを検討する．【方法】2011年9月～2012年8月までに脳卒中センターに入院したクモ膜下出血を除く脳卒中患者（全体群：n=506）を対象とし，この中におけるPSSで抽出された脳卒中患者（PSS群：n=143）の脳卒中部位の左右差を，全体群の脳卒中部位の左右差と比較した．次いで全体群と差の出たPSS項目について，その内訳を検討した．【結果】PSS群は，全体では全体群との間に脳卒中部位の左右の割合に差は認めなかったが(p=0.42)，項目別評価では，C項目で抽出された脳卒中のみ，左側卒中が有意に多かった(p=0.0006)．C項目抽出患者の各巣症状別の左側偏在率は，失語が最も大きかった(71.1%)．【結語】PSSの巣症状（C項目）で抽出される脳卒中は，失語症の影響を受け，左側卒中が多かった．従ってPSSは，一般の脳卒中重症度スケールと同様に高次機能（失語）の影響を受けると考えられる．これは当地域の救急隊が，発症現場で失語をある程度判断できていることを示している．

P(4)-053
OSCEを模したロールプレイによる神経学教育

[1]秋田大学病院神経内科，[2]秋田大学医学部地域医療連携学講座，[3]秋田大学医学部医学教育部，[4]国立病院機構あきた病院
菅原正伯[1]，大川　聡[2]，鎌田幸子[3]，華園　晃[1]，松田雅純[1]，武田芳子[1]，
大西洋英[1]，豊島　至[4]

【目的】4年次の基本的診察手技の実習導入後，神経診察法に対する学生の抵抗感，苦手意識は減っているが，診断に必要な項目を選んで診察ができて，得られた所見を正しく評価できることが求められている．【方法】5年次医学生全員に1週間のクリニカルクラークシップのまとめとして，実習最終日にロールプレイOSCEを実施した．自分が担当した患者の疾患または類縁の疾患（医師国家試験出題基準にある疾患）をテーマとしてシナリオ（病歴，患者背景，神経所見）を作成し，患者役として演じる．鑑別すべき疾患を想定して，診断に必要な診察項目を10～15リストアップさせ，チェックリストを添付させる．ペアになった学生が医師役として医療面接，神経診察を行い，クロージングまで含めて12分で終わるようにブラッシュアップさせる．4チャンネルビデオ記録を行い，ロールプレイの後に自己評価を行う．【結果】典型的症例のシナリオを作成することで，自分の受け持ち患者の特異性を抽出することが容易になる．シナリオは一度提出させ，設定の矛盾，不完全な点を指摘して発表に備えさせる．神経所見と症状の整合性などを学ぶことになる．患者を演じることで，疾患の理解，患者への共感が得られた．学生はベッドサイドで病状，予後，治療方針などを直接患者に説明してはいけないことになっているので，ロールプレイのクロージングでこれを疑似体験することが可能になる．専門用語を使用せずに，わかりやすく疾患または病態を説明することの難しさを経験する．また，ALSなど，神経難病の告知のあるべき姿を考える機会となる．外来実習を希望する声も多く寄せられた．【結論】主訴，病歴から鑑別すべき疾患を想定して，診察項目を選んで診察し，診断にたどり着く訓練をすることで，卒業時のOSCEに抵抗なく対応できるようになっている．初期臨床研修でもこの経験を生かして，神経診察を行うことが可能となる．

P(4)-054
進行性失語症を呈する症例の認知機能，脳脊髄液および神経放射線学的検討

[1]群馬大学医学部神経内科，[2]群馬大学医学部附属病院放射線部，[3]群馬大学医学部放射線診断核医学，[4]群馬大学医学部保健学科理学療法学，[5]群馬大学医学部保健学科作業療法学
池田将樹[1]，田代裕一[1]，津田和寿[2]，小平明果[3]，有坂由紀子[3]，山口晴保[4]，
水野裕司[1]，山崎恒夫[5]，樋口徹也[3]，対馬義人[3]，岡本幸市[1]

【目的】いわゆる進行性失語症（PA）には前頭側頭葉変性症（FTLD）に分類される進行性非流暢性失語症（PNFA）がある．また原発性進行性失語症に分類される病型のうちlogopenic progressive aphasia（LPA）の病型も報告されている．今回我々はPAを呈する4症例の言語・認知機能，脳脊髄液（CSF）および神経放射線学的検査を行い，意味性認知症（SD）の1症例も含めて比較検討した．【方法】MMSE，FAB，SLTAおよび頭部MRI，脳血流SPECT，脳脊髄液（CSF）ptau-181，Aβ1-42，Apolipoprotein E 遺伝子解析，脳アミロイドPET：^{11}C PIB-PET，脳FDG-PETの各検査を行った．【結果】言語・認知機能検査所見より，症例1，症例2，症例3はPNFA，症例4はLPAと考えられた．症例1と症例4では^{11}C PIB-PETが陽性所見を示し，CSF解析ではAβ1-42低値/ptau-181高値を示した．症例2と症例3では^{11}C PIB-PETが陰性所見を示し，CSFではAβ1-42低値/ptau-181高値を認めなかった．SD症例では^{11}C PIB-PETが陰性所見であり，CSFではAβ1-42低値/ptau-181高値を認めなかった．【結論】(1) 言語機能からPNFAとLPAと考えられた症例においてPIB-PETにてPIB集積の陽性所見，CSFにてAβ1-42低下/ptau181増加を認め，アルツハイマー病の病態に一致する所見を得た．(2) 進行性失語症の症例は，認知機能・言語機能，神経学的所見とともに，脳血流や糖代謝の分布，脳βアミロイド蓄積の結果も踏まえ，病態機序を検討することも重要であると考える．

P(4)-055
MCIにおける脳糖代謝分布パターンの多様性とADへの移行予測に関する検討

[1]京都大学大学院医学研究科脳機能総合研究センター，[2]国立長寿医療研究センター，[3]SEAD-Jstudygroup
大石直也[1,3]，伊藤健吾[2,3]，福山秀直[1,3]

【目的】MCIの病態を考える上で，その多様性を考慮することは極めて重要である．一方，統計画像法を含め，現在の主たる画像解析手法では，診断基準に基づく疾患分類が脳機能画像においても同質な分布パターンを示すという暗黙の前提によりなされている．従って，このような前提を必要としない，多様性を評価しうる新たな解析手法の確立がMCIの画像研究を推進するために不可欠であろう．今回，独自に開発した手法を用いてMCIの脳糖代謝をその分布パターンのみによって分類し，さらにADへの移行予測に関しても検討した．【方法】対象は，多施設共同研究に参加したMCI患者114名で，全例登録時に^{18}F-FDG PETを施行し，3年間追跡調査を行った．PET画像より解剖学的標準化および116の関心領域を設定し，MCIにおける各領域の重要度を別途施行したMCI患者67名および高齢健常者37名のFDG PETに基いて算出した．重み付き自己組織化マップおよび位相保持クラスタリング手法を用いて脳糖代謝分布パターンを分類し，さらに分類された各群においてADへの移行予測についても検討した．【結果】3年間追跡調査の結果，ADへの非移行者44名，1年目でのAD移行者16名，2年目18名，3年目9名，脱落者27名となった．MCIの脳糖代謝分布パターンは複数に分類され，非移行者優位な群やAD移行者優位な群も含まれていた．【結論】多様性を評価しうる新たな解析手法により，MCIにおいて新たな脳糖代謝分布パターンを発見しえた．ADへの移行予測を含め，より詳細な病態解明に有用であろう．

P(4)-056
頭部CT検査による海馬石灰化に関する臨床的検討

[1]岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野，[2]岐阜大学大学院医学系研究科放射線医学分野，[3]岐阜薬科大学薬物治療学講座
山田　恵[1]，林　祐一[1]，浅野隆彦[2]，保住　功[3]，犬塚　貴[1]

【目的】頭部CT検査における海馬石灰化の頻度，脳血管の石灰化や大脳基底核の石灰化との関連について明らかにする．【方法】2009年10月から2010年3月までの6か月間で施行した頭部CT画像（連続1263例，男性：女性=1：1）で，海馬に石灰化像と思われる高吸収域を認める頻度，原疾患，脳血管の石灰化や大脳基底核の石灰化の合併頻度について，電子カルテシステムを用いて後方視的に検討した．統計学的には，$p<0.05$を有意差ありと判定した．【結果】海馬の石灰化は0歳～96歳にわたる1，263例のうち99例（7.8%）に認めた．50歳未満，50～64歳，65歳以上の3群にわけて海馬石灰化の頻度を検討したところ，0%（0例），9.7%（27例），12.3%（72例）であった（$p<0.05$）．頭部CTの撮影契機となった疾患については，脳血管障害が最も多く（27%），頭痛，認知症，転移性腫瘍などにみられた．海馬の石灰化を認める症例の85%に脳血管の石灰化を伴っており，65歳以上の海馬の石灰化症例の全例で脳血管の石灰化を認めた．また，海馬の石灰化を有する例の55%に大脳基底核の石灰化を認めた．【結論】これまでの報告では海馬の石灰化は稀とされていたが，今回の検討で加齢ともに増加していることがわかった．また，海馬の石灰化症例では高率に脳血管の石灰化を認め，動脈硬化との関連が疑われた．

P(4)-057
地域住民における主観的認知障害と脳灰白質萎縮の検討

[1]鳥取大学病院脳神経内科，[2]岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場MRI診断・病態研究部門
山本幹枝[1]，和田健二[1]，田中健一郎[1]，中下聡子[1]，山脇美香[1]，山下典生[2]，中島健二[1]

【目的】主観的認知障害（subjective cognitive impairment：SCI）は，認知症や軽度認知障害（MCI）の前段階として注目されているが，客観的な指標を設定することが困難でありその検討は少ない．SCIでの早期脳構造変化をとらえるため，われわれはA町の地域疫学研究において，65歳以上の住民に頭部MRI検査を実施しvoxel based morphometry（VBM）手法を用いて認知機能低下の自覚の有無と脳灰白質容積との関連について検討した．【方法】A町において，2009年10月1日時点で65歳以上の高齢者924名のうち認知機能検査，神経内科医診察に基づき非認知症者，非MCI者と診断し，2010年に1.5T頭部MRIを撮影できた365名を対象とした．質問紙を用いて一年前と比較して「物覚えが悪くなった」，「集中力が悪くなった」，「段取りが悪くなった」の各項目について変わらない，少し悪い，かなり悪いの3択で解答してもらい，SPM8を用いて自覚的認知機能低下の有無と脳灰白質容積の差異について検討した．【結果】非認知症・非MCI者365名において，記憶低下の自覚あり187名（56%），集中力低下の自覚あり148名（45%），段取りの悪さの自覚あり116名（35%）であった．VBMによる検討では，いずれの項目においても自覚の有無で脳灰白質容積に顕著な差はなかったが，段取りの悪さを自覚する群では自覚のない群と比較してわずかに左側頭葉内側の灰白質容積減少を認めた（$p<0.001$）．【結論】A町の高齢者における検討においては，段取りが悪くなったという自覚は今後の認知機能低下を予測する上でのスクリーニングとして有用である可能性が考えられた．すべての脳構造変化が認知機能低下の進行を示唆するわけではないが，SCI者の今後の認知機能の推移について留意すべきである．

P(4)-058
食生活のパターンと脳萎縮，認知情動機能および無症候性脳血管病変との関連

島根大学医学部神経内科
山口拓也，小野田慶一，三瀧真悟，石原正樹，小黒浩明，山口修平

【目的】食生活と脳疾患との関連について検討した研究では，個別の食品や栄養素を取り上げ比較するものが多いが，実際には複数の栄養素による相互作用が生じているものと考えられるため，総合的な食生活のパターンによってリスクを評価する必要があると思われる．そこで我々は，食生活のパターンによって脳萎縮と認知情動機能，そして無症候性脳血管病変がどのような影響を受けるか，脳ドックのデータをもとに検討した．【方法】50歳から80歳の脳ドック受検者709名（平均年齢：63.7歳±7.0歳）を対象とした．食事パターンをA群：バランスのとれたタイプ，B群：肉やアルコールを好み野菜の少ないタイプ，C群：炭水化物と塩分摂取が多いタイプ，D群：低タンパクで野菜・果物の多いタイプ，E群：嗜好飲食物の多いタイプ，の5つのパターンに分類し，各脳葉灰白質の萎縮と認知情動機能，無症候性脳血管病変を評価した．脳萎縮はVSRADによる定量的評価を用い，海馬及び両側の外側・内側・眼窩前頭前野を対象とした．認知情動機能としてはMMSE，前頭葉機能検査，岡部式検査，コースブロックデザイン検査，自己評価式抑うつ尺度，アパシースコアなどによって評価し，無症候性脳血管病変としては，無症候性脳梗塞，微小出血などの有無について評価した．【結果】年齢及び性別統制後の比較では，左外側前頭前野の萎縮の程度が，C群に比しE群で強くなっていた．また，抑うつとアパシーについてはD群に比しB群において高いスコアを示した．そして，C群において，その他の群よりも無症候性脳梗塞の出現頻度が高くなっていた．【結論】本研究により食生活のパターンが脳萎縮と認知情動機能，そして無症候性脳血管病変に影響を及ぼすことが示唆された．しかし，脳萎縮と認知情動機能，無症候性脳血管病変とでは，食生活のパターンがそれぞれ異なった傾向を示したため，今後詳細な検討が必要であると思われた．

P(4)-059
腫大軸索を伴う遺伝性白質脳症（HDLS）のCSF1R遺伝子変異と脳画像所見の対比

[1]信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，[2]信州大学医学部神経難病学，[3]長野赤十字病院神経内科
近藤恭史[1]，木下通亨[1]，福島和広[1]，吉田邦広[2]，星　研一[3]，池田修一[1]

【目的】HDLSでは典型的には前頭葉から頭頂葉にかけての白質病変と同部の脳萎縮が知られているが，*CSF1R*遺伝子変異の種類と脳画像所見の対比の報告はない．【方法】*CSF1R*遺伝子解析によりHDLSと診断した3家系4症例（発症年齢40-53歳，平均46.25歳）における頭部MRI画像を，脳萎縮，白質病変，脳梁病変とその萎縮度に分けて比較した．臨床病期をmodified Rankin Scale（mRS）により評価し，いずれもmRS3時点の画像を比較した．【結果】症例1（家系1，*CSF1R* R782H 変異）は発症時51歳女性，評価時54歳（発症からの経過36ヶ月）．前頭葉から頭頂葉にかけて脳萎縮は高度．白質病変は同部位に非常に高度で皮質下まで及んでいた．脳梁萎縮は高度で，脳梁膝部，幹部，膨大部に異常信号を呈した．症例2（家系2，K793T変異）は発症時40歳男性，評価時41歳（12ヶ月）．前頭葉から頭頂葉にかけての脳萎縮は高度．白質病変は皮質下にも及んだが程度は軽度であった．脳梁萎縮は高度で膨大部に異常信号を呈した．症例3（家系3，R777W変異）は発症時53歳男性，評価時56歳（36ヶ月）．脳萎縮は頭頂葉優位に中等度．白質病変の程度は中等度で，頭頂葉優位に分布し，深部白質・脳室周囲を中心に認めたが皮質下には及ばなかった．脳梁萎縮は中等度で膨大部に異常信号を呈した．症例4（家系3，症例3の再従兄弟姉妹（はとこ）の三男）は発症時40歳男性，評価時42歳（32ヶ月）．脳萎縮，白質病変，脳梁萎縮の分布および程度は症例3と類似した．【考察・結論】*CSF1R*遺伝子変異に対応した画像変化は見出せなかったが，臨床経過の早い症例ほど白質病変は軽く，脳萎縮・脳梁萎縮が相対的に強い傾向があった．

P(4)-060
神経変性疾患において正常圧水頭症様の頭部画像所見を認める頻度の調査

[1]微風会三次神経内科クリニック花の里，[2]広島大学脳神経内科，[3]国立病院機構柳井医療センター，[4]広島大学原爆放射線医科学研究所，[5]徳島大学病院神経内科
織田雅也[1]，伊藤　聖[1]，日地正典[1]，中村　毅[2]，宮地隆史[3]，丸山博文[4]，和泉唯信[1,5]

【目的】正常圧水頭症（NPH）は，歩行障害，認知機能障害，尿失禁を三徴とし，頭部画像所見では，高位円蓋部脳溝の狭小化など，くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症所見（disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus: DESH）が特徴的である．一部の報告では，NPHと臨床症候が類似し鑑別を要する疾患でもある進行性核上性麻痺（PSP）・大脳皮質基底核変性症（CBD）においてDESHを認める症例も散見され，それらの病態の共通性も示唆されるが，それらを合併する頻度は明らかではない．今回，NPHと臨床症候が類似する神経変性疾患においてDESHを認める頻度を調査した．【方法】過去3年間で受診機会があった60歳以上のパーキンソン病（PD）144例（平均年齢76.0±6.9歳），PSP・CBD 30例（76.4±5.4歳），多系統萎縮症（MSA）16例（72.2±8.8歳）を対象とし，DESHの有無を調査した．【結果】PD 5例（3.5%），PSP・CBD 2例（6.7%），MSA 2例（12.5%）にDESHを認めた．【考察】地域高齢者を対象とした研究において，MRI上DESHを呈するが神経症状を認めない高齢者が1%程度存在することが見い出され，Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI（AVIM）という概念が提唱されている．今回の結果からは神経変性疾患においては，健常高齢者において認めるよりも高率にDESHを認めた．【結論】歩行障害や認知機能障害を呈する神経変性疾患においてDESHを伴う場合，単純な合併ではなく，変性疾患の進展過程で何らかの要因により髄液循環動態の変動が出現する可能性が示唆される．

P(4)-061
脳容積・拡散テンソルVBA MRI画像による前頭側頭葉変性症大脳病変の特徴

名古屋大学病院神経内科
桝田道人，陸　雄一，坪井　崇，原　一洋，渡辺はづき，中村亮一，
千田　譲，伊藤瑞規，熱田直樹，渡辺宏久，祖父江元

【目的】Voxel Based Analysis（VBA）による脳容積（Voxel Based Morphometry：VBM）・拡散テンソル（Diffusion Tensor Imaging：DTI）を用いて前頭側頭葉変性症（FTLD）における大脳病変の特徴を検討する．【方法】FTLD患者15例に対して，高次機能，日常生活動作（ADL）・神経精神機能と頭部MRI画像の検討を行った．高次機能はMMSE・MOCA・RCPM・FAB・Stroop test・数唱・語想起・line orientation・ADAS単語再認を，ADLはDADを，神経精神機能はNPI-Qを用いて評価を行った．脳容積はSPM/VBMを用い，T1強調像を標準化，灰白質・白質を抽出，平滑化し，年齢・性別を一致させた健常例31例とジャックナイフ検定を行った．DTIはFAmapを標準化し，年齢・性別を一致させた健常例31例とジャックナイフ検定を行った．また健常例と群間比較を行った．対照群としてprobable AD 15例について，同様の検査を行い比較検討した．【結果】FTLD患者では，前頭葉機能・遂行機能障害が認められた．一方，単語再認課題は比較的保たれる傾向にあった．ADLではIADL，BADL両者の低下を示す例がある一方で，IADLが保たれているにもかかわらずBADLが低下している例も存在した．健常例と比較し，VBM画像，テンソル画像では前頭側頭葉領域を中心とした異常を認め（$p<0.001$），特に尾状核におけるFA低下が特徴的であった（$p<0.001$）．これらの所見はADと比較して大きく異なっていた．【結語】VBM画像，テンソル画像における灰白質病変分布の違いや尾状核のFA値低下はFTLDの診断上，重要な所見と考えられた．

P(4)-062
家族性核内封入体病において急速に進行するcortical dysplasia様の大脳皮質病変

[1]埼玉医科大学神経内科，[2]埼玉医科大学病理学
中里良彦[1]，三宅晃史[1]，木村俊紀[1]，二宮充喜子[1]，佐々木貴浩[1]，石澤圭介[1]，
田村直俊[1]，荒木信夫[1]，本間　琢[2]

【目的】核内封入体病はまれな疾患であり，臨床症状，経過は多彩で病態は不明な点が多い．本症の臨床像を検討する．【対象・方法】家族性核内封入体病2症例の臨床，画像，病理所見を検討した．【結果】症例1：54歳女性．2004年8月に周期性嘔吐症で発症．年数回の嘔吐発作を繰り返した．2009年，軽度の認知障害，MRIで大脳萎縮，両側前頭葉の皮質下白質にDWI高信号を認めた．2010年10月，意識障害，右片麻痺，強直性痙攣を発症．MRIで左大脳半球皮質は腫大し，脳血流SPECTでは同部位の血流増加，MET-PETで高信号病変が出現した．以後，意識障害は遷延し，脳画像所見も持続した．2011．6月，急速に右大脳半球皮質の腫大が加わった．以後，両側大脳皮質の腫大は持続した．症例2：61歳男性（症例1の兄）．2001年9月に側頭葉てんかんで発症．以降は1回/年の頻度で，発熱，失語症の発作を繰り返し，認知症が進行した．MRIで全般性大脳萎縮，両側前頭葉の皮質下白質に遷延するDWI高信号を認めた．2011年1月，高次機能障害，認知症が急速に進行し，MRIで右頭頂葉皮質を中心に線状造影，脳血流SPECTで血流増加，MET-PETで高信号病変が出現した．その後，病変は急速に右半球全体に拡大した．右側頭葉で脳生検施行したところ，神経細胞，アストロサイトにユビキチン陽性，エオジン好性核内封入体，さらに大脳皮質のcortical dysplasia様の皮質構造の異常と神経細胞の極性不整を認めた．また，皮膚生検では汗腺細胞内にも核内封入体を確認した．【考察】家族性核内封入体病はMRIで皮質下白質に持続性DWI高信号を認めることが特徴で，てんかん発作，認知症を呈し慢性に経過する．しかし，長期経過中に皮質構造の異常を伴う大脳皮質病変が急速に進行することがある．

P(4)-063
腫大軸索を伴う遺伝性白質脳症（HDLS）の脳梁萎縮に関する脳画像の定量的検討

[1]信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，[2]信州大学医学部神経難病学，[3]長野赤十字病院神経内科，[4]国立長寿医療研究センターバイオリソース研究室，[5]国立長寿医療研究センター脳機能診療部，[6]九州大学大学院医学研究院神経内科
木下通亨[1]，近藤恭史[1]，福島和広[1]，吉田邦広[2]，星　研一[3]，矢澤　生[4]，
鷲見幸彦[5]，齋藤万有[6]，吉良潤一[6]，池田修一[1]

【目的】HDLSの剖検脳では脳梁萎縮は数多く報告されている．今回はHDLSにおける脳梁萎縮の程度をMRI画像を用いて定量的に検討した．【方法】*CSF1R*遺伝子解析によりHDLSと診断した6例（発症年齢27-55歳，平均44.5歳）をHDLS群とし，画像撮影時点の臨床病期をmodified Rankin Scale（mRS）により分類した．HDLS群6例10画像と，多発性脳梗塞（MCI）群20例（42-79歳，平均68.5歳），非中枢神経疾患（non-CNS）群24例（29-73歳，平均49.9歳）に対し，頭部MRI正中矢状断で，脳梁の各部位の長さ（脳梁膝部：aa’，脳梁幹部：bb’，脳梁膨大部：cc’，脳梁前後径：ab）をPACS画面上で計測した．脳梁萎縮指標（corpus collosum index：CCI）を（aa’＋bb’＋cc’）/abとして算出した．また，HDLS群についてはSundalらの方法に従い，大脳白質病変のgrading scoreを算出した．【結果】HDLS群のgrading scoreは，平均14.6/42であった．CCIは，HDLS症例（0.212±0.047）において他群と比較して有意に低下していた（MCI群 0.289±0.050，non-CNS群 0.371±0.056，いずれも$p<0.01$）．HDLS群のうち，特に臨床的に病初期かつ白質病変が軽度の4画像（mRS2-3，grading score平均11/42）に限っても，CCI（0.208±0.024）は他群と比較して低下していた．【考察・結論】HDLSでは臨床的に病初期かつ画像的に白質病変が軽度の時期よりすでに脳梁萎縮が進行している可能性が考えられた．

P(4)-064
CBD/PSPを合併するNPHの鑑別ポイント：脳血流SPECTにおける非対称性の血流低下

[1]滋賀県立大学人間看護学部，[2]松下記念病院神経内科，[3]松下記念病院脳神経外科
森　　敏[1]，櫛村由紀恵[2]，藤原康弘[2]，山田圭介[3]

【目的】“特発性正常圧水頭症（iNPH）と診断される例にはshunt術が無効，あるいは効果が一過性の症例があり，それらには大脳皮質基底核変性症（CBD）／進行性核上性麻痺（PSP）が含まれている”ことが報告されている．今回，CBD/PSPを合併するNPHの鑑別診断に有用な画像所見を明らかにすることを目的とした．【方法】iNPHの特徴的MRI所見を呈したCBD/PSPの4例．頭部CT/MRI・脳血流SPECT（^{99m}Tc-ECD:1例，^{123}I-IMP：3例）像を，左右差に着目し解析した．【結果】CT/MRI：高位円蓋部のくも膜下腔狭小化・シルビウス裂開大・脳室拡大などのiNPHに特徴的な所見に加えて，中脳被蓋萎縮，第三脳室の拡大，大脳白質の高信号域，側脳室の壁不整などを認めたが，左右差は明瞭ではなかった．SPECT：シルビウス裂・側脳室周囲（前部帯状回）の血流低下などiNPHに特徴的な血流低下パターンに加えて，前頭葉背外側部を中心に非対称性の血流低下域を認めた．2例では，非対称性の血流低下域を側頭葉・頭頂葉（下頭頂小葉）にも認めた．なお，3D-SSPで解析された3例すべてで，z-score mapの乖離（脳幹での血流低下）を認めた．【結論】iNPHに特徴的なMRI所見を呈したPSP/CBD症例において，CT/MRI像の左右差は明瞭ではなかったが，SPECTでは前頭葉背外側部を中心に非対称性の血流低下域を認めた．池田も，「MRIで左右差が乏しく，SPECTで血流低下の左右差が明らかであった皮質基底核変性症（CBD）」を報告しており，CBD/PSP例の画像の左右差はSPECTの方が鋭敏に検出できると考えられる．iNPHは，もとより，症候・画像ともに左右差のない疾患であることから，脳血流SPECT像で左右差を確認することは，これら合併例の鑑別に有用と考えられた．CBD/PSPを合併するNPH症例の鑑別にあたっては，脳血流SPECTで非対称性の血流低下像を確認することが有用と考えられた．

P(4)-065
神経変性疾患の血清heart-type Fatty Acid Binding Protein高感度ELISAの有効性の検討

[1]佐世保市立総合病院神経内科，[2]広島大学大学院生物圏科学研究科，[3]長崎北病院，[4]長崎大学・院・感染分子解析学分野，[5]長崎大学・院・展開医療科学講座
藤本武士[1]，野中俊章[1]，江口勝美[1]，堀内浩幸[2]，六倉和生[3]，佐藤克也[4]，
西田教行[4]，川上　純[5]

【目的】我々は平成20年日本神経学会学術総会にてCreutzdfelt-Jakob Disease（CJD）患者における簡易診断キット（heart-type Fatty Acid Binding Protein（H-FABP））の有効性を報告した．特にCJD患者の髄液H-FABPが他の神経疾患の中で有意に高値を示したが，そのうち認知症を伴ったパーキンソン病（PDD）やレビー小体型認知症（DLB）では有意に低下していた．一方でCJD患者における血清H-FABPは他の神経疾患より低下していたが，PDDやDLBでの血清H-FABPは軽度上昇していた．しかしながら既存のELISAキットでは，その他の神経疾患の血清H-FABPは下限値であったために有意差がでなかった可能性も考えられた．今回我々はH-FABP高感度ELISAキットを開発し，神経変性疾患・認知症患者血清で，このH-FABP高感度ELISAキットの有効性について検討を行ったので，ここに報告する．【方法】15例の神経変性疾患・認知症患者（sCJD 7例，PDD/DLB 4例，LCCA 2例，AD 2例）について高感度ELISAキットでの血清H-FABP量の測定を試みた．【結果】sCJD 7例の平均H-FABP量は2934.7 pg/mlであった．一方，DLB，PD，LCCA，ADの症例では，特にDLB（2例）において平均H-FABP量が7644 pg/mlと高値を示し，PDにおいても5376.5 pg/mlと高かった．LCCA，ADの計4例のH-FABP量は2270.8 pg/mlであった．さらにPDD/DLB 1例で低下していた症例ではMIBG心筋シンチの異常が認められなかった．【結論】H-FABP高感度ELISAキットはPDD/DLBの診断マーカーとなる可能性が考えられた．今後多数例での検討が重要である．

P(4)-066
レビー小体型認知症の血清バイオマーカーの有用性，臨床的意義の検討

鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野
中下聡子，和田健二，中島健二

【目的】レビー小体型認知症（DLB）はアルツハイマー型認知症（AD）に次いで頻度の高い神経変性性認知症であるが，ADに比べて診断のためのバイオマーカーは限られている．DLBはADより症状の進行が早く死亡までの期間も短い症例が存在するため，早期に簡便に両疾患を鑑別する意義は大きい．前年度DLB診断により臨床応用しやすい血清バイオマーカーを探索し，その有用性を報告した．今回は更に診断精度や臨床的意義の検討をおこなった．【方法】コントロール（CTL）群，DLB群の血清サンプルを用いSELDI-TOF-MS解析法で血中蛋白の網羅的検討を行い，DLBで有意に高値である4つの候補ターゲットピークを精製し，マスコットサーチより3つの候補蛋白であるThymosinβ4（THB4），Retinol binding protein 4（RBP4），Human Platelet factor4（HPF4）の同定を行った．CTL群46名，AD群52名，パーキンソン病（PD）群78名，DLB群22名の保存血清用いて，汎用性のELISAで同定した蛋白を測定し，診断の精度をROC解析で検討した．更に，既報告でDLB・PD群の鑑別に有用とされるHeart-fatty acid binding protein（H-FABP）についても検討を行った．【結果】THB4はDLB群と各群，RBP4はDLB群でAD群，PD群と比較有意に上昇していた．DLB群と非DLB群の診断にはTHB4，RBP4単独より双方を組み合わせた二項ロジスティックにてROC解析を施行し，感度64%，特異度87%（AUC=0.823）でDLB群の鑑別が可能であった．HPF4は保存血清の測定条件設定を行い測定可能であった．H-FABPはRBP4と似た変動を示す可能性が考えられた．【結論】血清THB4とRBP4はDLBの診断バイオマーカーとなる可能性が示された．血液バイオマーカーは一般診療に取り入れやすいが，他要因での影響を受けやすい可能性がある．複数のバイオマーカーを組み合わせることでDLB診断に特異的なマーカーとして確立することが期待できる．

P(4)-067
孤発性Creutzfeldt-Jakob病における髄液IL-17上昇

[1]徳島大学神経内科，[2]静岡てんかん・神経医療センター，[3]愛知医科大学加齢医科学研究所，[4]鎌ヶ谷総合病院難病脳内科
藤田浩司[1]，松井尚子[1]，高橋幸利[2]，岩崎　靖[3]，吉田眞理[3]，湯浅龍彦[4]，和泉唯信[1]，梶　龍兒[1]

【目的】孤発性Creutzfeldt-Jakob病（CJD）における髄液サイトカイン・プロファイルを解析し，病態との関連を評価する．【方法】対象はWHO基準を満たす孤発性CJD患者14例（男性5例，年齢73.5 ± 4.9歳，確実例7例），非炎症性神経疾患患者14例（男性10例，年齢71.8 ± 10.9歳），自己免疫性脳炎患者14例（男性8例，64.2 ± 7.5歳; CNSループス1例，抗VGKC複合体抗体陽性辺縁系脳炎1例を含む）とした．Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay（Bio-Rad, Hercules, CA）を用いて髄液中サイトカイン27項目を測定し，Kruskal-Wallis test，Dunn's multiple comparison testで比較した．CJDで有意な上昇を認めたサイトカインの定量値につき，髄液採取までの罹病期間，各種髄液マーカーとの相関をSpearman's rank correlation coefficientで評価した．【結果】CJDで上昇を認めたのはinterleukin（IL）-1 receptor antagonistおよびIL-17であった（それぞれp＜0.001）．CJDのIL-17値は対照の10.3倍で，脳炎と同等に高値であった（IL-17値: 対照 3.45 ± 7.81，CJD 35.46 ± 44.40，脳炎 32.16 ± 27.14 pg/ml）．一方，IL-12（p70），TNF-αなどの古典的炎症性サイトカインは脳炎のみで上昇を認めた（それぞれp＜0.001）．IL-17値と罹病期間には負の相関傾向を認め（Spearman r = -0.4520，p = 0.1046），IL-17が病初期に上昇していることを示唆した．その結果と対応するように，IL-17値と髄液総蛋白，14-3-3蛋白，総タウ蛋白の各定量値の間に負の相関傾向を認め，IL-17上昇は神経障害が軽度な時期に生じている可能性が示された．【結論】孤発性CJD患者の髄液ではIL-17が有意に上昇し，病初期により高い傾向がある．

P(4)-068
RT-QUIC法によるヒトプリオン病の髄液中の異常プリオン蛋白の検出と定量への試み

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学
佐藤克也，新竜一郎，高月英恵，西田教行

【目的】2011年ヒト孤発性プリオン病における髄液中の異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC法）の解析結果を報告した．しかしながら多数の確実例による解析は報告されていない．今回我々は多数の確実例におけるヒト孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討とRT-QUIC法に基づく異常プリオン蛋白の検出を本研究の目的とした．さらにRT-QUIC法に基づく異常プリオン蛋白の定量化を試みた．【方法】確実例92症例と非プリオン病240症例について14-3-3蛋白及び総タウ蛋白はELISA法，RT-QUIC法にて検討した．確実例は日本28症例，オーストラリア16症例，韓国4症例，ドイツ8症例，スペイン36症例計92症例について検討を行った．さらに定量化についてはWilhamの希釈法に基づくSD50を施行し，日本10症例にて解析を行った．【結果】確実例92症例の内訳はParchiの分類に基づくとMM1 50症例，MM2-皮質型24症例，MM2-視床型1症例，MV2 9症例，VV2 8症例であった．14-3-3蛋白の感度・特異度は90.8%，81.2%，総タウ蛋白の感度・特異度は87.6%，86.8%，RT-QUIC法の感度・特異度は82.5%，98.7%であった．さらに14-3-3蛋白と総タウ蛋白とRT-QUCI法の組み合わせにて検出できた症例は88症例，95.6%検出であった．非プリオン病患者においてRT-QUIC法にて症候性けいれんを2症例，神経梅毒を1症例にて疑陽性を示した．髄液を用いたSD50による定量法では$10^{3.0\text{-}4.3}$/mlであった．【結論】14-3-3蛋白と総タウ蛋白とRT-QUCI法の組み合わせにて診断することは極めて重要である．しかしながら非プリオン病における偽陽性の症例もあり，解釈には十分注意しなければいけない．

P(4)-069
特発性正常圧水頭症における髄液中タウ及びリン酸化タウ蛋白濃度と臨床的特徴の相関

藤田保健衛生大学病院脳神経内科
新美芳樹，福井隆男，廣田政古，引地智加，石川等真，鳥さゆり，河村直樹，宮下忠行，植田晃広，木澤真努香，伊藤信二，朝倉邦彦，武藤多津郎

【背景】特発性正常圧水頭症（iNPH）において近年アルツハイマー病（AD）と同じくアミロイド蛋白，タウ蛋白の脳への異常蓄積が認められることが報告されてきているが，iNPHにADが合併したものか，あるいはiNPHの病態にアミロイド蛋白やタウ蛋白が直接関与しているのかは未だ不明である．【目的】iNPH患者について，その神経症候，検査所見と髄液中のタウ蛋白濃度，リン酸化タウ蛋白濃度とを検討し考察を加える．【方法】当院で入院精査を行ったprobable iNPH12例に対し，髄液中のタウ蛋白濃度，リン酸化タウ蛋白濃度を測定し，中枢病変を認めない7例の疾患コントロール群と比較した．また両蛋白濃度と臨床症状，頭部MRI所見との関係に関して検討した．【結果】患者年齢は68歳から91歳．男女比は5：1，平均罹病期間は約22ヶ月であった．髄液中の総タウ蛋白濃度は平均271.1pg/ml，リン酸化タウ蛋白濃度は14.3pg/mlといずれも同時に測定した疾患コントロール群に対して高値であった．両者には有意な相関が認められたが，年齢，臨床症状とは有意な関連は認められなかった．頭部MRIにおいて，Fazekas分類による白質障害の重症度においては，側脳室周囲病変ではグレード1，2，3がそれぞれ5名，6名，1名であり，深部皮質下白質病変ではグレード1，2，3がそれぞれ1名，5名，6名であった．総タウ蛋白濃度とリン酸化タウ蛋白濃度との関係においては統計上の有意差は認められなかったが，両蛋白ともいずれの重症度でもグレード3が最も低値であった．また罹病期間と両蛋白濃度には，有意差は認められなかったが，負の相関を示す傾向が認められた．【考察】iNPHにおいて髄液中のタウ蛋白濃度，リン酸化タウ蛋白濃度は上昇が認められ，MRI所見との関係が示唆された．また罹病期間との間にも関係が示唆され，iNPHのバイオマーカーとして両蛋白の髄液中の濃度測定が有用である可能性が考えられた．

P(4)-070
特発性正常圧水頭症（iNPH）における髄液バイオマーカーの測定

[1]武田病院神経脳血管センター，[2]滋賀医科大学MR医学総合研究センター，[3]国立病院機構南京都病院
川崎照晃[1]，渡邉裕子[1]，白樫義知[1]，近藤誉之[1]，八木秀雄[1]，秋口一郎[1]，椎野顯彦[2]，岡　伸幸[3]，杉山　博[3]

【目的】特発性正常圧水頭症（iNPH）に対して，近年ガイドラインに基づく新しい診断基準が提示され，髄液排除試験，画像所見などが診断に用いられているが，診断補助のためのバイオマーカーについての厳密な評価はなされていない．ヒト中枢神経系で産生され，βトレース蛋白として分泌され髄液蛋白の5-10%を占めるリポカリン型プロスタグランジン合成酵素（L-PGDS）が，iNPHの髄液では正常あるいは他の認知症疾患と比べ，有意に低下していることが報告されている．今回我々は，iNPH患者髄液中のL-PGDSとともにP-tau，Ab40，Ab42の測定を行い，他の認知症との関連について比較検討した．【方法】髄液排除試験目的に入院したpossible iNPH患者ならびにこれらのうちシャント術を施行したprobable iNPH患者（36例）と経過過程でアルツハイマー型認知症と診断された患者および炎症性・自己免疫性疾患，髄液細胞数・蛋白所見等に異常を認めなかったコントロール（16例）について，同意を得て採取した髄液を対象とした．L-PGDS抗体価の測定にはELISA Kit（BioVendor）を用いた．【結果】L-PGDSは，他のコントロール群（mean±SD 14.31±2.30）と比較して，iNPH群（mean±SD 6.54±4.14）で有意に低下していた．Ab42低下は，AD群に多く認めたが，iNPH群の一部にも認められた．iNPH群では，MMSEの点数が低い例にAb42低値の傾向が認められた．【結論】髄液中のL-PGDSは，iNPH例で有意に低下していた．この低下はくも膜下腔やグリア細胞の障害による機能的な産生低下や，循環不全に伴う白質障害や浮腫が惹起した髄鞘，グリア細胞の障害を示唆する．iNPHは高齢者に多く見られ，しばしばAD病理を合併することから，ADのマーカーと同時に測定することが鑑別診断の補助になる．

P(4)-071
アルツハイマー型認知症における糖鎖変化に注目した新規血液マーカーの有効性の検討

[1]鳥取大学医学部生体制御学，[2]西神戸医療センター，[3]島根大学医学部附属病院
谷口美也子[1]，河月　稔[2]，岡崎亮太[3]，阪田幸範[1]，糸原智生[1]，樋口雄哉[1]，浦上克哉[1]

【目的】我々は以前より，アルツハイマー型認知症（AD）の脳脊髄液（以下，髄液）中・血液中の糖タンパクに生じている糖鎖変化に着目している．本発表では，新たに見出した糖タンパク（タンパクXとする）の糖鎖量を髄液と血液で測定し，血液診断と早期発見のためのマーカーとしての有効性を検討したので報告する．【方法】対象は，AD50例（髄液と血液），認知症のないコントロール31例の髄液と28例の血液を用いた．タンパクXの定量はサンドイッチELISA法によって，糖鎖量は定量に用いたELISAキットの検出をレクチン（WGAとConA）に代えて測定した．髄液と血液提供対象者あるいは家族には，本研究についての十分な説明を行った上で同意を得た．なお本研究は，所属研究施設における倫理審査委員会の承認を得て行った．【結果】ADの髄液中，血液中いずれにおいてもタンパクXのWGA結合量，ConA結合量が有意に低下していた．これらの変化は髄液中と血液中で相関がみられ，また髄液中マーカー（リン酸化タウ，Aβ）の変化よりも先行して検出が可能であった．【結論】ADにおけるタンパクXの糖鎖量（WGA結合量，ConA結合量）は，髄液中の変化を血液で検出でき，また早期から検出可能な有効なマーカー候補であることが示唆された．

P(4)-072
アルツハイマー型認知症スペクトラムにおける活性化血小板の検討

[1]京都府立医科大学病院神経内科，[2]同志社女子大学薬学部臨床病態生化学
村西　学[1]，近藤正樹[1]，水野敏樹[1]，松野浩之[2]，中川正法[1]

【目的】アルツハイマー病（AD）は，高血圧・糖尿病・脂質異常症などの血管危険因子が併存すると進行が速くなることが知られている．近年血小板膜表面に発現し，血小板凝集反応を反映するPAC-1，不可逆的血小板の活性化である血小板顆粒放出反応を反映するCD62Pが，活性化血小板マーカーとして注目されている．今回我々はフローサイトメーターを用いて，血小板活性化表面抗原であるCD62PとPAC-1の測定を行い，アルツハイマー型認知症患者において血管危険因子が血小板活性化に関わるか，血小板活性化と認知機能に関連があるかを検討した．【方法】対象は当院で臨床的にMCIあるいはADと診断された外来通院患者31名（男性13名，女性18名）．年齢は79.1±6.8歳，MMSEは19.4±5.9．採血後10分以内に全血を蛍光標識抗ヒト血小板モノクローナル抗体PAC-1，CD62Pで二重染色し，フローサイトメーターにより血小板表面のPAC-1/CD62Pを定量的に測定した．同時にレーザー散乱粒子計測法による自然誘発微小血小板凝集塊（SMAP），collagenによる凝集反応を測定した．【結果】高血圧・糖尿病・脂質異常症の有無で分けた2群間でCD62PとPAC-1を比較した結果，血管危険因子を有する群で有意な上昇はみられなかった．MMSEとCD62Pには有意な負の相関がみられたが，PAC-1との相関は認められなかった．バイアスピリン服用患者ではPAC-1の低下を認めたが，CD62Pへの有意な影響は認めなかった．【結論】高血圧・糖尿病・脂質異常症などの血管危険因子を有する群に有意な血小板活性の上昇はみられなかったが，MMSEとCD62Pの間に有意な負の相関がみられたことから，血小板活性を亢進させる病態がADにおける認知機能低下へ関与することが示唆された．

P(4)-073
AD，MCIにおけるアミロイド蓄積と生化学的バイオマーカーとの関連

[1]大阪市立大学老年内科・神経内科，[2]大阪市立大学核医学，[3]理研分子イメージング科学研究センター
安井昌彰[1]，嶋田裕之[1]，田沢周作[3]，高橋和弘[3]，和田康弘[3]，武田景敏[1]，田村暁子[1]，山本圭一[1]，伊藤和博[1]，安宅鈴香[1]，鳥田強司[1]，塩見　進[2]，渡邊恭良[3]，三木隆巳[1]

【目的】AD，MCIにおいてアミロイド蓄積と生化学的バイオマーカーとの関連を検討した．【方法】臨床症状，神経心理検査，画像検査でADもしくはMCIと診断された58症例（男性19名，女性39名，平均年齢72歳）にPiB-PETを行った．PiB解析はreference Logan 法にて各脳領域のdistribution volume ratio（DVR）を算出し，皮質の平均DVR値（MCDVR）をアミロイド蓄積の定量値としカットオフ値を1.3とした．生化学的バイオマーカーは髄液Aβ40，42，Tau，p-tau，血漿Aβ40，42，ApoE4を測定した．統計学的解析はSPSS（IBM社）を用いて行った．【結果】ADではPiB陽性21名，MCDVR=1.50±0.20（mean±SD），PiB陰性=2名，MCDVR=1.12±0.12．MCIではPiB陽性26名，MCDVR=1.38±0.20，PiB陰性=9名，MCDVR=1.08±0.08であった．MCI症例のMCDVRは髄液Aβ42とは負の相関を認めた．ApoE4陰性群のMCDVRは髄液tau，p-tauと正の相関を，髄液Aβ42とは負の相関を認めた．【結論】PIB-PETはADの診断に有用な検査であり，AD，MCIにおいてMCDVRと髄液生化学的バイオマーカーとの間に相関が認められたことから病態の把握に有用と考えられた．

P(4)-074
中枢神経疾患における髄液human amyloidβ（1-42）及びtotal tau蛋白測定の意義

島根大学医学部内科学講座内科学第三
青山淳夫，和田靖子，中川知憲，高吉宏幸，三瀧真悟，石原正樹，山口拓也，小黒浩明，山口修平

【目的】髄液human amyloid β（1-42）（以下Aβ）及びtotal tau蛋白（以下T-tau）は，アルツハイマー型認知症（AD）のバイオマーカーとして認知されているが，それ以外の疾患でもその変動が注目されている．今回，神経変性疾患に加え脳血管障害や炎症性疾患を含めて比較検討をおこなったので報告する．【方法】Aβ，T-tauはサンドイッチ法のELISAキット（IBL製キットおよびinvitrogen製キット）を用いて測定した．2010年1月から2012年10月に測定を行った連続例127例（平均年齢：71.9±13.0歳）を解析対象とした．【結果】Aβの平均値は102±62 fmol/ml，T-tauは419±748 pg/mlであった．MCIを含めたAD関連疾患のAβは104 fmol/ml，T-tauは419 pg/mlであった．皮質基底核症候群と進行性核上性麻痺（PSP）は，それぞれAβが113と74 fmol/ml，T-tauが232と172 pg/mlであった．前頭側頭葉変性症（FTLD）はAβが69 fmol/ml，T-tauは322 pg/ml，特発性正常圧水頭症はAβが72 fmol/ml，T-tauが180 pg/mlであった．多系統萎縮症はAβが142 fmol/ml，T-tauが309 pg/mlであるのに対して，パーキンソン病（PD）はAβ98 fmol/ml，T-tau 227 pg/mlであった．さらに脳炎・脳症や脳血管障害など，脳神経組織が大きく損傷を受ける病態でT-tauが著明に増加していた．水痘による髄膜脳炎ではT-tauが6694 pg/mlと異常高値を呈し，右皮質下出血で脳室穿破を伴っていた症例でもT-tauが3107 pg/mlと上昇していた．【結論】AβはPSP，FTLD，PDでも低値の傾向があり，病態のオーバーラップに注意が必要である．T-tauは広範囲の炎症や血管障害でも有意に高値を示すことから，神経障害程度を反映するマーカーとして広範な組織障害を伴う急性期中枢神経疾患の病態把握にも応用が可能と考える．

P(4)-075
右前部白質のCho濃度は視覚性認知課題の成績と相関する（1H-MRSを用いて）

[1]宇治武田病院神経内科，[2]滋賀医科大学脳神経センター，[3]滋賀医科大学MR医学総合研究センター，[4]康生会武田病院神経脳血管センター，[5]宇多野病院リハビリテーション科
渡辺俊之[1,2]，椎野顯彦[2,3]，秋口一郎[1,4]，三宅あかり[1]，関　道子[5]

【目的】演者らはaMCIとADの患者にproton MRSを施行し，発症の比較的早期から両側海馬においてneuronal markerとされるN-acetylaspartate 濃度が低下，glial markerとされるmyo-inositol濃度が上昇し，また両者の濃度変化が認知課題の成績と相関することを報告してきた．その解析過程において，総Choline（Cho）濃度と認知機能検査の成績との間に注目すべき相関を見いだしたので報告する．【被験者】AD71名（平均年齢73.6歳，MMSEの平均値21.1），aMCI32名（平均年齢72.7歳，MMSEの平均値27.2）．【方法】MRIおよびproton MRSの測定には1.5T装置（Signa GE）を用い，TR2000ms，TE30msに設定した．Single Voxel法によって得られたMRSデータの解析にはLCmodelを援用し絶対値（mmol/L）を算出した．測定関心領域は左右前後の脳室周囲深部白質，両側海馬，後部帯状回，および後頭葉とした．Proton MRS施行前後の一ヶ月以内に，MMSE，WMS-R，TMT AおよびBを施行した．代謝物濃度と認知課題成績との相関についてはSpearmanの順位相関係数を算出し，p＜0.05を有意とした．【結果】右前部白質のCho濃度はMMSEの総得点，WMS-Rの視覚性記憶指数，図形再認，視覚性対連合，視覚性記憶Ⅰ，視覚性対連合Ⅱ，TMT AおよびBと有意な正相関を認めた．いっぽう，左前部白質のCho濃度はいずれの項目とも有意な相関は認めなかった．その他の部位のCho濃度と認知課題成績との相関は乏しかった．【結論】右前部白質のCho濃度の低下は，aMCIやAD患者の認知機能，特に視覚性記憶および遂行機能の低下を反映している可能性がある．

P(4)-076
紀伊半島の牟婁病（Kii ALS/PDC）における脳内 BMAA の解析

[1]三重大学医学部神経内科，[2]The Institute for Ethnomedicine，[3]東京都健康長寿医療センター，[4]千葉大学海洋バイオシステム研究センター，[5]University of Miami School of Medicine，[6]鈴鹿医療科学大学保健衛生学部
小久保康昌[1]，Sandra Banack[2]，森本　悟[3]，村山繁雄[3]，富樫辰也[4]，Walter G Bradley[5]，Paul Alan Cox[2]，葛原茂樹[6]

【目的】グアム島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合（Guam ALS/PDC）で病因との関連が示唆されている神経毒 BMAA（β-methylamino-L-alanine）について，牟婁病（Kii ALS/PDC）脳における存在の有無を検討する．【方法】対象は，5例 の牟婁病患者凍結脳．（ALS 2例，PDC 3例．男性1名，女性4名．死亡時年齢60歳から77歳，平均69.8歳．罹病期間3年から13年，平均 7.4年），age-matchedの非神経疾患3例，Common ALS 2例．方法は，患者脳由来蛋白質の加水分解産物を用いて高速液体クロマトグラフィー（HPLC），質量分析計（LC/MS/MS），アミノ酸分析器（AAA）によってBMAA の有無について解析した．【結果】3種類の解析結果からは，牟婁病5例のBMAAについて一貫した検出結果は得られなかった．【結論】グアム島のALS/PDCでは，シアノバクテリアが産生する神経毒であるBMAAの持続摂取が発症に関与するという仮説があり，脳内にBMAAの蓄積が報告されている．今回，5例の牟婁病（Kii ALS/PDC）患者脳内で BMAA が検出されなかったことから，少なくとも牟婁病ではBMAAが発症に関与する可能性は低い．

P(4)-077
早期Alzheimer病における脳萎縮パターンとドネペジル塩酸塩の効果との関連

[1]金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学（神経内科），[2]先端医学薬学研究センター，[3]福井県立病院神経内科，[4]国立病院機構北陸病院神経内科
小松潤史[1]，佐村木美晴[1]，松成一朗[2]，島　啓介[3]，吉田光宏[4]，小野賢二郎[1]，浜口　毅[1]，篠原もえ子[1]，山田正仁[1]

［目的］早期Alzheimer病（AD）は脳萎縮のパターンにより分類される．各群のドネペジル塩酸塩に対する反応性を明らかにする．［方法］当科もの忘れ外来を受診し軽度AD（CDRは0.5または1）と臨床診断した連続81症例を対象とした．各症例の頭部MRI3DT1強調像を標準化し，年齢を一致させた正常群（患者1例ごとに健常者20例）と比較して萎縮の程度を算出した．萎縮の分布により，AD患者を海馬優位萎縮群（55例），後部帯状回優位萎縮群（10例），萎縮なし群（16例）に分類した．ドネペジル5mgで治療し1年以上経過を追跡した症例について，治療開始前のMMSEと内服1年後のMMSEを比較した．［結果］該当する症例は39例で，海馬優位萎縮群26例（男性13例/女性13例，年齢70.0±6.6歳），後部帯状回優位萎縮群5例（男性4例/女性1例，年齢62.8±9.1歳），萎縮なし群8例（男性7例/女性1例，年齢57.8±3.3歳）であった．内服開始前/1年後MMSEは海馬優位萎縮群24.2±3.0/23.6±4.0点，後部帯状回優位萎縮群22.6±2.4/21.8±4.7点，萎縮なし群23.4±2.9/24.8±3.2点であり3群間で有意差を認めなかった．1年間の変化量を見ると，海馬萎縮群-0.6±3.0点，後部帯状回萎縮群-0.8±4.0点，萎縮なし群1.3±2.1点であり3群間に有意差は認めなかった．［結論］早期AD患者に対するドネペジル5mg 1年間の治療後では，萎縮なし群ではMMSE上の改善が保存される可能性がある．

P(4)-078
ドネペジル，メマンチン併用におけるアルツハイマー型認知症の認知機能，脳血流の検討

[1]京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学，[2]京都府立医科大学大学院医学研究科放射線医学
近藤正樹[1]，五影昌弘[1]，水野敏樹[1]，徳田隆彦[1]，松島成典[2]，奥山智緒[2]，中川正法[1]

【目的】ドネペジル治療中のアルツハイマー型認知症においてメマンチンを追加することによる認知機能，脳血流の変化を検証する．【方法】対象はアルツハイマー型認知症9例（男性4例，女性5例．年齢70.2±5.4歳．MMSE 16.6±8.8）．全例ドネペジル開始後1年以上経過し安定した症例であり，ドネペジルにメマンチンを追加し，20mg/dayまで増量し継続した．メマンチン開始前と1年後の認知機能，脳血流を比較した．認知機能はMMSE，CDR，ADAS-cogを評価した．脳血流の評価は^{123}I-IMP-SPECTを行い，脳血流の分布，定量値の変化を検討した．【結果】認知機能の評価では9例中3例（2例は失語例，1例は重症例）はCDR，ADAS-cogの評価が困難であり，MMSEのみ実施した．脳血流は9例中4例で大脳血流が増加，1例で不変，4例で減少していた．大脳血流の増加は前頭葉，頭頂葉，視床等で認められた．MMSEの低下は脳血流増加，不変群で-3.6±2.1，脳血流減少群で-7.3±3.8であり，脳血流減少群で顕著であった．CDRを行った6例では脳血流増加，不変群3例ではCDRは変化なし，脳血流減少群3例ではCDRが低下していた．ADAS-cogは2群で同様に増悪傾向がみられた．【結論】ドネペジル治療中にメマンチンを追加したアルツハイマー型認知症の半数が1年後に脳血流が増加した．脳血流が増加～不変であった群は，脳血流が減少した群より認知機能障害の進行が緩徐である可能性が示唆された．

P(4)-079
アルツハイマー型認知症におけるメマンチンと脳血流SPECTの検討

[1]順天堂大学附属練馬病院脳神経内科，[2]順天堂大学医学部脳神経内科
町田　裕[1]，三輪英人[1]，服部信孝[2]

【目的】アルツハイマー病（AD），アルツハイマー型認知症に対し我が国で新規に認可されたNMDA受容体拮抗薬（メマンチン）はその作用機序において，他の抗コリンエステラーゼ阻害剤と比較し，いまだ不明な点が多い．今回我々は投与後の脳血流SPECT画像の変化を経時的に比較し作用機序を明らかにしようと試みた．【方法】15mgから20mgのメマンチン投与例での，長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）またはclinical global impression of improvement（CGI-I）で効果を確認できた8例につき，6か月以内の脳血流SPECT画像を統計学的画像解析処理により投与前と比較した．【結果】臨床的に効果を認めた8症例（男性4人，女性4人，平均年齢77才，平均HDS-R14点）の投与後脳血流は，両側の前頭葉および後部帯状回，両 側海馬傍回，両側視床，左後頭葉で投与前に比較し特異的に低下していた．【結論】臨床的な効果と相反したメマンチンによる部位特異的な皮質および基底核の 血流低下が確認された．部位特異的な血流低下がメマンチンの効果と相関する可能性が示唆された．

P(4)-080
アルツハイマー病におけるドネペジルとガランタミンの作用部位に関するSPECTの検討

東京医科大学病院老年病科
清水聰一郎，羽生春夫，櫻井博文，金高秀和，佐藤友彦，畑中啓邦，
波岡那由太，岩本俊彦

【目的】現在，本邦ではAlzheimer病（AD）に対して使用出来るアセチルコリンエラスターゼ阻害薬はドネペジル，ガランタミンとリバスチグミンと3種類に増えた．今回我々はドネペジル治療群とガランタミン治療群で，IMP-SPECTを用い，脳血流パターンの変化を比較検討した．【方法】当科物忘れ外来受診中の早期AD患者のうち，初診時と12ヶ月後にSPECTを施行している，ドネペジル5mgもしくはガランタミン16mgで治療中のAD12例（男性：7例，女性：5例，平均年齢：78.3歳，初診時MMSE：24.6±2.4）を対象とした．治療前後のIMP-SPECT像を3D-SSP（three-dimensional stereotactic surface projection）を用いて，脳血流パターンの変化について解析した．【結果】ドネペジル治療群（6例）とガランタミン治療群（6例）の平均年齢，性差，初診時MMSE，治療前後のMMSE変化に有意差は認められなかった．治療前SPECTでは，2群間で有意差を認めなかった．治療前後の脳血流パターンの変化では，ドネペジル治療群で，前頭葉下面の血流上昇の傾向を認めた．ガランタミン治療群では側頭葉内側面の血流上昇の傾向を認めた．【結論】ドネペジルは前頭葉下面に，ガランタミンは側頭葉内側面に主に作用している傾向があり，これがそれぞれの薬剤の薬効の差に影響している可能性が示唆された．また，SPECT検査が，それぞれのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の薬効の差を示す指標の一つのなる可能性が示唆された．

P(4)-081
ガランタミンのアルツハイマー型認知症のアパシーに対する効果検討

[1]国家公務員共済組合連合会三宿病院神経内科，[2]東邦大学医療センター大森病院神経内科
清塚鉄人[1]，長澤潤平[1]，山田立子[1]，仲村敬和[1]，佐藤龍太[1]，池田　憲[2]，
岩崎泰雄[2]

【目的】2011年新たに抗認知症薬が認可されアルツハイマー型認知症（AD）に対する治療は拡がりをみせている．中核症状への効果のみならずBPSDへの効果も期待される．アパシーはBPSDの中で頻度が高い症状の一つである．新規抗認知症薬であるガランタミンのADのアパシーに対しての効果を検討した．【方法】DSM-IVおよびNINCDS-ADRDAに基づいた診断基準でADと診断し，Functional Assessment Staging（FAST）の4または5の軽度から中等度のAD患者を対象とした．ガランタミン投与前と投与3カ月後で認知機能およびアパシーの評価を行った．追跡可能な患者に対してはさらに3か月ごとに評価を続け，最長9カ月まで追跡した．認知機能の評価はMini-mental state examination（MMSE），アパシーに対してはNeuropsychiatric Inventory（NPI），やる気スコア，vitality index（VI）を用いた．【結果】対象患者は20名（男性10名，女性10名），平均年齢（SD）歳は80.3（5.1）であった．MMSE（SD）は21.8（3.5）で3カ月後は22.2（5.9）であった．NPI（SD）は7.2（8.9）で3カ月後は3.8（4.8），やる気スコア（SD）は17.8（8.8），3カ月後で13.8（9.2），VI（SD）スコアは8.8（1.2），3カ月後は9.3（1.0）であった．このうち投与前，3カ月後の両群間でやる気スコアは有意に改善した．（P＜0.001）また6か月後のやる気スコアは11.0（10.0）であり投与前と比較して有意に改善が持続していた（P＜0.05）【結論】ガランタミンは軽度から中等度ADの6カ月以内のアパシーに対して軽減する働きが示唆された．

P(4)-082
リバスチグミンの認知症に対する効果のMRSによる客観的評価の試み

さいがた病院神経内科
下村登規夫

【目的】アルツハイマー型認知症に対するリバスチグミンの効果を客観的に評価するため，臨床的評価に加えて，Magnetic Resonance Spectroscopy（MRS）を用いて脳内物質の検討を行った．【方法】文書により，同意が得られたアルツハイマー型認知症患者10例（60～78歳，男：4例，女：6例）を対象とした．リバスチグミンは，4.5mg/日から開始し，最高量9mg/日とし，投与開始前と投与開始56日後で比較を行った．比較にはMini-Mental State Examination（MMSE）およびフィリップス社製1.5TのMRI（ACHIEVA 1.5T PULSER）を用いて，関心領域を優位半球前頭葉白質においてMRSを施行した．MRSで検討した物質はコリン（cho），n-アスパラギン酸（NAA）およびクレアチニン（cre）で，choとNAAはそれぞれの面積をcreの面積で除することによって，比を算出し，ばらつきを少なくした．統計学的解析にはWilcoxon検定を用いた．なお，本研究は，さいがた病院倫理委員会の審査により，倫理的に問題がないことの確認を行った検討である．【結果】MMSEにおいては，リバスチグミン投与前後で有意な変化は認められなかった．平均cho/creは，投与前：0.74が投与後：1.26に有意に上昇し，平均NAAについても投与前：1.10から投与後：1.51に有意に増加した．【結論】リバスチグミンはchoおよびNAAの代謝に関連しており，認知症の改善あるいは信仰の抑制にに効果を及ぼしていると考えられた．

P(4)-083
アルツハイマー病治療薬開発に関するレギュラトリーサイエンス研究実施体制の構築

[1]東京大学病院早期・探索開発推進室，[2]東京大学病院薬理動態学，[3]東京大学病院薬剤部，[4]ベル・メディカルソリューションズ
森豊隆志[1]，樋坂章博[2]，本間　雅[3]，井原涼子[1]，坂中千恵[1]，本橋慧樹[1]，
笠井英史[4]，横塚和敏[4]，荒川義弘[1]，鈴木洋史[3]，岩坪　威[1]

【目的】平成24年度から厚労省の「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」が開始された．我々は「アルツハイマー病（AD）治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の策定を目標とし，医薬品医療機器総合機構（PMDA）と連携したレギュラトリーサイエンス研究の実施体制を構築する．【方法】(1) バイオマーカーを活用したAD治療薬の臨床評価基準策定のための調査研究：本邦及び米国で進行中のAD Neuroimaging Initiative（ADNI）から得られた，疾患の自然経過に関する定量的データを基盤に，最新治験データ等を加味して，新規AD治療薬の臨床評価基準を確立する．(2) モデリング・シミュレーション（M&S）を活用したADの臨床効果予測モデルの構築：ADNIにより得られた画像診断，バイオマーカー，認知機能等の縦断的情報に基づき，アミロイド病理の出現から神経細胞脱落と脳萎縮，更に認知機能低下に至る病態進行過程を反映し，AD治療薬による介入効果を反映するAD疾患モデルを確立する．(1) と (2) の成果を統合し，薬事審査における評価基準の確立ならびに新規AD治療薬の開発促進を図る．【結果】AD治療薬臨床評価基準策定プロジェクトチームとして，バイオマーカー/臨床評価グループとM&Sグループを立ち上げた．またPMDA内にプロジェクト実施チームが設けられた．更に人材交流として，PMDAとの間で双方向に人材を派遣し，人事交流を密にすることでレギュラトリーサイエンスを世界的にリードする人材の育成を目指す体制を構築した．【結論】本事業による研究体制が構築されたことにより，レギュラトリーサイエンスの推進による医療イノベーションの社会的調和が図られるとともに，アカデミア，審査側双方において，革新的技術及びレギュラトリーサイエンスに精通した人材の育成システムの確立に資することが期待される．

P(4)-084
Solanezumab Phase 3 results: Testing the Amyloid Hypothesis

[1]日本イーライリリー株式会社，[2]Eli Lilly and Company
並木千尋[1]，Eric Siemers[2]，Christopher Carlson[2]，Wahiba Estergard[2]，
Karen Sundell[2]，David Henley[2]，Jennifer Eads[2]，Cora Sexton[2]，
Robert Dean[2]，Brian Willis[2]，Ronald DeMattos[2]，Richard Mohs[2]

【目的】Solanezumab is a humanized monoclonal antibody developed for the treatment of Alzheimer's disease (AD). It binds to the mid-domain of soluble amyloid beta (Ab) peptide but not to deposited amyloid plaques. 【方法】Patients were enrolled in two Phase 3 trials (EXPEDITION-1 and EXPEDITION-2) between May 2009 and December 2010. Participants had mild to moderate AD, determined using NINCDS/ADRDA criteria, and Mini-Mental State Exam scores of 16-26. Participants were randomized to 400 mg solanezumab or placebo once every 4 weeks for 80 weeks. The Alzheimer' Disease Assessment Scale - cognitive subscale (ADAS-cog), the Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living (ADCS-ADL) scale and the Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes were assessed along with other measures of clinical efficacy. All participants underwent magnetic resonance imaging at baseline and at Weeks 12, 28, 52 and 80. A subset of participants underwent florbetapir PET imaging or lumbar puncture at baseline and endpoint. 【結果】A total of 2052 participants were randomized. The efficacy endpoint findings, biomarkers and safety findings will be presented and discussed for the intent-to-treat population and relevant subgroups. 【結論】The Phase 3 results will provide important efficacy and safety data for solanezumab, as relates to its use in patients with mild and moderate AD. These data will help to advance the understanding of the amyloid hypothesis.

P(4)-085
認知症におけるAshwagandha（和名：セキドメホウズキ）の使用経験

[1]刈谷豊田総合病院神経内科，[2]日本アーユルヴェーダスクール
菱川　望[1]，高橋依子[2]，天草善信[1]，丹野雄平[1]，辻　裕丈[1]，丹羽央佳[1]，
村上信之[1]，Krishna Upadhyaya Karinje[2]

【目的】Ashwagandha（以下As，ナス科*Withania somnifera*，和名：セキドメホウズキ）はインド伝統医学で用いられる代表的な強壮薬で，不安，緊張，不眠にも用いられている．Asはラットにおいてストレス誘発性の海馬神経細胞の脱落を抑制し，脳内アセチルコリン濃度，アセチルコリントランスフェラーゼ活性を増加させ，記憶・学習障害を改善させることが知られている．今回，認知症治療にAsを使用した4例について報告する．【症例】症例1は77歳男性．診断はアルツハイマー病（AD）．1年前より塩酸ドネペジル使用．ADAS 9点から15点と悪化，意欲低下，うつ，不安が出現．As（6g/日）追加3ヶ月後，うつや不安が目立たなくなり，意欲的になってきた．6ヶ月後ADAS 15点と悪化なし．症例2は79歳男性．診断はAD．4年前より塩酸ドネペジル使用．HDS-R 8点，MMSE 12点．As（6g/日）追加3ヶ月後，HDS-R 11点，MMSE 17点．易怒性・興奮・うつ・不安などの精神症状も軽快し，NPI-Qの重症度が15点から5点，介護負担が21点から11点と改善した．症例3は73歳男性．診断はAD．1年前より塩酸ドネペジル使用．HDS-R 21点，MMSE 24点，ADAS 23点．As（6g/日）追加3ヶ月後，薬の管理や庭掃除をするようになり，意欲的になった．症例4は82歳女性．血管性認知症とADの合併と診断．HDS-R 8点，MMSE 9点，N式精神機能検査59点で，無為，無関心が目立っていた．As（6g/日）追加3ヶ月後，N式は42点に低下していたが，表情が穏やかになり，自発語が増え，挨拶ができるようになった．【結語】認知症の現代医療にAsを追加することによって，高次脳機能の悪化を抑制し，不安・抑うつ・興奮・易怒性・無為などの行動心理症状やQOLの改善が期待できる症例もあると考えた．

P(4)-086
ドネペジルからガランタミンへの切り替え症例の検討

岡山赤十字病院神経内科
武久　康

【目的】アルツハイマー病治療薬が4種類使用可能になり選択肢の範囲が増えたが，一方でより適切な使用が求められている．2種類の抗AChEIをどのような症例に使用すべきか検討するために，ドネペジル内服中の症例から，ガランタミンへ切り替えを行い，症状の変化，患者家族からの感想等から比較検討を行った．【対象・方法】当科にてアルツハイマー病として通院加療中の患者のうち，ドネペジルにて加療中の患者18名（男性7名（平均年齢72.3歳±3.1），女性11名（平均年齢76.3歳±2.6））を対象に，ガランタミンへの切り替えを行い，内服継続の有無によって，年齢，罹病期間，MMSE，HDS-R，阿部式BPSDスケール，脳血流SPECT等について比較検討をおこなった．ガランタミンへの切り替えは1ヶ月おきに8mg，16mg，24mgと用量を上げていき，副作用がでた時点で前回の用量に戻した．【結果】20例中16例がドネペジルからガランタミンへの切り替えにより，阿部式BPSDスコアが改善し，家族は介護が楽になったと回答した．20例中4例がドネペジルからガランタミンへの切り替えを中断し，再びドネペジルへ戻すと症状は落ち着いてきた．患者の家族からは，「落ち着きがなくなった」「興奮したり，怒りっぽくなった」「夜間寝つきが悪くなり，うろうろするようになった」等の回答を得た．ガランタミンへの切り替えを中断した症例は，切り替え継続した症例に比べドネペジル内服期間が有意に長かった．【結論】3年以上ドネペジル内服を内服している症例，認知症が中等度以上進行している症例については，ドネペジルからガランタミンへ切り替えには注意が必要である．

P(4)-087
当院におけるガランタミンの使用経験

済生会横浜市東部病院神経内科
村松和浩，大澤慶成，長島康洋，笠井陽介，小倉直子，丸山淳子，
後藤　淳，丸山路之

【目的】ガランタミンはAChE阻害作用とAChニコチン性受容体に対するAPL作用という2つの作用機序を有する．ガランタミンの日常臨床におけるわが国の使用経験，報告はまだ少ない．そこで，ガランタミン発売開始以来の当院におけるガランタミン投与症例について有用性，忍容性を検討した．【方法】対象は2011年3月から2012年6月までに当院でガランタミンを投与された，原則的に軽度及び中等度アルツハイマー型認知症の59例（男25例，女34例，55-92歳，平均年齢79.2歳）である．方法は承認された用法用量通りに1日8mg（1回4mgを1日2回）から開始し，4週後に1日16mg（1回8mgを1日2回）に増量し，8週後以降症状に応じて1日24mg（1回12mgを1日2回）まで増量し経口投与した症例のカルテを後方視的に検討した．【結果】投与症例の神経心理テストの成績は平均MMSE18.1，HDS-R14.3，RBMT標準プロフィール3.2で軽度から中等度の認知機能障害を認めた．ドネペジル（平均投与期間22.7ヶ月）からの切り替え症例が59例中46例（77.8%）と多く，17例（28.8%）がメマンチンが既に投与されており，併用となった．陽性の周辺症状を認める症例が59例中45例（76.3%）と多く，36例（61.0%）で改善した．脱落例は59例中5例（8.5%）であった．【結論】ガランタミンはドネペジルと同様にAChE阻害作用を持つが，独自に持つAChニコチン性受容体に対するAPL作用のために陽性の周辺症状に対して改善効果がある可能性があると考えられる．2年弱の期間ドネペジルが投与されていて陽性の周辺症状が支障になるアルツハイマー型認知症の患者において，ガランタミンへの切り替えは症状改善に有効と考えられた．

P(4)-088
アルツハイマー病患者に対するメマンチン投与と併用薬の検討

[1]柏戸病院神経内科，[2]千葉東病院
柏戸孝一[1]，吉山容正[2]

【目的】2011年からメマンチンを外来で使用するようになり治験の段階ではあまり報告されていなかった眠気を訴える症例をしばしば経験したためメマンチン投与後に出現した眠気についてアセチルコリンエラスターゼ阻害薬やその他薬剤との併用の観点から検討した．【方法】2011年6月から2012年5月までにメマンチンを投与された116名を対象とした．年齢，性別，認知症罹病期間，認知症の程度，投与量，投与期間，併用薬の有無，副作用の有無，中止・減量の有無を検討した．【結果】男性43名，女性73名．年齢は62歳から95歳まで，平均79.2歳．投与期間は最短で1ヶ月，最長で11ヶ月，平均5ヶ月であった．116名のうちメマンチン内服中に眠気の副作用が出現したものが23名（20%），眠気の副作用が出現しなかったものが93名（80%）であった．コリンエステラーゼ阻害薬併用の有無を検討したところ，メマンチンを単独で内服したものが38名，うち眠気の出現は3名（7.9%），ドネペジル併用者が78名で，そのうち眠気の出現は20名（25.6%）であった．ただし，単独投与群では眠気の出現のためメマンチンを中止したり，減量したケースはなかったが，ドネペジル併用群では10%のケースで中止や減量が必要であった．【結論】ドネペジル併用群はメマンチン単独群に比較してメマンチン投与開始までの経過が長く，MMSEの点数がより低い傾向があった．このことからメマンチン単独投与群に比べてより進行して周辺症状が出現していたケースが多かったと考えられる．アルツハイマー病の経過中に眠気や傾眠傾向が出ることは希ではないが，メマンチン単独投与群に比較してドネペジル併用群では眠気が治療継続の障害となる傾向が認められた．

P(4)-089
不飽和脂肪酸のアルツハイマー病の病態に及ぼす影響

秋田県立脳血管研究センター神経内科
山崎貴史，長田　乾，高野大樹，佐藤雄一，前田哲也

【目的】アルツハイマー病（AD）では遺伝的素因に加え環境要因や血管性危険因子が発症や進行に関与することが明らかにされているが，不飽和脂肪酸（PUFA）がADの病態に及ぼす影響に関する報告は少ない．本検討では高齢AD患者を対象にエイコサペンタエン酸/アラキドン酸（EPA/AA比）と認知機能の関連について横断的に解析した．【方法】高齢AD患者174症例（77.6歳）を対象に全例に採血，HDS-R，MMSE，時計描画試験（CDT），MRI，SPECTを行い，EPA/AA比に加えて，LDL-C/HDL-C（L/H比），HbA1c，脳ナトリウム利尿ペプチド（BNP），ApoE4を測定した．統計解析では$p<0.05$を有意とした．【結果】HDS-Rの平均点は16.2±6.1，MMSEの平均は18.3± 5.4，CDTの平均は3.2±1.4であった．HDS-R総点は，年齢と負の相関を，収縮期血圧およびEPA/AA比とは正の相関関係を示した（$p<0.01$）．MMSE総点は，年齢および拡張期血圧，BNPと負の相関を，EPA/AA比とは正の相関関係を示した（$p<0.01$）．CDTは，年齢およびBNPと負の相関を，EPA/AA比とは正の相関関係を示した（$p<0.05$）．4分位に分けた検討では，EPA/AA比が高い群では，いづれの神経心理学的検査の成績も相対的に高く保たれる傾向にあった．小数例ではあるが縦断的な検討でも同様にEPA/AA比が高値で推移する場合には認知機能が保たれる傾向がみられた．【結論】本検討結果で，高齢アルツハイマー病患者の病態に血管性危険因子が関与し，とくにEPA/AA比率が認知機能に強く影響することが明らかになったことから，治療介入による臨床的効果が期待される．

P(4)-090
メタボリック症候群における認知機能障害の特徴

[1]順天堂大学脳神経内科，[2]順天堂大学大学院認知症診断・治療・予防学講座，
[3]順天堂大学代謝内分泌内科，[4]順天堂大学スポトロジーセンター
林　徹生[1]，本井ゆみ子[1,2]，佐野　保[2]，布施木景子[1]，中村真一郎[3]，
田村好史[4]，服部信孝[1,2]

【目的】日本人中高年男性非肥満者における生活習慣病に伴うに認知機能の特徴を明らかにする【方法】対象は30歳以上，50歳以下の男性で非メタボリックシンドローム群（A群，36名，40.6±5.4歳　;21～22.99 kg/m2かつリスクファクター0），およびメタボリックシンドローム群（B群，27名，42.9±4.6歳，BMI;25～27.5 kg/m2かつリスクファクター2個以上，腹囲85cm以上）の教育歴をあわせた2群である．リスクファクターは①中性脂肪 150mg/dl以上 かつ/または HDLコレステロール 40mg/dl未満②収縮期血圧 130mmHgかつ/または 拡張期血圧 85以上③空腹時血糖 110mg/dl以上とした．記憶はRey Auditory Verbal Learning Test（RAVLT），注意遂行機能はストループテスト，Wechsler Adult Intelligence Scale（WAIS）-IIIの数字の順唱および逆唱，語流暢性で評価した．WAIS-IIIの下位項目から計算力の評価に算数を，思考スピードに符号を，視空間認知には積木を使用した．抑うつ評価尺度にはCenter forEpidemiologic Studies Depression Scale（CES-D）を精神健康調査として日本版General HealthQuestionnaire（GHQ）を用いた．【結果】WAI-III の積木（P=0.0091）においてB群で有意に低下していたが，他の認知機能に有意差はなかった．また，CES-DとGHQ得点もB群で有意に高値であった（P=0.02，P = 0.049）が，CESDと積木には有意な相関はなかった．【結論】過去のメタボリック症候群の拡散テンソル画像を用いた研究では右前頭葉深部白質，右外包に白質路の障害が認められている．積木の障害は劣位半球の障害による視空間認知機能障害を反映している可能性がある．

P(4)-091
アルツハイマー型認知症患者における初診時血中ビタミンB1測定の有用性について

愛知医科大学病院神経内科
泉　雅之，中島康自，安本明弘，湯淺知子，田口宗太郎，西川智子，
田邉奈千，角田由華，藤掛彰史，福岡敬晃，徳井啓介，丹羽淳一，
中尾直樹，道勇　学

【目的】アルツハイマー型認知症（AD）の発症に，従来からビタミンをはじめとした栄養素が注目されてきた．AD患者では脳組織や末梢組織のビタミンB1依存性の酵素活性が低下しているといわれている．今回われわれはビタミンB1に注目し，その血中濃度測定の有用性について検討した．【方法】2005年1月から2012年10月までの間に物忘れを主訴とした初診患者のうち，DSM-IVの診断基準にてADと診断し，さらに初診時に血中ビタミンB1を測定した26例（男性10例，女性16例，年齢65～89歳（平均78.7±6.7歳），平均罹病期間1.6±2.0年）を対象とした．ドネペジル塩酸塩をはじめとしたAD治療薬服用歴のある患者や，ビタミンB製剤服用歴のある患者は除外した．認知機能障害を評価する尺度として，改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R），Mini-Mental State Examination（MMSE），Clinical Dementia Rating（CDR），Functional Assessment Staging（FAST）を用い，これらの結果と血中ビタミンB1値との相関を検討した．【結果】AD患者26例のHDS-R，MMSE，CDR，FASTの平均±標準偏差値はそれぞれ17.9±6.4，20.0±5.8，0.9±0.4，4.0±0.8であり，血中ビタミンB1値は30.3±8.5 ng/mlであった．HDS-R，MMSEと血中ビタミンB1値との相関係数はそれぞれ0.72，0.48と正の相関を認め，認知機能障害が軽度なほど，ビタミンB1値は高い傾向が認められた．CDRとFASTとはそれぞれ-0.41，-0.37と負の相関を認め，ADの重症度が大きいほど，ビタミンB1値は低い傾向が認められた．ADの罹病期間とビタミンB1値との相関は認められなかった．【結論】AD患者の初診時に血中ビタミンB1を測定することは，認知機能障害の程度や重症度を推定するうえで有用であると考えられた．

P(4)-092
アルツハイマー病患者における認知機能低下度とリンパ球ビタミンC濃度との関連

[1]静岡県立大学薬学部医薬品情報解析学，[2]静岡県立総合病院神経内科，[3]静岡県立総合病院臨床検査科，[4]国立健康・栄養研究所
水野勝貴[1]，山田　浩[1]，丸濱伸一朗[2]，澤村正典[2]，中西悦郎[2]，金　剛[2]，
塩崎恵美[3]，横地常広[3]，小菅和仁[1]，梅垣敬三[4]，原田　清[2]

【目的】酸化ストレスは，生体内で生成される酸化損傷力と抗酸化能のバランスの破綻により生じ，アルツハイマー病等，老化に伴う神経変性疾患の発症や進展に関与すると推定されている．我々は本学会において，抗酸化物質であるビタミンCの体内濃度の測定意義に着目し，アルツハイマー病患者のリンパ球ビタミンC濃度の測定を試みてきた．そこで今回，更に症例を蓄積し，アルツハイマー病患者の認知機能低下度とリンパ球ビタミンC濃度との関連について検討した．なお本研究は，施設内の倫理審査委員会の承認を受け，被験者及び家族に対し十分なインフォームドコンセントを行い，文書同意を得て実施した．【方法】NINCDS-ADRDA Working Groupの臨床診断基準によりアルツハイマー病と診断された27名（平均年齢75歳，男17名，女10名）を対象とした．外来にて，早朝空腹時に採血・採尿し，血漿及びリンパ球を分離，検体処理後，ECD-HPLC法にてリンパ球及び血漿ビタミンC濃度を測定し，ミニメンタルテスト（MMSE）スコアによる認知機能低下度との関連を検討した．【結果】アルツハイマー病患者27名のMMSEスコアの内訳は，11～24点23名，10点以下4名であった．リンパ球及び血漿ビタミンC濃度（平均±標準偏差）は，18 ±5.7nmol/mg protein，40 ±22μmol/l であった．MMSEによる認知機能低下度との関連では，リンパ球ビタミンC濃度（r^2=0.33，p=0.088），血漿ビタミンC濃度（r^2=0.30，p=0.123）共に負の相関傾向がみられた．重症度別では，MMSEスコア10点以下の重症例で，軽症例と比較しリンパ球ビタミンC濃度が低い傾向が見られた．（p=0.173）【結論】リンパ球ビタミンC濃度はアルツハイマー病の重症度と負の関連がある可能性をもつものの，未だ症例数は少なく今後の検討が必要であると考える．

P(4)-093
ビタミンD（Vit. D）濃度とアルツハイマー病（AD）の関連性についての検討

[1]福岡大学病院神経内科，[2]徳島文理大学・薬・医療薬学講座
合馬慎二[1]，末永みどり[2]，姫野晃廣[2]，高村佳香[2]，松永洋一[2]，坪井義夫[1]

【目的】アルツハイマー病（以下AD）には，βアミロイド蛋白（以下Aβ）の凝集によるアミロイド線維形成が関与していると考えられている．近年のAD研究においては，Aβの凝集を抑制又は分解を促進する物質や環境要因の探索が進められている．ビタミンD（以下VitD）にはAβ凝集抑制作用や神経保護作用があると考えられており，ADの進行抑制に寄与できるのではないかと期待されている．今回我々は，ADとVitD濃度について関連性についての検討を行った．【方法】AD群19例（男性：5例，女性：14例，平均年齢：79.3歳，平均MMSE：18.8点），健常群19例（男性：10例，女性：9例，平均年齢：69.5歳）における血中VitD濃度の測定を行った．尚，VitD製剤服用，慢性腎不全の症例は対象外とした．また本研究は倫理委員会での承認を得て行った．【結果】1，25-OH Vit.D濃度については，AD群及び健常群に有意な差は認められなかった．25-OH Vit.D濃度については，AD群では，健常群と比較して有意に低下を認めた．AD群における男女差では，女性で25-OH Vit.D濃度が有意に低下していた．またMMSE scoreを軽症群（5例，MMSE：21-30），中等症群（14例，MMSE：11-20）で検討を行ったところ，軽症群に比較して中等症群で25-OH Vit.D濃度が有意に低下していた．【結論】25-OH Vit.D濃度はAD群で低下しており，更に女性で有意な低下を呈しており，認知機能との有意な相関も認められた．VitDは非薬物としてADの発症の予防や治療に有効性が期待されており，今後多数例での更なる検討を行う予定である．

P(4)-094
認知症性疾患におけるビタミン欠乏

国立長寿医療研究センターもの忘れセンター
川合圭成，辻本昌史，山岡朗子，武田章敬，新畑　豊，鷲見幸彦，
加知輝彦

【目的】もの忘れ外来において認知症性疾患と診断を受けた患者におけるビタミン欠乏の有病率の同定し，認知症性疾患患者の認知機能，日常生活動作（ADL），行動・心理症状への各ビタミン欠乏の影響を調査する．【方法】2010/10月～2012/3月に高齢者総合的機能評価を受けた外来受診者のうち，アルツハイマー型認知症（AD），健忘型軽度認知障害（aMCI），レビー小体型認知症（DLB），健常（Normal Cognition, NC），特発性正常圧水頭症（iNPH），血管性認知症（VaD）と診断を受けた例におけるビタミンB1，ビタミンB12，葉酸，総ホモシステイン値を調べ，各群の低値，高値の率を比較する．各疾患群ごとに，採血データの高値，正常，低値群で，認知機能，ADL，行動・心理症状に差を解析する．【結果】AD，aMCI，DLB，iNPH，VaDと診断された患者においても，10%弱に，ビタミンB1，B12，葉酸欠乏を認め，その割合は，疾患群ごとにばらつきを認めた．認知症性疾患においては，総ホモシステイン高値の比率が高く，aMCIや健常群では正常の比率が高かった．AD群ではビタミンB1がADLや認知機能への影響するが，ビタミンB12や葉酸の影響は小さかった．ビタミンB12や葉酸の低下例は，総ホモシステイン高値の割合が高く，ビタミンB12や葉酸の低下は，総ホモシステイン高値であることを介して，ADLや認知機能に影響を及ぼしている可能性が考えられた．ビタミンB12や葉酸の低下例において，総ホモシステイン高値の割合が高いことは，AD群に限らず，他の認知症性疾患においても認めた．【結論】認知症疾患の診断名に関係なく，比較的高率に，ビタミンB1，B12，葉酸欠乏を認め，認知症性疾患のADLや認知機能に影響を及ぼしている可能性がある．

P(4)-095
病理学的に確定診断されたレヴィ小体病における心臓交感神経障害とMIBG集積の関連

[1]関東中央病院神経内科，[2]関東中央病院臨床検査部，[3]東京都神経科学総合研究所脳病理形態研究室，[4]弘前大学神経病理，[5]新潟大学脳研病理，[6]愛知医大加齢研
高橋　真[1]，吾妻玲欧[1]，坂本昌己[1]，稲葉　彰[1]，織茂智之[1]，池村雅子[2]，
岡　輝明[2]，内原俊記[3]，若林孝一[4]，柿田明美[5]，高橋　均[5]，吉田眞理[6]

【目的】パーキンソン病（PD）やレヴィ小体型認知症（DLB）などのレヴィ小体病（LBD）では，病早期より心臓交感神経に変性・脱落がおこり，MIBG心筋シンチグラフィでのMIBG集積低下を認める．しかしこれまで病理学的に確定診断されたLBDにおける心臓交感神経障害とMIBG集積の関連についての多数例での検討はない．今回，我々は病理学的に確診断されたLBDでの心臓交感神経障害とMIBG集積の関連を調べた．【方法】対象：1999年から2011年の12年間に，生前MIBG心筋シンチグラフィを施行し，病理学的にLBDと確定診断された連続22例（男性15例，死亡時平均年齢77±7.4歳，全経過は平均10.9±6.0年）．方法：剖検で得られた左心前壁の連続切片を，抗tyrosine hydroxylase抗体，抗リン酸化neurofilament抗体（SMI31）で免疫染色し光顕で観察，臨床診断，MIBG集積の程度，MIBG心筋シンチグラフィ施行時期，心臓交感神経変性の程度等について検討した．【結果】1）生前の臨床診断はPD8例，DLB12例，Pure Autonomic Failure1例，進行性核上性麻痺（PSP）1例であった．2）MIBG心筋シンチグラフィは平均で死亡2.5±2.0年前に施行され，19例で高度集積低下，2例で軽度低下，1例で異常なしであった．3）MIBGの高度集積低下を認めた全例で高度の心臓交感神経の変性・脱落を認め，MIBG軽度低下や正常例では軽度から中等度にとどまった．4）MIBG集積低下を認めPSPと臨床診断された例は，病理学的にはLBDで心臓交感神経の変性・脱落を認めた．【結論】心臓交感神経の変性・脱落とMIBGの集積低下に強い相関を認めた．MIBGの集積低下を認める認知症を伴うパーキンソニズムの場合，臨床的にLBDでなくても病理学的に心臓交感神経の変性・脱落をともなったLBDであることがあり，MIBG心筋シンチグラフィは臨床診断の補助診断として有用であると思われた．

P(4)-096
心筋内軸索最末端に想定されるαシヌクレイン最早期病変の追跡

[1]埼玉県総合リハビリテーションセンター神経内科，[2]中野総合病院，[3]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[4]東京都医学総合研究所
文村優一[1,4]，市川　忠[1]，融　衆太[2]，小林高義[2]，廣川勝昱[2]，水澤英洋[3]，
内原俊記[4]

【目的】心筋内軸索最末端に想定されるαシヌクレイン最早期病変を可視化し病変の進展過程を明らかにする．【方法】対象は症例1LBD（移行型），症例2偶発LBD，症例3アルツハイマー病の3例．脳は通常の組織学的検索に加え，リン酸化αシヌクレイン抗体（pαsyn）による免疫組織化学により評価した．心筋はホルマリン固定後パラフィン包埋切片に加え，凍結浮遊切片を作成し，pαsynおよびTyrosine hydroxylase（TH），リン酸化ニューロフィラメント（NF）に対する抗体を用いて免疫組織学的検索を行った．【結果】固定心筋凍結切片を用いると，3例全例でパラフィン包埋切片で観察できなかったNF陽性線維を心内膜付近まで追跡できた．症例1ではTH陽性線維は心外膜神経束に容易に同定でき，心筋内神経束にも，より径の細い陽性線維を同定することができた．pαsynでは心外膜および心筋内の何れにも明瞭な陽性線維を認めなかった．症例2ではTH陽性線維は心外膜神経束に豊富に存在し，心筋内陽性線維も明瞭に同定できた．pαsynでは心外膜神経束内に腫大した線維から微細なものまで差異を持った陽性線維を認め，心筋内神経束には，より腫大した陽性線維を認めた．症例3ではTH陽性線維は心外膜に加え心内膜付近の最遠位部まで可視化が可能であった．pαsyn陽性線維は認められなかった．【結論】我々はこれまでαシヌクレイン凝集が軸索の遠位から始まり，より近位に進展しつつ，最終的な細胞脱落に至るという病変形成過程を明らかにした．今回新たに心筋凍結浮遊切片を用いることで，更に遠位に相当する心筋内交感神経線維の可視化に成功し，軸索最末端の最早期病変像と思われる病理形態評価を可能とした．偶発LBD例の心筋内腫大pαsyn陽性線維は早期の病理形態的特徴である可能性も示唆される．心筋内交感神経はorientationが明瞭であり，その解析が早期病変と進展過程の解明に寄与するものと期待される．

P(4)-097
レヴィ小体病の診断における手術標本の有用性 ー既往外科標本のα-synuclein免疫染色ー

[1]東京都健康長寿医療センター神経病理学研究，[2]東京都健康長寿医療センター病理診断科，[3]東京大学人体病理学
高尾昌樹[1]，伊藤慎治[1,3]，初田裕幸[1,2]，内野彰子[1]，野上　茜[1]，隅蔵大幸[1]，新井冨生[2]，深山正久[3]，村山繁雄[1]

【目的】レヴィ小体病（LBD）で，末梢自律神経系のレヴィ病理が，中枢神経系に先行する場合が知られている．LBD患者で消化器外科手術の既往がある場合，外科材料の検索がLBD診断の補助となり得るかを検討．【方法】2007～2011年に当院で消化器系外科手術を受けた1030例中，LBDの臨床診断名を持つ8例を対象とした．対照は剖検例でレヴィ病理を認めず，既往消化器系外科材料を有する症例．臨床症状は後方視的に収集．外科検体の既往パラフィンブロックを用い，H&E染色と免疫組織化学染色は抗リン酸化α-synuclein（pSyn#64単クローン抗体，PSer129多クローン抗体）を施行．レヴィ病理の検討は，pSyn#64単クローン抗体を中心に，thread状陽性所見，比較的大きなdots，レヴィ小体を神経束に認めた場合，レヴィ病理陽性とした．適宜PSer129多クローン抗体で検討した．【結果】対象：平均年齢83±4.0歳，男性5例，女性3例．対照：平均年齢82±6.8歳，男性5例，女性5例．LBD患者は，レヴィ小体型認知症6例，認知症を伴うパーキンソン病2例で，全例自律神経症状を認めた．切除標本の部位は，胃3例，十二指腸1例，小腸2例，結腸2例，胆嚢2例（重複を含む）であった．対象のうち6例（75%）で，抗α-synuclein抗体免疫染色陽性レヴィ病理が外科手術検体中に確認された．そのうち3例は，H&E染色でレヴィ小体を認めた．レヴィ病理は，腸管ではMeissner粘膜下神経叢，Auerbach筋間神経叢，漿膜下神経束に認めた．胆嚢では漿膜下神経束に認めた．1例でLBD発症7年前の胃に，1例で発症2年前の胆嚢にレヴィ病理を認めた．4例ではLBD発症同年の外科材料にレヴィ病理を認めた．対照ではレヴィ病理を認めなかった．【結論】臨床的にLBD症例を診る場合，消化器系外科手術の既往を確認し，α-synuclein免疫染色を施行することは，LBD診断において極めて有用であると考えられた．

P(4)-098
パーキンソン病患者の中脳黒質のLewy小体におけるapoptosome関連タンパク質の集積

[1]洛西シミズ病院神経内科，[2]京都大学神経内科，[3]和歌山県立医科大学神経内科
河本恭裕[1,2]，伊東秀文[3]，綾木　孝[2]，高橋良輔[2]

【目的】様々なアポトーシス刺激によりミトコンドリアからcytochrome cが放出されると，Apaf-1やcaspase-9と結合してapoptosomeという複合体を形成し，caspase-9が切断され，活性化される．今回我々は，パーキンソン病患者の中脳黒質におけるapoptosome関連タンパク質の変化を免疫組織化学的に検討した．【方法】正常対照7例とパーキンソン病10例のホルマリン固定脳より中脳の6μm厚のパラフィン包埋切片を作製した．これらの切片を脱パラフィン後に，抗cytochrome c抗体，抗Apaf-1抗体，抗pro-caspase-9抗体，活性化されたcaspase-9を特異的に認識する2種類の抗cleaved caspase-9抗体を用いて，ABC法にて免疫染色を行い，DABで可視化した．一部の切片では，HE染色で封入体を確認した後に，70%エタノールで脱色し，免疫染色を行った．【結果】抗cytochrome c抗体，抗Apaf-1抗体，抗pro-caspase-9抗体による中脳黒質の免疫染色で，正常対照例では，メラニン含有ニューロンの細胞体と突起が軽度に染色された．パーキンソン病患者では，同様のニューロンの染色性に加えて，脳幹型Lewy小体が強く染色された．Apaf-1とpro-caspase-9の免疫活性は主としてhaloに，cytochrome cの免疫活性は主としてcoreの周辺部あるいはhaloに観察された．さらに2種類の抗体によるcleaved caspase-9の強い免疫反応も脳幹型Lewy小体に認められた．【結論】活性化されたcaspase-9は，下流のエフェクターであるcaspase-3やcaspase-7を活性化し，アポトーシスを促進することが知られている．パーキンソン病患者の中脳黒質では，イニシエーターであるcaspase-9が活性化され，ドパミン作動性ニューロンの細胞死に関与している可能性がある．

P(4)-099
Corticobasal syndromeにおける背景病理像の検討

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科
真鍋　彩，高梨雅史，森　秀生，服部信孝

【目的】Corticobasal syndrome（CBS）は左右差のある運動症状，大脳皮質症状，認知機能障害を特徴とした症候群であるが，その原因となる病理像は様々である．今回，我々の施設で剖検されたCBSの病理像，臨床像を検討し背景にある病態について考察する．【方法】当院でCBSの臨床診断された症例の内，剖検になった10例を臨床では運動症状，大脳皮質症状，認知機能障害を評価，病理では変性やタウ，アミロイドの沈着を評価し各々を比較検討した．【結果】CBSの診断をされた症例は全例運動症状（歩行障害，ジストニア，ミオクローヌス）大脳皮質症状（失行），認知機能障害を認め病初期では左右差が明らかであった．これらの症例の病理診断はCorticobasal degeneration（CBD）4例，Progressive supranuclear palsy（PSP）4例，Alzheimer disease（AD）2例であった．CBD，PSPでは皮質下核の神経細胞脱落に加え皮質下核，前頭葉皮質に多数のタウ陽性封入体の出現を認めた．AD例では大脳皮質広汎にタウ，アミロイド陽性病変を認めたが，皮質下核には認めなかった．【結論】いずれの病理像でも大脳皮質に著明なタウ病変を認めCBSの臨床像にはこれらの大脳皮質の病態が前景に立っていたと考えられた．また，本研究のAD症例のように明らかな皮質下病変がなくても運動症状を呈しておりこれらの症状も大脳皮質の病変が関与していると考えられた．このことはADで進行とともに運動障害も合併していく症例の病態考察のヒントになりうるであろう．

P(4)-100
PSP様の臨床症候を呈した剖検例の臨床病理学的検討

[1]大塚病院神経内科，[2]大塚病院検査科，[3]東京都医学総合研究所脳病理形態研究室，[4]茅ヶ崎徳洲会総合病院神経内科，[5]茅ヶ崎徳洲会総合病院病理診断部，[6]牧田総合病院病理部
笠畑尚喜[1]，内原俊記[3]，中村綾子[3]，亀井徹正[4]，宮沢善夫[5]，牧田芳久[6]，加藤弘之[2]

【要旨】PSP様の臨床像を呈したが，剖検でPSP病変を欠く三例；A：パーキンソン病（PD）71歳女性，経過2年；B：辺縁系のレヴィー小体（LB）を伴うAD（AD+limbic LB）75歳男性，経過10年；C：レヴィー病理のないAD（pure AD）：85歳男性，経過9年を臨床病理学的に検討した．【臨床像】全例parkinsonism，dementia，核上性眼球運動障害，頸部後屈を呈し，PSPを臨床的に疑った．MIBGが施行されたC:pure AD例と，B:AD+limbic LB例でも取り込みは正常でPSPの診断を支持した．また両例ともMRIで前頭側頭葉の萎縮と中脳被蓋の萎縮がありPSPの診断を支持したが，C:pure AD例のみL-dopa反応性があり，病初期はPDとの臨床的鑑別は困難であった．【病理との関連】PSPにみられる細胞病理はみられなかった．B：AD+limbic LBのLBは辺縁系に限局し，脳幹下部に乏しかった．A：PD例では動眼神経核にLBが，B，CのAD例では中脳被蓋に3リピート優位の神経原線維変化と老人斑が多数みられた．【結論】PSP様の臨床像は，特にterminal stageでは，PSP病変を欠くADやPDでも起こる．LBがあっても辺縁系に限局し，脳幹に乏しい場合はMIBGの取り込み低下がみられないことがあり，注意を要する．また中脳被蓋のタウ陽性病変や動眼神経核のレヴィー病理がPSP様の臨床像と関連する可能性が示唆される．PSP様の臨床像の病理背景は多彩で，これらを区別する臨床的指標が必要である．

P(4)-101
進行性核上性麻痺と思われる症例の自然歴

弘前小野病院神経内科
布村仁一，松永宗雄

【背景・目的】進行性核上性麻痺（PSP）は症状が完成した末期にはその診断は比較的容易と思われるが，近年多彩な臨床病型を認めることが報告され，病初期からPSPと診断することが困難な例も稀ならず経験する．今回我々はPSPと思われた症例の自然歴を調査し，PSP診療の注意点を考察する．【対象・方法】2009年から2012年までに経験したPSP症例14例について診療録などから初発症状，発症時年齢，PSPと診断されるまでの期間，予後，経過中の特徴的な症状等について検討した．【結果・考察】14例の内訳は男性11例女性3例，平均発症年齢68.4歳．PSPの診断はNINDS-SPSPの診断基準を用いた．初発症状は歩行時のふらつき2例，動作緩慢3例，歩行障害（小刻み歩行，易転倒性）9例であった．病初期に小脳失調を認め，脊髄小脳萎縮症と診断された例（PSP-C）が2例，動作緩慢が主体でパーキンソン病と診断され，当初l-dopa治療に反応した例（PSP-P）が2例，経過が長く当初は歩行障害，易転倒性のみに症状が限定された例（PSP-PAGF）が2例存在した．発症からPSPと診断されるまでの時間は2年以内が9例，3年以上が5例．発症からADL全介助に至るまでの期間は，5年以上の長期が必要な例もあれば，2年以内に急速に増悪する例もあった．あまり報告されてはいないが，経過中幻覚，妄想を呈した例が4例存在し，今後注意して観察していくべき徴候と思われた．その他画像で正常圧水頭症の所見を有する例も2例認められた．今回の検討からPSPは多彩な症候，経過を呈する疾患であることが再度認識され，十分な期間症例の経過観察を行うことが重要と思われた．【結論】PSPは多彩な症候，経過を呈する疾患であることを再認識し診療していく必要がある．

P(4)-102
臨床・画像的に非対称性を呈した進行性核上性麻痺（PSP）の検討

兵庫県立尼崎病院神経内科
太田雅彦，影山恭史，大井和起，福田　明，鈴木由希子，石原佳菜子，山田隆平，仲下まゆみ，米田行宏，市川桂二

【背景】PSPは対称性の臨床像を特徴とする一方，大脳皮質基底核変性症（CBD）は臨床的・画像的な左右差が特徴とされ区別されるが，しばしば両者の鑑別に苦慮することがある．【目的】PSPと臨床診断しながら画像的に非対称性を呈した3例の臨床経過を検討した．【対象】2007年から2012年の間に当院で経験した「PSP疫学調査登録のための診断基準案」を満たし，かつ臨床・画像的に非対称性を認めた3例．【結果】発症年齢70～77歳．全例男性．初発症状は全例易転倒性．初発から受診までの経過は平均1年．初診時所見は全例に垂直方向性核上性眼球運動障害，体幹優位の固縮，姿勢反射障害があり，2例に左上肢優位の運動拙劣を，1例に歩行時左手の腕振り低下を認めた．MMSEは25～29点，FABは5～10点であった．頭部MRIは全例で中脳被蓋部萎縮を，2例で右優位に前頭頭頂葉萎縮を認めた．脳血流SPECTは全例で右前頭頭頂葉皮質の血流が低下していた．経過は全例発症1～2年以降より左上肢運動拙劣が進行し，2例で左手運動無視が出現した．1例は3年以降より左半側空間無視を来した．【結論】PSPの臨床像はtau pathologyの分布により決まり，典型例，PSP-P（PSP-parkinsonism），PAGF（Pure akinesia with gait freezing）に加えて，PSP presenting with focal cortical syndromesが臨床亜型として近年提唱されている．PSP-CBS（corticobasal syndrome）もその一つとされ，初発症状として皮質症状が前景に立つと報告されているが，本例ではPSPの典型像に後発して右大脳皮質症状が加わる経過を辿った．病理学的な裏付けはないが，PSPの臨床症状及び経過の多様性を支持する結果を得た．

P(4)-103
CBDとCBS-ADの鑑別に苦慮した3例の比較検討

[1]東京慈恵会医科大学葛飾医療センター神経内科，[2]東京慈恵会医科大学葛飾医療センター放射線科
橋本昌也[1]，大本周作[1]，吉岡雅之[1]，川崎敬一[1]，村上舞子[1]，崎元芳大[2]，鈴木正彦[1]

【目的】臨床的にcorticobasal degeneration (CBD) とcorticobasal syndrome-Alzheimer's disease (CBS-AD) の鑑別に苦慮した3例における，臨床症状および脳MRI，IMP-SPECT等の各種検査所見を比較検討する．【症例】症例1 (55歳女性)，症例2 (56歳女性)，症例3 (51歳男性)．3例ともにパーキンソニズム，錐体路症状，上肢ミオクローヌスが認められ左右差が著明であった．症例1はMMSE 14/30点，脳MRIで右頭頂葉から側頭葉の萎縮および下角の開大を認めた．IMP-SPECT画像では後部帯状回，楔前部の集積低下というADパターンが認められ，髄液アミロイドAβの低下が認められたことからCBS-ADと診断した．症例2，3はともにMMSE 30/30点，脳MRIで左右差のある萎縮や下角の開大は認めなかった．しかしながらIMP-SPECT画像ではADパターンが認められた．この結果から背景にアミロイド病理の存在を疑い，症例2，3ともCBS-ADと考えた．しかし症例2では髄液アミロイドAβの低下は軽度であり，PIB-PETではアミロイドの集積は確認できなかった．症例2，3では臨床的に認知症を認めず，症例2のPIB-PET陰性であったことから，症例2，3の診断はCBDと考えた．【考察】IMP-SPECTの集積低下パターンがCBS-ADを疑う根拠となったが，後部帯状回，楔前部の集積低下は，必ずしもアミロイド病理の存在を示唆するものではなかった．CBDによる大脳皮質の変性に起因している可能性もあり，IMP-SPECTの集積低下パターンの解釈には注意を要する．

P(4)-104
Corticobasal syndromeの臨床診断基準の感度および臨床症候の検討

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]秋田赤十字病院神経内科，[3]新潟大学脳研究所病理学，[4]長岡赤十字病院神経内科，[5]国立病院機構新潟病院神経内科，[6]長崎北病院神経内科
下畑享良[1]，大内東香[1,2]，豊島靖子[3]，他田真理[3]，小宅睦郎[4]，會田　泉[5]，冨田逸郎[6]，辻畑光宏[6]，佐藤　聡[6]，高橋　均[3]，西澤正豊[1]

【目的】大脳皮質基底核変性症 (CBD) の典型的臨床像 (corticobasal syndrome；CBS) を呈する背景病理としては，CBDのほか，進行性核上性麻痺 (PSP) やアルツハイマー病 (AD) など多彩であることが知られている．そのためCBDは病理診断名，CBSは臨床診断名として使われるようになった．CBSの臨床診断基準としてMayo基準や改訂Cambridge基準が用いられているが，発症早期における感度は不明である．本研究は上記の臨床診断基準の発症早期における感度，ならびに背景病理の予測に有用な臨床症候を明らかにすることを目的とした．【方法】対象は上記のいずれかの臨床診断基準を満たし，かつ病理診断名が確定しているCBS症例とした．各々の症例の背景病理，ならびに全経過および発症後2年以内での各臨床診断基準の陽性率を算出した．さらに背景病理ごとに特徴的な臨床症候について検討した．【結果】対象は10例 (67.9 ± 9.3歳，男：女=6:4) で，病理診断はCBD 3例，PSP 3例，AD 3例，いずれにも該当しない非典型的4リピート・タウオパチーが1例であった．全経過では全例が2つの臨床診断基準を満たしたが，発症後2年以内に限るといずれかの診断基準を満たした者は2例 (20%) であった．臨床症候の検討では，CBDに特異的な症候は見出だせなかったが，PSPにのみ開眼失行，小脳性運動失調を呈した症例が存在した．ADは全例ミオクローヌスを認め，CBD，PSPでは認めなかった．病理学的に非典型的4リピート・タウオパチーに分類された症例のみ上位・下位運動ニューロン徴候を認め，認知症を伴わなかった．【結論】CBSの臨床診断基準は全経過では感度が良好であるものの，発症後2年以内に限定すると不良であった．また開眼失行や小脳性運動失調，ミオクローヌス，運動ニューロン徴候は背景病理の予測に有効である可能性が示唆された．

P(4)-105
進行性核上性麻痺および大脳皮質基底核変性症剖検例の臨床像 ー共通点と相違点ー

[1]国立病院機構東名古屋病院神経内科，[2]愛知医科大学加齢医科学研究所
饗場郁子[1]，齋藤由扶子[1]，後藤敦子[1]，横川ゆき[1]，見城昌邦[1]，片山泰司[1]，田村拓也[1]，榊原聡子[1]，犬飼　晃[1]，辰己新水[2]，三室マヤ[2]，岩崎　靖[2]，吉田眞理[2]

【目的】PSPとCBD病理診断例で生前の臨床像を比較し，共通点と相違点を検討する．【方法】対象は病理診断されたPSP14例およびCBD6例.発症・死亡時年齢，発症時の症候・全経過を通じた症候，経過などについて検討した．発症・死亡時年齢は平均値の差の検定，臥床状態までの期間・生存期間はKaplan-Meier法でLogRank検定を用いて解析した．症候は疾患毎の感度・特異度を算出した．他疾患合併例では純粋病理例との臨床像の違いについて検討した．【結果】発症年齢:PSP 68.9±6.3歳，CBD 56.8±6.0歳 (P<0.01) .死亡時年齢:PSP 75.4±4.6歳, CBD 62.1±5.9歳(P<0.01).臥床状態まで(中央値):PSP 4年, CBD 3年(P>0.05).50%生存期間:PSP 5.7年，CBD 5.0年 (P>0.05) .垂直性核上性注視麻痺，体軸性固縮，姿勢反射異常, 前頭葉徴候, 錐体路徴候, 開口, 肩以下のまっすぐな姿勢はPSP･CBDともに感度が高かった (80%以上) .一方皮質性感覚障害，alien limb，失行，半側空間無視はPSP・CBDともに感度が低かった．特異度が高い(80%以上)所見:PSPでは振戦で発症，小脳失調，口蓋ミオクローヌス，顔に触る，足を組む，slurred speech，嗄声，大声.顔に触る，嗄声，slurred speechの感度は各々73%，63%，56%と比較的高かった．CBDでは性格変化・異常行動・自動車の運転障害で発症，異常言動，突進歩行の特異度が高く，性格変化・自動車の運転障害で発症，異常言動は各々感度60%，60%，80%であった．左右差は感度・特異度ともに高くなかった．アルツハイマー病合併PSPでは初期から全身のミオクローヌス, 全身けいれんを繰り返し, パーキンソン病合併PSPでは，起立性低血圧などの自律神経障害を認めた．TDP proteinopathy合併CBDでは一側優位の痙性が著明であった．【結論】PSPの主要徴候とされている症候は両疾患共通の所見で，PSPでは顔に触る，嗄声，slurred speech，CBDでは性格変化・自動車の運転障害で発症，異常言動の存在が鑑別に役立つ可能性がある．

P(4)-106
脳脊髄液サンプルを用いた進行性核上性麻痺の診断マーカー探索

鳥取大学医学部脳神経内科
瀧川洋史，野村哲志，安井建一，北山通朗，和田健二，渡辺保裕，古和久典，中島健二

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) は，中年期以降に発症し，眼球運動障害，易転倒性，歩行障害，動作緩慢，嚥下障害，認知症などを呈す進行性の病態不明な神経変性疾患である．パーキンソン病 (PD) に類似した臨床像を呈する臨床亜型の存在も明らかとなっており，日常臨床において，PSPの初期例の診断には，PDなどとの鑑別が困難であることがある．PSPの病態，疾患分類の位置づけ，治療法など詳細な研究の推進が待たれている．われわれは脳脊髄液がPSP診断のためのバイオマーカーになり得るか検討した．【方法】探索試験ではPSP群8例 (平均年齢72.6±5.4歳) と健常対照群 (CTL) 群8例 (72.1±7.7歳) を，検証試験では新たなPSP群6例 (74.5±2.1歳)，PD群6例 (74.5±2.4歳)，CTL群6例 (74.3±7.9歳) を対象とした．同意取得後に脳脊髄液を採取し，プロテインチップCM10，Q10を用いたSELDI-TOF MS解析にて診断マーカー探索を行なった．探索試験においてPSPとCTL間でMan-Whitney U検定にて有意差を認めたピークをスクリーニングし，検証試験においては，これらのピークのなかでPSPとCTL間，および，PSPとPD間で有意差を認め，かつ，PDとCTL間で有意差を認めなかったピークをPSP特異的診断マーカーとした．診断精度についてはROC解析を用いた．【結果】探索試験において脳脊髄液中の219ピークを解析したところPSPとCTL間に有意差を認めたピークは24個あった．このうち検証試験において1ピーク (m/z 6255) がPSP特異的診断マーカーの条件を満たした．PSP診断精度は，感度91.7%，特異度66.7%であった．【結論】脳脊髄液がPSP診断のためのバイオマーカーとなり得ることが示唆された．

P(4)-107
パーキンソン病診断におけるMIBG心筋シンチグラフィー ー後期像は必要かー

都立駒込病院脳神経内科
田中こずえ

【目的】MIBG心筋シンチグラフィー (以下MIBG) はパーキンソン病 (以下PD) の補助診断に用いられる，侵襲のない検査方法であるが，検査時間が長く，患者・家族の負担の軽減が望まれる．PDの交感神経機能をより反映するとされる，後期像の撮像を省き，早期像のみで判断した場合に，PDあるいは非PDの診断が正確に行えるかどうかについて検討を行う．【方法】対象は2008年10月から2012年10月までに施行したMIBGのうち，症候と経過が確実に把握できた73例 (男性35例，女性38，平均年齢74.1±6.1歳)．MIBG 111 MBqを肘静脈から静注し，15分後と約3時間後に撮像を行った．撮像はメディカルシステム社製E.CAM-24，及びシーメンス社製SYMBIA-Eを用いた．【結果】73例中臨床的にPDと診断されたのは31例 (男性13例, 女性18例) で，MIBGのH/M比は早期像1.45±0.22，後期像1.36±0.25であった．非PDと判断されたのは42例 (男性22例，女性20例) でMIBGのH/M比の早期像1.99±0.34，後期像1.97±0.38であった．PDの症例で，早期像のH/M比のみで判断した場合に臨床診断と異なった判断となる症例は2例存在した．それらの症例のSPECT像の視診では心筋への取り込みがある程度認められた．非PDの症例では早期像と後期像の診断が異なった症例は4例で，そのうち2例が早期像のH/M比が低下しており，画像診断は臨床診断と異なった結果であった．その2症例ではSPECT像の視診で明らかな心筋への取り込みを認めた．【結論】MIBGではH/M比がおおむねPDの補助診断として有用であり，早期像のH/M比のみで判断した場合にはPDで約6.5%，非PDで約4.8%の誤診となりうる．しかしSPECT像の視診を併用した場合はほぼ確実に臨床診断に合致した診断を得ることが可能である．関心領域の設定に若干のずれがあることによると考えられる．MIBGにおいて早期像のH/M比のみで判断すると多少の臨床診断との相違が生じるが，SPECT像からはほぼ確実な診断が可能である．

P(4)-108
早期PD患者のMIBG心筋シンチとwearing-off発症の関連

徳島大学病院神経内科
宮崎由道，佐藤健太，藤田浩司，和泉唯信，梶　龍兒

【目的】特発性パーキンソン病 (PD) において，その重症度Hoehn & Yahr (HY) と比例してMIBG心筋シンチの集積が低下することは知られている．しかし発症早期のPD患者では，MIBG心筋シンチの集積が著しく低下している例からほとんど集積低下のみられない例まで幅広くみられる．今回，発症早期のPD患者において，MIBG心筋シンチの集積の低下が軽度の群と重度の群において，その予後について比較検討した．【方法】UK-PDS brain bankの診断基準に基づき臨床的にPDと診断できた発症年齢45歳以上70歳未満の患者のうち，発症5年以内にMIBG心筋シンチの撮像ができ，発症後71ヶ月まで経過を追えた23名のPD患者を対象とした．MIBG心筋シンチの遅延相で1.7以上をMIBG軽度低下群 (12名)，1.7未満をMIBG重度低下群 (11名) として2群に大別し，それぞれの群における発症71ヶ月目の時点でのHYやL-dopa内服量，幻覚の有無やwearing-offの発症などについて調査した．【結果】2群間において，発症71ヶ月目の時点でのon時のHYやL-dopa内服量，幻覚の有無などに明らかな差は認めなかった．一方，wearing-offの発症はMIBG軽度低下群では1名の発症にとどまっていたのに対し，MIBG重度低下群では6名がwearing-offを発症しており，MIBG重度低下群で有意にwearing-off発症が増加していた (P=0.027)．【結論】発症早期のPD患者において，MIBG心筋シンチはその後のwearing-off発症を予測する上で有用な検査である．

P(4)-109
PET画像によるパーキンソン病診断とMIBG心筋シンチの検討

[1]藤元早鈴病院神経内科，[2]藤元早鈴病院放射線科，[3]鹿児島大学神経内科・老年病学
田代雄一[1]，西郷隆二[1]，藤田晴吾[2]，藤元登四郎[2]，大窪隆一[3]，橋口昭大[3]，
德永章子[3]，髙嶋　博[3]

【背景】パーキンソン病（PD）の診断は，発症初期には困難なこともあり，核医学を用いた機能画像を利用することで，精度向上が図られている．特にMIBG心筋シンチは，有効性が確立している診断バイオマーカーの一つであるが，早期には異常を認めない例も存在する．一方で，ドパミン輸送体や受容体機能を画像化できるPETは，欧米では早期診断における有効性が確立している．【目的】[11]CによるPETにより診断したPDの各病期におけるMIBG所見を検討した【方法】2011年7月～2012年6月に，パーキンソニズムの精査の為，脳機能画像による検討を行った66例が対象．①進行性パーキンソニズム ②頭部MRI正常 ③抗PD薬が有効 ④ドパミンPETでPDパターンの症例をPDとし，①発症年齢とYahr重症度 ②初発症状 ③MIBGの集積・洗い出し ④後頭葉血流，代謝低下 について検討した．後頭葉血流・代謝低下症例はDLB疑いとした．【結果】PD 14例（男性5例，女性9例，75.4±7.9歳，罹病期間 1.57±1.1年，Yahr 1.78±0.70），DLB疑診例3例（男性2例，女性1例），PDで，MIBGが低下しない症例が3例．PDではヤール(Y) 1: 5例，Y2: 7例，Y3: 2例．MIBG低下の陽性率は，Y1: 80%，Y2: 87%，Y3: 100%．洗い出しでは，Y1:　80%，Y2: 100%，Y3 50%で亢進を認めた．Yahrステージ毎では，H/M比早期相 Y1: 1.42±0.31，Y2: 1.30±0.20，Y3: 1.13±0.02，後期相 Y1: 1.23±0.23，Y2: 1.13±0.15，Y3: 1.12±0.06，洗い出しではY1 70.4±10.9，Y2 77.2±12.9，Yahr3 43.8±33.9．若年発症例については個別に検討した．【考察】MIBG心筋シンチは，ヤールステージが進行するとともに診断精度が向上することが確認できた．早期診断としては，洗い出し率に注意することが重要である．【結論】PETにより診断を行ったパーキンソン病においても，MIBGは診断マーカーとして有効である．早期では，洗い出し率が重要である．正常例では，年齢と遺伝性の要因があり，MIBGの限界も認められる．

P(4)-110
パーキンソン病における嗅覚，MIBG心筋シンチ，黒質高輝度変化の関連性：第二報

[1]獨協医科大学病院神経内科，[2]獨協医科大学越谷病院神経内科
川崎亜紀子[1]，鈴木圭輔[1]，沼尾文香[1]，竹川英宏[1]，宮本雅之[1]，宮本智之[2]，
平田幸一[1]

【目的】パーキンソン病（PD）において123I-MIBGの心筋への取り込み減少，嗅覚障害や中脳黒質の高輝度変化は診断マーカーとして有用である．本研究では，これらのマーカーとPDの臨床病型との関連性について検討した．【方法】PD 25例（男性9例，女性16例）を対象とした．疾患重症度はHoehn-Yahr stage分類，UPDRSを用いて評価した．レム睡眠行動異常症はRBDSQ日本語版（RBDSQ-J）を用いて評価した．123I-MIBG心筋シンチグラフィーでは，早期像と後期像を撮像し，心臓/縦隔比（H/M 比）を算出した．嗅覚の評価は，カード型嗅覚同定検査法Open Essence（OE）（和光）を用いた．経頭蓋超音波により中脳黒質の輝度変化を評価し，黒質の高輝度面積を測定した．【結果】TCSでは評価可能であった12例中6例（50%）に中脳黒質の高輝度変化はみられた．TCSにおける中脳黒質の高輝度面積はMIBG早期像H/M比，後期像H/M比やOE得点とは相関しなかった．HY stage，UPDRS III，罹病期間はOE得点，MIBG 早期像H/M比，後期像H/M比，RBDSQ-Jや中脳黒質高輝度面積とは相関はしなかった．OE得点はMIBG 早期像H/M比および後期像H/M比と正の相関を示した．RBDSQ-JはOE得点と負の相関を示した．臨床病型（振戦型，固縮型）についてはOE得点とは明らかな相関はなかった．【考察】本検討では心臓交感神経障害と嗅覚障害との有意な関連性がみられた．PDの中脳黒質の高輝度変化は心臓交感神経障害と嗅覚障害とは異なる疾患の病理過程を反映するマーカーである可能性が考えられる．

P(4)-111
レム睡眠行動異常症で嗅覚障害，MIBGシンチの取り込み低下を認めた3例の嗅球体積の検討

東京慈恵会医科大学神経内科
仙石錬平，坊野恵子，松野博優，山崎幹大，作田健一，佐々木正之，
森田昌代，井口保之

【目的】パーキンソン病の運動症状発現以前より非運動症状が出現する．非運動症状の中に睡眠障害がある．今回レム睡眠行動異常症（RBD）3症例における他の非運動症状の関係について検討する．【対象と方法】2012年に当院の神経内科外来通院歴のあるRBD患者を対象とした．全例にUnified PD Rating Scale PART III（UPDRS-III），スティック型匂い検査（OSIT-J），MIBG心筋シンチグラフィー，頭部MRI（嗅球・嗅索体積評価のため冠状断1mm厚画像の嗅球嗅索部分の面積を測定し，嗅球・嗅索が撮像されている面を総和した．）を実施した．頭部MRI撮像の際に，冠状断で副鼻腔を評価し，副鼻腔炎罹患者を除外した．【結果】RBDは3例（女性1例，男性2例，平均年齢64.7歳，平均睡眠障害罹病期間2.7年）であった．全例とも明らかなパーキンソン病症状は認めず，平均UPDRS-IIIは0点であった．OSIT-J，H/M比early，delayed，washout ratioの平均値はそれぞれ6点，1.2，1.1，40.2%であった．【考察・結論】RBDを前方視的に追跡し，PDやDLB，MSAを発症したとの報告がある．今回3症例ともにMIBG心筋シンチグラフィーの心筋への著明な取り込み低下を認めており，Lewy小体病理の存在が示唆された．さらには嗅覚障害も認めていることから，嗅覚障害，睡眠障害は極早期に起こしうる症状であることが再確認された．RBD症例に対して，MIBG心筋シンチグラフィーやOSIT-Jを実施することは，患者の今後の病態の進展を知る上で重要である．

P(4)-112
パーキンソン病およびレビー小体型認知症におけるMIBG心筋シンチグラフィの経時的変化

名古屋第二赤十字病院神経内科
辻河高陽，遠藤邦幸，伊藤大輔，服部　誠，仁紫了爾，平山哲之，
川畑和也，両角佐織，安井敬三，長谷川康博

【目的】MIBG心筋シンチグラフィ（MIBGシンチ）はパーキンソン病（PD）およびレビー小体型認知症（DLB）で高率に集積低下をきたし，PD類縁疾患と鑑別する際に有用な検査である．しかし，一部の症例では初期に集積低下を認めず，診断に苦慮することがある．そこで我々はPDおよびDLBにおけるMIBGシンチの経時的変化を検討した．【方法】2004年9月から2012年10月までに単一施設にてMIBGシンチを2回以上施行したPD94例とDLB23例を対象に臨床像と検査結果を後方視的に検討した．【結果】PDにおいて1回目/2回目の後期相H/M比は1.67±0.48/1.50±0.38（平均2.5年後）で総じて1回目より2回目に有意に低下していた（p＜0.001）．1回目の後期相H/M比が2.00未満の72例をA群，2.00以上の22例をB群とし，両群の初診時の臨床像を比較すると，年齢，性別，初発症状，Hoehn-Yahrステージに有意差を認めず，B群で罹病期間が有意に短かった（平均2.7年 対 1.5年，p=0.004）．またB群は1回目の平均1.9年後に2回目を施行し，22例中15例（68%）において2回目の後期相H/M比は2.00未満に低下していた．DLBにおいて1回目/2回目の後期相H/M比は1.43±0.43/1.38±0.24（平均1.6年後）で，1回目はPDより有意に低く（p=0.028），1回目と2回目に有意な変化を認めなかった．【結論】PDではH/M比の低下が経時的に進行するが，DLBでは変化に乏しかった．PDの病初期はH/M比が正常でも，約2年後に再検すると低下している症例が多くみられた．

P(4)-113
進行性核上性麻痺における123I-MIBG心筋シンチグラフィの検討

[1]久留米大学医学部内科学講座呼吸器神経膠原病内科，[2]久留米大学病院画像診断センター
入江研一[1]，貴田浩志[1]，松竹裕紀[2]，佐野　謙[1]，野田和人[1]，山下謙一郎[1]，
綾部光芳[1]，谷脇考恭[1]

【目的】進行性核上性麻痺（PSP）における^{123}I-MIBG心筋シンチグラフィの検討は十分になされていない．PSPにおける^{123}I-MIBG心筋シンチグラフィの異常の有無を明らかにし，集積値に関与する臨床的，画像的な因子を明らかにする．【方法】2006年6月から2012年3月までに^{123}I-MIBG心筋シンチグラフィを施行した症例を対象とした．対象をParkinsonsm（PD，PSP，MSA，CBD，DLB，その他）およびnon-Parkinsonismに分類し，各郡間でのH/Mを比較検討した．PSP群に関して，H/Mと臨床所見（男女，発症年齢，診断年齢，経過年数，Hoehn-Yahr score），画像所見（MRI画像でのM/P，MRPI）の関係を検討した．【結果】対象は72例（PD 23例，PSP 8例，MSA 5例，CBD 5例，DLB 2例，その他のParkinsonism 8例，non-Parkinsonism 21例）であった．PSP群のdelay H/Mは1.58±0.68（Me±Q）でnon Parkinsonism群の2.65±0.33と比較して有意に低値であった．PSP群において臨床所見はいずれもdelay H/Mと有意な相関を示さなかった．画像所見との関係の検討ではdelayed H/Mは橋萎縮の程度と相関を示した．【結論】PSPにおいても^{123}I-MIBG心筋シンチグラフィでの集積低下が認められ，橋萎縮の程度と相関する．一般的に高度の脳幹萎縮と自律神経障害を来たすとされるMSAでは集積低下は見られなかったことから，本検討の結果はPSPの中枢性自律神経障害を直接反映したものではなく，中枢性および末梢性の自律神経障害が併存して進行している状態を観察している可能性が示唆される．

P(4)-114
パーキンソン病患者の体幹症状に関連する因子の検討

甲賀病院内科
小河秀郎

【目的】パーキンソン病患者の体幹症状に関連する因子を検討することにより介入可能なリスクを同定する．【方法】対象は明らかな腰椎受傷歴のない特発性パーキンソン病患者103例．臨床スコアとして年齢，性別，罹病期間，MMSE，H-Y分類，すくみ足スコア（FOG），UPDRS-Pt.3，抗パーキンソン薬内服量を抽出し，血液検査にて栄養状態，骨粗鬆症のリスクも評価した．【結果】1.103例中44例に体幹症状を認めた．2.体幹症状を有する群では，女性が多く，罹病期間が長く，FOGスコア，UPDRS-Pt3がいずれも高かった．3.抗パーキンソン薬ではLドパ，エンタカポン，セレギリンの内服量に有意差はなかったが，プラミペキソール，アマンタジンが体幹症状を有する群で有意に内服量が多かった．その他のドパミンアゴニストは使用患者数が少なかったが，明らかな群間差は認めなかった．4.ロジスティック回帰分析では，女性，プラミペキソール，UPDRS-Pt.3が有意な説明因子であった．5.体幹症状を有する群では有意に転倒が多かった．【結論】女性パーキンソン病患者ではプラミペキソールを投与することで重症化に伴い体幹症状が出現する可能性が高く，注意が必要である．

P(4)-115
パーキンソン病患者の姿勢異常（側屈症状）に関する検討

あべ神経内科クリニック神経内科
阿部隆志

【目的】パーキンソン病（PD）では治療中に側屈症状を呈する患者がしばしば認められる．今回，PD患者の側屈症状と臨床症状および薬剤との関係について検討した．【方法】側屈症状を認めるPD患者（側屈症状（+）群）61例（平均年齢68.8±6.4歳，Yahr重症度2.2±1.2）．側屈症状（+）群と年齢およびYahr重症度をmatchさせた側屈症状を認めないPD患者（側屈症状（−）群）85例（平均年齢67.9±6.1歳，Yahr重症度2.1±1.4）を対象にした．【結果】側屈症状（+）群は，全PD患者の15.5%（61例/394例）に認められた．女性（38例/61例，62.3%）が男性（23例/61例，37.7%）に比し，有意に多かった（p<0.001）．また，症状では右への側屈（43例/61例，70.5%）が左への側屈（18例/61例，29.5%）に比し，有意に多かった（p<0.001）．症状の左右差では，左に強い群が右に強い群に比し（78.9%vs.21.1%，p<0.001），有意に多かった．罹病期間には有意差は無かった（7.3±3.4年vs.6.9±4.0年）．Wearing off現象の有無との間にも有意差はなかった（無32.8%，有34.1%）．薬剤との関係では，服薬総累積量が，L-ドパ服薬例では両群間で，有意差（868779±45578 mg vs.834987±48832 mg）がなかったが，プラミペキソール服薬例では，側屈症状（+）群が側屈症状（−）群に比し，有意に多かった（4665±2086 mg vs.3051±1308 mg，p<0.01）．また，MAO-B阻害薬服薬例では，側屈症状（−）群が側屈症状（+）群に比し，有意に多かった（11057±5913 mg vs.6694±4940 mg，p<0.05）．その他の抗パ剤では両群間に有意差は認められなかった．【結論】PD患者の姿勢異常（側屈症状）は，女性に有意に多く，右側に傾き，症状の強い左側での例が有意に多かった．また，罹病期間やwearing off現象の有無との間には有意な関係は認められなかった．しかし，プラミペキソール服薬例で有意に多く，MAO-B阻害薬服薬例で有意に少なかった．

P(4)-116
表面筋電図を用いたパーキンソン病の体幹機能についての考察：腰回旋について

聖隷浜松病院神経内科
山本大介，内山　剛，杉山崇史，武内智康，佐藤慶史郎，清水貴子，大橋寿彦

【目的】体幹の筋トーヌスを制御する基本的な神経機構は脳幹と脊髄に存在すると言われている．我々は第53回日本神経学会学術大会で，パーキンソン病（PD）で四肢優位側向きの上肢先行の寝返り困難が目立つ場合，黒質病変側の脳幹へ投射する経路に関わる障害が存在する可能性について報告した．今回は臥位での腰回旋を用いて，表面筋電図（sEMG）での傍脊柱筋（psm），外腹斜筋の筋放電に着目し体幹機能を評価した．【方法】PD患者24例（男性11例，女性13例，年齢65±14歳，罹病期間4.8±3.6年；Hoehn&Yahr重症度は1：9例，2：5例，2.5：2例，3：7例，L-DOPA270±150mg/day）を対象とした．腰回旋は臥床での腕組み下で，肩を床から離さず，下肢伸展での左右片側の腰挙上と定義した．sEMGは両側T10-12レベルのpsmおよび外腹斜筋にそれぞれ約3cm間隔で電極を配置し腰回旋を評価した．【結果】24例中腰回旋可能であったものは10例，腰が離床せず，両側とも腰が回旋できなかったものは14例であった．腰回旋可能群10例におけるsEMG所見は，全例で回旋方向（床側）のpsmに左右差なく筋放電を認めた．一方，回旋不能群におけるpsmのsEMG所見には一定の傾向はなかったが，14例中11例で外腹斜筋の筋放電が両側に持続し，腰回旋時の外腹斜筋の筋弛緩が得られなかった．さらに腰回旋不能群14例のうち4例は，四肢優位側向きの上肢先行の寝返りも困難であり，体幹の筋トーヌスの制御異常が上肢先行の寝返りにも影響している可能性を示唆した．【結論】腰回旋可能群と不能群との間にはsEMG所見の差違を認める．腰回旋と上肢先行の寝返りと組み合わせて体幹の筋トーヌスを評価することで，PDにおける脳幹の障害を示唆する所見を得られる可能性がある．

P(4)-117
表面筋電図を用いたパーキンソン病の体幹機能についての考察：立位姿勢について

聖隷浜松病院神経内科
武内智康，内山　剛，山本大介，杉山崇史，佐藤慶史郎，清水貴子，大橋寿彦

【目的】立位姿勢において，体幹の筋トーヌスを制御する基本的な神経機構は脳幹と脊髄に存在すると言われている．我々は第53回日本神経学会学術大会で，パーキンソン病（PD）で四肢優位側向きの上肢先行の寝返り困難が目立つ場合，黒質病変側の脳幹へ投射する経路に関わる障害が存在する可能性について報告した．今回は，表面筋電図（sEMG）を用いて立位での傍脊柱筋（psm），外腹斜筋の検討を加えた．【方法】PD患者24例（男性11例，女性13例，年齢65±14歳，罹病期間4.8±3.6年；Hoehn&Yahr重症度は1:9例，2:5例，2.5:2例，3:7例，L-DOPA270±150mg/day）を対象とした．sEMGは両側T10-12レベルのpsmおよび外腹斜筋にそれぞれ約3cm間隔で電極を配置し，起立保持での立位と前屈・背屈を負荷した活動電位を評価した．【結果】24例中9例で，起立保持時から既に外腹斜筋の筋放電に左右差を認めた．残り15例において，前屈負荷では1例しか左右差を認めなかったのに対し，背屈負荷では10例で左右差が出現した．一方psmには一定の傾向が確認出来なかった．立位および背屈でパーキンソニズム四肢優位側の対側に外腹斜筋の筋放電を認めた13例中，9例において上肢先行の寝返りや臥位での腰回旋が困難であり，体幹の筋トーヌス異常が示唆された．一方，背屈でのパーキンソニズム四肢優位側の対側に外腹斜筋の筋放電を認めなかった残りの11例では，上記の体幹の筋トーヌス異常が示唆されるのは3例のみであった．【結論】立位姿勢においてパーキンソニズム優位側の対側に外腹斜筋の筋放電を認めるPDでは，脳幹の障害が示唆され，寝返りなど体幹の運動障害にも影響する可能性がある．

P(4)-118
携帯型モーションレコーダーを用いた腰曲がりの定量評価に関する検討

国立精神・神経医療研究センター神経内科
田港朝也，古澤嘉彦，金井雅裕，佐野輝典，向井洋平，佐藤和貴郎，坂本　崇，村田美穂

【目的】パーキンソン病患者にしばしば姿勢異常（腰曲がり）が認められるが，その程度を定量的に評価する方法は確立していない．患者写真を撮影し作図を行うことで角度を数値化できるが，複数のプロセスが必要で煩雑であるため，より簡便な評価法が求められる．今回我々は腰曲がりの定量評価に携帯型モーションレコーダー（見守りゲイト®）を用い，その有用性を検討した．【方法】健常男性5名にモーションレコーダーを装着した状態で任意の前屈および側屈姿勢をとらせ，その姿勢を写真撮影した．写真上作図で求めた角度とモーションレコーダーが収集した加速度データから算出した角度を，Pearsonの積率相関係数を用い解析した．写真上，前屈は肩峰と大転子を結んだ線が地面と成す角度（θat），および体幹変曲点と第7頸椎を結んだ線が地面と成す角度（θncnp）の2種類で評価し，側屈は両側肩峰を結んだ線が地面と成す角度（θaa）で評価した．モーションレコーダーは腋窩レベル・上前腸骨棘レベルの2種類の高さで背部正中に固定した．各被験者にモーションレコーダーを腋窩の高さに固定した状態で前屈2パターン・左右側屈2パターンの姿勢をとらせ角度を算出し（θma），また上前腸骨棘の高さに固定した状態でも同様に6姿勢をとらせ角度を算出した（θmp）．【結果】θatとθmaはr=0.96（p<0.01），θncnpとθmaはr=0.95（p<0.01），θaaとθmaはr=0.87（p<0.01）の相関が得られた．θatとθmpはr=0.85（p<0.01），θncnpとθmpはr=0.83（p<0.01），θaaとθmpはr=0.55（p=0.01）の相関が得られた．【結論】モーションレコーダーで算出した角度は作図で求めた角度と有意に正の相関を示した．腰曲がり角度の定量評価に携帯型モーションレコーダーは有用で，写真上の作図に替わり得る．さらに腋窩での測定が上前腸骨棘での測定に比べて相関係数が高かった．モーションレコーダーで腰曲がり評価を行う場合は腋窩の高さで測定するべきである．

P(4)-119
パーキンソン病患者における小脳体積の左右差について

[1]藤沢市民病院神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
川本裕子[1]，仲野　達[1]，田中章景[2]，小山主夫[1]

【目的】健常人において小脳の体積に左右差があり，加齢とともに差が大きくなることを前回報告した．症状に左右差のあるパーキンソン病で小脳にどのような変化を認めるのか検討する．【方法】MRIを撮像したパーキンソン病患者20例を対象とした．平均年齢71.3歳（48-83歳），男8例，女12例，症状は右優位9例，左優位11例，運動症状が出現してから1年前後の撮像であった．MRIのT1画像で橋下部，延髄上部，中部のスライスで左右小脳半球の面積計測しそれぞれの部位での左右小脳半球の面積の比（右/左）を計測した．【結果】橋下部では平均1.063±0.082，延髄上部では平均0.996±0.065，延髄中部では平均0.975±0.078であった．すべての平均は1.011であり，ほとんど左右差ない結果となった．症状の左右差で分けて比較すると右優位では橋下部平均1.096±0.080，延髄上部平均1.034±0.038，延髄中部では平均1.026±0.054，すべての平均は1.052，左優位では橋下部平均1.036±0.077，延髄上部平均0.960±0.069，延髄中部では平均0.933±0.075，すべての平均は0.978であった．右優位のパーキンソン病患者では小脳は左と比較して右半球が大きく，左優位のパーキンソン病患者では左半球が大きい傾向となった．前回計測した健常人における左右小脳半球の面積の比（右/左）は，橋下部では平均1.021±0.011，延髄上部では平均1.014±0.137，延髄中部では平均1.021±0.146，すべての平均は1.019±0.050であった．【結論】パーキンソン病患者において，病側の小脳体積が大きい傾向が認められた．運動症状による機能障害を，障害されていない小脳が代償していることを反映している可能性を考えた．

P(4)-120
神経メラニン画像によってパーキンソン病患者と健常者は区別出来るのか

[1]鈴鹿回生病院神経内科，[2]三重大学放射線科，[3]鈴鹿回生病院放射線課，[4]三重大学神経内科
松浦慶太[1]，前田正幸[2]，矢田健一郎[1,4]，市場義人[3]，山口智也[3]，冨本秀和[4]

【目的】近年，3T-MRIを用いた神経メラニン画像（NMI）が，パーキンソン病（PD）の診断などに有用であるとの報告がなされている．今回，青斑核（LC）および黒質外側（SNcl）を対象領域として，健常群とPD群を区別しうるか検討を行った．【方法】年齢をマッチさせた健常群23名（71.2±8.9歳）およびPD群32名（71.4±8.7歳）に対して，3T-MRI（Siemens，Verio）にてNMIの撮影を行い，SNclおよびLCのコントラスト比（CR）を指標に比較検討を行った．【結果】PD群では健常群と比べ，LCおよびSNclのCRが有意に低値であった（LC;健常vs. PD, 15.0±3.9 vs. 9.0±4.1%, p<0.01: SNcl; 健常 vs. PD, 11.3±3.9 vs. 6.7±3.2%, p<0.01）．LCでは，カットオフ値を12%とすると感度84%，特異度78%であり，ROC曲線下面積（AUC）は85.6%であった．SNclでは，カットオフ値4%とすると，感度67%，特異度87%であり，AUCは74.0%であった．LCおよびSNclのCR（%）を掛け合わせカットオフ値50とした場合，感度91%，特異度83%であり，AUC90.6%であった．【結論】健常群とPD群の区別に関しては十分に有用であると考えられる．実際は多系統変縮症やレビー小体型認知症などの他疾患でもNMIでの異常が知られているため，PDの特異診断に即有効かいなか今後さらに検討を要するものと考えられる．

P(4)-121
MRIによる黒質メラニンとPETによる被殻ドパミントランスポーターイメージング

[1]神経内科千葉，[2]放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター，[3]千葉大学大学院医学研究院神経内科学
篠遠　仁[1,2]，島田　斉[2]，平野成樹[2,3]，鈴木雅之[2]，古川彰吾[2,3]，
川口拓之[2]，高野晴成[2]，伊藤　浩[2]，桑原　聡[3]，須原哲也[2]

【目的】MRIによる黒質メラニンイメージングと，PETで測定したドパミントランスポーター（DAT）における加齢の影響およびパーキンソン病（PD）における変化を調べる．【方法】対象は健常若年男性11例（25±5歳）と健常高齢者6例（男性5例，女性1例，69±7歳とPD 7例（男性3例，女性4例，71±4歳）である．3テスラMRIT1強調FSE（TR/TE 550/11 msec）で脳幹に垂直に後交連から橋の下縁までの14スライス（2.5mm厚，ギャプ無し）を撮像した．円形の関心領域を上小脳脚交差部（DS）と黒質（SN）に置き，両部位の信号比[（S_{SN}-S_{DS}）/S_{DS}*100]を求めて黒質メラニンの指標とした．[18F] FE-PE2Iを約185MBq静脈投与してPETにて90分間ダイナミック撮像した．球形の関心領域を被殻および小脳皮質に設定し，小脳皮質を参照領域として被殻のDAT結合能を求めた．【結果】黒質メラニンの信号比は健常若年者で23.4±2.9，健常高齢者で27.1±2.2，PD群で22.2±3.3であった（ANOVA，$p < 0.001$）．健常若年者に比べて健常高齢者では黒質メラニンの信号比は高い傾向がみられ（$p = 0.06$），PD群では健常高齢者に比べて黒質メラニンの信号比は低かった（$p < 0.05$）．被殻のDAT結合能は健常若年者で4.2±0.4，健常高齢者で2.3±0.4であり，PD群では0.9±0.3であった（ANOVA，$p < 0.001$）．DAT結合能は健常若年者と比べて健常高齢者では減少しており（$p < 0.001$），PDでは健常高齢者と比べてさらに低下していた（$p < 0.001$）．健常高齢者とPDを併せた13例，およびPD7例において被殻のDAT結合能と黒質の神経メラニン信号比は相関していた（$r = 0.65, p < 0.001, r = 0.54, p < 0.05$）．【考察と結論】健常者では加齢とともに被殻のDATは減少するが黒質の神経メラニン（鉄を含む）は増加すると考えられた．PDでは健常高齢者と比べて被殻のDATと黒質の神経メラニンは低下していた．PDの評価には年齢を合わせた健常対照が必要である．

P(4)-122
パーキンソン病のMRI-SWI画像の検討

[1]西宮協立脳神経外科病院神経内科，[2]兵庫医科大学病院内科学総合診療科
徳永隆司[1]，西村裕之[1,2]，立花久大[2]

【目的】パーキンソン病では中脳黒質に鉄が沈着することが知られている一方で，MRI-SWI画像は鉄沈着を鋭敏に検出することができる．そこで我々は，パーキンソン病患者の中脳黒質におけるSWI画像のROI値を検討し，さらに臨床事項との関連について検討した．【対象】当院外来に定期的に通院しているパーキンソン病症例40例．対照群として，頭痛などを訴えて来院され，神経学的ならびに神経画像にて異常を認めなかった11例．【方法】シーメンス社製MRIマグネトムトリオ（3.0T）を用いて両側の黒質，赤核，被殻，側脳室，直洞に関心領域を設定，ROI値の測定は対象患者に関する情報を得ていない神経放射線医が行った．【結果】パーキンソン病患者では中脳黒質におけるSWI画像のROI値は対照群に比し有意に低下していた（p値：優位側0.011，非優位側 0.014）が，中脳黒質におけるSWI画像のROI値は年齢，Hoehn & Yahr重症度，罹病期間，L-dopa換算量，UPDRSのpart 2，part 3，part 2+3のいずれとも相関はみられなかった．【結論】パーキンソン病患者では，鉄が沈着によると考えられる中脳黒質におけるSWI画像のROI値は対照群に比し有意に低下していたが，それに関連する因子は明らかではなかった．

P(4)-123
3D-SSP（Z-SAM）を用いたレビー小体病の脳血流の検討

[1]自治医科大学病院神経内科，[2]小山市民病院
中村優子[1]，川上忠孝[2]，池口邦彦[1]，藤本健一[1]，中野今治[1]

【目的】レビー小体型認知症（DLB）あるいは認知症を伴うパーキンソン病（PDD）では後頭葉の血流低下が知られている．後頭葉の中でもarea 17を中心に血流低下を認める後頭極型，area 17を回避してarea 19を中心に血流低下を認める環状型，さらに前方の血流低下が目立つ頭頂型が認められる．今回新たに開発された画像解析ソフト3D-SSP，Z-score summation analysis method（Z-SAM）を用いて，DLB，PDDの脳血流低下パターンと精神症状の関係を検討する．【方法】対象は，臨床的にDLBあるいはPDDが疑われ^{123}I-IMPによる脳血流シンチグラフィー検査を実施した69例．脳血流シンチグラフィーの結果を3D-SSP（Z-SAM）で解析し，後頭極型，環状型，頭頂型，その他に分類し，臨床症状との関係を検討した．【結果】69例のうち後頭極型が17例，環状型が11例，頭頂型が9例，非特異型が32例であった．期間を開けてSPECTを2度撮影した症例が15例あったが，血流低下の程度の差はあっても型は変わらなかった．幻視はいずれの群でも人物が鮮やかに見えることが多く，続いて動物や虫がみられ，群間差は見いだせなかった．妄想や人物誤認など，このほかの精神症状についても検討したが，いずれも群間差は見いだせなかった．パーキンソニズムの発現から非薬物性の幻覚が出現するまでの期間は後頭極型が45ヵ月，環状型が77ヵ月，頭頂型が65ヵ月で，後頭極型が早い傾向があった．【結論】脳血流の低下部位とDLBあるいはPDDの臨床経過や症状との間には特別な関係を見いだすことができなかった．その理由として，症状発現時期とSPECT撮影時期に時間的なずれが存在することが考えられた．

P(4)-124
DLB症例における，幻視，妄想の画像解析による検討

[1]静岡てんかん・神経医療センター神経内科，[2]浜松医科大学第一内科，[3]静岡富士病院神経内科
小尾智一[1]，寺田達弘[2]，八木宣泰[1]，荒木邦彦[1]，杉浦　明[1]，山崎公也[1,3]，
寺田清人[1]，池田　仁[1]，溝口功一[1,3]

【目的】Dementia with Lewy body（DLB）の精神症状では幻視が特徴的とされるが妄想の合併例も多く認められる．妄想の治療には難渋することが多い一方で，その神経機構についての検討は少ない．今回，MRIによるVoxel based morphometry（VBM）を用いて，妄想を認めるDLB症例群の脳萎縮パターンを明らかにする事を目的とした．【対象】MMSEとRBMTが正常で幻覚，妄想 を認めないParkinson病（PD-N）群，24例（男性7，女性17）平均年齢 70.7±5.0歳，MMSE 26.5±2.0，RBMT sps 20.0±2.6．Parkinson症候と幻視を認めるDLB-vis群，27例（男性11例，女性16例）平均年齢 73.9±7.3歳，MMSE 21.9±7.4，RBMT sps 13.5±7.2．Parkinson症候と幻視に加え妄想を認めるDLB-vis-del群，21例（男性8例，女性13例）平均年齢 75.4±5.5歳，MMSE 16.7±9.3，RBMT sps 10.4±8.3の3群を対象とした．DLBの診断には1年ルールを適用せずにprobable DLBと診断された症例を対象とした．年齢は3群間に差なし．【方法】SPGR法によるMRIを施行して得られた1.3mm厚の矢状断画像を，Statistical Parametric Mapping8（SPM8）を用いて位置補正，灰白質抽出，解剖学的標準化と平滑化を行った．SPM8を用いた3群間のt-検定により脳萎縮部位を比較検討した．$p<0.05$を有意と判定した．【結果】PD-N群と比較すると，DLB- vis群，DLB-vis-del群ともに後頭葉，頭頂葉，前頭葉，帯状回の灰白質萎縮が最も強かった．DLB-vis-del群ではDLB- vis群と比較して両側の島灰白質の萎縮が明らかであった．【考察】島の皮質萎縮が妄想に関連すると推察され，DLBの妄想に島とその周囲の血流低下が関連しているとする報告に一致した．【結論】DLB症例の妄想に島の機能障害が関連しているかもしれない．

P(4)-125
ストレス負荷後唾液中αアミラーゼ濃度のパーキンソン病バイオマーカーとしての有用性

東邦大学医療センター大森病院神経内科
川邉清一，三浦　健，石川裕一，平山剛久，高澤隆紀，村田貴代子，
岩本康之介，狩野　修，池田　憲，岩崎泰雄

【目的】ストレス負荷後唾液中αアミラーゼ濃度（sAA）がパーキンソン病患者（PD）のバイオマーカーとして有用であるか調べた．【方法】PD患者とcontrolとしてPD以外の神経疾患患者に書面で同意を得て今回の研究に参加していただいた．精神的ストレス負荷前，後で唾液を採取しsAAを測定した．精神的ストレス負荷の方法としては100から連続して7をひく暗算を3分間行った．途中で間違えたときには100に戻って再開し，3以内に終えてしまった時には1000から連続して7を引く暗算を続けて行った．【結果】PD患者群15人（男性11人女性4人，平均年齢72.1歳（60-91歳）），control群15人（男性10人，女性5人，平均年齢73.4歳（62-89歳））．ストレス負荷前後でcontrol群では有意にsAAが上昇していた（負荷前47.5 KU/l，負荷後158.6 KU/l $p=0.012$）のに対してPD患者群では有意な上昇は見られなかった（負荷前70.07 KU/l，負荷後77.1 KU/l $p=0.724$）．ストレス負荷後sAAはPD患者群ではcontrol群に比べて有意に低かった（$p=0.04$）．ストレス負荷前後のsAAの差（delta sAA）もControl群に比べてPD患者群で有意に小さかった（Control 111.1 KU/l，PD 6.5 KU/l $p<0.002$）．PD患者群でH&Y1-2の患者とH&Y3-5の患者でdelta sAAに有意差が認められた（$p=0.04$）．UPDRS part3と負荷後sAAは有意な相関を示した（$p=0.039$）．MIBG心筋シンチのH/M比や起立性低血圧の有無，CVRRとsAAとの間に有意な関連は見られなかった．【結論】sAAはPDのバイオマーカーとして有用であると考えられた．

P(4)-126
パーキンソン病関連疾患における血清インスリン様成長因子1と臨床特徴との関連性

[1]獨協医科大学病院神経内科，[2]獨協医科大学越谷病院神経内科
沼尾文香[1]，鈴木圭輔[1]，宮本雅之[1]，宮本智之[2]，平田幸一[1]

【目的】インスリン様成長因子1（IGF-1）はパーキンソン病（PD）の動物モデルにおいて神経保護効果があることが報告されている．一方，臨床研究においてはPDや多系統萎縮症（MSA）患者では健常者に比べて血清IGF-1値の増加が報告されている．しかし，これらのPD関連疾患における血清IGF-1値と臨床的特徴との関連性については明らかにされていない．【方法】パーキンソニズムの精査目的に入院したPD 58例，MSA 22例，進行性核上性麻痺（PSP）12例を対象とし，患者背景，UPDRS-III（運動機能），カード型の嗅覚同定検査，心筋MIBG検査と血清IGF-1値との関連性について検討した．血清IGF-1，成長ホルモン（GH）の採血は早朝空腹時に施行した．【結果】PDでは血清IGF-1値は年齢，疾患重症度，運動機能と負の相関を示した．心筋MIBG検査で早期像・後期像のそれぞれのH/Mや，嗅覚同定検査との間に相関は認められなかった．PD群，MSA群，PSP群における比較ではMSA群ではPD群に比べ血清IGF-1値が高かった（120.6±55.6 vs. 155.6±58.8 ng/ml）．血清GH値は各疾患群の間で有意差はみられなかった．MSAではIGF-1値は年齢のみと負の相関を示した．PSPではIGF-1値は他の臨床パラメーターと有意な相関を示さなかった．【結論】PDでは血清IGF-1値の低下は疾患進行に伴う運動障害を反映した変化である可能性がある．血清IGF-1値の変化がPD関連疾患における病態進行の差異を反映しているものなのか，さらなる検討が必要である．

P(4)-127
パーキンソン病患者の痛みに関するアンケート調査から

高知大学病院老年病科・神経内科
森田ゆかり，大崎康史

【目的】パーキンソン病（PD）の非運動症状に「痛み」があり，PD患者のQOLを損なう要因の1つと考えられている．我々の神経内科外来通院中のPD患者を対象に，臨床症状や重症度を評価し，痛みに関するアンケート調査を行い，その性質，部位などを検討した．本年度は対象とする病院数を増やし，昨年までの結果と合わせて検討を行った．【方法】神経内科外来通院中のPD患者の発症年齢，Hoehn Yahr重症度（H-Y），L-ドパ量（LD），L-ドパ換算量（LED）を調査した．同時にアンケート用紙を配布し，郵送で回収した．痛みに関する質問はBrief Pain Inventory日本語版（BPI-J）を使用し，痛みの有無，痛みの範囲の図示，痛みの程度と治療効果，痛みが生活に与える影響について0～10（または0～100%）を11段階にわけてスコア化した．【結果】配布した119名のうち回収できたのが103名（87%）であった．このうち69名（67%）が何らかの痛みを有すると解答した．痛みあり群（69名）と痛みなし群（34名）で比較してみると，平均年齢はあり群で72±10歳，なし群71±10歳，罹病期間はあり群で6±5年，なし群で8±6年，H-Y重症度は3，3であった．抗PD薬の投与量平均は，LDがあり群で302±161mg，なし群で309±196mg，LEDはあり群では394±226mg，なし群では408±250mgであった．痛みの部位は多彩であり，一定の傾向は見られなかった．痛みが生活に与える影響では，通常の仕事，歩行能力，生活を楽しむこと，日常生活の全般的活動，の支障となる程度が高かった.【結論】今回の検討では痛みの有無と重症度，罹病期間，年齢，抗PD薬の投与量の間に有意差はなかったが，痛みが生活の支障となった程度が明らかになった．

P(4)-128
電流知覚閾値を用いたParkinson病の感覚障害の検討
ー多系統萎縮症・健常対照との比較

[1]香川大学医学部神経難病講座，[2]香川大学医学部消化器神経内科，[3]香川大学健康科学
池田和代[1]，出口一志[2]，久米広大[2]，鎌田正紀[1]，峠　哲男[2,3]，正木　勉[2]

【目的】疼痛を含む感覚障害はパーキンソン病（PD）の代表的な非運動症状であるが，その一因として皮膚生検で示された表皮内神経線維や小径線維の減少，交感神経線維内のレビー小体の関与が考えられる．本研究ではPDにおける各感覚神経線維（Aβ=大径有髄，Aδ=小径有髄，C=無髄）の電流知覚閾値（Current perception threshold: CPT）を評価し，多系統萎縮症（MSA）との差異についても明らかにする．【方法】対象はPD28例，MSA20例，健常対照（C）28例．Neurometerを用いて両側下腿外踝後方のCPTを測定し3群間で比較した．PD群ではCPTとYahr重症度，罹病期間，MIBG心筋シンチ，起立性低血圧，バルサルバ比との関連も検討した.【結果】Aβ線維のCPTはPD（平均424）がC（295）よりも有意に高値であった（p＜0.05）．Aδ線維およびC線維のCPTは，PD（Aδ107，C75）がMSA（Aδ49，C23）およびC（Aδ60，C17）よりも有意に高値であった（p＜0.05）．PDの各CPTとYahr重症度，罹病期間，MIBG心筋シンチ，起立性低血圧，バルサルバ比との間に有意な相関はなかった．ROC解析の結果，Aδ線維ではカットオフ値67.5でPDとCを感度82%，特異度68%，カットオフ値62でPDとMSAを感度82%，特異度75%で識別可能であった．C線維ではカットオフ値34でPDとCを感度82%，特異度93%，カットオフ値31でPDとMSAを感度86%，特異度80%で識別可能であった．【結論】PDにおけるAδおよびC線維のCPT上昇は皮膚生検の所見と矛盾しなかった．またC線維のCPTはPDとMSAを高い感度と特異度で識別可能であったが，この結果はPDとMSAの真皮内における小径線維密度の違いを反映したものと考えられた．

P(4)-129
レム睡眠行動異常症における嗅覚同定検査の評価
ーカード型とスティック型の比較検討ー

[1]獨協医科大学越谷病院神経内科，[2]獨協医科大学内科学（神経），[3]獨協医科大学病院睡眠医療センター
宮本智之[1]，宮本雅之[2,3]，鈴木圭輔[2]，岩波正興[1]，小川知宏[1]，西林百佳[1]，横田隆子[1]，沼尾文香[2]，滝口義晃[1]，平田幸一[2]

【目的】パーキンソン関連疾患において，日本人向けに開発された嗅覚同定検査であるOpen Essence（カード型）とOSIT-J（スティック型）との比較検討をおこなった．【方法】Open Essence（カード型）を用いてパーキンソン病（PD群）29例（男 13例，女 16例，平均年齢 65.0±10.1歳），多系統萎縮症（MSA）5例（男1例，女 4例，平均年齢 65.0±6.0歳），レム睡眠行動異常症（IRBD群）31例（男24例，女 7例，平均年齢 65.0±8.1歳）に対して嗅覚同定能の比較検討を行った．嗅覚同定検査の正常範囲をカットオフ 8点（12点満点）と定義した．MMSE 24未満の症例は除外した．別施設で，IRBD群（27例，男 24例，女 3例）のみスティック型とカード型を平均 50.8±41.9日（全例3か月未満）の間隔でそれぞれを施行し比較検討した．【結果】IRBD群では4.5±2.9，PD群では3.8±2.4，MSA群では8.0±2.0であった．カード型 8点未満の症例はIRBD群 26例（83.8%），PD群 28例（96.6%），MSA群 2例（40%）であった．IRBD群においてカード型 4.1±2.3とスティック型 4.7±2.6の成績に差を認めなかった．【結論】カード型と従来のスティック型の両者の成績に違いはなく嗅覚同定検査の評価が可能である．IRBD群と PD群ではMSA群と比べて嗅覚同定検査の成績が低く，レビー小体関連疾患に共通する病態基盤の存在が推察される．

P(4)-130
脳磁図（MEG）装置を用いたパーキンソン病患者でのMismatch Negativityの計測

[1]大阪保健医療大学臨床研究センター，[2]藤田神経内科クリニック
阿部和夫[1,2]，高坂美智[2]，秋山尚之[2]，山本雅也[2]，藤田真佐之[2]

【目的】脳磁図（MEG）装置を用いて，パーキンソン病患者（PD）を対象として，Odd ball課題を行い，前頭葉や側頭葉での誘発磁場におけるMismatch Negativity（MMNm）の潜時を計測した【方法】対象は，外来を受診しているパーキンソン病患者（PD）11名（男性7名，女性4名，平均年齢71±5.1歳）．認知症の評価はMini Mental State Exmination（MMSE）およびFrotal Assessment Battery（FAB）を用いた．Odd ball課題には，持続時間100msで1.0KHzの純音を標準音とし，持続時間100msで2.0KHz の純音を標的音として用いた．両耳から標的音を全刺激の20%与え，標準音は全刺激の80%与えることを1セクションとして2回繰り返した．標準音と標的音の順番は無作為に設定し，刺激音の間隔は100msで設定した．被検者は，標的音が聞こえた時にボタンを押し，標的音の個数を数えるように教示されている．MEGによる測定は，前頭型204チャンネルシステム装置（Neuromag社製）を用いた．【結果】PD患者の重症度はHoehn-Yahr Stageで3.0±0.6（平均±標準偏差），MMSEの総点は27.0±1.5であり，全員が25点以上であった．しかし，FABの総点は，13.6±1.3と低下しており，8名が14点以下であった．Odd ball課題では，前頭葉および側頭葉で測定したMMNm潜時は，それぞれ平均122±22msecと平均489±59msecであり，11名中7名で，amnestic MCIと診断するカットオフ値（110msと450ms）よりも延長していた．さらに，潜時が延長していたPD患者では，正常であったPD患者よりもFABの総点が低い傾向があった．【結論】対象としたPD患者では，明らかな認知症を有する患者は含まれていなかったが，MEGのOdd ball課題でのMMNmの潜時延長がみとめられ，注意機能障害がPDの高次脳機能障害に関係しており，MEGにより検出および経過観察を行い得る可能性が示唆された．

P(4)-131
パーキンソン症候群に認められる特発性正常圧水頭症の画像所見の検討

国立病院機構大牟田病院神経内科
渡邉暁博，藤本雄一，後藤和也，菅原三和，荒畑　創，笹ヶ迫直一，古谷博和，藤井直樹

【目的】神経変性疾患において脳画像上，側脳室の拡大を呈す症例をしばしば経験する．神経変性疾患において脳画像上，側脳室の拡大を呈す症例をしばしば経験する．我々は2011年と2012年の本学会でパーキンソン症候群の一部の症例で，iNPHに特徴的とされるMRI画像所見を呈すものがあることを示した．今回我々はパーキンソン症候群である進行性核上性麻痺（PSP）と大脳皮質基底核変性症候群（CBS）と多系統萎縮症（MSA）においてiNPHに特徴とされるMRIの画像所見の頻度を横断的に検討した．【方法】2012年1月から12月までに外来受診または入院した患者で頭部MRIの撮影歴のあるPSPとCBSとMSAの症例を対象とした．それぞれについてEvans indexの値とiNPHに特徴とされるMRIの画像所見でDisproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus（DESH）の頻度について評価した．【結果】PSP 17例のうちEvans index 0.3以上が7例で，3例（17.6%）にDESHを認めた．CBS 11例のうちEvans index 0.3以上が6例で，2例（18.1%）にDESHを認めた．MSA 13例のうちEvans index 0.3以上が7例で，DESHを認めた症例はいなかった．ただし，それぞれの頻度に疾患別の有意差を認めなかった．【結論】PSPとCBSの一部の症例では，iNPHに特徴的とされるDESHを呈すものがあることを示した．疾患別の頻度の違いについては症例の蓄積が必要であると考えられた．

P(4)-132
特発性正常圧水頭症（iNPH）合併各種神経疾患症例におけるタップテストの有効性

[1]横浜市立脳血管医療センター神経内科，[2]横浜市立脳血管医療センター脳神経血管内治療科，[3]横浜市立脳血管医療センター脳神経外科
金塚陽一[1]，山本正博[1]，桔梗英幸[1]，今関良子[1]，甘利和光[2]，清水　暁[3]，望月崇弘[3]，宮崎朋子[3]

【目的】特発性正常圧水頭症（iNPH）は，歩行障害を中心とした臨床像を呈し適切な加療により症状の改善を得られる可能性がある病態である．各種神経疾患患者において合併が疑われた症例でのタップテストの有効性について検討した．【方法】2008年1月1日より2012年12月7日の間に歩行障害および頭部画像上DESH（disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus）を認めiNPHを考慮しタップテストを施行した患者35名のうち各種神経疾患を有する症例 23名を対象に解析した．【結果】各種神経疾患症例23名は，脳卒中症例18名（多発性脳梗塞16名，橋ラクナ梗塞1名，右被殻梗塞1名），パーキンソン病症例3名，進行性核上性麻痺患者2名であり平均年齢は77.5（68-89）歳であった．Evans indexは平均0.34（0.3-0.41）であり，認知機能低下を21名（91%）に認め，うち14人（61%）がMCIであった．排尿障害は16名（70%）にて認められた．タップテストにて平均34（12-44）mlの脳脊髄液排除後，脳卒中症例にて18名中12名（67%）の歩行障害，17名中4名（24%）の認知機能，13名中4名（31%）の排尿障害の改善を認めた．パーキンソン病症例にて3名中3名（100%）の歩行障害，2名中1名（50%）の認知機能の改善を認め，進行性核上性麻痺症例にて2名中2名（100%）の歩行障害，2名中1名（50%）の認知機能の改善を認めた．【結論】歩行障害を有する各種神経疾患患者において，頭部画像検査およびタップテストを施行しiNPH合併を診断し加療を行うことは患者のQOL改善において重要であると考える．

P(4)-133
正常圧水頭症におけるシャント前後での脳内代謝産物の変化
ー1H-MRSを用いてー

武田病院神経脳血管センター
渡邉裕子，中嶋勝喜，白樫義知，川崎照晃，近藤誉之，八木秀雄，秋口一郎

【目的】正常圧水頭症（iNPH）の術後の効果判定の指標は症状改善であり，診断の際に重きを置かれる画像では形態学的変化としては捉えられない．そこで，シャント術前後での，生化学的・代謝変化を数量として捉える試みとして，プロトンMRスペクトロスコピー（以下1H-MRS）用い，シャント術前後で比較検討した．【方法】日本正常圧水頭症治療ガイドラインによるdefinite iNPH 11症例に対し，V-P（またはL-P）シャント前後で，1H-MRSを用いて，左基底核における脳内代謝産物，N-アセチルアスパラギン酸（以下NAA），ミオイノシトール（以下mIs），コリン（以下Cho），クレアチン（以下Cr）を比較した．使用機器は東芝製VISART　MRI 1.5T.【結果】シャント前後で，Cho，Crに変化はみられなかったが，NAA，mIsはシャント後，統計的に有意に上昇した．（いずれもP＜0.05）【結論】シャント後，症状が改善したdefinite iNPHでは，基底核における神経細胞の代謝機能改善が示唆された．したがって1H-MRSはiNPHの診断や術後効果判定に有用な検査である可能性がある．また，特定の代謝産物の上昇はiNPHの病態解明の一助になる可能性をも包含していると考えられた．

P(4)-134
Blake's pouch cyst 2症例の臨床的特徴の検討

筑波大学病院神経内科
山口哲人，石井一弘，金澤智美，儘田直美，塩谷彩子，玉岡　晃

【目的】Blake's pouch cystとは，胎生8～10週にMagendie孔が正常に開口せず第4脳室後壁が小脳延髄槽へ嚢胞状に突出することにより生じた後頭蓋窩嚢胞で，稀な先天奇形である．Blake's pouch cystでは，正常圧水頭症と同様に成人期にパーキンソニズムや認知機能障害を呈する事がある．本疾患の臨床像について検討する．【方法】頭部MRI検査にてBlake's pouch cystと診断した成人2症例について，臨床所見，画像所見，治療経過を検討した．【結果】症例1は58歳男性．26歳時に頭痛が出現し，水頭症と診断されVP-shunt術を施行された．55歳時に歩行障害，振戦が出現し，パーキンソン病として加療されたが，抗パーキンソン病薬への反応は不良であった．神経学的所見では，寡動，右上下肢優位の振戦と固縮，頚部固縮，垂直性眼球運動障害，認知機能障害，尿失禁を認めた．腰椎穿刺施行後にパーキンソニズムが悪化した．症例2は68歳男性．65歳より歩行障害と転倒傾向，尿失禁，認知機能障害が進行した．神経学的所見では，寡動，右上下肢優位の固縮と失調を認め，歩行は小刻みであり，すくみ足，姿勢反射障害も見られた．タップテストでは歩行障害が悪化した．頭部MRI検査では2例とも全脳室拡大，小脳延髄槽の拡大，小脳の挙上，3D heavy T2強調像にて小脳延髄槽の嚢胞状構造および嚢胞上縁に第4脳室脈絡叢を認め，Blake's pouch cystと診断した．症例1ではCFS flow imagingにて第3脳室-第4脳室間のto and fro型のflowを認め，第4脳室-嚢胞間のflowは確認されなかった．症例1では第3脳室開窓術を施行し，症状の改善を得た．【結論】Blake's pouch cystの成人例では左右差のあるパーキンソニズムを呈することがあり，パーキンソン病や大脳皮質基底核症候群等との鑑別が必要になる．頭部MRI検査では3D heavy T2強調像およびCSF flow imagingが診断に有用である．腰椎穿刺は症状を悪化させる可能性があり，注意を要する．

P(4)-135
中脳水道狭窄症に対するVPシャント関連パーキンソニズム：
レボドパ不応例の検討

[1]秋田大学医学部神経内科，[2]東北大学医学部脳神経外科
大川　聡[1]，三瓶　結[1]，武田芳子[1]，松田雅純[1]，華園　晃[1]，鎌田幸子[1]，
菅原正伯[1]，遠藤俊毅[2]，大西洋英[1]

【目的】中脳水道狭窄症（AS）による閉塞性水頭症に対し脳室腹腔（VP）シャントを施行，水頭症改善後にパーキンソニズムを発症する事がある．多くはレボドパ反応性でParinaud's syndromeや痙性などを伴う．VPシャントによりテント上下間圧勾配に急激な変化が生じ，presynaptic dopaminergic system，中脳水道周囲，錐体路を含む中脳吻側部が障害される病態が推定されている．今回我々は，同様のパーキンソニズムにてレボドパ不応例の病態と治療について検討した．【方法】2例の臨床経過解析に文献的考察を加えた．【結果】ASの原因は症例1:特発性，症例2:第4脳室腫瘍摘出時出血であった．2例ともVPシャント後に脳室サイズは変動しスリット脳室に至った．その過程でParinaud's syndrome，痙性と供にパーキンソニズムを発症したが，レボドパ製剤は各々1200，900mg/dayまで増量し無効であった．症例1のシャント再建は無効，症例2のlumbar tap testは一時的改善を示した．症例1はシャントバルブ圧上昇にてUPDRS part III 60→12，Barthel index（BI）0→80と改善，症例2では第三脳室底開窓術（ETV）後に脳室サイズは安定，症状にレボドパ反応性が生まれた．1200mg/dayの維持量とリハビリにてUPDRS part III 51→10，BI 0→55への改善を維持し，球麻痺，起立性低血圧は腫瘍摘出術後遺症と考えられた．2例と同様のレボドパ不応例は3例報告されていた．うち2例がVPシャント後スリット脳室を呈し，各々，ETVのみで完全寛解，lumbar tap testにて一時的改善を示した．【結論】ASに対するVPシャント後のレボドパ不応性パーキンソニズムでは，slit ventricle syndrome（SVS）で見られるテント上脳室圧低下・変動がpostsynaptic dopaminergic systemを可逆性に障害する病態が考えられる．presynaptic dopaminergic systemの不可逆性障害を伴う場合があり，SVS治療が有効性を示さない場合はレボドパ製剤再投与を試みるべきである．

P(4)-136
神経学資源の国内分布

長崎大学医歯薬学総合研究科創薬科学
池田正行

【目的】神経内科専門医，教育施設，神経疾患の国内分布を調査し，神経学の診療，教育，研究の基礎資料とする．【方法】厚生労働省および神経学会の公開資料に基づき，都道府県別に，神経内科専門医数（以下専門医数），教育施設数，脳血管障害（CVD）による死亡，パーキンソン病（PD）/多発性硬化症（MS）患者数（受給者証数）を単位人口あたりで算出し，2006年（以下06年）に行った調査結果と比較検討した．【結果】単位人口あたりの専門医数は，一般の医師数のように西南日本で多い傾向はなかったが，都道府県間で最大4.8倍（06年は7.3倍），教育施設数あたりの人口も7.8倍（06年は20倍）の差があった．CVDによる死亡率は東北，北陸，山陰地方などで高かった．CVDによる死亡率/専門医数比は，都道府県間で最大6.3倍（06年は7.8倍）の差があったが，ごく一部の県を除いて06年より減少していた．単位人口あたりのMS患者数は，全ての都道府県で06年と比較して増加しており，地域別では北海道，東北，北陸に多く，最高の北海道で10万人あたり20人，最低の沖縄で4人だった．一専門医あたりのMS患者数は，都道府県間で最大5.3倍（06年は8.7倍）の差があった．単位人口あたりのPD患者数は，06年と同様，西南日本に多い傾向にあったが，06年と比較し宮城県（8%減少）を除く全ての都道府県で22-56%増加していた．地域別では，最高の山口県で10万人あたり146人，最低の山梨県で53人だった．一専門医あたりのPD患者数は都道府県間で最大4.7倍（06年は5.6倍）の差があった．【結論】専門医数の地域間差が縮小することにより，全ての指標において都道府県間の差が06年よりも 縮小していた．神経学の診療，教育，研究を推進するためには，地域ごとに，また，専門医，教育施設，神経疾患ごとに大きく異なる神経学資源の分布をふまえる必要がある．

P(4)-137
パーキンソン病における気分・感情状態の特徴と日本版POMSの有用性の検討

国立精神・神経医療研究センター神経内科
小林　恵，川端康尋，古澤嘉彦，村田美穂

【目的】パーキンソン病（PD）では不安やうつを認めることが多く，専門医受診を判断するための客観的評価が必要である．今回PDにおける気分・感情状態の特徴を日本版POMS（Profile of Mood States）の評価を用いて検討し，本尺度の有用性を検討した．日本版POMSは緊張-不安（T-A），抑うつ-落込み（D），怒り-敵意（A-H），活気（V），疲労（F），混乱（C）を同時に測定し，得点を健常（1群），他の訴えと合わせ専門医を受診させるか否かを判断する（2群），専門医の受診を考慮する必要あり（3群）の3水準に分類できる．【方法】日本版POMS実施者でMMSE得点24点以上のPD入院患者62名（男性27名，女性35名，平均年齢66.6±9.6歳，平均罹病期間8.1±5.1年，平均H-Y重症度2.8±0.8）を対象としてPOMS得点をT得点に換算し標準値との違い，性別，年齢を検討した．続いて対象者の内60歳以上の51名（男性21名，女性30名，平均年齢70.0±6.1歳，平均罹病期間8.0±5.3年，平均H-Y重症度2.8±0.9）のPOMS得点を水準別に昇順で1群，2群，3群に分類しT-A，D，A-H，F，C全合計平均得点と罹病期間，H-Y重症度を検討した．【結果】PD患者POMS得点は標準値をT-A，D，A-H，F，Cで上回りVで下回った．水準別3群該当者はT-A3名（5.9%），D11名（21.6%），A-H2名（3.9%），V0名（0.0%），F7名（13.7%），C13名（25.5%）であった．また全項目1群が12名（23.5%），全項目2・3群の混在が3名（5.9%），2項目以上で2・3群の混在が16名（31.4%）存在した．各水準でH-Y重症度との間に強い相関があった．【結論】日本版POMSはPD患者においても専門医受診を判断するための客観的評価尺度となる．

P(4)-138
新版TEG-Ⅱによるパーキンソン病患者の性格傾向の検討

国立精神・神経医療研究センター神経内科
川端康尋，小林　恵，古澤嘉彦，村田美穂

【目的】新版TEG-Ⅱ（Tokyo University Egogram New Ver.2）は心理療法の交流分析理論を基盤とし，自我状態の測定を目的としている．交流分析は「人間の心と行動に関するパーソナリティ理論であり，同時に，人間の成長と変化を目指す心理療法の一体系」，自我状態は「思考，感情，行動パターンを包括したもの」と定義されている．測定される自我状態は「批判的親」（Critical Parent：CP），「養育的親」（Nurturing Parent：NP），「成人」（Adult：A），「自由な子ども」（Free Child：FC），「順応した子ども」（Adapted Child：AC）の因子がある．パーキンソン病（PD）患者の心理的側面の検討のため，新版TEG-Ⅱを実施した．【方法】PD患者37名（男性18名，女性19名，平均年齢66.9歳，平均罹病期間8.0年，平均H-Y重症度2.8，MMSE≧24）を対象とし，男女別に新版TEG-Ⅱの各因子をPD患者の平均値と標準値とで比べた．【結果】PD患者（男性CP12.2，NP13.1，A11.8，FC9.2，AC7.1：女性CP11.6，NP15.4，A10.1，FC10.0，AC9.5）と標準値（男性CP12.5，NP13.7，A12.5，FC12.4，AC11.1：女性CP12.2，NP14.3，A10.9，FC13.3，AC11.7）を比較するとPD患者では男女ともにFC，ACがやや低かった．また各因子とH-Y重症度とは有意な相関はなかった．【結論】FCが低い場合「感情を抑制し素直に表現できないため物事を楽しめない，沈みがちである」傾向が強く，またACが低い場合「非協力的で融通がきかず，他人に惑わされない」傾向が強いとされている．重症度とは関係なく，こうした傾向がPD患者全般の特徴である可能性が示唆された．

P(4)-139
パーキンソン病におけるアンヘドニアと臨床症状との関連について

[1]兵庫医科大学内科学総合診療科，[2]戸田内科・リハビリテーション科，[3]愛媛県立中央病院神経内科，[4]京都南病院リハビリテーション科
松井聖博[1]，立花久大[1]，山西敏之[1]，小畔美弥子[1]，松谷　聡[1]，松原健太[1]，橋本満喜子[1]，奥　智子[1]，川端啓太[1]，戸田和夫[2]，奥田文悟[3]，岡　伸幸[4]

【目的】パーキンソン病 (PD) では非運動症状としてアンヘドニアはよく知られているが，臨床症状との関係を検討した報告は少ない．今回我々はPD患者のアンヘドニアを評価し，様々の臨床的事項さらにQOLとの関連につき検討した．【方法】対象は臨床的にPDと診断した117例 (平均69.4歳) である．アンヘドニアは Naith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) を用いて評価した．同時にBDI-IIでうつを，やる気スコアを用いてアパシーを，STAI を用いて不安を，PDQ-39を用いてQOLを検討した．また全般的知的機能はMMSEを用いて，パーキンソン病の重症度はYahr stage，UPDRSを用いて検討した．【結果】アンヘドニア (SHAPS スコア≧3) は117例中18例 (15.4%) に認められた．18例のそれぞれはうつ，アパシー，不安のいずれかを1つ以上有していた．SHAPS スコアは Yahr stage (P＜0.001)，やる気スコア (P＜0.001)，STAI スコア (P＜0.001)，PDQ-39スコア (P＜0.001) と相関していた．一方，SHAPS スコアは性，年齢，罹病期間，MMSEスコア，l-dopa1日量との相関はみられなかった．【結論】アンヘドニアは非運動症状のうつ，アパシー，不安の重症度と，またYahr stageで評価した運動症状ともよく相関していた．さらにQOLとも有意に関連していた．

P(4)-140
パーキンソン病におけるautomatic behavior

[1]順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院神経内科，[2]順天堂大学脳神経内科
布施木景子[1]，頼高朝子[1]，服部信孝[2]，森　秀生[1]

【目的】私どもはパーキンソン病 (PD) 患者において会話やメール，書字の過程で関連のない文章を無自覚に挿入してしまうという新奇の現象を，Unrelated Communication Interlude (UCI) ―関連なき文章挿入―として報告した (Parkinsonism Relat Disord. 2012)．UCIはautomatic behaviorの一種と解釈したが，PDで言語面以外での新たなautomatic behaviorを報告し，UCIと比較する．【方法】UCIと非言語面でのautomatic behaviorを示す患者に対して神経心理検査としてMMSE，FAB，ベック抑うつ評価尺度 (BDI)，ウェクスラー記憶検査より論理的記憶ⅠとⅡを施行した．Epworth Sleepiness Scale (ESS) にて日中の眠気を評価，合わせて行動異常及び幻覚に関する聞き取りをし，服薬状況のレビューを行った．【結果】非言語面でのautomatic behaviorがみられたPD患者が4名見つかった．非言語面でのautomatic behaviorとしては，焦げた布巾を発見した，作りたての料理がゴミ箱に捨ててあった，冷蔵庫の中からたわし，たばこが見つかった等のエピソードがあったが，いずれの例でも患者本人には全くその行動をした自覚や記憶がなかった．年齢は44歳～68歳で，患者はいずれも女性であった．4名とも認知症はなく，MMSE，FABを実施しえた3名ではMMSE は27/30以上，FABはいずれも18/18である．BDIは13～26，論理的記憶のⅠは6/50～2/50，Ⅱは5/50～16/50，ESSは5～16である．衝動制御障害 (ICD) のPundingが2名でみられた．いずれの例も患者は眠気を自覚している．一方，UCIの8名のPD患者はいずれも男性で，年齢は50～74歳，認知症は2名以外になく，7名は就業されて活発に仕事を行っていた．また4名でICDがみられた．ESSは9～23であったが4名は日中の眠気を感じていた．【結論】非言語面のautomatic behaviorのPD患者は認知症がなく，ICDがみられたり，眠気が関連しているという点で言語面のautomatic behaviorであるUCIと共通している．

P(4)-141
悪性症候群の再発に関与する臨床的要因の検討

[1]和歌山ろうさい病院神経内科，[2]和歌山県立医科大学神経内科
中山宜昭[1]，石本進士[1]，伊東秀文[2]

【目的】悪性症候群 (MS) はパーキンソン病 (PD) 患者において時に発症する病態である．しかし同一患者に複数回生じる症例もあり，個体側の誘因は必ずしも明らかではない．近年経験したMS症例を検討し，特に複数回の発症を呈した症例についてその臨床的特徴を考察した．【方法】外来にて加療中であったPD患者81名のうち，過去3年間にMSを発症した者を抽出した．複数回発症した群を再発群，1回のみ発症した群を単回群とした．抽出された患者の全てのMSエピソードについて，誘因，発症前1ヶ月間の治療薬変更の有無，発症時のHoehn and Yahrの重症度分類 (H-Y)，治療薬，薬の管理方法，療養環境，認知機能障害の有無，治療経過を調べた．【結果】8名の患者が抽出された．うち再発群は3名で，患者Aは6回，患者Bは2回，患者Cは2回のMSエピソードを有していた．患者AとBには認知機能障害を認めた．患者Aは家族3人と同居していたが，発達障害を持つ娘との精神的な絆が強く，主な介護を娘に行われ，介護サービス使用を拒否し，薬を自己管理していた．その間に5回MSを発症した．患者Bは独居で，介護サービスを使用していたが，薬は自己管理で，介護者が時々内服を確認していた．患者Cは精神障害を有する息子との二人暮らしで，介護サービスを使用していたが，薬は自己管理で，介護者が時々内服を確認していた．単回群では日中独居となる患者が1名いたが，その他は介護を問題なく行える家族と同居していた．再発群のいずれのMSエピソードでも，発症前1ヶ月間の治療薬変更はなく，抗精神病薬の内服はなかった．発症時のH-Y stageは再発群，単回群ともstage Ⅲが最多であった．Stage Ⅲにて発症した各エピソードでの内服薬のL-dopa equivalent doseは，両群間で有意差を認めなかった．治療への反応に両群間で差は認められなかった．【結論】悪性症候群の発症抑制には，薬の管理や療養環境への監視，介入が重要になると考えられた．

P(4)-142
MSA-Pの臨床像と自然史

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科
城　崇之，金井数明，西岡健弥，高梨雅史，波田野琢，服部信孝

【目的】多系統萎縮症 (MSA) はMSA-CとMSA-Pの2つに分類されるが，欧米ではMSA-Pの頻度が高いとされ，本邦ではMSA-Cの頻度が高いとされる．これはMSA患者の遺伝的バックグラウンドの違いを反映している可能性があるが，一方でその施設を受診するパーキンソン症候群患者の数や比率によって影響を受けている可能性もある．パーキンソン病患者とMSA-P患者を早期に区別することは難しいとされ，欧米よりMSA-P診断を目的とする疫学研究も報告されているが，もし本邦と欧米のMSA患者の間に遺伝的バックグラウンドに差異があるなら，MSA-P患者の臨床像もその影響を受けお互いに異なる可能性もあり，欧米の疫学研究の成果を直ちに利用できない可能性もある．このため本邦におけるMSA-P患者の臨床像・自然史を明確にすることは重要である．【方法】MSA患者77名について，その臨床病型を調べた．またMSA-P患者について臨床症状･ADLなどを調査し，結果をこれまでの既報告データと比較した．【結果】今回の検討ではMSA患者においては，MSA-CとMSA-Pの比率は約1:2であり，これまでの本邦の多くの施設からの報告とは異なり，欧米からの報告に近かった．症状については，初発症状で首下がりで発症する患者が約1割を占め，欧米の報告とも矛盾しない臨床症状が認められる一方で，非薬剤性の情動障害を呈する患者は極めて少ないなど，本邦のMSA-P患者と欧米の患者ではいくつか臨床症状の差異が存在する可能性も示された．胃瘻造設は約3割，気管切開は約1割の患者で行われ，MSA-P患者に多く認められた．【結論】本邦のMSA-Pの臨床像や自然史は欧米のMSA-Pに関する報告と異なる可能性があり，今後の継続的な調査が必要である．

P(4)-143
Guam ALS/PDC mixed caseの疫学像の変遷と疾病学的意義の再評価

[1]関西医療大学附属診療所･神経内科，[2]上田クリニック，[3]上林神経内科クリニック
吉田宗平[1]，紀平為子[1]，上田高志[2]，上林雄史郎[3]，八瀬善郎[1]

【目的】Guam島ALSとPDの間には，両者の合併例 (mixed case) がある．それが，偶発的な (by chance) ものか，一連のスペクトル中の一病型かは，未だ不明である．今回，その疾病学的意義を疫学像の変遷から再検討した．【方法】NINCDS Research Center (NIH) 1958-1982年における登録症例 (ALS 243例，PD 268例およびmixed case 29例) 合計540例を用いて，年代別・年齢別に，ALSとPDの独立性の検定をFisher' s exact testにより，また，その関連性の強さ (相対危険度) をOdd ratio (OR) を指標として検討した．【結果】ALSとPDの平均年間発病率は，1973年～1982年の25年間で両者とも約1/3に著減した．しかし，mixed caseの発病率は，この間ほぼ一定であった．ALSとPDの独立性検定においては，年代別・年齢別にも共にmixed caseの存在は偶発的なもの (by chance) でないことが確確認された (p=0.003～0.000)．また，両者の関連性については，高い相対危険度 (OR) を示し，年代別では1960年545から1980年8191へと急上昇を示した．これは，ALSおよびPDの発病率の急激な低下とは逆の傾向を示した．また，年齢別では，ORは30歳代で3658と最高で，40，50歳代では，194，86と低下した．これと対応して病型は，50歳を境にALSからPD優位へと変化していた．【結論】1970年以降，Guam島ALSは消滅し，1950年以降生まれの発症はないとされ，PDも同様の変化をたどりつつある．それには，社会経済的な環境変化や何らかの強い生年コホート効果が指摘されているが，なお不明である．ALSとPDが減少する中でmixed caseは，外因に左右されない中核的な病型として一定の発病率を維持しており，by chanceなものとは考えられなかった．その意義について，最近のGuamや紀伊半島のALS-PDの疫学像の変化も踏まえ考察したい．

P(4)-144
紀伊半島南部ALS多発地域における生活習慣の変化に関する検討

[1]関西医療大学保健医療学部，[2]愛知県立大学看護学部，[3]名古屋文理大学健康生活学部，[4]関西医療大学保健看護学部，[5]三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学，[6]鈴鹿医療科学大学保健衛生学部
紀平為子[1]，岡本和士[2]，吉田宗平[1]，江上いすず[3]，岩井恵子[4]，和田幸子[4]，小久保康昌[5]，葛原茂樹[6]

【目的】紀伊半島南部では1960年代と比し最近ALS発症率の低下や発症年齢の高齢化など疫学的変化が認められ，外因の関与が推察されているが，その内容は必ずしも明らかではない．本研究ではALS発症頻度の低下と関連して1960年代と現在で当地区での生活習慣の変化を明らかにする．【方法】紀伊半島大島地区と対照地区住民を対象に自記式アンケート調査を実施した．食品摂取頻度，嗜好，仕事，身体疲労，飲み水を含む63項目の質問に，若い頃 (1960年代) と現在につき「よく食べる」「減多に食べない」等の2項選択で回答を求めた．大島地区では更に神経診察，嗅覚検査 (Open Essence，Wako) 等の検診を実施した．【結果】大島地区71名 (男性15，女性56，76.2±8.2歳)，対照地区10名が本研究に参加した．大島地区の食品摂取頻度では，1960年代に比し現在10ポイント以上減少した食品は，ごはん (1960年代89%，現在59%，以下同) を筆頭に，漬け物，味噌汁で，一方，増加したのは食パン (41%，76%)，野菜サラダ，卵料理，乳製品であった．魚介類や煮野菜は住民の80%が，肉料理は25-30%が「よく食べる」と回答し，年代による差はなかった．食品の入手は量販店利用が約30%増加した．仕事内容の頻度は，力仕事 (56%，10%) や漁業 (32%，7%)，水田は激減，畑仕事 (51%，39%) は軽度減少した．飲用に井戸水利用 (44%，1%) は著減し，水道水利用 (32%，87%) は増加した．現在野菜サラダを「よく食べる」と回答した住民は「減多に食べない」に比べ，体重，身長，握力，嗅覚検査で高値を示した (各々p ＜ 0.05)．【結論】紀伊半島南部地域での最近の生活習慣の変化として，食習慣の欧米化，食品調達の広域化，身体負荷の軽減が認められた．これらがALS発症率低下に関連するか今後さらに検討が必要である．

P(4)-145
長期経過した筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の臨床・画像所見及び遺伝子解析

[1]国立病院機構大牟田病院神経内科，[2]国立病院機構青森病院神経内科，[3]国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター，[4]村上華林堂病院，[5]岡山大学神経内科，[6]九州大学生体防御医学研究所，[7]九州大学生体防御病理
笹ヶ迫直一[1]，古谷博和[1]，渡邉暁博[1]，荒畑　創[1]，高田博仁[2]，小尾智一[3]，溝口功一[3]，菊池仁志[4]，松浦　徹[5]，本田裕之[6]，岩城　徹[6]，服巻保幸[7]，藤井直樹[1]

【目的】福岡県を中心としたALS症例の臨床所見，画像所見，遺伝子検査，病理所見の統計学的解析を行った．【方法】ALS患者91症例と26剖検例の臨床情報を集め，家族例2例，孤発例85例の*SOD1, FUS, TDP-43, CHMP2B, OPTN*遺伝子につき，さらに孤発例40例の*C9orf72*遺伝子について解析した．臨床所見の性別，認知症の有無，球症状，初発症状，MRI所見，剖検症例の神経病理所見（CERAD，Braak stage）を関連項目として，時間軸に発症後，経管栄養もしくは人工呼吸器装着までの期間（A），発症から観察期間終了までの全期間（B）をとって統計学的に解析した．【結果】家族例では*FUS*にH517PとR521Cのミスセンス変異を認め，孤発例では，*SOD1*（C146R），*FUS*（R521H），*OPTN*（A501S）のミスセンス変異をそれぞれ1症例に見出した．また孤発例ALS1名に*C9orf72*のリピート延長が見られた．臨床所見解析では，（A）（p=0.0043）と（B）（p=0.0105）で，認知症のある症例は有意に死亡までの期間が短い傾向があった．神経病理所見では老人斑の出現頻度を検討したCERAD分類と（A）でやや有意な傾向が認められた（p=0.077）．また球症状なしの症例は死亡までが長かった（p=0.0498）．初発症状の解析では，（A）は両側下肢発症者が最も遅く，両側上肢発症と球麻痺発症が早い傾向があった（p=0.0105）．【結論】臨床所見では，球症状と認知症がある症例で予後が悪くなる傾向があり，初発症状が両下肢発症の症例で予後が良くなる傾向が認められた．明らかな有意差は出なかったが，老人斑の出現頻度が高いと予後が悪くなる傾向があり，アルツハイマー病の病理所見の合併にも注目して症例を検討して行く必要があると考えられた．

P(4)-146
神経難病患者の入院医療に関する経済評価
ー多施設協同調査の結果報告（第二報）ー

[1]脳血管研究所美原記念病院医事課，[2]脳血管研究所美原記念病院神経内科
渡邉智則[1]，内田智久[1]，鈴木健太郎[2]，木村浩晃[2]，美原　盤[2]

【目的】平成24年度診療報酬改定において，「超・準重症児（者）入院診療加算」の対象から神経難病患者を除外すると通達された．これは，明らかに医療現場の実態にそぐわないものである．そこで，神経難病患者の入院医療に関する経済的評価について，多施設共同調査を実施した．【方法】対象は，調査協力を得られた7病院の13病棟（特殊疾患病棟5病棟，障害者病棟8病棟）とし，平成24年9月分の当該病棟の収支実績および診療実績等を用いて，病棟別収支と疾患別収支を原価計算により算出した．【結果】病棟別収支における①収益，②費用（人件費率），③利益率は，特殊疾患病棟で①3，780±2，129万円，②3，388±1，864万円（60±10%），③10±10%，障害者病棟で①3，955±955万円，②3，775±668円（71±10%），③3±11%であった．両病棟とも，平均在院日数が長く人件費率が低いほど利益率が高かった．また，療養病棟の全国平均と比べると，利益率では13病棟中10病棟で平均より低く，人件費率では11病棟で平均より高かった．疾患別収支における患者1人1日あたりの利益額は，特殊疾患病棟で神経難病群-483±5，409円，脳卒中後遺症群1，191±1，432円，その他群70±6，410円，障害者病棟で同じく-1，307±6，680円，3，076±1，272円，6，269±11，601円であった．両病棟とも，神経難病患者の損益を，脳卒中後遺症等で補填し病棟収支を維持している状況であった．【結論】神経難病患者を扱う病棟の経済状況は，同じ慢性期医療である療養病棟よりも厳しく，その要因は神経難病患者にかかるコストであると考えられた．診療報酬制度において，神経難病患者や当該病棟の実態を適切に評価することが望まれる．

P(4)-147
人工呼吸器装着筋萎縮性側索硬化症患者における深部静脈血栓症の検討

柳井医療センター神経内科
福場浩正，村田芳夫，山崎雅美，上利美智子，村岡省吾，原田　暁，宮地隆史，大森啓充

【目的】筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）患者では，全身の筋力低下が進行し，長期臥床状態となることが多い．長期臥床状態では下肢の運動機能の低下から，深部静脈血栓症（deep vein thrombosis: DVT）発症の危険性が高まることが予想される．この度，我々は人工呼吸器装着ALS患者におけるDVTの有無を検討した．【方法】人工呼吸器装着ALS入院患者13名（全例気管切開）に対し，GE-Healthcare LOGIQe（GEヘルスケア・ジャパン）：8-12MHz可変式リニアプローブを用いて下肢静脈超音波検査を施行し，下肢深部静脈についてDVTの評価を行った．【結果】年齢の中央値は69歳（57歳から78歳），男性8名，女性5名であった．人工呼吸管理期間の平均値は49か月（3か月から145か月），13例中経管栄養が11例（経鼻胃管1例，胃廔10例）であった．13例中3例（23%）に下肢のDVTを認めた．血栓の存在部位は右総大腿静脈+左総大腿静脈+左浅大腿静脈が1例，左浅大腿静脈+左腓腹静脈+左ヒラメ静脈が1例，右ヒラメ静脈が1例であった．【結論】剖検でのDVTの発生頻度は我が国では0.8%と報告されているが，今回検討した人工呼吸器装着ALS患者では13例中3例と約4分の1の症例にDVTを認めた．DVTの危険因子としては，先天性因子としてアンチトロンビン欠乏症等，後天性因子として，手術，肥満，長期臥床，悪性腫瘍，外傷，骨折，中心静脈カテーテル留置，薬剤など多くのものが挙げられるが，ALS患者では長期臥床がDVT発症の危険因子として重要と思われる．DVTは肺塞栓症等の重篤な合併症を引き起こす可能性があり，コミュニケーションが取りづらい人工呼吸器装着ALS患者においてもその診断・治療の検討が重要と考えられた．

P(4)-148
神経変性疾患と悪性腫瘍の合併についての検討

[1]医王病院神経内科，[2]医王病院内科
野崎一朗[1]，本崎裕子[1]，池田篤平[1]，田上敦朗[2]，高橋和也[1]，石田千穂[1]，駒井清暢[1]

【目的】神経変性疾患は，経過中に悪性腫瘍を合併することがあり，発見された時点では治療困難なことがしばしばある．神経変性疾患患者の悪性腫瘍合併について既往歴も含めて検討し明らかにする．【方法】2007年4月から2012年4月までに登録された神経変性疾患患者を抽出し，臨床記録から発症年齢，臨床期間，悪性腫瘍の合併の有無，悪性腫瘍の死因への寄与を検討した．対象とする疾患は，筋萎縮性側索硬化症（ALS），Parkinson病（PD），Lewy小体型認知症（DLB），進行性核上性麻痺（PSP），大脳皮質基底核変性症（CBD），多系統萎縮症（MSA）とした．【結果】292例の神経変性疾患患者のうち，39例が既往歴を含めて癌に罹患しており，内訳はALS 16例（16.0%），PD 9例（10.3%），PSP 6例（17.1%），CBD 1例（6.7%），MSA 7例（15.9%）であった．MSA，ALS，PSP，PDではそれぞれ11.4%，9.0%，8.6%，8.1%の患者が発症後に癌に罹患し，ALS，PSP，PDではそのうち33.3%の患者が癌で死亡していた．胃癌はALS発症前に多かったが（62.5%），ALS発症後は見られなかった．逆にPD患者は発症前に癌の発生がないものの，発症後に胃癌が多く見られた（54.5%）．MSAでは女性患者全員が発症前後を含めて乳癌に罹患しており，MSAにおける乳癌の割合（45.5%）は他の神経変性疾患（2.7%）より有意に多かった（p<0.01）．【結論】ALS，PD，MSAにおける癌患者はそれぞれに特有の臨床的特徴を有していた．またALS，PD，PSPは発症後約10%の患者が癌に罹患し，そのうち約30%がその癌で死亡するため，注意が必要と思われた．

P(4)-149
当院での筋萎縮性側索硬化症患者の栄養・呼吸管理および終末期医療について

[1]和歌山県立医科大学病院紀北分院神経内科，[2]和歌山県立医科大学病院神経内科
石口　宏[1]，阪田麻友美[1]，伊東秀文[2]

【目的】過去5年間の筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の臨床経過をまとめ栄養・呼吸管理および終末期医療の問題点を検討した．【方法】過去5年間のALS患者6名について球麻痺症状の有無および発症時期，胃瘻の有無および造設時期，非侵襲的間歇的陽圧呼吸（NPPV）導入の有無および導入時期，終末期緩和医療でのモルヒネ使用の有無，投与量，その他を診療録より調査分析した．【結果】胃瘻造設した症例は6例中4例で造設時期は平均3年11ヶ月であった．球麻痺症状が早期に出現した2例のうち1例は呼吸障害の進行が速く胃瘻造設術が行えず経鼻胃管で終末期管理を行った．もう1例の胃瘻造設時期も平均より早く11ヶ月であった．NPPV導入は6例中3例で導入時期は球麻痺症状が早期に出現した2例ではそれぞれ1年11ヶ月，1年7ヶ月と早く他1例は4年1ヶ月であった．亡くなった4例のうち当院で看取った症例は3例あり，その入院理由として1例は呼吸困難のためであったが他2例は介護者の就労により在宅介護ができないためであった．在宅介護ができず入院した2例の入院期間は96日，205日であった．その2例に対して呼吸苦および疼痛緩和の目的でモルヒネを使用し最終投与量はそれぞれ15 mg，20 mgであり十分苦痛を除去できた．【結論】球麻痺症状が早期に出現した症例では呼吸障害も早期に出現するため胃瘻造設について早期に患者や家族に説明しそのタイミングを決めることが重要と考えられた．在宅でケアできない理由として介護者の就労が問題であった．就労している介護者は朝や夜間は介護できるが日中できず終末期ALS患者をやむをえず入院させていた．日中に就労している介護者に代わり在宅で介護できる社会基盤の整備が必要と考えられた．介護者の就業のため在宅で終末期を迎えられない患者も多く病院で胃瘻やNPPV，モルヒネなどを併用し積極的に患者の苦痛を緩和することが重要と考えられた．

P(4)-150
孤発性筋萎縮性側索硬化症の臨床型と性差について

[1]秋田大学病院神経内科，[2]国立病院機構あきた病院
鎌田幸子[1]，武田芳子[1]，松田雅純[1]，華園　晃[1]，大川　聡[1]，菅原正伯[1]，小原講二[2]，阿部エリカ[2]，小林道雄[2]，和田千鶴[2]，豊島　至[2]，大西洋英[1]

【目的】孤発性筋萎縮性側索硬化症は男性においてやや頻度が高く性差がいわれている．臨床型は性別や年齢と関連するとされ，予後を規定する重要な因子である．孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）の臨床病型について性差・年齢別頻度などを検討する．【方法】解析した対象は2001年から2012年までにALSと診断された症例107例のうち家族性筋萎縮性側索硬化症7例を除いた100例である．発症年齢・性別・臨床病型（古典型・球麻痺型・上位ニューロン優位型・脊髄性筋萎縮型・Flail arm 症候群・Flail leg 症候群・呼吸筋障害先行型）などについて後方視的に検討を行った．【結果】性別は男女比で57：43．発症年齢は平均65.7歳（男性63.6歳，女性68.5歳）．臨床病型の内訳は古典型53例（男性32例：女性21例），球麻痺型29例（男性11例：女性18例），上位運動ニューロン優位型3例（男性1例：女性2例），脊髄性筋萎縮型5例（男性4例：女性1例），Flail arm症候群4例（男性4例），Flail leg症候群2例（男性2例），呼吸筋麻痺先行型4例（男性3例：女性1例）．男性では古典型（56.1%）が最も多かった．女性でも古典型（48.8%）が最も多かったが，球麻痺型（41.9%）の頻度も男性と比較して（男性は19.3%）高かった．平均発症年齢は球麻痺型が69.3歳と高く，古典型は64.4歳であった．男女において高齢発症の球麻痺型が多いことを反映している結果であった．男性において臨床型が多彩になる傾向であり，Flail arm症候群・Flail leg症候群は男性でのみ認められた．【考察】女性が男性より頻度が低くより高齢発症であること，脊髄型が少ないことなどから，女性ホルモンや女性をとりまく環境因子が下位運動ニューロンに保護的に働いている可能性が示唆された．

P(4)-151
当科におけるALS患者臨床像の変遷について

群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学
古田夏海，牧岡幸樹，藤田行雄，岡本幸市

【目的】ALSの発症様式（球麻痺型，上肢型，下肢型）は，球麻痺型が全体の約25%とされるが，その割合は報告により差異がみられる．我々は，過去35年間のALS症例における発症様式の変遷について検討を行った．【方法】1978年1月から2012年11月までの間に当科を受診し入院を1回以上した295人のALS患者のうち家族歴のある9人を除いた286人（男性153人，女性133人，年齢は31歳から89歳で平均62.1歳，発症から当科初診までの期間は平均9.0ヶ月，診断までは平均10.5ヶ月）のALS患者を対象とした．El Escorial診断基準でdefinite, probableまたはprobable laboratory supportedに該当する患者をALSとみなし，上肢型129人，下肢型70人，球麻痺型87人であった．ALSの臨床像の年度による変遷について，5年毎（1978－82，83－87，88－92，93－97，98－2002，03－07，08－12）に検討を行った．【結果】5年毎に四肢型（上肢型および下肢型）の割合は，86→83→73→75→67→72→62（%）と減少傾向を認めたが，球麻痺型の割合は，14→17→27→25→33→28→38（%）と増加傾向にあった．発症年齢の平均は，四肢型では，51→50→58→55→61→64→63（歳），球麻痺型では58→70→57→64→67→68→68（歳）と発症年齢の高齢化がみられた．診断時に認知症を合併していた割合は，0→8→15→18→18→17→20（%）と増加傾向にあった．【結論】球麻痺型で発症するALSは増加傾向だが，背景として高齢発症のALS患者の増加などが考えられた．

P(4)-152
筋萎縮性側索硬化症の年齢別による発症部位の検討

徳島大学病院神経内科
島谷佳光，和泉唯信，大崎裕亮，村上永尚，宮崎由道，宮城　愛，
藤田浩司，佐藤健太，寺澤由佳，野寺裕之，瓦井俊孝，梶　龍兒

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）は緩徐進行性に上位および下位運動ニューロンの変性が生じ，経過3 - 5年で死に至る．その発症部位は症例毎に大きく異なる．上肢発症，両上肢近位部および肩甲帯からの発症，下肢発症，球麻痺症状，下位に比べ上位運動ニューロン徴候が非常に目立つ症例など様々である．発症年齢と発症部位の関連を検討した．【方法】2007年から2012年までに受診したALS患者158例を対象とした．発症部位は『上肢近位』，『上肢遠位』，『下肢近位』，『下肢遠位』，『体幹』，『脳幹』に分けた．【結果】29才以下（n=4）では上肢近位が1例，上肢遠位が2例，下肢近位が1例．30～39才（n=6）では上肢近位が1例，上肢遠位が3例，下肢遠位が2例．40～49才（n=15）では上肢近位が1例，上肢遠位が4例，下肢近位が3例，下肢遠位が5例，体幹が1例，脳幹が1例．50～59才（n=47）では上肢近位が6例，上肢遠位が19例，下肢近位が5例，下肢遠位が12例，脳幹が5例．60～69才（n=49）では上肢近位が9例，上肢遠位が15例，下肢近位が6例，下肢遠位が7例，体幹が2例，脳幹が10例．70～79才（n=34）では上肢近位が5例，上肢遠位が6例，下肢近位が4例，下肢遠位が11例，脳幹が8例．80才以上（n=3）では脳幹3例であった．【結論】脳幹部位での発症は若年者にはみられず，高齢者にてその割合が多かった．ALSでは年齢により発症部位の差がある．

P(4)-153
高齢で発症した筋萎縮性側索硬化症の生存年齢に関する検討

奈良県立医科大学病院神経内科
形岡博史，桐山敬生，澤　信宏，小林恭代，泉　哲石，池田真徳，
小原啓弥，正畠良悟，江浦信之，杉江和馬，降矢芳子，堀川博誠，
上野　聡

【目的】日本は，平均寿命，高齢者数，高齢化のスピードという三点において，世界一の高齢化社会といえる．それに伴い高齢患者も増加の一途をたどることが予想される．筋萎縮性側索硬化症（ALS）は緩徐進行性の変性疾患であり，呼吸筋麻痺となり死に至る難病である．高齢発症のALSは生存期間が短く，経過中の高栄養状態が生存期間を延長しうるという報告がある．我々は高齢発症ALSの生存年齢を調査し，経過中の栄養状態が高齢発症の生存期間に影響しうるかを検討した．【方法】70歳以上でALSを発症した34例（男性17例，平均年齢75.2±3.9歳，70-83歳）を後方的に分析した．経静脈または経管栄養，酸素投与，機械的補助呼吸をうけてなく，肺炎などの身体的合併症がない経過期間において，中性脂肪と総コレステロール，糖，尿酸値，LDL/HDL比を測定し，生存期間との関連を解析した．【結果】Kaplan-Meier生存分析法を用い，34例の生存年齢は77.5±4.3歳（71-89歳），期間は29.5±23.3ヶ月（7-107ヶ月）であった．bulbar onset 群（12例）とlimb onset群（22例）（79.5±5.3 vs 77.2±4.0歳，p=0.443），そしてリルゾール使用群（12例）と非使用群（22例）（76.5±3.6 vs 78.0±4.1歳，p=0.204）の間に，生存年齢に有意な差はなかった．身体的合併症のない群（12例）は，合併症ある群（22例）に比べ生存年齢が有意に高かった（79.2±5.0 vs 76.4±3.5歳，p=0.028）．生存期間は，中性脂肪，総コレステロール，糖値，LDL/HDL比と相関はないが，尿酸値（r=0.407，p=0.017）とは有意な相関を認めた．生存期間が最長107ヶ月のALSは経過中の尿酸値は高値（7.2-8.1mg/dl）であった．【結論】ALSの長期生存に，抗酸化ストレス作用をもつ尿酸を高いレベルで保つことの有用性については更なる検討が必要だが，今回の検討で高齢発症ALSの生存年齢は日本の平均寿命よりやや短かった．

P(4)-154
筋萎縮性側索硬化症における認知症合併症例についての後ろ向き疫学研究

鳥取大学医学部脳神経内科
伊藤　悟，和田健二，中島健二

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）には前頭側頭型認知症（FTD）に類似した認知機能障害を合併する症例（ALS-FTD）がみられる．ALS-FTDの診断については，2009年にStrongらがNearyらのFTLD診断基準（1998年）とHodgesらのFTD診断基準（2001年）を用いる形式で診断基準を提唱した．しかし，その後の2011年に行動異常型FTDに対するFTDC診断基準（International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium）が新たに提唱されたため，当院でのALS入院症例を調査しFTDC診断基準の有効性を評価した．【方法】当院にて1998年5月から2012年4月までに外来初診し，入院精査を行った連続96例のALS患者（男性58例，女性38例，発症年齢61.4±10.9歳）について後ろ向きにカルテ調査を行った．認知症合併症例の検索を行い，病歴および入院中の臨床症状，認知症検査，画像所見についての検討を行い，各診断基準による診断精度を評価した．【結果】96例中12例が認知症を合併しており，内1例はアルツハイマー型認知症の診断であった．その他の11症例をALS-FTDとして詳細を検討した．ALS-FTD群では認知症と運動症状の発症には3～5年程度の隔たりがみられ，認知症検査ではFrontal Assessment Batteryが罹病期間に相関していた（p=0.02）．診断基準の評価では，言語障害型の2例を除く9例すべてがFTDC診断基準の臨床3項目以上を満たしており，possible1例，probable8例と診断された．【結論】ALS-FTDの診断にもFTDC診断基準は有効であり，本研究結果から得られた臨床的特徴を加味すればALS-FTDの診断精度向上につながるものと考えられた．

P(4)-155
長期TPPV施行ALS患者の臨床像についての検討

国立病院機構東名古屋病院神経内科
田村拓也，榊原聡子，片山泰司，見城昌邦，横川ゆき，後藤敦子，
齋藤由扶子，饗場郁子，犬飼　晃

【目的】気管切開下陽圧換気療法（Tracheostomy positive pressure ventilation :TPPV）を施行し，長期生存した筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の中には，いわゆる陰性徴候の出現をはじめ，障害が運動ニューロン系に留まらず，多系統に波及して広汎化し，終末期まで意思の疎通やQOLを保てない患者が存在する．TPPVの導入にinformed decisionが求められる臨床の場において，長期TPPV施行ALS患者の臨床像を把握，理解することは重要と考え，今回の検討を行った．【方法】2012年10月1日時点で3年以上TPPVを継続中であった孤発性ALS患者16名と，3年以上のTPPV施行後，死亡していた4名の合計20名を対象とし，診療記録をもとに後方視的検討を行った．【結果】20名の平均TPPV施行期間は101.1ヶ月．認知機能障害，精神・行動障害，反応性・自発性の低下が顕著であった3例はいずれも随意運動の消失以前の早期から意思疎通が不能となっていた．眼球運動障害は13/20例（65%）と最も高頻度に認められ，13例中7例が最終的にTotally locked-in state（TLS）に至っていた．これらTLS例では，低体温，膀胱直腸障害などの自律神経障害を高頻度に認め，全例が脳画像検査で前頭側頭葉に著明な萎縮を認め，障害が多系統に及んでいることが示唆された．これら広汎な障害を呈し，意思疎通不能に至った症例（以下，広汎型と呼ぶ）はTTPV導入から3年経過時点で5/20例（25.0%），5年経過時点で6/16例（37.5%），7年経過時点で5/11例（45.5%）とTPPV施行が長期になるに従い増加していた．また，広汎型10例の発症からTPPV導入までの平均期間（21.1ヶ月）は，非広汎型10例の平均期間（67.5ヶ月）に比べ，有意に短かった．【結論】長期TPPV施行ALS患者においては少なからず，本質的なALSの病態が時間と共に運動ニューロン系を超えて，広汎化する可能性がある．特に発症からTPPV導入を余儀なくされるまでの期間が短い症例は，病態の進行が速い可能性があり，注意を要する．

P(4)-156
長期にわたって非侵襲的陽圧換気療法で管理しえた筋萎縮性側策硬化症4例の臨床的検討

国際医療福祉大学病院神経内科
小川朋子，田川朝子，橋本律夫，加藤宏之

【背景】筋萎縮性側策硬化症（ALS）に対する非侵襲的陽圧換気療法（NPPV）は，呼吸理学療法と機械的排痰とを適切に組み合わせれば，侵襲的陽圧換気療法（TPPV）の導入を遅らせQOLも向上可能であるとの報告がある．ガイドラインでは，NPPV導入後に維持困難となった場合はTPPVの導入を勧めているが，実臨床上TPPVを希望されないことも少なくない．【目的】TPPVの代替としてのNPPVによる長期呼吸管理の可能性を検討する．【方法】対象は，呼吸不全のため呼吸管理を必要としたが，TPPVや気管切開を希望せず，NPPVのみにて長期管理を行ったALS患者4例．臨床的特徴と呼吸管理の実際，及びケアについて検討した．【結果】症例は男性4例，発症年齢は48～69歳（平均60.5歳）で，全例四肢筋力低下で発症していた．発病からNPPV導入までの罹病期間は6～24月（平均14.4月）であった．NPPV装着期間は11～34月（平均22.3月）で，経過中2例が死亡し2例は生存している．胃ろうは全例で導入され，また全例で経過中に酸素療法の併用と，緩和ケアのためのモルヒネの投与を必要とした．一時的に自宅退院が可能であった症例は1例のみであった．また喀痰喀出のために，全例でカフ・アシストの使用と胸郭圧迫法の併用を必要とした．【考察】ALS患者において，NPPVにより長期にわたって呼吸管理をすることができる可能性が示唆された．しかし，TPPVを選択した患者に比べ，介護量は多く，QOLにおいて必ずしも優れているとは考えにくかった．

P(4)-157
人工呼吸器装着した神経難病患者が在宅療養継続困難となった要因の解析

[1]広島西医療センター神経内科，[2]広島西医療センター地域連携室
渡辺千種[1]，牧野恭子[1]，檜垣雅裕[1]，堀江ノブコ[1]，阿倍亜由美[2]

【目的】人工呼吸器装着した神経難病患者が在宅療養継続困難となった要因を明らかにし，今後の対策に役立てる．【方法】2010年1月から2012年11月までの期間に当院神経内科入院もしくは外来受診した，1日22時間以上人工呼吸器を装着し在宅療養している神経難病患者を対象とした．そのうち，在宅療養が不可能となった患者を抽出し，要因を検討した．【結果】調査対象となった患者は，20名（男性10：女性10，年齢50～81歳），疾患は筋萎縮性側索硬化症18名，肢体型筋ジストロフィー1名，進行性核上性麻痺1名であった．気管切開し人工呼吸器装着している患者15名，BiPAPが5名であった．そのうち在宅療養が不可能となったのは6名（男性4名：女性2名）であった．気管切開し人工呼吸器装着している患者5名，BiPAP1名であった．在宅療養が不可能となった主な要因は，①介護者が病気になった・入院した（3名），②介護者のストレス（抑うつ的な精神状況への対応，頻回な身体介護への対応）（2名），③家人の協力，公的サービスの困難（1名），④経済的理由（1名），（重複あり）であった．【結論】人工呼吸器装着した神経難病患者が在宅療養する場合，主介護者の負担は大きい．介護者が勤労している場合，介護者が高齢の場合も少なくなく，介護者自身の健康管理と介護者の身体的・精神的負担軽減が重要と思われた．また，在宅療養不可能となった時の入院施設確保も必要である．

P(4)-158
気管切開下人工呼吸器（TIV）の選択における日米比較研究
ー患者，介護者調査よりー

[1]北里大学医学部神経内科，[2]コロンビア大学，[3]名古屋大学神経内科，[4]九州大学大学院医学研究院神経内科学，[5]自治医科大学内科学講座神経内科学部門，[6]刀根山病院神経内科，[7]宮城病院神経内科
浦野義章[1]，荻野美恵子[1]，Judith Rabkin[2]，熱田直樹[3]，村松　剛[6]，
立石貴久[4]，森田光哉[5]，今井尚志[7]，藤村晴俊[6]，吉良潤一[4]，中野今治[5]，
祖父江元[3]，三本　博[2]，西山和利[1]

【目的】ALS患者の気管切開下人工呼吸器（TIV）装着率は日本約30%，米国約3－5%と大きく異なる．日米の患者や介護者に共通の質問をすることで，違いの理解を試みた．【方法】日本のALSを多数みている5病院とアメリカの5つのALSセンターに通院しているALS患者（日68人，米156人）とALS患者を介護する介護者（日44人，米124人）に対してアンケート調査を行い分析した．①診断一年以内または②ALSFRSr呼吸機能サブスコア8未満を対象とした．【結果】患者の全体像は日米で人口統計学的に類似しており，平均63歳であった．TIVを希望：それぞれ日18%，米16%，未決：日28%，米53%，希望せず：日54%，米31%．介護者も日米で類似し2/3は女性で平均年齢は56歳であった．TIV賛成：日51%，米35%，未決：日42%，米47%，反対：日7%，米19%であった．グループ別では米国で②で希望しないが多くなった．また患者がTIVを装着する主な理由は①とにかく長く生きたいため（日24%，米45%），②QOLを維持するため（日23%，米81%），③家族の希望（日36%，米20%）．患者がTIVを拒否する主な理由は①自分が無力になるため（日46%，米75%），②進行性の疾患のため（日51%，米79%），③法律上中止出来ないため（日51%，米―）であった．日本の介護者はTIV患者を知っている割合（日34%米5%）が高かった．NIVを長時間使用例およびTIV患者を知っている患者はTIVを選択しない傾向にあった．【結論】TIVを装着，拒否する上での理由は日米間で差が認められた．日米の患者ともTIVに賛成しているのは20%未満であったが，対照的に介護者の賛成群は日本51%，アメリカ35%と患者よりも多く認められた．TIV装着の日米間の違いは，介護者の影響も大きいと考えられた．

P(4)-159
人工呼吸器を装着した筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の家族に対する
アンケート調査

産業医科大学神経内科
中川悠子，魚住武則，辻　貞俊

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者では，経過中，呼吸状態の増悪に対し人工呼吸器を装着するかどうか決定する必要に迫られる．しかし，その選択は患者および家族にとって非常に難しい問題である．そこで今回，人工呼吸器の装着を選択したALS患者の家族（主たる介護者）を対象に，呼吸器装着選択の理由や経過，装着後の療養生活や装着したことに対する満足度についての調査を行ったので報告する．【方法】人工呼吸器を装着したALS患者12名の家族に，面談または電話にてアンケート調査を行った．【結果】呼吸器装着後在宅介護を行った家族は，病院で行う以上の介護が自分にはできたという満足感から介護に対する達成感も高かった．一方，長期入院患者の家族は，在宅で介護することができなかったという後ろめたさを持っていた．また，医療従事者は呼吸器装着について患者や家族に丁寧に説明したつもりだったが，家族はあまり理解ができないまま選択をしなければいけなかったと考えていた．さらに，ALS患者を受け入れてくれる病院の少なさやその療養環境についての意見が多かった．【結論】在宅と長期入院では家族の介護に対する受け止め方に違いがみられた．ただし，療養環境に限らず多くの家族において，呼吸器装着に関する医療従事者側の説明が十分伝わっていないことから，患者や家族への説明方法は工夫が必要だと考えられた．また，レスパイトおよび長期入院を受け入れてくれる病院を増やし，選択肢を広げる必要があると考えられた．

P(4)-160
和歌山県における在宅人工呼吸器使用患者の実態調査とその対応について

[1]和歌山県立医科大学附属病院神経内科，[2]関西医療大学，[3]和歌山県健康推進課
細川万生[1]，村田顕也[1]，紀平為子[2]，浜野幸雄[3]，伊東秀文[1]

【目的】和歌山県における在宅人工呼吸器使用患者の実態を調査し，災害時の医療供給の問題と対応策を検討した．【方法】県下在住の人工呼吸器使用患者に対し訪問看護ステーションを介して①疾患名②かかりつけ医療機関名③使用している人工呼吸器の種類④非常用発電機・外部バッテリー・アンビューバック等の所持状況⑤特定疾患医療受給者証および身体障害者手帳取得状況⑥介護認定度を匿名下で調査した．管轄保健所にデータを集約し和歌山県健康局健康推進課と和歌山神経難病医療ネットワーク連絡協議会（難病ネット）へ月例報告するシステムを構築した（以下保健所データと略す）．難病ネットも独自に人工呼吸器会社に匿名化した在宅呼吸器使用患者情報（以下メーカーデータと略す）の提供を依頼し，保健所データと比較した．【結果】保健所データでは平成24年10月現在県下には気管切開下人工換気（以下TPPVと略す）使用患者数は53名，非侵襲的陽圧換気（NIPPV）使用患者数は15名．TPPV使用患者の30%はALSで特定疾患医療受給者証は49%の患者が所持していた．NIPPV使用患者の66%は呼吸器疾患であった．TPPV使用者の91%はアンビューバックを，96.2%は非常発電機または外部バッテリーなどの非常用電源を自宅に準備していたが，NIPPV使用者は非常電源は2名のみ準備，アンビューバックは全例準備していなかった．なお保健所データはメーカーデータと比較しTPPV，NIPPV共に10-15例少なかった．【結論】在宅人工呼吸器利用難病患者等の非常時支援として和歌山県では非常用電源を県下に36台を常時準備した．在宅人工呼吸器使用患者のうち特定疾患医療受給者は全体の半分にすぎない．個人情報の問題はあるが，県下の人工呼吸器使用患者および神経難病患者の正確な実態把握のためにはメーカーデータの活用を含めた更なるシステムの構築が必要である．

P(4)-161
神経難病患者における胃瘻造設後の経口摂取状況の検討

[1]医王病院神経内科，[2]医王病院内科
石田千穂[1]，高橋和也[1]，野崎一朗[1]，本崎裕子[1]，池田篤平[1]，駒井清暢[1]，
田上敦朗[2]

【目的】神経難病患者における内視鏡的胃瘻造設術（PEG）後の経口摂取状況を明らかにする．【方法】PEG施行患者88例（筋萎縮性側索硬化症（ALS）43例，多系統萎縮症（MSA）15例，パーキンソン病・レビー小体型認知症（PD/DLB）15例，その他のパーキンソン症候群（PS）15例）に関し，PEG時の病態（PEG後経口摂取見込みの有無等），PEG後の経口摂取状況や予後につき，カルテより後向きに調査した．【結果】PEG後に経口摂取の見込み有りとされていたのは，ALS 41例（95%），MSA 10例（67%），PD/DLB 9例（60%），PS 10例（67%）で，PEG1ヶ月後の経口摂取可能例はALS 32例（74%），MSA 8例（53%），PD/DLB 5例（33%），PS 4例（27%）であった．PEG6ヶ月後では，予後が確認できたALS 34例のうち，死亡例は10例で，生存例のうち経口摂取可能例は13例（38%）（呼吸器なし6例，呼吸器あり7例）であった．MSAの経口摂取可能例は4例（27%）と減少し，気切の有無との関連性はなかった．PD/DLB は1ヶ月後も6ヶ月後も同症例が経口摂取可能であり，認知機能が比較的保たれており内服効果のある症例であった．PSは3例（20%）で経口摂取が継続できていた．【結論】ALSで，PEG後経口摂取見込み有りの症例やPEG1ヶ月後の経口摂取可能例が高率であった背景として，呼吸状態などから，嚥下障害が比較的軽度のうちにPEGを施行する場合が多いためと考えられた．PEG後，呼吸器なしでも経口摂取の継続可能な症例もあり，PEGが予後改善の一因となる可能性も否定できない．また，MSAは気切の有無に関わらず，徐々に経口摂取可能例が減少すること，PD/DLBとPSは1ヶ月後に経口摂取可能であれば6ヶ月後も期待できること，などが示唆された．

P(4)-162
非侵襲的換気療法下で胃瘻造設術を施行した筋萎縮性側索硬化症患者の検討

[1]東京都立神経病院脳神経内科，[2]東京都立多摩総合医療センター外科
飛澤晋介[1]，清水俊夫[1]，山崎寿洋[1]，林健太郎[1]，畑尾史彦[2]，今村和広[2]，
川田明広[1]，松原四郎[1]

【目的】呼吸不全が進行し非侵襲的換気療法（NPPV）を要する筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者において，NPPV施行中での経皮内視鏡的胃瘻造設術（PEG）の有効性および安全性を検討した．【対象】ALS患者4例（男性1例，女性3例，年齢41-64歳）．全例，呼吸不全の急速な進行により，NPPV導入を先行せざるを得ない症例であった．1例は，CO_2ナルコーシスにより緊急にNPPVが導入され，その後もフルフェイスマスクを終日外すことができない状況であった．ほかの3例は，努力肺活量が16.6-32.6%と低下しており，NPPVが間欠的に開始された．いずれの症例も嚥下機能は比較的保たれており，誤嚥がなく，NPPVを継続することができた．【方法】NPPV用のフルフェイスマスクに内視鏡挿入用の孔を作成し，NPPVを施行しながら，PEG造設を行った．PEG造設中の経過，合併症の有無，PEG造設後の経過につき検討を行った．【結果】改良型フルフェイスマスクの使用により，術中酸素飽和度の低下はなく，呼吸状態も安定しており，安全にPEG造設が施行できた．NPPV機器の設定変更も必要がなかった．内視鏡挿入によるエアリークの増悪は認められず，また内視鏡操作にも影響を与えることはなかった．造設後の経過も良好であり，PEG造設そのものによる疾患の経過への影響は確認されなかった．2例については，その後自宅へ退院したものの，呼吸不全の悪化により死亡されたが，ほかの2例は現在も生存中である．【結論】呼吸状態が悪く，NPPVを外せないALS患者においても改良型フルフェイスマスクを使用することにより安全にPEG造設が可能であった．ガイドラインでは努力肺活量が30%以下では高リスクのために胃瘻以外の栄養ルートの確保が推奨されているが，改良型フルフェイスマスクの導入により今後PEG造設の基準が変わる可能性がある．

P(4)-163
筋萎縮性側索硬化症における経皮内視鏡的胃瘻造設術施行時期の生命予後に対する影響

[1]都立神経病院脳神経内科，[2]東京都立多摩総合医療センター外科
木田耕太[1]，清水俊夫[1]，今村和広[2]，川田明広[1]，松原四郎[1]

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) においては，栄養不良が生命予測因子の一つであり，体重の安定化を目的として早期の経皮内視鏡的胃瘻造設術 (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy：PEG) が推奨されているが，PEGの最適なタイミングについては未だエビデンスが確立されていない．PEGのもっとも適切な時期を調べるために，PEG後の生命予後に影響する因子を検討した．【方法】PEGを行ったALS患者115例のうち，造設術後2年以上呼吸器なしに生存した10例を除く計105例 (男性47例，女性58例，造設術時平均年齢70歳；32-90歳) を対象とした．エンドポイントを死亡もしくは人工呼吸器装着とし，PEG時の年齢・努力肺活量 (%FVC)・動脈血酸素分圧 (PO2)・動脈血二酸化炭素分圧 (PCO2)・体格指数 (BMI)・血清アルブミン値 (ALB)・血清総コレステロール値 (TC) の各データが，PEG時からエンドポイントまでの罹病期間にどのように影響を与えるか，Kaplan-Meier曲線・log-rank testによる解析，およびCox比例ハザードモデルによる多変量解析を行った．【結果】エンドポイントまでの期間に影響を与える因子はlog-rank testでは，BMI・%FVCや血清データは有意な影響を示さず，PO2，PCO2のみが有意な影響を示した．PO2＜90mmHg (P=0.0288)，PCO2＞45mmHg (P=0.009) にて予後不良であった．また多変量解析では，PCO2のみが有意な影響を示し，独立した予後予測因子であった．【結論】ごく軽度の低酸素血症，ごく軽度の高二酸化炭素血症であっても，PEG後の生命予後に影響を与える．PEGの安全性のみならず，造設後の長期予後を考慮した場合，これまでよりもさらに早期にPEGを勧める必要がある．

P(4)-164
誤嚥防止術を施行した神経筋難病患者の臨床経過

[1]熊本再春荘病院神経内科，[2]熊本大学大学院耳鼻咽喉科，[3]熊本大学大学院神経内科
上山秀嗣[1]，西田泰斗[1]，増田曜章[1]，石崎雅俊[1]，鮫島靖浩[2]，今村重洋[1]，
安東由喜雄[3]

【目的】誤嚥防止術は難治性の誤嚥を来した患者に対して行われる手術であり，気道と食道を完全に分離することにより経口摂取を可能とし，誤嚥性肺炎を予防することができる．今回，神経筋難病患者における誤嚥防止術の長期有用性と問題点を明らかにすることを目的とした．【方法】当院にて過去10年間に施行された誤嚥防止術について，手術の安全性，経口摂取可能期間，痰吸引回数，肺炎の発生回数，および臨床経過について調査した．【結果】過去10年間に当院で施行された誤嚥防止術は34例であり，神経筋難病患者は24例 (男性19例，女性5例；年齢 27～84歳，平均 64歳) であった．疾患の内訳は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 12例，筋ジストロフィー 5例，進行性核上性麻痺 3例，多系統萎縮症 2例，その他 2例であった．術式は気管食道吻合術が19例，喉頭気管分離術が4例，声門閉鎖術が1例であった．全例において全身麻酔および手術は安全に施行されたが，2例に術後瘻孔を認めた．ALS群と他疾患の2群に分けて検討したところ，ALS群では1年以内に経口摂取が不可能となり，3例は人工呼吸器関連肺炎により死亡した．【結論】ALS患者では他疾患に比べて誤嚥防止術の長期有用性は乏しくQOL向上につながりにくいことより，手術適応についてより慎重に判断すべきと思われた．

P(4)-165
球脊髄性筋萎縮症におけるlaryngospasmの発現予測因子に関する音響学的検討

[1]愛知学院大学大学院心身科学研究科，[2]名古屋大学医学部附属病院神経内科
田中誠也[1]，坂野晴彦[2]，勝野雅央[2]，鈴木啓介[2]，須賀徳明[2]，橘詰　淳[2]，
眞野智生[2]，荒木　周[2]，山本正彦[1]，祖父江元[2]

【目的】球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は四肢，顔面，口腔咽頭の筋力低下・筋萎縮を生じる遺伝性の緩徐進行性下位運動ニューロン疾患である．疾患特有の症状の1つにlaryngospasmが報告されている．SBMA患者における喉頭機能の詳細な評価は臨床上重要であるが，これまで喉頭の機能障害に対する定量的な検討は行われていない．本研究では，SBMA患者を対象に音響分析を用いて喉頭機能の特徴を定量的に検討した．【方法】対象は遺伝子診断にて確定した42例 (平均年齢57.4±11.3歳)．発声機能をMulti-Dimensional Voice Program (MDVP) にて定量化し健常群と比較した．さらにlaryngospasmとの関連を検討した．laryngospasmに関しては，問診により発症から本評価時までに内喉頭筋の急速かつ強力な収縮により発作的に呼吸困難，または発声困難を自覚した症例をspasm+群，自覚しなかった症例をspasm-群とした．【結果】SBMA群では，声の高さ及び声帯振動の周期のゆらぎに関するパラメータにおいて健常群と比較して有意に高値を示した．spasm+群は，spasm-群と比較して，声帯振動の周期のゆらぎ，声門下圧 (声帯振動の動力源) のゆらぎ及び雑音に関するパラメータ (NHR) で有意に低値を示した．ROC曲線より，雑音に関するパラメータ (NHR) によりlaryngospasm出現を予測することが可能であった (AUC=0.775，p=0.004)．【結論】音響分析を用いた定量的分析の結果より，SBMA患者の喉頭機能にsubclinicalな異常が検出された．NHRは声門閉鎖の強度を反映し，強度の増加に伴い値は低下するため，spasm+群おいてNHRが低値であったことは声帯が過度に内転しやすい状態にあることを示唆する．SBMA患者におけるlaryngospasmの主要なメカニズムの1つとして，声帯の過剰内転が生じている喉頭に誤嚥時の咳反射などの刺激が加わることにより，さらに強力な痙攣性の声門閉鎖が生じると考えられた．

P(4)-166
筋萎縮性側索硬化症の進行期におけるコミュニケーション状況

[1]医王病院神経内科，[2]医王病院内科
本崎裕子[1]，池田篤平[1]，野崎一朗[1]，高橋和也[1]，田上敦朗[2]，石田千穂[1]，
駒井清暢[1]

【目的】進行期の筋萎縮性側索硬化症患者のコミュニケーション状況について調査する．【方法】H22～24年度に特定疾患申請歴のある筋萎縮性側索硬化症患者のうち，以下の群について診療録を参照し調査した．(1) 生存例，死亡例を問わず，評価時にALSFRS-R 言語で2点以下の例のコミュニケーションレベル，ツール使用状況を調査した．(2) 死亡例の，終末期の発話，コミュニケーション状況を調査した．【結果】(1) ALSFRS-R 2点以下例は32例 (男性20例，女性12例，平均年齢66.8±11.8歳) であった．このうち意思疎通可能例は24例で，9例は呼吸器使用なし，6例は非侵襲的陽圧換気療法 (NPPV) 例，8例は気管切開陽圧換気療法 (TPPV) 例であった．コミュニケーションツールとしてパソコン使用歴があるのは11例で，2例は呼吸器なし，1例はNPPV例，8例はTPPV例であった．意思疎通不能であった8例は，全例TPPV例であった．(2) 死亡例は18例 (男性12例，女性6例，平均年齢66.4±8.7歳) で，ALSFRS-R 3点以上は9例，2点以下は9例であった．2点以下のうち意思疎通が可能なのは5例で，人工呼吸器未導入4例，NPPV1例であった．TPPV例4例は全例意思疎通不能であった．【結論】死亡例を含め，意思疎通不能であった例は全例TPPV例であった．一方でパソコンなどの高度なコミュニケーションツールの使用率はTPPV例で最も高かった．

P(4)-167
インターフェロンβ-1a製剤使用成績調査の中間解析結果と妊娠例の報告

[1]東京女子医科大学病院神経内科，[2]バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社，[3]関西多発性硬化症センター (入野医院，京都民医連中央病院)
清水優子[1]，牧岡大器[2]，斎田孝彦[3]

【目的】遺伝子組換え型インターフェロンβ-1a製剤「アボネックス筋注用シリンジ30μg」(以下IFNβ-1a) は多発性硬化症 (MS) 再発予防薬として平成18年11月に発売後，観察期間2年の使用成績調査を実施中である．中間解析結果及びサブグループ集計としてIFNβ-1a治療中の妊産婦の経過について報告を行う．【方法】登録された1638例中，調査票が回収された879例を対象とし，安全性，有効性の検討と，サブグループ集計として妊娠17例を追跡調査した．【結果】副作用発現率は354例40.3%，最も高頻度の副作用は発熱177例20.1%であった．年間再発率は継続例で，投与前0.88回/年，観察期間中0.31回/年と統計学的に有意な減少を認めた (P＜0.001)．投与開始時のEDSSは平均値3.09，各患者最終評価時の平均2.91であった．サブグループ集計では妊娠が確認された17例を対象とした．当該17例のうち，1例において治療継続目的で人工流産が実施された．人工流産の1例を除き16例で投与中止後も妊娠を継続し，9例で出産，残る7例が詳細調査中である．出産所見が確認できた8例全例とも正常分娩で，残り1例は他院での出産の為に詳細が確認できなかった．正常分娩8例のうち1例で新生児黄疸が確認されたが，本剤との因果関係は否定された．【結論】患者背景の検討結果は昨年の中間解析と変わらず本邦におけるMS患者の傾向と同様である事が詳細調査中である．出産所見が確認できた8例全例とも正常分娩で，特異的な副作用は認められなかった．妊産婦へのIFNβ-1a投与は禁忌の為，妊娠が確認された時点で投与は中止されているが，その後の妊娠・出産において本剤に起因する催奇形性等は認められず，海外での多数例でのデータと同様であることが示唆された．

P(4)-168
末梢血プラズマブラスト頻度の高い多発性硬化症の臨床的特徴

[1]国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部，[2]国立精神・神経医療研究センター病院多発性硬化症センター，[3]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
中村雅一[1]，松岡貴子[1]，平川泰子[1]，山口広美[1]，小澤智子[1]，三宅幸子[1,2]，
佐藤和貴郎[1,2,3]，荒木　学[1,2,3]，林　幼偉[1,2,3]，岡本智子[2,3]，小川雅文[2,3]，
村田美穂[3]，荒浪利昌[1,2]，山村　隆[1,2]

【目的】多発性硬化症 (MS) 患者の30～50%は第一選択薬インターフェロンベータ (IFN-β) に抵抗性であるが，効果予測は困難である．我々は，視神経脊髄炎 (NMO) 病態へのプラズマブラスト (PB) の関与を示し，その末梢血頻度がMS典型例，及び健常者に比して有意に高いことを報告した (千原ら．Proc Natl Acad Sci U S A 2011)．NMOはIFN-β抵抗性のため，IFN-β適応外MS患者でもPB介在性病態の関与が疑われる．そこで，MS末梢血PB頻度とIFN-βの適応を含む臨床的特徴との関連について検討した．【方法】対象はClinically definite MS (CDMS) 73例．対象の寛解期末梢血B細胞におけるPB頻度をフローサイトメトリーにより測定した．血清抗アクアポリン4抗体陽性NMO15例，健常者 (HD) 8例の血液も用いた．【結果】再発寛解型 (RR) MS (n=58) のうち，IFN-βへの反応性により分類した下記4群での末梢血PB頻度は，A: 治療反応群 (n=7)；3.0±0.7%，B: 治療非反応群 (n=12)；10.3±13.5%，C: 皮膚潰瘍誘発群 (n=3)；15.6±4.7%，D: 自己免疫異常併存群 (n=8)；17.9±18.0%であり，IFN-β適応外となるB，C，D群ではHD (2.5±0.7%) に比して有意に高値であった (p＜0.05)．2次性進行型MS (SPMS) (n=15) での末梢血PB頻度 (8.2±7.2%) もHDに比して有意に高かった (p＜0.05)．【結論】末梢血PB頻度の高いRRMSへのIFN-β投与には慎重を期すべきである．SPMS病態にもPBの関与が疑われる．

P(4)-169
視神経脊髄炎の再発予防に対する免疫グロブリン大量静注療法の効果の検討

[1]産業医科大学医学部神経内科，[2]東北大学医学部神経内科
岡田和将[1]，大成圭子[1]，高橋利幸[2]，辻　貞俊[1]

【目的】視神経脊髄炎（NMO）の再発予防としては副腎皮質ステロイド及び免疫抑制剤の使用が一般的であるが，十分な寛解維持が得られない場合がある．NMOの再発予防に対する免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）の有効性が報告されており，代替療法として可能性がある．【方法】IVIgが施行されたNMOの3症例について臨床的特徴及び治療の有効性を検討した．2症例は多発性硬化症に対するIVIgの臨床治験においてIVIgが施行された．【結果】IVIgは0.4g/kg/日を月1回で投与された．症例1：32歳時に脳病変で発症．IVIg導入前の再発回数13回（視神経炎3回，脊髄8回，大脳1回，脳幹1回），年間再発率（ARR）1.74（罹病期間7.5年），EDSS 5.5，IVIg導入後の再発回数2回（脊髄2回），ARR 0.21（IVIg施行期間9.5年），EDSS 5.0，抗AQP4抗体陽性，azathioprineの併用あり．症例2：16歳時に右視神経炎で発症．IVIg導入前の再発回数13回（視神経5回，脊髄7回，大脳・脳幹1回），ARR 1.74（罹病期間9年），EDSS 4.0，IVIg導入後の再発回数0回，ARR 0.0（IVIg施行期間1.5年），EDSS 4.0，抗AQP4抗体陽性，併用薬なし．症例3：25歳時に左視神経炎で発症．IVIg導入前の再発回数12回（視神経8回，脊髄2回，大脳1回，脳幹2回），ARR 0.86（罹病期間14年），EDSS 4.0，IVIg導入後の再発回数0回，ARR 0.0（IVIg施行期間1.5年），EDSS 4.0，併用薬なし．全例で他の自己免疫性疾患の合併は無かった．全例でIVIg投与期間にARRが著減し，EDSSの増悪は無かった．症例1，2は抗AQP4抗体陽性であった．全例で副作用を認めなかった．【結論】2例は短期間の検討であるが，IVIgは単独又は併用療法としてNMOの再発予防に安全で有効な治療法であると考えられた．また1例では長期投与による再発予防効果と安全性が示された．

P(4)-170
NMO/NMOSD再発予防に対する免疫抑制剤，免疫グロブリンの有効性

大分県立病院
安藤匡宏

【目的】NMO/NMOSDの再発予防に対して様々な免疫抑制治療や免疫グロブリンの有効性が報告されている．今回NMO/NMOSDに対する免疫抑制剤や免疫グロブリンの再発予防効果を検討した．【方法】患者は2012年4月から10月にNMO/NMOSDに対しステロイド以外の免疫抑制治療・免疫グロブリン治療を行った5例に対して検討を行った．内容は発症から現在までの経過と維持療法の内容を検討した．【結果】全例女性．症例1：NMO，43歳発症．prednisoloneにて維持療法を行うも再発しazathioprineを追加．その後再発なく良好な経過を認めている．症例2：NMOSD，42歳発症．prednisoloneにて加療も再発を認めた．tacrolimusを追加するも再発し，azathioprineの追加にてその後再発なく経過している．症例3：NMO，53歳発症．B型肝炎がありprednisoloneの使用が困難で頻回に再発を認めていた．azathioprine追加後も再発を繰り返したためtacrolimusを追加した．その後一度再発を認めたもののその後は再発なく経過している．症例4：NMOSD，36歳発症．1型DMのためazathioprineにて維持療法を行うも再発を認めprednisoloneを追加した．その後も再発を繰り返しmycophenolate mofetil+prednisoloneに変更した．その後は再発を認めず良好な経過を認めている．症例5：NMOSD，60歳発症．非定型抗酸菌症のためステロイドや免疫抑制剤が使用できず頻回に再発を認めていた．monthly IVIg開始後より再発頻度の低下を認めている．【結論】NMO/NMOSDの維持療法において過去の報告と同様にazathioprineは再発予防効果が示唆された．mycophenolate mofetilやIVIgに関しても症例数が少ないものの再発を抑制する効果を認めている．NMO/NMOSDの維持療法に関して再発を繰り返す症例に対してはazathioprineやmycophenolate mofetil，IVIgなどを検討する必要があると考えられた．

P(4)-171
A xanthine oxidase inhibitor ameliorates the secondary progressive EAE

[1]大阪大学神経内科，[2]大阪大学免疫制御学，[3]刀根山病院
Josephe Archie Honorat[1]，木下　允[2]，中辻裕司[1]，奥野龍禎[1]，甲田　亨[1]，高田和城[1]，多田　智[1]，佐古田三郎[3]，望月秀樹[1]

Background: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system (CNS), associated with demyelination and neurodegeneration. 85% of MS patients initially present with a relapsing remitting course, but many of them develop later a secondary progressive form of MS (SPMS). Available therapeutic strategies with beneficial effects on RRMS have limited efficacy on SPMS. Accumulating evidence shows that oxidative stress participates in the induction of demyelination and neurodegeneration in MS. Thus, we investigated the role of xanthine oxidase (XO), an oxidant-producing enzyme, in chronic progressive experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) that resembles SPMS. **Methods/Results:** We induced EAE in mice and treated with orally administered febuxostat, an inhibitor of XO. We have previously shown that febuxostat treatment ameliorated the severity of EAE in SJL/J mice. Now we found that XO expression was increased in the spinal cord particularly in infiltrating macrophages and activated microglia. Moreover, XO activity was also increased in the CNS and serum of EAE mice compared to naïve mice. The increase of XO expression and activity was inhibited by the treatment with febuxostat. In addition, febuxostat treatment significantly ameliorated the progression of EAE in NOD mice an animal model of SPMS concomitant with the preservation of axon and myelin sheath. **Conclusion:** Our data suggest that up-regulated XO plays important roles in EAE/MS, and that inhibition of XO is a potential therapy not only for RRMS but also for SPMS.

P(4)-172
甲状腺ホルモン受容体β1を介した多発性硬化症の新規治療戦略

大阪医科大学病院第一内科
土居芳充，宇野田喜一，中嶋秀人，谷　裕基，廣瀬昂彦，山根一志，細川隆史，石田志門，木村文治，花房俊昭

【目的】多発性硬化症（MS）患者の末梢血T細胞の網羅的遺伝子解析によると，甲状腺ホルモン受容体β1（TRβ1）は，MS患者で発現の高い遺伝子の一つであった（Neurobiol Dis. 2005）．近年，PPAR，FXR，LXR，RAR，NR4A2など多数の核内受容体が代謝性疾患だけでなく炎症性・自己免疫疾患にも関与する事が分かって来た．そこでenergy expenditure を司るTRβ1が，多発性硬化症の病態形成に関与し，治療標的になり得る可能性について検討した．【方法】MOG_{35-55} peptideを用いて実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）を誘導したC57BL6/Jマウスから，中枢神経浸潤，および末梢血CD4T細胞を採取し，Real-time PCRにてTRβ1の発現を経時的に比較した．CD4T細胞にTRβ1をレンチウイルスで導入，もしくはsiRNAでノックダウンした後，Foxp3，サイトカインなどの発現をELISA法やフローサイトメトリーにて解析した．SJL/Jマウスに adaptive transfer modelのEAEを誘導し，その際TRβ1特異的siRNAを投与してEAEの重症度を比較した．【結果】TRb1は，EAE発症初期の中枢神経浸潤CD4T細胞で非常に高く発現していた．また，TRβ1をCD4T細胞に強制発現させると，Foxp3の発現が低下し，逆にsiRNAでノックダウンするとFoxp3の発現が増加した．また，adaptive transfer modelのEAEにTRβ1特異的siRNAを投与すると，EAEの発症が抑制された．【結論】TRβ1はFoxp3の発現を抑制し，EAE/MSの増悪因子である可能性が示唆された．内分泌・代謝系疾患の治療標的で有名なTRβ1が自己免疫疾患の発症に関与する事が示唆された．

P(4)-173
多発性硬化症に対するフィンゴリモド導入スケジュールについての検討

近畿大学医学部神経内科
宮本勝一，高田和男，三井良之，楠　　進

【目的】2011年末に承認されたフィンゴリモドは多発性硬化症に対する初の経口薬であり，治療効果もインターフェロンβよりも強い可能性があることから大変注目されている．しかし，注意すべき副作用も多い薬剤であることから十分に準備を整えた上で導入する必要がある．我々はフィンゴリモドの種々の副作用を考慮し，より安全でかつ現実的な導入スケジュールについて検討した．【方法】フィンゴリモドの特に注意すべき有害事象である，徐脈，リンパ球減少，肝機能障害，感染症，黄斑浮腫，催奇形性について，導入前，導入後に分けて，チェックすべき項目，中止すべき基準，観察期間について，これまでの知見および我々の導入経験からリストアップした．導入方法（期間）は，外来，1泊2日，2泊3日あるいはそれ以上について検討した．【結果】導入前に血液検査にて抗AQP4抗体および各種自己抗体，麻疹，風疹，水痘などのウイルス抗体価をチェックし，眼科受診などを済ませておくことが入院日数の短縮につながった．服薬開始後ほぼ必発の徐脈は当初服薬後6時間まで注意すればよいとされていたが，その後の睡眠中の方が顕著になる傾向があった．よって最短でも24時間の監視が必要であることから外来での導入は不可能であり，出来れば2泊3日入院での導入が望ましかったが，入院ベッドが混雑していることから1泊2日入院での導入スケジュールを選択した．リンパ球減少や肝機能障害については，導入直後よりもその後の経過中で注意する必要があった．妊娠の有無は毎回受診時に確認し，眼科受診も3ヵ月毎とした．【結論】フィンゴリモドの安全な導入と，入院ベットの混雑現状から1泊2日入院での導入スケジュールとした．現在のところ安全に導入できているが，今後の症例蓄積によって改善の余地があるかどうかを検討することが必要である．

P(4)-174
多発性硬化症に対するFingolimod導入症例の検討

北海道大学医学研究科神経内科
廣谷　真，白井慎一，上床　尚，矢口裕章，加納崇裕，矢部一郎，佐々木秀直

【背景】本邦におけるFingolimodの適応は再発寛解型多発性硬化症（MS）のうち，Interferon（IFN）β抵抗性の症例，IFNβの副作用で継続困難な症例，疾患活動性の高い症例を対象に第2選択薬の位置づけが推奨されている．【目的】Fingolimod導入症例を検討する．【対象】Fingolimod導入基準（以下抜粋）に該当する13例．1）2010年度版McDonald診断基準に該当する再発寛解型のMS．2）3椎体以上の脊髄長大病変がなく，抗aquaporin4抗体が陰性である．3）膠原病や膠原病自己抗体合併例ではない．4）入院での導入に同意頂ける．【結果】平均年齢35.7歳（24-53歳），平均罹病期間8.6年（1-20年），平均EDSS1.46（0-4.0），発症からの年間再発率（ARR）は平均0.68（0-3.0）であった．11例はclinically definite MS（CDMS）で2例はclinically isolated syndrome（CIS）であった．CIS2例を含む11例でIFNβの使用歴があった．7例はIFNβ抵抗性であり，うち5例は臨床的再発が増加し導入前1年間のARRが平均1.60へ上昇したため，また2例はMRI上の疾患活動性が高かったためFingolimodを導入した．3例はIFNβの副作用により継続困難であったためFingolimodを導入した．副作用に関して，3例は徐脈のために導入時モニタリングを延長し，2例は帯状疱疹もしくはリンパ球減少のため一時的な休薬を要した．【結論】IFNβ抵抗性で臨床的再発が増加するCDMS，IFNβ抵抗性でMRI上の疾患活動性が高いCIS，副作用によりIFNβが継続困難な症例を対象にFingolimodを導入している．今後も治療効果と安全性につき慎重に評価していく方針である．

P(4)-175
当院におけるフィンゴリモドの使用状況

[1]岩手医科大学病院神経内科，[2]埼玉医科大学総合医療センター神経内科
水野昌宣[1]，深浦彦彰[2]，鈴木真紗子[1]，大平泰子[1]，寺山靖夫[1]

【目的】フィンゴリモドは，再発寛解型多発性硬化症（RRMS）に対する初の経口治療薬である．インターフェロンβ（INFβ）比しアドヒアランスは高く再発予防効果も高い．一方で，開始時の徐脈や黄斑浮腫，リンパ球減少などの副作用や長期の安全性が確立しておらず対象患者の選択，導入後の注意深い観察必要がある．今回，当科でのフィンゴリモドの使用状況や問題点を検討した．【方法】当科多発性硬化症専門外来に通院中のフィンゴリモド導入者8名，導入を検討したが何らかの理由で導入できなかった4名の治療経過ないし問題点を検討した．【結果】①RRMS自験例49名中9名（治験6名含む）にフィンゴリモドを入院導入した．②副作用：リンパ球200/μL以下4名（1名隔日投与で再発なく継続中），肝機能障害2名（グリチロン酸併用，隔日投与＋グリチロン酸併用で再発なく継続中）．④中断理由：リンパ球減少症3（全例治験），上咽頭癌発症1名．⑤INFβ中和抗体高力価3名は，全例導入出来なかった（理由：遠方で通院困難，夜間の徐脈，入院困難）．⑥フィンゴリモド導入後，全例年間再発率は明らかに減少した．⑦自己中断者も1名のみであった．【結論】①フィンゴリモド隔日投与でも十分な再燃予防可能であった．②導入前に施行したホルター心電図で夜間徐脈を認め導入を見合わせた症例がいた．③フィンゴリモド服用3年目の52歳男性で，上咽頭癌の発症がみられた．

P(4)-176
フィンゴリモド導入における初期脱落例の検討

神戸大学医学部附属病院神経内科
遠藤浩信，千原典夫，赤谷　律，井元万紀子，上中　健，本岡里英子，
立花久嗣，安井直子，鷲田和夫，久我　敦，関口兼司，濱口浩敏，
古和久朋，苅田典生，戸田達史

【目的】フィンゴリモド はS1P$_1$受容体に機能的アンタゴニストとして作用し，二次リンパ節からリンパ球の移動を抑えることで多発性硬化症（MS）再発予防効果を発揮するとされる．しかしリンパ球移動抑制は潜在的なウイルス感染症を増悪させる可能性がある．フィンゴリモド導入例において初期脱落例を検討した．【方法】2009年11月から2012年12月までの間に外来通院中であったMS患者の内，フィンゴリモド投与例および新規導入例（計9例）を対象とした．患者は全例McDonald診断基準を満たしていた．フィンゴリモド導入前にホルター心電図やEpstein-Barr Virus（EBV），Cytomegalovirus（CMV），Hepatitis B Virus（HBV）など各種ウイルス検査を施行し，導入前後で比較検討した．【結果】9例にフィンゴリモドを導入し，2ヶ月以内に3例が脱落した．1例は導入前のホルター心電図では有意な異常がなかったにも関わらず導入直後にMobitsⅡ型房室ブロックが出現し中止した．他の2例は肝機能障害にて脱落し，うち1例では導入6日目のHBV-DNA陽転化を認めた．他1例は導入42日目でCMV C7-HRPが陽転化した．脱落した3例とも内服中止により有害事象は消失した．1例に導入後多数の再発病変を認めたが，他の5例を含めその後は再発なく経過している．副作用や導入後の再発を認めた症例は最終再発からフィンゴリモド導入までの期間が短い傾向にあった．【結論】フィンゴリモド導入初期脱落の予測は困難であり，導入初期は緊密な経過観察が必要と考えた．

P(4)-177
FTY720投与患者における免疫機能と感染に関しての検討　第一報

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科
横山和正，富沢雄二，服部信孝

【目的】多発性硬化症（MS）の再発予防経口薬として2011年から使用可能となったFTY720は欧米治験での1.25 mg投与群でステロイドパルス治療後の致死性ヘルペス感染症（320，407日）やまだ関連性は確定していないが本邦で0.5 mg投与約11ヶ月で致死性の血液貪食症候群など感染関連合併症のリスクが報告されている．FTY720によりT細胞免疫（エフェクターメモリー），抗体産生への免疫応答は保たれるが，国内治験では欧米より感染症の頻度が多く致死的感染症の原因含め不明である．今回我々はFTY720投与市販後半年間の感染リスクの実際および免疫機能の変化に関して検討する．【方法】対象はFTY720の治療中のMS患者21名である．年齢は43才±7.6才，経過年数9.8±7.8，男性7名，女性14名である．免疫抑制薬治療癒およびFTY720 内服前の再発に対してのFTY720投与3ヶ月以内のパルス治療患者は除外した．EDSSは投与前3.2±2.1，年間再発率は投与前一年間1.1±1.7，であった．投与前および投与後2週間，1ヶ月，3ヶ月，6ヶ月の白血球分画の変化および血清IgG変化，CRPを解析した．【結果】白血球数は好中球，好塩基球ともに開始2週間後から有意に低下した．一方単球，好酸球，CRPに関しては有意差を認めなかった．組織球は鏡検下で存在を認めなかった．血清IgGに関しては開始2週間で一過性に有意に低下した．内服開始5週間で1例のみ帯状疱疹を併発したが重篤とならず完治した．【結論】半年間の観察中MS再発例がなくFTY720内服下でのパルス治療を行った症例は経験できなかったが，FTY720投与後のIgG低下も考えると投与早期でのパルス治療時FTY720による液性免疫能の有意な低下を考慮すると血液浄化療法を含めて十分な注意喚起が必要である．感染因子が排除されないことが1年前後に認められる致死的な疾患の発病に関係するかどうか今後の経過観察，データ解析が重要である．

P(4)-178
地域拠点病院における多発性硬化症関連疾患症例の臨床学的検討

[1]横浜労災病院神経内科，[2]横浜労災病院救命救急センター救急災害医療部
佐々木拓也[1]，辻佑木生[1]，宮川晋治[1]，北村美月[1]，中山貴博[1]，中森知毅[2]，
今福一郎[1]

【目的】多発性硬化症（MS）関連疾患では病型によって再発頻度や予防方法が異なるが，経過中に病型が明らかとなる場合も多い．そこで，一地域拠点病院で長期経過観察した症例の臨床学的特徴について検討した．【方法】2005年4月以降にMS関連疾患の疑いで外来受診または入院となった111症例の，①病型，②発症年齢，③性別，④病変分布，⑤再発頻度，⑥自己抗体の有無，⑦再発予防の方法，⑧EDSSなどについて後方視的に検討した．【結果】MSは67例（男/女 25/42）で，初発年齢は平均33.9±10.9歳，再発寛解型MS 63例，二次進行型MS 4例であった．再発予防はinterferon beta（IFN-β）29例，prednisolone（PSL）3例，IFN-βとPSLの併用 2例であった．再発頻度が少なく予防治療なしで2年以上再発がない軽症例も多数存在した．fingolimodの使用は1例であった．視神経脊髄炎は14例（男/女 1/13）で，初発年齢は平均52.7±9.2歳であった．再発予防として全例でPSLを使用し，2例でazathioprineを併用していた．急性散在性脳脊髄炎は9例（男/女 4/5）で，初発年齢は平均43.4±8.1歳，脳炎型 2例，脳脊髄炎型 2例，脊髄炎型 3例，視神経脊髄炎型 1例，脳脊髄炎+末梢神経障害型 1例であった．原因不明の脊髄炎が14例存在し，いずれも単相性であった．その他，Sjögren症候群及びBasedow病と関連していると考えられた脳脊髄炎を1例ずつ，原因不明の単相性の延髄病変を2例認めた．経過中に腫瘍性疾患と判明した例が3例あり，その内1例は初発から診断まで7年を要した．【結論】MSでのfingolimod使用例は1例のみで，IFN-βで病勢が安定していた例や，無治療でも再発頻度の少ない例が多数存在した．単発の脊髄炎の一群があったが，背景疾患はheterogeneousであると考えられた．長期経過でも腫瘍と判明した症例が存在しており，非典型例では積極的に生検を検討すべきと考えられた．

P(4)-179
当施設の視神経脊髄炎患者における治療効果と長期予後

[1]自治医科大学附属さいたま医療センター神経内科，[2]希望病院のぞみ高次脳機能研究所，[3]東北大学神経内科
眞山英徳[1]，崎山快夫[1]，大塚美恵子[1]，植木　彰[2]，高橋利幸[3]

【目的】視神経脊髄炎（NMO）は抗AQP4抗体陽性で再発を繰り返し，重度の障害を残すことも多い．当施設のNMO及びNMO spectrum disorder（NMOSD）患者の実態を調査し，抗AQP4抗体以外の自己抗体の有無と治療効果の関連，また発症年齢の違いによる治療効果の差などについて，既報告の予後予測因子を踏まえながら検討した．【方法】2006年2月から2011年12月までの入院患者のうち，抗AQP4抗体陽性のNMO及びNMOSDと診断された11例について，最もADLが悪化した増悪期において，治療前後のmodified Rankin Scale（mRS）で2段階以上の改善を著効，1段階を有効，改善増悪なしを不変，悪化を増悪とし，長期予後含め検討した．【結果】症例は11例（男性 3例，女性 8例　年齢34-93（平均 57.5±19.9）歳）で，病巣は視神経のみ1例，脊髄のみ3例，視神経+脊髄5例，脊髄+脳幹1例，視神経+脊髄+脳幹1例．増悪期の治療としてステロイドパルス療法を全例に，血漿交換療法は4例に施行した．最も悪化したmRSは2-5（中央値5）で増悪期治療に著効を示したのは2例，有効は7例，無効は2例であった．有効9例のうち6例にAQP4抗体以外の自己抗体を認めた．追跡期間は1ヶ月- 15年（中央値5年）であり，追跡終了時のmRSは1- 6（中央値2）であった．維持療法は無しが2例，プレドニゾロン（PSL）単剤が3例，免疫抑制剤単剤が1例，PSL+免疫抑制剤単剤が4例，PSL+免疫抑制剤2剤が1例であった．抗AQP4抗体以外の抗体を持つ例では多剤併用療法が再発予防に繋がった．75歳以上の後期高齢者では重症例が多かった．【結論】抗AQP4抗体以外の抗体を伴う症例で，NMOの増悪期治療効果のあった症例では，寛解維持にはPSLのみでなく多剤併用が有効的であった．

P(4)-180
血清アミロイドA蛋白からみた多発性硬化症／視神経脊髄炎の臨床像：病変局在について

[1]武蔵野赤十字病院神経内科，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
横手裕明[1]，八木洋輔[1]，渡辺有希子[1]，網野猛志[1]，鎌田智幸[1]，水澤英洋[2]

【目的】血清アミロイドA蛋白（SAA）は，感染症や組織障害に応じて肝臓において合成されるhigh density lipoprotein中のアポ蛋白で，炎症の有無や活動性を知るためのマーカーとして用いられてきた．しかし，近年，SAAは疾患の病態を左右する重要な橋渡し役を担っていることがわかってきており，特にThelper 17細胞（Th17）のdevelopmentに関与していることが明らかになっている．本研究では，多発性硬化症およびその関連疾患におけるSAAを測定し，その意義を検討する．【方法】2010年8月から2012年10月までの間にClinically isolated syndrome（CIS）12名，再発寛解型MS（RRMS）20名，視神経脊髄炎（NMO）8名，対照としてその他の非炎症性神経疾患（NIND）10名を登録し，神経学的診察，MRIに加え，血液を採取しSAAを測定（ラテックス凝集免疫法）した．また，MSの脳MRI解析用フリーソフトであるSepINRIA（http://www-sop.inria.fr/asclepios/software/SepINRIA/）を用いて，T2延長病変体積を定量，解析した．【結果】SAAは，NMO群において対照群に比べ有意に上昇していた（p=0.030）が，RRMS群やCIS群では有意差は認められなかった．RRMSにおいては測定値に大きなバラツキがみられたため，臨床的特徴とSAAの関連を検討したところ，SAA高値症例は脊髄病変をもつが脳MRIにおけるT2延長病変体積が有意に小さく（p=0.018），脊髄病変優位のNMOに類似する”非典型的MS”が多いことがわかった．【結論】SAAはTh17細胞をpromoteし，Th17関連サイトカインを誘導することから，NMOの病態と大きく関連していることが予想される．本研究では，NMO群において有意な上昇がみられ，NMOの病態と矛盾しない．脳病変の少ない“非典型的MS”においてSAAが上昇していたことは，Th17優位のNMOに類似する病態であることを示しているのかもしれない．

P(4)-181
家族性視神経脊髄炎症例の臨床・病理学的検討

[1]防衛医大神経・抗加齢血管内科，[2]防衛医大臨床検査医学，[3]健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
角谷真人[1]，東原真奈[1]，汐崎　祐[1]，角谷彰子[1]，本郷　悠[1]，尾上祐行[1]，
池脇克則[1]，初田裕幸[3]，緒方　衡[2]，河合俊明[2]，村山繁雄[3]，海田賢一[1]

【目的】家族性視神経脊髄炎（Neuromyelitis Optica: NMO）は20家系41例が報告されているが，病理学的知見は得られていない．今回，家族性NMOの1剖検例を経験したので，その臨床・病理学的特徴について検討する．【方法】(1)家族性NMOの1剖検例の臨床・病理学的特徴について記述する．(2)孤発性NMO/NMO spectrum disorders（NMOSD）12例の臨床像と比較・検討する．【結果】(1)症例：死亡時74歳男性．家族歴：妹が50歳代でNMOを発症．臨床経過：62歳時に両下肢・左上肢の異常感覚で発症し，頸髄C3-6に病変を認めた．63歳時に両側視神経炎を発症し，多発性硬化症と診断．PSL投与開始され，66歳時にインターフェロン（IFN）-β1bを導入．以後併用投与されたが，PSL漸減に伴い左視神経炎，続いて脊髄炎が再発した．72歳時，抗Aquaporin（AQP）4抗体陽性と判明しNMOと診断．IFN-β1bを中止しPSL内服のみとなった．74歳時に脊髄炎が再発したが，進行胃癌・多発転移により，約2ヶ月後に死亡．NMOの全経過は約12年，再発は計6回であった．神経病理学的には，脊髄白質中心に新旧入り混じった壊死性病巣を認め，高位胸髄から頸髄後索に末梢性ミエリンの侵入を認めた．視神経脊髄炎急性期の所見は頚髄後索の一部にのみ認められた．視神経にも有髄線維脱落を認め，NMOに合致する所見であった．(2)孤発性NMO/NMOSD12例（M:F=2:10）は全例抗AQP4抗体陽性で，7例がNMOSDであった．発症年齢は40±16（19-59）歳で，剖検症例は最も高齢発症であったが，年間および部位別の再発回数，脊髄病変の長さ，免疫治療は孤発例と同様であった．本症例は当初MSと診断され，IFN-β1b治療を受けているが，再発はIFN-β1b投与の有無よりもPSL内服量と関連があった．【結論】本症例はNMOとして典型的な臨床経過を示し，孤発例と比較して臨床像に明らかな差異を認めず，病理学的にも孤発例で報告されているのと同じ特徴的所見を有していた．

P(4)-182
重症筋無力症とNMO spectrum disorderの合併について

[1]東京女子医科大学医学部神経内科，[2]慶應義塾大学医学部神経内科，[3]平成立石病院神経内科，[4]東京医科大学医学部神経内科，[5]総合花巻病院神経内科，[6]国立病院機構仙台医療センター神経内科，[7]国立病院機構米沢病院神経内科，[8]東北大学医学部神経内科
池口亮太郎[1]，清水優子[1]，鈴木重明[2]，蒲澤千昌[1]，宇羽野恵[3]，
橋本しをり[1]，増田眞之[4]，長根百合子[5]，檜沢公明[5]，鈴木靖士[6]，
高橋利幸[7]，内海裕也[4]，藤原一男[8]，鈴木則宏[2]，内山真一郎[1]

【目的】抗アセチルコリン受容体（AchR）抗体陽性の重症筋無力症（MG）とNMO spectrum disorder（NMOSD）の合併について明らかにする．【方法】後ろ向き解析の，多施設共同研究により MGとNMOSDの合併について臨床的，免疫学的な所見について検討した．NMOSDの診断はWingerchukらの提唱するNMOSDを用いた．【結果】MG患者631例うち，2例がNMOSDと診断，1例がNMOSDを疑われた．MG・NMOSD合併例3例中2例は女性，全て日本人であった．全ての患者がMGの経過中にNMOSDを発症した．MGの平均発症年齢は38.3歳，NMOSDの平均発症年齢は57.3歳．抗AchR抗体は3例とも陽性．抗アクアポリン（AQP）4抗体は2例で測定し2例とも陽性であった．3例中2例で胸腺摘出を施行（2例ともNMOSD発症前に施行）．胸腺の病理は1例で正常，1例は浸潤性胸腺腫であった．過去の報告でMGとNMOSDの合併例は46例（女性43例）で，人種は白人57.5%，アジア人25.0%であった．MGの平均発症年齢は26.9歳で，91.1%がMG発症後にNMOSDを発症していた．NMOSD発症の平均年齢は40.5歳であった．抗AchR抗体陽性は97.7%，抗AQP4抗体は90.0%で陽性であった．MG発症後にNMOSDを発症したもので，NMOSD発症前に胸腺摘出を行っているのは80.0%であった．胸腺の病理は72.4%が過形成であった．今回の3例と過去の文献を比較し，女性に多い，early onsetに多い，胸腺摘出の割合など過去の報告と同様であった．【結論】今回の多施設共同研究の結果，MG症例631例のうち，NMOSD診断確実2例，NMOSD疑い1例であった．はじめて日本のMG患者におけるNMOSD合併例の頻度を報告した(0.5%)．偶然の合併（約1.9億人に1人）よりも明らかに多いと思われた．

P(4)-183
Cyclosporin Aによる視神経脊髄炎の再発予防効果の検討

[1]天理よろづ相談所病院神経内科，[2]京都大学医学部神経内科，[3]近畿大学医学部神経内科，[4]北野病院神経内科，[5]武田病院神経免疫センター
景山卓[1]，小森美華[2]，宮本勝一[3]，尾崎彰彦[4]，末長敏彦[1]，高橋良輔[2]，
楠　　進[3]，松本禎之[4]，近藤誉之[4,5]

【目的】視神経脊髄炎（Neuromyelitis optica，NMO）およびNMO spectrum disorders（NMOSD）に対してCyclosporin A（CyA）とステロイドの併用療法の治療効果を検討する．【方法】NMOまたはNMOSD患者52例のうち12ヶ月以上CyAを投与された9例について，その治療効果を後方視的に検討した．対照としてazathioprine（AZA）使用例9例（うち1例はのちに肝障害のためCyAへ変更）との比較を行った．【結果】CyA使用群は女性7人，男性2人で，AZA使用群は全例女性であった．CyA使用群の1例とAZA使用群の3例は単相性の経過で，その他の例は再発寛解型であった．CyA使用群のうち8例は導入時にステロイドが投与されていたが，1例はCyA 100mg/day単剤で治療を開始された．年間再発率はCyA使用群では2.7（1.8-4.3）から0.38（0-0.97）に，AZA使用群では1.7（1.2-2.7）から0.47（0.36-0.59）にそれぞれ減少した．また，併用されたプレドニゾンの投与量はCyA使用群では25（15-30）mg/dayから10（5-10）mg/dayに，AZA使用群では20（13.8-30）mg/dayから7.5（5.8-10.5）mg/dayに減少していた．一方，また両群とも治療前後でEDSSスコアに悪化はみられなかった．以上の結果はAZA使用群でも観察された．CyA使用群とAZA使用群では，性別，発症年齢，罹病期間，治療開始年齢などに有意な差はみられなかった．【結論】NMO/NMOSDの再発予防治療としては，これまで低用量ステロイド，AZA，rituximabなどが推奨されているが，副作用がみられる例もあり，より多くの選択肢が必要である．今回の検討ではAZAと同等の治療効果がCyA使用群でも確認でき，CyAも新たな治療選択肢のひとつと考えられた．

P(4)-184
視神経脊髄炎とNMO spectrum disorderにおける頭部MRI所見

[1]千葉大学病院神経内科，[2]成田赤十字病院神経内科
杉山淳比古[1]，米津禎宏[2]，伊藤彰一[1]，桑原　聡[1]

【目的】視神経脊髄炎（Neuromyelitis Optica: NMO）とNMO spectrum disorder（NMOSD）における頭部MRI所見の違いを見出す．【方法】NMO33例（罹病期間中央値12年）とNMOSD13例（罹病期間中央値3年10ヶ月）の頭部MRI所見を比較検討した．罹病期間10年未満のNMO（罹病期間中央値4年10ヶ月）とNMOSDの比較検討も行った．NMOはWingerchukの診断基準（2006）を満たす症例，NMOSDは抗AQP-4抗体陽性で脊髄炎あるいは視神経炎のいずれか一方のみを発症した症例を対象とした．脳病変の有無や部位，造影増強効果（cloud-like enhancement）を検討した．【結果】NMOでは70%に脳病変が認められ，病変部位は延髄背側9%，第3脳室・第4脳室・中脳水道周囲12%，内包36%，脳梁48%，視床下部7%であった．脳梁病変の69%は膨大部に認められ，全層病変82%，嚢胞様病変50%だった．NMOSDでは脳病変が認められたのは1例（8%）のみだった（脳梁全層病変）．【結論】NMOでは内包病変，脳梁病変，cloud-like enhancementが比較的高頻度にみられた．罹病期間10年未満のNMOとNMOSDの比較では，後者で頭部MRI所見に乏しく，NMOSDは単にNMOの病初期というのではなく，NMO病勢が弱いあるいは病変が限局した一群である可能性が推察された．

P(4)-185
多発性硬化症における皮質病変の意義 ― 3 Tesla MRIによる解析 ―

[1]三重大学大学院医学系研究科認知症医療学講座，[2]三重大学大学院医学系研究科放射線科，[3]三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学
松下　太[1]，木田博隆[1]，佐藤正之[1]，前田正幸[2]，冨本秀和[1,3]

【はじめに】近年，多発性硬化症（以下MS）における皮質病変の重要性が指摘されている．今回，3T MRIの3次元double inversion recovery法（以下DIR法）を用い，MS患者の皮質病変と神経症状の関連について検討を行った．【方法】MS患者18名（平均41.4歳）を対象に，3T MRI DIR画像で皮質下病変および皮質病変を確認し，皮質病変の場合はNelsonらの分類（AJNR 2007）に従い，皮質病変をIntracortical（皮質限局型），Mixed（混合型；皮質+少量の白質），Juxtacortical（傍皮質型；皮質下+少量の皮質）に分類した．また，カルテ記録および多発性硬化症臨床調査個人票より，Expanded disability status scale（EDSS）を調べた．【結果】皮質下白質に病変があり皮質にも病変を認める皮質群は11例，皮質下白質のみに病変を認める非皮質群は7例であった．罹病期間は皮質群14.5±8.2年，非皮質群10.9±7.4年であった．皮質群のEDSSは平均2.95±1.8，非皮質群のEDSSは平均0.29±0.7であり，前者で有意に高かった．皮質群11例のうち，脳葉部位との関連では，前頭葉に病変を認めたのは10例（90.9%），頭頂葉は7例（63.6%），側頭葉は5例（45.5%），後頭葉2例（18.2%）であった．皮質病変のタイプ別にみると，皮質限局型，混合型，傍皮質型が各々前頭葉で10，6，6，側頭葉で3，1，3，頭頂葉で2，1，4，後頭葉で0，0，2，といずれも前頭葉に多発する傾向を認めた．テント下領域では，小脳病変を認めたのは4例，脳幹に病変を認めたのは10例，脊髄に病変を認めたのは5例であった．深部白質の病変は全例で認められた．【考察】MS患者では大脳皮質病変が存在する例で日常生活障害が強い傾向が示された．脳葉部位との関連では前頭葉で高頻度であった．皮質病変と日常生活機能障害が関連する原因として，皮質病変がその増悪因子となっている可能性，進行群で皮質病変を伴いやすい可能性が考えられた．

P(4)-186
中心管拡張を呈した多発性硬化症：自験2例の画像所見の検討

山口大学大学院医学系研究科神経内科学
藤川　晋，中野雄太，清水文崇，尾本雅俊，小笠原淳一，古賀道明，
川井元晴，神田　隆

【目的】多発性硬化症では中心管拡張を認める頻度は4.5%と，中心管拡張の疫学的な有病率0.008%と比べてはるかに高いことから，多発性硬化症の病態機序として中心管拡張を合併しうると考えられている．中心管拡張でみられる脊髄中心部の病変は，視神経脊髄炎に特徴的な長大な脊髄中心灰白質病変と誤って判断される可能性がある．中心管拡張を呈した多発性硬化症自験2例の画像所見を検討した．【方法】症例1：43歳女性．腹部のジンジン感が出現し自然軽快したが，3年後に腹部の絞扼感が新たに出現した．両大腿の筋力低下，Th5以下の表在覚低下を認めた．脳脊髄液検査ではOCBは陽性，IgG index 1.54と高値であり，血中抗AQP4抗体は陰性であった．症例2：61歳女性．11年前から両下肢前面のジンジン感があり，発症5年後に胸部の絞扼感が出現し，軽快と再発を繰返した．Th4-8，L2以下に表在覚低下を認めた．血中抗AQP4抗体は陰性であった．【結果】症例1では，脊髄MRIでTh5-10椎体レベルにかけての長大なT2WI高信号域を脊髄中心部に認め，Th7-9椎体レベルでは中心管拡張が示唆された．Th5-6椎体レベルでは辺縁に，Th7-9椎体レベルでは背側にそれぞれ造影効果があった．頭MRIでは脳室周囲白質に多発する類円形のT2WI，FLAIR高信号を認めた．症例2では，脊髄MRIでC6-Th2椎体レベルにかけての長大なT2WI高信号域を脊髄中心部に認め，C6-7椎体レベルに中心管拡張が示唆された．C6椎体レベルでは後索に，Th2椎体レベルでは左側索にT2WI高信号域がみられた．頭MRIで脳室周囲白質に類円形のT2WI，FLAIR高信号が散見された．【結論】2例とも一見，3椎体以上にわたる長大な脊髄病変にみえるが，複数の短い病変と中心管拡張から構成される病変であった．

P(4)-187
本邦における中枢神経系炎症性脱髄疾患の認知機能障害の特徴

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所病理，[3]新潟大学医歯学総合病院医療情報部
佐治越爾[1]，河内　泉[1]，荒川武蔵[1]，穂苅万李子[1]，横関明子[1]，豊島靖子[2]，赤澤宏平[3]，柿田明美[2]，高橋　均[2]，西澤正豊[1]

【目的】多発性硬化症（MS）では発症早期より認知機能障害が存在し，就労をはじめとした社会生活に影響を与えていると考えられている．これまでに我々は視神経脊髄炎（NMO）においても認知機能障害が存在することを明らかにしてきた．しかし，その臨床的・画像的特徴の詳細は明らかにされていない．そこで本邦のMSとNMOを対象に，BRB-N（Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests）を用いて評価した認知機能障害の特徴と免疫病態・MRI病像との関連について解析した．【方法】寛解期NMO spectrum disorder14例，再発緩解型MS17例，神経疾患の既往のない健常者37例を対象に，BRB-Nを用いた認知機能，1.5T頭部MRI画像における異常信号病変数（FLAIR），ハミルトンうつ病評価尺度試験，Fatigue Assessment Instrument，Brief Pain Inventory，Apathy Scaleを評価した．【結果】MSで47%，NMOで57%に認知機能障害が存在した．特に数字符号モダリティー試験と連続聞き取り加算試験および選択想起試験はNMO，MSともに健常者より有意な低下を認めた．認知機能障害は，NMOでは年齢・疼痛と，MSではMRI大脳病変数・Expanded Disability Status Scaleスコアと相関した．年齢と疼痛を調整したロジスティック回帰分析で認知機能障害のオッズ比はNMOで32.45，MSで36.31であった．【結論】MS，NMOともに認知機能障害の中核は注意障害・情報処理速度の低下であるが，関連する臨床パラメーターは異なる．以上から，脊髄炎・視神経炎を引き起こす炎症性脱髄病態だけではなく，認知機能障害を引き起こす神経変性病態においても，NMOとMSは異なるスペクトラムの疾患である可能性が示唆された．

P(4)-188
多発性硬化症と脳梁離断症候群

都立神経病院脳神経内科
角南陽子，板東充秋

【目的】多発性硬化症（MS）で失語，失行，失認など高次機能障害を呈することは稀であり，特に脳梁離断症候群を呈した報告は極めて少ない．今回は失語2例，純粋失書2例，純粋失読1例，脳梁離断症候群2例のうち脳梁離断症候群を主体に，MSと高次機能障害について検討する．【方法】症例1は58歳右手利き女性．25年前に横断性脊髄炎で発症し，対麻痺，四肢失調，Th4以下の感覚障害，膀胱直腸障害があった．左手のパントマイムは口頭指示と模倣で拙劣で，物品使用では誤反応がみられた．左手の書字は麻痺があり評価困難．触覚性呼称障害は感覚障害のため評価困難．左手の交叉性触点定位障害と左視野の視覚性消去現象を認めた．頭部MRIでは小脳白質，側脳室周囲，脳梁の吻部～膨大部に陳旧性の病巣を認め，脳梁は全体に萎縮していた．症例2は55歳右手利き女性．言葉が出ない，歩行障害で入院．顔面を含んだ右不全片麻痺と感覚障害があった．発語困難で非流暢であったが，了解は保たれていた．書字は右手では線の繰り返しになる傾向があり，左手は線の方向や字の構成は保たれるが錯書となった．左手の失行を認め，言語指示，模倣，物品使用，慣習動作の順に成績が悪かった．触覚聴覚の感覚消去現象はないが，左右の感覚情報のtransferは障害されていた．頭部MRIでは側脳室周囲と，脳梁膨大部左から体部左にかけて病巣を認めた．【結果】症例1は左手の失行と触点定位障害，左視野の視覚性消去現象を認めた．症例2は運動失語，右手の構成障害，左手の失書，左右感覚情報のtransferの障害を認めた．それぞれ脳梁全体，脳梁膨大部から体部に病巣を認めた．【結論】MSにおける脳梁離断症候群の報告は本邦で1例，他国で3例あるのみである．MSにおける高次機能障害はQOLの低下や復職の妨げになる場合があり，脳梁病変や広範な大脳白質病変を認めた場合，詳細な神経心理学的診察と積極的なリハビリをすすめる必要がある．

P(4)-189
Paced Auditory Serial Addition TestはFingolimod治療による早期効果の指標になる

神戸大学病院神経内科
立花久嗣，千原典夫，遠藤浩信，上田健博，安井直子，久我　敦，関口兼司，古和久朋，苅田典生，戸田達史

【目的】多発性硬化症（MS）は注意，情報処理速度，ワーキングメモリー，言語記憶・視空間記憶，遂行機能を主体に高次脳機能障害を来たす．Fingolimodが新たなdisease modifying drugとして2011年に本邦でも承認された．今回我々はFingolimodによる高次脳機能障害の改善効果について複数の評価指標を用いて評価した．**【方法】**Fingolimodによる治療を開始した患者5人を含むMS連続症例20人において各種神経障害評価度（EDSS，Guy`s Neurological Disability Scale（GNDS）及び意欲評価スケール）とともに高次脳機能評価を行った．Fingolimod投与患者においては，経時的な高次脳機能評価及び末梢血でのリンパ球サブセットの解析を行い疾患活動性の指標とした．高次脳機能評価としてPaced Auditory Serial Addition Test（PASAT），Symbol Digit Modalities Test（SDMT）を評価した．対象患者から得た末梢血リンパ球中のCD4陽性T細胞やB細胞の割合も併せて評価した．**【結果】**MS患者のPASATスコアはEDSSやGNDSと逆相関し，神経障害の程度を反映していると考えた．PASATスコアは意欲評価スケールとの相関がみられず，純粋に高次脳機能を示していると考えた．SDMTは各種評価尺度との相関が見られなかった．Fingolimodによる治療を開始した患者では投与前に比較し投与後2週間で末梢血のリンパ球数は著明に減少していた（平均1728/μｌ→475/μｌ；ｐ＜0.05）．末梢血リンパ球中のCD4陽性T細胞とB細胞の割合はほぼ0まで低下した．高次脳機能評価では投与開始前に比して投与開始2週間後の時点でPASATスコアが有意に改善し（PASAT1 平均17.6点→26.8点；ｐ＜0.05，PASAT2 平均 26.6点→39.4点；ｐ＜0.05），その後も持続した．Fingolimod投与前後でSDMTスコアには有意な差が認められなかった．**【結論】**Fingolimod投与直後からのリンパ球移動抑制を反映した早期治療効果の指標としてPASATによる高次脳機能評価が有効であると考えた．

P(4)-190
ヘルペス脳炎と非ヘルペス性辺縁系脳炎の比較検討

富山大学病院神経内科
温井孝昌，林　智宏，山本真守，吉田幸司，小西宏史，道具伸浩，田口芳治，高嶋修太郎，田中耕太郎

【目的】近年，抗神経抗体の検索によりヘルペス脳炎と非ヘルペス性辺縁系脳炎の鑑別が可能となってきている．一方，治療法の選択という点では発症早期での診断が重要だが，抗神経抗体の測定や髄液中HSV DNAの検出には時間がかかり急性期に両者を鑑別することは困難な場合が多い．本研究の目的は急性期での両者の鑑別点を明らかにすることである．【方法】非ヘルペス性辺縁系脳炎7例（抗NMDAR抗体陽性　4例，抗VGKC抗体陽性　3例）とヘルペス脳炎6例（髄液HSV DNA陽性）について初発症状，画像所見，髄液所見，転帰を比較した．【結果】非ヘルペス性辺縁系脳炎は6例が精神症状で発症したのに対し，ヘルペス脳炎は5例が発熱，意識障害が主訴であった．頭部MRIについて非ヘルペス性辺縁系脳炎では異常がないか側頭葉や海馬に限局したT2高信号病変を認めたのに対し，ヘルペス脳炎では全例で側頭葉に加え島皮質や頭頂葉にも病変を認めた．髄液検査はヘルペス脳炎で有意な細胞増多，蛋白上昇がみられ（p=0.0266，p=0.0053），髄液LDHは非ヘルペス性辺縁系脳炎で16±6.4U/Lだったのに対しヘルペス脳炎では104±103U/Lと有意に高値であった（p=0.0053）．またミエリン塩基性蛋白（MBP）は非ヘルペス性辺縁系脳炎では全例測定感度以下だったが，ヘルペス脳炎では409±349pg/mLと有意に高値を示した（p=0.0056）．転帰については非ヘルペス性辺縁系脳炎では5例で神経学的後遺症がなかったが，ヘルペス脳炎では全例で高次機能障害，失語などの後遺症を認めた．【結論】ヘルペス脳炎は発症早期より全身性の炎症所見を伴うことが多く，非ヘルペス性辺縁系脳炎に比べ有意に髄液の細胞増多，蛋白上昇，LDHやMBPの上昇がみられた．また画像上病変の範囲が大きく，後遺症を伴う例が多かった．

P(4)-191
単純ヘルペス脳炎の治療経過におけるMRI-ASL法とMRSを用いた病態の経時的変化の検討

[1]福井大学医学部附属病院神経内科，[2]福井大学医学部附属病院放射線科
井川正道[1]，榎本崇一[1]，神澤朋子[1]，松永晶子[1]，山村　修[1]，濱野忠則[1]，木村浩彦[2]，米田　誠[1]

【目的】単純ヘルペス（HSV）脳炎の治療戦略において，炎症による血流増加や組織破壊などの病態の経時的変化を評価することは重要である．近年，造影剤を使わず灌流画像が得られるarterial spin labeling（ASL）法や，局所の組織破壊や代謝変化を評価できる[1]H-MR spectroscopy（MRS）といった機能的MRI撮影法が，様々な神経疾患に応用されている．今回，HSV脳炎患者に対し，治療経過における病変部位の病態変化を，ASL画像とMRSを用いて検討した．【方法】髄液にて細胞増多およびPCR法でHSV-DNAが証明された，HSV脳炎2例（64歳，56歳，いずれも男性）を対象とした．アシクロビル（ACV）およびステロイドにて治療を行い，FLAIR画像などの通常撮影法に加えて，ASL法とMRSを含めた頭部MRIを経時的に撮影した．【結果】いずれの症例も急性期には，側頭葉内側を中心に，造影効果とFLAIR画像での高信号や腫脹に加え，ASL画像での血流増加，MRSでの脂質の出現，コリンの上昇，Nアスパラギン酸（NAA）の低下が認められ，炎症による血流増加や組織破壊を反映した所見と考えられた．ACV投与によって，症状の改善，髄液での細胞数減少およびHSV-DNAの陰性化，MRIでの造影効果の消失やFLAIR画像での信号変化と腫脹の軽減が認められたが，ASL画像およびMRSにおける上記の異常所見は残存していた．活動性の炎症が残存していると考えられたため，ACVの継続に加えて，1例では感染による自己免疫反応の重畳を考えてステロイドの追加投与を行い，いずれの症例も症状と画像所見のさらなる改善が認められ，再燃なく経過している．【結論】HSV脳炎では，治療によって，髄液所見や病変部の信号異常や腫脹が軽快しても，潜在的な血流増加や組織破壊が残存していることがあり，その場合には，ACVの長期投与やステロイドの追加治療が必要であると考えられた．ASL画像やMRSは，HSV脳炎の病態評価および治療方針決定に有用である．

P(4)-192
ヘルペス脳炎，髄膜炎におけるウィルス検査の実態について

[1]倉敷中央病院神経内科，[2]徳島大学神経内科，[3]京都大学神経内科
森　　仁[1]，松谷恵美子[1]，南波明子[1]，桝田宏彰[3]，佐藤　啓[3]，大崎裕亮[2]，北口浩史[1]，山尾房枝[1]，進藤克郎[1]

【目的】単純ヘルペスウィルスによる脳炎，髄膜炎は一般的な疾患であるが，そのウィルス検査に関しては誤解や先入観があり，適切な診断を受けていない症例が多いことが推測される．これらの疾患における検査結果の実態を調査した．【方法】単一施設において，2009年1月から2011年12月に入院した単純ヘルペスウィルスによる脳炎，髄膜炎の連続7症例について，髄液中の単純ヘルペスウィルスのPCR検査，IgG抗体，IgM抗体について検討した．抗体に関してはペア検体での比較，IgM抗体の陽性や血清抗体価との抗体価比などを陽性の指標とした．【結果】年齢は51±23歳（平均±標準偏差，以下同様），男：女=3：4，脳炎：髄膜炎=5：2，単純ヘルペスウィルス初感染：既感染の再燃=2：5の患者群であった．入院初日の単純ヘルペスウィルスに対する髄液PCR検査陽性率は67%であったが，アシクロビル投与後はいずれも陰性であった．単純ヘルペスウィルスに対する髄液IgG抗体で診断ができた例は57%で，入院日から13±6日目（最短7日，最長21日）の検体で診断が可能であった．一方，IgM抗体では57%で，入院日から6±6日目（最短1日，最長14日）の検体で診断が可能であった．【結論】入院日の検体のみでヘルペス脳炎やヘルペス髄膜炎を否定することはできず，最長で入院から21日目の検体でようやく診断できる場合もあることから，臨床上や画像上ヘルペス脳炎が疑わしい場合は，アシクロビルによる加療を始めるとともに，治療開始から3週間までは繰り返し抗体検査を提出すべきである．

P(4)-193
市中病院神経内科における水痘・帯状疱疹ウイルス感染症による入院症例の検討

横浜市立みなと赤十字病院神経内科
藤田恭平，銭谷怜史，日詰正樹，金澤俊郎，田中宏明

【目的】帯状疱疹は後根神経節や脳神経節に潜伏していた水痘・帯状疱疹ウイルス（以下VZV）が，生体の免疫能の低下により再活性化することで発症するが，神経合併症による入院例は多くはない．神経合併症を伴うVZV感染症の臨床的特徴について，連続症例で検討する．【方法】2005年から2012年11月までに入院したVZV感染症を対象に，神経合併症の内容と経過について検討した．その際，VZV感染症の定義を1）皮膚科医により帯状疱疹と診断された皮疹を有する，2）PCRで髄液中のVZVを検出，3）Ramsay Hunt症候群，のいずれかを満たすものとした．【結果】VZV感染症による入院例は全20例（男性12例，女性8例），年齢は15-89歳（平均54.6歳）．このうち髄膜炎は9例（PCR陽性7例，78%）で，これは同時期の全無菌性髄膜炎例の15.3%を占めた．VZV性髄膜炎の年齢は15-89歳（平均48.3歳）で，9例のうち7例に皮疹があり，2例（22%）が皮疹を認めなかった．1例に脳神経麻痺（VII，VIII：Ramsay Hunt症候群）を合併した．皮疹出現から髄膜炎症状（発熱，頭痛）の出現まで平均4.8日，治療開始から解熱まで平均4.6日，頭痛消失まで平均8.3日の経過で改善し，平均入院期間は19.4日だった．髄膜炎以外に，汎発疹を伴う意識障害3例，Ramsay Hunt症候群4例，多発脳神経麻痺（IX・X，XI：頸静脈孔症候群）1例，一側上肢帯状疱疹後の同肢麻痺と同側下垂足1例，帯状疱疹後運動麻痺1例，帯状疱疹後に発症したGuillain-Barré症候群1例があり，多彩な神経合併症を認めた．【結論】VZV感染症では多彩な神経合併症を認め，なかでも髄膜炎の割合が高く，原因を証明された無菌性髄膜炎の中で最も多かった．皮疹が無いVZV性髄膜炎も2例あった．無菌性髄膜炎では皮疹が無くてもVZVを疑ってPCRを施行することが重要であり，早期に治療を開始することで良好な経過を辿ると考える．

P(4)-194
当院における過去3年間の無菌性髄膜炎の臨床的検討

倉敷中央病院神経内科
藤井大樹，木村友香，松谷恵美子，吉永健二，木村公俊，南波明子，
桝田宏彰，森　　仁，北口浩史，山尾房枝，進藤克郎

【目的】無菌性髄膜炎は感染症法により5類感染症定点把握疾患に定められている．症例数やウイルス検出動向についての報告はあるが，臨床経過や検査所見についての情報は乏しい．このため，無菌性髄膜炎患者の臨床的特徴，経過について明らかにすることを目的とした．【対象・方法】2009年10月1日から2012年9月30日までの3年間に当科入院となった無菌性髄膜炎患者60例，対照群として同期間，当院救急外来を受診され無菌性髄膜炎を疑われ髄液検査を施行されるも髄膜炎が否定された59例を対象とした．評価項目として，無菌性髄膜炎群では入院期間，熱発後受診までの日数，解熱までの日数，対照群との比較では白血球数，CRP値，髄膜刺激徴候の感度・特異度をretrospectiveに検討した．【結果】無菌性髄膜炎群は60例で平均年齢は34.9歳．男性36例，女性24例であった．対照群は59例で平均年齢は34.0歳．男性37例，女性22例であった．無菌性髄膜炎群では全例に発熱を認め，平均入院期間は16.5日，発症後外来受診までの平均日数は5.45日，熱発から解熱までの平均日数は7.38日であった．対照群との検討では，白血球数の平均値は無菌性髄膜炎群で7305/mm^3，対照群で9980/mm^3，CRP値は無菌性髄膜炎群で1.07mg/dL，対照群では3.71mg/dLであり，いずれも対照群で有意に高値であった．髄膜刺激徴候については，Jolt Accentuationの感度は85%，特異度は18.6%，項部硬直の感度は81.7%，特異度は49.2%，Kernig徴候の感度は31.7%，特異度は69.5%であった．【考察】無菌性髄膜炎は一般的には予後良好な疾患であるが，脳炎の合併など必ずしも良好に経過しない症例もある．髄膜刺激徴候の感度・特異度を示したが，診断確定には十分ではなく髄膜炎が疑われる症例では，積極的に髄液検査を検討する必要があると考えた．

P(4)-195
本邦における進行性多巣性白質脳症発症者の解析

[1]がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科，[2]国立感染症研究所，[3]金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学，[4]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[5]初石病院神経内科
三浦義治[1]，西條政幸[2]，岸田修二[5]，山田正仁[3]，水澤英洋[4]

【目的】最近1年間の日本国内におけるPML発症者症例に特に注目して，より最近のPML症例の特徴を検討した．【方法】2011年11月から2012年8月まで国立感染研究所へ髄液JCV - PCR検査依頼のあった7症例（髄液中JCV - PCR陽性例）に関して症状，画像，検査，基礎疾患，薬剤誘発因子を中心に検討した．【結果】男性3例，女性4例で，平均50.7歳，HIV陽性3例，HBV抗原陽性1例を含む7例で，症状と脳画像検査，基礎疾患や日和見感染と髄液中JCV-PCR陽性からPMLと診断した．症状は7例中5例（71.3%）で意識認知障害，4例（57.1%）で片麻痺，3例（42.8%）で失語を認めた．また，脳MRI上の病変は大脳白質が7例（100%），小脳白質が3例（42.8%），脳幹部が2例（28.6%）であり，またその分布は両側左右非対称性が7例（100%）であった．さらに大脳萎縮は2例（28.6%）であった．髄液検査では，髄液蛋白増加が5例（71.3%），細胞増加が1例（33.3%）であった．基礎疾患としてはAIDS3例の他はシェ―グレン症候群，SLE，チャーグストラウス症候群，原発性マクログロブリン血症であった．日和見感染症では，サイトメガロウイルス合併が4例（57.1%）であった．誘発薬剤では，プレドニン使用3例，エンドキサン使用2例であった．【結論】以上より昨年度の報告に比べて，女性にやや多く，年齢もやや若い傾向があった．症状では従来の報告同様に片麻痺，認知機能障害が多かった．また，画像も従来の報告同様に大脳白質両側性病変で左右非対称性を示す症例が多く，また昨年報告のように大脳萎縮を示す症例，髄液異常を示した症例が目立った．基礎疾患としては非HIV-PMLがやや多かった．また誘発薬剤では昨年の報告同様にステロイド使用症例とエンドキサン使用症例が重要であった．また日和見感染ではサイトメガロウイルス感染合併が目立った．

P(4)-196
脳炎の入院経過中に肺血栓塞栓症を併発した3症例についての検討

埼玉医科大学神経内科
三宅晃史，山元敏正，中里良彦，荒木信夫

【目的】脳炎のため入院中に肺血栓塞栓症をきたした症例を3例経験したため，肺血栓塞栓症の早期発見のポイントについて検討した．【方法】2012年に脳炎のため入院中，肺血栓塞栓症をきたした3症例（症例1は39歳男性：麻疹脳炎，症例2は71歳女性：原因不明の小脳炎，症例3は58歳女性：単純ヘルペス脳炎）について，症状，診断方法，寝たきり状態から診断されるまでの日数などについて検討した．【結果】いずれの3症例も発症時には意識障害のためコミュニケーションがとれない状態であった．全例，肺血栓塞栓症予防のために入院当日より両下肢に弾性ストッキングを着用していた．肺血栓塞栓症を疑ったポイントとしては，症例1は発熱のわりに頻脈であったこと，症例2はSpO2の低下，症例3はDダイマーの上昇であった．診断方法は，症例1は下肢静脈エコー検査と肺血流シンチグラフィ，症例2は造影CT検査，症例3は造影CT検査であった．寝たきり状態になってから診断されるまでの日数は，症例1は7日目，症例2は11日目，症例3は11日目であった．【結論】脳炎患者の場合，意識障害のためADLが低下し，リハビリテーションを早期に導入しても脳梗塞より歩行開始までの時間が長くかかってしまう傾向がある．加えて全身の炎症反応により血液が過凝固の状態に陥ることも肺血栓塞栓症発症要因の一つと考えられる．自覚症状からのアプローチは困難なことが多く，バイタルサイン，身体所見の詳細な検討，比較的施行しやすいDダイマー測定から疾患の存在を疑うことが大切である．

P(4)-197
HIV脳症12例の臨床的特徴と経過

[1]名古屋医療センター，[2]名古屋大学医学部
横井大知[1]，久保あゆ香[1]，小林　麗[1]，今村淳治[1]，横幕能行[1]，
橋本里奈[2]，向井榮一郎[1]

【目的】HIV感染の初期から中枢神経系にも感染するが，神経症状はAIDS期で神経障害がかなり進んでから顕在化する．当院で経験した12例をもとにHIV脳症の臨床的特徴とHAART治療後の経過について検討した．【方法】1996年1月から2012年11月までに当院に受診したＨＩＶ感染症1263名（うちＡＩDSは392例）のうち神経内科に紹介された患者を対象とした．高次機能検査を含む神経学的検査，頭部画像所見，髄液検査等より他疾患が除外され，認知・運動・行動異常がみられる症例をHIV脳症と診断した．12例全例でHAARＴ治療をおこない，CD4，ＨＩＶ―RNA定量の変化，神経症状，画像所見，髄液検査の経過をおった．【結果】12例全例が男性．受診時の年齢45.7±12.2歳．高度の免疫不全状態であり，10例（83%）で他の日和見感染症を合併し，血清CD4は3～300/ul，平均値72/ulと低値であり，200/ul未満は10例であった．頭部MRI画像Ｔ2強調画像において10例（83%）に大脳白質から基底核にかけてびまん性の高信号域がみられた．9例で髄液中のＨＩＶ－RNAを測定した結果，93～126000copy/mlとばらつきがみられた．7例で髄液中のβ－2ミクログロブリンを測定した結果，全例2.0μg/ｌを超えていた．HAARＴ治療により全例CD4の上昇，血液ＨＩＶ－RNA定量の低下を認め，11例は神経症状の改善を認めたが，不完全な改善でしばしば行動異常がみられた．1例のみ神経症状およびMRI所見の悪化を認めた．悪化した1例では，髄液中のＨＩＶ－RNA定量が治療しているにも関わらず増加していた．社会復帰は2例のみで，後遺症がほとんどの症例で残存した．【結論】HAART治療により運動・認知障害は改善を認めるものの，不完全な回復にとどまりしばしば行動異常がみられた．HAARTによる早期治療が必要となる．また進行性の悪化を認める場合があり，髄液移行性のよい感受性のある薬剤を使用することが重要である．

P(4)-198
小児脳炎への関与が疑われるSaffoldウイルスのin vitro持続感染

金沢医科大学医学部微生物学講座
大原義朗，姫田敏樹，大桑孝子，村木　靖

【目的】Saffoldウイルス（SAFV）は，2007年に同定されたヒトカルジオウイルスであり，無菌性髄膜炎，および死亡例を含む脳炎の小児髄液検体からの分離・検出が報告されている．SAFVは*Theilovirus*種に属し，同種のタイラーウイルス（TMEV）がマウスに急性灰白脳脊髄炎，および脱髄を起こすことから，SAFVと神経感染症の関連についての真相解明が求められている．TMEVによる脱髄には，ウイルスの持続感染が不可欠であることから，本研究ではSAFV持続感染の可能性を検討した．【方法】FCSまたはCSを添加した培地で維持したHeLa細胞にSAFVを感染させ，血清の違いによるウイルス感染の違いを比較した．また，ウイルス感染後に生存し続ける細胞を持続感染細胞として分離培養し，ウイルス産生量を定量した．次いで，持続感染細胞に対する抗IFN抗体の影響を解析した．さらに，ウイルス吸着解析，および感染性クローンのトランスフェクション解析を行い，持続感染機序を解析した．【結果】FCS培地ではSAFVは溶解感染したが，CS培地ではSAFVは持続感染した．この持続感染細胞は，$1x10^6$ 細胞あたり$4x10^5$ pfu のウイルスを産生し，ウイルス抗原陽性細胞は一部の細胞のみであった．TMEVの場合，抗IFN抗体処理により持続感染は破綻するが，SAFV持続感染は維持された．ウイルス吸着試験では，溶解感染する細胞ではウイルス吸着量が多いことが証明され，さらに，トランスフェクション解析では溶解感染する細胞と持続感染する細胞の間にウイルス産生量の差はないことが証明された．【結論】SAFVはTMEV同様，持続感染し得ることが示された．また，TMEV持続感染はIFN応答に依存した維持型持続感染であるが，SAFV持続感染は感染受容体発現密度に依存する維持型持続感染であることが示唆された．

P(4)-199
ST合剤が奏功した新しい感染性脳炎の原因究明

[1]鹿児島大学神経内科・老年病学，[2]馬場病院内科，[3]鹿児島大学分子病理病態研究分野
崎山佑介[1]，神田直昭[1]，樋口雄二郎[1]，高田良治[1]，渡邊　修[1]，袁　軍輝[1]，荒田　仁[1]，野妻智嗣[1]，道園久美子[1]，東　桂子[1]，橋口昭大[1]，平野隆城[1]，松浦英治[1]，大窪隆一[1]，樋口逸郎[1]，岩崎琢也[2]，出雲周二[3]，髙嶋　博[1]

【目的】脳組織から未知の病原体が同定された感染性脳炎の病因を明らかにする．【方法】4例を対象に，免疫血清学検査，髄液検査，脳MRI検査，脳の病理学的検査を実施した．分子遺伝学的に病原体を証明するために，無菌的に凍結保存した1例の脳生検サンプルからcDNAを生成し，High throughput sequencing (MiSeq) およびBlastn解析を行った．【結果】年齢は47歳～72歳 (平均61.5歳)．男女比は1：3．4例に共通した臨床的特徴は，進行性認知症，舌不随意運動，髄液リンパ球増多，側頭葉と深部白質を中心としたMRI異常所見であった．免疫血清学的に既知の感染症は認められなかった．神経病理学的には白質を主体とした血管周囲の炎症所見が主体であり，一部灰白質にも病変が認められた．血管周囲にはPAS陽性の類円形病原体が存在し，単核細胞の細胞質内あるいは細胞外にみられ, Grocott染色でも陽性を示した．病原体のサイズは大小不同 (1～7 μm) で，一部の細胞質内にはクロマチン様の構造物がみられた．電子顕微鏡的検査にて，病原体は細胞壁を欠き，一部の細胞質内には膜構造が存在することを確認した．分子遺伝学的には，いくつかの微生物由来と考えられる数リードのDNA断片を確認し得た．全例にST合剤とステロイドの併用療法が奏功したが，1例はST合剤の副作用により治療継続ができず，4年の経過で死亡した．【結論】本症はST合剤で治療しうるtreatable dementiaであり，さらに病理学的かつ分子遺伝学的検討により，既報告のない微生物感染を原因とする新しい感染性脳炎の可能性が考えられた．

P(4)-200
糖尿病神経障害における竹串pin-prick試験の臨床的位置付け

青森県立中央病院神経内科
馬場正之，鈴木千恵子，木村珠喜，新井　陽，西嶌春生，三木康生，冨山誠彦，上野達哉，羽賀理恵，鈴木千尋，今　智矢，船水章央

【背景】竹串pin-prick試験 (TPT) は皮膚に竹串の尖端を押し当てて生じるpin-prick感と鈍端で惹起される圧触覚感を区別させる検査である．TPTを用いた大規模調査によって，糖尿病 (DM) では10%前後の患者で痛覚低下を認めることが判明しているが，TPT低下の神経学的・病理学的背景は定かでない．【目的】DM神経障害診断におけるTPTの位置付けを明らかにすること．【対象・方法】対象はDM患者115名 (男性66女性49，平均年齢60歳)．閉眼した被験者の母趾側方皮膚でTPTを施行した．押し当てる力は，親指と人差指の二本指で軽く持った竹串が2指間を軽くすべる程度とした．TPTでは尖端により惹起される針刺し感を (1) 初めの方で感じたか，(2) 後の方で感じたか，(3) どちらも同じであったか，の三択質問によって実施した．同時にアキレス腱反射，128Hz音叉による振動覚検査，足の皮膚外観異常や感染の有無を記録し，Michigan neuropathy diagnostic instrument (MNDI) スコアを算出した．全例で腓腹神経感覚伝導検査およびF波を含む脛骨神経運動伝導検査を施行した．【結果】115名の患者からPPT低下患者29名，PPT正常患者86名を得た．正常群の平均MNDIは2.6±0.7, 脛骨神経CMAP8.2±4.1mV, 腓腹神経SNAP6.9±3.4μVであったのに対し，低下群は平均MNDIスコア4.8±0.8，脛骨CMAP5.6±4.5mV，腓腹SNAP3.3±3.5μVと，3指標すべてがp＜0.05～p＜0.01で有意に悪化していた．【考察と結論】TPT低下群の腓腹神経SNAP振幅は正常群に比して半減しており，体系有髄線維軸索密度の高度低下が示唆された．DM神経障害では細径線維と大径線維障害が並行して進行し，竹串PPTはDM神経障害の重症度把握に有用である．

P(4)-201
糖尿病神経障害におけるアキレス腱反射の意義

横浜市立大学市民総合医療センター総合診療科
長谷川修，奈良典子

【目的】アキレス腱反射 (ATR) は，糖尿病神経障害の臨床評価に汎用される症候である．糖尿病神経障害の臨床評価にATRがどの程度役立つかを検討した．【方法】1，708名の糖尿病患者で，ATRと神経伝導検査との関係を調べた．ATRは臨床的に検出される (+) か否 (－) かの2群に分けた．誘発法により検出される場合も (+) に含めた．【結果】ATRは半数の854名で検出され，残りの854名で消失していた．ATR (+) の854名では，4神経平均の感覚神経活動電位振幅の対健常者平均値比 (SNI) が 74.2±32%，ATR (－) の854名ではSNI 39.3±25%であった．ATRとSNIとの相関係数は0.5程度となった．他の因子では年齢より罹病期間の方がATRへの影響が大きく，糖尿病神経障害診断への寄与は振動覚と同程度であった．SNI 50%を基準とすると，ATRの感度は66%，特異度は83%であった．【結論】ATRは神経障害を検出する重要な臨床症候であるが，その決定係数は0.25程度であった．電気生理学的に明瞭な神経障害があるのにATR (+) の場合が34%，ATR (－) なのに神経障害が軽度以下である場合は17%となった．この結果から，糖尿病患者でATR (－) の場合は概ね神経障害ありと判断できよう．

P(4)-202
糖尿病性神経障害における最小痛覚閾値と皮膚無髄感覚神経線維密度 (IENFD) との相関

[1]青森県立中央病院神経内科，[2]弘前大学大学院医学研究科分子病態病理学講座
鈴木千恵子[1]，上野達哉[1]，羽賀理恵[1]，西嶌春生[1]，鈴木千尋[1]，新井　陽[1]，木村珠喜[1]，冨山誠彦[1]，馬場正之[1]，八木橋操六[2]

【背景・目的】糖尿病性神経障害では皮膚生検による病理学的検討から表皮内神経の脱落が発症早期から生じることが明らかとなっている．昨年我々は本学会において，Aδ線維を選択的に刺激することができる表皮内刺激電極 (IES) を用い，無症候性の糖尿病患者でも最小痛覚閾値が上昇していることを報告し，IESによる最小痛覚閾値の測定は，糖尿病性神経障害における電気生理学的な新たな評価基準として有用である可能性を示した．皮膚生検による皮膚無髄感覚神経線維密度 (IENFD) は，糖尿病性神経障害のsmall fiber neuropathyの客観的な評価としてすでに確立されている方法である．今回我々は，最小痛覚閾値と，IENFDとの相関および，従来行われている神経伝導検査との関連について検討をおこない，IESを用いた最小痛覚閾値測定法の妥当性について検討を行った．【対象】2型糖尿病患者53名 平均年齢58.3歳【方法】全例にIESを用いた最小痛覚閾値測定，神経伝導検査を行った．同意の得られた27名で皮膚生検を行った．最小痛覚閾値測定は，足背にIESをおき，刺激装置は，携帯型末梢神経検査装置 (PNS-7000) を用いた．神経伝導検査は，後脛骨神経，腓腹神経で行った．皮膚生検は下腿から皮膚を採取し，IENFDを測定した．【結果】最小痛覚閾値とIENFDには負の相関があった．(p＜0.05) また，最小痛覚閾値とIENFDは，ともに後脛骨神経のF波最小潜時，腓腹神経複合活動電位とそれぞれ相関があり，腓腹神経伝導速度とは相関はなかった．【考察】最小痛覚閾値とIENFDには相関があったことから，最小痛覚閾値の上昇は，表皮内の神経脱落を反映しているものであると推察された．本方法は，非侵襲的でかつ簡便な検査法であり糖尿病性神経障害の早期診断および評価に広く活用できる可能性がある．

P(4)-203
ANCA陰性の血管炎性ニューロパチーの診断と治療に関する検討

山口大学病院神経内科
中野雄太，尾本雅俊，小笠原淳一，古賀道明，川井元晴，神田　隆

【目的】ANCA陰性の血管炎性ニューロパチー3症例の診断方法，治療について検討する．【方法】2011年4月から2012年12月までの間に当科に入院したANCA陰性の血管炎性ニューロパチー3例 (男性2例，女性1例，平均年齢52±23歳) を対象とした．3例とも感覚障害で発症し，筋力低下がみられるまでの罹病期間は1から2カ月であった．3例とも神経学的所見と電気生理学的検討から多発性単神経障害を呈しており，末梢神経伝導検査では軸索障害が疑われた．喘息はみられず, 1例は糖尿病既往があり, 2例で赤沈亢進を認めた．全例とも抗核抗体，ANCAは複数回の検索で陰性であった．全例で^{18}F-FDG-PET/CTを施行し2例で大腸に集積異常があり，組織生検で1例は大腸癌，1例は血管炎と診断された．これら3例について腓腹神経生検を行い，病理学的検討を行った．【結果】3例とも有髄線維が中等度から高度に脱落していた．また，神経内膜や神経上膜内の血管周囲には炎症細胞浸潤を認めた．1例で小動脈壁への炎症細胞浸潤と弾性板破壊像，血管閉塞所見があり，1例では小動脈のrecanalizationを認めた．肉芽腫性病変は確認されなかった．腓腹神経生検病理所見から3例とも血管炎性ニューロパチーであると診断した．全例でPSL 1mg/kg/day内服によって治療開始し，運動，感覚障害ともに改善した．【結論】急速進行性の多発性単神経障害を呈する症例でANCA陰性の場合に，腓腹神経生検が確定診断に有用であると考えられた．また, ANCA陽性の血管炎性ニューロパチーではシクロホスファミドパルス療法が必要となる例が多いが，ANCA陰性例ではステロイド大量内服療法のみで改善する可能性が考えられた．

P(4)-204
活動期の潰瘍性大腸炎に合併した多発性神経炎の1例

[1]福井総合病院リハビリテーション科，[2]福井大学医学部神経内科，[3]名古屋大学医学部神経内科
山手康司[1,2]，林　広美[1,2]，佐藤万美子[1,2]，三浦豊章[1]，小林康孝[1]，松永晶子[2]，飯島正博[3]

【目的】活動期の潰瘍性大腸炎に合併した多発神経炎の1例を経験したので報告する．【方法】症例は78歳男性．軽症の直腸炎型の潰瘍性大腸炎に対し週3回メサラジン注腸施行するもコントロール不良であった．うつ病に対し塩酸セルトラリン，クエン酸タンドスピロン内服．72歳で頸椎症，73歳で腰椎椎間板ヘルニア手術も術後経過良好．X-1年12月までは車の運転も可能でADLは自立していた．徐々に動きが悪くなり，転倒が多くなり，X年9月，自宅で倒れ動けなくなり近医入院，横紋筋融解症を認め加療，症状改善後も起居不可能，ADL低下のため当院転院となった．入院時現症：脳神経異常なし，上肢筋力低下なし，下肢遠位筋優位に筋力低下あり，足関節背屈不可，四肢遠位優位に触覚，温痛覚低下あり，両下肢振動覚低下あり，四肢腱反射左右差なし，病的反射なし，小脳失調なし，仮面様顔貌あり，動作緩慢，振戦固縮なし，自力での起き上がり困難，立位不可．血液検査でP-ANCA弱陽性，C-ANCA陽性を認めた．HbA1c 5.7%，抗GM1 IgG抗体は陰性だった．髄液では細胞増多は認めなかったが，蛋白 61.6 mg/dlと軽度上昇を認めた．神経伝導検査でmedian nerve，ulner nerve，sural nerveとも導出不十分であった．右sural nerveの神経生検で軸索変性性ニューロパチーを認めたが血管破壊像や血管周囲の炎症性細胞の浸潤は認めなかった．【結果】潰瘍性大腸炎に対し，連日のメサラジン注腸，内服開始したが，改善しなかった．プレドニゾロン 40mg投与に対しても改善しなかったものの，運動機能は著明に改善した．【結論】潰瘍性大腸炎の合併症として末梢神経障害は稀である．報告されている症例はいずれも活動期に増悪し，治療とともに改善している．本症例は治療抵抗性の潰瘍性大腸炎であるが，ステロイド全身投与により末梢神経障害は改善している．本症例含め，潰瘍性大腸炎に合併する末梢神経障害について文献的考察を含め報告する．

P(4)-205
特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を伴った炎症性ニューロパチー2例の臨床的検討

[1]東京都立墨東病院内科，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
渡邊睦房[1]，松村　謙[1]，桑原宏哉[1]，藤ヶ崎浩人[1]，佐藤　望[2]

【目的】特発性血小板減少性紫斑病（ITP）は免疫介在性に血小板破壊が亢進し，血小板減少をきたす疾患である．ITPに伴う末梢神経障害は，一般に神経束内での出血により多発単神経障害を生じるとされるが，希に免疫介在性に末梢神経障害を来たすことが知られている．ITPを伴った炎症性ニューロパチーの報告例は少なく，その詳細はよくわかっていないため，その臨床的特徴を明らかにする．【方法】当院で診断・加療を行った2症例（いずれも60代の男性）について，臨床症状，電気生理学的検査，治療について検討を行った．【結果】症例1は四肢の異常知覚および複視で発症．四肢筋力低下が急速に進行し，人工呼吸器管理を要した．血小板4.7万/μｌ，抗H. pylori IgG抗体上昇，抗ガングリオシド抗体は陰性であった．症例2は四肢の異常知覚で発症．四肢筋力低下，眼球運動障害，球麻痺が急速に進行し，人工呼吸器管理を要した．血小板2.0万/μl，抗GD1b抗体が上昇していた．末梢神経伝道速度では，両者ともに脱髄性変化が主体でAIDPと考えられた．治療は，症例1では血漿交換療法およびステロイド療法，症例2では免疫グロブリン大量静注療法およびステロイド療法を行い，AIDPおよびITPともに治療によく反応した．症例1は3ヶ月の経過で独歩で退院，症例2は車椅子で退院した．【結論】ITPでは何らかの免疫学的機序によりAIDPを併発し，ステロイド療法を含めた免疫療法が奏効する．近年，ITPではピロリ菌感染の関与が示唆されており，症例1ではピロリ菌に対する抗体が上昇しており，発症機序を考える上で非常に興味深い．

P(4)-206
当科における特発性末梢性顔面神経麻痺の発症季節に関する検討

金沢医療センター神経内科
坂尻顕一，新田永俊

【目的】特発性末梢性顔面神経麻痺は，夏に少なく寒い季節に多いとの報告が散見されるが，本邦では季節性は一定しない．当科の症例で季節別発症状況を検討した．【方法】対象は，2003年～2012年に当科を受診した末梢性顔面神経麻痺患者154例のうち，悪性リンパ腫やシェーグレン症候群に合併した例，Ramsy-Hunt症候群，HbA1c（J）≧7.0%の例を除外した130例（男性57，女性73），平均年齢55.3±18.3歳．発症年齢層，麻痺側，受診状況，再発例，季節別発症状況を検討した．【結果】やや女性に多く，50歳台発症が35例と最も多かった．麻痺側は右70，左60例であった．発症から平均4.4±4.3日で受診した．再発例が5例（3.9%）であった．発症月は，1-12月まで順に，7，6，11，11，7，15，8，9，21，14，14，7例で，有意に9月（16.2%）に多かった（χ2検定；p=0.02）．季節は，春から冬の順に，29，32，49，20例で，有意に秋（37.7%）に多く，冬（15.4%）に少なかった（χ2検定；p=0.0004）．【結論】当科受診の特発性末梢性顔面神経麻痺は，秋，特に9月に多く，冬に少かった．単純ヘルペスウイルス感染の好発は7-8月とされ，他の原因が推察される．

P(4)-207
多発脳神経麻痺と単一脳神経麻痺の臨床的検討

済生会福岡総合病院神経内科
山田　猛，園田和隆，鳥居孝子，頼田章子，中垣英明，川尻真和

【目的】多発脳神経麻痺と単一脳神経麻痺の臨床像の違いを明らかにする．【方法】2007年4月から2012年10月までに入院した脳神経麻痺のみを呈した63例を対象とした．年齢，性，障害脳神経，髄液所見，糖尿病の合併について分析した．髄液細胞数5/μl以上および髄液蛋白40mg/dl以上を異常とした．統計解析はt検定あるいはχ二乗検定によった．【結果】多発脳神経麻痺（多発群）は15例，単一脳神経麻痺（単発群）は48例であった．年齢は，多発群52.9±15.5歳と単発群60.9±16.8歳で，多発群がやや若い傾向にあったが有意ではなかった（p=0.099）．男女比は，多発群9/6と単発群31/17でどちらも男性が多かった．障害脳神経は，多発群では顔面神経11例，舌咽・迷走神経5例，眼球運動支配神経（動眼・滑車・外転神経のいずれか）6例であったが，単発群では眼球運動支配神経が41例，顔面神経7例と，障害神経の分布に差がみられた（p=0.001）．髄液細胞数異常の頻度は，多発群5/15と単発群0/30で多発群が有意に高かった（p=0.002）．髄液蛋白異常の頻度は，多発群8/15と単発群12/30で差はみられなかった（p=0.527）．糖尿病の合併頻度は，多発群1/13と単発群17/44で，単発群に多くみられた（p=0.044）．多発群には成人T細胞性白血病・リンパ腫が2例含まれ，髄液細胞数439/μl，蛋白224mg/dl，糖9mg/dlおよび髄液細胞数1361/μl，蛋白175mg/dl，糖3mg/dlと著明な異常を認め，細胞診および抗HTLV-I抗体陽性から診断できた．【結論】単一脳神経麻痺では眼球運動支配神経が障害されやすく，糖尿病に伴うものが多く，髄液の炎症所見に乏しい．多発脳神経麻痺は下位脳神経が障害されやすく，炎症あるいは悪性腫瘍によるものが比較的多い．

P(4)-208
Idiopathic isolated hypoglossal nerve palsyの3例

[1]神戸市立医療センター中央市民病院神経内科，[2]神戸市立医療センター西市民病院神経内科
吉村　元[1]，菅生教文[2]，十河正弥[1]，玉木良高[1]，東田京子[1]，石井淳子[1]，
関谷博顕[1]，小林和人[1]，河野智之[1]，山本司郎[1]，藤堂謙一[1]，幸原伸夫[1]

【目的】舌下神経麻痺の原因としては頭蓋底部の悪性腫瘍の重要性が強調されているが，単独麻痺の場合には特発性の頻度が一般的に考えられているよりも高い．今回我々はidiopathic isolated hypoglossal nerve palsy（IIHNP）の3例を経験したので報告する．【方法】2011年4月から2012年10月の間に当院で経験したIIHNPの3例．【結果】症例1は43歳女性．症例2は39歳女性．症例3は30歳男性．いずれの患者も数日の経過で進行する舌の動かしにくさ，飲み込みにくさ，話しにくさを主訴に来院．頭部外傷や頸部手術の既往はなく，症例2にのみ上気道感染症状の前駆がみられた．神経学的には片側の舌下神経麻痺（挺舌時に舌が患側へ偏倚）以外には特記すべき異常所見は無く，頭部MRI/MRA（全例），頸部MRI（全例），頸部MRA（症例1，2），血液検査（糖尿病，膠原病や血管炎を示唆する自己抗体，凝固異常，ACE・リゾチームを含む）（全例），髄液検査（症例1），胸部レントゲン写真（全例）でも有意な所見は認めなかった．無治療で経過観察したところ，いずれの症例も2週間から4ヶ月の経過で麻痺はほぼ完全に回復し，4ヶ月間の経過観察中に新たな神経症状の出現は無かった．【結論】頭部外傷や頸部手術の既往のない舌下神経単独麻痺の場合，原因として頭蓋底部の悪性腫瘍や頸動脈解離を含む血管障害が否定されれば特発性の可能性が高くなるため，経過中に新たな神経症状の出現が無ければそれ以上の検索の必要性は低く，無治療で良好な回復が期待できる．

P(4)-209
手根管症候群の超音波診断における注意点：神経腫大の年齢依存性

[1]みわ内科クリニック，[2]順天堂大学医学部附属練馬病院脳神経内科
三輪隆子[1]，三輪英人[2]

【目的】手根管症候群（Carpal tunnel syndrome: CTS）は頻度の高い疾患であるが，その正診率は必ずしも高くない．電気生理学的検査を施行できる施設が限られていることも要因の一つであると推定される．本研究ではCTSの超音波診断の臨床的有用性および診断上の問題点を明らかにする．【方法】臨床的にCTSと診断された138名（219手）および年齢をマッチさせた健常対照32名（40手）を対象とした．手根管部における正中神経を超音波で観察し，その短軸像において手根管入口部における神経横断面積（Cross-sectional area: CSA）の計測を行った．同時に正中神経伝導検査を行い，運動および感覚神経伝導速度ならびに遠位潜時を測定した．CSA，神経生理学的検査値，および臨床データとの関連性について統計学的解析を行った．【結果】CSAと正中神経運動および感覚遠位潜時との間には有意な相関が認められた．さらに，CSAと電気生理学的基準によるCTS重症度との間には正の相関が認められた．一方，CTS重症度は年齢が高齢になるほど重症化していたが，80歳以上の高齢CTS患者においては有意なCSAの増大が認められなかった．【結論】CSAは，正中神経伝導検査のパラメータと良く相関し重症度の視標になる．しかし，80歳以上のCTS患者において神経腫大が欠如することはCTSの超音波診断における注意点となると考えられる．超高齢者で神経腫大が欠如する理由として，高齢者においては組織反応性の低下や罹病期間が長期にわたるため炎症性変化が消褪している可能性が考えられる．超音波検査は，非侵襲的・簡便であり，本邦における超音波装置の高い普及率を考慮すると，手根管超音波検査は神経生理学的検査の代替検査法として実践的な有用性が期待される．

P(4)-210
胸腺腫合併重症筋無力症に筋炎を併発した3症例の臨床的特徴

東京慈恵会医科大学病院神経内科
作田健一，仙石錬平，山崎幹大，坊野恵子，鈴木可奈子，上山　勉，
髙木　聡，三村秀毅，河野　優，森田昌代，井口保之

【目的】胸腺腫と重症筋無力症（MG）に筋炎を合併する症例報告が散見されるが，治療抵抗性で転帰不良であることが多い．今回，胸腺腫にMGを合併した群，さらに筋炎を合併した群を比較し臨床的特徴を検討した．【方法】2008年12月1日から2012年12月1日までに入院したMG連続51例のうち，摘出胸腺が病理学的に胸腺腫であった12例を対象とし，筋炎合併群，非合併群の2群に分け後方視的に検討した．【結果】MG・胸腺腫の合併例（非筋炎群）は9例，胸腺腫・MG・筋炎合併例（筋炎群）は3例であった．平均年齢は非筋炎群59歳，筋炎群46歳で，発症形式は非筋炎群では全例でMGの発症を契機に胸腺腫が指摘されているのに対し，筋炎群では全例で胸腺腫の指摘が先行し，MG，筋炎の順に発症していた．筋炎は全例でMGのコントロールが良好な状態で発症していた．呼吸障害は，非筋炎群は全例で認めなかったが，筋炎群では3例とも筋炎発症時に人工呼吸器の補助を必要とした．正岡分類は，非筋炎群で1例がⅠ期，7例がⅡ期に対して，筋炎群は1例がⅡ期，2例がⅣb期であった．筋炎群のうちⅡ期であった1例は術後2年で遠隔転移が出現し，3例とも転移巣が化学療法に抵抗性であった．筋炎群3例とも筋炎発症時に大量ガンマグロブリン療法を実施し奏功した．【結論】筋炎群全例において胸腺腫の指摘がMGの症状に先行した．このことから，MGの症状が先行する場合と比較して胸腺腫の指摘時期が遅れる，すなわち胸腺腫の病期が進行した状態での治療開始例が多いと予想する．筋炎群3例の共通する特徴は悪性胸腺腫転移巣の増大傾向を認める場合に呼吸筋を中心として筋炎が発症することであった．筋炎群では呼吸筋障害が顕著となり集学的治療を要すると考え報告する．

P(4)-211
悪性腫瘍合併筋炎の臨床病理学的特徴に関する検討

[1]東京大学神経内科，[2]虎の門病院神経内科
肥田あゆみ[1]，前田明子[2]，辻　省次[1]，清水　潤[1]

【背景】悪性腫瘍（以下ML）合併筋炎は，病態がherterogeneousな筋炎の中で，臨床的対応や病態機序解明の上で重要な位置付けにある．【目的】ML合併筋炎の臨床病理学的特徴を組織診断確実な筋炎症例を用いて明らかにする．【方法】1985年～2012年に経験した組織診断確実な炎症性筋疾患（IIM）のうち，臨床経過を追跡できた364例（M111，F253）の臨床像を疫学的に解析し，診断時の生検筋組織の特徴をルーチン組織化学と免疫染色で検討．【結果】89/364例（M 35，F54）（25%）でMLの発症歴を有した．71/89例（80%）が筋炎の発症前後3年以内にMLが確認されたか，ML再発に伴い筋炎を発症した（ML合併群）．ML未確認例275例のうち生検から3年以上ML未確認例は144/275例であった（ML非合併群）．両群の臨床像の比較検討では，ML合併群で典型皮疹の割合が有意に高頻度である一方，間質性肺炎，筋炎以外の膠原病合併は有意に低頻度だった．発熱，頸部四肢筋力，嚥下障害，拘束性呼吸障害，CK値，CRP値，赤沈値，抗核抗体陽性率には有意差を認めなかった．両群の筋病理像の比較検討では，ML合併群において，筋原線維間網の構築の乱れ，筋内鞘小血管への補体沈着（43.5%），筋細胞質内空胞変性所見が有意に高頻度（35.7%），筋周膜の血管周囲の炎症細胞浸潤（100個以上），MHC-class Ⅰ抗原の筋細胞膜発現亢進の程度が有意に低頻度であった．筋線維内空胞変性所見は筋内鞘小血管への補体沈着所見を認める例のみに認められた．【結論】悪性腫瘍合併筋炎では典型皮疹の割合が高頻度である一方，間質性肺炎，膠原病合併が低頻度であるという特徴を有した．また筋病理から悪性腫瘍合併筋炎の約4割は筋内鞘への小血管への補体沈着が関連する筋線維変性が病態機序として作用することが明らかになった．

P(4)-212
筋生検にて診断しえた自験5例の慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの臨床特徴

名古屋大学医学部神経内科
前嶋伸哉，岡田暁典，野田智子，中西浩隆，伊藤瑞規，渡辺宏久，
木村正剛，祖父江元

【目的】筋サルコイドーシスは無症候性，症候性にわかれ，症候性はさらにわが国では腫瘤型，慢性ミオパチー型，急性・亜急性筋炎型に分類される．Dark star，three stripなど特異的画像所見を示す腫瘤型に比し，慢性ミオパチー型の特異的所見は現在報告されていない．今回我々は，自験5例の慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの診断に資する特異的所見の有無を調査した．【方法】筋生検などで病理学的確定診断が行われている慢性ミオパチー型筋サルコイドーシス自験5例について，各々の臨床経過，検査所見を比較，診断上有用な所見について検討した．【結果】慢性ミオパチー型5例，すべて閉経後の女性であった．症状としては，筋力低下は5例，筋痛は2例みられた．5例とも，筋症状発症前に肺，眼のサルコイドーシスが既往にあり筋生検にて類上皮細胞からなる肉芽腫（サルコイド結節）を認め，筋サルコイドーシスの確定診断を得ている．慢性ミオパチー型では，腫瘤型と比し特異的な画像所見がなく，5例の慢性ミオパチー型をみると筋力低下，筋痛はあるがCK値上昇は，2例のみで，筋電図所見が筋原性変化を示す場合が1例のみで典型的なミオパチーの経過を示している症例は少なかった．また，診断に至るまで1例を除き数年から十数年かかっていた．【結論】自験5例の慢性型筋サルコイドーシスは，典型的なミオパチーの経過を示さない例も多く，他疾患との鑑別のために筋生検が重要であることがうかがえる．サルコイドーシスに筋症状を認める場合は積極的に筋生検をすべきである．

P(4)-213
筋サルコイドーシスの臨床病理学的再検討

[1]大分大学医学部第三内科，[2]潤和会記念病院神経内科
熊本俊秀[1]，竹丸　誠[1]，藪内健一[1]，麻生泰弘[1]，鶴田和仁[2]，早稲田真[2]

【目的】症候性筋サルコイドーシス（サ症）は腫瘤型，急性・亜急性筋炎（筋炎）型，慢性ミオパチー（慢性）型の3病型に分けられるが，比較的知見の少ない筋炎型，慢性型の臨床病理学的特徴を明らかにする．【方法】筋サ症の自験例15例及びPubMed，医中誌WEBから抽出した文献例102例の計117例（腫瘤型34例，筋炎型22例，慢性型61例）について臨床病理学的検討を行った．【結果】年齢，性別，発症年齢には3型間に有意差はないが，慢性型は女性に多く（74%），発症年齢も男性に比し女性で高い（$p<0.05$）．筋力低下，筋萎縮は筋炎型，慢性型でみられ，腫瘤触知は腫瘤型でのみ認めた（$p<0.0001$）．筋痛は主に筋炎型，腫瘤型でみられた（$p=0.0002$）．血清Ca高値，NCV遅延，肉芽腫検出頻度は3型間に有意差はない．筋電図異常，血清CK･アルドラーゼ高値は腫瘤型に比べ筋炎型，慢性型に，Ga-67異常集積は腫瘤型に多かった（$p<0.0001$）．骨格筋MRIでは，腫瘤型では全例で腫瘤像を認めるが，筋炎型・慢性型では主に筋萎縮像を認めた．初発筋症状は，腫瘤型では腫瘤触知，筋痛の順に多く，筋炎型･慢性型では，筋力低下，筋痛の順に多かった．筋力低下，筋萎縮は筋炎型に比べ慢性型で多く，主に左右対称性の四肢近位筋優位の分布パターンを示した．長期経過例の報告は少ないが，自験例を含め腫瘤型が慢性型に移行した症例は極めて稀であった．筋病理では腫瘤型と異なり，慢性型では肉芽腫性病変の他に，筋線維の脱落と高度線維化，壊死・再生・変性線維を広範囲に認めた．【結論】臨床病理学的所見は筋炎型と慢性型は発症様式を除けばほぼ類似し，腫瘤型とは異なる．症候性筋サ症は，腫瘤触知型とミオパチー型に大別し，後者の中に急性･亜急性発症，慢性発症を亜型として分類するのが望ましい．

P(4)-214
抗ミトコンドリア抗体陽性/原発性胆汁性肝硬変合併筋炎での心臓合併症に関する検討

[1]虎の門病院神経内科，[2]東京大学神経内科
前田明子[1,2]，肥田あゆみ[2]，上坂義和[1]，清水　潤[2]

【目的】抗ミトコンドリア抗体（AMA）陽性筋炎症例では，筋力低下は軽微であるが，骨格筋萎縮，心臓合併症の頻度が高く，筋生検で肉芽腫性変化を有する例が多いことを報告してきた．本検討では本抗体陽性で心臓合併症を有する症例の心臓合併症の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした．【方法】筋生検を施行されAMA陽性筋炎と診断され，心臓合併症を有し，臨床情報の追跡が可能であった症例を対象とし心臓合併症の臨床情報の解析を後方視的に行った．【結果】心臓合併症を有するAMA陽性筋炎は11例（男5，女6）であり，症状出現時年齢は54.6±5.9（36～66）歳，骨格筋症状発現から筋生検までの期間は32.2±21.3（1～24）か月，観察期間は6.4±4.9（2～18）年，筋生検時血清CKは1536±1010 IU/lであった．上室性不整脈を9例（発作性上室性頻拍1，慢性心房細動2，発作性心房細動1，心房粗動5），心室性不整脈を4例（持続性心室頻拍1，非持続性心室頻拍4）に認め，伝導ブロックは7例（1度房室ブロック1，2度房室ブロック1，3度房室ブロック3，洞不全症候群1，左脚ブロック2，右脚ブロック2）に認めた．左室壁運動異常は6例（びまん性4，左室基部後壁1，中隔1）に認め4例で左室駆出分画低下が50%未満であった．心臓合併症指摘時期に関しては骨格筋症状発症と同時4例（36.3%），骨格筋症状発症後2年以内1例（9.1%），2年以降～4年以内1例（9.1%），4年以降～6年以内3例（27.3%），骨格筋症状発症4～6年前2例（18.2%）であった．11例中7例（63.6%）で観察期間中に心デバイス術/アブレーションを施行されており，施行時期が骨格筋症状発症後2年以内1例，2年以降4年以内1例，4年以降6年以内3例，6年以降8年以内1例であった．11例中8例（72.7%）で心合併症発現時にステロイド治療をされていなかった．【結論】AMA陽性筋炎では重篤な不整脈・伝導障害を合併し，心デバイス術/アブレーションを施行する例が多い．

P(4)-215
抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎におけるミトコンドリア機能障害についての検討

神戸大学神経内科学/分子脳科学
上中　健，古和久朋，赤谷　律，遠藤浩信，井元万紀子，本岡里英子，
立花久嗣，千原典夫，関　恒慶，安井直子，久我　敦，関口兼司，
濱口浩敏，苅田典生，戸田達史

【目的】抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎におけるミトコンドリア機能の障害について検討する．【方法】2008年1月から2012年11月までに筋生検を行い炎症性筋疾患と診断し，かつ抗ミトコンドリア抗体/抗M2抗体を計測した症例7例において好気性運動負荷試験での血清乳酸値・ピルビン酸値のピークを後ろ向きに検討した．また筋病理所見は8例においてmodified Gomori trichrome染色での赤色ぼろ線維の比率を比較した．【結果】好気性運動負荷試験は抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎2例と抗体陰性筋炎5例で検討し，血清乳酸値のピーク平均値（37.6: 20.1 mg/dl），ピルビン酸値のピーク平均値（1.49: 0.89 mg/dl）は抗体陽性群で高い傾向にあった．抗体陽性群のうち1人はステロイド治療後に好気性運動負荷試験での乳酸値・ピルビン酸値の異常上昇が改善した．筋病理所見は抗体陽性群4例と抗体陰性群4例で比較し，赤色ぼろ線維の平均比率（0.93: 0.04 %）は抗体陽性群で高い傾向にあった．【結論】抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎では陰性群と比べミトコンドリア機能がより障害されている可能性がある．

P(4)-216
筋痛を欠き，こわばりと筋力低下を主徴としたリウマチ性多発筋痛症の臨床的検討

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
石川広明，渡辺武士，尾野精一

【目的】リウマチ性多発筋痛症（PMR）は通常筋痛が主症状で，筋痛を欠いたPMRの報告はきわめてまれである．我々は筋痛を欠き筋肉のこわばり感と筋力低下を主徴としたPMRの2例を経験したので報告する．【方法】症例1は69歳男性．主訴は両側の手指のこわばり感と上肢の脱力．これらの症状は起床時から4時間程認められた．神経学的所見では両側上肢筋力はMMT4と低下を認めたが，筋痛や把握痛はみられなかった．側頭動脈炎は認めなかった．血液検査ではCRP 9.7mg/dl，血沈1時間値92mmと上昇を認めた．症例2は75歳女性．主訴は両側の上肢帯および下肢帯のこわばり感，歩行障害であった．症状は起床時が一番強く，ベッドから起き上がることが困難な程であったが，昼頃になると軽快する日内変動がみられた．筋力は両側下肢近位筋においてMMT4と低下を認めたが，筋痛や把握痛はみられなかった．側頭動脈炎は認めなかった．血液検査ではCRP 5.5mg/dl，血沈1時間値98mmと上昇を認めた．症例1，2ともにリウマトイド因子や抗CCP抗体の上昇はみられず，脳脊髄液も異常はみられなかった．電気生理学的検査や画像検査でも異常は認めなかった．2症例ともにPMRの診断基準を満たしており，筋痛を欠くPMRと診断した．プレドニゾロン内服により症状はすみやかに改善した．【結論】これまで筋痛を欠くPMRの報告は極めて少なく，1992年Mradhamanoharらの報告が1例あるのみである．本報告を含め3症例の共通点として側頭動脈炎を欠き，筋肉のこわばり感・筋力低下を主徴とし，プレドニゾロンが奏効する点があげられる．PMRのなかに筋痛を欠く一群の存在が考えられ，さらなる症例の蓄積が必要と考えられた．

P(4)-217
リウマチ性多発筋痛症の臨床経過

[1]筑波記念病院神経内科，[2]筑波大神経内科
白岩伸子[1]，星野幸子[1]，玉岡晃[2]

【目的】近年，高齢化に伴い，リウマチ性多発筋痛症（PMR）を診る機会が多い．PMRは再燃率が高く，ステロイドホルモン療法が長期化するため，糖尿病や骨粗鬆症などの副作用が問題といわれている．神経内科外来通院中のPMR患者の臨床経過を検討した．【対象・方法】神経内科外来に2004-2012年に通院した，Birdの診断基準を満たすPMR患者延べ15人の臨床経過について検討した．再燃は，ステロイド増量を要したPMR症状の増悪時，寛解は，ステロイド治療中止後少なくとも2か月以上無症状を確認したものとした．【結果】発症年齢は63～86歳（平均74±6.6歳），男性8人/女性7人，発症時血沈67.1±40mm/h，再燃回数は0～3回（平均1.3±0.9），経過中のPSL最大投与量は10～30mg/day（平均14.6±7.2），PSL最少投与量は0～7.5mg/day（平均2.3±2.9）だった．寛解率は，発症1年目が1例/15例中（7%），2年目が2例/15例中（13%），3年目が4例/15例中（27%），発症1年目に寛解した後，再燃し3年目に再度寛解した例が1例だった（15例中計8例（53%）が寛解した）．再燃は，発症1年以内が4例，1年以上2年以内が4例，2年以上3年以内は0例と2年以内に集中していた．また，寛解に至らない症例は，少量のPSL（2.5～7.5mg/day）でPMR症状のない時期を維持可能で，ステロイド糖尿病の発症は15例中1例のみであった．【考察】PMR15例の臨床経過の検討から，再燃は発症後2年以内が多く，3年以降で寛解に至る症例が比較的多いことがわかった．PSL必要量としては，10～30mg/dayの少量から中等量で治療可能で，寛解に至らなくても少量のPSL（2.5～7.5mg/day）でPMR症状のない時期の維持は可能であった．

P(4)-218
dropped head syndrome25症例の検討

帝京大学病院神経内科
内野勝行，小川　剛，北國圭一，神谷久雄，千葉隆司，塚本　浩，
畑中裕己，園生雅弘

【目的】dropped head syndrome（DHS）は中枢から末梢神経，神経筋接合部及び筋疾患まで幅広い原因によって生じうる．当科で経験した「首下がり」が主訴であった25症例について報告する．【方法】1999年4月から2012年3月までの間に帝京大学神経内科で精査した，首下がりを主訴とした症例25症例について，原因疾患，治療などの臨床特徴について後ろ向きに検討した．【結果】男性4例と女性21例と女性が多く，発症年齢は67.0±9.3歳（49－84歳）で，60歳以上の高齢者が84%を占めた．最終診断は重症筋無力症11例，筋炎3例，診断未確定のミオパチー1例，筋萎縮性側索硬化症3例，パーキンソン病3例，パーキンソン病に筋疾患が合併した症例2例（重症筋無力症1例，筋炎1例），レビー小体を伴う認知症1例，診断未確定のまま3ヶ月で自然軽快した1例であった．また重症筋無力症と診断したうちの2例においても6ヶ月，11ヶ月で自然軽快がみられた．重症筋無力症と診断された11例はすべて抗アセチルコリン受容体抗体陰性で，後頸筋単線維筋電図を含む電気生理検査によって診断した．電気生理学的所見の詳細は別に報告する．筋炎は，針筋電図の所見，採血，筋MRIにおける信号変化で診断した．重症筋無力症患者では大量γ－グロブリン療法が4例において行われ，一時的に効果がみられた．ステロイドは1例に使用され，改善がみられたが減量により症状が再燃した．2例に自然軽快がみられた．筋炎症例については各種治療によりある程度の効果は得られたが，持続が難しかった．パーキンソン病における筋疾患合併は後頸筋針筋電図及び単線維筋電図によって診断した．重症筋無力症合併例は抗パーキンソン病薬はそのままに大量ガンマグロブリン療法を併用し，有効であった．【結論】首下がりは高齢女性に多く，原因疾患としては重症筋無力症が最多であった．正確な原因診断は治療選択にも関係するので重要である．

P(4)-219
慢性炎症性筋疾患に対する経静脈的免疫グロブリン療法の有効性の検討

[1]国立精神・神経医療研究センター神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究一部，[3]国立精神・神経医療研究センターリハビリ科
三橋佳奈[1]，西川敦子[1]，佐野輝典[1]，森まどか[1]，山本敏之[1]，大矢　寧[1]，
林由起子[2]，小林庸子[3]，西野一三[2]，村田美穂[1]

【目的】慢性炎症性筋疾患に対する経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）反復の有効性を検討した．【方法】1997年1月から2011年1月に受診した，ステロイドと免疫抑制剤による従来治療の導入・継続が困難，または効果不十分であった，封入体筋炎を除く慢性炎症性筋疾患の7症例を対象とした．症例は男性4例，女性3例で，年齢は50歳（中央値）［範囲19－83歳］であった．症例の内訳は，抗SRP抗体陽性壊死性（抗SRP）ミオパチー3例，多発筋炎（PM）3例，皮膚筋炎（DM）1例であった．IVIg（免疫グロブリン400mg/kg/日の5日間連続投与）を2-3ヵ月毎に6クール反復し，治療前後で治療効果を検討した．治療効果は徒手筋力検査（MMT）の10筋の合計，歩行時間，握力，ピンチ力，Barthel Index（BI），血清CK値，嚥下造影検査（VF）について評価した．定量値ではIVIg開始前の値から10%以上の変化をもって改善，悪化とした．【結果】IVIg導入理由は従来治療で効果不十分1例（抗SRPミオパチー）以外は，すべて従来治療の導入・継続が困難であった．観察期間はIVIg開始から6クール目終了まで252日間（中央値）［範囲185-304日間］，1例はIVIg5クール終了後で脱落した．評価項目別にみると，MMT 7例中5例，歩行時間 4例中4例，握力7例中5例，ピンチ力 7例中5例，BI 7例中2例で改善した．VFで異常所見を呈した6例は全例改善した（誤嚥の消失6例中4例，喉頭蓋谷・梨状窩の残留の改善6例中5例）．抗SRPミオパチー2例は2クール終了後のMMTの改善率は約30%で，その後も徐々に改善し，最終的に約55%まで改善した．その他3例（抗SRPミオパチー1例，DM1例，PM1例）はIVIg中に徐々に改善し，最終的なMMTの改善率は約20%であった．【結語】従来治療で効果不十分あるいは副作用のため治療継続できない慢性炎症性筋疾患では，IVIgの反復は積極的に考慮すべき治療法であると考えた．

P(4)-220
封入体筋炎に対する経静脈的免疫グロブリン療法の効果

[1]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センター病院リハビリテーション科，[3]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
西川敦子[1]，森まどか[1]，山本敏之[1]，大矢　寧[1]，小林庸子[2]，西野一三[3]，
村田美穂[1]

【目的】封入対筋炎（IBM）に対する経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）の有効性を検討した．【方法】2005年3月～2011年11月に受診したIBM患者のうちIVIg（400mg/kg/日の5日間連続投与）例の検討を行った．2010年IBM班診断基準でIBMと診断した6例（definite 3例，probable 3例．男性4例，女性2例，年齢中央値 67.5歳[59-79歳]，罹病期間中央値 58.5年[4-12年]）が該当した．観察期間中央値は11ヵ月[10-17ヵ月]であった．ステロイド内服中4例（2.5-25mg/日），Sjögren症候群（SjS）合併1例，HCV抗体陽性2例であった．SjS合併の1例のみ歩行自立で，5例は介助歩行（杖，歩行器）であった．嚥下障害は3例に認めた．IVIgは2-3ヵ月毎に計5回施行し，前後で筋力（徒手筋力テスト（MMT），握力，ピンチ力），歩行，機能評価尺度（IBM-functional rating scale（IBMFRS）），嚥下造影検査（VF）等を評価した．定量値では前値から10%以上の変化をもって改善，悪化とした．MMTは上肢（肩・肘・手関節），下肢（股・膝・足関節）の屈曲・伸展を評価した．【結果】IVIg5クール後の変化（改善/悪化）は，上肢MMT（1例/2例），下肢MMT（2例/3例），ピンチ力（4例/1例），握力（3例/1例），歩行（1例/4例），IBMFRS（1例/2例）であった．全ての評価項目が改善したのは SjS合併例のみであった．他の5例では，上肢筋力は改善，下肢筋力は悪化した例が多く，IBMFRSは2例で低下，3例で不変であった．HCV陽性の1例で嚥下困難の自覚症状，VF所見の改善を認めた．【結論】IBMへのIVIgの効果について過去の報告より長期間で検討したが，過去の報告同様ADLの明らかな改善はなかった．しかし，4例でADLが維持されており，進行予防になった可能性がある．また，SjS合併例では著効し，治療反応性に差が見られた．

P(4)-221
当院における片頭痛性めまいの検討

岡山旭東病院神経内科
濱口敏和，今村貴樹，河田幸波，大野　学，柏原健一

【目的】めまい症状を呈する疾患の中で片頭痛は比較的頻度が高いとされている．めまいを主訴に当院外来を受診した患者の臨床像を検討した．【方法】2012年10月～11月に当院神経内科外来にめまいを主訴として受診した患者64例を対象に，臨床的特徴に関して後ろ向き手法により検討した．【結果】64例中最も多かったのは良性発作性頭位めまい症であった．片頭痛性めまいは2番目に多い12例（19%）で，年齢は11歳から76歳と幅広く，男女比3：9と女性に多い傾向にあった．来院時に明らかな回転性めまいを訴えた患者は5例であり，平衡感覚の異常を認めた例は2例とめまいの性状は様々であった．めまいと同時に片頭痛の症状がみられた例は8例で，頭痛が先行あるいはほぼ同時に発症し，めまいが先行する例はみられなかった．随伴症状として閃輝暗点，脱力を伴う例がみられた．誘因としてはストレス，睡眠不足によるものがみられた．【結論】これまでの報告と同様，めまいの原因として片頭痛が高い頻度であることが確認された．

P(4)-222
片頭痛の病歴を有する患者のめまいに対するバルプロ酸の効果

東京慈恵会医科大学附属柏病院神経内科
栗田　正，平井利明，谷口　洋

【目的】片頭痛にはときに回転性または非回転性めまいを伴うことがあり，片頭痛関連性めまいと呼ばれている．一方，最近，片頭痛を長期間放置した後に生じる耳鳴，不眠，めまいなどを主徴とする脳過敏症候群という概念が注目されている．今回我々は片頭痛の病歴を有する患者のめまいに対するバルプロ酸の効果を調査したので報告する．【方法】対象は過去1年半に受診しためまいと国際頭痛分類第2版の片頭痛の病歴をもつ20代から40代の女性患者7名で，診療録をもとに後ろ向き調査を実施した．1名は片頭痛性脳梗塞を合併していた．いずれも脳器質性疾患，耳鼻咽喉科的疾患を除外した上でバルプロ酸400-800mg/日が投与された．片頭痛に対しては必要によりトリプタン系薬剤が併用された．【結果】20代の患者2名（A群）は受診時まで片頭痛発作を有し，1例は頭痛に無関係に回転性めまいが，1例は頭痛とともに非回転性めまいが出現し，音過敏や光過敏を伴った．どちらもバルプロ酸によりめまいが軽快，頭痛も改善した．40代の患者4名（B群）は過去に片頭痛の病歴を有し市販頭痛薬で対応，受診時には頭痛は消褪または持続性の締め付け感に変わっており，近医で緊張型頭痛と言われていた．めまいは非回転性のもので，2例は耳鳴や耳閉感を伴い，いずれもバルプロ酸により軽快した．片頭痛性脳梗塞を合併した1例は頭痛とともに回転性めまいが出現，バルプロ酸は無効で嘔気のため中止した．【結論】A群は片頭痛関連性めまいと判断され，バルプロ酸が片頭痛発作をコントロールした結果，めまいも軽快したと思われた．B群は脳過敏症候群に準ずる病態と思われ，バルプロ酸は本症候群によるめまい，耳鳴，耳閉感に奏功したと思われた．注：日本神経学会として「脳過敏症候群」という名称を推奨しているわけではありません．

P(4)-223
めまいを主訴に救急外来で初期対応した連続60例の中枢性・非中枢性の鑑別

[1]東京逓信病院内科，[2]東京逓信病院神経内科
鈴木　晋[1]，日出山拓人[2]，徳重真一[2]，前川理沙[2]，椎尾　康[2]

【目的】初期対応において，めまいを主訴とした受診者から，脳血管障害を主とする中枢性めまいを見逃さないために，どのような所見が有用か検討する．【方法】2012年10月1日から同年12月8日まで，救急外来を受診した1541名のうち，めまいを主訴とした連続60例の患者についてめまいの性状，動脈硬化の危険因子，随伴症状，身体所見，検査所見などから何が中枢性めまいに特徴的な所見か，統計学的に検討した．中枢性めまい群は頭部CT或いはMRIで確定診断されたか，24時間以上残存した神経学的所見およびearly CT signを得た症例とした．中枢性が否定された残りの群を非中枢性めまい群とした．【結果】60例の患者の男女比は3：2，性状では回転性めまいが全体の50%を占め，脳血管障害を主とした中枢性めまいは全体の10%であった．そして非中枢性めまいのうち，内耳性めまいが56%であった．中枢性群に特徴的な所見は，収縮期血圧が高いこと（中枢性群：161.6± 6.6（平均±SEM，以下同）mmHg，非中枢性群：145.4±3.3mmHg），頭痛・頸部痛を随伴症状とすること，継ぎ足歩行試験で異常を66.7%で呈したことであった．一方で，嘔吐，眼振，耳閉塞感といった随伴症状及び指鼻試験，回内回外試験，膝踵試験は両群で有意差は無く，鑑別には有用ではなかった．【結論】中枢性群では収縮期血圧が高く，また頭痛・頸部痛を有し，継ぎ足歩行が出来ないことが特徴であった．これらはめまいを主訴とする患者から中枢性めまいを発見する上で有用な所見であると考えられた．

P(4)-224
前庭核中心にplaque病変を認めた多発性硬化症（MS）2症例の神経耳科学的検討

[1]リハビリテーション天草病院神経内科，[2]銀座内科・神経内科クリニック
横田淳一[1]，霜田里絵[2]

【目的】前庭入力や視覚入力などが，最終的に眼運動核motoneuronを駆動し眼運動を発現するためには，それらの入力信号を「眼位置信号」に変換する必要がある．その変換には，脳幹部に数段の「神経積分器」が存在すると考えられ，著者も内側前庭核（MVN）が重要な役割を担うと結論した（Cohenら1985;Yokotaら1992）．今回，眩暈症状と共に注視眼振などが観察されVN中心にplaqueを認めたMS2症例につき神経耳科学的検討を行ったが，この「神経積分器」と関連した所見が得られたので報告する．【症例1】25歳男性．突然，左顔面違和感，眩暈，歩行障害など発症．入院時，左右注視眼振，左顔面感覚障害，左顔面神経麻痺など認められた．MRI上，左VN中心にplaque認められステロイド加療にて治癒した．眼振計（ENG）検査では，左右注視眼振，saccadic pursuit，視運動性眼振（OKN）は当初，解発不良であったが病状回復と共に良好となった．【症例2】25歳女性．突然，左顔面感覚鈍麻，左口角漏れ，左眼閉眼困難，眩暈，歩行障害など発症．入院時，左右注視眼振，左顔面感覚障害，左顔面神経麻痺，など認めた．MRI上，左VN中心にplaque認められステロイド加療にて治癒した．ENG検査では，左右注視眼振，saccadicpursuit，OKNは当初解発不良であったが病状回復と共に良好となった．【結論】Cohenと著者は「神経積分器」の一つ「速度蓄積器」がMVNに存在すると考え，サルMVNにmuscimol（GABA-agonist）注入実験を行ったが，注入後にOKNは一過性に解発不良となったことを観察した（Yokota 等1996）．今回，VN中心病変を認めたMS2症例でも，当初OKN解発不良であったが病状回復と共にOKN解発良好となった継時的ENG所見と比較して極めて類似が認められたことより，ヒトにおいても同様の神経回路の存在が考えられた．

P(4)-225
一過性全健忘についての検討

亀田総合病院神経内科
佐藤　進，梶　誠兒，西田大輔，片多史明，柴山秀博，福武敏夫

【目的】一過性全健忘についての詳細を臨床的および画像的に検討する．【方法】明らかな頭部外傷のない患者で一過性の健忘を示した症例について，その臨床徴候及び検査所見について検討した．【結果】症例は129例で，男性51例，女性78例，年齢は39歳～82歳（中央値64歳），30歳代および80歳代は各1例，40歳代5例，50歳代25例，60歳代73例，70代24例であった．頭部MRIが施行されたものは110症例115回で，7症例に拡散強調像でのみ海馬に所見を認めた．発症から拡散強調像が施行された時間と所見のあるなしの関係では，30時間以内が33例中0例，31-60時間では12例中6例，61-90時間では4例中0例，91-120時間では2例中1例で所見がみられ，120時間以降に撮像されたもので所見がみられたものはなかった．発症状況が確認されたものは43例で，プールや風呂に入っているときや興奮したときあるいは息こらえをするような動作をしたときなどが比較的多かった．持続時間が確認されたものは69例で，発作時間は30分～20時間で多くは6時間以内であった．逆向性健忘が確認されたものは44例で期間としては1日～10年で10日以内が多かった．脳波が施行されたものは54例であり，うち15例で棘波あるいは徐波などの所見がみられた．季節による発症の割合では3-5月34例，6-8月28例，9-11月36例，12-2月31例と大きな差はみられなかった．発症前に強いstressにさらされていた症例が14例見られた．risk factorとして高血圧29例，脂質異常症36例，糖尿病5例，喫煙12例及びrisk factorなし49例であった．再発したものは2例（1.5%）であった．【結論】1.一過性全健忘の発症は50歳代から70歳代に集中し，40歳以下および80歳以上では稀である．2.MRIで所見がみられるのは拡散強調像のみで，発症30時間～100時間で施行されたときのみ所見がみられることがある．

P(4)-226
一過性全健忘のMRI，脳血流シンチ，頸静脈エコーおよび高次脳機能検査による検討

[1]関西電力病院神経内科，[2]関西電力病院リハビリテーション科，[3]徳島大学病院神経内科
谷岡洸介[1]，真鍋　淳[2]，村上永尚[3]，杉山華子[1]，馬場孝輔[1]，奥村裕之[1]，濱野利明[1]

【目的】一過性全健忘（TGA）はHodgesらによると「記憶障害のみを生じ，24時間以内に発作中と発作開始直前の記憶の脱落を残して回復する症候群」である．その病因として脳血管障害，片頭痛，てんかん，脳腫瘍などが考えられてきた．近年，MRI拡散強調画像（DWI）で海馬CA1領域の高信号が報告されるようになったが，未だその病因は明らかでない．今回，MRI，脳血流シンチ，頸静脈エコーに加えて高次脳機能検査（非言語性記憶検査，言語性記憶検査）を経時的に行いその病態を検討した．【方法】2011年5月～2012年11月に急性発症の全健忘で入院した7名（男3，女4，年齢57～78歳）に，1.5T MRI（発症後1～5時間で撮影，発症後17～30時間で再検），IMP-SPECT（発症後1日～11日で撮影），頸静脈エコー（発症後1～9日後に施行）を行った．また，3症例に高次脳機能検査を発症約1週，5週，9週後に施行した．【結果】発症誘因は心臓カテーテル検査，歯科治療，精神的ストレスなど多岐に渡り，受診までの時間は30分～5時間であった．初回のDWIで海馬に高信号を認めたのは2例のみで，3例は再検時のDWIで初めて異常を認めた．信号変化が認められた部位は左海馬4例，両側海馬1例であった．T2WIでは明らかな信号変化を認めなかった．SPECTでは全例で明らかな血流低下を認めなかった．バルサルバ手技下で施行した頸静脈エコーで持続的な逆流を1例に認めた．非言語性及び言語性記憶検査は経時的に点数が上昇した．【結論】DWIでみられた海馬の高信号は，異常が検出されるまでに長時間を要すること，T2WIではっきりとした信号変化を認めないことより梗塞巣ではないと考えられる．最近，その原因として静脈還流圧上昇による静脈虚血の可能性が指摘されているが，今回の検討では関連は示されなかった．高次脳機能検査結果から，一見症状が消失したように見えても詳細に検討すれば，前向性健忘が24時間以上持続している可能性が示唆された．

P(4)-227
大学病院で実施される終夜PSG検査の実情と神経内科としての展望

[1]徳島大学大学院バイオヘルスサイエンス研究部臨床神経学，[2]徳島大学病院生理検査部，[3]関西電力病院神経内科睡眠関連疾患センター，[4]徳島大学病院神経内科
谷口浩一郎[1,4]，中内　緑[2]，佐藤光子[2]，立花直子[3,4]，梶　龍兒[1,4]

【目的】大学病院で行われている，どの診療科からも直接オーダーが可能な終夜PSGについて，その目的を調査し，神経内科としての睡眠診療の在り方と，終夜PSGをオーダーしている他の診療科との関わりについて考察する．【方法】2012年1月から11月までに終夜PSGを実施した97例の内，神経内科医による解析結果の判読にまで至らなかった1例と循環器内科が解析を外注した36例を除いた，60例（年齢48.1±18.3歳，男性43例，女性17例）について集計・解析を行った．【結果】科別でみると，神経内科15例，呼吸器内科21例，耳鼻咽喉科19例，循環器内科4例，小児科2例，精神科0例であった．検査の目的は，神経内科では，睡眠時無呼吸症候群の重症度評価が1例（6.7%），レム睡眠行動異常症の診断確定が2例（13.3%），過眠の原因検索が3例（20.0%），睡眠の質の客観的評価が3例（20.0%），パーキンソン病や多系統萎縮症，筋萎縮性側索硬化症といった変性疾患での睡眠時の呼吸評価として6例（40.0%）であった．小児科は2例とも過眠の原因検索が目的であった．呼吸器内科，耳鼻咽喉科，循環器内科はいずれも睡眠時無呼吸症候群の診断と重症度評価が目的であった．なお，過眠の原因検索にあたっては，終夜PSGの翌日に続いて睡眠潜時反復測定検査（MSLT）を行っており，小児科の場合，神経内科が実際には対応した．【結論】他科と違い神経内科ではMSLTを行うことが可能であり，眠気の原因疾患の鑑別ができる．このことは，神経内科がより総合的に睡眠の診療を行いうる要因と考えられる．また，大学では神経内科医が終夜PSGの判読を行い，その結果をオーダーした科に報告している．神経内科以外の内科系の診療科では，終夜PSGはSASの為の検査となっているが，患者の訴えの原因がSAS以外の場合もあるため，神経内科医による終夜PSGの判読が大学全体の睡眠診療において要になるといえる．

P(4)-228
特発性レム睡眠行動異常症のスクリーニングにおけるRBDSQ-JとRBD1Qの有用性

[1]獨協医科大学病院神経内科，[2]獨協医科大学越谷病院神経内科
宮本雅之[1]，宮本智之[2]，沼尾文香[1]，鈴木圭輔[1]，平田幸一[1]

【目的】特発性RBD（IRBD）はpremotor Parkinson’s diseaseまたはレビー小体関連疾患スペクトラムのひとつとして注目されている．同領域の疫学調査や診療で本症のスクリーニングに質問紙法が広く用いられる．RBDの質問紙の日本語版にはRBDSQ-J（2009年）とRBD1Q（2012年）がある．今回我々はIRBDにおける両者の有用性を検討した．【方法】対象は，睡眠ポリグラフ検査（PSG）を施行し確定診断したIRBD 94例（男74例，女20例，68.7±6.6歳）と閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）43例（男39例，女4例，66.7±6.0歳）．対象全例がRBDSQ-JとRBD1Qを回答した．RBDSQ-J 5点以上，RBD1Qで「はい」と回答した場合にprobable RBDとし，ビデオ監視下でのPSGを施行の上，RBDと確定診断した．【結果】IRBDで，RBDSQ-J 5点以上が75例（79.8%）に対し，RBD1Qを「はい」と回答例が79例（84.0%）であった．OSASで，RBDSQ-J 5点以上が2例（4.7%）に対し，RBD1Qを「はい」と回答例が1例（2.3%）であった．IRBDで，RBD1Qを「いいえ」と回答した15例のうちRBDSQ-J 5点以上の4例では全例でその下位項目の「はっきりした夢」と「寝言」の項目で「はい」と回答した．【結論】中高齢者に対し2つのRBDスクリーニング質問紙は感度と特異度が高く有用であるが，IRBDは，OSAS，てんかん，ノンレムパラソムニアなどとの鑑別が必要であり，確定診断にはあくまでもPSGが必須であることを強調したい．またRBD1Qは，RBDに伴う異常行動の検出を重視するならば有用であるが，寝言のみや軽い手足の動きのみなど軽症例では除外される可能性があることを念頭に置く必要がある．

P(4)-229
ブラキシズムおよび睡眠障害を有した患者へのプラミペキソール応用の試み（第2報）

[1]大洗中島歯科医院，[2]小沢眼科内科医院
中島京樹[1]，瀬田健博[2]

【目的】睡眠障害を伴う疾患は，RLS，睡眠時無呼吸症，Dyskinesia，PTSDなど多くある．前回，歯あるいは口腔周辺の疼痛を主訴に来院した患者で，ブラキシズム（以下BRX）を疑わせる咬耗が見られ，睡眠障害のある症例にプラミペキソール（ビシフロール）を投与し，BRXの改善が見られた症例について報告した．今回は，その後の経過を追跡調査，新たな症例も加え治療の有効性と症状の程度との関連性について考察を加えた．【方法】今回，2010年12月より経過観察中で，BRXが顕著かつ口腔周辺の疼痛などを主訴に来院した患者から，睡眠障害を疑わせる症例で，内科受診に協力していただいた27例を検討した．また，睡眠障害が疑われるが歯科以外の受診を希望しないため，経過観察とした17例と比較検討した．疼痛が著しく噛めない患者は，初診時に鎮痛消炎剤を投与し，咬合調整により対合歯との接触を和らげた．歯ぎしりに対応したシーネを，1-2週間後には装着，シーネによる歯の保護と問診による原因究明，睡眠障害の有無を確認し，内科受診を勧めた．内科では，RLSの可能性が指摘され，プラミペキソールの投与開始，口腔症状を当歯科で経過観察した．当初，日視によりシーネの摩耗状態で確認，一部重量測定を行った．また，問診票を新たに作成し，病状評価の可能性についても検討した．【結果】結果および考察 すべての症例で，睡眠障害の自覚がないか，自覚があっても問題のあるレベルと考えてなかった．口腔症状は，シーネの装着で改善傾向，シーネによるBRXの改善はなかった．RLSの診断，プラミペキソール0.125mg投与後，1ヶ月後に4例でBRXの減少，3ヶ月以上の継続投与により，21例でBRXは改善傾向，患者も自覚できた．【結論】以上から，睡眠障害と口腔症状に関連性が見られ，プラミペキソールの3ヶ月以上から6ヶ月程度の長期投与，症例によっては0.25mg増量も有効であると考えられた．

P(4)-230
Restless legs syndrome mimicsに対するアプローチ

[1]久米クリニック，[2]名古屋臨床神経薬理研究所
久米明人

【目的】Restless legs syndrome（RLS）の診断過程で産み出されてくるRLS mimicsに対する適切なアプローチを見つけること．【方法】①2007-2012年にRLSを疑われて当院を受診した患者のうちRLSと診断されなかった症例をRLS mimicsと定めた．②神経学的検査，画像検査等によりRLS mimicsの神経学的な診断を追求した．③神経学的な診断が明らかとならず重症度が中等症以上の患者には薬物治療をドパミン製剤，α2-δリガンド，ベンゾジアゼピン，弱オピオイド，SNRI，併用治療の順で行った．④身体表現性障害は3か月以上観察の上で診断した．⑤臨床的な分類毎に特徴を要約した．【結果】RLSを疑われて受診した患者314例のうち追跡不能の11例を除いた303例の中でRLS mimicsは72例（M: F=25:4 7，平均54±SD 20歳）だった．RLS mimicsのうち神経学的な診断が確定したものが54例（神経根症12例，leg motor restlessness 7例，末梢神経障害7例，不安・抑うつ4例，脊髄症3例，アカシジア3例，坐骨神経痛3例，掻痒3例，不随意運動3例，筋痛2例，不眠2例，その他5例），診断が困難なものが14例，身体表現性障害が4例だった．重症度は軽症が35例，中等症が37例，重症はなかった．ほとんどの軽症患者は非薬物治療で対処できた．中等症患者に対する治療ではドパミン製剤の有効が30例中4例，α2-δリガンド同14例中10例，ベンゾジアゼピン同7例中7例，弱オピオイド同4例中2例，SNRI同1例中1例だった．【結論】RLS mimicsには治療の不要な軽症患者が多いので初めに重症度を判定するのが良い．一方，中等症にも拘らず診断が確定せず満足な治療を得られない患者も少なくない．神経学的な診断をつけられない症例に身体表現性障害の診断を下す時には，その前に薬物治療を試行すべきであろう．治療薬の中ではα2-δリガンドがRLSだけでなく神経障害性疼痛，感情障害，不眠にも効果があり，RLS mimicsには有用な選択肢と思われた．

P(4)-231
透析患者におけるRestless Legs Syndromeの検討

[1]新潟県立中央病院神経内科，[2]新潟県立中央病院内科
目﨑直実[1]，吉田一浩[2]，田部浩行[1]

【目的】透析患者におけるRestless Legs Syndrome（RLS）の日本人有病率は20～29%と言われており，一般有病率（0.9～4%）と比して高い．しかしながら，透析患者でRLS様症状を主訴とし神経内科外来を受診する患者数は多くはない．今回RLSの有病率が本当に少ないのか疑問をもち，透析患者でのRLS有病率を検証する．【方法】国際RLS研究グループ診断基準に従って調査票を作成し，内科で透析施行中患者のうち調査に同意の上回答が得られた合計100例について検証した．【結果】対象は，男性例55例，女性45例，計100例で，平均年齢は64.3歳，平均透析期間は120.6か月であった．透析に至った原因疾患は糖尿病性腎症が35%，慢性糸球体腎炎が51%，その他が14%であった．診断基準4項目（urge to move，worse at rest，motor relief，worse at night）を満たしRLSと診断できた例は8例（8%）であり，男性7例，女性1例，平均年齢は65.9歳，平均透析期間は134.5か月，原因疾患は糖尿病性腎症が2例（25%），慢性糸球体腎炎が5例（62.5%），その他が1例（12.5%）であった．また原疾患別にRLSと診断できた例は，糖尿病性腎症で5.7%，慢性糸球体腎炎で9.8%，その他で7.1%であった．【結論】透析患者におけるRLS有病率は8%で，従来報告されているものより少なかった．

P(4)-232
ドパミン関連遺伝子の一遺伝子多型とアパシーの関連

[1]島根大学医学部神経内科，[2]島根大学医学部病態病理学，[3]島根大学医学部環境予防医学
三瀧真悟[1]，磯村　実[2]，山崎雅之[3]，並河　徹[2]，山口修平[1]

【目的】アパシーは興味や意欲の欠如と定義され，無関心や感情の平板化も含んだ意味で使われる．アパシーは線条体，帯状回および前頭前野を含んだ中脳皮質辺縁系回路の障害と関連すると考えられており，その神経回路ではドパミンが中心的な神経伝達物質である．以上よりアパシーとドパミン神経伝達には密接な関連性があると考えられる．ドパミン神経伝達の制御において，遺伝的背景の重要性は広く知られているが，遺伝子とアパシーとの関連はいまだ確立されていない．そこで今回我々は，ドパミン神経伝達に関わる5つの遺伝子の1塩基多型（single nucleotide polymorphism: SNP）に注目し，これまで機能的に重要であると報告されているfunctional SNPsとアパシーとの関連を，健常成人において検討した．【方法】2001年11月から2006年7月の間に脳ドックを受けた健常成人963例（男性513例，女性450例，平均年齢59.7歳）を対象とした．脳卒中，パーキンソン病，認知症等の神経疾患は除外した．アパシーはやる気スコアーを用いて評価した．DRD 2，3，4（Dopamine Receptor D2，D3，D4），COMT（Catechol-O-methyltransferase），DBH（dopamine-β-hydroxylase）遺伝子の1塩基多型をTaq Man法で解析した．963例をアパシー群（16点以上：212例）および非アパシー群（15点以下：751例）の2群に分類し，遺伝子多型とアパシーとの関連性を検討した．【結果】アパシー群との比較では，非アパシー群でCOMT遺伝子多型（rs4680）をもつ頻度が有意に高値であった（p=0.003）．年齢，性別，教育歴およびSDS（Self-rating Depression Scale）を共変量とした多変量解析でも，COMT遺伝子多型とアパシーとの間に有意な関連を認めた（odds ratio［OR］0.57; 95% CI 0.40 - 0.80; p = 0.001）．その他4つのSNPとアパシーには関連性が見いだせなかった．【結論】COMT遺伝子多型（rs4680）とアパシーとの関連が示唆された．

P(4)-233
単相性4連発磁気刺激を用いた下肢運動野皮質興奮性の検討

福島県立医科大学医学部神経内科
守谷　新，門脇　傑，村上丈伸，中村耕一郎，榎本　雪，小林俊輔，榎本博之，宇川義一

【目的】反復磁気刺激法は，ほぼ無侵襲にヒトの運動野皮質興奮性の変化を誘導する方法として用いられる．我々は，その中で効果的な刺激法として単相性4連発磁気刺激法（Quadripulse stimulation；QPS）を用いた検討を行ってきた．しかし，これらの報告は主に上肢筋を標的筋として行われたもので，下肢筋における評価はほとんど行われていない．そこで，本研究では下肢におけるQPSによる運動野皮質興奮性変化の検討を行った．【方法】健常成人6名を対象として，文章による同意を得た．上肢で運動野皮質興奮性を増強する刺激間隔5msのQPS（QPS-5）と，抑圧する50msのQPS（QPS-50）を各々30分間行った．前頚骨筋と腓腹筋の運動誘発電位（MEP）をQPS前およびQPS刺激60分後まで断続的に測定し，QPS刺激前後のMEP振幅比をもって運動野皮質興奮性の評価とした．QPS及びMEP測定ともdouble cone coilを用いて刺激を行った．QPSの刺激強度は上肢での報告に準じて設定した．【結果】すべての被験者において，MEP測定と30分間のQPSは施行でき，手技に関しては可能であった．QPS-5，QPS-50ともMEP振幅には有意な変化は得られなかった．【結論】上肢と下肢とでは皮質興奮性が誘導される刺激強度ないしは刺激間隔が異なる可能性が示唆された．

P(4)-234
単相性4連発磁気刺激法（QPS）の効果に対する随意運動の影響（第2報）

[1]福島県立医科大学医学部神経内科，[2]宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野
門脇　傑[1]，榎本博之[1]，守谷　新[1]，村上丈伸[1]，中村耕一郎[1]，榎本　雪[1]，望月仁志[2]，小林俊輔[1]，宇川義一[1]

【目的】近年反復磁気刺激による脳可塑性の研究が盛んであるが，刺激前後に被験筋の随意運動を行うと効果が反転・減弱するなどの影響が報告され，効果の安定性が問題となっている．一方，単相性4連発磁気刺激法（Quadripulse stimulation：QPS）は従来の刺激法に比して可塑性をより強力に誘導する．我々は昨年QPS-5の効果が刺激20分後における随意運動により減弱するものの影響は一過性であることを報告した．今回更に随意運動をQPS終了直後に行った場合やQPS-50における影響について検討した．【方法】健常成人8名を対象とした．刺激部位は右第一背側骨間筋（FDI）のmotor hot spotとした．QPSは促通効果をもたらすISI=5ms（QPS-5）及び抑圧効果をもたらすISI=50ms（QPS-50），30分に設定した．右FDIの運動誘発電位（MEP）をQPS前から刺激60分後まで断続的に測定し，前後のMEP振幅比をもって皮質興奮性の指標とした．まずQPS直後に右手で1分間の開閉運動を行い，刺激60分後までMEPを評価した．次にQPS終了20分後のMEP測定直後に同様の随意運動を行い，60分後までのMEPを評価した．【結果】既報と同様，刺激後60分に渡りQPS-5で皮質興奮性の促通，QPS-50で抑圧がみられた．QPS直後に随意運動を行った場合，QPS-5の促通効果は消失したが，QPS-50の抑圧効果はやや減弱する傾向がみられたものの残存した．随意運動をQPS20分後に行った場合はQPS-5，QPS-50いずれの効果も減弱したが影響は一過性であった．【結論】QPSにより誘導される皮質興奮性の変化は被験筋の随意運動により影響を受け，QPS直後では効果が減弱ないし消失するが，少なくとも20分を経過していれば影響は一過性に留まる．

P(4)-235
反復経頭蓋磁気刺激による神経障害性疼痛治療：刺激強度と鎮痛効果の関連

産業医科大学病院神経内科
由比友顕，辻　貞俊

【目的】反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）による神経障害性疼痛治療に関して，rTMSの刺激強度が鎮痛効果に与える影響を検討した．【方法】5週齢のddYマウスの左坐骨神経を部分結紮し神経障害性疼痛モデル（Seltzerモデル）を作成した．7から15週齢にかけてrTMS（+）群は1Hz, 1000発刺激/日のrTMSを運動閾値（MT）の120%（n=5）と80%（n=5）の二種類の刺激強度で5日/週刺激した．rTMS（-）群（n=5）は音刺激のみ行った．15週齢にplantarテストを用いて足底への熱刺激に対する逃避反応時間（閾値）を記録した．【結果】rTMS開始前（7週齢）の熱刺激に対する逃避閾値は健常（右）側では7.4±0.9秒に対して結紮（左）側は2.9±0.5秒と短縮しており結紮側の熱性痛覚過敏がみられた．rTMS刺激開始後15週齢では結紮側の逃避閾値がrTMS（-）群3.7±1.0秒に対して120%MTのrTMS（+）群は4.6±0.9秒，80%MTのrTMS（+）群も4.6±0.3秒とrTMS（-）群にくらべ有意（p＜0.001）に延長した．rTMSは健常側の逃避閾値には影響を与えなかった．【結論】運動閾値以下の刺激強度においてもrTMSは神経障害性疼痛改善効果がある．

P(4)-236
非閉塞性脳脊髄液循環異常症を疑い脳脊髄液排除試験を施行した19例についての検討

杏林大学病院神経内科
小川有紀，大塚千尋，田中雅貴，木戸直樹，山田智美，長田純理，
内堀　歩，大石知瑞子，宮崎　泰，千葉厚郎

【目的】非閉塞性脳脊髄液循環異常症が疑われる症例における，脳脊髄液排除試験（タップテスト）の有用性を検討する．【方法】2008年6月から2012年11月の間に歩行障害に関して非閉塞性脳脊髄液循環異常症を疑い，タップテストを施行した19例（61歳～85歳，男性10例・女性9名）について，施行前後のTimed Up & Go test；TUGにおける他覚的な歩行改善と自覚症状での改善，シャント手術の有効性を検討した．【結果】19例中，タップテスト陽性と考えられた症例が11症例であった．TUGで歩行障害の改善が9例，TUGでは明らかな改善は認めなかったものの自覚症状の著明な改善を認めたものが2例あった（端座位が可能となった，杖なしで歩行可能となった）．そのうち5名が脳室腹腔シャント術を施行され，施行後にもTUGを含めた歩行障害の改善が認められた．また，特発性正常圧水頭症の画像診断上の特徴とされる3つの所見のうち，側脳室拡大とシルビウス裂とそれ以下のくも膜下腔の拡大のが典型的にはみられず，高位円蓋部の脳溝狭小化のみが目立った症例においても，タップテストが著効した症例があった．【結論】歩行障害を呈し他の疾患で説明ができず，画像検査上脳室の拡大があり特徴的な画像所見を示す症例では，タップテストを施行することでより確実にシャント手術の有効性を予想できる．また画像的には典型的とは言えなくとも，正常圧水頭症に特徴的な画像所見に一部共通する所見として特に高位円蓋部の脳溝狭小化を認めた場合にも，他の病態では明確に歩行障害の原因を説明出来ない場合には，髄液循環異常の関与も考えてタップテストの施行も検討する必要があると考えた．

P(4)-237
バクロフェン持続髄注療法4症例の検討

[1]横浜市立大学市民総合医療センター神経内科，[2]順天堂大学老人性疾患病態・治療研究センター，[3]横浜市立大学市民総合医療センター脳神経外科，[4]横浜市立大学市民総合医療センターリハビリテーション科，[5]横浜市立大学医学部神経内科
島村めぐみ[1]，岸田日帯[1]，桃尾隆之[1]，濱田幸一[3]，菊地尚久[4]，吉野浩代[2]，
田中章景[5]

【目的】GABA誘導体であるバクロフェンは脊髄後角部を中心に存在するGABA受容体に作用し痙縮を抑制する．本薬は血液脳関門を通過しにくいため，脊髄くも膜下腔に直接ポンプの植え込みを行い持続的に投与するITB療法は，新しい痙縮の治療法として本邦でも2006年より保険収載された．以来，脊髄損傷などの高度痙縮に顕著な効果を示し，神経内科疾患への応用にも期待が寄せられている．【方法】今回我々はITB療法を施行された4症例について報告する．症例は男性3例，女性1例で年齢は37-79歳．脳出血後遺症1例，痙性対麻痺2例，若年性パーキンソン病1例であった．発症からのITB療法までの期間は5-32年であった．【結果】いずれの症例もAshworth score，Kenny式セルフケア得点の改善を認めた．1例は痙性対麻痺として11年薬物治療を受けていたが改善せず，ITBを施行した後，両下肢痙直，下肢痛の改善がみられた．しかしITB後3ヶ月後より日内変動のある上肢の振戦，左優位の上下肢の筋強剛，左下肢のしびれ感が出現した．レボドパによる振戦，筋強剛の改善を認めたため，パーキンソン病関連遺伝子検査を行ったところ，PARK2（exon6 homozygous deletion）と診断された．その後ドパミンアゴニスト追加により，杖なしで歩行可能となり現在に至っている．【結論】当院又は関連施設におけるバクロフェン持続髄注療法の症例を報告した．本治療は痙直に伴う疼痛や異常反射を減少させ，患者のQOLを改善させる画期的な治療法である．しかし痙直の低減により下肢の支持性の低下が生じることがあり，歩行能力の残存している症例には微細な容量調整が必要である．また，PARK2症例のように痙直の改善により潜在していた錐体外路症状が顕在化する例もあることにも留意すべきと考えられた．

P(4)-238
歩行可能症例に対するバクロフェン髄注療法（ITB療法）スクリーニングとその結果

岡山医療センター神経内科
奈良井恒，松薗構佑，高橋義秋，大森信彦，真邊泰宏

【目的】重度の痙縮への治療として中枢性筋弛緩薬であるバクロフェンを脊髄腔内へ持続投与するバ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．痙縮を有しながら歩行可能な患者に対するITB療法の特性について検討する．【方法】症例は2008年1月から2012年11月末までに当科でITB療法スクリーニングを行った29例中，歩行可能であった17例で，スクリーニング前後のAshworth評点，ADLなどについて検討した．【結果】17例の内11例が脊髄小脳変性症（痙性対麻痺），他はHAM，多発性硬化症，白質脳症，脊髄梗塞後遺症，脳性麻痺，脊髄炎後遺症が1例ずつであった．全例スクリーニングで痙性の改善を認めたが，5例で脱力のために歩行不可能となった．17例の内で6例がポンプ植え込みに移行したが，脱力を認めた症例は1例もポンプ植え込みを希望しなかった．【結論】痙縮の改善は全例で得られるが，もともとの筋力が低下している症例では痙縮を有効利用してADLを保っている症例もあり，スクリーニング時に時間経過を追って状態を把握することが有用と考えられた．

P(4)-239
広範な白質病変を呈し後遺症を残した高血圧性脳症2症例の臨床的・画像的検討

国立病院機構災害医療センター神経内科
伊藤陽子，森木有里恵，大林正人，宇野佳孝，三明裕知

【目的】高血圧性脳症は急激な血圧上昇により脳血流の自動調節能が破綻し，血管原性浮腫を来たし，様々な神経症状を呈する疾患である．通常，血圧自己調節能の低い後方循環系に病変を生じやすく，降圧により後遺症を残さずに回復することが多いことから，posterior reversible encephalopathy syndrome（PRES）の概念に包括される．今回，広範な白質病変を呈し，高次機能障害を残した2症例の臨床的，画像的特徴を検討した．【方法】症例1は40歳男性．無治療の高血圧があり，感冒症状後に自宅で昏倒し，呼吸不全を呈して救急搬送．来院時血圧は240/100mmHgで，脳幹，小脳，大脳白質広範囲に浮腫性変化を認めた．高血圧性脳症と神経原性肺水腫の診断で集中治療を行い，全身状態の改善に伴い意識障害は改善したが，注意集中力低下と処理能力低下が残存し，独居生活が不能であった．MRI上大脳深部白質にFLAIR高信号が一部残存した．症例2は50歳男性．無治療の高血圧があり，外出先で昏倒し救急搬送．来院時血圧は204/102mmHgで，腎不全，肺水腫，大動脈解離を合併していた．緊急透析導入，全身管理にて全身状態，意識状態ともに改善したが，全般的な知能低下が残存し，独居不能であった．画像変化も症例1と同様，大脳白質に一部FLAIR高信号が残存した．【結果】症例1，2ともに無治療の高血圧を背景として，感染や尿毒症を契機に比較的急激な意識障害と著明な高血圧を呈していた．両者とも脳症以外に集学的治療を要する全身疾患を合併しており，急性期の降圧治療に難渋した．画像的には大脳，脳幹を含む広範囲の白質に血管原性浮腫を呈し，全身状態改善後も画像変化が残存した．また，両者とも高次機能障害が残存し，日常生活の自立が困難であった．【結論】急激な発症と多臓器疾患を合併する高血圧性脳症は，従来のPRESでは説明がつかないほど広範な白質病変を呈し，不可逆的な脳障害を来たすことがある．

P(4)-240
動物睡眠時無呼吸症モデルを用いた，間歇的低酸素負荷による脳白質への影響

[1]東京大学先端臨床医学開発講座，[2]東京医科歯科大学循環制御内科学講座，[3]大阪大学健康発達医学講座，[4]東京大学法医学講座，[5]大阪大学臨床遺伝子治療学講座
若山幸示[1]，膳法浩史[2]，島村宗尚[3]，平田恭信[1]，鈴木淳一[1]，吉田謙一[4]，
森下竜一[5]

【目的】睡眠時無呼吸症は中年期以降に好発し，高齢層ではその有病率がさらに増加することが知られており，認知症の要因となりうるとの可能性は，これまでにも指摘されているが，そのメカニズムに関してはなお不明な点が多い．これまでに成体動物モデルを用いた検討において慢性間歇的低酸素の白質障害への関与を示した研究はない．睡眠時無呼吸症候群による間歇的低酸素が脳白質の構成細胞であるオリゴデンドロサイトとその前駆細胞，神経軸索の髄鞘形成へ与える影響を調べることが本研究の目的である．【方法】SDラット（雄，7週齢，16匹）を室内気対照群（RA群，8匹）と間歇的低酸素暴露群（IH 群，8匹）それぞれ分けた．IH群は90 秒毎に4%と21%O_2 に暴露し，1日8時間，2あるいは4週間連続で行った．2週目，4週目の時点で各群4匹のラットから脳を採取した．脳梁における成熟オリゴデンドロサイト（APC），オリゴデンドロサイト前駆細胞（NG2），アストロサイト（GFAP），マイクログリア（Iba1）の変化を免疫組織化学法にて検討した．また脳白質脱髄変化の観察のため髄鞘染色であるルクソールファストブルー（LFB）染色，髄鞘タンパクであるMyelin Basic Protein（MBP）の発現を調べた．【結果】RA群に比較し，2週，4週の時点でIH群脳梁における，成熟オリゴデンドロサイト減少，マイクログリア増加がみられた．また，IH群の脳梁ではRA群に比較し，2週目の時点でオリゴデンドロサイト前駆細胞の増加を認め，4週の時点でアストロサイトの有意な増加を認めた．またLFB染色の結果，IH群ではRA群に比し脳梁有髄神経線維の粗造化が認められ，MBPの発現低下が観察された．【結論】2－4週間に及ぶ，継続的な間歇的低酸素負荷に伴う成体ラットの脳における白質病変の存在が示された．

P(4)-241
一酸化炭素中毒後遅発性脳症の重症度分類と予後関連因子について

[1]東北大学医学部神経内科，[2]東北大学病院高度救命救急センター
黒田　宙[1]，藤原一男[1]，久志本成樹[2]，青木正志[1]

【目的】一酸化炭素（CO）中毒後の遅発性脳症（delayed encephalopathy: DE）について，予後に着目し重症度分類を確立，これを用いてDE予後に影響する因子を抽出する．髄液myelin basic protein（MBP）値と予後との関係を明らかにする．【方法】デザインはコホート研究．期間は2006年10月～2011年12月．急性CO中毒入院患者の神経学的評価を入院中・CO暴露1ヶ月後・3ヶ月後に行い，DE発症者は12ヶ月後までフォローした．希望患者では経時的なMRI検査・髄液検査を施行した．【結果】期間中92名の急性CO中毒患者が入院した．解析対象は78名（年齢中央値46，男性76%）で，16名（21%）がDEを発症した．DE患者の臨床経過には三型が認められた．severity scale（SS）1：神経学的異常を認めるが経過を通じて自立，数ヶ月以内に症状消失．SS 2：症状の極期には自立生活不能だが徐々に回復し，1年以内に自立．SS 3：DE発症後永続的に介護が必要．本コホートでの比率はSS 1（n = 4，25%），SS 2（n = 8，50%），SS 3（n = 4，25%）であった．SSスコアはCO暴露年齢と正の相関を示し（r = 0.8448，p ＜0.0001），DE発症日と負の相関を示した（r = -0.8654，p ＜0.0001）．髄液MBP値は急性期（CO暴露1週間以内），回復期（4-5週間）ともにDE群で非DE群より高値を示した（各p ＜0.001，p ＜0.0001）．回復期の髄液MBP値はSSスコアと正の相関を示した（r = 0.5494，p = 0.0339）．【結論】DEの重症度は三型に分けられ，高齢と早期発症が重症化のリスクとして抽出された．髄液MBPはDE診断のみならず予後予測にも応用できる可能性がある．

P(4)-242
セフェピム塩酸塩による薬剤性脳症5例の臨床的検討

名古屋第一赤十字病院神経内科
安藤孝志，蛭薙智紀，北村久美子，櫻井秀幸，中野智伸，満間典雅，後藤洋二，真野和夫

【目的】近年セフェピム塩酸塩による薬剤性脳症の症例報告が散見される．当院における自検例5例の臨床的特徴をまとめ検討する．【方法】2004年から2012年の9年間で当院に入院し，セフェピム塩酸塩による薬剤性脳症が疑われた5例の臨床症状，腎機能（eGFR），セフェピム塩酸塩投与量，症状出現までの日数，脳波所見に関して診療記録を検討し過去の報告と比較した．【結果】症例は78歳～83歳の女性5例．入院主科は腎臓内科3例（うち1例は透析施行），循環器内科1例，化学療法科1例で，5例ともセフェピム塩酸塩投与開始後に意識障害が出現したため神経内科に診察依頼された．入院の契機は慢性腎不全增悪2例，慢性心不全增悪1例，ANCA関連血管炎1例，下顎癌1例．臨床症状は意識障害5例，不随意運動4例（ミオクローヌス3例，バリスム1例），左片麻痺1例，意識障害に先行した抑うつ症状を1例に認めた．セフェピム塩酸塩の中止により全例で臨床症状の改善がみられた．症状出現時のeGFRを日本腎臓学会計算式で計算するとそれぞれ9.4，11.3，15.8，22.0，33.3ml/min/1.73m^{2}であり，4例は腎機能に応じてセフェピム塩酸塩の1日投与量が減量されていた．投与開始から症状出現までの日数は投与開始日を1日目とすると，4±2.8日（1日～9日）であった．頭部MRIは2例に施行され，1例にラクナ梗塞がみられた．脳波検査は3例に施行され，3例とも全般性の高振幅徐派がみられた．【結論】腎機能に応じて減量した用量を投与しても本症を発症する場合があり，薬剤開始後比較的早期に臨床症状が出現する症例が見受けられた．意識障害，不随意運動といった臨床症状や特徴的な脳波所見は本症の診断に有用であった．

P(4)-243
MRI病変を認めた急性脳症の臨床的検討

兵庫県立姫路循環器病センター神経内科
喜多也寸志

【目的】脳症の臨床像を検討する．【方法】2009年5月から2012年11月の間に，頭部MRIにて両側性大脳病変を認めた急性脳症患者11名を対象に，成因，併存症，初発症状，臨床症候，頭部MRI&MRA，血液検査，髄液検査，治療，予後を後方視的に検討した．尚，低酸素性脳症やてんかん後の脳病変例は除外した．【結果】1）男性7例，女性4例，平均年齢62.1±25.6歳 2）成因：肝性・シャント2例，一酸化炭素中毒2例，高血圧性・低血糖性・ウェルニッケ・インフルエンザ・傍腫瘍性・敗血症性・アシクロビル各1例 3）初発症状：意識障害8例，構音障害・歩行障害3例 4）神経症候：意識障害全例，両片麻痺2例，認知症4例，構音障害・顔面麻痺1例，末梢神経障害1例 5）血液生化学血清所見：成因に応じた異常値あり 6）髄液所見（8例で施行）：細胞数増多1例，蛋白上昇4例，糖低下0例，IL-6上昇3例 7）頭部MRI（重複算出）：内包後脚4例，視床2例，脳梁2例，前頭葉3例，頭頂葉・側頭葉・後頭葉各2例 8）頭部MRA：無症候性狭窄3例，正常8例 9）治療：対症療法 10）予後（退院時）：mRS0; 3例，mRS1; 1例，mRS2; 3例，mRS4; 1例，mRS5; 2例，mRS6; 1例【結論】大脳皮質病変を含む中等大以上の病変例は予後不良の傾向がある．

P(4)-244
特異なphenotypeを示す非ヘルペス急性辺縁系脳炎・脳症の自験例 3例

川口工業総合病院神経内科
松本　卓，古屋德郎

【目的】非ヘルペス急性辺縁系脳炎・脳症（NHALE）の報告例が増え，その関連抗体やメカニズムが解明されてきた．我々は特異な臨床像を示すNHALE 3例を経験したので報告する．【方法】2012年までに経験した非典型的臨床像を呈するNHALE 3例につき文献と対比し検討する．症例1：40歳代 男性．意識障害，発熱，記憶障害を呈し，血清で抗TPO抗体・抗TG抗体陽性，髄液所見で細胞数増多を認めた．甲状腺エコーで橋本病に矛盾しない所見を，頭部MRIで両側海馬異常信号を認めた．ステロイドパルス治療が奏功し，抗NAE抗体陽性であった．症例2：70歳代 男性．意識障害，発熱，記憶障害を呈し，血清で抗TPO抗体・抗TG抗体陽性，髄液所見で細胞数増多を認めた．甲状腺エコーで橋本病に矛盾しない所見を，頭部MRIで両側海馬異常信号を認めた．ステロイドパルス治療抵抗性で難治性であった．抗NAE抗体陰性であった．症例3：60歳代 男性．先行感染後に，発熱，意識障害，見当識障害を呈した．血清でsIL2R・IL-6高値を示した．髄液検査では細胞数増多を呈し，抗GluRε2抗体が上昇していた．頭部MRI画像では両側側頭葉・海馬に異常信号を認めた．ステロイドパルス治療が奏功した．【結果】症例1・2の2例は急性辺縁系脳炎型橋本脳症と考えるが，細胞数増多を伴い，頭部MRI画像異常信号を認めた．また，症例 3 は抗GluRε2抗体陽性NHALEと考えられたが，高齢発症で，痙攣発作を伴わなかった．【結論】我々が経験した橋本脳症2例は細胞数増多を呈し，典型的急性発症型と異なり頭部MRI画像上異常を呈した点が特異的であった．また抗GluRε2陽性NHALEでは高齢発症で，痙攣発作を伴わなかった点が特異的であった．これら3例はNHALEとして特異なphenotypeを呈しており稀少であると考え報告する．

P(4)-245
糖代謝異常に伴うCrowned dens syndromeの2例の臨床的検討

ファミリークリニック森のくまさん神経内科
高野政彦

【目的】糖代謝異常とCrowned dens syndrome（以下CDS）との関連性を検討する．【方法】糖代謝異常の経過中に，特異な頸部の疼痛を生じてCDSと診断しえた81才男性と73才女性の2例において身体所見・検査・画像所見を検討した．【結果】男性例は経過38年の2型糖尿病であり，頸部痛を認めた時の血糖コントロールはHbA1c 6.2%と良好であった．女性例は数年前から尿糖や高血糖を指摘されたことがあり，受診時にHbA1c 6.4%，空腹時血糖116mg/dlであり境界型糖尿病と考えられた．2例とも頸部の上下転は30度以上可能であったが，回旋は疼痛により左右いずれも10度以下であった．体温は37℃台の発熱を認め，血液検査では白血球数には異常を認めないがCRP陽性であった．頭部CTでは歯突起周囲にhigh densityを認め，横靭帯の石灰化と考えられた．男性例はロキソプロフェン，女性例はロルノキシカムの投与ですみやかに症状は改善した．【結論】CDSは頸椎の黄靱帯にピロリン酸Caが沈着して生じる疾患である．関節軟骨にピロリン酸Caが沈着することで関節炎を生じるさまざまな代謝内分泌疾患が知られている．糖代謝異常はよくみられる疾患だがCDSの誘因となる可能性を検討した．

P(4)-246
線条体T1強調画像高信号病変と糖尿病性・非糖尿病性片側舞踏病の検討

相澤病院神経内科
道傳　整，佐藤宏匡，橋本隆男

【目的】糖尿病性および非糖尿病性の片側舞踏病症例を検討し，線条体T1高信号病変の成因と臨床的意義を明らかにする．【方法】対象は2006年4月から2012年11月までに片側舞踏病と診断した4例である．性別，年齢，基礎疾患，臨床経過，画像所見，治療内容および効果等を後方視的に検討した．【結果】症例は全て女性で，発症時年齢は77～90歳（平均81歳）であった．4例中1例は糖尿病非合併例で，MRIでは基底核領域に原因病変を認めなかった．残る3例は経過中に片側あるいは両側線条体にT1高信号病変を認めた．うち2例はコントロール不良の糖尿病による著明な高血糖を背景に急性の経過で発症しており，ハロペリドール内服や血糖管理にて治療された．保存的加療では不随意運動の抑制が困難であった1例は一側の淡蒼球破壊術を施行された．4例中で最高齢は糖尿病非合併の90歳女性で，亜急性の経過で片側舞踏運動が出現・悪化した．発症4週間後に施行された入院時頭部MRIでは病変を認めなかったが，6週間後のMRI拡散強調画像で左放線冠に新規梗塞，隣接する左被殻後部にT1高信号を認めた．8週間後の頭部MRIで左被殻後部はT2高信号を呈していた．T1高信号病変が被殻後部に限局し，舞踏運動に遅れて出現していたことは，典型的な糖尿病性片側舞踏病でみられる線条体広範病変と異なっており，穿通枝領域において生じた不完全な虚血が関与した可能性や，線条体T1高信号領域の大きさと高血糖との関連が示唆された．【結論】一側の線条体T1高信号病変は高血糖がなくても発生する．舞踏運動と線条体病変の成因として，中等度かつ亜急性の局所循環障害が挙げられるが，舞踏運動がT1高信号発現前に発症したことや有意な画像所見を伴わない症例があったことから，線条体の信号変化は舞踏運動発現に必須ではない．

P(4)-247
当院救急外来を受診した低血糖脳症の臨床的検討

兵庫県立姫路循環器病センター神経内科
清水洋孝，寺澤英夫，喜多也寸志

【目的】低血糖脳症の臨床的特徴につき検討する．【方法】2009年5月から2012年11月までに低血糖による神経症状のために救急外来を受診した95例を対象とした．低血糖の原因・基礎疾患，来院時血糖値，意識障害の程度，神経症状，血糖補正処置から症状回復までの時間，画像所見について診療記録より後ろ向きに調査した．さらに局所神経症状を呈した群（A群）と意識障害のみを呈した群（B群）との2群に分けて比較検討した．【結果】症例は男性59例で平均年齢は75.4±10.1歳であった．低血糖の原因・基礎疾患としては糖尿病が82例（86%）と最も多く，次いでアルコール依存症5例，認知症やうつによる食事摂取不良4例，ダンピング症候群3例，肝硬変1例であった．来院時血糖値は平均33.2±12.8mg/dlであり，20mg/dl以下が15例（16%），21～40mg/dl以下 が54例（57%）であった．意識障害の程度はJCS1桁以下が37例（39%），2桁が30例（32%），3桁が28例（29%）であった．神経症状では片麻痺が10例（11%），共同偏視が4例，痙攣が4例，失語2例，除脳肢位1例であり（重複あり），意識障害のみを呈したのは78例（82%）であった．治療から症状回復までの時間は1時間以内が85例（89%），1～24時間が7例で，24時間を超えたのは3例であった．頭部CT・MRIは80例で施行，1例で内包後脚に拡散強調像で淡い高信号病変がみられ，29例で陳旧性脳血管障害を認めた．A群（12例）とB群（78例）の2群間検討では，A群にて脳CT・MRIでの陳旧性脳血管障害が有意に高頻度であった（p＜0.01）．低血糖の原因，来院時血糖値，意識障害の程度，治療後症状回復までの時間は両群間で差を認めなかった．【結論】脳血管障害の既往が低血糖脳症における局所神経症状に影響を与えている可能性が示唆された．

P(4)-248
下部脳神経麻痺をきたした13例の検討

東京医科大学病院神経内科
上田優樹，田口丈士，大塚敬男，鈴木友里愛，伊藤　傑，長谷川明，
加藤陽久，赫　寛雄，増田眞之，内海裕也

【目的】下部脳神経は舌咽神経（Ⅸ），迷走神経（Ⅹ），副神経（ⅩⅠ），舌下神経（ⅩⅡ）からなり，下部脳神経麻痺の原因は多岐に渡る．神経内科診療において，下部脳神経麻痺をきたす症例にしばしば遭遇するが，これまで複数例について検討した報告は少ない．今回我々は，下部脳神経麻痺13例の臨床像と経過を検討した．【方法】対象は，2009年1月から2012年8月まで入院加療を行った13例の下部脳神経麻痺患者（21-72歳，平均年齢52.2歳，男性7例）である．中枢神経疾患例，変性疾患例，筋接合部疾患例，筋疾患例は除外した．【結果】下部脳神経麻痺患者13例中，特発性が5例（38.5%），ギラン・バレー症候群が2例（15.4%），水痘・帯状疱疹ウイルス感染症が2例（15.4%），神経鞘腫が2例（15.4%），癌性髄膜症が1例（7.7%），放射線性障害が1例（7.7%）であった．障害神経としてはⅨ・Ⅹが5例（38.5%），Ⅸ・Ⅹ+ⅩⅠが4例（30.8%），Ⅸ・Ⅹ+ⅩⅠ+ⅩⅡが3例（23.1%），Ⅸ・Ⅹ+ⅩⅡが1例（7.7%）であり，Ⅸ，Ⅹの麻痺は全例において認められた．転機としては，治癒例が7例（53.8%），軽快例が2例（15.4%），不変例が3例（23.1%）であった．治癒例7例の治癒までの期間は平均50.6日間（13-192日間）であった．入院時に経口摂取が困難であった症例は5例であったが，経口摂取が再開されるまでの期間は平均4.6日間（3-7日間）であった．特発性下部脳神経麻痺の治療は，ステロイド治療が3例（60.0%），アシクロビルが2例（40.0%），無治療が2例（40.0%）であった．特発性の下部脳神経麻痺患者5例中4例（80%）は治癒しており，予後良好であった．【結論】下部脳神経麻痺をきたした13例の検討を行った．障害神経としてはⅨ・Ⅹが全例で認められた．下部脳神経麻痺の原因としては特発性が多く，特発性の転機は良好であった．

P(4)-249
カーテン徴候の2症例供覧と症候学的誤解について

[1]藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院神経内科，[2]並木会，並木病院神経内科
野倉一也[1]，山本紘子[2]，巨椋義藏[1]，加子哲治[1]

【目的】片側性の舌咽ないしは迷走神経麻痺時にアーまたはエーと発声させたとき患者の咽頭後壁全体が健側に移動する現象をカーテン徴候という．しばしば，軟口蓋と口蓋垂が健側に偏位することだと誤って理解されている．カーテン徴候が軟口蓋の偏位に勝って目立つ症例を経験したので供覧し症候学的に考察した．【方法】軟口蓋の偏位に比して咽頭後壁の移動が目立つ2症例についてビデオ撮影を行った．【結果】片側舌咽迷走神経麻痺時に軟口蓋の偏位に比して後咽頭壁の偏位が目立つ症例が存在する．【結論】本邦の教科書では症候学的に軟口蓋の動きと咽頭後壁の動きを一緒に論じてカーテン徴候としているものがあり，勘違いしないように注意を促している記述もみられる．軟口蓋や口蓋垂の偏位はうまく表現されても咽頭後壁が横に動く様は図示では表現しにくい．軟口蓋が健側に引かれている図に対する説明にカーテン徴候と書かれていると，軟口蓋が一側に引かれる様を視覚的直感的にカーテン徴候と早合点してしまう．実際にはカーテン徴候が目立つ場合があり，カーテン徴候を誤解なく後咽頭壁の動きにのみ着目して記述することは重要なことである．このとき舌咽神経麻痺が優勢であるといえるかも知れない．英語圏の教科書では軟口蓋の動きをcurtain movementと記述することがあり誤解を招きやすい.日本語のカーテン徴候は正しくはSigne du Rideau de Vernet’とされることが多い．

P(4)-250
長期臥床患者における尿路結石合併状況の調査

国立病院機構七尾病院神経内科
廣畑美枝，横地英博，橋井美奈子

【背景】尿結結石は，進行期神経難病患者の予後を左右する重要な合併症の1つである．また，長期臥床は尿路結石発症のリスクとなることが知られている．このため，尿路結石発症の危険因子と予防法の探索が臨床的に重要である．【目的】本研究では神経難病病棟および身体障害者病棟における長期臥床患者の尿路結石合併状況を縦断的に調査し，尿路結石発症の危険因子の検討を行う．【方法】調査に先立ち当院倫理委員会の承認を得た．当院神経難病病棟または身体障害者病棟の入院患者のうち，同意を得た68人（男／女 = 32／36）を対象とした．全員が身体障害1～2級レベルで長期臥床～車椅子状態であった．調査項目は，家族歴，病歴，症状，身体所見，血液生化学・検尿沈渣・尿生化学・尿培養・腹部画像，等の検査データ，服薬状況，理学療法の有無，等とした．腹部画像は2人以上の医師で読影し，明らかな腎結石／尿管結石／膀胱結石をみとめた場合に，尿路結石ありとした．【結果】尿路結石合併は68人中，33人（男／女 = 18／15，年齢45～87歳，平均71.5歳）にみとめた．男性は女性に比べて結石合併率が高かった（φ=1.8）．年齢，body mass index，結石発症までの臥床期間は，結石合併の有無で差をみとめなかった．結石合併が無い患者群では，座位可能である患者の比率が高く，抗コリンエステラーゼ薬の服薬率が高かった．【結論】神経難病病棟および身体障害者病棟において縦断的調査をおこなった結果，男性の長期臥床患者では尿路結石合併率が高かった．

P(4)-251
ゾニサミドによるパーキンソン病iPS細胞からドパミンニューロンへの分化誘導効果

慶應義塾大学医学部神経内科
吉崎崇仁，二瓶義廣，八木拓也，鈴木則宏

【目的】ゾニサミド（ZNS）は中脳黒質のドパミンニューロン（DAN）に対し，神経保護的に機能することが知られている．しかし，*in vitro*においてヒトのDANへの効果は示されていない．本研究では，一つ目として各種パーキンソン病患者より得られたiPS細胞からDANを分化させるのに50日を要した方法を短縮し，二つ目としてZNSによる分化能に差異がみられるかどうか検討することを目的とする．【方法】PARK4患者，孤発性パーキンソン病患者および百寿者の皮膚細胞よりiPS細胞を樹立した．胚様体を形成し，Neural Rosette法により神経幹細胞を誘導した．Neural RosetteからFGFやEGFなどの成長因子なしの培養液で分化させることによりDANを得た．培養液中にZNSを添加した群と非添加群でDANへの分化能を検討した．【結果】STEM diff®培養液を用いることで通常30日必要とする胚様体の分化を5日間に短縮し，神経幹細胞形成を14日より12日に短縮できた．その後のDANへの分化は7日で完成し，iPS細胞からDANへの分化には24日間と半分に短縮が可能となった．一方，得られたDANはどの細胞株においても100/1cm^{2}程度と同様であった．ZNS投与によるDAN分化の誘導効率には変化がなかった．rt-PCRによるmRNAの定量でもDANに発現するNurr1の発現量にも変化はなかった．【結論】本研究により，健常株でも疾患株でも50日必要だったDANの分化が24日と短縮が可能となり，分化効率に差異は見られなかった．今後のiPS細胞を用いた細胞分化研究において強い推進力になると思われた．また，ZNS投与によりDAN分化誘導には明らかな効果は見られなかったが，今後，ZNSの患者由来DANへの効果を判定するには細胞保護的な効果など多方面から観察する必要が考えられた．

P(4)-252
Axotomy induces axonogenesis in hippocampal neurons through STAT3

[1]京都府立医科大学神経内科，[2]大阪大学大学院医学研究科分子神経科学
大原亮[1]，羽田克彦[2]，中川正法[1]，山下俊英[2]

【目的】培養条件下で神経細胞の軸索を切断後に，切断された軸索の代わりに他の樹状突起が軸索化する現象が極性の再獲得として知られている．今回ラット胎児の海馬神経細胞の分離培養を行い，極性獲得後の神経細胞の軸索を切断しタイムラプス顕微鏡下で観察した所，樹状突起の軸索化とは別に切断数時間後に細胞体から新たな突起が生じ軸索化する現象（軸索新生）を認めた．この軸索新生のメカニズムとして何らかの損傷シグナルがモーター蛋白であるdynein，dynactinによる逆行性軸索輸送により細胞体に運ばれるという仮説を立て検討した．【方法】ラット胎児E18の海馬神経細胞を分離培養し，培養3日目に極性を獲得した神経細胞の軸索を切断し37℃，5%CO2の条件下でタイムラプス顕微鏡を用い12時間観察した．【結果】免疫染色にてtau-1陽性であることから新生突起の軸索化を確認した．またp50の強制発現により逆行性輸送を抑制すると軸索新生の発現時間が有意に遅延したことから，逆行性軸索輸送の関与が示唆された．さらに免疫染色，western blotting（WB）法にて軸索切断部でのimportinβの局所翻訳を確認し，共免疫沈降法にてdyneinとの結合を確認した．またimportinのinhibitorであるBimaxの強制発現により軸索新生が抑制された．またstat3のinhibitorであるAG490の投与により軸索新生は抑制され，軸索切断後の神経細胞でのstat3のリン酸化を免疫染色，WB法で確認した．さらに膜透過性蛋白であるTATペプチドを用いstat3とimportinの結合部を阻害すると，軸索新生は抑制された．さらに軸索新生はstat3の強制発現により増強され，siRNAによりノックダウンすると抑制された．【結論】以上より，軸索切断部でstat3がリン酸化され，importinβと結合し逆行性輸送により細胞体核内にまで運ばれ，軸索新生が生じることが示唆された．この軸索新生は脊髄損傷などの中枢神経損傷後の軸索再生を一部反映してる可能性が考えられる．

P(4)-253
筋萎縮性側索硬化症モデルマウス由来iPS細胞は，運動ニューロン死を再現する

[1]京都大学大学院医学研究科臨床神経学，[2]京都大学iPS細胞研究所，[3]JST-CREST
小松研一[1]，井上治久[2,3]，山下博史[1]，近藤孝之[1,2]，植村健吾[1]，高橋良輔[1]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態解明を行うために，人工多能性幹細胞（iPS細胞）を用いた手法が期待されている．TAR DNA-binding protein 43（TDP-43）に変異を有するALS患者由来iPS細胞を用いた疾患再現モデルは複数の施設から報告されているが，superoxide dismutase1（SOD1）変異に関しては，最も早期から研究がなされているにも関わらず，患者由来iPS細胞による疾患再現はいまだ報告されていない．我々はiPS細胞が疾患モデルとして使用しうるツールであることを確認および証明する目的で，よりばらつきの少ない系である変異SOD1トランスジェニックマウスからiPS細胞を樹立し，分化誘導後，運動ニューロン死が再現されるかどうか観察した．【方法】$SOD1^{G93A}$マウスおよび$SOD1^{WT}$マウスより得られた胎仔線維芽細胞に，既知の4因子（Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc）をレトロウイルスベクターで遺伝子導入し，SNLフィーダー細胞上で培養した．ES様コロニーを単離し，培養した後に各種細胞マーカーを用い，iPS細胞の樹立を確認した．次にretinoic acid，Smoothened agonistを用いて分化を誘導し，各種細胞マーカーを用いて運動ニューロンへの分化を確認し，その挙動を観察した．【結果】変異SOD1マウスおよび野生型SOD1マウスのiPS細胞を樹立し，運動ニューロンへの分化を確認した．変異SOD1マウスiPS細胞より得られた運動ニューロンは，野生型と同等の分化傾向を示した後，野生型に比較し早期にニューロン数の減少を認めた．【結論】変異SOD1マウス由来iPS細胞は，ALSの主病態である運動ニューロン死を再現し，iPS細胞が疾患モデルとして使用しうることが証明された．

P(4)-254
上位運動ニューロン解析に向けたヒトiPS細胞由来投射ニューロンの作製

京都大学ｉPS細胞研究所
今村恵子，月田香代子，江川斉宏，近藤孝之，井上治久

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）は上位および下位運動ニューロンが変性，死滅する疾患であるが，ヒト上位運動ニューロンの変性過程は明らかではない．ヒトiPS細胞を用いて上位運動ニューロンを作製し，ALSの上位運動ニューロン変性を解明することを目的とする．【方法】上位運動ニューロンが存在する大脳皮質第Ⅴ層に比較的特異的な転写因子をレポーター遺伝子として，EGFPをノックインで導入したヒトiPS細胞を作製した．作製したiPS細胞から神経細胞を分化誘導し，該転写因子発現細胞の特徴を解析した．【結果】EGFPの発現，SNPアレイ，PCRの方法で，該転写因子遺伝子のプロモーター下にEGFPがノックインされていることを確認した．このiPS細胞を用いて，大脳皮質神経細胞への分化誘導を行い，*in vitro*におけるレポーター遺伝子の発現時期についての経時的検討を行ったところ，分化初期に発現ピークを認めた．また，EGFP発現細胞をフローサイトメトリーによって，純化・収集を行った．マイクロアレイによる遺伝子発現解析において，レポーター遺伝子発現神経細胞では投射ニューロンに特徴的な遺伝子群の発現が上昇していた．【結論】ヒトiPS細胞を用いて，投射ニューロンを作製した．さらに細分化し，上位運動ニューロン作製を目指す．

P(4)-255
筋萎縮性側索硬化症モデルラット微小血管の壁細胞を標的とした運動ニューロン保護

東北大学医学部神経内科
割田　仁，水野秀紀，加藤昌昭，鈴木直輝，青木正志

【目的】近年，筋萎縮性側索硬化症（ALS）剖検例，動物モデルの両者で微小血管の血液-脊髄関門障害が報告されている．今回，神経変性病態下での壁細胞（pericyte）の意義を明らかにする．【方法】His46Arg変異*SOD1*遺伝子導入（Tg）ラット腰髄で発症前・発症早期・発症後期まで経時的に微小血管系の変化を形態・壁細胞・基底膜・血管内皮細胞に注目して組織学的に解析し，週齢一致非Tgと比較検討した（各群n=5）．さらに，発症後Tgラット髄腔内に浸透圧ポンプで壁細胞増殖・動員因子を2週間持続投与し，腰髄灌流固定凍結切片で多重蛍光免疫組織化学を行い溶媒投与群と比較した（各群n=5）．【結果】対照群に比しTgラットでは神経変性とともに壁細胞に裏打ちされた微小血管系の減少が進行性に認められた．溶媒投与群に比し，壁細胞増殖・動員因子投与群では新生微小血管の増加，血液-脊髄関門の保持，神経炎症および神経変性抑制効果が有意に認められた．【結論】微小血管系の障害を伴う本モデル変性病態に対して，壁細胞を標的とした外来性因子による新たな神経保護戦略の可能性が示された．

P(4)-256
パーキンソン病患者における歩行リズム同調に基づくリハビリテーション支援

[1]東京工業大学大学院総合理工学研究科知能システム科学専攻，[2]公立学校共済組合関東中央病院神経内科，[3]日産厚生会玉川病院リハビリテーション科
内富寛隆[1]，太田玲央[1]，織茂智之[2]，和田義明[3]，三宅美博[1]

【目的】歩行介助では理学療法士と患者の協調歩行の形態をとる事が多い．我々が提案する歩行介助システムWalk-Mate（WM）は，この協調歩行に見られるリズム同調を，計算機内の仮想ロボットと人間の足音を交換することによって実現する．一般に歩行時には歩行周期がゆらぐが，パーキンソン病（PD）患者のゆらぎは不規則性が高く，スケール指数が小さくなる事が知られている．本研究ではリハビリ支援への応用として，WMの歩行安定化と転倒予防への有効性を，PD歩行のゆらぎの動的特性と加速歩行に注目して検討した．【方法】対象：YHステージ2-4 のPD患者が歩行周期ゆらぎの実験に20名（平均年齢69歳），加速歩行の実験に30名（74歳）参加した．手順：患者の歩行中に，WMで歩行リズムに同調する音刺激を提示し，その時の歩行をそれぞれの実験において，歩行周期ゆらぎのスケール指数・歩行周期減少率で評価した．さらに一定テンポの音刺激を用いる対照条件も実施した．【結果】患者の単独歩行は低いスケール指数（平均：α=0.79）を示したが，WMを適用した歩行（α=1.01）では一定テンポ（α=0.80）と比較して指数が有意に増加した．また4日間の適用実験ではWM条件のみで日々指数が増加する傾向が示された．加速歩行を示す患者は，通常歩行の周期減少率（β=-0.026）の絶対値が大きく加速歩行を示したが，WMを適用すると減少傾向が有意に軽減し（β=-0.008），その効果は適用後も持続した（β=-0.002）．なお健常者は高いスケール指数（α=1.03）を示し，また定速（β=0）で歩行した．【結論】WMの適用において，パーキンソン病患者の歩行を安定化する支援効果と，その運動再学習に関るトレーニング効果が示唆された．今後の歩行リハビリへの応用が期待される．

P(4)-257
パーキンソン病患者に対するLee Silverman Voice Treatment®BIGの有効性の検討

[1]国立病院機構相模原病院リハビリテーション科，[2]国立病院機構相模原病院神経内科
堀川拓海[1]，池山順子[1]，池中達央[1]，丸谷龍思[1]，堀内惠美子[2]，横山照夫[2]，長谷川一子[2]

【目的】パーキンソン病患者に対しLee Silverman Voice Treatment® BIG（LSVT BIG）を実施し，運動機能，Quality of Life（QOL）の改善に有効であるか検討した．【方法】パーキンソン病患者計5名（男性2名，女性3名，平均年齢72.4±4.6歳，Hoehn-Yahr重症度分類（中央値）Ⅲ）を対象とし，LSVT BIGの訓練を実施した．身体機能面の指標はFunctional Balance Scale（FBS）・Timed up and Go Test（TUGT）とし，統計学的検討を行った．さらにQOLの指標としてPDQ39内の運動に関する項目，日常生活での変化についても検討した．【結果】FBS（33.2±19.6点→43.2±16.9点）では有意に改善があった（$p<0.01$）．TUGT（32.7±16.6秒→17.8±9.8秒）では有意な改善はみられなかった．観察から全例において立ち上がりでの後方重心が改善していた．歩行では下肢の振り出しが大きくなり，杖なし歩行例では上肢の振りも大きくなっていた．方向転換時にすくみ足が出現していた3例のうち2例で改善がみられた．着座では所要時間の遷延がみられているものの，椅子前方で十分に方向転換をするなど，安全に着座できるように変化した．また日常生活での歩行様式が杖歩行から杖なし歩行へと変化した例が2例あった．PDQ39内の運動に関する項目は改善傾向を示した．患者からは「できなかったことができるようになった」「周りの人にすごく良くなってると言われた」との発言が聞かれた．【結論】LSVT BIGは日常生活動作に密に関係し，FBSに有意な改善を示し，TUGT・PDQ39では改善傾向を示した．パーキンソン病患者に対しLSVT BIGは有効であることが示唆された．TUGTでは動作方法の変化，すくみ足の改善傾向があり，転倒の予防に有用といえる．パーキンソン病患者におけるTUGTの評価は，時間だけでなく動作観察が重要であるといえる．今後も症例数を増やしFBS・TUGT・PDQ39における効果を蓄積していく．

P(4)-258
純粋無動症（pure akinesia）の歩行障害に対する，ハンカチ・ガイド手技の有効性

[1]汐田総合病院神経内科，[2]千葉大学
南雲清美[1]，菊池雷太[1]，廣瀬真次[1]，平山惠造[2]

【目的】ハンカチ・ガイド手技（歩行）は，三角に折ったハンカチの両端を患者と介助者のそれぞれが片手で把持し，患者が軽く自分の方に引きながら歩調を合わせて歩く手技である．小脳および深部感覚性運動失調性歩行に有効である事を本学会で発表した．今回，レボドパ無効の純粋無動症患者においても本手技が有効と考えられたので報告する．【対象】患者3例（平均年齢 70歳，罹病期間3.7年，男性1例，女性2例）．重症度は全例車いす移動（4度），併発症状は垂直性衝動性眼球運動障害は2例，頸部に軽度筋強剛1例．健常対照7例（年齢61.7歳，男性5例，女性2例）．【方法】自由歩行とハンカチ・ガイド歩行のそれぞれについて10mのウォーク・ウェイ（床反力計）を5往復させ，15歩行周期を測定した．1．有効性は4段階評価し，歩行速度の増加が，0～5%未満を 不変，5～10%未満を やや有効，10～20%未満を 有効，20%以上を 著効とした．2．歩行分析は，歩行速度，歩幅，歩調，歩隔，立脚・両脚支持時間，歩幅の分散（CV値）を測定した．【結果】1．有効性は，著効1例，有効1例，不変1例であった．2．歩行分析では，歩行速度は19%，歩幅は10%，歩調は11%増加し，歩隔は12%，立脚時間は11%，両脚支持期間は20%，歩幅の分散は40%減少した．【結論】純粋無動症はすくみ足，姿勢保持障害を主症状とする錐体外路疾患と考えられ有効な治療は確立されていない．ハンカチ・ガイド歩行では67%に有効性を認め，本疾患患者のリハビリに有効と考えられた．本疾患に対しハンカチ・ガイド歩行は，歩行時の立脚時のバランスの安定性の向上と，転倒のリスクを回避する効果があると考えられた．

P(4)-259
脳卒中後の片麻痺患者における立位姿勢バランス能力改善と脳活動との関連性

[1]森之宮病院神経リハビリテーション研究部，[2]大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
藤本宏明[1,2]，三原雅史[1,2]，畠中めぐみ[1]，服部憲明[1]，矢倉　一[1]，
河野悌司[1]，長廻倫子[1]，望月秀樹[2]，宮井一郎[1]

【背景】バランス障害は脳卒中後患者のADL低下および転倒の要因として重要であるが，立位姿勢制御に関わる神経機構は，十分には解明されていない．脳卒中後のバランス能力改善に関わる神経機構を明らかにすることは適切な予後予測，リハビリテーション（リハ）介入の評価を行う上で重要であると考えられる．【目的】外乱運動に伴う大脳皮質活動を縦断的に評価し，バランス能力改善に関わる大脳皮質領域の検討を行った．【方法】回復期リハ目的で入院し，5分程度の立位保持が可能な皮質下病変を有する片麻痺患者18例（年齢60.4±9.9歳，発症後105.8±40.8日）を対象とした．近赤外分光法（NIRS）を用い，前後方向の間欠的外乱揺動に対する姿勢保持に関連する脳活動を測定し，OxyHb信号の変化を脳活動の指標として評価した．バランスの評価としては重心の移動距離を用い，臨床的な評価として，Berg Balance Scale（BBS），Functional Independence Measure（FIM），Fugl-Meyer Assessment（FMA）を用いてバランス能力，ADL，麻痺の程度を評価した．これらを数週間のリハ治療前後で縦断的に評価し，バランス能力の改善に伴い活動が上昇する部位を検討した．【結果】理学・作業療法60分ずつを含む最大180分/日×週7日のリハを施行し，リハ治療前後（43.0±16.5日の間隔）で縦断的に評価した．臨床指標はFIMが89.3±12.8→99.4±12.2，FMA下肢スコアが19.7±6.6→22.1±6.3，BBSが36.2→44.0に改善した．立位姿勢バランス改善に伴い両側補足運動野のOxyHb信号が上昇し（非麻痺側 t = 3.11，麻痺側 t = 3.89），BBSの改善と非麻痺側の補足運動野のOxyHb信号変化との間に有意な相関を認めた（r = 0.741，p < 0.001）．【結論】脳卒中後のバランス能力改善に補足運動野が関与することが示唆された．

P(4)-260
当院における反復経頭蓋磁気刺激療法+集中的作業療法の効果と副作用の検討

[1]福井総合病院リハビリテーション科，[2]福井大学医学部神経内科
佐藤万美子[1,2]，山手康司[1,2]，林　広美[1,2]，三浦豊章[1]，小林康孝[1]

【目的】近年，慢性期脳卒中上肢機能障害に対する反復経頭蓋磁気刺激療法（rTMS）の報告が増加している．当院におけるrTMS療法と集中的作業療法の併用療法の効果と副作用を検討した．【方法】対象は，2011年8月～2012年11月に，rTMS+集中的作業療法を施行した脳卒中片麻痺患者28名（男性16名，女性12名）で，平均年齢60.1±13.9歳，脳梗塞/脳出血15名/13名，右片麻痺/左片麻痺17名/11名であった．発症からの平均期間は，4.1±3.1年で，治療開始前の上田式12段階片麻痺gradeは，上肢7手指4であった．治療は，1Hzの低頻度rTMS×2回+1時間の集中的作業療法+3時間の自主訓練を10日間施行し，握力，上田式上肢手指，Fugel-Meyer Assessment（FMA），Motriricity index（MI），modified Ashworth scale（MAS），10秒テスト（a/b/c/d），簡易上肢機能検査（STEF），Wolf Motor Function Test（WMFT），Morter Activity Log（MAL）を治療前後に評価し，Wilcoxon符号順位検定にて比較検討した．【結果】27名は治療プロトコールを終了したが，1名は副作用にて中断した．治療前後における評価では，握力，上田式上肢，FMA，MI，MAS，10秒テスト（a/d），STEF，WMFT，MALにおいて有意な改善を認めたが，上田式手指，10秒テスト（b/c）において有意な改善は認めなかった．副作用は，5日間のrTMS終了後に，急性の雷鳴性頭痛にて発症し，一過性の麻痺側上肢の麻痺増悪を認め，頭部MRIにて可逆性の脳血管攣縮所見を認めたことから，可逆性脳血管攣縮症候群と診断した．【結論】慢性期脳卒中上肢機能障害に対して，rTMSは有効な治療法であるが，副作用にも注意する必要があると考えられた．

P(4)-261
脊髄小脳変性症のリハビリテーション後の運動機能改善とMRI各種パラメータとの関連

[1]森之宮病院神経内科・神経リハビリテーション研究部，[2]大阪大学神経内科，[3]名古屋大学神経内科
服部憲明[1]，宮井一郎[1]，畠中めぐみ[1]，三原雅史[1,2]，矢倉　一[1]，藤本宏明[1,2]，河野悌司[1]，長廻倫子[1]，伊藤瑞規[3]，祖父江元[3]

【目的】脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーション（リハ）の効果が半年間にわたって持続することが最近報告された．また，MRI voxel-based morphometry（VBM）による検討から，リハ介入による運動機能改善には異なる機序，異なる小脳皮質部位が関与していることが示唆された．今回，MRIによる各種バイオマーカーの比較として，MR spectroscopy（MRS）による代謝物質濃度と拡散テンソル画像のfractional anisotropy（FA）について検討した．【方法】対象は42名の小脳変性症患者（SCA6/SCA31/idiopathic=20/6/12）で，4週間の短期集中リハを受けた．Scale for Assessment and Rating of Ataxia（SARA），Functional Independence Measure（FIM），歩行速度（GS）をベースライン（bl），リハ介入直後（w0），4（w4），12（w12），24（w24）週後に評価した．また，介入初期に施行したMRSでは関心領域を左右の小脳半球に設定し，N-acetyl aspartate（NA）/creatine（Cr）を，DTIでは関心領域を左右の上・中・下小脳脚に設定しFAを求めた．【結果】NA/Crが，w0，w24のSARA，w0，w4，w12のFIM，w0，w4のGSと，また，中小脳脚のFAがw0，w4，w12，w24のFIM，上小脳脚のFAがw12，w24のFIMと相関していた．いずれも，blの臨床評価とは有意な相関を認めなかった．【結論】小脳半球の灰白質萎縮とSARAとFIMの相関は，w0で最大で，blがそれに続いていたというVBMの結果と今回の結果をあわせると，全般的な傾向として，小脳変性のMRI指標は，リハ介入直後（w0）の臨床評価と最も相関が良かった．これは，廃用や非効率的な代償などの運動機能を阻害していた個人差のある因子がリハ介入より修正され，臨床評価のばらつきが修正されたことを反映している可能性がある．MRI指標により臨床評価との相関が異なることから，それぞれの指標が異なる病態，代償機構を反映している可能性も示唆された．

P(4)-262
入院2週間以内の端座位可能は重度嚥下障害合併脳梗塞患者の経口摂取可能の指標となる

[1]岡崎市民病院脳神経内科，[2]岡崎市民病院地域医療連携室，[3]岡崎市民病院リハビリテーション室
小林　靖[1,2]，長尾恭司[3]，宮島さゆり[2]，小林洋介[1]，梅村敬次郎[1]，
馬渕直紀[1]，松尾幸治[1]

【目的】脳卒中の在宅復帰阻害の重要な因子である嚥下障害に着目し，重度嚥下障害を合併した急性期脳卒中患者の最終転帰時の経口摂取が可能となる指標を検討する．【方法】2009から2011年の3年間に脳卒中地域連携パスを適応した急性期脳卒中患者577名の電子的データを基に，急性期病院入院3日以内に言語聴覚士によるベッドサイド嚥下機能評価で重度嚥下障害（DSS2以下）を呈し，回復期病院転院時に経管栄養・TPNであった脳梗塞28名，脳出血22名の計50名（平均74.5歳：M37名，F13名:急性期在院日数40.0日，回復期在院日数105.6日）．回復期病院退院時に経口のみで栄養摂取可能であった経口群29名と経管栄養が必要であった経管群21名の2群間で各種因子を単変量解析で検討した．【結果】病型，年齢，併存症，入院時SIASなどに有意差はみられなかった．再発（p<0.01），両側病変（p<0.01），肺炎合併（p=0.02），転院時FIM-M（p<0.01），転院時FIM-C（p<0.01）などで有意差がみられた．また，病型別の入院14日以内端座位見守り可能達成率は脳梗塞が経口群88%：経管群17%（p<0.01），脳出血が15%：10%（p=1.00）であった．経口群は全員が端座位監視レベル以上となったが経管群は43%が回復期退院時でも端座位監視レベルに達しなかった．【結論】初発，片側病変は初期に嚥下障害が重度でも数カ月かけて経口摂取可能となる可能性があり，そのためには肺炎を合併させないことが重要であると考えられた．また，嚥下機能と体幹機能の関連が報告されているが，意識障害の遷延していない脳梗塞患者は発症2週間以内に端座位監視レベルとなることが予後予測に関する指標の一つとなる可能性が示唆された．

P(4)-263
重症筋無力症患者の寛解期における摂食嚥下病態

[1]兵庫医療大学リハビリテーション学部，[2]兵庫医科大学神経内科・脳卒中科
野崎園子[1]，芳川浩男[2]，武田正中[2]，梶山幸司[2]，木村　卓[2]，笠間周平[2]，
高岡俊雄[2]，津田健吉[2]，渡邊将平[2]，大西沙代子[2]

【目的】重症筋無力症（MG）の摂食嚥下障害については，増悪期の病態は認識されているが，寛解期には患者からの訴えが少なく，その病態についての報告は少ない．臨床では潜在的な嚥下障害が顕在化することもあり，寛解期MG患者の摂食嚥下障害の病態を検討することは，患者指導上重要である．【方法】対象は寛解期MG患者44名（眼筋型9名，全身型35名）（18～84歳）罹病期間6カ月～40年．文書同意を得たMG患者に対する文書による問診と，医師によるスクリーニングテスト，27名には言語聴覚士（ST）による評価と，ガムを10分間噛むという疲労試験をおこなった．【結果】以下，嚥下障害症状の出現率を示す．嚥下障害の自覚 10/44　突然ののみ込みにくさを自覚 18/44，むせの自覚 21/44，咽頭違和感 11/44，水分の鼻への逆流 11/44，外食で食べ物に困る 5/44．眼筋型での何らかの嚥下障害の自覚ありは5/9であった．スクリーニングテストでは，水飲みテストはプロフィール1と2がそれぞれ27/44，17/44，改訂水飲みテストや反復唾液のみテストは，全員明らかな異常なし．STによる27名への疲労試験では，嚥下・構音機能が悪化/改善したものはそれぞれ 水飲みテスト 0/3，反復唾液のみテスト 9/5，発声持続時間 5/7，開鼻声 1/0，鼻漏出 5/3，pa/ta/ka反復 5/3 であった．【結論】寛解期MG患者では，摂食嚥下障害の症状があっても，スクリーニングテストでは判定できない．眼筋型の患者でも嚥下障害の症状がある．このため，嚥下障害の発見と対応には，詳細な問診と評価をおこなうことが必要である．また，ガムを10分間噛んだ後に機能の改善する患者があり，MG患者の摂食嚥下指導をするうえで重要な所見と思われる．

P(4)-264
演題取り下げ

P(4)-265
パーキンソン病関連疾患における発話障害の検討

[1]国立病院機構徳島病院リハビリテーション科，[2]国立病院機構徳島病院神経内科
宮田　七[1]，谷口百合[1]，川道久美子[1]，乾　俊夫[2]，有井敬治[2]，川村和之[2]，
三ツ井貴夫[2]

【目的】パーキンソン病関連疾患は，進行性の神経変性疾患であり，種々の運動・精神症状を合併する．特にパーキンソン病(PD)では，発話が小声で単調となることが知られているものの，そのメカニズムに関しては，十分な検討が行われていない．我々はPD及び進行性核上性麻痺(PSP)患者の発話に関し音響分析を行い，その病態について検討を加えた．【方法】PD患者6名（女性6名），平均年齢68歳．PSP患者6名(男性5名・女性1名)，平均年齢70歳．全例，日常会話で「声が聞き取りにくい」と周囲から指摘があった．発話は，発声持続(息の続く限り「あー」と発声する)・oral diadochokinesis(パ・タ・カ・パタカの繰り返し)，および音読（北風と太陽）を用いた．音響分析には，Arcadia Acoustic Core8を使用し，最長発声持続時間（MPT）・音声波形・パワー・フォルマントを解析した．【結果】発声持続では，PD患者の音圧レベルは，発声開始から次第に低下したが，PSP患者及び健常では，発声開始から終了まで音圧レベルに差はみられなかった．Oral deadochokinesisでは，PD・PSP患者ともに健常と回数に有意差はみられなかった．文章の音読に関しては，その時間はPSP患者で延長したが，音圧レベルについては，PD・PSP患者ともに健常と差は見られなかった．PSP患者では，無音区間・有音区間が不明瞭化し，計測が困難であった．【結論】PDは，無音区間の延長が起こることより，発音の開始障害がみられること，PSPでは，発音の開始，終了の両者の障害があるため，不明瞭な音声が途切れなく持続するものと考えられた．

P(4)-266
パーキンソン病および多系統萎縮症におけるLSVT Loudの効果と声量の認知について

[1]国立病院機構相模原病院リハビリテーション科，[2]国立病院機構相模原病院神経内科
池山順子[1]，堀川拓海[1]，丸谷龍思[1]，堀内惠美子[2]，横山照夫[2]，
長谷川一子[2]

【目的】パーキンソン病（PD）および多系統萎縮症（MSA）による運動低下性Dysarthriaに対するLee Silverman Voice Treatment®Loud（LSVT Loud）の効果，および自身の声の大きさの認知について検討する機会を得たので，考察を加え報告する．【方法】LSVT Loudを実施した患者21名を対象とし，内訳はPD群12例（男性9名，女性3名，平均72.7±5.4歳，Hoehn-Yahr重症度分類中央値4）およびMSA群9例（男性5名，女性4名，54.4±4.5歳）であった．週5回，4週間にわたり言語聴覚士（ST）がLSVT Loudを実施，評価指標として訓練前後に発声持続時間（MPT）・母音発声時音圧（dBSPL）・発話明瞭度を測定し評価指標を統計学的に検討した．また目標音量での発声を促し，その声の大きさの認知について①小さく感じる ②適当だと思う ③大きく感じる の3段階で回答を得た．【結果】PD群でMPTは4.7→7.5秒，母音発声時音圧は22.2→41.3dBSPL，発話明瞭度は4→3と有意に改善しており（$p<0.01$），MSA群でもMPTが5.1→6.4秒，母音発声時音圧は18.8→32.7dBSPLと有意に改善し($p<0.01$)，発話明瞭度でも有意差が認められた（$p<0.05$）が，PD群の方が変化率は大きかった．声量についての認知ではPD群で91.7%が実際の音量よりも大きく感じると答えたが，MSA群全体では大きく感じると答えたのは49.4%に留まった．MSAについて病型分析をするとMSA-Pの患者では75.0%が大きく感じると答えた．音量の認知に問題が無い群では会話の場で半数に実用性があったが，認知に問題がある群では26.7%であった．【結論】LSVT LoudはPD群・MSA群共に有効だが，PD群でより有用であった．声の大きさの認知についてはPD群とMSA-P群で声が過剰に大きく認知されやすく，一方MSA-Cでは異常がなかった．音量を正しく認知した群が訓練効果の日常生活への実用性が高かったので，自身の声の大きさを視覚的に確認する練習方法や自主トレーニング方法の検討が必要であると考えられる．

P(4)-267
進行性核上性麻痺における発声障害の検討

[1]徳島病院リハビリテーション科，[2]徳島病院神経内科
谷口百合[1]，泰地治男[1]，宮田　七[1]，川道久美子[1]，乾　俊夫[2]，有井敬治[2]，
川村和之[2]，三ッ井貴夫[2]

【目的】進行性核上性麻痺（以下PSP）はパーキンソニズム，認知症に加え，易転倒性を特徴とする神経変性疾患である．我々は吃音を合併したPSPを経験したことから，その発声障害に関する検討を行った．【方法】対象はPSP7例で年齢は71±6.8，男性4名，女性3名．これらの患者について，発声障害の有無を検討し，さらに神経学的所見，認知機能，並びにMRI，脳血流シンチグラフィーの検査を施行した．神経学的には全患者に無動を中心としたパーキンソニズムが認められ，歩行障害，易転倒性が顕著であった．また，このうち3例は著明なすくみ足がみられ，発話において語頭音の繰り返しを主とし，語頭音の引き伸ばしやブロックなどの吃音症状を認めた．また，そのうち1例においては，吃音症状に加え，発話の無声化などの顕著な発声障害を認めた．【結果】この3例の認知機能（MMSE，FAB）は正常または軽度低下の範囲であった．音響分析では，語頭音の繰り返し，語頭音の引き伸ばし，ブロック，語句の繰り返し，言い直しなどの吃音症状がみられた．その中でも，吃音症状が重症であった患者では適切な音声キューを与えることで発話を開始することが可能であった．脳血流シンチグラフィーでは，帯状回，楔前部，頭頂葉などの血流低下が認められた．吃音症状を呈した1名の患者では両側下前頭回付近（Broca野）の血流低下がみられた．【結論】すくみ足を主徴とした7名のPSP患者のうち，発声障害は3名で認められ，この患者はすくみ足も著明であった．その病態には，すくみ足と同様の運動開始プログラムの障害の存在が示唆された．

P(4)-268
治療抵抗性パーキンソン病患者の栄養状態の検討

[1]徳島病院神経内科，[2]徳島病院栄養管理室，[3]愛媛大学病院病態治療内科学
乾　俊夫[1]，水田里沙[2]，堺千賀子[2]，山北健二[2]，有井敬治[1]，川村和之[1]，
永井将弘[3]，野元正弘[3]，三ツ井貴夫[1]

【目的】パーキンソン病（PD）では，レボドパの長期投与により症状の日内変動(wearing-off現象，on-off現象)，ジスキネジア，精神症状などを起こす問題がある．栄養療法として，たんぱく再配分食があるが，レボドパ製剤の薬物動態や患者の運動症状改善効果には個人差があり，画一的な基準の設定が難しい．そこで，PD患者に対してたんぱく再配分食の導入価値と栄養状態を評価検討し，栄養学的側面から治療貢献の課題をみつける事を目的とした．【対象】レボドパを長期間使用し，wearing- off 現象やon-off現象がある治療抵抗性PD患者27名とならびに，疾患対照としてoff症状がないPD患者161名【方法】治療抵抗性PD患者の特定の1日の毎食2時間後の血中レボドパ濃度および，運動機能と食事の関連を検討した．対象患者の栄養状態を反映する生化学的検査所見についても対照PD患者と比較した．【結果】対象患者27名中，食事由来たんぱく質が影響した可能性がある患者は16名存在し，その内の9名は3食中1食のみ，残りの7名は2食以上に食事の影響が考えられた．血清アルブミン値は治療抵抗性PD患者4.3±0.23g/dl，off症状がないPD患者は4.1±0.42g/dlと両者に差は見られなかった．【考察】たんぱく再配分食は栄養面からも考えて導入には1日1食が限界と考えられる．すなわち1日2食以上に食事の影響を受けた可能性のある患者での導入は困難であるため，実際に食事で介入できるのは1食のみの患者であると言える．【結論】本研究ではたんぱく再配分食の導入は27名中9名に試みる価値があると考えられるものの，その導入は慎重を必要とする．

P(4)-269
脳梗塞発症3ヵ月後経口摂取率の年次推移

[1]済生会熊本病院脳卒中センター神経内科，[2]熊本市民病院神経内科，[3]大分大学医学部総合内科学第三講座，[4]熊本大学大学院神経内科
中島　誠[1]，稲富雄一郎[1]，米原敏郎[1]，橋本洋一郎[2]，平野照之[3]，
安東由喜雄[4]

【目的】急性期治療の進歩や地域連携，摂食・嚥下リハビリテーション技術の進歩により，脳梗塞患者の経口摂取率は年々改善している可能性がある．単一施設の虚血性脳血管障害データベースを用いて，過去9年間における脳梗塞発症3ヵ月後経口摂取率の改善を検証することを目的とする．**【方法】**2003－2011年度に発症7日以内に入院した急性期脳梗塞連続5335例を調査した．これらのうち発症前modified Rankin Scale score≧1の症例，および発症3ヵ月後の予後が確認できなかった症例は除外した．はがきアンケートを用いて脳梗塞発症3ヵ月後の栄養摂取法を調査し，経口摂取の有無により2群に分けた．年齢，性，血管危険因子，心房細動，虚血性心疾患，脳梗塞/一過性脳虚血発作の既往，超急性期血栓溶解療法，TOAST分類に基づく脳梗塞病型，NIHSSスコア（入院時および入院10日後），入院時栄養法を，群間比較した．さらに3ヵ月後経口摂取の予測因子を従属変数，入院年度および単変量解析で有意差の認められた因子を独立変数として，多変量解析を行った．**【結果】**対象となった3047例のうち，3ヵ月後時点で188例(6.2%)が死亡し，2651例(87.0%)が経口摂取可能であった．経年変化を見ると，死亡率は減少し（2003－2005年7.0% 対 2009－2011年4.8%，$p=0.04$），経口摂取率は増加していた(同 85.0% 対 89.3%，$p=0.004$)．多変量解析の結果，年齢≦75歳（オッズ比 2.03，95%信頼区間 1.50－2.77），脂質異常症（同 1.55，1.08－2.24），small vessel occlusion（同 2.53，1.36－5.07），入院10日目NIHSSスコア≦9(同 17.56，12.23－25.51)，入院時普通形態食摂取(同 3.71，2.60－5.28）に加え，入院年度は3ヵ月後経口摂取の独立した予測因子であった（同 1.07，1.01－1.13，1年増加毎）．**【結論】**過去9年間において，脳梗塞発症3ヵ月後の経口摂取率は，他の臨床因子から独立して経年的に改善していた．

P(4)-270
脳血管障害患者の尿意出現に対する排尿誘導法の効果

[1]兵庫県立リハビリテーション中央病院神経内科，[2]兵庫県立リハビリテーション中央病院看護部
高野　真[1]，嵯峨根奈央[2]，桝野智子[2]，阿部さやか[2]

【目的】脳血管障害患者における尿意の有無とその後の尿意の出現を臨床的に検討し，それに関連する因子を明らかにする．尿意のない患者の尿意出現に対する排尿誘導法の効果を検討する．【方法】2010年4月から2011年6月に回復期リハビリテーション病棟に入院した脳血管障害患者118例．内訳は男79例，女39例，脳梗塞68例，脳出血50例，平均年齢は64.7±14.8歳であった．入院時の尿意の有無やその後の尿意の出現に関与する因子を診療録より後ろ向きに検討した．尿意のない患者ではその失禁パターンに基づき排尿誘導を行っており，排尿誘導法の尿意出現に対する有効性を後ろ向きに検討した．【結果】入院時尿意があったのは95例，尿意がなかったのは23例であった．尿意あり群と尿意なし群では平均年齢に差はなかったが，入院時Functional Independence Measure（FIM）の点数は尿意あり群で有意に高かった．尿意の有無に関与する特徴的な病巣は見いだせなかった．尿意なし群のうち，排尿誘導を行ったのは9例，排尿誘導を行わなかったのは14例で年齢，入院時FIMに有意な差はなかった．排尿誘導を行った群で尿意が出現したのは9例中7例，排尿誘導を行っていなかった群で尿意が出現したのは14例中4例であり，尿意の出現頻度は排尿誘導群において，有意に高かった．尿意が出現した群のFIM利得は，排尿誘導ありで33.9，排尿誘導なしで42.2，尿意が出現しなかった群では，排尿誘導ありで0.5，排尿誘導なしで6であり，誘導の有無に関わらず，尿意出現群のFIM利得は有意に高かった．【結論】排尿誘導法は，尿意のない患者での尿意の出現に有効であった．尿意が出現しない群では，ADLの改善はほとんどみられなかった．これまで，尿意のある尿失禁患者で排尿誘導法が有効であるとことは報告されていたが，尿意のない患者でも排尿誘導法が有効であると考えられた．

P(4)-271
脳卒中地域連携パスの運用による入院期間やリハビリ指標の推移について

[1]公仁会姫路中央病院神経内科，[2]兵庫県立リハビリテーション西播磨病院，[3]製鉄記念広畑病院リハビリテーション科，仁寿会石川病院リハビリテーション科，[5]兵庫県立姫路循環器病センター神経内科
東　靖人[1]，鎌田　寛[1]，田畑昌子[1]，逢坂悟郎[2]，臼井雅宣[3]，寺本洋一[4]，
寺澤英夫[5]，喜多也寸志[5]

【目的】脳卒中地域連携パス（以下，パス）導入後の全参加病院における入院期間と全連携病院でのFIM利得等の変化を検討しパス導入の効果を検証する．【方法】当地域で当研究会により脳卒中地域連携パスが運用開始された平成20年度から平成23年度までのパス適用全症例のデータを事務局に蓄積されたデータベースを用いて解析した．主な分析項目は期間関連データとして，利用者数，発症ー紹介の期間，発症ー転院の期間，管理病院入院日数，総入院日数，入院待機日数，連携病院入院期間を用いた．またリハビリ効率データとして連携病院での入院時FIM，退院時FIM，FIM利得，FIM効率，在宅復帰率，急性増悪率を用いた．【結果】パス利用者は平成20年度は396名であったが平成23年度には530名と増加した．期間関連データでは総入院日数が平成20年度には137.24日から翌年度には140.3日に増加したが平成23年には134.04日に短縮した．連携病院での入院日数は99.37日から96.28日に短縮していた．これ以外の期間データは明らかな変化はなかった．リハビリ効率データでは連携病院のFIM利得が平成20年度は17.13から平成23年度は19.99へ改善し，同様にFIM効率は0.17から0.21に改善した．在宅復帰率は70.45%から76.04%に改善し，急性増悪率も改善傾向がみられた．なお当地域内での回リハ病床数は111床から343床に増加した．【結論】パスは病院間連携や転院を促進させる効果を持つ．当地域でのパス利用例の解析では総入院期間は短縮がみられたが，これは回リハ病棟での入院期間短縮によるものが主で，転院時期の促進によるものではなかった．またリハビリ効率の指標は改善傾向が明らかであった．これらの効果は回リハ病棟でのパス連携システム整備と並行して，脳卒中医療を改善する努力によるものと思われた．

P(4)-272
障害者等一般病棟で提供される神経変性疾患入院リハビリテーションの医療の質

[1]脳血管研究所美原記念病院神経難病リハビリテーション科，[2]脳血管研究所美原記念病院医事課，[3]脳血管研究所美原記念病院神経内科
菊地　豊[1]，塚本　拓[1]，児玉悦志[1]，内田智久[2]，美原　盤[3]

【背景・目的】パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の入院リハビリテーション（リハ）を回復期リハビリ病棟（回リハ病棟）で行うことについて議論されている．一方，神経変性疾患に特化した運営が期待される障害者等一般病棟（障害者病棟）におけるリハの質についての評価は十分ではない．障害者病棟で提供される神経難病リハの医療の質について検討した．【方法】2012年4月から10月まで障害者病棟にリハ目的で入院した神経変性疾患患者22名（筋萎縮性側索硬化症2名，パーキンソン病14名，脊髄小脳変性症6名，年齢72.1±6.9歳，入院期間16.9±5.9日）に対するリハの医療の質をドナベティアンモデルを用いて評価した．「構造」は人員配置，「過程」はリハ提供量，「帰結」はリハ実施前後の疾患重症度スコア，QOL指標の効果量より求めた．さらに経済面を保険請求額より評価した．回リハ病棟と比較可能なものは全国平均（全国回復期リハビリ病棟連絡協議会報告書）と比較した．【結果】「構造」は，当院障害者病棟PT4名，OT4名，ST2名に対し，回リハ病棟全国平均はPT4.3，OT3.2，ST0.9であった．「過程」は，障害者病棟4.5±1.2単位に対し全国平均4.1単位であった．「帰結」において障害者病棟の疾患重症度スケールの効果量は0.67，QOL指標の効果量は0.83であった．保険請求額は障害者病棟775，350円，一方，これらの患者が回リハ病棟に入院したと仮定した場合は697，300円であった．【考察】障害者病棟において神経変性疾患患者に適切なリハが提供されていた．また，経済面においても障害者病棟が回リハ病棟より有利であった．あるべき回リハ病棟の機能，障害者病棟の機能を鑑みても神経変性疾患患者に対するリハは，疾患に熟知したスタッフが配置された障害者病棟で行うことが望ましい．

P(4)-273
神経難病リハ専門相談事業の参加者に対するアンケート調査について

[1]滋賀県立成人病センターリハビリテーション科，[2]長浜赤十字病院神経内科
中馬孝容[1]，平居昭紀[2]

【目的】中枢神経変性疾患にとって機能・ADL・QOLの維持及び向上を目的とした適切なリハビリテーション（リハ）は必要である．昨年度，中枢神経難病患者を中心にリハ専門相談事業を行い，リハ指導および生活指導を行う機会を得，昨年，その結果について報告した．今回，リハ専門相談事業に参加した相談者に対してアンケート調査を行い，問題点等について検討を行った．【方法】対象は湖北管内の神経難病患者で相談事業に参加した72名を対象にアンケートを送付した．アンケート内容は介助が必要な動作，屋内外の移動手段，リハ相談内容，相談時の指導内容，指導内容の日常生活への取り入れ，取り入れたことの実感，現在のリハに対する質問・要望，リハ相談の満足度，リハ相談の希望の有無である．【結果】回答は56名からあり，平均年齢は67.2±12歳であった．疾患内訳はパーキンソン病が最も多く31名で，脊髄小脳変性症9名，筋萎縮性側索硬化症3名であった．相談内容は，運動の方法が39%，症状が25%，日常生活動作が25%であった．指導内容は運動指導が54%，日常生活動作指導が31%であった．指導内容の実生活への取り入れについては72%が取り入れており，さらに，変化を感じた項目としては，歩行改善，筋力改善，便通改善が多くみられた．リハ相談の再度希望については，55%が希望するとのことであった．【結論】一人の患者に約30分の時間をとり，患者の困っていることについて指導を行った．一回きりの相談事業であり，患者のニーズを正確にとらえることができていたかなど，反省点は多いと感じていたが，一定の効果はあったようであった．こういった相談事業は一方通行にならないよう，患者からフィードバックが可能なネットワークの構築が必要である．
※掲示と発表は「SCD② SCA 新評価法」のセッションでP(1)-142の後に行う．

P(4)-274
SCARB2遺伝子に変異を認めた高齢発症の進行性ミオクローヌスてんかん兄妹例

[1]横浜市立大学神経内科，[2]横浜市立大学遺伝学教室，[3]帝京大学医学部附属溝口病院神経内科
東山雄一[1]，土井　宏[1]，阿部弘基[1]，中村治子[1]，工藤洋祐[1]，上木英人[1]，
児矢野繁[1]，鈴木ゆめ[1]，黒岩義之[3]，松本直通[2]，田中章景[1]

【背景・目的】進行性ミオクローヌスてんかん（PME）は，ミオクローヌスや痙攣を主症候とする変性疾患の総称である．PMEの一つである動作時ミオクローヌス・腎不全症候群（AMRF）の原因遺伝子として*SCARB2*が報告されているが，近年，腎不全を合併しないPMEでも同遺伝子変異が報告されている．今回我々は，アジア初となる*SCARB2*変異によるPME兄妹例を経験した．本例は既報告に比べ高齢発症であり，その理由についても検討した．【方法】兄妹例と非罹患同胞で遺伝子検査を施行した．＜症例1＞58歳女性．44歳頃より動作時の両手のふるえ・つまずき易さ・呂律障害を自覚．四肢ふるえの悪化により51歳で車椅子，54歳でベッド上生活となり，易怒性や抑鬱などの精神症状が出現．嚥下障害も認め58歳で当科入院．意識清明だが精神が強く，構音・嚥下障害と著明な動作時ミオクローヌスを認め，入院中に全般発作が出現．MRI，脳波，SEP，血液，髄液に異常なし．＜症例2＞68歳男性．52歳頃より易転倒性，57歳より両手のふるえ，歩行障害が進行．62歳で車椅子生活となり構音・嚥下障害，全般発作を認めた．現在，動作時ミオクローヌス著明だが意識はほぼ清明．血液・尿に異常なく，MRIでは脳萎縮と白質にT2高信号を認めた．【結果】次世代シーケンサーを用い症例1のエクソーム解析を行った結果，*SCARB2*にフレームシフト変異を認めた（c.1385_1390delinsATGCATGCACC）．症例と母親，非罹患同胞のサンガー法による解析の結果，症例のみにホモ接合性変異を認めた．また，変異アレル由来のmRNA発現量が正常アレルと同等あることを逆転写PCRで確認した．【結論】本疾患は若年発症で予後不良とされているが，本兄妹は高齢発症・長期生存例であった．これは，遺伝子変異により生じる異常な終止コドンが最終エクソンに位置しており，ナンセンス変異依存mRNA分解を免れるためと考えられた．

P(4)-275
自験PKC/PKD症例でのPRRT2遺伝子変異解析

自治医科大学神経内科
森田光哉，中野今治

【目的】Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis/dyskinesia（PKC/PKD）は，急激な運動を契機に誘発される短時間の不随意運動を主症状とする疾患である．遺伝形式は浸透率の低い常染色体優性遺伝と考えられ，近年，原因遺伝子として*PRRT2*が同定された．そこで我々は自験PKC/PKD症例での*PRRT2*遺伝子変異の有無を調べることを目的として解析を行った．【方法】遺伝子解析倫理委員会で承認された文書で同意が得られた，家族歴を有するPKC/PKD 2症例と孤発2症例を解析対象とした．血液よりDNAを抽出後，*PRRT2*遺伝子の3つのcoding exonをPCRで増幅し，その後sequenceを行った．遺伝子変異が確認された症例の家族および日本人正常対照群でも同様の解析を行った．【結果】遺伝子解析の結果，家族歴を有する2症例にc.649delC変異を認め，家族内発症者での同変異の共有が確認された．一方，1例の孤発例にc.412C＞G変異が確認されたが，その母親が同変異をホモで有しているにも拘わらず，不随意運動などの異常を認めなかった．さらに88人の日本人対照群で*PRRT2*遺伝子の解析を行ったところ，6人（6.8%）がc.412C＞G変異をホモで，22人（25.0%）がヘテロで有していた．【考察】c.412C＞G変異は138番目のプロリン（Pro）をアラニン（Ala）に置換する変異であるが，正常健常人でも検出されたことから正常多型と考えられる．c.649delCはフレームシフトをきたした結果，変異の下流12番目のアミノ酸が終止コドンとなる変異であり，既に既報でも報告されていることからPKC/PKDの原因と考えられた．既報告ではc.649dupCが最も高頻度とされているが，同部位は重複，欠失などのホットスポットと考えられる．【結論】c.649delC変異を2例の家族症例に認め，日本人でも*PRRT2*変異がPKC/PKDの原因となっていることが確認された．

P(4)-276
Gilles de la Tourette症候群における強迫性障害ー眼球運動による病態の検討ー

[1]東京大学神経内科，[2]瀬川小児神経学クリニック，[3]福島県立医科大学神経内科
寺尾安生[1]，福田秀樹[2]，八森　啓[2]，木村一恵[2]，松本美佐子[2]，松田俊一[1]，
弓削田晃弘[1]，花島律子[1]，宇川義一[3]，野村芳子[2]，瀬川昌也[2]

【目的】眼球運動課題によりGilles de la Tourette（GTS）症候群の病態を検討する．さらにOCD症状の程度，ドパミン受容体遮断薬（DA blocker）の使用により，衝動性眼球運動のパラメーターがどのように変化するかも検討した．【方法】GTS患者 226例（6-42歳，blocker使用群73例，非使用群153例），年齢をマッチした健常者 216例（5-80歳）．GTS患者のOCD症状は，強さにより0，1，2の三段階に分けた．視覚誘導性サッカード（VGS），記憶誘導性サッカード（MGS），手指の反応時間（RT）課題を用い，両群で眼球運動パラメーター（VGS・MGSの潜時・振幅，MGSの成功率，RT，saccade to cue，saccade to targetなどサッカードの抑制機能の指標）を比較した．さらにOCDの強さ，DA blockerの使用・非使用が眼球運動パラメーターにどのように影響するかを調べた．【結果】GTS患者では正常者と比較して，VGSの潜時の短縮，反射的なsaccadeの抑制機能の低下などを認め，MGSの潜時の延長と成功率の低下，RTの遅れを認めた．これらの変化はOCD症状が強いほど顕著だった．特にOCD群で，blocker使用者では非使用者と比較してこれらの変化が強くなった．【結論】GTSにおける眼球運動のパラメーターの変化は，ドーパミンの軽度の欠乏状態でみられるのと同様の傾向を示した．OCD症状の強い症例ほど眼球運動の変化が強く，基底核の機能障害がより強いことを示唆した．さらにDA blockerを服用した例では，そうでない例に比べ，saccade parameterが悪い傾向があった．これらの結果は，GTSでOCD症状の強い症例においてDA blockerを使用する場合には注意が必要であることを示唆した．

P(4)-277
高齢者における一過性ミオクローヌスの臨床的検討

千葉労災病院神経内科
平賀陽之，鯉渕　桂，上司郁男

【目的】高齢者おける一過性ミオクローヌスはTransient myoclonic state with asterixis，良性身震い様不随意運動という名称で本邦のみから報告されている．過去の報告ではミオクローヌスの出現時期に一致してアステリキシスを伴うことが強調されている．一過性ミオクローヌスの症候について検討を行うことを目的とした．【方法】2005年4月から2012年11月までに入院した一過性ミオクローヌスの11例（男性6例女性5例，平均年齢75歳）について臨床所見・検査結果・経過を検討した．【結果】11例中10例に高血圧・認知症等の慢性疾患を認めた．ミオクローヌスの誘因として肺炎等の全身感染を5例に認めた．ミオクローヌスの範囲は頭頸部に9例，体幹に2例，上肢に11例，下肢は6例であり，11例中6例でアステリキシスを伴った．アンモニアを含む血液検査・頭部画像検査・脳波検査では特異的な異常は認めなかった．抗てんかん薬による治療の有無に関わらず全例1－4日以内に症状は消失した．医師が実際にミオクローヌスを確認しえた再発例は5例であり，そのうち1例は肺炎の再発とともに一過性ミオクローヌスを再発した．再発した5例中4例においてアステリキシスを伴うかが初回発作時と再発時で異なった．【結論】一過性ミオクローヌスは高齢者において全身感染が誘因となり発症することが多く，治療の有無に関わらず数日以内に消失する予後良好な不随意運動であるが再発例も多い．同一例において発作毎のアステリキシスの有無が異なることが多いことから，アステリキシスの有無は本質的ではなくTransient myoclonic state with asterixisとアステリキシスを伴わない一過性ミオクローヌスは同じ病態と考えられる．

P(4)-278
特発性ジストニアのエドロフォニム負荷テストと抗コリン剤の検討

[1]神鋼病院神経内科，[2]徳島大学神経内科
松本真一[1]，小泉英貴[1]，関　恒慶[1]，谷口浩一郎[1]，村上永尚[2]

【はじめに】痙性斜頸の診断のためにエドロフォニウム負荷テストが有効であると報告されているが，負荷テストに反応しない症例もある．特発性ジストニアの治療としては抗コリン剤が使用されている．【目的】抗コリン剤がエドロフォニウム負荷テストに影響しないか検討した．【方法】特発性ジストニア20例（抗コリン剤未使用群10例，使用群10例）を検討した．塩化エドロフォニウム（真薬）及び，生理食塩水（偽薬）を二重盲検比較試験として投与した．真薬投与時，偽薬投与時の自覚症状をvisual analogue scale（VAS）で評価した．試験の様子をビデオ撮影し，偽薬，真薬投与時の臨床症状を患者背景及び診断名を知らされていない不随意運動専門医3名が他覚症状としてVASで評価した．【結果】抗コリン剤未使用群では，自覚症状では，真薬27.2±19.8mm，偽薬49.7±7.2mm（P=0.006），他覚症状では，真薬82.2±25.9mm，偽薬141.9±30.9mm（P＜0.0001）と反応を認めた．抗コリン剤内服群では自覚症状では，真薬45.0±20.2mm，偽薬54.4±15.3mm（P＞0.05），他覚症状では，真薬152.7±32.2mm，偽薬147.0±20.9mm（P＞0.05）と有意差を認めなかった．【結論】抗コリン剤の長期使用によりコリン作動薬の作用が弱まる可能性がある．

P(4)-279
Arm levitationの臨床的多様性について

愛媛県立中央病院神経内科
鴨川賢二，奥田真也，松本雄志，冨田仁美，岡本憲省，奥田文悟

【目的】Arm levitation（AL）は脳血管障害や大脳皮質基底核変性症，進行性核上性麻痺（PSP）などで報告されているが，その症候学的検討は少ない．ALにおける上肢挙上パターンと随伴する臨床的特徴を検討することにより，ALの発現機序を明らかにする．【方法】不随意な上肢挙上を主徴とした異常運動（AL）を呈した7例（男性6例，女性1例）について，異常肢位の出現様式と随伴症候，経過，責任病巣を検討した．【結果】症例は脳梗塞3例，その他はCreutzfeldt-Jakob病（CJD），両側慢性硬膜下血腫（CSH），血管内悪性リンパ腫（IVL），PSPが1例ずつであった．片側性ALは5例で，両側性（非対称性）ALは2例で出現した．急性疾患では，病初期の不完全な覚醒状態において出現しやすい傾向があり，持続期間は数日～2か月程度であった．自発的上肢挙上は全例でみられ，6例で動作中の不随意な上肢挙上を伴っていた．下肢の挙上は認められなかった．3例は検者により誘導（指示）された挙上肢位を保持し続け，catalepsyやmotor persistenceとも類似していた．随伴症候は，hyperkinetic motor behavior3例，ジストニー肢位3例，立体認知覚障害2例，前頭葉徴候4例，鏡像運動1例であった．脳梗塞症例はいずれも中大脳動脈領域梗塞で，CJD，CSH，IVLではより広範囲の病巣を呈していた．PSPとCJD症例の脳血流SPECTでは前頭葉内側面と頭頂葉の血流が低下していた．【結論】ALの出現様式は多様であり，active abnormal postureだけでなく，passive abnormal postureも認められた．ALの発現には，motor vigilanceの低下や前頭葉脱抑制，頭頂葉性複合感覚障害などが関与している可能性が推測された．

P(4)-280
ヒト線条体GTPCHとTHの発達・老化に伴う変化とドーパ反応性ジストニア発症機序の関連

[1]順天堂東京江東高齢者医療センター脳神経内科，[2]サスカチワン大学，[3]ウィーン大学，[4]トロント大学
古川芳明[1]，Ali Rajput[2]，北見真喜子[1]，大泉英樹[1]，
Oleh Hornykiewicz[3]，Stephen Kish[4]

［目的］ドーパ反応性ジストニア（DRD）の多くはBiopterin（BP）生合成の律速酵素であるGTP cyclohydrolase Ⅰ（GTPCH）の遺伝子に変異を有しており，発症者の被殻ではGTPCH・BPの低下とともにチロシン水酸化酵素（TH）の著減が認められる（補酵素BPはTH蛋白質の安定化にも関与）．今回我々はヒト線条体GTPCHとTHの発達・老化による変化がDRDの症状発現に及ぼす影響を初めて検討した．［方法］神経学的な異常が認められず病理学的にも正常であった，生後1日目から103歳に至る剖検脳から得た被殻を用いて，GTPCH（n = 74）とTH（n = 56：一部報告済）蛋白質量をWesternで測定しBP（Neurology，1998）も含めて検討を行った．［結果］被殻のTH蛋白質は生後1日目から1歳まで増加（r = 0.86; p<0.001）し，その後14歳までプラトーとなり17歳から比較的緩やかに減少（r = −0.44; p<0.05）した．この発達・老化に伴う増減パターンはBPと同様であり，THとBPの間には正の相関（r = 0.61; p<0.001）が認められた．一方GTPCH蛋白質は生後1日目から28日目まで急激に増加（r = 0.91; p<0.005）し，その後14歳までプラトーとなり17歳から明らかな減少（r = −0.59; p<0.001）を示した．［結論］GTPCH-deficient DRDの発症には，好発年齢（1−14歳）における黒質線条体ドーパミンニューロン終末部THの正常な発達に伴う急激で大幅な機能低下が関与すると推測されているが，今回のヒト被殻GTPCH・TH蛋白質及びBPの検討からは否定的と思われた．DRD家系で認められる成人発症パーキンソニズムに関しては，加齢に伴う線条体GTPCH蛋白質・BP減少によるTH蛋白質の量と活性の低下両者の関与が示唆された．

P(4)-281
ハンチントン病患者における尾状核萎縮の画像的評価

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
古川迪子，三條伸夫，石橋　哲，大久保卓哉，石川欽也，水澤英洋

【目的】ハンチントン病の診断において，画像上の尾状核萎縮は特徴的であるが，病初期の症例では委縮の判断が困難な場合がある．今回，尾状核の萎縮の評価に適したMRI撮像条件，肉眼的な萎縮の評価と計測による評価の比較解析，画像上の尾状核委縮の程度と認知機能の関連を解析した．【方法】2003年4月から2012年11月の間に入院した患者のうち，遺伝子検索でhuntingtin遺伝子が陽性，あるいはハンチントン病の家族歴を有し舞踏病様不随意運動を呈す例をハンチントン病群（5例）とし，他の神経疾患（GBS 1例，CIDP 1例，脳梗塞 1例，健常者 2例）を対象群とした．各症例のMRI画像をZio Term 2009を用いてモニター表示し，それぞれT1強調画像・T2強調画像・FLAIR画像で尾状核が最大に描出される水平断の同じスライスレベルで尾状核の面積を計測し，肉眼的評価，認知機能検査（改訂長谷川式知能検査［HDS-R］，ウエクスラー成人知能検査［WAIS-Ⅲ］）の成績と比較解析した．【結果】ハンチントン病群では発症後早期の症例でも対象群と比較し平均値-1.5標準偏差以上の面積の低下を認め，罹病期間の長さ，あるいは認知機能検査の成績と尾状核委縮の程度に相関を認めた．尾状核の委縮の評価において撮像条件間での差は認めなかった．尾状核の委縮に対する，肉眼的な判断と計測上の結果には差異が認められなかったが，肉眼では水平断像と比較して，冠状断の方が委縮の判断が容易であった．【結論】ハンチントン病患者において罹病期間，認知機能低下と尾状核の萎縮の程度には相関が認められた．萎縮の評価に際しては，撮像条件で差は認められず，冠状断のほうが水平断より評価が容易であった．何らかの理由で遺伝子検索ができない舞踏病様不随意運動症例において，MRI冠状断像と 認知機能評価の両者を用いることは診断に有用な検査であることが示唆された．

P(4)-282
片側顔面痙攣における眼輪筋へのボツリヌス毒素治療の効果：合併症抑制の観点から

千葉大学大学院医学研究院神経内科学
三津間さつき，三澤園子，澁谷和幹，磯瀬沙希里，那須彩子，関口　縁，
岩井雄太，大森茂樹，別府美奈子，桑原　聡

【目的】片側顔面攣縮の治療では，効果・安全性の観点から，ボツリヌス毒素注射が第一選択とされる．しかし，長期間の反復注射は顔面麻痺を生じ，特に口角の下垂は治療上の大きな問題となりうる．眼輪筋のみへのボツリヌス毒素注射により口輪筋周囲の攣縮も抑制されるという報告に基づき，多数例において，眼輪筋のみへの治療の有効性及び口輪筋周囲の攣縮改善のメカニズムについて検討した．【方法】対象はボツリヌス毒素治療を眼輪筋のみに新規に導入した片側顔面痙攣62例（平均60歳，男性20例）とした．全例で治療前には口輪筋の攣縮を認めた．62例中36例で，治療前及び4週後に，眼輪筋の複合筋活動電位（CMAP）振幅，口輪筋の異常筋反応（AMR）等の電気生理学的評価を行った．【結果】62例中全例（100%）で眼輪筋周囲の攣縮改善が，37例（60%）で口輪筋周囲の攣縮改善が得られた．口輪筋周囲の攣縮改善群は非改善群と比較し，罹病期間が短い傾向を認めた．初回の眼輪筋周囲の注射導入から口輪筋周囲への注射導入までの平均期間は改善群で平均7.6ヶ月，非改善群で平均4.2ヶ月と有意差を認めた．眼輪筋のCMAP振幅は治療後に有意に低下したが，口輪筋のCMAP振幅は有意な変化を認めなかった．しかし，改善群で口輪筋のAMR面積が減少する傾向を認めた．【結論】眼輪筋のみへの注射導入により半数以上の症例で口輪筋周囲にも攣縮の改善を認め，口輪筋周囲への注射導入までの期間を延長できた．口輪筋で記録されるCMAP振幅は有意な変化はないにも関わらずAMR面積が減少することから，口輪筋周囲の攣縮改善のメカニズムに顔面神経核の興奮性低下が存在する可能性が考えられた．眼輪筋周囲へのボツリヌス毒素注射による口輪筋の攣縮改善の所見に注目することは，下顔面筋への投与開始の遅延・投与量の抑制につながり，口角下垂等の下顔面筋麻痺の合併症を抑制できる可能性がある．

P(4)-283
痙性斜頚に対するボツリヌス毒素長期治療と寛解症例の検討

近畿大学医学部堺病院神経内科
阪本　光，平野牧人，上野周一，中村雄作

【目的】痙性斜頚に対するボツリヌス毒素治療が保険適応になって約10数年が経過するが，その長期治療成績についての報告は少なく，寛解に至る要因についても不明である．今回，当院における痙性斜頸のボツリヌス毒素長期治療成績を検討し，寛解例についてさらなる検討を加えた．【方法】当院にてボツリヌス毒素治療を行った痙性斜頸患者の治療成績や症例データについてretrospectiveに検討した．【結果】平成11年8月より平成23年12月までにボツリヌス毒素治療を行った痙性斜頸患者99名（男性47名，女性52名）を対象とした．治療予後は，寛解24名（25%），治療継続37名（37%），自己中断21名（21%）であった．寛解症例群と治療継続症例群および自己中断症例群を比較した．平均年齢は寛解症例群で41.9歳，治療継続症例群50.7歳，自己中断症例群57.0歳，平均罹病期間は寛解症例群で約1.3年，治療継続症例群では約6.2年，自己中断症例群では約4.8年，平均治療回数は寛解症例群で約6.9回，治療継続症例群では約15.8回，自己中断症例群では約5.3回であった．治療開始時のTsui重症度平均点数は寛解症例群10.8，継続症例群10.7，自己中断症例群8.8であった．【結論】当院では寛解が約25%認められた．海外の報告では治療寛解に至る症例は数%で，当院での寛解率は比較的良好であった．寛解症例の特徴は，急性発症，罹病期間1年以内の症例が多く男女差はなかった．治療3回までで有効性を示し，平均6回で治療が終了することが多かった．ボツリヌス毒素治療により寛解率は向上すると考えられ，早期治療が重要と考えられた．

P(4)-284
手内筋拘縮のボツリヌス治療

[1]国立精神・神経医療研究センター神経内科，[2]徳島大学神経内科
坂本　崇[1]，村田美穂[1]，梶　龍兒[2]

【目的】上肢痙縮の一型に握りこぶし状変形がある．前腕手指屈筋群（深・浅指屈筋）へのボツリヌス注射が推奨されているが，それだけでは手指の屈曲変形を改善できない場合があり，手内筋（掌側骨間筋，虫様筋）拘縮を合併しているものとしてその治療が必要となる．手内筋拘縮のボツリヌス治療について検討する．【方法】対象は一側の握りこぶし状変形・手指屈曲拘縮を来した患者6名（男性2名，女性4名，平均70歳），原疾患は脳血管障害3名，パーキンソン病1名，多系統萎縮症 1名，皮質基底核変性症1名．全例前腕屈筋群に250単位まで施注しても改善なかった．治療対象を手内筋に切り替えてボツリヌス注射を繰り返す．自他動的に手指を伸展させるリハビリテーションは継続して併用する．【結果】手内筋への投与により，全例で手指関節の屈曲拘縮が改善した．効果出現までの平均の積算投与量は400単位だった．脳血管障害患者2名は食器具や筆記具を持てるようになった．その他の4名もADLの改善が得られ，多系統萎縮症・皮質基底核変性症患者では手掌への爪の食い込みによる潰瘍形成の治療に有効であった．【結論】手指の屈曲拘縮を伴う握りこぶし状変形に対しては，積極的に手内筋のボツリヌス治療を検討すべきである．症状の程度によって改善の程度は異なるが，機能回復のみならず保清・整容に対しても有効と考えられる．